

Ergebnisbericht (gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V.
Förderkennzeichen:	01VSF23007
Akronym:	LL-PädNTx
Projekttitel:	S3 Leitlinie Immunsuppression nach Nierentransplantation bei Kindern
Autorinnen und Autoren:	Prof. Dr. med. Lars Pape
Förderzeitraum:	01.01.2024 – 31.12.2025
Ansprechpartner:	Prof. Dr. med. Lars Pape Universitätsklinikum Essen Abteilung für Pädiatrie II Hufelandstraße 55 45147 Essen Mail: lars.pape@uk-essen.de

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt LL-PädNTx wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23007 gefördert.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die immunsuppressive Therapie bei Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation (NTx) wird in den verschiedenen Zentren in Deutschland heterogen durchgeführt und ist oft nicht evidenzbasiert. Neuere Empfehlungen, die eine individualisierte Immunsuppression mit anderen, neueren Immunsuppressiva vorsehen, werden oft noch nicht berücksichtigt. Dies führt zu einer verkürzten Transplantatüberlebenszeit und dazu, dass Kinder nach NTx schneller wieder dialysiert werden müssen, was auch die langfristige Überlebenszeit der Patient:innen verkürzt. Bislang gibt es in Deutschland nur orientierende Empfehlungen zur Immunsuppression, die vor mehr als 10 Jahren von der Transplantationsarbeitsgruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie erarbeitet wurden und Empfehlungen enthalten, die nicht evidenzbasiert sind und nicht mehr dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen.

Methodik: Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)-Regelwerk (Version 2.2, 2025)⁽¹⁾. Die Entwicklung erfolgte in folgenden Schritten: (1) Bildung der Leitliniengruppe bestehend aus Vertreter:innen der relevanten medizinischen Gesellschaften, medizinische Expert:innen und Vertreter:innen von Patient:innen. (2) Entwicklung von Forschungsfragen nach dem PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) -Schema für evidenzbasierte Empfehlungen. (3) Entwicklung eines Reviewprotokolls, systematische Literaturrecherche, Studienauswahl, Datenextraktion, kritische Bewertung relevanter Studien und Evidenzsynthese. (4) Bewertung des Vertrauens in die Evidenz und Erstellung von EtD (Evidence-to-Decision)-Tabellen zur Unterstützung der strukturierten und transparenten Entscheidungsfindung. (5) Formulierung von Empfehlungen sowie Empfehlungsgraden. (6) Konsentierung und Graduierung der Empfehlungen durch die Leitliniengruppe. Die Leitlinie wurde in Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern sowie Patientenvertretern erstellt.

Ergebnisse: Das Ergebnis des Projektes ist die S3 Leitlinie „Immunsuppression nach Nierentransplantation bei Kindern“. Sie stellt sowohl die erste deutsche als auch die erste internationale evidenzbasierte Handlungsempfehlung für die immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter dar. Die Leitlinie bietet Empfehlungen für Diagnostik und Therapie. Dadurch wird den an der Patientenversorgung beteiligten Ärzten und Therapeuten eine klare Orientierung gegeben. Neben der Leitlinien-Langversion wurde eine Kurzversion und eine Patientenversion erstellt.

Diskussion: Es wird erwartet, dass die verbesserte Versorgung, die durch diese S3 Leitlinie erreicht werden kann, die Aussichten hinsichtlich einer längerfristigen Überlebenszeit der Patient:innen verbessert. Verkürzte Transplantatüberlebenszeiten und die daraus resultierenden vermehrten Dialysen können vermieden oder zumindest reduziert werden. Dies trägt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patient:innen bei.

Schlagworte: Nierentransplantation, Immunsuppression, Kinder, Jugendliche, Diagnostik, Therapie

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	4
II	Abbildungsverzeichnis	4
III	Tabellenverzeichnis	4
1	Projektziele	5
1.1	Hintergrund	5
1.2	Zielsetzung	5
1.3	Adressaten	6
2	Projektdurchführung	6
2.1	Projektbeteiligte	6
2.2	Beschreibung/ Darstellung des Projekts	9
2.3	Beschreibung Ablauf des Projekts	10
2.4	Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen	12
3	Methodik	12
3.1	Interessenskonfliktmanagement	12
3.2	Formulierung von klinisch relevanten Fragestellungen und Priorisierung von Endpunkten	13
3.3	Systematische Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz	14
3.4	Kritische Bewertung der Evidenz und Erstellung von EtD-Tabellen	16
3.5	Strukturierte Konsensusfindung	18
4	Projektergebnisse	19
5	Diskussion der Projektergebnisse	20
6	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung	20
7	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	21
IV	Literaturverzeichnis	21
V	Anlagen	23

I Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CoE	Certainty of Evidence
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
DSAs	spenderspezifische Antikörper
DTG	Deutsche Transplantationsgesellschaft
ERKNet	European Reference Network für seltene Nierenerkrankungen
ESPN	European Society for Paediatric Nephrology
EtD	Evidence-to-Decision
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GPN	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IPTA	International Pediatric Transplant Association
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
KQ	Key Question
NIH	National Institutes of Health
NTx	Nierentransplantation
OR	Odds Ratio
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SoF	Zusammenfassungstabelle

II Abbildungsverzeichnis

Nicht zutreffend.

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe.....	7
Tabelle 2: Methodische und administrative Begleitung	8
Tabelle 3: Überblick Projektablauf anhand der Meilensteine	11
Tabelle 4: Zweistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen.....	18
Tabelle 5: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen	19
Tabelle 6: Festlegung der Stärke des Konsenses	19

1 Projektziele

1.1 Hintergrund

Die immunsuppressive Therapie bei Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation (NTx) wird in Deutschland in den unterschiedlichen Zentren heterogen und häufig nicht evidenzbasiert durchgeführt. Neuere Empfehlungen, die eine individualisierte Immunsuppression mit unterschiedlichen, neueren Immunsuppressiva vorsehen, finden häufig noch keine Beachtung. Dies bedingt ein verkürztes Transplantatüberleben und führt dazu, dass Kinder nach NTx schneller wieder dialysepflichtig werden und auch das Langzeitpatientenüberleben hierdurch verkürzt ist.

Bislang gibt es in Deutschland nur orientierende Empfehlungen zur Immunsuppression, die vor mehr als 10 Jahren von der Transplantationsarbeitsgruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie erarbeitet wurden und Empfehlungen enthalten, die nicht evidenzbasiert sind und nicht mehr dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen.

Durch eine Leitlinie Immunsuppression nach pädiatrischer NTx könnten das Transplantat und langfristig das Patientenüberleben signifikant verbessert werden. Dies würde hohe Dialysekosten einsparen und die Lebensqualität verbessern. Ein langes Transplantatüberleben ist aber gerade bei Kindern und Jugendlichen besonders wichtig, da sie aufgrund ihres geringen Lebensalters eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Re-NTx haben.

Diese Leitlinie stellt sowohl die erste deutsche als auch die erste evidenzbasierte Handlungsempfehlung für die immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter dar. Die Leitlinie wurde in Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern sowie Patientenvertretern erstellt und kann als Basis für internationale Leitlinien dienen.

1.2 Zielsetzung

Diese Leitlinie wurde entwickelt, um die Diagnostik, Therapie und Prävention für Betroffene Kinder und Jugendliche nach Nierentransplantation in Deutschland zu verbessern und zu vereinheitlichen, mit dem Ziel, das Patienten- und Transplantatüberleben sowie die Lebensqualität zu verbessern (langsameren Verlust der Transplantatfunktion, reduzierte Anzahl an akuten, biopsiebestätigten Abstoßungen, reduzierter Transplantatverlust, Reduktion von Nebenwirkungen / Infektionen / Tumoren nach NTx sowie Reduktion des Auftretens von deNovo DSAs).

Die S3-Leitlinie bietet evidenzbasierte Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie. Dadurch wird den an der Patientenversorgung beteiligten Ärzten und Therapeuten eine klare Orientierung gegeben. Es wird erwartet, dass die verbesserte Versorgung, die durch diese S3 Leitlinie erreicht werden kann, die Aussichten hinsichtlich einer längerfristigen Überlebenszeit der Patient:innen verbessert. Verkürzte Transplantatsüberlebenszeiten und die daraus resultierenden vermehrten Dialysen können vermieden oder zumindest reduziert werden. Langfristig kann die Leitlinie zum Erhalt der Organfunktionen und zur Verbesserung der Lebensqualität der Patient:innen beitragen.

Im Rahmen der Erstellung der Leitlinie haben sich neue Kooperationen und eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit der beteiligten Behandler sowohl auf nationaler wie auch auf internationaler Ebene ergeben. Durch die Forschungsfragen konnten bereits neue Studien initiiert werden.

1.3 Adressaten

Patienten

Die Zielpopulation sind Kinder und Jugendliche nach einer pädiatrischen Nierentransplantation, sowie deren Eltern und Angehörige. Sie können sich an der S3-Leitlinie und den Diagnose- und Therapieempfehlungen orientieren und erhalten Sicherheit.

Fachbereiche

Die Adressaten der Leitlinie umfassen Fachärzte für Pädiatrie sowie Ärzte aus dem pädiatrischen Bereich der Nephrologie sowie Transplantationsmediziner, die Kinder und Jugendliche nach einer pädiatrischen Nierentransplantation behandeln. Zudem dient die Leitlinie auch als Informationsquelle für an der Versorgung beteiligte Personengruppen wie z.B. Psychologen, Sozialarbeitern, Pflegenden und anderen Gesundheitsberufen, die mit der Betreuung der Patient:innen befassen, insbesondere auch Selbsthilfegruppen.

2 Projektdurchführung

2.1 Projektbeteiligte

Die Empfehlungen und die Inhalte wurden gemeinsam mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern entwickelt. Die deutschen ärztlichen Experten sind aus der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie. Dazu kamen europäische Experten aus der Arbeitsgruppe Nierentransplantation der European Society of Paediatric Nephrology. Die Leitlinie wurde außerdem unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern erstellt, die von Bundesverband Niere ausgewählt wurden.

Bei der Erstellung wurde die Leitlinie durch die AWMF-Leitlinienberaterin methodisch begleitet. Das Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Universität für Weiterbildung Krems, Österreich („Cochrane Austria“), führte die Evidenzrecherchen durch und begleitete methodisch den Leitlinienprozess bis zur Formulierung der Empfehlungen. Die GPN begleitete die Leitlinienerstellung administrativ und koordinierend. Im Folgenden sind alle Beteiligten aufgelistet.

Leitlinienkoordinator/Ansprechpartner

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. med. Lars Pape, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Pädiatrie II, lars.pape@uk-essen.de

Leitliniensekretariat:

Dr. Stefanie Jeruschke, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Kinderheilkunde II,
stefanie.jeruschke@uk-essen.de

Beteiligte medizinische Fachgesellschaften/Organisationen

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe

Vertreter	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Lutz Weber	GPN	01.01.2024-31.12.2025
PD Dr. Christian Patry	GPN	01.01.2024-31.12.2025
PD Dr. Nele Kanzelmeyer	GPN	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Mario Schiffer	DGfN	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Jun Oh	GPN	01.01.2024-31.12.2025
Dr. Raphael Schild	GPN	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Mario Schiffer	DTG	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Thurid-Ahlenstiel-Grunow	DTG	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Burkhard Toenshoff	DTG	01.01.2024-31.12.2025
Dr. Jan Dudley	ESPN	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Bora Gulhan	ESPN	01.01.2024-31.12.2025
Svitlana Fomina	Kindernefrologin	01.01.2024-31.12.2025
Mercedes Loez Gonzalez	Kindernefrologin	01.01.2024-31.12.2025
Evgenia Preka	IPTA	01.01.2024-31.12.2025
Stephen Marks	IPTA	01.01.2024-31.12.2025
Marlies Cornelissen	ESPN	01.01.2024-31.12.2025
Andreea-Liana Bot Rachisan	Kindernefrologin	01.01.2024-31.12.2025
Britta Höcker	Kindernefrologin	01.01.2024-31.12.2025
Anette Melk	Kindernefrologin	01.01.2024-31.12.2025
Agnieszka Prytula	ESPN	01.01.2024-31.12.2025
Lukasz Obrycki	Kindernefrologe	01.01.2024-31.12.2025
Diletta Torres	Kindernefrologin	01.01.2024-31.12.2025
Julien Hogan	IPTA	01.01.2024-31.12.2025
Carl Grabitz	Kindernefrologe	01.01.2024-31.12.2025

Vertreter	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Fabian Eibensteiner	Kidernephrologe	01.01.2024-31.12.2025
Zainab Arslan	Kidernephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Susanne Rieger	Kidernephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Tomas Seeman	Kidernephrologe	01.01.2024-31.12.2025
Sara Testa	Kidernephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Nina Battelino	Kidernephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Marco Busutti	Kidernephrologe	01.01.2024-31.12.2025
Antonia Bouts	Kidernephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Elisabeth Cornelissen	Kidernephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Huib De Jong	Kidernephrologe	01.01.2024-31.12.2025
Gregor Novljan	Kidernephrologe	01.01.2024-31.12.2025
Raffaella Labbadia	Kidernephrologin	01.01.2024-31.12.2025

Patient*innen-/Bürger*innenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern entwickelt. Herr Uwe Kort (Bundesverband Niere) hatte Stimmrecht und war vom 01.01.2024 bis zum 31.12.2025 an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

Methodische Begleitung

Die AWMF-Leitlinienberaterin leistete während der Leitlinienentwicklung methodische Unterstützung. Das Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Universität für Weiterbildung Krems, Österreich, führte die Evidenzrecherche durch und leistete während des gesamten Leitlinienentwicklungsprozesses bis zur Formulierung der Empfehlungen methodische Unterstützung.

Tabelle 2: Methodische und administrative Begleitung

Vertreter	Funktion / Organisation	Zeitraum
Dr. Monika Nothacker	Methodische Unterstützung, AWMF	01.01.2024-31.12.2025
Dr. Isabel Moser	Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems	01.01.2024-31.12.2025
Assoz. Prof. Mag. Isolde Sommer, PhD	Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems	01.01.2024-31.12.2025
Dr. Andreea Dobrescu, PhD	Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems	01.01.2024-31.12.2025

Vertreter	Funktion / Organisation	Zeitraum
Dr. Brigitte Piso	Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems	01.01.2024-31.12.2025
Anna Gruber	Evidenzrecherche, Ärztin UK Essen	01.01.2024-31.12.2025

2.2 Beschreibung/ Darstellung des Projekts

Mehr als 8.500 Menschen stehen in Deutschland auf der Warteliste für eine Organtransplantation. Im Jahr 2021 warteten allein 2.653 Patientinnen und Patienten auf die Übertragung einer Niere, davon 3,8 Prozent Kinder. Das transplantierte Organ trägt wesentlich zur Lebensverlängerung bei und je gesünder es ist, umso geringer ist auch der Bedarf an ergänzenden Therapien wie der Dialyse. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen verringert die Dialyse die Lebenserwartung und -qualität nach einer Organspende deutlich. Daher ist es hier besonders notwendig, ein Transplantatversagen durch Abstoßungsreaktionen des Körpers zu verhindern. Aktuell bestehen in Deutschland nur allgemeine Empfehlungen zu einer solchen immunsuppressiven Therapie bei Kindern nach Nierentransplantation. Diese beruhen aber nicht auf wissenschaftlichen Nachweisen und stellen nicht den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung dar.

Um diese Lücke zu schließen, wurde im Projekt LL-PädNTx eine neue S3-Leitlinie zur Immunsuppression nach pädiatrischer Nierentransplantation entwickelt. Ziel ist, die Funktionsfähigkeit des Transplantats und damit auch die Lebensdauer der Betroffenen zu verlängern. Nach einer umfassenden Literaturrecherche zu Schlüsselfragen der Transplantationstherapie formulierte das Team Empfehlungen für die Leitlinie. Patientinnen und Patienten sowie Fachärztinnen und Fachärzte für pädiatrische Nephrologie entwickelten daraus in mehreren Konsensuskonferenzen die endgültige Fassung für die neue Leitlinie. Zusätzlich wurde eine laienverständliche Version der Leitlinie mit einem besonderen Fokus auf den Alltag der Betroffenen erstellt. Das Projekt wurde für zwei Jahre mit insgesamt 164.000 Euro gefördert.

Das Projekt zur Erstellung dieser S3-Leitlinie fokussiert sich auf die Entwicklung einer evidenzbasierten Grundlage, um die Diagnostik und Therapie für Patient:innen im Kinder- und Jugendalter nach pädiatrischer NTx im ambulanten und stationären Bereich zu verbessern und zu vereinheitlichen. Die neue Leitlinie soll dabei helfen, nach einer Nierentransplantation das übertragene Organ länger gesund zu erhalten und damit auch das Leben junger Menschen langfristig zu schützen. Das würde die Lebensqualität der Betroffenen deutlich verbessern. Zudem ließen sich Dialysekosten einsparen.

Die S3-Leitlinie bietet Empfehlungen für Diagnostik und Therapie. Dadurch wird den an der Patientenversorgung beteiligten Ärzten und Therapeuten eine klare Orientierung gegeben, welche Maßnahmen zu welchem Zeitpunkt indiziert sind. Es wird erwartet, dass die verbesserte Versorgung im ambulanten und stationären Bereich, die durch diese Leitlinie erreicht werden kann, die Aussichten hinsichtlich einer längerfristigen Überlebenszeit der Patient:innen verbessert. Verkürzte Transplantatüberlebenszeiten und die daraus resultierenden Dialysen können vermieden oder zumindest reduziert werden. Dies trägt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patient:innen bei.

Die Adressaten der Leitlinie umfassen Fachärzte für Pädiatrie sowie Ärzte aus dem pädiatrischen Bereich der Nephrologie sowie Transplantationsmediziner, die Kinder und Jugendliche nach einer pädiatrischen Nierentransplantation behandeln. Die Zielpopulation sind Kinder und Jugendliche nach einer pädiatrischen Nierentransplantation, sowie deren Eltern und Angehörige. Patient:innen, sowie deren Eltern und Angehörige können sich an der S3-Leitlinie und den Diagnose- und Therapieempfehlungen orientieren und erhalten Sicherheit. Zudem dient die Leitlinie auch als Informationsquelle für an der Versorgung beteiligte Personengruppen wie z.B. Psychologen und andere Gesundheitsberufe, die mit der Betreuung der Patient:innen befassen, insbesondere auch für Selbsthilfegruppen.

Diese Leitlinie stellt sowohl die erste deutsche als auch die erste evidenzbasierte Handlungsempfehlung für die immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter dar. Die Leitlinie wurde in Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern sowie Patientenvertretern erstellt und wird sowohl national als auch international implementiert. Insgesamt beteiligten sich 39 Experten und Patientenvertreter aus verschiedenen Ländern und 6 Fachgesellschaften und Organisationen an der Erstellung dieser Leitlinie.

2.3 Beschreibung Ablauf des Projekts

Die Erstellung der Leitlinie erfolgt gemäß AWMF-Regelwerk für S3-Leitlinien sowie unter Zuhilfenahme des GRADE-Systems. Als Evidenzbasierung dienen die Ergebnisse eines systematischen Reviews, der für diese Leitlinie gemäß Cochrane-Methodik erstellt wird. Die Auswahl der zu bearbeitenden Fragestellungen und patientenrelevanten Endpunkte erfolgt zu Beginn des Projekts durch die multidisziplinäre Leitliniengruppe, die auch Patientenvertreter einschließt. Die Ergebnisse werden in Form von Evidenztabelle inkl. Beurteilung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nach GRADE dargestellt.

Zu Beginn der Leitlinienarbeit wurden Fachgesellschaften und Experten für die Erstellung der Leitlinie rekrutiert, entsprechende Mandate eingeholt und die Steuerungsgruppe etabliert. Am 08.12.2023 fand ein Kick-Off Meeting mit der internationalen Leitlinien-Gruppe statt. Es wurde die für die Leitlinien-Arbeit wichtige wissenschaftliche Methodik von Dr. Monika Nothacker, AWMF-Leitlinienberaterin, und von Frau Assoz. Prof. Mag. Isolde Sommer, Evidenzrecherche Universität für Weiterbildung Krems, erläutert.

Die Leitliniengruppe teilte sich in 6 Arbeitsgruppen auf, die bis Mai 2024 in online Meetings mit Unterstützung von Frau Sommer Hintergrundinhalte und 5 PICO-Fragen erarbeiteten.

In der Auftaktsitzung am 17. Januar 2024 wurde die Vollständigkeit der Leitliniengruppe festgestellt und das Management der Interessenskonflikte vorgestellt. Die erarbeiteten PICO-Fragen wurden in der Gesamtgruppe diskutiert und ein online Outcome-Ranking im Delphi-Verfahren wurde in Vorbereitung auf die Evidenzrecherche durchgeführt. Die finalen PICO-Fragen wurden verabschiedet.

Auf Basis der PICO-Fragen führte die Universität für Weiterbildung Krems anschließend die Evidenzrecherche durch. Nach erfolgter systematischer Literaturrecherche wurden die Studien dual selektiert, das Bias Risiko der einzelnen Studien bewertet, „Summary of Findings“-Tabellen erstellt und das Vertrauen in die Evidenz für die sieben höchstgereihten Endpunkte pro Fragestellung nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)-Ansatz eingeschätzt. Die Evidenzrecherche wurde am 31.

Dezember 2024 abgeschlossen. Die Ergebnisse wurden in EtD-Tabellen bereitgestellt und den Experten vorgestellt.

Auf dieser Basis wurden von den Arbeitsgruppen Empfehlungen diskutiert und formuliert. Die Gesamtgruppe hatte die Möglichkeit, Anmerkungen zu diesen Vorschlägen einzubringen, die von den Gruppen in Vorbereitung auf das Konsensus Meeting nochmal geprüft und ggf. integriert wurden.

Die Abstimmung über die Empfehlungen erfolgte in Form einer hybrid durchgeführten, strukturierten Konsensuskonferenz nach dem Typ des National Institutes of Health (NIH-Typ) über zwei Tage am 11. und 12. April 2025. Anschließend wurden daraus die Leitliniendokumente erstellt. Die Leitlinie wurde im Juli 2025 vor der finalen Verabschiedung einer externen Begutachtung unterzogen. Die endgültige Version der deutschen Leitlinie wurde im Zeitraum vom 15.08.2025 bis 12.09.2025 durch die deutschsprachigen Fachgesellschaften und Organisationen verabschiedet.

Tabelle 3: Überblick Projektablauf anhand der Meilensteine

Nr.	Meilenstein	Datum	Datum
		Soll	Erledigt
1	Datenschutzkonzept liegt vor	31.01.2024	31.01.2024
2	Kooperationsvereinbarung geschlossen	31.01.2024	31.01.2024
3	Leitliniengruppe etabliert: Arbeitsgruppen gebildet	31.01.2024	31.01.2024
4	Steuerungsgruppe etabliert	31.01.2024	31.01.2024
5	Kick-off-Meeting hat stattgefunden	31.01.2024	08.12.2023
6	PICO-Fragen vorläufig formuliert	31.05.2024	31.05.2024
7	Auftaktsitzung hat stattgefunden	31.05.2024	17.01.2024
8	Konsensusgruppe etabliert: Stimmrechte in Auftaktsitzung vergeben	31.05.2024	17.01.2024
9	Vorbereitungsphase abgeschlossen: PICO-Fragen verabschiedet	31.05.2024	17.01.2024
10	Evidenzrecherche begonnen	30.06.2024	01.02.2024
11	Onlinemeeting Besprechung erster Ergebnisse Evidenzrecherche	30.09.2024	03.05.2024
12	Evidenzrecherche abgeschlossen	31.12.2024	31.12.2024
13	Beginn Erstellung Leitlinie	01.01.2025	01.01.2025
14	Konsensusfindung begonnen	01.01.2025	01.01.2025
15	Konsensusmeeting hat stattgefunden	31.05.2025	11./12.04.2025
16	Konsensusfindung abgeschlossen	31.05.2025	31.05.2025

Nr.	Meilenstein	Datum	Datum
		Soll	Erledigt
17	Leitliniendokumente erstellt	30.07.2025	30.07.2025
18	Patientenleitlinie finalisiert	31.12.2025	31.12.2025
19	Leitlinie zur Publikation im AWMF-Register eingereicht	31.12.2025	31.12.2025

2.4 Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen

Keine bisherigen Erfahrungen, da keine Intervention im Sinne einer neuen Versorgungsform durchgeführt wurde. Die Implementierung der Leitlinie und ihrer Inhalte erfolgt nach der offiziellen Veröffentlichung. Details zur anschließenden Verwendung sind im Kapitel 6 beschrieben.

3 Methodik

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.2, 2025)⁽¹⁾.

Die Entwicklung der Leitlinie folgte den folgenden Schritten:

1. Bildung der Leitliniengruppe bestehend aus Vertreter:innen der relevanten medizinischen Gesellschaften, medizinischen Expert:innen und Vertreter:innen von Patient:innen.
2. Entwicklung von Forschungsfragen nach dem PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) -Schema für evidenzbasierte Empfehlungen.
3. Entwicklung eines Reviewprotokolls, systematische Literaturrecherche, Auswahl, Extraktion und Bewertung relevanter Studien.
4. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz und Erstellung von EtD (Evidence-to-Decision) -Tabellen zur Unterstützung der strukturierten und transparenten Entscheidungsfindung.
5. Formulierung von Empfehlungen sowie Empfehlungsgraden.
6. Konsentierung und Graduierung der Empfehlungen durch die Leitliniengruppe.

3.1 Interessenskonfliktmanagement

Die Angaben zu den Interessen wurden auf dem durch die AWMF eingerichteten Portal Interessenerklärung Online erhoben und von Prof. Lars Pape auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Die Interessen von Prof. Pape wurden von Frau Dr. Monika Nothacker bewertet. Kategorisierung der Interessenkonflikte: Ein geringer Interessenkonflikt bestand bei einzelnen Vorträgen, die von der pharmazeutischen Industrie finanziert wurden, die Immunsuppressiva herstellt. Ein geringer Interessenskonflikt führte zur Übernahme der Leitungsfunktion mit Zustimmung der Leitliniengruppe. Ein moderater Interessenkonflikt

bestand in der Tätigkeit als Experte in von der Industrie finanzierten Beiräten, der Verantwortung für von der Industrie finanzierte Studien oder der Beteiligung an einzelnen Unternehmen, die in der Leitlinie verwendete Immunsuppressiva herstellen. Ein hoher Interessenkonflikt wurde durch Eigentumsanteile, eine Beschäftigung in der Industrie und eine bedeutende Beteiligung definiert. Infolgedessen führte ein moderater Interessenkonflikt zu einer Stimmenthaltung. Ein hoher Interessenkonflikt hätte theoretisch zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung über das betreffende Thema geführt (wurde jedoch nicht festgestellt).

Zu den Schutzfaktoren, die zur Vermeidung von Verzerrungen durch Interessenkonflikte eingesetzt wurden, gehörten die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter Leitung eines neutralen Moderators der AWMF, die Diskussion über Interessen und den Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsensuskonferenz sowie eine öffentliche Konsultationsfassung.

Die Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten findet sich im Anhang des Leitlinienreports.

3.2 Formulierung von klinisch relevanten Fragestellungen und Priorisierung von Endpunkten

Es wurden mehreren Online-Sitzungen mit der Leitliniengruppe durchgeführt, um klinisch relevante Fragestellungen im PICO-Format für die Erstellung der Leitlinie zu formulieren. Insgesamt wurden fünf Forschungsfragen (Key Questions – KQs) erarbeitet.

1. Initiale immunsuppressive Therapie

KQ1: Wie wirksam und sicher sind verschiedene initiale immunsuppressive Therapieschemata bei Kindern zum Zeitpunkt der ersten Nierentransplantation im Vergleich zueinander?

KQ1a: Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter oder immunologischen Risiko?

2. Änderung des immunsuppressiven Schemas

KQ2: Wie wirksam und sicher ist die Änderung des immunsuppressiven Therapieschemas bei Kindern nach dem dritten Monat nach der ersten Nierentransplantation im Vergleich zu keiner Änderung des Schemas?

KQ2a: Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter oder immunologischen Risiko?

3. Steuerung/Dosierung der Immunsuppression

KQ3: Wie wirksam und sicher ist die Steuerung der Immunsuppression mithilfe neuer Methoden (z. B. AUC-Monitoring, Biomarker) im Vergleich zur herkömmlichen Steuerung (z. B. fixe Dosierung, Talspiegel-Monitoring) bei Kindern nach der ersten Nierentransplantation?

KQ3a: Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter oder vom immunologischen Risiko?

4. Protokollbiopsien

KQ4: Wie wirksam und sicher sind Protokollbiopsien bei Kindern nach der ersten Nierentransplantation im Vergleich zu keinen Protokollbiopsien oder indizierten Biopsien?

KQ4a: Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter oder immunologischen Risiko?

5. Interventionen basierend auf dem Nachweis von de-novo-donor-spezifischen HLA-Antikörpern (HLA-DSA)

KQ5: Wie wirksam und sicher sind Interventionen, die auf dem Nachweis von de-novo-HLA-DSA (mit oder ohne eingeschränkter Nierenfunktion) basieren, im Vergleich zu anderen Vorgehensweisen?

KQ5a: Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter oder immunologischen Risiko?

Priorisierung von Endpunkten (Outcomes)

Für diese Forschungsfragen reihete die Leitliniengruppe die Endpunkte nach ihrer Wichtigkeit auf einer Skala von 1 bis 9 (1 am unwichtigsten für die Entscheidungsfindung – 9 am wichtigsten für die Entscheidungsfindung). Diese Reihung wurde mittels dem Online-Umfrage-Tool Limesurvey⁽²⁾ in einem zweistufigen Delphi-Prozess durchgeführt. Folgende Endpunkte wurden als am wichtigsten für klinische Entscheidungsfindungen bewertet und in die Bewertung der Evidenzsicherheit einbezogen: Mortalität, Transplantatverlust, Funktion der transplantierten Niere (GFR), Inzidenz von schweren unerwünschten Ereignissen, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (gesamte Zahl, inklusive opportunistischen Infektionen), Inzidenz von opportunistischen Infektionen, Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen sowie Lebensqualität.

3.3 Systematische Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz

Systematische Recherche

Es wurde ein Reviewprotokoll zur Beantwortung der PICO-Fragen erstellt und dieses vorab auf der PROSPERO Plattform (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024536807>) registriert. Die systematische Übersichtsarbeit wurde gemäß der Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Leitlinie⁽³⁾ und dem Cochrane Handbuch für systematische Reviews⁽⁴⁾ durchgeführt.

Für jede PICO-Frage wurden vorab Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Anschließend führte eine erfahrene Informationsspezialistin am 16. April 2024 eine systematische Literatursuche in den Datenbanken Ovid MEDLINE, Embase.com (Elsevier), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) via the Cochrane Library, EuropePMC sowie Preprint Citation Index durch.

Dazu erstellte sie eine Suchstrategie mit einer Kombination aus Schlagwörtern und Freitextbegriffen. Zusätzlich wurden über die Leitliniengruppe medizinische Expert:innen in diesem Gebiet kontaktiert und manuell Referenzlisten von Reviews und relevanten Studien durchsucht, um zusätzliche Studien zu identifizieren.

Aufgrund der sehr niedrigen Evidenz für KQ5 (Interventionen basierend auf dem Nachweis von de-novo HLA-DSAs) wurden für diese Forschungsfrage zusätzlich unkontrollierte

Studiendesigns (einschließlich Fallstudien und Fallserien) einbezogen und am 22. Januar 2025 eine zusätzliche Suche durchgeführt, um Studien bei Erwachsenen (indirekte Evidenz) zu identifizieren. Diese zusätzliche Suche erfolgte unter Verwendung derselben Datenbanken wie oben beschrieben.

Auswahl der Evidenz

Zwei unabhängige Teammitglieder führten die Studienauswahl auf Titel- und Abstractebene auf Grundlage vorab definierter Ein- und Ausschlusskriterien durch. Zu Beginn führten alle beteiligten Teammitglieder eine Pilotphase mit 50 Referenzen auf Titel- und Abstractebene durch, um ein einheitliches Verständnis der Einschlusskriterien im Team zu gewährleisten. Konflikte bei der Studienauswahl wurden durch die Diskussion zwischen den beteiligten Teammitgliedern oder durch Konsultation eines dritten Teammitglieds gelöst. Wenn die verfügbaren Informationen nicht ausreichten, um über den Einschluss oder Ausschluss einer Studie zu entscheiden, wurde der Volltext heruntergeladen und die Entscheidung auf dieser Grundlage getroffen. Für alle in Titel- und Abstractebene eingeschlossenen Referenzen wurden Volltexte zur weiteren Beurteilung gesucht.

Nach einer Pilotphase mit fünf Referenzen führten zwei unabhängige Teammitglieder die Studienauswahl anhand der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Volltextebene durch. Studien wurden ausgeschlossen, wenn beide Teammitglieder übereinstimmend der Meinung waren, dass die Einschlusskriterien nicht erfüllt waren. Konflikte bei der Studienauswahl wurden durch die Diskussion zwischen den beteiligten Teammitgliedern oder durch Konsultation eines dritten Teammitglieds gelöst. Referenzen aller ausgeschlossenen Volltexte wurden gesammelt und nach Ausschlussgrund gruppiert.

Die Literatursuche erfolgte mithilfe der systematischen Übersichtssoftware DistillerSR⁽⁵⁾. Der Auswahlprozess ist in einem PRISMA Flussdiagramm, adaptiert nach Page et al., 2021⁽³⁾, abgebildet. Alle Suchergebnisse wurden in einer EndNote®-Datenbank⁽⁶⁾ dokumentiert.

Es wurde ein stufenweiser Ansatz zur Einbeziehung verschiedener Studientypen verwendet, um die bestverfügbare Evidenz zu identifizieren. Sowohl randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) als auch nicht-randomisierte kontrollierte Studien und kontrollierte Kohortenstudien wurden im Auswahlprozess berücksichtigt. Wenn zu einer Intervention mindestens ein RCT unsere priorisierten Endpunkte berichtete, wurden andere Studientypen – wie etwa Kohortenstudien – bei der Bewertung des Vertrauens der Evidenz für diesen Vergleich nicht weiter berücksichtigt. Wenn wir keine RCTs identifizieren konnten, wurden Kohortenstudien mit zeitgleichen Kontrollgruppen gegenüber solchen mit historischen Kontrollgruppen bevorzugt.

Relevante systematische Übersichtsarbeiten wurden während des Studienauswahlprozesses inkludiert. Bei der Durchsicht der Publikationen zeigte sich jedoch, dass die gefundenen Übersichtsarbeiten entweder weniger umfangreich in Bezug auf die Forschungsfragen waren⁽⁷⁻¹⁰⁾ oder Ergebnisse nicht getrennt entsprechend der Forschungsfragen präsentiert wurden^(11, 12), sodass die identifizierten systematische Übersichtsarbeiten nicht in der Evidenzsynthese berücksichtigt wurden.

Aufgrund von sehr niedriger Evidenz für KQ5 (Interventionen basierend auf dem Nachweis von de-novo HLA-DQA) wurden zusätzlich unkontrollierte Studien (inkl. Fallberichte und Fallserien) eingeschlossen.

Das Biasrisiko der eingeschlossenen RCTs wurde mit dem Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 2.0)⁽¹³⁾ beurteilt und Kohortenstudien mit dem Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)⁽¹⁴⁾ Tool. Fallberichte und -studien wurden mit der JBI Critical Appraisal Checklists for Case Reports bzw. Case Series bewertet⁽¹⁵⁾. Zwei unabhängige Teammitglieder führten die Bewertung des Biasrisikos für alle eingeschlossenen und berücksichtigten Studien durch, Konflikte wurden durch Diskussion oder durch Konsultation eines dritten Teammitglieds gelöst. Zur Gewährleistung der Transparenz wurden alle Entscheidungen dokumentiert. Die Entscheidungen des Biasrisikos wurde mit der Webapplikation robvis visualisiert⁽¹⁶⁾.

Relevante Daten wurden von allen eingeschlossenen und berücksichtigten Studien in standardisierte Extraktionstabellen extrahiert. Alle beteiligten Teammitglieder testeten diese in einer Pilotphase an zwei Studien, um eine einheitliche Datenextraktion zu gewährleisten. Ein Teammitglied extrahierte Studien- und Patient:innencharakteristika sowie Daten zu den priorisierten Endpunkten und ein zweites Teammitglied führte eine Qualitätskontrolle der Daten durch, um die Genauigkeit und Vollständigkeit zu prüfen. Konflikte zwischen den Gutachterinnen wurde durch Diskussion oder durch Einbeziehung eines dritten Teammitglieds gelöst. Relevante Daten beinhalteten Studiendesign, Sponsoring, Studienpopulation (Land, Alter, Geschlecht, immunologisches Basisrisiko), Interventionen, Kontrollgruppen und relevante Endpunkte (Definition der Ergebnisse, Rohdaten, absolute und relative Effektmaße, wie sie in den Studien berichtet wurden).

Da die eingeschlossenen Studien große Unterschiede aufwiesen (unterschiedliche immunsuppressive Schemata, unterschiedlich lange Follow-up-Zeiten) bzw. weniger als drei Studien für einen Vergleich vorlagen, wurden die Daten narrativ zusammengefasst und die Ergebnisse nach Vergleich und Endpunkten sortiert. Das Überleben der Patient:innen und das Transplantatüberleben wurde mittels Hazard Ratios (HR) und deren 95% Konfidenzintervalle (KI) berichtet. Wenn in den eingeschlossenen Studien keine HR angegeben waren, wurde die HR und deren Standardfehler anhand der berichteten Daten (Ergebnis des Log-Rank-Tests und Anzahl der Ereignisse in Interventions- und Kontrollgruppen) geschätzt. Wenn keine Ergebnisse eines Log-Rank-Tests vorlagen sowie bei anderen dichotomen Endpunkten wurden die Daten als Odds Ratio (OR) und 95 % KI berichtet, basierend auf der Anzahl an Ereignissen und der Zahl der Studienteilnehmer:innen unter Verwendung der Rohdaten im Sinne eines Intention-to-Treat-(ITT)-Ansatzes. Die Funktion der transplantierten Niere, gemessen als glomeruläre Filtrationsrate (GFR), wurde als Mittelwert, Standardabweichung und mittlere Differenz mit 95 %-KI zwischen den Gruppen angegeben. Wenn in den Studien keine Effektmaße berichtet wurden, wurde die entsprechenden Berechnungen mit der Statistiksoftware R durchgeführt⁽¹⁷⁾. Die Ergebnisse von in den Studien berichteten Subgruppen sind gemeinsam mit den Gesamtergebnissen tabellarisch angeführt.

Zusätzlich wurde eine Evidence Map erstellt, um die Evidenz pro Vergleich und Endpunkt darzustellen. Dabei wurden alle eingeschlossenen Studiendesigns berücksichtigt, außer Kohortenstudien mit historischen Kontrollgruppen, die keine zusätzlichen Endpunkte berichteten.

3.4 Kritische Bewertung der Evidenz und Erstellung von EtD-Tabellen

Das Vertrauen in die Evidenz (Certainty of Evidence – CoE) wurde entsprechend der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) - Methode⁽¹⁸⁾

bewertet. Es wurde das Online-Tool GRADEpro (<https://www.gradepro.org/>) verwendet, um Evidenztabellen (Summary of Findings Tabellen – SoF Tabellen) für jeden Vergleich innerhalb der Forschungsfragen zu erstellen⁽¹⁹⁾.

In der GRADE-Bewertung wurden fünf Domänen berücksichtigt, um die CoE für jeden Endpunkt abschätzen zu können: Bias-Risiko, Ungenauigkeit (entsprechend der Konfidenzintervall-Methode), Inkonsistenz (d. h. Unterschiede in den Effektschätzungen zwischen Studien, die denselben Vergleich untersucht haben), Indirektheit (d. h. Unterschiede bei den Patientenmerkmalen, unterschiedliche [Co-]Interventionen, unterschiedliches Ausmaß, in dem die interessierende Intervention optimal durchgeführt wird, unterschiedliche Vergleichsgruppe und Unterschiede bei der Messung der Ergebnisse) und Publikationsbias.

Es wurde der Grad an Ungenauigkeit mit der Konfidenzintervall-Methode⁽²⁰⁾ bestimmt. Dafür wurden vor der GRADE-Bewertung Grenzwerte für relevanten Nutzen bzw. Schaden für Unterschiede zwischen den Gruppen festgelegt und mit der Leitliniengruppe besprochen. Kreuzt das 95% Konfidenzintervall eines Ergebnisses eine bzw. zwei der Grenzen erfolgte eine Herunterstufung aufgrund von Ungenauigkeit um ein bzw. zwei Stufen. Nur wenn keine Effektmaße und 95% Konfidenzintervalle bestimmt werden konnten, wurde die Anzahl an Teilnehmer:innen/Ereignissen berücksichtigt, um den Grad an Ungenauigkeit zu bestimmen.

Jeweils ein Teammitglied bewertete die CoE und eine zweite Person kontrollierte alle Entscheidungen auf Nachvollziehbarkeit, Konsistenz und Vollständigkeit. Konflikte wurden durch Diskussion oder durch Hinzuziehen eines dritten Teammitglieds gelöst. Für jede Domäne des GRADE-Ansatzes wurde das Vertrauen in die Evidenz bei schwerwiegenden Bedenken um eine Stufe und bei sehr schwerwiegenden Bedenken um zwei Stufen gesenkt. Daraus ergab sich für jeden bewerteten Endpunkt eine Gesamtbewertung der CoE als hoch, moderat, niedrig oder sehr niedrig. Berücksichtigt wurden für die Bewertung der CoE das jeweils beste verfügbare Studiendesign, Ergebnisse aus anderen Studiendesigns wurden in den Fußnoten der SoF Tabellen berichtet. Erklärungen zur Bewertung des CoE sind ebenfalls in den Fußnoten angeführt. Die SoF Tabellen sind im Anhang des Leitlinienreports zu finden.

Die SoF Tabellen wurden in Evidenz-zur-Entscheidungs-Tabellen (Evidence-to-Decision – EtD Tabellen) eingefügt und der Leitliniengruppe vorgelegt, um einen strukturierten und transparenten Prozess der Entscheidungsfindung und Entwicklung der Empfehlungen zu unterstützen. Ins EtD Rahmenwerk fließt nicht nur die Evidenz zu Nutzen und Schaden von Interventionen ein, sondern auch Faktoren wie „Nutzen-Schaden-Abwägung“, „Akzeptanz“, „Präferenzen von Patient:innen“, „Umsetzbarkeit“, oder „Gerechtigkeit im Gesundheitswesen“ werden berücksichtigt.

Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken jeder möglichen Intervention sorgfältig gegeneinander abgewogen. Dabei flossen nicht nur die Erfahrungen der behandelnden Fachpersonen, sondern auch die Perspektiven des Vertreters von Patient:innen in die Entscheidungsfindung ein.

In der ausgearbeiteten Leitlinie ist jede Empfehlung mit der zugrunde liegenden Evidenz verknüpft.

3.5 Strukturierte Konsensusfindung

Die Abstimmung über die Empfehlungen erfolgte in Form einer strukturierten Konsensuskonferenz im NIH-Typ über zwei Tage am 11. und 12. April 2025 unter neutraler Moderation durch Dr. Monika Nothacker von der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Die Konsensuskonferenz im NIH-Typ beinhaltet die Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum durch die Arbeitsgruppen, Gelegenheit für Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen, Abstimmung der Empfehlungen und ggf. Änderungsanträge, und bei Bedarf: Diskussion, Erarbeitung von Alternativvorschlägen und endgültige Abstimmung. Die zu verabschiedenden Empfehlungsvorschläge wurden vorab in PICO-Fragen bezogenen Arbeitsgruppen erarbeitet. Die an der Leitlinie beteiligten Experten haben vor Ort bzw. online an der Konsensuskonferenz teilgenommen.

Die Teilnehmer wurden zu Beginn der Konferenz in die Technik der strukturierten Konsensusfindung eingewiesen. Anschließend erfolgte die Darstellung der systematischen Literaturrecherche durch einen Methodiker der Universität für Weiterbildung Krems. Jedem Teilnehmer wurde eine Kopie der vorgeschlagenen Empfehlungen inkl. Hintergrundinformationen aus den EtD-Tabellen, zur Verfügung gestellt. Im Rahmen des Leitlinienmeetings wurden die zu konsentierenden Empfehlungen von den jeweiligen Arbeitsgruppen präsentiert und gemeinsam mit der Leitliniengruppe besprochen. Kommentare bzw. Änderungen wurden diskutiert und ggf. in die vorgeschlagene Empfehlung integriert. Die Abstimmung über die ggf. angepasste Empfehlung erfolgte anschließend empfehlungsweise mit Hilfe des Onlineabstimmungstools Lama Poll. Dazu wurde den Teilnehmenden live ein QRCode für die entsprechenden Abstimmung eingeblendet. Die Teilnehmenden konnten über ihren Namen an der Abstimmung teilnehmen. Wurden sie aufgrund ihres Interessenkonfliktes von der Abstimmung ausgeschlossen, konnten sie nicht abstimmen. Der Name wurde unabhängig von den Antworten gespeichert, um die Anonymität der Abstimmung sicherzustellen. Das Interessenskonfliktmanagement von jedem Teilnehmenden der Leitlinie wurde vorab für jede abzustimmende Empfehlung hinterlegt. Die Abstimmung erfolgte nach der Regel „ein Experte = eine Stimme“. Gemäß dem Regelwerk der AWMF wurde die Konsensusstärke dabei wie folgt definiert.

Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensusstärke

Die Tabellen 4 und 5 zeigen die verwendete Einstufung der Empfehlungen.

Tabelle 4: Zweistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol (optional)
1	Starke Empfehlung	Wir empfehlen/wir empfehlen nicht	↑↑ / ↓↓
2	Empfehlung	Wir schlagen vor / wir schlagen vor, dass ... nicht	↑ / ↓

Tabelle 5: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol (optional)
A	Starke Empfehlung	Soll/ soll nicht	↑↑ / ↓↓
B	Schwache Empfehlung	Sollte / sollte nicht	↑ / ↓
O	Empfehlung offen	Kann berücksichtigt werden/weggelassen werden	↔

Die Stärke des Konsenses wurde gemäß Tabelle 6 klassifiziert.

Tabelle 6: Festlegung der Stärke des Konsenses

Einstufung der Stärke des Konsenses	
Starker Konsens	> 95 % der stimmberechtigten Mitglieder
Konsens	75–95 % der stimmberechtigten Mitglieder
Mehrheitsbeschluss	50–75 % der stimmberechtigten Mitglieder
Keine Mehrheit	< 50 % der stimmberechtigten Mitglieder

Auf Grund der internationalen Beteiligung – die notwendig war, um die Expertise zu dieser sehr seltenen Erkrankung adäquat abzubilden – wurden die Empfehlungen auf Englisch ausgearbeitet und abgestimmt. Die Empfehlungen wurden für die deutschsprachige Leitlinie anschließend übersetzt und von den deutschsprachigen Expertinnen und Experten konsentiert und von den deutschsprachigen Fachgesellschaften verabschiedet.

4 Projektergebnisse

Die Leitlinie stellt sowohl die erste deutsche als auch die erste evidenzbasierte Handlungsempfehlung für diese Erkrankung dar.

Insgesamt beteiligten sich 39 Experten und Patientenvertreter aus verschiedenen Ländern und 6 Fachgesellschaften und Organisationen an der Erstellung dieser Leitlinie.

Um die komplexe Fragestellung umfassend abzudecken, wurden 5 PICO-Fragen formuliert und nach der durch die Universität für Weiterbildung Krams durchgeführten Evidenzrecherche in den verschiedenen Arbeitsgruppen in Empfehlungen umgesetzt.

Insgesamt wurden 25 Empfehlungen von der Leitliniengruppe verabschiedet, die sich in 20 Evidenzbasierte und 5 Konsensbasierte Empfehlungen aufteilen.

Daraus wurde die S3 Leitlinie „Immunsuppression nach Nierentransplantation bei Kindern“ erstellt und wiederum durch die beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet. Zusätzlich wurden eine Leitlinienreport, eine Kurzversion, und eine Patientenversion erarbeitet. Die Ergebnisse des Projektes im Ganzen sind in diesen Dokumenten ersichtlich und dem Ergebnisbericht anliegend.

5 Diskussion der Projektergebnisse

Die Leitlinie stellt sowohl die erste deutsche als auch die erste evidenzbasierte Handlungsempfehlung für die immunsuppressive Behandlung von Kindern und Jugendlichen nach NTx dar. Die in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen geben den an der Patientenversorgung beteiligten Ärzten und Therapeuten eine klare Orientierung, welche Maßnahmen zu welchem Zeitpunkt indiziert sind. Es wird erwartet, dass die verbesserte Versorgung, die durch diese S3 Leitlinie erreicht werden kann, die Aussichten hinsichtlich einer längerfristigen Überlebenszeit der Patient:innen verbessert. Verkürzte Transplantatsüberlebenszeiten und die daraus resultierenden vermehrten Dialysen können vermieden oder zumindest reduziert werden. Dies trägt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patient:innen bei.

Dadurch, dass bei der Erstellung der Leitlinie eine große Zahl an Spezialisten beteiligt waren, ist die Leitlinie bereits bei einer Vielzahl an Experten bekannt und akzeptiert und es kann angenommen werden, dass sie die Leitlinie bei Bedarf selbst verbreiten. Außerdem wird durch die Unterstützung zahlreicher nationaler oder internationaler Fachgesellschaften das Vertrauen in die Leitlinie gestärkt und ihre Verbreitung ebenfalls gefördert.

Förderliche und hinderlicher Faktoren für die Anwendung der Leitlinie

Da bei der Erstellung der Leitlinie bereits eine große Zahl an nationalen und internationalen Spezialisten und Expertengruppen beteiligt waren, die mit der pädiatrischen Nierentransplantation vertraut sind, ist die Leitlinie den Experten schon bekannt und sie können diese selbst verbreiten. Durch die zusätzliche Unterstützung zahlreicher nationaler oder internationaler Fachgesellschaften wird das Vertrauen in die Leitlinie zudem gestärkt und ihre Verbreitung gefördert. Ebenso wird die Akzeptanz und Anwendung durch die Patientenbeteiligung und die Berücksichtigung der Bedürfnisse der Patienten bei der Erstellung der Leitlinie gefördert.

Die Implementierung wird erleichtert, indem die bestehenden Netzwerke, Fachgesellschaften und Zentren für seltene Erkrankungen (wie z.B. IPTA, ESPN, ERKNet), als Plattformen für Schulungen und Informationsaustausch genutzt werden. Allerdings führt die Seltenheit der päd. NTx auch zu einem geringen Bewusstsein bezüglich des Kenntnisstands der Erkrankung und somit des Wissens unter den Ärzten, was die Implementierung erschwert.

Durch die hohe Anzahl an internationalen Experten haben sich neue Kooperationen sowohl international als auch national ergeben. Auch konnten Kollegen, die bisher noch nicht mit allen Aspekten nach NTx vertraut waren, sensibilisiert werden. Allerdings werden in einigen Ländern nationale Leitlinien vermutlich nicht durch diese LL ersetzt werden.

6 Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Die erarbeiteten Dokumente [Langversion (deutsch und englisch), Kurzversion und Patientenleitlinie] werden über die große Anzahl an teilnehmenden Fachgesellschaften verbreitet. Zur internationalen Implementierung der Leitlinie wird eine Publikation für eine englischsprachige Fachzeitschrift erstellt.

Zudem wird die Leitlinie über fachspezifische Verbünde, wie z.B. ERKNet (European Reference Network für seltene Nierenerkrankungen), IPTA (International Pediatric Transplant Association), ESPN (European Society for Paediatric Nephrology) bekannt gemacht und durch deren Mitglieder umgesetzt.

Die Leitlinie wird auf nationalen und internationalen Kongressen (GPN 2026, ESPN 2026; PITA 2027) vorgestellt. Dies erfolgt ebenfalls über die nationalen und internationalen Patientenverbünde.

Die patientenorientierte Fassung wird über die beteiligten Patientenverbände verfügbar gemacht und ist auf den Seiten der AWMF unter der Registernummer 166/007 verfügbar (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-007>).

7 Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Die S3-Leitlinie wird nach Verabschiedung durch den Innovationsfonds und die AWMF im AWMF-Register veröffentlicht. Ergänzend wird ein ausführlicher Leitlinienreport, eine Kurzversion der Empfehlungen und eine Patientenversion in Leien-verständlicher Sprache publiziert. Zur internationalen Implementierung der Leitlinie wird eine Publikation für eine englischsprachige Fachzeitschrift eingereicht.

IV Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2025;Version 2.2.
2. Limesurvey GmbH. LimeSurvey: An Open Source survey tool Hamburg, Germany [Available from: <http://www.limesurvey.org>.
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Bmj. 2021;n71.4. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.
4. Cochrane; 2023 [05.03.2024]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>.5. Distiller SR, Version 2.3
5. DistillerSR Inc.; 2024 [05.03.2024]. Available from: <https://www.distillersr.com/>.
6. The EndNote Team. EndNote. EndNote 20 ed. Philadelphia, PA: Clarivate; 2013.
7. Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2016(8):CD005632.
8. Haasova M, Snowsill T, Jones-Hughes T, Crathorne L, Cooper C, Varley-Campbell J, et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in children and adolescents: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2016;20(61):1-324.

9. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1).
10. Ravanshad Y, Azarfar A, Ravanshad S, Naderi Nasab M, Ghasemi A, Golsorkhi M, et al. A comparison between tacrolimus and cyclosporine as immunosuppression after renal transplantation in children, a meta-analysis and systematic review. *Iran J Kidney Dis.* 2020;14(2):139-44.
11. Tsampalieros A, Knoll GA, Molnar AO, Fergusson N, Fergusson DA. Corticosteroid use and growth after pediatric solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2017;101(4):694-703.
12. Zhang H, Zheng Y, Liu L, Fu Q, Li J, Huang Q, et al. Steroid avoidance or withdrawal regimens in paediatric kidney transplantation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS ONE.* 2016;11(3):e0146523.
13. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2019;366:l4898.
14. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj.* 2016;355:i4919.
15. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual: The Joanna Briggs Institute*; 2017.
16. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Research Synthesis Methods.* 2020;n/a(n/a).
17. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing (Version 4.3.3) Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2024 [Available from: <https://www.r-project.org/>].
18. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2011;64(4):401-6.
19. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]: McMaster University and Evidence Prime; 2024 [Available from: [grade.pro.org](https://www.gradepro.org)].
20. Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, Mustafa RA, Murad MH, Iorio A, et al. GRADE Guidance 34: update on rating imprecision using a minimally contextualized approach. *J Clin Epidemiol.* 2022;150:216-24.

V Anlagen

Anlage 1:	Langfassung der S3-Leitlinie Nierentransplantation bei Kindern	Immunsuppression	nach
Anlage 2:	Kurzfassung der S3-Leitlinie Nierentransplantation bei Kindern	Immunsuppression	nach
Anlage 3:	Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Nierentransplantation bei Kindern	Immunsuppression	nach
Anlage 4:	Patientenversion zur S3-Leitlinie Nierentransplantation bei Kindern	Immunsuppression	nach

Veröffentlicht in:



S3-Leitlinie Immunsuppression nach Nierentransplantation bei Kindern

Version 1 – Stand Januar 2026
AWMF-Register Nr. 166-007

der

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie

und

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Deutsche Transplantationsgesellschaft

European Society of Pediatric Nephrology

International Pediatric Transplant Association



Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23007 gefördert.

Erstellungsdatum	2026
Nächste geplante Überprüfung	2030

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23007 gefördert.

HERAUSGEBER

Leitende medizinische Gesellschaft:

Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e.V.

Geschäftsstelle Berlin

Leitlinienbeauftragter: Prof. Dr. med. Dominik Müller

Chausseestraße 128/129

10115 Berlin

Titel der Leitlinie: Immunsuppression nach pädiatrischer Nierentransplantation

Ausgabe / Versionsdatum: 1.0 / 01.06.2025

Verfügbar unter: [Link zur Leitlinienseite der AWMF](#)

Zugriff am (Datum):

EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK

1	Empfehlung	Empfehlungsgrad	
a)	Wir schlagen vor, bei Kindern und Jugendlichen bei erster Nierentransplantation, die eine immunsuppressive Erhaltungstherapie mit Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Prednisolon erhalten, keine Induktion mit IL2RA durchzuführen.	2 ↑	
		2 ↑	
b)	Wir schlagen die Verwendung einer IL2RA-Induktionstherapie als Teil einer frühen Steroidentzugsbehandlung vor (gemäß der TWIST-Studie) ⁽⁴⁾ .		
2	Empfehlung	Empfehlungsgrad	
a)	Wir empfehlen die Anwendung einer Induktionstherapie mit einem Interleukin-2-Rezeptorantagonisten (IL2RA) (Basiliximab) im Rahmen einer Immunsuppressionstherapie mit Ciclosporin A, Azathioprin und Prednisolon.	Expertenkonsens	
b)	Für die Anwendung einer Induktionstherapie mit IL2RA im Rahmen einer Immunsuppressionstherapie mit niedrig dosierten Calcineurin-Inhibitoren in Kombination mit Everolimus kann keine Empfehlung ausgesprochen werden.	0	
c)	Für Kinder und Jugendliche deren immunsuppressive Erhaltungstherapie aus Tacrolimus, Azathioprin und Prednisolon besteht, ist keine evidenzbasierte Empfehlung bezüglich einer Induktionstherapie mit IL2RA möglich.	0	
3	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
a)	Bei Kindern und Jugendlichen, die eine erste Nierentransplantation erhalten, schlagen wir bei einem hohen immunologischen Risiko eine Induktion mit polyklonalen Antikörpern vor.		2 ↑
			2 ↑
b)	Bei Kindern und Jugendlichen, die eine erste Nierentransplantation erhalten, schlagen wir vor, eine Induktion mit einem polyklonalen Antikörper zu erwägen, wenn die geplante Erhaltungstherapie ein frühzeitiges Absetzen der Steroide vorsieht.		
c)	Es kann keine Empfehlung zur Induktion mit polyklonalen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen abgegeben		0

werden, die eine Erhaltungstherapie mit Tacrolimus, MMF und Prednisolon erhalten.			
4	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation schlagen wir die Verwendung von Mycophenolatmofetil anstelle von Azathioprin in Kombination mit Cyclosporin A mit oder ohne Kortikosteroide als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie vor.			2 ↑
5	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation empfehlen wir Tacrolimus anstelle von Cyclosporin A in Kombination mit einem antiproliferativen Immunsuppressivum mit oder ohne Kortikosteroide als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie.			1 ↑↑
6	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
Wir schlagen eine frühzeitige Glukokortikoid-Entzugstherapie oder die Vermeidung einer Glukokortikoid-Therapie bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen mit geringem immunologischem Risiko vor, wenn eine potente immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus und MMF in Kombination mit einer IL2RAB-Induktion angewendet wird.			2 ↑
7	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation mit erhöhtem Risiko einer CMV-Infektion schlagen wir entweder eine immunsuppressive Therapie mit niedrig dosiertem CNI und EVR mit oder ohne Kortikosteroide oder eine Standard Immunsuppression mit CNI, Antimetaboliten und Kortikosteroiden vor.			2 ↑
8	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
Wir schlagen vor, mTORi als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie erst nach Etablierung der Transplantatfunktion und vollständiger Wundheilung einzusetzen.			Expertenkonsens

9	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	a) Wir schlagen im Zusammenhang mit der Wachstumsgeschwindigkeit und kardiovaskulären Nebenwirkungen ein spätes Absetzen der Steroide vor., b) Wir schlagen vor, keine verstärkte Immunsuppression vor dem Absetzen von Steroiden einzusetzen. c) Beim Umstellen der Immunsuppression sollten Kontraindikationen sowie das Vertragen der einzelnen Medikamente beachtet werden.		2 ↑ 2 ↑ B
10	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Eine Empfehlung zur Umstellung von MMF auf Sirolimus bei pädiatrischen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer IF/TA und CNI-Minimierung kann nicht gegeben werden (kein Konsens).		0
11	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Es kann keine Empfehlung zum Absetzen von Mycophenolatmofetil bei pädiatrischen Patient:innen mit signifikanten Nebenwirkungen abgegeben werden.		0
12	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen nicht aufgrund von CNI-induzierter Nephrotoxizität, anstatt einer CNI Minimierung den CNI abzusetzen und auf eine Sirolimus-basierte Therapie umzustellen.		1 ↓↓↓
13	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen die Überwachung virusspezifischer T-Zellen (Tvis) zusätzlich zur Überwachung der Immunsuppressiva-Talspiegel vor, um eine Überimmunsuppression zu vermeiden und eine pharmakodynamische Steuerung der Immunsuppression bei Kindern nach Nierentransplantation zu ermöglichen.		2 ↑
14	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	a) Wir schlagen vor, bei Kindern und Jugendlichen nach einer ersten Nierentransplantation in ausgewählten Fällen, z. B. bei Patient:innen mit hohem immunologischem Risiko oder		2 ↑

	mit einer Grunderkrankung, die zu Rezidiven neigt, eine Protokollbiopsie in Betracht zu ziehen, sofern die lokalen Ressourcen und Fachkenntnisse eine sichere Durchführung ermöglichen.		
	b) Wir schlagen vor, keine routinemäßige Durchführung von Protokollbiopsien bei allen pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen aufgrund der sehr niedrigen Qualität der Evidenz und des unklaren Verhältnisses zwischen Nutzen und Schaden durchzuführen.		2 ↓
15	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen vor, den C1q-Komplementbindungsstatus in Kombination mit einem Anti-HLA-DSA-Screening und einer Allotransplantatbiopsie zur Stratifizierung individueller therapeutischer Interventionen bei ABMR bei Kindern nach Nierentransplantation zu verwenden.		2 ↑
16	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Bei Nierentransplantationsempfänger:innen mit dn-HLA-DSAs, aber ohne Nierenfunktionsverschlechterung oder ABMR, wird eine präventive Behandlung mit (hochdosiertem) IVIG allein oder in Kombination mit Rituximab nicht vorgeschlagen.		2 ↓
17	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen eine Kombinationstherapie aus IVIG und Rituximab mit oder ohne Plasmapherese für pädiatrische Nierentransplantatempfänger mit dn-HLA-DSAs und ABMR vor, um das Transplantatüberleben zu verlängern.		2 ↑
18	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Es kann keine Empfehlung zur Verwendung von Daratumumab (Anti-CD38-mAb) zur Behandlung von schwierigen Fällen von/resistenter cABMR abgegeben werden.		0
19	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	a) Bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen wird die Verwendung von Carfilzomib (Proteasom-Inhibitor) zur Behandlung von ABMR oder dn-HLA-DSAs aufgrund		2 ↓

	der damit verbundenen Nephrotoxizität nicht vorgeschlagen und muss sorgfältig abgewogen werden. b) Wir schlagen keine Eculizumab-Therapie für Nierentransplantationsempfänger mit dn-HLA-DSAs und cABMR vor.	2 ↓
20	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Eine Optimierung der Immunsuppression bei Patient:innen mit persistierenden dn-HLA-DSAs kann in Betracht gezogen werden.	0
21	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen eine regelmäßige und periodische Überwachung auf dn-HLA-DSAs bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen.	Expertenkonsens
22	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen die Durchführung einer Nierenbiopsie, wenn bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen ohne Nierenfunktionsstörung dauerhaft dn-HLA-DSAs festgestellt werden.	Expertenkonsens
23	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen die Vereinheitlichung der verwendeten MFI-Assays und der Cut-off-Werte für die Definition positiver dn-HLA-DSAs bei Nierentransplantationsempfänger:innen.	Expertenkonsens

INHALTSVERZEICHNIS

HERAUSGEBER	II
EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK.....	III
INHALTSVERZEICHNIS	VIII
1 GELTUNGSBEREICH UND ZWECK	6
1.1 Zielsetzung und klinische Fragestellung	6
1.2 Bereich der Gesundheitsversorgung.....	6
1.3 Patientenzielgruppe	6
1.4 Adressaten	6
1.5 Zusätzliche Dokumente zu dieser Leitlinie	6
2 EMPFEHLUNGEN	7
2.1 Interleukin-2-Rezeptorantagonisten	7
2.2 Induktion mit polyklonalen Antikörpern.....	13
2.3 Initiale Erhaltungssimmunsuppression.....	18
2.3.1 ANTIMETABOLITE	18
2.3.2 CALCINEURIN-INHIBITOREN	21
2.3.3 MINIMIERUNG VON GLUKOKORTIKOIDEN	24
2.3.4 mTOR-INHIBITOREN	28
2.4 Späte Änderung der Immunsuppression	32
2.5 Steuerung der Immunsuppression	40
2.6 Protokollbiopsien	48
2.7 dnDSAs	52
3 ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE	72
3.1 Leitlinienkoordinator/Ansprechpartner.....	72
3.2 Beteiligte medizinische Fachgesellschaften/Organisationen	72
3.3 Einbeziehung von Patienten/Öffentlichkeit.....	73
3.4 Methodische Unterstützung	74
4 INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE.....	74
4.1 Methodische Grundlagen.....	74
4.2 Systematische Suche und Auswahl der Evidenz	75

4.3	Kritische Bewertung der Evidenz	77
4.4	Strukturierte Konsensfindung.....	79
4.5	Einstufung der Empfehlungen und Festlegung der Konsensstärke	79
5	REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT	80
5.1	Leitlinie zur Finanzierung	80
5.2	Beschreibung der Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	80
6	VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG	80
6.1	Konzept zur Verbreitung und Implementierung	80
6.2	Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie.....	81
6.3	Diskussion möglicher förderlicher und hinderlicher Faktoren für die Anwendung der Leitlinie	81
6.4	Messkriterien für die Bewertung der Prozess - und / oder Ergebnisqualität der Leitlinie: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren, Bewertung der Prozessqualität	82
7	GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSPROZESSE	82
8	VERWENDETE ABKÜRZUNGEN.....	83
9	LITERATURVERZEICHNIS	85

1 GELTUNGSBEREICH UND ZWECK

1.1 Zielsetzung und klinische Fragestellung

Die immunsuppressive Therapie bei Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation (NTx) wird in den verschiedenen Zentren in Deutschland heterogen durchgeführt und ist oft nicht evidenzbasiert. Neuere Empfehlungen, die eine individualisierte Immunsuppression mit anderen, neueren Immunsuppressiva vorsehen, werden oft noch nicht berücksichtigt. Dies führt zu einer verkürzten Transplantatüberlebenszeit und dazu, dass Kinder nach NTx schneller wieder dialysiert werden müssen, was auch die langfristige Überlebenszeit der Patient:innen verkürzt.

Bislang gibt es in Deutschland nur orientierende Empfehlungen zur Immunsuppression, die vor mehr als 10 Jahren von der Transplantationsarbeitsgruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie erarbeitet wurden und Empfehlungen enthalten, die nicht evidenzbasiert sind und nicht mehr dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen.

1.2 Bereich der Gesundheitsversorgung

Pädiatrische Nierentransplantation

1.3 Patientenzielgruppe

Kinder nach einer pädiatrischen Nierentransplantation

1.4 Adressaten

Kindernephrologen und Transplantationsmediziner, die Kinder nach einer pädiatrischen Nierentransplantation behandeln.

1.5 Zusätzliche Dokumente zu dieser Leitlinie

- Leitlinienbericht mit Evidenztabelle
- Kurzfassung
- Patientenversion

Link zur AWMF-Website: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-007>

2 EMPFEHLUNGEN

2.1 Interleukin-2-Rezeptorantagonisten

Einleitung

Das folgende Kapitel beantwortet hauptsächlich die Frage, ob eine Induktionstherapie mit Interleukin-2-Rezeptorantagonisten (IL2RA) für Kinder und Jugendliche nach einer Nierentransplantation von Nutzen ist. Die wichtigsten Endpunkte für diese Frage waren das Überleben der Patienten, das Überleben des Transplantats, die Entwicklung einer biopsisch gesicherten akuten Abstoßung (BPAR), die De-novo-Bildung von spenderspezifischen HLA-Antikörpern (HLA-DSA), Infektionen, Proteinurie oder posttransplantative lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD).

BPARs bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen stellen nach wie vor ein bedeutendes Problem dar, das zu einem erhöhten Risiko für abstoßungs- und behandlungsbedingte Morbidität und Mortalität führt. Laut einer aktuellen Analyse des Registers der Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative (CERTAIN) in einer großen Kohorte (n = 802) pädiatrischer Nierentransplantationsempfänger unter Tacrolimus-basierten Immunsuppressiva erlitten 15,0 % der Säuglinge und Kleinkinder, 15,1 % der Kinder im Schulalter und 23,9 % der Jugendlichen im ersten Jahr nach der Transplantation eine BPAR⁽¹⁾. Die BPAR ist ein wichtiger Risikofaktor für Transplantatdysfunktion (korrigierte Hazard Ratio 2,48 [95 % KI; 1,44–4,30]) und die Entwicklung einer antikörpervermittelten Abstoßung⁽²⁾.

Frühe randomisierte Studien aus der Zeit der immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin A und Azathioprin zeigten, dass die Induktion mit Kaninchen-Thymocyten-Globulin (rATG) oder IL2RA die frühe akute Abstoßung reduziert⁽³⁾, was zu Empfehlungen der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) führte⁽⁴⁾, dass IL2RA routinemäßig in der Erstlinientherapie nach Nierentransplantation eingesetzt werden sollte, wobei eine lymphozytendepletierende Induktion mit rATG für Hochrisikofälle vorbehalten bleiben sollte. Diese Studien verwendeten jedoch hauptsächlich veraltete Erhaltungsschemata. Es gibt keine große randomisierte Studie, die die Wirkung von IL2RA im Vergleich zu einer Nichtinduktion bei erwachsenen oder pädiatrischen Patient:innen unter Tacrolimus, Mycophenolsäure und Kortikosteroiden untersucht hat. Mit dieser dreifachen Erhaltungstherapie kann durch die zusätzliche Induktion bei erwachsenen Patient:innen mit Standardrisiko eine absolute Risikoreduktion für akute Abstoßungsreaktionen von nur 1–4 % erreicht werden, ohne dass sich die Transplantat- oder Patientenüberlebensrate verbessert⁽⁵⁾. Es sind aktualisierte evidenzbasierte Leitlinien erforderlich, um Ärzten bei der Entscheidung zu helfen, ob und welche Induktionstherapie für ihre Transplantationspatient:innen heute erforderlich ist.

Der einzige derzeit auf dem Markt erhältliche IL2RA ist Basiliximab. Die Pharmakokinetik und Immundynamik von Basiliximab bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen unter Begleitmedikation mit Mycophenolatmofetil (MMF) wurde sorgfältig untersucht⁽⁶⁾. Ein

studienübergreifender Vergleich ergab, dass MMF die Clearance von Basiliximab verringerte und die CD25-Sättigungsdauer von etwa 5 Wochen ohne MMF auf 10 Wochen unter MMF verlängerte. Basiliximab führte zu einer deutlichen Verringerung der CD25⁺-T-Zellfraktion in den ersten 8 bis 10 Wochen nach der Transplantation, hatte jedoch keine spezifische Wirkung auf CD122⁺-T-Zellen. Die meisten BPAR wurden nach einer IL-2-Rezeptor®-Desaturierung beobachtet, während etwa ein Viertel der BPAR trotz adäquater IL2-R-Blockade auftraten⁽⁶⁾. Die folgenden evidenzbasierten Empfehlungen basieren auf den Wirkungen von IL2RA bei Patienten, die das oben genannte immunsuppressive Schema erhielten. Für andere Schemata wurden Empfehlungen von Experten abgegeben.

1	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
c)	Wir schlagen vor, bei Kindern und Jugendlichen bei erster Nierentransplantation, die eine immunsuppressive Erhaltungstherapie mit Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Prednisolon erhalten, keine Induktion mit IL2RA durchzuführen.		2 ↑
d)	Wir schlagen die Verwendung einer IL2RA-Induktionstherapie als Teil einer frühen Steroidentzugsbehandlung vor (gemäß der TWIST-Studie) ⁽⁴⁾ .		2 ↑
Offner G, Toenshoff B, Hocker B, Krauss M, Bulla M, Cochat P, et al. Efficacy and safety of basiliximab in pediatric renal transplant patients receiving cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids. <i>Transplantation</i>. 2008;86(9):1241-8.⁽⁸⁾ Webb NJ, Prokurat S, Vondrak K, Watson AR, Hughes DA, Marks SD, et al. Multicentre prospective randomised trial of tacrolimus, azathioprine and prednisolone with or without basiliximab: two-year follow-up data. <i>Pediatr Nephrol</i>. 2009;24(1):177-82.⁽⁹⁾ Shemshadi M, Hoseini R, Zareh R, Otukesh H. Use of basiliximab with the standard immunosuppressive protocol in pediatric renal transplantation: a double-blind randomized clinical trial. <i>Int</i>. 2020;11(1):8-14.⁽¹⁰⁾ Duzova A, Buyan N, Bakkaloglu M, Dalgic A, Soylemezoglu O, Besbas N, et al. Triple immunosuppression with or without basiliximab in pediatric renal transplantation: acute rejection rates at one year. <i>Transplant Proc</i>. 2003;35(8):2878-80.⁽¹¹⁾ Michael M, Minard CG, Kale AS, Brewer ED. Outcomes of two-drug maintenance immunosuppression for pediatric renal transplantation: 10-yr follow-up in a single center. <i>Pediatr Transplant</i>. 2016;20(1):49-58.⁽¹²⁾ Baron PW, Ojogho ON, Yorgin P, Sahney S, Cutler D, Ben-Youssef R, et al. Comparison of outcomes with low-dose anti-thymocyte globulin, basiliximab or no induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a retrospective study. <i>Pediatr Transplant</i>. 2008;12(1):32-9.⁽¹³⁾			Mortalität: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IL-2-Rezeptor-Antikörpern auf die Mortalität ist sehr unsicher. Transplantatverlust: niedrig ⊕⊕⊕⊕ IL-2-Rezeptor-Antikörper könnten im Vergleich zu keiner Induktion zu einer leichten Verringerung der Transplantatverluste führen. Transplantatfunktion: moderat ⊕⊕⊕⊕ IL-2-Rezeptor-Antikörper führen wahrscheinlich zu keinen oder nur geringen Unterschieden in der Transplantatfunktion im Vergleich zu keiner Induktion. Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen: niedrig ⊕⊕⊕⊕ IL-2-Rezeptor-Antikörper könnten die Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen im Vergleich zu keiner Induktion leicht verringern.

Ojogho O, Sahney S, Cutler D, Baron PW, Abdelhalim FM, James S, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation: non-induction vs. induction with basiliximab. *Pediatr Transplant*. 2005;9(1):80-3.⁽¹⁴⁾

Mincham CM, Wong G, Teixeira-Pinto A, Kennedy S, Alexander S, Larkins N, et al. Induction therapy, rejection, and graft outcomes in pediatric and adolescent kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2017;101(9):2146-51.⁽¹⁵⁾

Sharifian M, Arad B, Simfroosh N, Basiri A, Otukesh H, Esfandiari N. Effects of interleukin 2 receptor blockers on patient and graft survival in renal-transplanted children. *Nephrourol Mon*. 2014;6(4):e18641.⁽¹⁶⁾

Brunkhorst LC, Fichtner A, Hocker B, Burmeister G, Ahlenstiel-Grunow T, Krupka K, et al. Efficacy and safety of an everolimus- vs. mycophenolate mofetil-based regimen in pediatric renal transplant recipients. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0135439.⁽¹⁷⁾

Grenda R, Watson A, Vondrak K, Webb NJ, Beattie J, Fitzpatrick M, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of tacrolimus-based therapy with or without basiliximab in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(7):1666-72.⁽¹⁸⁾

Sampaio MS, Poommipanit N, Kuo HT, Reddy PN, Cho YW, Shah T, et al. Induction therapy in pediatric kidney transplant recipients discharged with a triple drug immunosuppressive regimen. *Pediatr Transplant*. 2010;14(6):770-8.⁽¹⁹⁾

Billing H, Burmeister G, Plotnicki L, Ahlenstiel T, Fichtner A, Sander A, et al. Longitudinal growth on an everolimus- versus an MMF-based steroid-free immunosuppressive regimen in paediatric renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2013;26(9):903-9.⁽²⁰⁾

Moudgil A, Martz K, Stablein DM, Puliyanda DP. Variables affecting estimated glomerular filtration rate after renal transplantation in children: a NAPRTCS data analysis. *Pediatr Transplant*. 2010;14(2):288-94.⁽²¹⁾

Pape L, Strehlau J, Henne T, Latta K, Nashan B, Ehrich JH, et al. Single centre experience with basiliximab in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(2):276-80.⁽²²⁾

Martinez-Mier G, Enriquez-De Los Santos H, Mendez-Lopez MT, Avila-Pardo SF, Budar-Fernandez LF, Gonzalez-Velazquez F. Rejection is a strong graft survival predictor in live donor pediatric renal transplantation using cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids: 5-year outcomes in a single Mexican center. *Transplant Proc*. 2013;45(4):1442-4.⁽²³⁾

Inzidenz von Malignomen: niedrig

⊕⊕⊕⊕ IL-2-Rezeptor-Antikörper könnten im Vergleich zu keiner Induktion zu einer leichten Verringerung der Inzidenz von Malignomen führen.

Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): moderat

⊕⊕⊕⊕ IL-2-Rezeptor-Antikörper erhöhen wahrscheinlich leicht die Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) im Vergleich zu keiner Induktion.

Inzidenz von opportunistischen Infektionen: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IL-2-Rezeptor-Antikörpern auf die Inzidenz opportunistischer Infektionen im Vergleich zu keiner Induktion ist sehr unsicher.

Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Inzidenz von Hospitalisierungen: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.

Konsensstärke

1a) 93 %

1b) 90 %

Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden drei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit insgesamt 422 Teilnehmer:innen und zwölf Kohortenstudien mit insgesamt 8731 Teilnehmer:innen identifiziert, in denen eine Induktionstherapie mit IL2RAs direkt mit keiner Induktionstherapie

verglichen wurde⁽⁸⁻²³⁾. In den drei RCTs bestanden einige Bedenken hinsichtlich des Biasrisikos⁽⁸⁻¹¹⁾. Drei der Kohortenstudien wurden als moderat bewertet^(16,18,19), eine als ernst⁽²²⁾ und acht als kritisch hinsichtlich des Biasrisikos^(12-15,17,20,21,23). Die RCTs verwendeten zwei verschiedene immunsuppressive Erhaltungstherapien, die entweder aus Cyclosporin A, MMF und Glukokortikoiden^(8,11) oder Tacrolimus, Azathioprin und Methylprednisolon^(9,10) bestanden.

Basierend auf der besten verfügbaren Evidenz könnten IL2RAs bei Kindern und Jugendlichen mit einer ersten Nierentransplantation nach sechs Monaten (1,9 % vs. 0 %; Hazard Ratio [HR] 8,07; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,50 bis 129,16⁽⁸⁾; 0 % vs. 0 %; HR nicht berechenbar⁽⁹⁾; niedriges Vertrauen in die Evidenz [CoE]) oder nach zwei Jahren (0 % vs. 1,1 %; HR 0,13, 95 % KI 0,00 bis 6,35⁽¹⁰⁾; niedriges CoE) zu einem geringen bis keinem Unterschied in der Mortalität führen und könnten nach ein bis zwei Jahren zu einer leichten Verringerung des Transplantatverlusts führen (5,1 % vs. 10,4 %; HR 0,52, 95 % KI 0,17 bis 1,54⁽¹⁰⁾; 7,1 % vs. 14,3 %; HR 0,49, 95 % KI 0,05 bis 4,74⁽¹¹⁾; niedriges CoE), jedoch nicht nach sechs Monaten (1,0 % vs. 1,0 %; HR 0,73, 95 % KI 0,05 bis 11,64⁽⁸⁾; 5,1 % vs. 5,4 %; Odds Ratio [OR] 0,94, 95 % KI 0,26 bis 3,34⁽⁹⁾; niedriges CoE). Wahrscheinlich führt die Behandlung nach sechs Monaten zu einer leichten Verringerung der Transplantatfunktion (80±27 ml/min/1,73 m² vs. 87±29 ml/min/1,73 m²; mittlere Differenz [MD] -7,00, 95 % KI -14,79 bis 0,79⁽⁸⁾; 77,6 vs. 79,4 ml/min/1,73 m²; MD nicht berechenbar⁽⁹⁾; moderates CoE), nach ein bis zwei Jahren jedoch wahrscheinlich nur zu einem geringeren bis keinem Unterschied (79 ± 23 ml/min/1,73 m² vs. 82 ± 24 ml/min/1,73 m²; MD -3,00, 95 % KI -9,53 bis 3,53⁽⁸⁾; 66,7 ml/min/1,73 m² vs. 65,8 ml/min/1,73 m²; MD 0,90, 95 % KI -5,6 bis 7,5⁽¹⁰⁾; 87,8 ± 8,4 ml/min/1,73 m² vs. 85,2 ± 5,8 ml/min/1,73 m²; MD 2,60, 95 % KI -3,01 bis 8,21⁽¹¹⁾; moderates CoE) im Vergleich zu keiner Induktion. IL2RAs könnten nach 6 Monaten (0 % vs. 2,2 %; OR 0,18, 95 % KI 0,01 bis 3,88⁽⁹⁾; niedriges CoE) sowie nach längerer Nachbeobachtungszeit (2,9 % vs. 5,1 %; OR 0,55, 95 % KI 0,13 bis 2,38⁽⁸⁾; 1,0 % vs. 2,0 %; OR 0,46, 95 % KI 0,04 bis 5,21⁽¹⁰⁾; niedriges CoE) zu einer leichten Verringerung der Inzidenz von Malignomen führen; sie erhöhen wahrscheinlich leicht die Inzidenz an Infektionen (100 % vs. 85,7 %; OR 35,86, 95 % KI 2,11 bis 610,01⁽⁸⁾; moderates CoE) und könnten die Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßungen nach sechs Monaten leicht verringern (10,6 % vs. 18,4 %; OR 0,53, 95 % KI 0,23 bis 1,18⁽⁸⁾; 19,2 % vs. 20,4 %; OR 0,92, 95 % KI 0,45 bis 1,88⁽⁹⁾; niedriges CoE); sie führen jedoch wahrscheinlich nur zu einem geringen bis keinem Unterschied in der Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen nach zwei Jahren (23,2 % vs. 29,0 %; OR 0,74, 95 % KI 0,39 bis 1,41⁽¹⁰⁾; moderates CoE), im Vergleich zu keiner Induktionstherapie. Das Vertrauen in die Evidenz für die Inzidenz opportunistischer Infektionen war sehr niedrig.

Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Angesichts des überwiegend niedrigen Vertrauens in die Evidenz und nach einer gründlichen Abwägung von Nutzen und Schaden, die im Folgenden erläutert wird, hat die Gruppe eine bedingte Empfehlung ausgesprochen, was bedeutet, dass bei einem erheblichen Teil der Patient:innen Gründe für eine Abweichung bestehen können.

Der Interleukin-2-Rezeptorantagonist (IL2RA) Basiliximab ist ein monoklonaler Antikörper, der in Europa und darüber hinaus für die Prophylaxe akuter Organabstoßungen zugelassen ist. Er wird als intravenöse Infusion verabreicht und ist im Allgemeinen gut verträglich. In seltenen Fällen (Häufigkeit unbekannt) kann Basiliximab mit schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (innerhalb von weniger als 24 Stunden) verbunden sein, die lebensbedrohlich sein können. Die Gruppe hat die verfügbaren Erkenntnisse zur klinischen Wirksamkeit der IL2RA-Induktionstherapie bei pädiatrischen Nierentransplantationen überprüft und festgestellt, dass die Evidenz für die Wirksamkeit insgesamt sehr niedrig ist. Die Gruppe wies darauf hin, wie wichtig es ist, die Nebenwirkungen immunsuppressiver Therapien, wie Wachstumsstörungen und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes, zu minimieren. Die Mitglieder berücksichtigten die Evidenz aus der TWIST-RCT⁽⁷⁾, wonach ein frühzeitiger Steroidentzug das Wachstum nach 6 Monaten signifikant förderte, ohne dass es zu einer Zunahme der Transplantatabstoßung oder -verluste kam, und kamen überein, die IL2RA-Induktionstherapie als Teil einer immunsuppressiven Therapie mit frühzeitigem Steroidentzug für Kinder und Jugendliche, die sich einer ersten Nierentransplantation unterziehen, zu empfehlen. Es wurde auch festgestellt, dass dies in vielen Ländern bereits gängige Praxis ist. Vorbehalte bestehen hinsichtlich: (i) In der RCT von Grenda wurde Daclizumab anstelle von Basiliximab verwendet⁽⁷⁾. Es ist unklar, ob die mit Daclizumab gewonnenen Daten auf Basiliximab übertragen werden können. (ii) Die Definition der Transplantatabstoßung in dieser Studie umfasste nur BPAR, die als TCMR Banff I oder höher eingestuft wurden, sowie ABMR. Der Hersteller Astellas lehnte es ab, Borderline-Abstoßungen, die heute die häufigste Form der Abstoßung darstellen, oder behandelte Abstoßungen in die Analyse einzubeziehen, was die Schlussfolgerungen der TWIST-RCT in Frage stellt. Eine gepoolte Analyse der Studiendaten ergab, dass IL2RA im Vergleich zu keiner Induktion nach 6 Monaten zu einem geringen bis keinen Unterschied in der Transplantatverlustrate, nach 1–2 Jahren zu einer leichten Verringerung der Transplantatverlustrate^(9,10), nach 6 Monaten zu einer leichten Verringerung der biopsisch gesicherten akuten Abstoßung [jedoch nicht nach 2 Jahren^(8,9,18)] und zu einer leichten Verringerung der Malignität^(8,9) führen kann; die Evidenz war jedoch nur von niedriger Sicherheit. Es gab moderate Evidenz für eine wahrscheinlich erhöhte Infektionsinzidenz und eine leichte Abnahme der Transplantatfunktion nach 6 Monaten, jedoch nicht nach 1 bis 2 Jahren bei Kindern und Jugendlichen, die IL2RA erhielten^(8,9).

Die Gruppe berücksichtigte die niedrigen Raten akuter Abstoßungsreaktionen bei Kindern und Jugendlichen, die Tacrolimus, Mycophenolsäure und Steroide erhielten, bei ähnlicher Transplantatüberlebensrate und -funktion im Vergleich zu denen, die eine IL2RA-Induktionstherapie und einen frühen Steroidentzug erhielten⁽⁷⁾. Die Gruppe kam überein, dass das Verhältnis zwischen wünschenswerten und unerwünschten Wirkungen zu einer bedingten Empfehlung gegen die Induktionstherapie führen würde. Der Krankenhausapothekenpreis für eine Ampulle Simulect™ 20 mg beträgt ca. 1000 €; der Preis für die gesamte Induktionstherapie (2 x 20 mg) liegt bei 2000 €. Bei pädiatrischen Patient:innen mit einem Körpergewicht unter 35 kg beträgt die empfohlene Gesamtdosis 2 x 10 mg; somit beläuft sich der Preis für die gesamte Induktionstherapie auf ca. 1000 €. Dies muss berücksichtigt werden, da die Auswirkungen einer Änderung der Praxis in Europa auf die Ressourcen unklar sind –

es muss ermittelt werden, wie viele Kinder und Jugendliche auf der Grundlage der vorgeschlagenen Empfehlung für eine IL2RA in Frage kommen würden (wobei zu beachten ist, dass dies im Vereinigten Königreich keine Änderung der Praxis mit sich bringen würde, sodass die Ressourcen vernachlässigbar wären).

2	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	e) Wir empfehlen die Anwendung einer Induktionstherapie mit einem Interleukin-2-Rezeptorantagonisten (IL2RA) (Basiliximab) im Rahmen einer Immunsuppressionstherapie mit Ciclosporin A, Azathioprin und Prednisolon. f) Für die Anwendung einer Induktionstherapie mit IL2RA im Rahmen einer Immunsuppressionstherapie mit niedrig dosierten Calcineurin-Inhibitoren in Kombination mit Everolimus kann keine Empfehlung ausgesprochen werden. Es liegen keine Daten zu einem direkten Vergleich der IL2RA-Induktionstherapie mit keiner Induktionstherapie in diesem Kontext vor. g) Für Kinder und Jugendliche, die eine erste Nierentransplantation erhalten und deren immunsuppressive Erhaltungstherapie aus Tacrolimus, Azathioprin und Prednisolon besteht, ist keine evidenzbasierte Empfehlung bezüglich einer Induktionstherapie mit IL2RA möglich.		Expertenkonsens 0 0
Konsensusstärke 2a) 92,86 % 2b) 75,86 %			

Beschreibung der Evidenzbasis

Die obige Empfehlung umfasst verschiedene Therapien, die nicht so häufig angewendet werden. Es gibt keine direkten Vergleiche für die IL2RA-Induktionstherapie, daher wurden diese Empfehlungen auf der Grundlage eines Expertenkonsenses abgegeben.

Es gibt keine Belege dafür, dass die Verwendung eines IL2RA in einem Regime, das einen CNI und einen mTOR-Inhibitor enthält, einen zusätzlichen Nutzen hat. Es wurden jedoch mehrere Studien mit dieser Kombination bei Kindern durchgeführt. Es gibt keine direkten Vergleiche. Die Risiken sind ähnlich wie bei anderen Regimen. Daher hat die Gruppe beschlossen, beide Optionen als schwache Empfehlungen vorzuschlagen.

Es kann keine Empfehlung zur Verwendung einer Induktion mit IL2RA bei Kindern und Jugendlichen abgegeben werden, bei denen nach erster Nierentransplantation eine Immunsuppression mit Tacrolimus in niedrigeren Dosen und mit niedrigeren Ziel-Talspiegeln als in der Studie von Grenda et al., 2006⁽¹⁸⁾ in Kombination mit Azathioprin und Prednisolon gegeben wird, da keine Daten zu diesem Setting vorliegen.

Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Es wurde festgestellt, dass die Autoren in zwei prospektiven randomisierten Studien zu dem Schluss kamen, dass Basiliximab im Vergleich zu einer Therapie mit Tacrolimus, Azathioprin und Steroiden keinen zusätzlichen Nutzen bei der Prävention einer akuten Abstoßung hat^(9,18). Die Mitglieder der Gruppe stellten jedoch fest, dass die Tacrolimus-Zielwerte in diesen Studienkohorten höher waren [10–20 ng/ml bis Tag 21] als in der aktuellen Praxis und dass die untersuchten Patient:innen möglicherweise ein geringeres immunologisches Risiko hatten als viele Kinder und Jugendliche, die sich einer Nierentransplantation unterziehen; veröffentlichte Daten fehlen jedoch. Einige Mitglieder der Gruppe möchten daher eine bedingte Empfehlung aussprechen, die IL2RA-Induktions-Therapie (Basiliximab) in Immunsuppressionsschemata aufzunehmen, die Tacrolimus in einer niedrigeren Zielkonzentration als in der RCT von Grenda et al., 2006⁽¹⁸⁾, Azathioprin und Prednisolon enthalten; es liegen jedoch keine veröffentlichten Daten vor, die diese Empfehlung stützen. Daher kam die Gruppe zu dem Schluss, dass keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

2.2 Induktion mit polyklonalen Antikörpern

Einleitung

Der Schwerpunkt dieses Kapitels liegt auf der Wirkung der perioperativen Verabreichung von lymphozytendepletierenden polyklonalen Antikörpern – vorwiegend Kaninchen-Anti-Thymozyten-Globulin (rATG) – im Vergleich zu (a) keiner Induktion und (b) einer Induktion mit nicht-depletierenden monoklonalen Interleukin-2-Rezeptor-Antikörpern (IL2RAB, Basiliximab) in Bezug auf die klinischen Ergebnisse bei Kindern und Jugendlichen, die sich ihrer ersten Nierentransplantation unterziehen. Die wichtigsten Endpunkte für diese Frage waren die Überlebensrate der Patienten, die Transplantatüberlebensrate, die Entwicklung von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungsreaktionen (BPAR), Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und posttransplantative lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD). Es wurden keine Daten zur Lebensqualität im Zusammenhang mit dieser Frage gefunden.

BPAR bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen bleibt ein bedeutendes Problem, das zu einem erhöhten Risiko für abstoßungs- und behandlungsbedingte Morbidität und Mortalität führt. Laut einer aktuellen Analyse des Registers der Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative (CERTAIN) in einer großen Kohorte (n = 802) pädiatrischer Nierentransplantationsempfänger unter Tacrolimus-basierten

Immunsuppressiva erlitten 15,0 % der Säuglinge und Kleinkinder, 15,1 % der Kinder im Schulalter und 23,9 % der Jugendlichen im ersten Jahr nach der Transplantation eine BPAR⁽¹⁾. BPAR ist ein wichtiger Risikofaktor für Transplantatdysfunktion (korrigierte Hazard Ratio 2,48 [95 % KI, 1,44–4,30]) und die Entwicklung einer antikörpervermittelten Abstoßung⁽²⁾.

Frühe randomisierte Studien aus der Zeit der immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin A und Azathioprin zeigten, dass die Induktion mit Kaninchen-Thymocyten-Globulin (rATG) oder IL2RA die frühe akute Abstoßung reduziert⁽³⁾, was zu Empfehlungen der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) führte⁽⁴⁾, dass IL2RA routinemäßig in der Erstlinientherapie nach Nierentransplantation eingesetzt werden sollte, wobei die lymphozytendepletierende Induktion mit rATG für Hochrisikofälle vorbehalten bleiben sollte. Diese Studien verwendeten jedoch hauptsächlich veraltete Erhaltungsschemata. Es gibt keine große randomisierte Studie, die die Wirkung von rATG im Vergleich zu keiner Induktion (oder im Vergleich zu IL2AR) bei erwachsenen oder pädiatrischen Patient:innen unter Tacrolimus, Mycophenolsäure und Steroiden untersucht hat. Mit dieser dreifachen Erhaltungstherapie kann durch die zusätzliche Induktion bei erwachsenen Patient:innen mit Standardrisiko eine absolute Risikoreduktion von nur 1–4 % für akute Abstoßungsreaktionen erreicht werden, ohne dass sich die Transplantat- oder Patientenüberlebensrate verbessert⁽⁵⁾. Es sind aktualisierte evidenzbasierte Leitlinien erforderlich, um Ärzten bei der Entscheidung zu helfen, ob und welche Induktionstherapie für ihre Transplantationspatient:innen heute erforderlich ist.

Die Induktionstherapie mit potentem ATG wurde eingeführt, um die frühe akute Abstoßung nach Nierentransplantation zu verringern⁽²⁴⁻²⁸⁾. Durch die starke Senkung der T-Zell-Zahlen ermöglicht ATG eine frühzeitige Steroidreduktion und kürzere Krankenhausaufenthalte⁽²⁹⁾ und reduziert konsistent die bioptisch gesicherte Abstoßung im ersten Jahr. Die Wirksamkeit ist zwar unumstritten, jedoch erschweren die zahlreichen kurz- und langfristigen Nebenwirkungen eine Risiko-Nutzen-Abwägung gegenüber anderen weniger toxischen Therapien. Leider sind einige der Nebenwirkungen mit schlechteren Langzeitergebnissen verbunden, insbesondere hinsichtlich der Überlebensrate von Patient:innen und Transplantaten, selbst bei modernen, niedrig dosierten Therapien⁽²⁹⁻³⁰⁾. ATG ist mit höheren Raten von Cytomegalievirus-Erkrankungen, anderen opportunistischen Infektionen, Zytokin-bedingten Infusionsreaktionen und einem deutlich erhöhten Risiko für Malignome nach der Transplantation, insbesondere lymphoproliferativen Erkrankungen, verbunden⁽³¹⁻³⁴⁾.

Die in den letzten zwei Jahrzehnten gesammelten Erkenntnisse haben zu einer Überarbeitung der Leitlinienempfehlungen geführt. Die KDIGO-Leitlinien von 2009 für Erwachsene empfehlen, ATG für Empfänger mit hohem immunologischen Risiko (Sensibilisierung, wiederholte Transplantation oder afrikanische Abstammung) zu reservieren^(4,26). Die Langzeitergebnisse von ATG wurden im Vergleich zu IL-2R-Antikörpern analysiert. Eine Cochrane-Metaanalyse aus dem Jahr 2010 zeigte eine bessere 1-Jahres-Allotransplantat-Überlebensrate mit IL2RA-Induktion im Vergleich zu keiner Induktion, aber beim Vergleich von IL2RA mit ATG (16 Studien, 2211 Teilnehmer) gab es keinen Unterschied hinsichtlich des Transplantatverlusts, jedoch einen Vorteil für ATG bei bioptisch gesicherter akuter Abstoßung nach 1 Jahr {acht Studien: relatives Risiko [RR] 1,30; [Konfidenzintervall (KI) 1,01–1,67]}. Dies ging jedoch mit einem Anstieg der Malignität um 75 % [7 Studien: RR 0,25 (95 % KI 0,07–

0,87]] und einem Anstieg der Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankungen um 32 % [13 Studien: RR 0,68 (95 % KI 0,50–0,93)] einher. Interessanterweise war der Serumkreatininwert bei mit IL2RA behandelten Patient:innen nach 6 Monaten signifikant niedriger [4 Studien: MD –11,20 µmol/L (95 % KI –19,94 bis –2,09)]. ATG-Patient:innen litten signifikant häufiger unter Fieber, Zytokinfreisetzungssyndrom, Leukopenie und anderen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der ATG-Verabreichung. Die Ergebnisse waren unabhängig vom Calcineurin-Inhibitor (CNI), dem Antimetaboliten und dem immunologischen Ausgangsrisiko der Studienpopulation. Es gab keine Hinweise darauf, dass sich die Wirkungen von Pferde- und Kaninchen-ATG unterschieden⁽³⁾. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass ATG im Vergleich zur IL2RA-Behandlung zwar eine akute Abstoßung verhindern kann, aber im Vergleich zu IL2RA 1/16 Patient:innen eine zusätzliche CMV-Infektion und 1/58 Patient:innen eine zusätzliche Malignität entwickeln. Während sich die Metaanalyse auf die 1-Jahres-Ergebnisse konzentrierte, berichteten andere aktuelle Arbeiten über Langzeitergebnisse⁽³⁵⁾. Hellemans et al. zeigen den Nutzen von ATG nur bei bioptisch gesicherter akuter Abstoßung nach 5 Jahren bei Patient:innen mit hohem immunologischem Risiko⁽³⁶⁾, während bei Patient:innen mit geringem Risiko kein Nutzen hinsichtlich der akuten Abstoßung oder des Allotransplantatüberlebens nachgewiesen wurde⁽³⁷⁾.

Insgesamt haben Langzeitstudien keine überlegene Transplantatüberlebensrate unter ATG gezeigt, und jeglicher Vorteil beschränkt sich auf Hochrisikokohorten. Umgekehrt bringt eine T-Zell-depletierende Induktion bei Empfängern mit geringem Risiko – und bei Strategien, die den Beginn der Calcineurin-Inhibitoren verzögern oder auf eine Vermeidung von Steroiden abzielen – keinen dauerhaften Nutzen. Insgesamt sprechen die aktuellen Erkenntnisse dafür, ATG nur dann einzusetzen, wenn die immunologischen Vorteile die infektiösen und onkologischen Risiken eindeutig überwiegen, und bei Patient:innen mit Standardrisiko IL2RA oder keine Induktion zu bevorzugen. Darüber hinaus fehlen solide Belege für die ATG-Induktion, wenn der Beginn der Calcineurin-Inhibitoren bewusst verzögert wird, um die Transplantatregeneration nach einer ischämischen Schädigung zu erleichtern⁽³⁸⁾. Dennoch setzen viele Zentren in den Vereinigten Staaten diese wirksamen Wirkstoffe ein, um eine schnelle Ausschleichung oder vollständige Vermeidung von Kortikosteroiden zu ermöglichen^(24,39). Im gleichen Zusammenhang kann die Induktion mit polyklonalen Antikörpern bei der frühzeitigen Anwendung von niedrig dosierten Calcineurin-Inhibitoren in Kombination mit Everolimus eingesetzt werden; es gibt jedoch keine wissenschaftlichen Belege für deren Wirksamkeit. Die langfristige Überlegenheit solcher steroidsparender Therapien ist noch nicht erwiesen, jedoch ist die T-Zell-depletierende Induktionstherapie in diesem Zusammenhang einzigartig dokumentiert, um eine frühe akute Abstoßung zu reduzieren⁽⁴⁰⁾.

3	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	h) Bei Kindern und Jugendlichen, die eine erste Nierentransplantation erhalten, schlagen wir bei einem hohen immunologischen Risiko eine Induktion mit polyklonalen Antikörpern vor.		2 ↑

- i) Bei Kindern und Jugendlichen, die eine erste Nierentransplantation erhalten, schlagen wir vor, eine Induktion mit einem polyklonalen Antikörper zu erwägen, wenn die geplante Erhaltungstherapie ein frühzeitiges Absetzen der Steroide vorsieht.
- j) Es kann keine Empfehlung zur Induktion mit polyklonalen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen abgegeben werden, die eine Erhaltungstherapie mit Tacrolimus, MMF und Prednisolon erhalten.

2 ↑

0

Baron PW, Ojogho ON, Yorgin P, Sahney S, Cutler D, Ben-Youssef R, et al. Comparison of outcomes with low-dose anti-thymocyte globulin, basiliximab or no induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a retrospective study. *Pediatr Transplant.* 2008;12(1):32-9.⁽¹³⁾

Mota C, Martins L, Costa T, Dias L, Almeida M, Santos J, et al. Nineteen years of experience utilizing anti-T-Lymphocyte globulin induction in pediatric kidney transplantation. *Ann Transplant.* 2010;15(4):84-91.⁽⁴¹⁾

Sampaio MS, Poommipanit N, Kuo HT, Reddy PN, Cho YW, Shah T, et al. Induction therapy in pediatric kidney transplant recipients discharged with a triple drug immunosuppressive regimen. *Pediatr Transplant.* 2010;14(6):770-8.⁽¹⁹⁾

Puliyanda DP, Stablein DM, Dharnidharka VR. Younger age and antibody induction increase the risk for infection in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS report. *Am J Transplant.* 2007;7(3):662-6.⁽⁴²⁾

Mortalität: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung polyklonaler Antikörper auf die Mortalität im Vergleich zu keiner Induktion ist sehr unsicher.

Transplantatverlust: moderat

⊕⊕⊕⊕ Polyklonale Antikörper führen wahrscheinlich zu einem geringen bis keinen Unterschied hinsichtlich des Transplantatverlusts im Vergleich zu keiner Induktion.

Transplantatfunktion: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von polyklonalen Antikörpern auf die Transplantatfunktion nach 12 Monaten im Vergleich zu keiner Induktion ist sehr unsicher.

Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung polyklonaler Antikörper auf die Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen im Vergleich zu keiner Induktion ist sehr unsicher.

Inzidenz von Malignomen: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung polyklonaler Antikörper auf die Inzidenz von Malignomen im Vergleich zu keiner Induktion ist sehr unsicher.

Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): niedrig

⊕⊕⊕⊕ Polyklonale Antikörper könnten im Vergleich zu keiner Induktion zu einem geringen oder gar keinen Unterschied in der Inzidenz von

	Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) führen. Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.
Konsensstärke 3a) 95 % 3b) 80 % 3c) 57 %	

Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden vier Kohortenstudien mit 4.759 Teilnehmer:innen identifiziert, in denen eine Induktionstherapie mit polyklonalen Antikörpern mit keiner Induktionstherapie verglichen wurde^(13,19,41,42). Eine Studie wurde mit moderatem Biasrisiko eingestuft⁽⁴²⁾ und die drei anderen Studien mit kritischem Biasrisiko^(13,19,41). Basierend auf der besten verfügbaren Evidenz führt die Induktion mit polyklonalen Antikörpern wahrscheinlich zu einem geringen bis keinen Unterschied in der Transplantatverlustrate innerhalb von ein bis drei Jahren im Vergleich zu keiner Induktion (14,0 % vs. 15,0 %; adjustierte HR 0,84, 95 % KI 0,61 bis 1,16⁽⁴²⁾; 7,0 % vs. 16,7 %; HR 0,30, 95 % KI 0,04 bis 2,52⁽⁴¹⁾; moderates CoE). Die Induktion mit polyklonalen Antikörpern könnte im Vergleich zu keiner Induktion nach zwei Jahren zu einem Anstieg der Inzidenz von Infektionen führen (43,0 % vs. 34,0 %; OR 1,45, 95 % KI 1,17 bis 1,79; absolute Risikodifferenz [ARD] 9 mehr pro 100, 95 % KI von 4 mehr bis 14 mehr⁽¹⁹⁾; niedriges CoE), aber die Effektgröße erreichte nicht den vordefinierten Schwellenwert für einen klinisch relevanten Schaden von 10 % pro Jahr. Das Vertrauen in die Evidenz war sehr niedrig hinsichtlich der Wirkung von polyklonalen Antikörpern auf die Mortalität, die Transplantatfunktion, die Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen und die Inzidenz von Malignomen im Vergleich zu keiner Induktion.

Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Bei Patienten mit hohem immunologischem Risiko zeigte die Verwendung polyklonaler Antikörper Vorteile. Die Studie von Malvezzi et al. zeigte, dass ATG einen frühen Steroidentzug ermöglichte⁽²⁹⁾. Die Cochrane-Metaanalyse von 2010 zeigte eine bessere einjährige Überlebensrate des Alлотransplantats mit IL2RA-Induktion im Vergleich zu keiner Induktion. Beim Vergleich von IL2RA mit ATG (16 Studien, 2211 Teilnehmer) gab es jedoch keinen Unterschied hinsichtlich des Transplantatverlusts, sondern nur einen Vorteil für ATG bei der biopsiebestätigten akuten Abstoßung nach einem Jahr (8 Studien: relatives Risiko [RR] 1,30; Konfidenzintervall [KI] 1,01–1,67). Dies ging jedoch mit einem Anstieg der Malignität um 75 %

(7 Studien: relatives Risiko [RR] 0,25; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,07–0,87) und einem Anstieg der Cytomegalievirus-(CMV)-Erkrankungen um 32 % (13 Studien: RR 0,68; 95 %-KI 0,50–0,93) einher. Hellemans et al. zeigen den Nutzen von ATG nur für die 5-Jahres-biopsiebestätigte akute Abstoßung bei Patienten mit hohem immunologischem Risiko, während bei Patienten mit geringem Risiko kein Nutzen in Bezug auf die akute Abstoßung oder das Transplantatüberleben nachgewiesen wurde^(36,37).

Insgesamt zeigen längerfristige Studien keine überlegene Transplantatüberlebensrate mit ATG, und jeglicher Vorteil beschränkt sich auf Hochrisikogruppen. Eine T-Zell-depletierende Induktion bringt bei Empfängern mit geringem Risiko und bei Strategien, die den Beginn von Calcineurin-Hemmern verzögern oder auf die Vermeidung von Steroiden abzielen, keinen dauerhaften Nutzen. Die aktuellen Erkenntnisse sprechen insgesamt dafür, ATG nur dann einzusetzen, wenn die immunologischen Vorteile die infektiologischen und onkologischen Risiken eindeutig überwiegen. Bei Patienten mit Standardrisiko sollte IL2RA oder keine Induktion bevorzugt werden.

2.3 Initiale Erhaltungssuppression

Einleitung

Die standard-initiale Immunsuppression nach einer Nierentransplantation bei Kindern umfasst in der Regel eine Kombination aus einem Calcineurin-Inhibitor, einem Antimetabolit und Kortikosteroiden. Diese Dreifachtherapie zielt darauf ab, akute Abstoßungen zu verhindern und gleichzeitig das Risiko von Infektionen, Malignomen und Langzeittoxizität auszugleichen. Die folgenden Kapitel enthalten Empfehlungen zur initialen immunsuppressiven Erhaltungstherapie bei pädiatrischen Transplantationsempfängern.

2.3.1 Antimetabolite

Einleitung

In diesem Kapitel wird die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Antimetaboliten bewertet, die als Teil der initialen immunsuppressiven Erhaltungstherapie bei Kindern nach einer ersten Nierentransplantation eingesetzt werden. Der Schwerpunkt liegt auf dem Vergleich von Mycophenolatmofetil (MMF) mit Azathioprin hinsichtlich kritischer Endpunkte wie Mortalität, Transplantatverlust, Abstoßungsreaktionen und unerwünschte Ereignisse. Die Evidenzsynthese stützt sich überwiegend auf Beobachtungsstudien und Kohortendaten, in denen Calcineurin-Inhibitoren (CNI) und Glukokortikoide als Begleitmedikamente eingesetzt wurden. Trotz der sehr niedrigen Evidenzsicherheit hat sich MMF in Kombination mit einem CNI als häufiger verwendete Substanz herausgestellt, da bei Erwachsenen nachgewiesen wurde, dass MMF AZA bei der Prävention von BPAR überlegen ist⁽⁴³⁾. Dennoch sind die Schlussfolgerungen aufgrund des Mangels an randomisierten kontrollierten Studien und des hohen Risikos für Bias in den eingeschlossenen Studien nur begrenzt aussagekräftig.

4	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation schlagen wir die Verwendung von Mycophenolatmofetil anstelle von Azathioprin in Kombination mit Cyclosporin A mit oder ohne Kortikosteroide als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie vor.		2 ↑
	Cransberg K, Marlies Cornelissen EA, Davin JC, Van Hoeck KJ, Lilien MR, Stijnen T, et al. Improved outcome of pediatric kidney transplantations in the Netherlands -- effect of the introduction of MMF mofetil? <i>Pediatr Transplant</i>. 2005;9(1):104-11.⁽⁴⁴⁾ Almasi-Hashiani A, Rajaeefard A, Hassanzade J, Salahi H, Mehrabani D, Khedmati E. Graft survival rate in pediatric renal transplantation: a single center experience. <i>Pakistan Journal of Medical Sciences</i>. 2012;28(5):9.⁽⁴⁵⁾ Jungraithmayr TC, Wiesmayr S, Staskewitz A, Kirste G, Bulla M, Fehrenbach H, et al. Five-year outcome in pediatric patients with MMF mofetil-based renal transplantation. <i>Transplantation</i>. 2007;83(7):900-5.⁽⁴⁶⁾ Ojogho ON, Sahney S, Cutler D, Baron PW, Abdelhalim FM, Hasan SM, et al. Mycophenolate mofetil without antibody induction in pediatric renal transplantation. <i>Transplant Proc</i>. 2002;34(5):1953-4.⁽⁴⁷⁾ Velez C, Zuluaga G, Ocampo C, Aristizabal A, Serna LM, Serrano Gayubo AK, et al. Clinical description and evolution of renal transplant pediatric patients treated with alemtuzumab. <i>Transplant Proc</i>. 2011;43(9):3350-4.⁽⁴⁸⁾ Garcia CD, Schneider L, Barros VR, Guimaraes PC, Garcia VD. Pediatric renal transplantation under tacrolimus or cyclosporine immunosuppression and basiliximab induction. <i>Transplant Proc</i>. 2002;34(7):2533-4.⁽⁴⁹⁾ Staskewitz A, Kirste G, Tonshoff B, Weber LT, Boswald M, Burghard R, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy: results after 12 months of treatment. <i>German Pediatric Renal Transplantation Study Group</i>. <i>Transplantation</i>. 2001;71(5):638-44.⁽⁵⁰⁾ Jungraithmayr T, Staskewitz A, Kirste G, Boswald M, Bulla M, Burghard R, et al. Pediatric renal transplantation with MMF mofetil-based immunosuppression without induction: results after three years. <i>Transplantation</i>. 2003;75(4):454-61.⁽⁵¹⁾ Otukesh H, Sharifian M, Basiri A, Simfroosh N, Hoseini R, Sedigh N, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. <i>Transplant Proc</i>. 2005;37(7):3012-5.⁽⁵²⁾	Mortalität: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von MMF auf die Mortalität im Vergleich zu Azathioprin ist sehr unsicher. Transplantatverlust: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von MMF auf den Transplantatverlust im Vergleich zu Azathioprin ist sehr unsicher. Transplantatfunktion: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von MMF auf die Transplantatfunktion im Vergleich zu Azathioprin ist sehr unsicher. Inzidenz biotisch gesicherter akuter Abstoßung: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von MMF auf die Inzidenz von biotisch gesicherten akuten Abstoßungen im Vergleich zu Azathioprin ist sehr unsicher. Inzidenz von Malignomen: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von MMF auf die Inzidenz von Malignomen im Vergleich zu Azathioprin ist sehr unsicher. Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von MMF auf die Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) im Vergleich zu Azathioprin ist sehr unsicher. Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter	

Ereignisse, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.

Konsensstärke

86 %

Hintergrund

Es gibt keine RCTs, die Azathioprin und MMF bei Kindern direkt vergleichen. Daher basiert die Empfehlung auf Kohortenstudien mit überwiegend historischen Kontrollen.

Aus diesen Studien geht nur sehr unklar hervor, wie sich Azathioprin im Vergleich zu MMF auf die Mortalität, den Transplantatverlust, die Transplantatfunktion, Infektionen und Malignome auswirkt^(44-46,48).

Es gibt jedoch einige schwache Hinweise darauf, dass MMF mit einer verringerten Inzidenz von BPAR assoziiert ist: Cransberg et al. berichteten bei 303 Kindern vom Auftreten einer BPAR nach 12 Monaten von 21,9 % vs. 57,0 % (OR 0,21, 95 % KI 0,12 bis 0,37)⁽⁴⁴⁾, und zwei weitere Studien berichteten vom Auftreten einer BPAR nach 6 Monaten von 15,4 % vs. 25,9 % (OR 0,52, 95 % KI 0,21 bis 1,29) und 14,0 % vs. 36,7 % (OR 0,28, 95 % KI 0,09 bis 0,87) unter MMF gegenüber Azathioprin bei pädiatrischen Empfängern einer ersten Nierentransplantation. Alle Patient:innen erhielten Cyclosporin A und Glukokortikoide als Begleitmedikation mit oder ohne Induktionstherapie^(44,47,50). Zwei Beobachtungsstudien, die höhere BPAR-Raten bei MMF-Patient:innen im Vergleich zu Azathioprin-Patient:innen berichteten, wurden aufgrund erheblicher Unterschiede in der immunsuppressiven Begleitmedikation zwischen beiden Gruppen ausgeschlossen^(48,49).

Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden sieben Kohortenstudien mit 785 Teilnehmer:innen identifiziert, in denen MMF direkt mit Azathioprin verglichen wurde⁽⁴⁴⁻⁵²⁾. Das Biasrisiko wurde in allen Kohortenstudien als kritisch eingestuft. In den Studien wurden unterschiedliche immunsuppressive Begleittherapien eingesetzt, alle beinhalteten jedoch eine Kombination aus Calcineurin-Inhibitoren und Glukokortikoiden mit oder ohne Induktionstherapie. Das Vertrauen in die Evidenz für Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Infektionen und Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen war sehr niedrig.

Begründung des Grades der Empfehlung mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Angesichts des niedrigen Vertrauens in die Evidenz und nach einer gründlichen Abwägung von Nutzen und Schaden entschied sich die Gruppe für eine bedingte Empfehlung zur

Verwendung von MMF anstelle von Azathioprin, was bedeutet, dass es bei einem erheblichen Teil der Patient:innen Gründe für eine Abweichung geben könnte.

Der Hauptgrund für die Empfehlung, MMF anstelle von Azathioprin zu verwenden, ergab sich aus drei Beobachtungsstudien, die eine verringerte Inzidenz von BPAR bei Kindern und Jugendlichen unter MMF-Behandlung zeigten^(44,47,50). Obwohl die Evidenz aufgrund des kritischen Risikos für Bias nur von niedriger Qualität ist, hat die Gruppe aufgrund der Übereinstimmung der positiven Wirkung auf BPAR in allen drei Studien eine bedingte Empfehlung zugunsten von MMF ausgesprochen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Erkenntnissen bei Erwachsenen, dass MMF AZA zur Prävention von BPAR überlegen ist⁽⁴³⁾.

Die Nebenwirkungen von MMF und Azathioprin sind im Allgemeinen vergleichbar. In einer Studie mit 303 Kindern betrug die Inzidenz von Malignomen nach 2 Jahren 1,0 % vs. 0,5 % (OR 2,17; 95 % KI 0,13 bis 35,04) unter MMF gegenüber Azathioprin. Dies stützt nicht die Schlussfolgerung, dass die unerwünschten Wirkungen einer potenziell stärkeren Immunsuppression (Infektionen, Malignome) von MMF im Vergleich zu Azathioprin wesentlich größer sind. Daher kam die Gruppe zu dem Schluss, dass die Vorteile von MMF gegenüber Azathioprin bei pädiatrischen Erstnierempfängern den Nachteilen überwiegen.

2.3.2 Calcineurin-Inhibitoren

Einleitung

Dieses Kapitel befasst sich mit der Wahl des Calcineurin-Inhibitors (CNI) als Teil der initialen immunsuppressiven Therapie bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen. Der primäre Vergleich erfolgt zwischen Tacrolimus und Cyclosporin A, wobei Endpunkte wie Patientenmortalität, Transplantatfunktion, Transplantatüberleben und die Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen bewertet werden.

5	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation empfehlen wir Tacrolimus anstelle von Cyclosporin A in Kombination mit einem antiproliferativen Immunsuppressivum mit oder ohne Kortikosteroide als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie.		1 ↑↑
	Filler G, Webb NJ, Milford DV, Watson AR, Gellermann J, Tyden G, et al. Four-year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs. cyclosporin microemulsion. <i>Pediatr Transplant.</i> 2005;9(4):498-503. ⁽⁵³⁾ Trompeter R, Filler G, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin		Mortalität: niedrig ⊕⊕⊕⊖ Tacrolimus könnte im Vergleich zu Cyclosporin A zu einem geringen oder gar keinen Unterschied in der Mortalität führen.

microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(3):141-9.⁽⁵⁴⁾

Filler G, Trompeter R, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, et al. One-year glomerular filtration rate predicts graft survival in pediatric renal recipients: a randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion. *Transplant Proc.* 2002;34(5):1935-8.⁽⁵⁵⁾

Kizilbash SJ, Rheault MN, Bangdiwala A, Matas A, Chinnakotla S, Chavers BM. Infection rates in tacrolimus versus cyclosporine-treated pediatric kidney transplant recipients on a rapid discontinuation of prednisone protocol: 1-year analysis. *Pediatr Transplant.* 2017;21(4).⁽⁵⁶⁾

Neu AM, Ho PL, Fine RN, Furth SL, Fivush BA. Tacrolimus vs. cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS study. *Pediatr Transplant.* 2003;7(3):217-22.⁽⁵⁷⁾

Moudgil A, Martz K, Stablein DM, Puliyananda DP. Variables affecting estimated glomerular filtration rate after renal transplantation in children: a NAPRTCS data analysis. *Pediatr Transplant.* 2010;14(2):288-94.⁽²¹⁾

Hocker B, van Gelder T, Martin-Govantes J, Machado P, Tedesco H, Rubik J, et al. Comparison of MMF efficacy and safety in paediatric vs. adult renal transplantation: subgroup analysis of the randomised, multicentre FDCC trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3):1073-9.⁽⁵⁸⁾

Lancia P, Aurich B, Ha P, Maisin A, Baudouin V, Jacqz-Aigrain E. Adverse events under tacrolimus and cyclosporine in the first 3 years post-renal transplantation in children. *Clin Drug Invest.* 2018;38(2):157-71.⁽⁵⁹⁾

Velez C, Zuluaga G, Ocampo C, Aristizabal A, Serna LM, Serrano Gayubo AK, et al. Clinical description and evolution of renal transplant pediatric patients treated with alemtuzumab. *Transplant Proc.* 2011;43(9):3350-4.⁽⁴⁸⁾

Aoun B, Decramer S, Vitkevicius R, Wannous H, Bandin F, Azema C, et al. Protocol biopsies in pediatric renal transplant recipients on cyclosporine versus tacrolimus-based immunosuppression. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(3):493-8.⁽⁶⁰⁾

Transplantatverlust: moderat

⊕⊕⊕⊖ Tacrolimus verringert wahrscheinlich den Transplantatverlust im Vergleich zu Cyclosporin A.

Transplantatfunktion: moderat

⊕⊕⊕⊖ Tacrolimus erhöht wahrscheinlich die Transplantatfunktion im Vergleich zu Cyclosporin A.

Inzidenz biopsisch gesicherter akuter Abstoßungen: niedrig

⊕⊕⊕⊖ Tacrolimus könnte die Inzidenz biopsisch gesicherter akuter Abstoßungen im Vergleich zu Cyclosporin A verringern.

Inzidenz von Malignomen: moderat

⊕⊕⊕⊖ Tacrolimus führt wahrscheinlich zu keinem oder nur einem geringen Unterschied in der Inzidenz von Malignomen im Vergleich zu Cyclosporin A.

Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): niedrig

⊕⊕⊕⊖ Tacrolimus könnte die Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) im Vergleich zu Cyclosporin A leicht erhöhen.

Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.

Konsensstärke

93 %

Hintergrund

Basierend auf einer randomisierten kontrollierten Studie und mehreren Kohortenstudien verbessert Tacrolimus wahrscheinlich die Transplantationsergebnisse und reduziert akute Abstoßungsreaktionen, wenn auch mit einem leicht erhöhten Infektionsrisiko.

Beschreibung der Evidenzbasis

Ein RCT mit 204 Teilnehmer:innen und sieben Kohortenstudien mit insgesamt 9.131 Teilnehmer:innen, in der Tacrolimus direkt mit Cyclosporin A verglichen wurde, wurde identifiziert^(21,48,53-60). In dem RCT bestanden einige Bedenken hinsichtlich des Biasrisikos^(48,57,60). Eine der Kohortenstudien wurde als moderat⁽²¹⁾ und sechs als kritisch^(53-56,58,59) hinsichtlich des Biasrisikos bewertet. Der eingeschlossene RCT verwendete ein immunsuppressives Schema mit einem Calcineurin-Inhibitor, Azathioprin und Glukokortikoiden^(48,57,60). Basierend auf der besten verfügbaren Evidenz bei Kindern und Jugendlichen mit einer ersten Nierentransplantation könnte Tacrolimus zu einem geringen bis keinen Unterschied in der Mortalität führen (HR 1,12; 95 % KI 0,30 bis 4,16⁽⁴⁸⁾; niedriges CoE), verringert wahrscheinlich den Transplantatverlust (HR 0,49; 95 % KI 0,24 bis 0,99⁽⁴⁸⁾; moderates CoE), erhöht wahrscheinlich die Transplantatfunktion (71,5 ml/min/1,73 m² vs. 53,0 ml/min/1,73 m²; MD 18,5 ml/min/1,73 m²; 95 % KI 12,36 bis 24,64⁽⁴⁸⁾; moderates CoE) und führt wahrscheinlich nur zu einem geringen bis keinen Unterschied in der Inzidenz von Malignomen (2,9 % vs. 3,0 %; OR 0,94; 95 % KI 0,19 bis 4,78⁽⁴⁸⁾; moderates CoE) innerhalb von 4 Jahren nach der Transplantation im Vergleich zu Cyclosporin A. Tacrolimus könnte innerhalb von sechs Monaten nach der Transplantation im Vergleich zu Cyclosporin A die Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßungsreaktionen verringern (16,2 % vs. 37,4 %; OR 0,32; 95 % KI 0,17 bis 0,63⁽⁶⁰⁾; niedriges CoE) und die Inzidenz von Infektionen erhöhen (67,6 % vs. 60,6 %; OR 1,36; 95 % KI 0,76 bis 2,41⁽⁶⁰⁾; niedrige CoE). Das Vertrauen in die Evidenz hinsichtlich der Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Krankenhausaufenthalte und opportunistischer Infektionen war sehr niedrig.

Die RCT, auf der diese Empfehlung basiert, verwendete Tacrolimus oder Cyclosporin A in Kombination mit Azathioprin und Glukokortikoiden, jedoch ohne Induktionstherapie. Die tatsächlichen mittleren Talspiegel sowie die mittleren Kortikosteroid- und Azathioprin-Dosierungen, die in dieser Studie verwendet wurden, sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: Mittlere Talspiegel sowie mittlere Kortikosteroid- und Azathioprin-Dosierung in einer RCT mit Cyclosporin A vs. Tacrolimus^(37,38)

	Woche 1	Monat 4–6	4 Jahre
Tacrolimus-Talspiegel (Mittelwert)	13 ng/ml	9 ng/ml	5 ng/ml
Cyclosporin A-Talspiegel (Mittelwert)	200 ng/ml	147 ng/ml	100 ng/ml
Azathioprin-Dosis (Durchschnitt)		1,8 mg/kg	
Prednisondosis (Durchschnitt)	3,9 mg/kg (mit Tacrolimus) 4,5 mg/kg (mit Cyclosporin A)	0,3 mg/kg	
Kumulative Prednisondosis (nach 6 Monaten)	112 mg/kg (mit Tacrolimus) 141 mg/kg (mit Cyclosporin A)		

Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen die Risiken der Intervention abgewogen wurde

Es gibt niedrige bis moderate Evidenz dafür, dass die Verwendung von Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin A als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie nach einer

Nierentransplantation bei Kindern zu einer verbesserten Transplantatüberlebensrate und Transplantatfunktion in den ersten 4 Jahren und zu einer verringerten Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungsreaktionen in den ersten 6 Monaten nach der Transplantation führt^(53,54).

Die Gruppe kam zu dem Schluss, dass diese gewünschten Effekte den unerwünschten Effekt einer möglicherweise leicht erhöhten Infektionsrate (einschließlich opportunistischer Infektionen) 6 Monate nach der Transplantation deutlich überwiegen.

Daher sprach sich die Gruppe für eine starke Empfehlung aus, Tacrolimus anstelle von Cyclosporin A als Calcineurin-Inhibitor bei pädiatrischen Erstempfängern einer Nierentransplantation zu verwenden.

2.3.3 Minimierung von Glukokortikoiden

Einleitung

Die meisten Nierentransplantationsempfänger erhalten Glukokortikoide als Teil ihrer immunsuppressiven Behandlung. Glukokortikoide sind wirksam bei der Vorbeugung einer akuten Abstoßung, die ein großes Problem in der frühen Phase nach einer Nierentransplantation darstellt. Protokolle zur Minimierung von Glukokortikoiden wurden hauptsächlich eingeführt, um die Nebenwirkungen von Glukokortikoiden wie Wachstumsstörungen, Stoffwechselstörungen (einschließlich Übergewicht/Adipositas, Diabetes, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie), Skelettstörungen (Osteopenie, Osteoporose), ophthalmologische Nebenwirkungen (Katarakt, Glaukom) und kosmetische Nebenwirkungen zu mildern oder zu vermeiden.

Dieses Kapitel untersucht die Auswirkungen einer frühzeitigen Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung oder glukokortikoidfreier Protokolle bei Kindern, die ihre erste Nierentransplantation erhalten. Der Vergleich konzentriert sich auf die Standard-Glukokortikoid-Erhaltungstherapie im Vergleich zu Therapien, die die Glukokortikoidexposition minimieren und gleichzeitig wirksame Wirkstoffe wie Tacrolimus und Mycophenolatmofetil, häufig in Kombination mit einer Induktion mit IL-2-Rezeptorantagonisten (IL2RA), einsetzen.

6	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen eine frühzeitige Glukokortikoid-Entzugstherapie oder die Vermeidung einer Glukokortikoid-Therapie bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen mit geringem immunologischem Risiko vor, wenn eine potente immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus und MMF in Kombination mit einer IL2RAB-Induktion angewendet wird.		2 ↑

Mericq V, Salas P, Pinto V, Cano F, Reyes L, Brown K, et al. Steroid withdrawal in pediatric kidney transplant allows better growth, lipids and body composition: a randomized controlled trial. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(2):88-96.⁽⁶¹⁾

Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, et al. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2719-29.⁽⁶²⁾

Grenda R, Watson A, Trompeter R, Tonshoff B, Jaray J, Fitzpatrick M, et al. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J Transplant.* 2010;10(4):828-36.⁽⁷⁾

Li L, Chang A, Naesens M, Kambham N, Waskerwitz J, Martin J, et al. Steroid-free immunosuppression since 1999: 129 pediatric renal transplants with sustained graft and patient benefits. *Am J Transplant.* 2009;9(6):1362-72.⁽⁶³⁾

Riad S, Jackson S, Chinnakotla S, Verghese P. Primary pediatric live-donor-kidney transplant-recipients' outcomes by immunosuppression induction received in the United States. *Pediatr Transplant.* 2021;25(5):e13925.⁽⁶⁴⁾

Riad S, Jackson S, Chinnakotla S, Verghese P. Primary pediatric deceased-donor kidney transplant recipients outcomes by immunosuppression induction received in the United States. *Pediatr Transplant.* 2021;25(5):e13928.⁽⁶⁵⁾

Delucchi A, Valenzuela M, Lillo AM, Guerrero JL, Cano F, Azocar M, et al. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant: five years of follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(12):2235-44.⁽⁶⁶⁾

Nehus E, Goebel J, Abraham E. Outcomes of steroid-avoidance protocols in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2012;12(12):3441-8.⁽⁶⁷⁾

Delucchi BA, Valenzuela AM, Ferrario BM, Lillo DA, Guerrero GJ, Rodriguez SE, et al. [Early steroid withdrawal in pediatric renal transplantation]. *Rev Med Chil.* 2006;134(11):1393-401.⁽⁶⁸⁾

Weaver DJ, Jr., Selewski D, Janjua H, Iorember F. Improved cardiovascular risk factors in pediatric renal transplant recipients on steroid avoidance immunosuppression: a study of the Midwest Pediatric Nephrology Consortium. *Pediatr Transplant.* 2016;20(1):59-67.⁽⁶⁹⁾

Li L, Weintraub L, Concepcion W, Martin JP, Miller K, Salvatierra O, et al. Potential influence of tacrolimus and steroid avoidance on early graft function in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2008;12(6):701-7.⁽⁷⁰⁾

Verghese PS, Chinnakotla S, Berglund D, Matas AJ, Chavers B. Re-hospitalization after pediatric kidney transplant: a single-center study. *Pediatr Transplant.* 2020;24(5):e13717.⁽⁷¹⁾

Bhakta N, Marik J, Malekzadeh M, Gjertson D, Ettenger R. Can pediatric steroid-free renal transplantation improve growth and metabolic complications? *Pediatr Transplant.* 2008;12(8):854-61.⁽⁷²⁾

Mosaad AM, Farouk Aziz Hamdy A, Abd El-Fattah Hassan NM, Ashraf Fouda M, Mahmoud KM, El-Sayed Salem M, et al. Evaluation of live-donor kidney transplant survival in low body

Mortalität: niedrig

⊕⊕⊕⊕ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle könnten zu geringen oder keinen Unterschieden in der Mortalität führen.

Transplantatverlust: niedrig

⊕⊕⊕⊕ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle könnten den Transplantatverlust leicht verringern.

Transplantatfunktion: niedrig

⊕⊕⊕⊕ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Transplantatfunktion führen.

Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen: niedrig

⊕⊕⊕⊕ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen führen.

Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: niedrig

⊕⊕⊕⊕ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse führen.

Inzidenz von Malignomen: niedrig

⊕⊕⊕⊕ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz von Malignomen führen.

Inzidenz von Hospitalisierungen: moderat

weight Egyptian children: 25 year-experience. Dialysis y Trasplante. 2012;33(1):1-8.⁽⁷³⁾

Naesens M, Salvatierra O, Benfield M, Ettenger RB, Dharnidharka V, Harmon W, et al. Subclinical inflammation and chronic renal allograft injury in a randomized trial on steroid avoidance in pediatric kidney transplantation. Am J Transplant. 2012;12(10):2730-43.⁽⁷⁴⁾

Nehus EJ, Liu C, Lu B, Macaluso M, Kim MO. Graft survival of pediatric kidney transplant recipients selected for de novo steroid avoidance-a propensity score-matched study. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(8):1424-31.⁽⁷⁵⁾

Webb NJ, Douglas SE, Rajai A, Roberts SA, Grenda R, Marks SD, et al. Corticosteroid-free kidney transplantation improves growth: 2-year follow-up of the TWIST randomized controlled trial. Transplantation. 2015;99(6):1178-85.⁽⁷⁶⁾

⊕⊕⊕⊖ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle führen wahrscheinlich zu keinen oder nur geringen Unterschieden in der Inzidenz von Hospitalisierungen.

Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): niedrig

⊕⊕⊖⊖ Eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) führen.

Lebensqualität und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.

Konsensstärke

93 %

Hintergrund

Die Standardtherapie zur immunsuppressiven Erhaltungstherapie ist die Kombination eines Calcineurin-Inhibitors (CNI), eines antiproliferativen Immunsuppressivums und von Glukokortikoiden bei Patient:innen mit niedrigem immunologischen Risiko. Die Vermeidung, Minimierung oder das Absetzen von Glukokortikoiden kann bei ausgewählten Patient:innen zu ähnlichen Ergebnissen führen, jedoch gibt es derzeit keine zuverlässigen Instrumente, um vorherzusagen, welche Patient:innen davon profitieren werden. Der Verzicht auf eine Glukokortikoid-Erhaltungstherapie über die erste Woche nach der Nierentransplantation hinaus reduziert unerwünschte Wirkungen, ohne dass die Transplantatüberlebensrate und die Gesamtüberlebensrate der Patient:innen beeinträchtigt werden. Die vorteilhafte Wirkung einer Glukokortikoid-sparenden Therapie auf das Wachstum wurde insbesondere bei präpubertären Patient:innen nachgewiesen.

Die Gründe für die Minimierung der Glukokortikoidexposition sind überzeugend und liegen in den bekannten Langzeitnebenwirkungen. Die Studien zur Bewertung der Minimierung der Glukokortikoidexposition sind im Vergleich zu der großen Anzahl von Studien, die Glukokortikoide in ihre Therapieschemata aufgenommen haben, rar. Randomisierte kontrollierte Studien zum Absetzen von Glukokortikoiden aus immunsuppressiven Erhaltungstherapien zeigten die gleiche Transplantatüberlebensrate und -funktion sowie die gleiche Gesamtpatientensterblichkeit wie bei Patient:innen unter Glukokortikoid-Erhaltungstherapien. Insgesamt gibt es nur wenige Hinweise auf Kompromisse zwischen der

Vermeidung oder dem Absetzen von Glukokortikoiden im Vergleich zur Glukokortikoid-Erhaltungstherapie hinsichtlich der bioptisch gesicherten akuten Abstoßung.

Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden drei RCTs mit insgesamt 356 Teilnehmer:innen^(7,61-64) und zwölf Kohortenstudien mit insgesamt 16.463 Teilnehmer:innen⁽⁶⁵⁻⁷⁶⁾ identifiziert, in denen eine immunsuppressive Therapie mit einer frühzeitigen Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreien Protokollen direkt mit Glukokortikoid-basierten Protokollen verglichen wurde. In den drei RCTs bestanden einige Bedenken hinsichtlich des Biasrisikos⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Vier der Kohortenstudien wurden als moderat^(65,68,71,72), vier als ernst^(69,73,74,76) und vier als kritisch^(66,67,70,75) hinsichtlich des Biasrisikos bewertet. In den RCTs wurde das frühzeitige Absetzen von Glukokortikoiden mit einer Induktionstherapie mit IL2RA (Daclizumab oder Basiliximab) kombiniert^(61,62) und die glukokortikoidfreie Therapie wurde mit einer verlängerten IL2RA (Daclizumab)-Induktionstherapie über einen Zeitraum von sechs Monaten kombiniert⁽⁶³⁾.

Basierend auf der besten verfügbaren Evidenz bei Kindern und Jugendlichen mit einer ersten Nierentransplantation könnten eine frühzeitige Glukokortikoidentziehung, einer Vermeidung von Glukokortikoiden oder glukokortikoidfreie Protokolle im Vergleich zu Glukokortikoid-basierenden Protokollen zu einem geringen oder gar keinen Unterschied in der Mortalität führen (nach sechs Monaten: 1,0 % vs. 0,0 %; OR 3,03; 95 % KI 0,12 bis 75,31⁽⁶¹⁾; zwei RCTs berichteten über keine Todesfälle in beiden Gruppen nach 1 und 3 Jahren^(62,63); niedriges CoE), könnten den Transplantatverlust nach drei Jahren verringern (HR 0,52; 95 % KI 0,15 bis 1,80⁽⁶³⁾; niedriges CoE), könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Transplantatfunktion führen (nach sechs Monaten: 97,1 ml/min/1,73 m² vs. 98,7 ml/min/1,73 m²; MD 1,60 ml/min/1,73 m² niedriger; 95 % KI 10,01 niedriger bis 6,81 höher⁽⁶¹⁾; nach drei Jahren: 86,3 ml/min/1,73 m² vs. 83,9 ml/min/1,73 m²; MD 2,40 ml/min/1,73 m² höher; 95 % KI 7,90 niedriger bis 12,70 höher⁽⁶³⁾; niedriges CoE), könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse führen (nach drei Jahren: 86,7 % vs. 85,7 %; OR 1,08; 95 % KI 0,40 bis 2,95⁽⁶³⁾; niedriges CoE), könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz von Malignomen führen (nach sechs Monaten: 2,0 % vs. 0,0 %; OR 5,10; 95 % KI 0,24 bis 107,69⁽⁶¹⁾; eine RCT berichtete über keine Malignome nach drei Jahren⁽⁶³⁾; niedriges CoE), führen wahrscheinlich zu keinem oder nur einem geringen Unterschied in der Inzidenz von Hospitalisierungen (nach drei Jahren: 80,0 % vs. 85,7 %; OR 0,67; 95 % KI 0,27 bis 1,67⁽⁶³⁾; moderates CoE), könnten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz von Infektionen führen (nach sechs Monaten: 63,3 % vs. 58,2 %; OR 1,24; 95 % KI 0,70 bis 2,20⁽⁶¹⁾; nach drei Jahren: 73,3 % vs. 67,1 %; OR 1,35; 95 % KI 0,63 bis 2,87⁽⁶³⁾; niedriges CoE) und könnten zu einem geringen oder gar keinen Unterschied in der Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen führen (nach sechs Monaten: 10,2 % vs. 7,1 %; OR 1,48; 95 % KI 0,54 bis 4,05⁽⁶¹⁾; nach einem Jahr: 21,4 % vs. 31,3 %; OR 0,60; 95 % KI 0,11 bis 3,15⁽⁶²⁾; nach drei Jahren: 16,7 % vs. 17,1 %; OR 0,97; 95 % KI 0,39 bis 2,43⁽⁶³⁾; niedriges CoE).

Es ist anzumerken, dass die meisten Studien Standard-Glukokortikoid-Therapien mit Minimierungsprotokollen verglichen, die eine intensivierte Immunsuppression ohne Glukokortikoide wie beschrieben umfassten. Daher müssen die Schlussfolgerungen hinsichtlich der Vorteile einer Glukokortikoid-Minimierung immer im Zusammenhang mit diesen angepassten Therapien gesehen werden. Darüber hinaus hat keine der RCTs zur Steroidminimierung Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion oder Lebensqualität als primären Endpunkt untersucht. Die TWIST-Studie berichtete jedoch über ein verbessertes Wachstum in der Gruppe mit frühzeitigem Steroidentzug nach 1 Jahr bei allen Patient:innen (Differenz der adjustierten mittleren Veränderung, 0,25; 95 %-Konfidenzintervall, 0,10, 0,40; $P = 0,001$) und nach 2 Jahren in der Untergruppe der präpubertären Probanden (0,50 (0,16, 0,84); $P = 0,004$)⁽⁷⁾.

Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Die Gruppe berücksichtigte die Ergebnisse der TWIST-RCT⁽⁷⁾, wonach ein frühzeitiges Absetzen der Steroidtherapie das Wachstum und die Lipidprofile signifikant verbessert, ohne dass es zu einer Zunahme von Abstoßungsreaktionen oder Transplantatverlusten kommt, obwohl die Exposition gegenüber Tacrolimus und MMF ähnlich war. Die Gruppe empfahl daher eine frühzeitige Steroidentzugstherapie für Kinder und Jugendliche, die sich einer ersten Nierentransplantation unterziehen, wenn eine vergleichbare immunsuppressive Therapie einschließlich einer IL2RAB-Induktionstherapie angewendet wird. Die Gruppe stellte außerdem fest, dass die Anwendung des TWIST-Protokolls in vielen Ländern zur gängigen Praxis geworden ist.

Die Gruppe hat sich für eine bedingte Empfehlung ausgesprochen, da einige Patient:innen möglicherweise nicht von einem Steroidentzug profitieren, insbesondere Patient:innen mit höherem immunologischen Risiko. Da diese Risikostufen nicht genau definiert sind, haben wir beschlossen, die Empfehlung auf Patient:innen mit geringem immunologischen Risiko zu beschränken. In der TWIST-Studie hatten alle Patient:innen einen PRA-Wert von $<50\%$ und fast alle hatten zuvor noch keine Transplantation erhalten. Die vorteilhafte Wirkung einer Steroidspartherapie auf das Wachstum wurde insbesondere bei präpubertären Patient:innen gezeigt⁽⁷⁶⁾.

2.3.4 mTOR-Inhibitoren

Einleitung

Dieses Kapitel befasst sich mit der Verwendung von mTOR-Inhibitoren (mTORi), insbesondere Everolimus, als Alternative zu Antimetaboliten in der initialen immunsuppressiven Erhaltungstherapie bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen. Die zentrale Frage lautet, ob mTORi in Kombination mit niedrig dosierten CNI und Steroiden gleichwertige oder bessere Ergebnisse als Antimetaboliten erzielen. Die verfügbaren Erkenntnisse, darunter eine randomisierte kontrollierte Studie und mehrere

Kohortenstudien, deuten darauf hin, dass mTORi im Vergleich zu Antimetabolit-basierten Therapien ähnliche Raten hinsichtlich Infektionen, Transplantatfunktion und Abstoßung erzielen können. Das Vertrauen in die Evidenz ist jedoch niedrig bis sehr niedrig, und die Langzeitdaten sind begrenzt. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Hochrisikopatient:innen oder Patient:innen mit verzögerter Transplantatfunktion.

7	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation mit erhöhtem Risiko einer CMV-Infektion schlagen wir entweder eine immunsuppressive Therapie mit niedrig dosiertem CNI und EVR mit oder ohne Kortikosteroide oder eine Standard Immunsuppression mit CNI, Antimetaboliten und Kortikosteroiden vor.		2 ↑
	Tonshoff B, Tedesco-Silva H, Ettenger R, Christian M, Bjerre A, Dello Strologo L, et al. Three-year outcomes from the CRADLE study in de novo pediatric kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced tacrolimus and early steroid withdrawal. <i>Am J Transplant.</i> 2021;21(1):123-37.⁽⁷⁷⁾ Hocker B, Zencke S, Pape L, Krupka K, Koster L, Fichtner A, et al. Impact of everolimus and low-dose cyclosporin on cytomegalovirus replication and disease in pediatric renal transplantation. <i>Am J Transplant.</i> 2016;16(3):921-9.⁽⁷⁸⁾ Brunkhorst LC, Fichtner A, Hocker B, Burmeister G, Ahlenstiel-Grünow T, Krupka K, et al. Efficacy and safety of an everolimus- vs. mycophenolate mofetil-based regimen in pediatric renal transplant recipients. <i>PLoS ONE.</i> 2015;10(9):e0135439.⁽¹⁷⁾ Tonshoff B, Ettenger R, Dello Strologo L, Marks SD, Pape L, Tedesco-Silva H, Jr., et al. Early conversion of pediatric kidney transplant patients to everolimus with reduced tacrolimus and steroid elimination: results of a randomized trial. <i>Am J Transplant.</i> 2019;19(3):811-22.⁽⁷⁹⁾ Billing H, Burmeister G, Plotnicki L, Ahlenstiel T, Fichtner A, Sander A, et al. Longitudinal growth on an everolimus- versus an MMF-based steroid-free immunosuppressive regimen in paediatric renal transplant recipients. <i>Transpl Int.</i> 2013;26(9):903-9.⁽²⁰⁾ Kanzelmeyer NK, Ahlenstiel T, Drube J, Froede K, Kreuzer M, Broecker V, et al. Protocol biopsy-driven interventions after pediatric renal transplantation. <i>Pediatr Transplant.</i> 2010;14(8):1012-8.⁽⁸⁰⁾		Mortalität: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von mTOR-Inhibitoren auf die Mortalität im Vergleich zu Antimetaboliten ist sehr unsicher. Transplantatverlust: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von mTOR-Inhibitoren auf den Transplantatverlust im Vergleich zu Antimetaboliten ist sehr unsicher. Transplantatfunktion: niedrig ⊕⊕⊕⊕ mTOR-Inhibitoren könnten im Vergleich zu Antimetaboliten zu geringen oder keinen Unterschieden in der Transplantatfunktion führen. Inzidenz biopsisch gesicherter akuter Abstoßung: niedrig ⊕⊕⊕⊕ mTOR-Inhibitoren könnten im Vergleich zu Antimetaboliten zu geringen bis keinen Unterschieden in der Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen führen. Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von mTOR-Inhibitoren auf die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu Antimetaboliten ist sehr unsicher.

	Inzidenz von Malignomen: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von mTOR-Inhibitoren auf die Inzidenz von Malignomen im Vergleich zu Antimetaboliten ist sehr unsicher. Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): niedrig ⊕⊕⊕⊕ mTOR-Inhibitoren könnten im Vergleich zu Antimetaboliten zu einem geringen oder gar keinen Unterschied in der Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) führen. Lebensqualität, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: Bei der systematischen Evidenzsuche wurden keine Belege gefunden.
Konsenssstärke 74 %	

Beschreibung der Evidenzbasis

Ein RCT^(77,78) mit 106 Teilnehmer:innen und vier Kohortenstudien^(17,20,79,80) mit insgesamt 491 Teilnehmer:innen, die ein immunsuppressives Protokoll mit mTOR-Inhibitoren direkt mit einem Protokoll mit Antimetaboliten verglichen, wurden identifiziert. Das Biasrisiko wurde für den RCT^(77,78) als hoch eingestuft. Eine der Kohortenstudien wurde als moderat⁽²⁰⁾, zwei als ernst^(79,80) und eine als kritisch⁽¹⁷⁾ bewertet. Der RCT von Tönshoff et al. randomisierte Patient:innen vier bis sechs Wochen nach einer Nierentransplantation in eine Interventionsgruppe mit frühzeitiger Umstellung von MMF auf Everolimus nach vier bis sechs Wochen, reduzierter Tacrolimus-Dosis und zusätzlichem Glukokortikoidentzug sechs Monate nach der Transplantation oder eine Kontrollgruppe mit Fortsetzung von MMF, Tacrolimus in Standarddosierung und Glukokortikoiden. Daher kam das Methodikteam zu dem Schluss, dass die Studie die vorab festgelegten Einschlusskriterien für eine initiale immunsuppressive Therapie nicht erfüllte. Nach Rücksprache mit der Leitliniengruppe wurde jedoch beschlossen, den RCT dennoch in diesen Vergleich aufzunehmen. Aufgrund dieser Änderung kann nicht garantiert werden, dass bei der systematischen Studiena Auswahl ähnlichen Studien nicht übersehen wurden. Den Mitgliedern der Leitliniengruppe sind keine weiteren RCTs bekannt, in denen eine immunsuppressive Therapie mit mTOR-Inhibitoren bei Kindern mit einer ersten Nierentransplantation mit einer immunsuppressiven Therapie mit Antimetaboliten verglichen wurden.

Die immunsuppressiven Therapien in den eingeschlossenen Studien bestanden aus Everolimus in Kombination mit einem niedrig dosierten Calcineurin-Inhibitor und Glukokortikoiden mit oder ohne IL2RA-Induktionstherapie oder einer Kombination aus Calcineurin-Inhibitor, Antimetabolit, Glukokortikoiden und IL2RA-Induktionstherapie.

Basierend auf der besten verfügbaren Evidenz bei Kindern und Jugendlichen mit einer ersten Nierentransplantation könnte eine Erhaltungstherapie mit mTOR-Inhibitoren im Vergleich zu Antimetaboliten nach drei Jahren zu kaum oder gar keinem Unterschied in der Transplantatfunktion (68,1 ml/min/1,73 m² vs. 67,3 ml; MD 0,8 höher; 80 % KI 5,5 niedriger bis 7,2 höher⁽⁷⁷⁾; niedriges CoE), in der Inzidenz an Infektionen (84,6 % vs. 79,6 %; OR 1,41; 95 % KI 0,52 bis 3,84⁽⁷⁷⁾; niedriges CoE) und in der Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen (9,6 % vs. 9,3 %; OR 1,04; 95 % KI 0,28 bis 3,84⁽⁷⁷⁾; niedriges CoE) führen. Das Vertrauen in die Evidenz für die Mortalität, den Transplantatverlust, die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Inzidenz von Malignomen war sehr niedrig.

In der mTOR-Gruppe kam es zu einer signifikanten Verringerung der CMV-Infektionen im Vergleich zur MMF-Gruppe (7,7 % vs. 16,7 %; RR 0,46; 80 % KI 0,22–0,96), jedoch zu vermehrten EBV-Infektionen in der mTOR-Gruppe (21,2 % vs. 9,3 %; RR 2,28; 80 % KI 1,2–4,35)⁽⁷⁷⁾.

Begründung des Grades der Empfehlung mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegenüber den Risiken der Intervention abgewogen wurde

Die Gesamtbeweiskraft für den Nutzen und die Risiken der Verwendung von Everolimus anstelle von MMF in Kombination mit einer reduzierten Tacrolimus-Exposition ist sehr niedrig. In der CRADLE-RCT-Studie kam es in der Everolimus + reduzierter Tacrolimus-Gruppe häufiger zum Abbruch der Studie und zu unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studie führten. Dies könnte auf eine schlechtere Verträglichkeit von Everolimus + reduzierter Tacrolimus-Dosis im Vergleich zur Standardtherapie hindeuten⁽⁷⁷⁾. Daher hat die Gruppe gegen eine allgemeine Empfehlung für Everolimus + reduzierte Tacrolimus-Dosis gestimmt. Die Kosteneffizienz spricht wahrscheinlich für die Standardtherapie. Eine Studie bei Erwachsenen führte neben einer klinischen Studie eine wirtschaftliche Bewertung durch und fand vergleichbare durchschnittliche Gesamtbehandlungskosten von 33.715 USD für Everolimus 1,5 mg im Vergleich zu 36.509 USD für MMF, wobei diese Bewertung jedoch nicht die Kosten für das Medikament selbst berücksichtigte⁽⁸¹⁾. Die Kosten für Everolimus sind im Vergleich zu MMF erheblich höher (Everolimus (Certican) 1 mg 100 Tabletten: 1700 €, was bei einer Dosis von 2 mg pro Tag monatlichen Kosten von 1000 € entspricht, verglichen mit MMF (CellCept) 500 mg 150 Tabletten: 250 €, was bei einer Dosis von 1000 mg pro Tag monatlichen Kosten von 100 € entspricht).

Während jedoch in der CRADLE-RCT kein Unterschied in der Gesamtinfectionsrate festgestellt wurde, kam es bei Patient:innen, die mit Everolimus + reduzierter Tacrolimus-Dosis behandelt wurden, zu einer verringerten Inzidenz von CMV-Infektionen. Daher könnten bei Patient:innen mit hohem CMV-Risiko die Vorteile von Everolimus + reduzierter Tacrolimus-Dosis möglicherweise die Nachteile überwiegen, obwohl die Evidenz dafür sehr niedrig ist. Aufgrund dieser Überlegungen haben wir, die Gruppe, uns für eine bedingte Empfehlung für entweder Everolimus + reduziertes Tacrolimus oder die Standardtherapie bei Patient:innen mit erhöhtem Risiko für eine CMV-Infektion nach einer Nierentransplantation ausgesprochen.

8	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen vor, mTORi als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie erst nach Etablierung der Transplantatfunktion und vollständiger Wundheilung einzusetzen.		Expertenkonsens
	Konsensstärke 74 %		

Hintergrund

Wenn mTOR-Inhibitoren als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie nach einer Nierentransplantation eingesetzt werden, ist der Standard die Einleitung der Therapie nach Abschluss der Wundheilung, da unter mTOR-Inhibitoren eine beeinträchtigte Wundheilung nachgewiesen wurde. Dies wird auch in den KDIGO-Leitlinien empfohlen.

Beschreibung der Evidenzbasis

In allen Studien, die in die formale Evidenzsuche einbezogen wurden, wurde mit der Gabe von mTOR-Inhibitoren nach Abschluss der Wundheilung begonnen. Daher gab es keine formale Evidenzbasis zur Wirkung einer sofortigen Behandlung mit mTOR-Inhibitoren auf die Wundheilung nach einer Nierentransplantation bei Kindern. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass erwachsene Patient:innen, die unmittelbar nach einer Nierentransplantation mit mTOR-Inhibitoren behandelt wurden, ein höheres Risiko für Wundheilungsstörungen oder Lymphozelen haben. In einer Metaanalyse fanden Montero et al. ein höheres Risiko für Wundheilungskomplikationen (652 Teilnehmer; RR, 1,30 [1,11–1,51], $P < 0,001$) und ein höheres Risiko für die Bildung von Lymphozelen (4032 Teilnehmer; RR, 1,39 [1,09–1,78], $P = 0,009$) bei mTORi-basierten Therapien im Vergleich zu MMF/MPA/AZA-basierten Therapien in Kombination mit einem CNI⁽⁸²⁾.

Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegen die Nachteile der Intervention abgewogen wurden

Aufgrund von Belegen für eine beeinträchtigte Wundheilung bei erwachsenen Empfängern sprach sich die Gruppe für eine nicht abgestufte Empfehlung gegen die Einführung von mTOR-Inhibitoren vor Abschluss der Wundheilung nach einer Nierentransplantation bei Kindern aus.

2.4 Späte Änderung der Immunsuppression

Einleitung

Der Schwerpunkt dieses Kapitels liegt auf den Auswirkungen einer späten Änderung der Immunsuppression, d. h. mehr als 3 Monate nach der Nierentransplantation, auf die klinischen

Ergebnisse bei pädiatrischen Primärtransplantationsempfängern mit einem standardmäßigen immunologischen Risiko. Der Begriff „Änderung der Immunsuppression“ umfasste entweder das späte Absetzen von Glukokortikoiden oder die Umstellung auf Sirolimus (SRL) im Vergleich zur Fortsetzung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil (MMF) bei chronischer Nierentransplantatschädigung oder das Absetzen von MMF oder die Umstellung auf SRL im Vergleich zur Minimierung von Calcineurin-Inhibitoren (CNI) bei chronischer CNI-Nephrotoxizität.

Die klinischen Endpunkte waren Mortalität, Transplantatversagen, Transplantatfunktion, die Inzidenz einer bioptisch gesicherten akuten Abstoßung (BPAR), Malignome, opportunistische Infektionen und Lebensqualität. Während diese Endpunkte vom Expertengremium der Leitlinie als am relevantesten angesehen wurden, wurden Glukokortikoid-sparende Strategien bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen in erster Linie angewendet, um Wachstumsstörungen und kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu mildern. Es muss betont werden, dass die Veränderung des Z-Scores für die Körpergröße vor und nach dem Absetzen von Glukokortikoiden der primäre Endpunkt in allen in diesem Abschnitt bewerteten randomisierten Studien war. Die Mortalität und das Allotransplantatversagen wurden nur als sekundäre Endpunkte bewertet. Es ist daher nicht überraschend, dass die Evidenz hinsichtlich der Wirkung eines späten Steroidentzugs auf die Hauptendpunkte dieser Leitlinie niedrig oder sehr niedrig ist.

Die Entwicklung von IF/TA und Glomerulosklerose ist ein großes Problem und geht mit einer kürzeren Überlebensdauer des Allotransplantats einher. Der Prozess ist multifaktoriell und umfasst vom Spender stammende Läsionen, Ischämie-Reperfusionsläsionen und Komplikationen nach der Transplantation wie Harnwegsinfektionen und Abstoßungsreaktionen. Die Exposition gegenüber CNI ist ein bekannter Faktor, der zu chronischen Läsionen beiträgt, weshalb Strategien zur Minimierung der CNI-Exposition gerechtfertigt sind.

9	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
k)	Wir schlagen im Zusammenhang mit der Wachstumsgeschwindigkeit und kardiovaskulären Nebenwirkungen ein spätes Absetzen der Steroide vor.,		2 ↑
l)	Wir schlagen vor, keine verstärkte Immunsuppression vor dem Absetzen von Steroiden einzusetzen.		2 ↑
m)	Beim Umstellen der Immunsuppression sollten Kontraindikationen sowie das Vertragen der einzelnen Medikamente beachtet werden.		B
Hocker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, et al. Improved growth and cardiovascular risk after late steroid withdrawal: 2-year results of a prospective, randomised trial in			Mortalität: niedrig ⊕⊕⊕⊕ Ein späteres Absetzen der Glukokortikoidtherapie könnte die

paediatric renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(2):617-24.⁽⁸³⁾

Benfield MR, Bartosh S, Ikle D, Warshaw B, Bridges N, Morrison Y, et al. A randomized double-blind, placebo controlled trial of steroid withdrawal after pediatric renal transplantation. Am J Transplant. 2010;10(1):81-8.⁽⁸⁴⁾

McDonald RA, Smith JM, Ho M, Lindblad R, Ikle D, Grimm P, et al. Incidence of PTLD in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids. Am J Transplant. 2008;8(5):984-9.⁽⁸⁵⁾

Hocker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, et al. Prospective, randomized trial on late steroid withdrawal in pediatric renal transplant recipients under cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. Transplantation. 2009;87(6):934-41.⁽⁸⁶⁾

Chakrabarti P, Wong HY, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Ellis D, et al. Outcome after steroid withdrawal in pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. Transplantation. 2000;70(5):760-4.⁽⁸⁷⁾

Ellis D. Growth and renal function after steroid-free tacrolimus-based immunosuppression in children with renal transplants. Pediatr Nephrol. 2000;14(7):689-94.⁽⁸⁸⁾

Laube GF, Falger J, Kemper MJ, Zingg-Schenk A, Neuhaus TJ. Selective late steroid withdrawal after renal transplantation. Pediatr Nephrol. 2007;22(11):1947-52.⁽⁸⁹⁾

Hocker B, John U, Plank C, Wuhl E, Weber LT, Misselwitz J, et al. Successful withdrawal of steroids in pediatric renal transplant recipients receiving cyclosporine A and mycophenolate mofetil treatment: results after four years. Transplantation. 2004;78(2):228-34.⁽⁹⁰⁾

Mortalität im Vergleich zur Glukokortikoid-Erhaltungstherapie senken.

Transplantatverlust: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung eines späten Absetzens der Glukokortikoidtherapie auf den Transplantatverlust im Vergleich zur Glukokortikoid-Erhaltungstherapie ist sehr unsicher.

Transplantatfunktion: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung eines späten Absetzens der Glukokortikoidtherapie auf die Transplantatfunktion im Vergleich zur Glukokortikoidaufrechterhaltung ist sehr unsicher.

Inzidenz biopsisch gesicherter akuter Abstoßung: niedrig

⊕⊕⊕⊕ Ein spätes Absetzen der Glukokortikoidtherapie kann die Inzidenz einer biopsisch gesicherten akuten Abstoßung im Vergleich zur Glukokortikoid-Erhaltungstherapie verringern.

Inzidenz von Malignomen: moderat

⊕⊕⊕⊕ Ein spätes Absetzen der Glukokortikoidtherapie führt wahrscheinlich zu einer höheren Inzidenz von Malignomen im Vergleich zu einer Glukokortikoid-Erhaltungstherapie.

Inzidenz opportunistischer Infektionen: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung eines späten Absetzens der Glukokortikoidtherapie auf die Inzidenz opportunistischer Infektionen im Vergleich zur Glukokortikoid-Erhaltungstherapie ist sehr unsicher.

Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von Infektionen insgesamt: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.

Konsensstärke

9a) 79,31 %

9b) 85,71 %

9c) 92,31 %

10	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Eine Empfehlung zur Umstellung von MMF auf Sirolimus bei pädiatrischen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer IF/TA und CNI-Minimierung kann nicht gegeben werden (kein Konsens).		0
	Blydt-Hansen TD, Gibson IW, Birk PE. Histological progression of chronic renal allograft injury comparing sirolimus and mycophenolate mofetil-based protocols. A single-centre, prospective, randomized, controlled study. Pediatric Transplantation. 2010;14(7):909-18. ⁽⁹¹⁾		Mortalität: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Mortalität im Vergleich zur Fortsetzung der MMF-Therapie. Transplantatverlust: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus im Vergleich zur Fortsetzung der MMF-Therapie auf den Transplantatverlust ist sehr unsicher. Transplantatfunktion: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Transplantatfunktion im Vergleich zur Fortsetzung der MMF-Behandlung ist sehr unsicher. Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßung: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Inzidenz einer bioptisch gesicherten akuten Abstoßung im Vergleich zur Fortsetzung der MMF-Therapie ist sehr unsicher. Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.

Konsensstärke

38,46 %

11	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Es kann keine Empfehlung zum Absetzen von Mycophenolatmofetil bei pädiatrischen Patient:innen mit signifikanten Nebenwirkungen abgegeben werden.		0
	Moudgil A, Sgambat K, Benoit E, Seifert ME, Bharadwaj M, Jain A, et al. Prevalence of mycophenolate mofetil discontinuation and subsequent outcomes in pediatric kidney transplant recipients: a PNRC study. Pediatric Transplantation. 2024;28(1):e14628. ⁽⁹²⁾		Transplantatfunktion: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung des Absetzens von Mycophenolatmofetil auf die Transplantatfunktion im Vergleich zur Fortsetzung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil. Inzidenz von Hospitalisierungen: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung des Absetzens von Mycophenolatmofetil auf die Inzidenz von Hospitalisierungen im Vergleich zur Fortsetzung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil. Mortalität, Transplantatverlust, Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßungen, Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: In der systematischen Evidenzsuche wurden keine Evidenz gefunden.

Konsensstärke

48%

12	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen nicht aufgrund von CNI-induzierter Nephrotoxizität, anstatt einer CNI Minimierung den CNI abzusetzen und auf eine Sirolimus-basierte Therapie umzustellen.		1 ↓↓↓
	Hocker B, Feneberg R, Kopf S, Weber LT, Waldherr R, Wuhl E, et al. SRL-based immunosuppression vs. CNI minimization in pediatric		Mortalität: sehr niedrig

renal transplant recipients with chronic CNl nephrotoxicity. Pediatric Transplantation. 2006;10(5):593-601.⁽⁹³⁾

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Mortalität im Vergleich zur Minimierung von CNl.

Transplantatverlust: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Transplantatmortalität im Vergleich zur Minimierung von CNl.

Transplantatfunktion: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Transplantatfunktion im Vergleich zur Minimierung von CNl ist sehr unsicher.

Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßung: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Inzidenz einer bioptisch gesicherten akuten Abstoßung im Vergleich zur Minimierung von CNl ist sehr unsicher.

Inzidenz von opportunistischen Infektionen: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Umstellung auf Sirolimus auf die Inzidenz von opportunistischen Infektionen im Vergleich zur Minimierung von CNl ist sehr unsicher.

Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.

Konsensstärke

80,77 %

Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden zwei RCTs⁽⁸³⁻⁸⁶⁾ mit insgesamt 172 Teilnehmer:innen und vier Kohortenstudien⁽⁸⁷⁻⁹⁰⁾ mit insgesamt 243 Teilnehmer:innen identifiziert, die ein spätes Absetzen der Glukokortikoidtherapie direkt mit der Glukokortikoid-Erhaltungstherapie verglichen. In einem

RCT bestanden einige Bedenken hinsichtlich des Biasrisikos^(84,85) und bei dem anderen RCT wurde das Biasrisiko als hoch^(83,86) bewertet. Das Biasrisiko einer Kohortenstudien wurde als moderat⁽⁹⁰⁾ und der drei anderen als kritisch⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾ bewertet. Die RCT von Höcker et al., 2009, verwendete Cyclosporin A, MMF und Glukokortikoide als immunsuppressive Erhaltungstherapie mit einer langsamen Glukokortikoidreduktion 1 bis 2 Jahre nach der Transplantation in der Interventionsgruppe und einer Glukokortikoid-Erhaltungstherapie in der Kontrollgruppe. Der RCT von Benfield et al., 2010, verwendete eine intensive Erhaltungstherapie bestehend aus Sirolimus, einem Calcineurin-Inhibitor, und Glukokortikoiden mit einem geplanten Glukokortikoid-Entzug innerhalb von sechs Monaten nach der Transplantation in der Interventionsgruppe und einer Glukokortikoid-Erhaltungstherapie in der Kontrollgruppe. Basierend auf der besten verfügbaren Evidenz bei Kindern und Jugendlichen mit einer ersten Nierentransplantation könnte ein spätes Absetzen der Glukokortikoidtherapie im Vergleich zu einer Glukokortikoid-Erhaltungstherapie die Mortalität senken (nach 27 Monaten: keine Todesfälle in beiden Gruppen⁽⁸³⁾; nach 3 Jahren: 1,4 % vs. 8,5 %; OR 0,15; 95 % KI 0,02 bis 1,32⁽⁸⁴⁾; niedriges CoE) sowie die Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen reduzieren (nach 27 Monaten: 0 % vs. 11,8 %; OR 0,13; 95 % KI 0,01 bis 2,94⁽⁸³⁾; 5,5 % vs. 15,3 %; OR 0,32; 95 % KI 0,09 bis 1,10⁽⁸⁴⁾; niedriges CoE). Ein spätes Absetzen der Glukokortikoidtherapie führt im Vergleich zu einer Glukokortikoid-Erhaltungstherapie bei einer intensiven immunsuppressiven Erhaltungstherapie wahrscheinlich zu einer höheren Inzidenz von Malignomen (9,6% vs. 3,4%; OR 3,02; 95% KI 0,60 to 15,14⁽⁸⁴⁾; moderates CoE). Das Vertrauen in die Evidenz für Transplantatverlust, Transplantatfunktion und Inzidenz opportunistischer Infektionen war sehr niedrig.

Hinsichtlich der Umstellung auf Sirolimus im Vergleich zur Fortsetzung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil bei chronischer Nierentransplantatschädigung wurde ein RCT mit 20 Teilnehmer:innen identifiziert, in der die Umstellung auf Sirolimus direkt mit der Fortsetzung der MMF-Behandlung bei Kindern mit chronischer Nierentransplantatschädigung drei Monate nach der ersten Nierentransplantation verglichen wurde⁽⁹¹⁾. Das Biasrisiko der eingeschlossenen Studie wurde als hoch bewertet⁽⁹¹⁾. Das Vertrauen in die Evidenz für Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion und bioptisch gesicherte akute Abstoßung war sehr niedrig.

Es wurde eine Kohortenstudie mit 288 Teilnehmer:innen identifiziert, in der ein Absetzen von MMF direkt mit der Fortsetzung der MMF-Behandlung verglichen wurde⁽⁹²⁾. Das Biasrisiko wurde als kritisch eingestuft. Die Gründe für das Absetzen von MMF waren meist Infektionen, gastrointestinale Störungen oder andere Nebenwirkungen. Bei 85 Prozent der Kinder, bei denen MMF abgesetzt wurde, wurde MMF durch andere Immunsuppressiva, wie Azathioprin, enterisch beschichtetes Mycophenolat, Sirolimus oder Leflunomid, ersetzt. Das Vertrauen in die Evidenz für Transplantatfunktion und Inzidenz von Hospitalisierungen war sehr niedrig.

Eine Kohortenstudie mit 19 Teilnehmer:innen verglich direkt eine Umstellung auf Sirolimus mit einer Minimierung der CNI bei Patient:innen mit bioptisch gesicherter mittelschwerer bis schwerer CNI-induzierter Nephrotoxizität⁽⁹³⁾. Das Biasrisiko der Studie wurde als kritisch eingestuft. Das Vertrauen in die Evidenz für Mortalität, Transplantatverlust,

Transplantatfunktion, Inzidenz opportunistischer Infektionen und Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen war sehr niedrig.

Begründung des Grades der Empfehlung mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Die Evidenz zu den wünschenswerten und unerwünschten Wirkungen einer späten Glukokortikoidentzugstherapie hinsichtlich der analysierten PICO-Endpunkte war von niedriger Sicherheit. Höcker et al. berichtete keine Unterschiede hinsichtlich der Mortalität oder Transplantatversagen bei Patient:innen nach Glukokortikoidentzug im Vergleich zur Erhaltungstherapie^(83,86). Bemerkenswert ist, dass die Studienkohorte aus Patient:innen mit geringem immunologischem Risiko unter einer Standard-Immunsuppressionstherapie bestand. In der von Benfield⁽⁸⁴⁾ und McDonald⁽⁸⁵⁾ (n = 274) berichteten Kohorte traten zehn Fälle von PTLD in der Phase vor der Randomisierung auf und wurden auf die intensive immunsuppressive Therapie in den ersten sechs Monaten nach der Transplantation zurückgeführt, die zur Erleichterung des prospektiven Glukokortikoidentzugs angewendet wurde. Daher sollten diese Malignome nicht als Folge des Glukokortikoidentzugs betrachtet werden. Die Schlussfolgerung dieser Studie lautet daher, dass bei Patient:innen, bei denen ein später Glukokortikoid-Entzug zu erwarten ist, die anfängliche immunsuppressive Therapie nicht intensiviert werden sollte. Darüber hinaus wurde in der Literatur für Erwachsene kein Anstieg der Malignitätsinzidenz nach Glukokortikoidentzug beobachtet⁽⁹⁴⁾.

Aus klinischer Erfahrung kam das Expertengremium zu dem Schluss, dass ein später Glukokortikoid-Entzug in der Regel von den Patient:innen gut akzeptiert und sogar gewünscht wird. Ein später Glukokortikoid-Entzug kann insbesondere bei präpubertären Patient:innen im Hinblick auf die Wachstumsgeschwindigkeit von Vorteil sein.

In Bezug auf den Wechsel von CNI zu Sirolimus bei Patient:innen mit IF/TA wurde kein Vorteil hinsichtlich der kurzfristigen Allotransplantatüberlebensrate und der Erhaltung der GFR berichtet, jedoch bestand ein höheres Risiko für Abstoßungsreaktionen und eine geringere Verträglichkeit dieser Therapie mit Proteinurie und Mundgeschwüren. Das Expertengremium konnte keinen Konsens erzielen, daher kann keine Empfehlung ausgesprochen werden. Darüber hinaus liegen keine Belege für oder gegen das Absetzen von Mycophenolatmofetil bei pädiatrischen Patient:innen mit signifikanten Nebenwirkungen vor. Darüber hinaus gab es keine Evidenz, die eine immunsuppressive Behandlung bei Patient:innen mit signifikanten Nebenwirkungen von MMF hätte leiten können. Wir haben keine pädiatrischen Studien identifiziert, in denen MMF direkt mit enterisch beschichtetem Mycophenolsäure verglichen wurde. In der Praxis können Ärzte andere Einflussfaktoren berücksichtigen und andere Medikamente anpassen. Bei Bedarf kann die Dosis von Mycophenolatmofetil reduziert oder auf drei Tagesdosen aufgeteilt werden, bevor es vollständig abgesetzt wird. Zwei wichtige Indikationen für das Absetzen von Mycophenolatmofetil sind 1) Bronchiektasie und 2) schwere gastrointestinale Symptome, die ohne andere Ursachen zu Gewichtsverlust führen.

Begründung und Rechtfertigung für den Grad der Empfehlung für die Empfehlungen 10-12

Es lagen nur ausreichende (wenn auch niedrige) Evidenz vor, um eine Empfehlung zur Frage des späten Glukokortikoidentzugs abzugeben. Es gibt keine ausreichende pädiatrische Evidenz, um eine Empfehlung zur Umstellung von MMF auf Sirolimus bei schwerer IF/TA sowie zum Absetzen von MMF bei signifikanten Nebenwirkungen abzugeben, und das Expertengremium konnte auch in diesen Fragen keinen Konsens erzielen. Daher kann keine Empfehlung abgegeben werden. Ebenso waren die Evidenz für den Absetzen von CNI und die Umstellung auf Sirolimus im Vergleich zur CNI-Minimierung bei abnehmender Transplantatfunktion aufgrund von CNI-induzierter Nephrotoxizität sehr begrenzt. Der Expertenkonsens empfahl jedoch keine Umstellung auf Sirolimus.

2.5 Steuerung der Immunsuppression

Einleitung

Nach einer Nierentransplantation (NTx) bei Kindern ist eine immunsuppressive Therapie erforderlich, um Organabstoßungen zu verhindern. Diese Behandlung erhöht jedoch auch das Risiko von Nebenwirkungen wie Toxizität, Infektionen und Malignomen. Es ist von entscheidender Bedeutung, ein individuelles Gleichgewicht zwischen Über- und Unterimmunsuppression zu finden und dadurch eine unnötige Exposition gegenüber Immunsuppressiva zu vermeiden, um das Risiko von Nebenwirkungen zu senken und die Behandlungskosten zu reduzieren. Die pharmakokinetische Überwachung der Talspiegel der Immunsuppressiva und feste Dosierungsschemata, die in der Routineversorgung eingesetzt werden, reichen nicht aus, um die individuelle Intensität der Immunsuppression abzuschätzen. Daher besteht ein dringender Bedarf an Methoden zur Verbesserung der Steuerung der Immunsuppression. Pharmakodynamische Ansätze hingegen konzentrieren sich auf die direkte Wirkung von Immunsuppressiva und können die Immunsuppressionslast möglicherweise individueller widerspiegeln. Neuere Methoden berücksichtigen die antivirale Immunität und die spenderspezifische Immunität, um die Verabreichung der immunsuppressiven Therapie zu steuern. Die Literaturrecherche zeigte nur eine randomisierte kontrollierte Studie zur pädiatrischen Nierentransplantation, die sich mit diesem Thema befasst⁽⁹⁵⁾.

13	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen die Überwachung virusspezifischer T-Zellen (Tvis) zusätzlich zur Überwachung der Immunsuppressiva-Talspiegel vor, um eine Überimmunsuppression zu vermeiden und eine pharmakodynamische Steuerung der		2 ↑

Immunsuppression bei Kindern nach Nierentransplantation zu ermöglichen.

Ahlenstiel-Grunow T, Liu X, Schild R, Oh J, Taylan C, Weber LT, et al. Steering transplant immunosuppression by measuring virus-specific T cell levels: the randomized, controlled IVIST trial. Journal of the American Society of Nephrology. 2021;32(2):502-16.⁽⁹⁵⁾

Mortalität: niedrig

⊕⊕⊕⊖ Die Tvis-Überwachung zusätzlich zur Überwachung der Immunsuppressiva-Talspiegel könnte im Vergleich zur alleinigen Überwachung der Talspiegel zu einem geringen bis keinen Unterschied in der Mortalität führen.

Transplantatverlust: niedrig

⊕⊕⊕⊖ Die Tvis-Überwachung zusätzlich zur Überwachung der Immunsuppressiva-Talspiegel könnte im Vergleich zur alleinigen Überwachung der Talspiegel zu geringen bis keinen Unterschieden beim Transplantatverlust führen.

Transplantatfunktion: niedrig

⊕⊕⊕⊖ Die Tvis-Überwachung zusätzlich zur Überwachung der Immunsuppressiva-Talspiegel könnte im Vergleich zur alleinigen Überwachung der Talspiegel zu geringen bis keinen Unterschieden in der Transplantatfunktion führen.

Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen: moderat

⊕⊕⊕⊖ Die Tvis-Überwachung zusätzlich zur Überwachung der Immunsuppressiva-Talspiegel senkt im Vergleich zur alleinigen Talspiegel-Überwachung wahrscheinlich die Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen leicht.

Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: niedrig

⊕⊕⊕⊖ Die Tvis-Überwachung in Kombination mit einer Talspiegel-Steuerung könnte im Vergleich zur alleinigen Talspiegel-Steuerung zu einem geringen bis keinen Unterschied in der Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse führen.

Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): moderat

⊕⊕⊕⊖ Die Tvis-Überwachung in Kombination mit einer Talspiegel-Steuerung führt im Vergleich zur alleinigen Talspiegel-Steuerung wahrscheinlich zu einem geringen bis

	keinen Unterschied in der Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen). Lebensqualität, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.
Konsensstärke 76,92 %	

Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurde eine RCT mit 64 pädiatrischen Teilnehmer:innen identifiziert, in der zwei Strategien zur Steuerung der Immunsuppression verglichen wurden: eine kombinierte Steuerung durch die Überwachung virusspezifische T-Zellen (Tvis) und Talspiegel mit einer alleinigen Talspiegel-Steuerung⁽⁹⁵⁾. Das Biasrisiko wurde als etwas bedenklich eingestuft. Das immunsuppressive Schema in der Studie bestand aus einer Induktionstherapie mit Basiliximab und einer Erhaltungstherapie mit Everolimus (Beginn vier Wochen nach der Transplantation), Cyclosporin A und Glukokortikoiden mit der Option, die Glukokortikoide nach 6 Monaten abzusetzen, falls keine akute Abstoßung auftrat. Die Studie zeigte, dass zusätzliches Monitoring von Tvis bei Kindern und Adoleszenten nach 2 Jahren zu geringem bis keinem Unterschied in der Mortalität (0% vs. 3.0%; OR 0.34; 95% KI 0.01 to 8.76⁽⁹⁵⁾; niedrige CoE), zu geringem bis keinem Unterschied beim Transplantatverlust (3.2% vs. 0%; OR 3.30; 95% KI 0.13 to 83.97⁽⁹⁵⁾; niedrige CoE), zu geringem oder keinem Unterschied der Transplantatfunktion (61.8 ml/min/1.73m² vs. 60.1 ml/min/1.73m²; MD 1.7 higher; 95% KI 10.2 lower to 13.6 higher⁽⁹⁵⁾; niedrige CoE) und zu geringem oder keinem Unterschied der Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (80.6% vs. 84.8%; OR 0.74; 95% KI 0.20 to 2.74⁽⁹⁵⁾; niedrige CoE) führen könnte, sowie wahrscheinlich zu einem geringen oder keinen Unterschied der Inzidenz von Infektionen (64.5% vs. 51.5%; OR 1.71; 95% KI 0.63 to 4.67⁽⁹⁵⁾; moderates CoE) und wahrscheinlich zu einer Reduktion der Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen (29.0% vs. 48.5%; OR 0.43; 95% KI 0.15 to 1.22⁽⁹⁵⁾; moderates CoE) führt.

Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Angesichts des moderaten Vertrauens in die Evidenz eines RCT und nach einer gründlichen Abwägung von Nutzen und Schaden, die im Folgenden erläutert wird, hat die Gruppe sich für eine bedingte Empfehlung entschieden, was bedeutet, dass es bei einem erheblichen Teil der Patient:innen Gründe für eine Abweichung geben könnte.

Es gibt keine negativen Auswirkungen der Tvis-basierten Immunüberwachung in Bezug auf Mortalität, Transplantatverlust, GFR und die Inzidenz von SAEs und Infektionen. Es konnten

einige positive Auswirkungen einer Tvis-gesteuerten immunsuppressiven Therapie nachgewiesen werden: Eine zusätzliche Tvis-basierte Immunüberwachung senkt die Exposition gegenüber Immunsuppressiva, ohne das Risiko akuter Abstoßungsreaktionen zu erhöhen (oder es sogar zu senken). Die Daten deuten darauf hin, dass durch die Tvis-basierte Überwachung diejenigen Patient:innen identifiziert werden konnten, die eine übermäßige Immunsuppression erhielten und mehr Immunsuppressiva einnahmen, als zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen erforderlich war. Daher spricht die Bilanz wahrscheinlich für die Intervention: Eine zusätzliche Tvis-gesteuerte Immunüberwachung ist sicher, mit ähnlicher GFR, Mortalität, Transplantatverlust und Inzidenz von SAEs und Gesamtfektionen und mit wahrscheinlich verringertem (oder zumindest nicht erhöhtem) Risiko für bioptisch gesicherte akute Abstoßungen trotz geringerer Exposition gegenüber Immunsuppressiva.

Nach einer Nierentransplantation bei Kindern scheinen Adenovirus-spezifische CD4⁺ T-Zellen aufgrund ihrer Stabilität und hohen Prävalenz auch bei Kindern am besten für die Tvis-basierte Immunüberwachung geeignet zu sein. In der oben genannten RCT (IVIST-Studie) wurden Tvis mittels intrazellulärer Zytokin-Färbung und anschließender Durchflusszytometrie analysiert. Derzeit wird die Analyse virusspezifischer CD4⁺ T-Zellen mittels Zytokin-Durchflusszytometrie (insbesondere gegen Adenoviren) nur in Forschungslabors durchgeführt. Wenn die Tvis-Überwachung für den Routineeinsatz empfohlen wird, kann der Tvis-Test in lokalen Routinediagnostiklabors etabliert werden, wodurch die Kosten für die Tvis-Analyse und den Versand von Blutproben erheblich gesenkt werden können.

Daraus ergeben sich folgende Forschungsschwerpunkte:

1. Die Tvis-basierte Steuerung der immunsuppressiven Therapie sollte in weiteren randomisierten kontrollierten Studien untersucht werden, um die Cut-off-Werte unter verschiedenen immunsuppressiven Therapien, z. B. mit Tacrolimus und Mycophenolatmofetil, zu validieren.
2. Der potenzielle Nutzen einer kombinierten Immunüberwachung von virusspezifischen T-Zellen und anderen Biomarkern (z. B. TTV, zellfreie DNA) sollte in randomisierten kontrollierten Studien untersucht werden.

Aufgrund der vorliegenden Literatur⁽⁹⁶⁾ können wir keine weiteren Empfehlungen zur immunsuppressiven Therapie bei Kindern nach ihrer ersten Nierentransplantation geben. Es gab eine prospektive randomisierte Studie, die auch pädiatrische Patient:innen einschloss, um eine Fixdosis mit einer interventionellen konzentrationskontrollierten Therapie mit Mycophenolatmofetil bei Nierentransplantationsempfänger:innen zu vergleichen⁽⁹⁶⁾. Es zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Therapieversagen zwischen den beiden Gruppen. Daher sprechen diese Ergebnisse nicht für die Intervention. Es gibt jedoch Hinweise aus anderen Studien und Beobachtungsstudien, die diese Aussage in Frage stellen. Weitere Informationen zum therapeutischen Drug Monitoring finden Sie daher im ergänzenden Anhang dieser Leitlinie.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über weitere Möglichkeiten zur Steuerung der immunsuppressiven Therapie.

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Empfehlungen und Expertenmeinungen zu Biomarkern für das Management der immunsuppressiven Therapie bei Kindern nach Nierentransplantation

Parameter	Empfehlung Arbeitsgruppe	der Grad und Qualität der Belege	Praktische Hinweise und weitere Informationen	Referenzen
Therapeutisches Drug Monitoring				
	Das TDM von Immunsuppressiva kann zur Optimierung der Behandlung beitragen, indem es eine Unter- oder Überdosierung verhindert.	Offene Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung)	Indiziert zur Erreichung und Kontrolle der Zielkonzentrationen bei einer Änderung der Medikation oder des Patientenstatus, die sich auf die Blutspiegel auswirken kann bei einer Abnahme der Nierenfunktion bei Verdacht auf arzneimittelbedingte Toxizität bei (vermuteter) Wechselwirkung zwischen Medikamenten	
Pharmakokinetische Arzneimittelüberwachung				
Calcineurin-Inhibitoren	Messung der CNI-Blutspiegel.	++ Starke Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung)		
Cyclosporin A	Überwachung von CsA entweder anhand des 12-Stunden-Talspiegels (C0), 2 Stunden nach der Dosis (C2) oder anhand einer verkürzten Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC).	+ Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)		4, 97-105
Tacrolimus	Überwachung von Tacrolimus anhand des 12-Stunden-Talspiegels (C0).	+ Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)	Die Überwachung von Tacrolimus anhand der verkürzten AUC kann bei Patient:innen sinnvoll sein, bei denen mit einer relativ hohen, auf das Körpergewicht basierenden Dosis keine Talspiegel im Zielbereich erreicht werden können.	4, 103-112
Mycophenol-säure	TDM von MPA zur Vermeidung einer MPA-Unterdosierung und zur Optimierung der Wirksamkeit bei pädiatrischen	+ Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung)	Die MPA-Plasmaspiegel vor der Dosis sind ein eher ungenauer Marker für die MPA-Exposition. Zur Abschätzung der MPA-Exposition sind verkürzte AUCs vorzuziehen. Bei der Verwendung unterschiedlicher Algorithmen muss die Kohorte	96, 113-214

Parameter	Empfehlung Arbeitsgruppe	der Grad und Qualität der Belege	Praktische Hinweise und weitere Informationen	Referenzen
	Patient:innen nach Nierentransplantation. Wir empfehlen eine verkürzte AUC-Überwachung für MPA.	gestützt durch Literatur)	berücksichtigt werden, in der sie generiert und validiert wurden (mit besonderem Schwerpunkt auf Begleitmedikationen). Die TDM von freiem MPA kann in besonderen Situationen nützlich sein, z. B. bei MPA-bedingter Toxizität trotz MPA-Konzentrationen innerhalb des angenommenen therapeutischen Fensters. Der obere Schwellenwert für MPA-AUC ist nicht genau definiert, kann jedoch ein nützlicher Parameter sein, um die Entscheidung zur Dosisreduktion zu erleichtern, wenn der Patient potenzielle MPA-bedingte Nebenwirkungen aufweist.	
mTOR-Inhibitoren	Überwachung der mTORi-Spiegel anhand des 12-Stunden-Talspiegels (C ₀).	+ Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)		108, 215
Pharmakodynamische Arzneimittel-Überwachung*			Die pharmakodynamische Überwachung von Immunsuppressiva ist ein wertvolles Forschungsinstrument, das jedoch noch nicht Teil der klinischen Routine zur Therapieoptimierung ist.	
Spender-abgeleitete zellfreie DNA	Überwachung von dd-cfDNA zur Früherkennung von Transplantatschäden. (nicht bewertet)	+/- Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)	dd-cfDNA ist ein wertvoller Biomarker, der kurz vor der klinischen Anwendung in der Nierentransplantation in der Routine steht. Ihre Verwendung liefert Informationen über den Allotransplantatstatus und ermöglicht die frühzeitige Erkennung von Transplantatschäden, insbesondere bei subklinischer ABMR, sowohl mit als auch ohne DSA; gleichzeitig ist es weniger wahrscheinlich, dass TCMR identifiziert wird. Ein Anstieg der dd-cfDNA wurde auch in Fällen von Pyelonephritis, BKPyV-Virämie und Virurie beobachtet. Sowohl die relative als auch die absolute dd-cfDNA kann gemessen werden, wobei Veränderungen der cfDNA des Empfängers (z. B. durch Infektion) die Ergebnisse der fraktionierten Bestimmung der dd-cfDNA beeinflussen können. Diese Einschränkung kann durch die absolute Quantifizierung der dd-cfDNA überwunden werden. Sehr vorläufige Daten deuten darauf hin, dass absolute Werte bei der Erkennung	216-222

Parameter	Empfehlung Arbeitsgruppe	der Grad und Qualität der Belege	Praktische Hinweise und weitere Informationen	Referenzen
			einer frühen Allotransplantatschädigung oder -abstoßung sensitiver sein können, während die relative Quantifizierung für die Langzeitüberwachung möglicherweise besser geeignet ist. Für eine aussagekräftige Interpretation der Ergebnisse wird die Kombination aus fraktionierter und absoluter Bestimmung einschließlich der Gesamt-cfDNA empfohlen. Obwohl die Daten bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen begrenzt sind, zeigen die Ergebnisse die gleiche Tendenz. Faktoren wie eine Größeninkongruenz zwischen Spender und Empfänger können die dd-cfDNA-Spiegel beeinflussen, und es sind weitere Studien erforderlich, um Werte für dd-cfDNA zu bestimmen, die eine frühzeitige Erkennung von Transplantatdysfunktion und subklinischer Abstoßung bei pädiatrischen Empfängern ermöglichen.	
Spender-spezifische Antikörper	Messung von spenderspezifischen Antikörpern zur Beurteilung des Risikos einer ABMR	+ Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)	Die Bildung von De-novo-DSA (dnDSA) ist prädiktiv für die Entwicklung einer ABMR und führt zu einer schlechteren Transplantatüberlebensrate. Eine unzureichende Exposition gegenüber Immunsuppressiva ist ein wichtiger Faktor, der zur Bildung von dnDSA führt. Daher kann eine serielle Überwachung der DSA bei Patient:innen mit verminderter Exposition gegenüber Immunsuppressiva eine Rolle spielen. Sobald dnDSA nachgewiesen ist, kann eine frühzeitige Intervention mit Optimierung der Immunsuppression in Betracht gezogen werden, muss jedoch in interventionellen Studien nachgewiesen werden.	223-227
Virusspezifische T-Zellen	Wir empfehlen zusätzlich zur pharmakokinetischen TDM (Tal-/Predosis-Spiegel) die Überwachung virusspezifischer T-Zellen, um eine Überimmunsuppression zu vermeiden und eine „wirkungsbezogene Arzneimittelüberwachung“ bei Kindern nach Nierentransplantation zu ermöglichen.	B (siehe Text oben)	Nach einer Nierentransplantation bei Kindern scheinen Adenovirus-spezifische CD4+ T-Zellen aufgrund ihrer Stabilität und hohen Prävalenz selbst bei Kindern am besten für die T-Zell-basierte Immunüberwachung geeignet zu sein. In der IVIST-Studie wurden die virusspezifischen T-Zellen mittels intrazellulärer Zytokin-Färbung und anschließender Durchflusszytometrie analysiert.	95

Parameter	Empfehlung Arbeitsgruppe	der Grad und Qualität der Belege	Praktische Hinweise und weitere Informationen	Referenzen
Torque Teno Virus	Wir empfehlen, zusätzlich zur pharmakokinetischen TDM die TTV-Plasmabelastung zu überwachen, um den Grad der individuellen Gesamtimmunosuppressionsbelastung zu beurteilen.	+ Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)	Die Bestimmung der TTV-Plasmabelastung für klinische Zwecke sollte nach dem dritten Monat nach der Transplantation (nach anfänglicher Stabilisierung dieses Biomarkers) begonnen werden. Der Biomarker TTV-Plasmabelastung zeigt vielversprechende Ergebnisse für die Beurteilung der individuellen Immunsuppressionstiefe bei CNI-basierten Therapien bei erwachsenen Nierentransplantationsempfänger:innen und für die Risikostratifizierung hinsichtlich Abstoßung und Infektion. Bei pädiatrischen Nierentransplantationen beschränken sich die Informationen auf wenige retrospektive Studien, die zeigen, dass TTV auch zur Beurteilung der individuellen Immunsuppressionstiefe verwendet werden kann.	228-242
Pharmakogenetisches Screening			Das pharmakogenetische Screening von Patient:innen ist ein vielversprechendes Forschungsthema und muss vor einer breiten klinischen Anwendung noch weiter klinisch validiert werden.	
CYP3A5	Pharmakogenetisches Screening von CYP3A5 zur Berechnung der Tacrolimus-Ausgangsdosierung auf der Grundlage eines Dosierungsalgorithmus.	+/- Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)	Die Anfangsdosis von Tacrolimus basiert ausschließlich auf dem Körpergewicht, und die nachfolgenden Dosen werden mittels TDM angepasst. Bei dieser Strategie kann es bis zu drei Wochen dauern, bis die Zielkonzentrationen erreicht sind. Es ist erwiesen, dass nicht nur das Körpergewicht, sondern auch andere Kovariablen die Anfangsdosis von Tacrolimus beeinflussen, wie z. B. Begleitmedikation, CYP3A5-Genotyp, Hämatokrit, ethnische Zugehörigkeit und Alter. Durch die Verwendung eines Dosierungsalgorithmus, der den CYP3A5-Genotyp berücksichtigt, wird nachgewiesen, dass die Tacrolimus-Zielkonzentrationen früher erreicht werden. Bei Immunsuppressionstherapien, bei denen innerhalb der ersten Woche eine ausreichende Tacrolimus-Exposition erforderlich ist, kann ein CYP3A5-Genotyp-Screening und die Verwendung eines Dosierungsalgorithmus durchgeführt werden.	243-244

*Zusätzlich zur pharmakokinetischen Arzneimittelüberwachung.

Forschungsvorschläge

1. Torque Teno Virus: Prospektive, randomisierte (beobachtende) klinische Studien zur Bewertung der TTV-DNA als Biomarker für die Überwachung der individuellen Intensität der Immunsuppression und der potenziellen Risikostratifizierung für klinisch manifeste und subklinische Abstoßungsreaktionen sowie Infektionen und Virusreaktivierungen bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen unter Verwendung standardisierter PCR-Methoden.
2. DSA: Prospektive randomisierte Interventionsstudie zur Bewertung des Einsatzes von dnDSA zur Intensivierung der Immunsuppression hinsichtlich der Endpunkte Nierenfunktion, Transplantatüberleben und Abstoßungsreaktionen.
3. CYP3A5: Prospektive beobachtende klinische Studie zur Bewertung der Verwendung von CYP3A5-haltigen Dosierungsalgorithmen auf den angestrebten Tacrolimus-C0-Spiegel am Tag 3 und die AUC am Tag 14 nach der Transplantation.

2.6 Protokollbiopsien

Einleitung

Dieses Kapitel befasst sich mit der Frage, ob Protokollbiopsien im Vergleich zu keinen Biopsien oder nur indikationsbedingten Biopsien die Ergebnisse bei Kindern nach einer ersten Nierentransplantation verbessern. Die wichtigsten untersuchten Endpunkte waren das Überleben von Patient:innen und Transplantaten, die Transplantatfunktion, die biopsisch gesicherte akute Abstoßung (BPAR), die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen), Malignome, Krankenhausaufenthalte und die Lebensqualität.

Protokollbiopsien (PB) werden zu vordefinierten Zeitpunkten nach der Transplantation durchgeführt, unabhängig von klinischen Symptomen oder Veränderungen der Laborparameter. Der Grund für PB ist die frühzeitige Erkennung subklinischer Pathologien wie akuter Abstoßung, Rezidiv der Primärerkrankung oder Calcineurin-Inhibitor-Toxizität, die andernfalls bis zum Auftreten einer klinischen Verschlechterung unbemerkt bleiben würden. In der Transplantationsmedizin bei Erwachsenen sind PB seit langem Teil der routinemäßigen Überwachungsprotokolle. In der pädiatrischen Nierentransplantation ist die Umsetzung jedoch unterschiedlich und die Evidenzlage spärlich.

Eine single-center pädiatrische Studie hat gezeigt, dass PB-basierte Anpassungen der immunsuppressiven Therapie die Transplantatfunktion stabilisieren können⁽⁸⁰⁾. Zwei pädiatrische Studien berichteten über Komplikationsraten von 9 % bzw. 16 %, wobei Makrohämaturie die häufigste unerwünschte Nebenwirkung war^(245,246). Es wurde von keinen Transplantatverlusten oder Transplantatnephrektomien aufgrund von biopsiebedingten Komplikationen berichtet. Während die allgemeine Sicherheit in Zentren mit entsprechender Infrastruktur akzeptabel erscheint, könnte der Bedarf an stationärer Überwachung und Anästhesieressourcen eine breitere Umsetzung einschränken.

Die folgenden Empfehlungen spiegeln die begrenzte Evidenz wider und stützen sich teilweise auf einen Expertenkonsens.

49

	Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Protokollbiopsien auf die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist sehr unsicher. Lebensqualität, Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßungen, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: Zu diesen Endpunkten wurde in der systematischen Evidenzrecherche keine Evidenz gefunden.
Konsensusstärke 100 %	

Hintergrund

Dieses Kapitel befasst sich mit der Frage, ob planmäßige (protokollierte) Biopsien im Vergleich zu keinen Biopsien oder nur indizierten Biopsien die Ergebnisse bei Kindern nach einer ersten Nierentransplantation verbessern. Die wichtigsten untersuchten Endpunkte waren das Überleben von Patient:innen und Transplantaten, die Transplantatfunktion, die bioptisch gesicherte akute Abstoßung (BPAR), die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen), Malignome, Krankenhausaufenthalte und die Lebensqualität.

Protokollbiopsien werden zu vordefinierten Zeitpunkten nach der Transplantation durchgeführt, unabhängig von klinischen Symptomen oder Laborauffälligkeiten. Das zugrunde liegende Konzept besteht darin, subklinische pathologische Veränderungen, wie akute Abstoßung, Rezidiv der Primärerkrankung oder Calcineurin-Inhibitor-Toxizität, in einem Stadium zu erkennen, in dem sie noch nicht klinisch manifest sind. In der Transplantationsmedizin bei Erwachsenen sind solche Biopsien in die routinemäßige Nachsorge nach einer Transplantation integriert. Im Gegensatz dazu variiert die Umsetzung bei Nierentransplantationen bei Kindern erheblich, und die verfügbaren Erkenntnisse in dieser Population sind begrenzt.

In pädiatrischen Einzelstudien wurden das diagnostische Potenzial und die Sicherheit von Protokollbiopsien untersucht. Eine Studie berichtete über Zusammenhänge zwischen Biopsiebefunden und Änderungen der immunsuppressiven Therapie sowie über die Stabilität der Transplantatfunktion im Zeitverlauf⁽⁸⁰⁾. Die berichteten Komplikationsraten lagen zwischen 9 % und 16 %, wobei Makrohämaturie die häufigste unerwünschte Nebenwirkung war. Es wurden keine Fälle von Transplantatverlust oder Nephrektomie gemeldet, die in direktem Zusammenhang mit biopsiebedingten Komplikationen standen^(245,246). Die Notwendigkeit einer

Sedierung oder Vollnarkose sowie einer stationären Überwachung kann jedoch die Durchführbarkeit und Umsetzung in verschiedenen Gesundheitsversorgungssystemen beeinflussen.

Bei erwachsenen Empfängern haben Daten gezeigt, dass Protokollbiopsien subklinische Abstoßungen und rezidivierende glomeruläre Erkrankungen erkennen können. Diese Ergebnisse stammen jedoch aus Populationen mit unterschiedlichen immunologischen Risiken und Begleiterkrankungen. Inwieweit solche Ergebnisse auf pädiatrische Transplantatempfänger übertragen werden können, bleibt unklar. Insgesamt ist die Evidenz bei Kindern sehr niedrig, und sowohl der potenzielle Nutzen als auch die potenziellen Schäden sind noch unzureichend charakterisiert.

Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden drei Kohortenstudien mit insgesamt 567 Teilnehmer:innen identifiziert, in denen Protokollbiopsien direkt mit keinen Protokollbiopsien oder klinisch indizierten Biopsien verglichen wurden^(80,245,246). Alle drei Kohortenstudien wurden als kritisch hinsichtlich des Biasrisikos bewertet. Das Vertrauen in die Evidenz für die Mortalität, den Transplantatverlust, die Transplantatfunktion und die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war sehr niedrig.

Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen die Risiken der Intervention abgewogen wurde

Angesichts des sehr niedrigen Vertrauens in die Evidenz und des potenziellen Schadensrisikos durch Biopsiekomplikationen, Anästhesie und Krankenhausaufenthalt empfehlen wir keine routinemäßige Durchführung von Protokollbiopsien bei allen pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen. Der potenzielle Nutzen einer Identifizierung subklinischer Pathologien muss gegen die Risiken des Eingriffs und die Belastung für den Patient:innen und seine Familie abgewogen werden.

In ausgewählten Fällen – beispielsweise bei Patient:innen mit C3-Glomerulopathie, atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom oder hoher HLA-Sensibilisierung – können Protokollbiopsien die Optimierung der immunsuppressiven Therapie unterstützen und zur Verhinderung einer klinischen Verschlechterung beitragen. Ihre Durchführbarkeit hängt von der lokalen Infrastruktur ab, einschließlich pädiatrischer Anästhesie, nephrologischer Fachkompetenz und stationärer Versorgung.

Protokollbiopsien können bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen mit hohem immunologischem oder krankheitsspezifischem Risiko selektiv in Betracht gezogen werden, sofern die Patientensicherheit und die institutionellen Ressourcen dies zulassen.

Wir empfehlen keine universellen Protokollbiopsieprogramme bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen außerhalb von Forschungsumgebungen.

Forschungsschwerpunkte

1. RCTs zum Vergleich von Protokoll- und Indikationsbiopsie-Strategien bei pädiatrischen Populationen mit Langzeitergebnissen.
2. Sicherheitsstudien zur Bewertung der Inzidenz unerwünschter Ereignisse in verschiedenen pädiatrischen Settings.
3. Bewertung neuer Instrumente (z. B. molekulare Diagnostik, KI-basierte Histologie-Interpretation) zur Steigerung der diagnostischen Ausbeute und Reproduzierbarkeit.

2.7 dnDSAs

Einleitung

Dieses Kapitel soll die Frage beantworten, welche Interventionen bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation, die de novo Spender-spezifische Anti-HLA-Antikörper (dn-HLA-DSAs) entwickelt haben, wirksam und sicher sind. Die wichtigsten Endpunkte für diese Frage waren das Überleben der Patienten, das Überleben des Transplantats, die Transplantatfunktion, die Entwicklung von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungsreaktionen (BPAR), Infektionen und die Lebensqualität.

Die Entwicklung von dn-HLA-DSAs nach einer Nierentransplantation bei Kindern ist mit einem erhöhten Risiko für eine antikörpervermittelte Abstoßung (ABMR) und Transplantatverlust verbunden⁽²⁾. Insgesamt wird geschätzt, dass 2 % bis 35 % der Patient:innen nach einer Nierentransplantation dn-HLA-DSAs entwickeln⁽²⁴⁷⁾. Daten aus dem CERTAIN-Register (n = 337) zeigten, dass bei Kindern die kumulative Inzidenz von de novo HLA-DSAs (dn-HLA-DSAs) 5 Jahre nach der Transplantation bei etwa 30 % liegt und diese hauptsächlich aus HLA-Klasse II (DQ, DR, DP) stammen⁽²⁾. Das Auftreten von dn-HLA-DSAs hängt von der Sensibilisierung vor der Transplantation, der HLA-Kompatibilität, immunsuppressiven Medikamenten und deren Blutspiegeln, der Einhaltung der Behandlung und den Grenzwerten der mittleren Fluoreszenzintensität (MFI) zur Definition von DSAs ab. Dn-HLA-DSAs treten im Durchschnitt 2–4 Jahre nach der Nierentransplantation auf⁽²⁴⁷⁾.

Die kumulative Inzidenz von akuter ABMR und chronisch aktiver ABMR bei Kindern 5 Jahre nach der Transplantation liegt bei etwa 10 % bzw. 6 %⁽²⁾. Faktoren, die zu einem erhöhten Risiko für ABMR beitragen sind höheres Alter, Re-Transplantation, eine höhere Anzahl von HLA-DR-Inkompatibilitäten, vorgebildete HLA-DSAs, CMV-negativer Serostatus des Empfängers und CMV-positiver Serostatus des Spenders, Klasse-II- oder Klasse-I+II-dn-HLA-DSAs, jedoch nicht Klasse-I-DSAs, sowie höhere MFI-DSA-Werte⁽²⁾. Aufgrund der unterschiedlichen Grenzwerte für HLA-DSA-Positivität in Transplantationszentren ist ein Vergleich der Studien schwierig.

Routinemäßige Screenings auf HLA-DSAs und Protokollbiopsien sind nicht gängige Praxis. Eine höhere Inzidenz (bis zu 40 %) von subklinischer ABMR wird festgestellt, wenn Protokollbiopsien bei Patient:innen mit vorbestehenden HLA-DSAs oder dn-HLA-DSAs im ersten Jahr nach einer Nierentransplantation durchgeführt werden⁽²⁴⁸⁾. Im Gegensatz zu

bereits bestehenden HLA-DSAs verschwinden dn-HLA-DSAs meist nicht spontan. Faktoren, die die Pathogenität von HLA-DSAs bestimmen, stehen vermutlich im Zusammenhang mit dem MFI-Titer, der Komplementbindungsfähigkeit in vitro (C1q, C3d), dem HLA-Klassenlocus und der HLA-IgG-Subklasse⁽²⁴⁸⁾. Weniger invasive Tests wie Tests zum Gehalt an spenderstammender zellfreier DNA und Genexpressionsprofilierungskits könnten in Zukunft eine Rolle in der klinischen Behandlung von Patient:innen mit dn-HLA-DSAs spielen, jedoch sind diese Tests kostspielig und ihre genaue Nützlichkeit muss noch ermittelt werden⁽²⁴⁹⁾.

Die Bedeutung von dn-HLA-DSAs ohne ABMR ist unklar, und es gibt keine anerkannten Interventionen zur Entfernung von dn-HLA-DSAs. Bei immunisierten Patient:innen vor der Transplantation und bei Patienten, die nach der Transplantation eine ABMR entwickeln, wurde jedoch eine erfolgreiche Behandlung mit intravenösem Immunglobulin (IVIg), Plasmapherese und Rituximab durchgeführt. Weitere therapeutische Optionen für die Behandlung von dn-HLA-DsA mit/ohne ABMR sind Proteasom-Inhibitoren wie Bortezomib oder Carfilzomib, die Behandlung mit monoklonalen Anti-CD38-Antikörpern (Daratumumab) oder die terminale Komplementhemmung (Eculizumab).

Die folgenden evidenzbasierten Empfehlungen basieren auf der Wirksamkeit und Sicherheit von Interventionen bei Patienten, die nach einer Nierentransplantation dn-HLA-DSAs entwickeln. Bei fehlender Evidenz wurden Expertenempfehlungen abgegeben. Im Allgemeinen werden Expertenempfehlungen zur Überwachung (dn-HLA-DSAs, Nierenbiopsie und MFI-Grenzwerte) abgegeben.

15	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen vor, den C1q-Komplementbindungsstatus in Kombination mit einem Anti-HLA-DsA-Screening und einer Allotransplantatbiopsie zur Stratifizierung individueller therapeutischer Interventionen bei ABMR bei Kindern nach Nierentransplantation zu verwenden.		2 ↑
	Sigurjonsdottir VK, Purington N, Chaudhuri A, Zhang BM, Fernandez-Vina M, Palsson R, et al. Complement-binding donor-specific anti-HLA antibodies: biomarker for immunologic risk stratification in pediatric kidney transplantation recipients. <i>Transplant International</i> . 2022;35:10158. ⁽²⁵⁰⁾		Transplantatverlust: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung der Verwendung von C1q-dnDSAs zur Risikostratifizierung des Transplantatverlusts bei Kindern mit Nierentransplantation und Vorliegen von dnDSAs. Mortalität, Transplantatfunktion, Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen, Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und

Inzidenz opportunistischer Infektionen:
In der systematischen Evidenz wurden
keine Belege gefunden.

Konsensstärke

90 %

Hintergrund

De-novo-HLA-DSAs treten nach einer Nierentransplantation auf und sind mit einem erhöhten Risiko für ABMR und einer geringeren Transplantatüberlebensrate verbunden. Einige Patient:innen mit dn-HLA-DSAs entgehen jedoch einer Abstoßung, einer Transplantatdysfunktion oder einem Transplantatversagen. Es ist schwierig, klinisch relevante dn-HLA-DSAs zu identifizieren. C1q ist ein Bestandteil des klassischen Komplementwegs und bindet an die FC-Region von IgG- und IgM-Antikörpern. Die C1q-Bindungsfähigkeit von dn-HLA-DSAs ist die Brücke zur Komplementaktivierung. Die Prävalenz von C1q-bindenden dn-HLA-DSAs bei DSA-positiven Patient:innen liegt zwischen 14 % und 64 %⁽²⁵¹⁾. Patient:innen mit C1q-bindenden dn-HLA-DSAs gelten als anfälliger für die Entwicklung einer ABMR und eines Transplantatversagens als Patient:innen mit nicht-C1q-bindenden dn-HLA-DSAs.

Die folgende Empfehlung basiert auf der Nützlichkeit der Risikostratifizierung anhand des C1q-bindenden Status von dn-HLA-DSAs und der Wirkung einer intensiven immunsuppressiven Behandlung, IVIG, Rituximab, Plasmapherese und/oder Bortezomib.

Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurde eine Kohortenstudie mit 233 Teilnehmer:innen identifiziert, in der Kinder auf dn-HLA-DSAs und C1q-DSAs untersucht wurden⁽²⁵⁰⁾. Das Biasrisiko wurde als ernst eingestuft. In der Studie wurden ausschließlich Kinder mit Standard-dn-HLA-DSAs und C1q-DSAs wurden mit einer verstärkten immunsuppressiven Erhaltungstherapie, IVIG, Rituximab und in einigen Fällen mit Plasmapherese und/oder Bortezomib behandelt. Die C1q-dnDSAs blieben bei 21 der 52 behandelten Patient:innen auch nach der Behandlung bestehen. Bei 118 Kindern mit dn-HLA-DSAs kam es zu 14 Transplantatverlusten, wobei alle 14 Fälle in der Gruppe der Kinder mit Persistenz von Standard- und C1q-dnDSAs nach der Behandlung auftraten. Jedoch ist das Vertrauen in die Evidenz hinsichtlich der Verwendung von C1q-dnDSAs zur Risikostratifizierung in Bezug auf den Transplantatverlust bei Kindern mit Nierentransplantation und Vorliegen von dn-HLA-DSAs sehr unsicher.

Begründung des Grades der Empfehlung mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Der klassische Aktivierungsweg des Komplementsystems beinhaltet die Bindung von Komplement C1q an ein Antigen. Die C1q-Bindungskapazität ist ein Marker für die potenzielle Zytotoxizität von DSAs. Die C1q-Bindungsfähigkeit war mit dem dn-HLA-DSA-MFI-Wert assoziiert, aber der MFI-Wert allein kann möglicherweise nicht als Ersatzindikator für die

Bestimmung der Komplementaktivierungskapazität von dn-HLA-DSAs verwendet werden. Die Gruppe hat die verfügbare Evidenz zur Verwendung der C1q-dn-HLA-DSA-Stratifizierung für die individuelle Behandlung von ABMR überprüft und festgestellt, dass die Evidenz für die Wirksamkeit sehr niedrig ist. In der ausgewählten Studie wurde das Vorhandensein von C1q-dn-HLA-DSAs mit dem C1qScreen-Assay (One Lambda Inc.) bestimmt⁽²⁵⁰⁾. Die Patient:innen mit C1q-dn-HLA-DSAs wurden nicht in zwei (Behandlungs-)Gruppen aufgeteilt, sondern alle erhielten eine schrittweise Intensivierung der immunsuppressiven Behandlung (Erhöhung der Ziel-Talspiegel von CNI, MMF oder IVIG, Rituximab, Plasmapherese, Bortezomib). Daher ist der Nachweis des Nutzens einer C1q-HLA-DSA-Stratifizierung schwierig. Allerdings verloren 14/21 Patient:innen mit persistierenden C1q-HLA-DSAs nach der Behandlung ihr Transplantat, verglichen mit 0/31 Patient:innen mit C1q-HLA-DSAs, das nach der Behandlung verschwanden, und 0/66 Patient:innen mit Nicht-C1q-HLA-DSAs, die nicht behandelt wurden, was darauf hindeutet, dass die Untersuchung und Stratifizierung des C1q-Bindungsstatus von dn-HLA-DSAs tatsächlich einen Nutzen hat.

16	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Bei Nierentransplantationsempfänger:innen mit dn-HLA-DSAs, aber ohne Nierenfunktionsverschlechterung oder ABMR, wird eine präventive Behandlung mit (hochdosiertem) IVIG allein oder in Kombination mit Rituximab nicht vorgeschlagen.		2 ↓
	Kim HW, Lee J, Heo SJ, Kim BS, Huh KH, Yang J. Comparison of high-dose IVIG and rituximab versus rituximab as a preemptive therapy for de novo donor-specific antibodies in kidney transplant patients. <i>Sci.</i> 2023;13(1):7682.⁽²⁵²⁾ Knight RJ, Loucks-Devos J, Khan NA, Nguyen DT, Graviss EA, Eagar TN, et al. Long-Term Follow-Up of Renal Transplant Recipients Treated With IVIG for De Novo Donor-Specific Antibodies. <i>Transplant Proc.</i> 2021;53(6):1865-71.⁽²⁵³⁾ Matignon M, Pilon C, Commereuc M, Grondin C, Leibler C, Kofman T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in kidney transplant recipients with de novo DSA: Results of an observational study. <i>PLoS ONE.</i> 2017;12(6):e0178572.⁽²⁵⁴⁾	IVIG+Rituximab vs. Rituximab allein: Transplantatfunktion: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IVIG plus Rituximab auf die Transplantatfunktion im Vergleich zu alleinigem Rituximab ist sehr unsicher. Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IVIG plus Rituximab auf die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu alleinigem Rituximab ist sehr unsicher. Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßungen: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IVIG plus Rituximab auf die Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßungen im Vergleich zu alleinigem Rituximab ist sehr unsicher.	

Mortalität, Transplantatverlust, Lebensqualität, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: In der systematischen Evidenz wurden keine Belege gefunden.

IVIG vs. kein IVIG:

Mortalität: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IVIG auf die Mortalität im Vergleich zu keinem IVIG ist sehr unsicher.

Transplantatverlust: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung von IVIG auf den Transplantatverlust im Vergleich zu keinem IVIG.

Transplantatfunktion: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IVIG auf die Transplantatfunktion im Vergleich zu keinem IVIG ist sehr unsicher.

Inzidenz einer bioptisch gesicherten akuten Abstoßung: sehr niedrig

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von IVIG auf die Inzidenz einer bioptisch gesicherten akuten Abstoßung im Vergleich zu keinem IVIG ist sehr unsicher.

Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: In der systematischen Evidenz wurden keine Belege gefunden.

Konsensstärke

93 %

Hintergrund

Patienten, die dn-HLA-DSAs entwickeln, haben ein höheres Risiko für ABMR und Transplantatdysfunktion. Die Behandlung von dn-HLA-DsA mit ABMR besteht hauptsächlich aus IVIG, Plasmaaustausch und/oder Rituximab. Die Behandlung von Patient:innen mit

subklinischer ABMR und dn-HLA-DSA mit Plasmaaustausch, IVIG und Rituximab führt zu einer besseren Transplantatüberlebensrate als bei unbehandelten Patient:innen mit subklinischer ABMR oder behandelten Patient:innen mit klinischer ABMR⁽²⁵⁵⁾. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose und Behandlung.

Die folgende Empfehlung basiert auf der Wirksamkeit einer präemptiven Behandlung mit IVIG allein oder einer Kombination aus IVIG, Plasmaaustausch und Rituximab bei Patient:innen mit dn-HLA-DSAs, aber ohne Transplantatdysfunktion oder -abstoßung.

Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden keine Studien bei Kindern, jedoch ein RCT mit 50 erwachsenen Teilnehmer:innen gefunden⁽²⁵²⁾. In der Studie wurde eine hochdosierte IVIG- und Rituximab-Therapie mit einer alleinigen Rituximab-Therapie bei erwachsenen Patient:innen nach einer Nierentransplantation mit dn-HLA-DSAs, aber ohne akuten Funktionsverlust des Transplantats oder Abstoßung, verglichen. Der RCT wies einige Bedenken hinsichtlich des Biasrisikos auf. Das Vertrauen in die Evidenz für die Transplantatfunktion, die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Inzidenz einer bioptisch gesicherten akuten Abstoßung war sehr niedrig.

Es wurden keine Studien bei Kindern, jedoch eine Kohortenstudie mit 36 erwachsenen Patient:innen nach einer Nierentransplantation mit dn-HLA-DSAs ohne Anzeichen einer bioptisch gesicherten Abstoßung gefunden, in denen eine IVIG-Therapie direkt mit keiner IVIG-Therapie verglichen wurde⁽²⁵³⁾. Zusätzlich wurde eine Kohortenstudie mit einer historischen Kontrollgruppe mit 20 erwachsenen Patient:innen nach einer Nierentransplantation mit dn-HLA-DSAs und normaler Allotransplantatbiopsie identifiziert⁽²⁵⁴⁾. Das Biasrisiko beider Studien wurde als kritisch bewertet. Das Vertrauen in die Evidenz für Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion und Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßung war sehr niedrig.

Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen die Risiken der Intervention abgewogen wurde

Intravenöses Immunglobulin (IVIG) ist ein Poolpräparat aus normalem humanem IgG, das aus dem Plasma gesunder Spender gereinigt wird. Es ist eine der am häufigsten angeforderten Therapien bei Autoimmun- und Entzündungskrankheiten sowie bei ABMR bei Nierentransplantationsempfänger:innen. Die genaue immunmodulatorische Wirkung von IVIG ist nicht bekannt, aber Fc- und Fab-vermittelte Mechanismen, die Regulation des Komplementsystems, die modulierende Wirkung auf Zytokine und die Neutralisierung pathogener (Auto-)Antikörper werden IVIG zugeschrieben⁽²⁵⁶⁾. IVIG wird im Allgemeinen gut vertragen, kann jedoch Infusionsreaktionen wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Hautrötungen, Hautausschlag, Bluthochdruck oder Blutdruckabfall, Muskelschmerzen und Übelkeit verursachen. Schwerwiegendere Nebenwirkungen sind: allergische (anaphylaktische) Reaktionen, transfusionsbedingte akute Lungenverletzung (sehr selten), thrombotische Ereignisse und hämolytische Anämie. Die Gruppe hat die verfügbare Evidenz

zu einer Behandlung mit IVIG und/oder Rituximab bei Patienten, die dn-HLA-DSAs entwickelten, aber keine Anzeichen einer Abnahme der Nierenfunktion oder einer ABMR aufwiesen, überprüft und festgestellt, dass die Evidenz für die Wirksamkeit sehr niedrig ist. Die Gruppe stellte fest, dass die Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen. Eine Studie zeigte einen signifikanten Rückgang der dn-HLA-DNA-Titer 12 Monate nach der Behandlung mit Rituximab + IVIG, aber auch mit Rituximab allein⁽²⁵²⁾. ABMR wurde in beiden Gruppen nicht beobachtet. Daher kann keine Schlussfolgerung darüber gezogen werden, ob die Behandlung mit Rituximab +/- IVIG das Auftreten von ABMR verhindert. Eine weitere Studie zeigte, dass hochdosiertes IVIG allein akute ABMR nicht verhindern konnte⁽²⁵⁴⁾, während die Studie von Knight et al. einen grenzwertig signifikanten Unterschied in der akuten Abstoßung zwischen der IVIG+ (8 %) und der IVIG- (42 %) Gruppe zeigte ($p=0,06$)⁽²⁵³⁾. Die Gruppe kommt zu dem Schluss, dass weitere randomisierte Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich sind, um zu beurteilen, ob eine präventive Behandlung mit Rituximab und/oder IVIG bei Kindern mit dn-HLA-DSAs ohne Transplantatdysfunktion oder ABMR das Risiko einer ABMR verringert.

17	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen eine Kombinationstherapie aus IVIG und Rituximab mit oder ohne Plasmapherese für pädiatrische Nierentransplantatempfänger mit dn-HLA-DSAs und ABMR vor, um das Transplantatüberleben zu verlängern.		2 ↑
	Cioni M, Nocera A, Tagliamacco A, Basso S, Innocente A, Fontana I, et al. Failure to remove de novo donor-specific HLA antibodies is influenced by antibody properties and identifies kidney recipients with late antibody-mediated rejection destined to graft loss - a retrospective study. <i>Transplant International</i>. 2019;32(1):38-48.⁽²⁵⁷⁾ Billing H, Rieger S, Susal C, Waldherr R, Opelz G, Wuhl E, et al. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. <i>Transplant International</i>. 2012;25(11):1165-73.⁽²⁵⁸⁾	Plasmapherese, niedrig dosiertes IVIG und Rituximab im Vergleich zu hoch dosiertem IVIG und Rituximab allein: Transplantatverlust: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung von Plasmapherese und niedrig dosiertem IVIG und Rituximab auf Transplantatverlust im Vergleich zu hoch dosiertem IVIG und Rituximab. Mortalität, Transplantatfunktion, Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen, Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz opportunistischer Infektionen: In der systematischen Evidenz wurden keine Belege gefunden. Unmodifizierte immunsuppressive Therapie in Kombination mit antihumoraler Therapie im Vergleich zu CNI-Umstellung mit oder ohne hochdosierte Glukokortikoide in	

	Kombination mit antihumoraler Therapie: Transplantatfunktion: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung einer unmodifizierten immunsuppressiven Therapie in Kombination mit einer antihumoralen Therapie auf Transplantatfunktion im Vergleich zur Umstellung auf CNi mit oder ohne hochdosierte Glukokortikoide in Kombination mit einer antihumoralen Therapie. Mortalität, Transplantatverlust, Inzidenz von biptisch gesicherten akuten Abstoßungen, Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz opportunistischer Infektionen: In den systematischen Evidenzen wurden keine Belege gefunden.
Konsensusstärke 80 %	

Hintergrund

Das Auftreten einer antikörpervermittelten Abstoßung (ABMR) nach einer Nierentransplantation bei Kindern ist die wichtigste Ursache für das Versagen des Transplantats. Eine evidenzbasierte Behandlung der ABMR fehlt aufgrund unterschiedlicher Definitionen der ABMR, nicht randomisierter Studien, geringer Fallzahlen und ethischer Bedenken gegen placebokontrollierte Studien. Die meisten pädiatrischen Protokolle wurden aus Studien und Empfehlungen für Erwachsene adaptiert. Die Rolle von dn-HLA-DSAs bei der ABMR und dem frühen Transplantatverlust ist etabliert.

Derzeit laufen zwei Studien zur Behandlung der akuten oder chronischen ABMR bei pädiatrischen Nierentransplantationen: 1) Zugabe von Rituximab zu intravenösem Methylprednisolon, IVIG und/oder Plasmaaustausch, 2) Vergleich von Bortezomib mit Rituximab, zusätzlich zu Plasmapherese und IVIG. Der Expertenkonsens der Transplantation Society Working Group aus dem Jahr 2019 empfahl: 1) Optimierung der Basisimmunsuppression (z. B. Zugabe von Steroiden bei einer steroidfreien Immunsuppression oder Umstellung auf eine Dreifachtherapie), 2) Plasmapherese und IVIG (Grad 3C) und 3) Rituximab (Grad 3C) für Patient:innen mit dn-HLA-DSAs und aktiver oder chronischer ABMR.

Die folgende Empfehlung basiert auf der Wirksamkeit der Behandlung mit Plasmaaustausch, IVIG und/oder Rituximab bei Kindern mit dn-HLA-DSAs + ABMR. Es ist zu betonen, dass diese

Empfehlung nicht auf der Behandlung von ABMR allein basiert, sondern in erster Linie auf dem Vorliegen von dn-HLA-DSAs in Koexistenz mit ABMR.

Beschreibung der Evidenzbasis

Wir identifizierten eine Kohortenstudie mit 24 Teilnehmer:innen und kritischem Biasrisiko, die über pädiatrische Patient:innen nach Nierentransplantation mit dn-HLA-DSAs und später ABMR berichtet. Dabei wurden IVIG und Rituximab mit oder ohne Plasmapherese verglichen⁽²⁵⁷⁾. Das Vertrauen in die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Therapie mit Plasmapherese, niedrig dosiertem IVIG und Rituximab auf den Transplantatverlust im Vergleich zu einer Therapie mit hoch dosiertem IVIG und Rituximab ohne Plasmapherese ist sehr niedrig.

Eine weitere Kohortenstudie mit 20 Teilnehmer:innen und kritischem Biasrisiko, in der eine unveränderte immunsuppressive Therapie in Kombination mit einer antihumoralen Therapie mit CNI-Umstellung (Cyclosporin A auf Tacrolimus) mit oder ohne hochdosiertes Methylprednisolon in Kombination mit einer antihumoralen Therapie bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen mit dn-HLA-DSAs und chronischer ABMR verglichen wurde, wurde identifiziert⁽²⁵⁸⁾. Das Vertrauen in die Evidenz für die Transplantatfunktion war sehr niedrig.

Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie die Vorteile gegenüber den Nachteilen der Intervention abgewogen wurden

Die Plasmaaustauschtherapie ist relativ invasiv, da ein zentraler Venenkatheter gelegt werden muss. Andererseits handelt es sich bei der Plasmaaustauschtherapie nicht um eine immunsuppressive Behandlung, die zu einem erhöhten Risiko für Infektionen oder Malignome führt. IVIG ist ein Produkt von Blutspendern, gilt jedoch im Allgemeinen als sichere Behandlung. Die Begründung für den Einsatz von Plasmaaustauschtherapie und IVIG liegt in der Kombination der Entfernung von dn-HLA-DSAs durch die Plasmaaustauschtherapie mit den immunmodulatorischen Wirkungen von IVIG. Rituximab kann durch die Blockierung von CD20+-B-Zellen das Infektionsrisiko erhöhen. Die Entfernung von dn-HLA-DNA durch Plasmaaustausch war ein signifikanter Faktor für die Verringerung des Transplantatverlusts (HR 0,11, 95 % KI 0,02–0,46, P = 0,003)⁽²⁵⁹⁾. Diese Ergebnisse bestätigen zusammen mit der Konsensus-Empfehlungsrichtlinie der TTS aus dem Jahr 2019⁽²⁶⁰⁾, dass Plasmaaustausch und IVIG trotz der schwachen Evidenz als Standardtherapie für die Behandlung von ABMR angesehen werden können. Da Plasmaaustausch, IVIG und Rituximab bei Patient:innen mit dn-HLA-DSAs und ABMR gleichzeitig angewendet werden, ist es schwierig, die Evidenz für jede Behandlung separat zu belegen. Die Gruppe empfiehlt daher, eine Behandlung mit IVIG, Rituximab mit/ohne Plasmaaustausch zur Entfernung von dn-HLA-DSAs und zur Behandlung von ABMR in Betracht zu ziehen, um einen frühen Transplantatverlust zu verhindern/zu verzögern.

Geben Sie gegebenenfalls die Personengruppe an, für die die Empfehlung nicht gilt, bzw. Alternativen

Diese Empfehlung gilt speziell für Patient:innen mit dn-HLA-DSAs und ABMR, bezieht sich jedoch nicht ausschließlich auf die Behandlung von ABMR.

18	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Es kann keine Empfehlung zur Verwendung von Daratumumab (Anti-CD38-mAb) zur Behandlung von schwierigen Fällen von/resistenter cABMR abgegeben werden.		0
	Zhu L, Guo Z, Zhao D, Sa R, Zhao G, Guo H, et al. Case report: daratumumab for treatment of refractory late or chronic active antibody-mediated rejection in renal allograft recipients with high levels of de novo donor-specific antibodies. <i>Frontiers in Immunology</i> . 2023;13. ⁽²⁶¹⁾		Mortalität: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Plasmapherese, IVIG und Daratumumab auf die Mortalität bei Kindern mit Nierentransplantation und dnDSAs ist sehr unsicher. Transplantatverlust: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung von Plasmapherese, IVIG und Daratumumab auf den Transplantatverlust bei Kindern mit Nierentransplantation und dnDSAs. Transplantatfunktion: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Plasmapherese, IVIG und Daratumumab auf die Transplantatfunktion bei Kindern mit Nierentransplantation und dnDSAs ist sehr unsicher. Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßung: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Plasmapherese, IVIG und Daratumumab auf die Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßung bei Kindern mit Nierentransplantation und dnDSAs ist sehr unsicher. Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz opportunistischer Infektionen: In der systematischen Evidenz wurden keine Belege gefunden.

Konsensstärke
37 %

Hintergrund

CD38 ist ein transmembranes Glykoprotein, das von Immun- und hämatopoetischen Zellen, insbesondere Plasmazellen und natürlichen Killerzellen, exprimiert wird. Anti-CD38-mAb wurde für die Behandlung von Patient:innen mit multiplem Myelom zugelassen⁽²⁶²⁾. Daratumumab induziert komplementabhängige Zytotoxizität und apoptotische Signale in CD38-exprimierenden Zellen⁽²⁶³⁾. Die Therapie mit Anti-CD38-mAb wird derzeit bei Patient:innen mit Lupusnephritis, IgA-Nephropathie und membranöser Nephropathie untersucht⁽²⁶⁴⁾. Die Behandlung mit Anti-CD38-mAb könnte eine vielversprechende Therapie für ABMR sein, da sie die Plasmazellen, die dn-HLA-DSAs produzieren, dezimiert und mikrovaskuläre Entzündungen reduziert⁽²⁶⁵⁾. Es gibt nur wenige Fallberichte über die Verwendung von Daratumumab zur Behandlung von ABMR oder zur Desensibilisierung vor einer Transplantation. Experimentelle Studien an nicht-humanen Primatenmodellen haben gezeigt, dass Daratumumab in Kombination mit dem CXCR4-Antagonisten Plerixafor die DSAs reduziert⁽²⁶⁶⁾. Daratumumab (humanisiertes IgG1k), Isatuximab (chimäres IgG1k), Felzartamab (humanisiertes IgG1l) und Mezagituamab (humanisiertes IgG1) sind allesamt Anti-CD38-gerichtete Medikamente.

Die folgende Empfehlung basiert auf der Wirksamkeit von Daratumumab bei der Behandlung von dn-HLA-DSAs (in Kombination mit ABMR).

Beschreibung der Evidenzbasis.

Es wurde ein Fallbericht über einen 15-jährigen Nierentransplantationsempfänger mit dn-HLA-DSAs und erhöhtem Serumkreatinin identifiziert, der mit einer Kombination aus Rituximab, Plasmapherese, Milzbestrahlung und Daratumumab behandelt wurde. Das Vertrauen in die Evidenz für Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion und Inzidenz einer bioptisch gesicherten akuten Abstoßung war sehr niedrig.

Begründung des Grades der Empfehlung mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen den Schaden der Intervention abgewogen wurde

Die Studie zeigte, dass bei Patient:innen mit dn-HLA-DSAs und ABMR, bei denen die Therapie mit Plasmaaustausch, IVIG und Rituximab versagt hatte, die zusätzliche Therapie mit Daratumumab die DSA-Spiegel deutlich senkte und die Nierenfunktion stabilisierte. Daher kann Daratumumab für die Therapie von Patient:innen mit dn-HLA-DSAs und ABMR vorbehalten werden, die auf die Standardtherapie mit PF/IVIG/Rituximab nicht ansprechen. Die Verwendung von Daratumumab zur Verringerung der Bildung von dn-HLA-DSA und zur Vorbeugung des Auftretens von ABMR wurde nicht dokumentiert/nachgewiesen. Allerdings wurde über eine Monotherapie mit Daratumumab bei CABMR nach Nierentransplantation berichtet⁽²⁶⁷⁾. Es wurden nur wenige weitere Fallberichte über die positive Wirkung von

Daratumumab zur Behandlung/Prävention von ABMR bei Empfängern solider Organtransplantate veröffentlicht^(268,269). Die Gruppe empfiehlt, die Behandlung mit Daratumumab bei Patient:innen mit dn-HLA-DSAs + ABMR, die auf eine Therapie mit Plasmaaustausch, IVIG und Rituximab nicht ansprechen, vorzubehalten.

19	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	p) Bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen wird die Verwendung von Carfilzomib (Proteasom-Inhibitor) zur Behandlung von ABMR oder dn-HLA-DSAs aufgrund der damit verbundenen Nephrotoxizität nicht vorgeschlagen und muss sorgfältig abgewogen werden. q) Wir schlagen keine Eculizumab-Therapie für Nierentransplantationsempfänger mit dn-HLA-DSAs und cABMR vor.		2 ↓ 2 ↓
	Cody EM, Varnell C, Jr., Lazear D, VandenHeuvel K, Flores FX, Woodle ES, et al. Carfilzomib-based antibody mediated rejection therapy in pediatric kidney transplant recipients. <i>Pediatric Transplantation</i>. 2023;27(7):e14534.⁽²⁷⁰⁾ Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, Formica RN, Moeckel G, Broecker V, et al. Eculizumab Therapy for Chronic Antibody-Mediated Injury in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial. <i>Am J Transplant</i>. 2017;17(3):682-91.⁽²⁷¹⁾		Carfilzomib: Mortalität: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Carfilzomib-basierte Therapie auf die Mortalität ist sehr unsicher. Transplantatverlust: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung einer Carfilzomib-basierte Therapie auf den Transplantatverlust. Transplantatfunktion: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer Carfilzomib-basierte Therapie auf die Transplantatfunktion ist sehr unsicher. Lebensqualität, Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Hospitalisierungen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz opportunistischer Infektionen: In der systematischen Evidenz wurden keine Belege gefunden.

	Eculizumab: Mortalität: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Eculizumab auf die Mortalität ist sehr unsicher. Transplantatverlust: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Eculizumab auf den Transplantatverlust ist sehr unsicher. Transplantatfunktion: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Eculizumab auf die Transplantatfunktion ist sehr unsicher. Inzidenz von Hospitalisierungen: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Eculizumab auf die Inzidenz von Hospitalisierungen ist sehr unsicher. Inzidenz einer bioptisch gesicherten akuten Abstoßung: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Eculizumab auf die Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen ist sehr unsicher. Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: In der systematischen Evidenz wurden keine Belege gefunden.
Konsensusstärke 76 %	

Hintergrund

Das Proteasom ist ein intrazellulärer Proteinkomplex, der fehlgefaltete Proteine zerstört. Proteasom-Inhibitoren führen zum apoptotischen Zelltod. Plasmazellen sind besonders anfällig für Proteasom-Hemmung. Der Proteasom-Inhibitor Bortezomib wurde zusammen mit Rituximab, Plasmaaustausch und IVIG zur Behandlung von ABMR eingesetzt, hat jedoch potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen wie periphere Neuropathie, gastrointestinale Symptome, Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie⁽²⁷²⁾. Carfilzomib ist ein irreversibler

Proteasom-Inhibitor der zweiten Generation mit geringerer Neurotoxizität und ist für die Behandlung des multiplen Myeloms zugelassen. Carfilzomib wird derzeit zur Desensibilisierung bei Nierentransplantationskandidaten untersucht⁽²⁷³⁾. Es stellt sich die Frage, ob die Kombination von Carfilzomib mit Belatacept dn-HLA-DSAs verhindern und gleichzeitig bestehende Alloantikörper unterdrücken kann, die von langlebigen Plasmazellen produziert werden (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05017545>).

Die Rolle des Komplementsystems bei ABMR wurde untersucht⁽²⁷⁴⁾. Das Vorhandensein von C1q-bindenden DSAs ist mit ABMR und einer schlechteren Transplantatüberlebensrate assoziiert. Daher scheinen Komplementinhibitoren eine therapeutische Option zur Prävention und Behandlung von ABMR zu sein. Eculizumab ist ein terminaler Komplementinhibitor (Anti-C5-Ab) und wird hauptsächlich zur Behandlung von komplementvermittelten Erkrankungen wie atypischem HUS eingesetzt. Es wurde gezeigt, dass Eculizumab die Inzidenz einer frühen ABMR bei Patient:innen mit einem positiven Kreuzprobe-Ergebnis bei der Transplantation reduzierte^(275,276), jedoch keinen Einfluss auf das Langzeitergebnis hatte, was darauf hindeutet, dass eine Komplementblockade allein möglicherweise nicht als Behandlung der ABMR ausreicht. Die meisten Studien zu Eculizumab bei ABMR sind Fallberichte.

Die folgende Empfehlung basiert auf der Wirksamkeit von Carfilzomib oder Eculizumab zur Behandlung von dn-HLA-DSAs (in Kombination mit ABMR).

Beschreibung der Evidenzbasis

Eine Fallserie mit zwei pädiatrischen Nierentransplantationsempfängerinnen mit dn-HLA-DSAs und ABMR, die eine Carfilzomib-basierte Therapie erhielten, wurde identifiziert⁽²⁷⁰⁾. Die Patientinnen wurden nach Auftreten dosislimitierender Bortezomib-Toxizitäten mit einem Carfilzomib-basierten Schema behandelt. Das Vertrauen in die Evidenz für die Patientenergebnisse hinsichtlich Mortalität, Transplantatverlust und Transplantatfunktion war sehr niedrig.

Ein offener RCT, in der eine Eculizumab-Therapie mit keiner Eculizumab-Therapie bei 15 erwachsenen Nierentransplantationsempfänger:innen mit dn-HLA-DSAs verglichen wurde, wurde identifiziert⁽²⁷¹⁾. Bei der Studie bestanden einige Bedenken hinsichtlich des Biasrisikos. Das Vertrauen in die Evidenz für die Mortalität, den Transplantatverlust, die Transplantatfunktion, die Hospitalisierungsrate und die Rate der bioptisch gesicherten akuten Abstoßung war sehr niedrig.

Begründung des Grades der Empfehlung mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen die Risiken der Intervention abgewogen wurde

Carfilzomib kann zwar zu einer Eliminierung oder Verringerung der DSA führen, ist jedoch auch mit Nephrotoxizität und thrombotischer Mikroangiopathie assoziiert⁽²⁷⁷⁾. Die beiden Fallberichte zeigten beide erhöhte Serumkreatininwerte, die bei einem der beiden Patient:innen wieder auf die Ausgangswerte zurückgingen. Der Mechanismus der Nephrotoxizität von Carfilzomib ist nicht bekannt und wurde auch bei Patient:innen mit

multiple Myelom nachgewiesen⁽²⁷⁸⁾. Aufgrund der nephrotoxischen Nebenwirkungen ist der Nutzen von Carfilzomib bei Kindern mit dn-HLA-DSAs mit/ohne ABMR begrenzt. Die mit Eculizumab behandelten Patient:innen zeigten im Vergleich zum allmählichen Rückgang in der Kontrollgruppe eine Stabilisierung der Nierenfunktion, jedoch wurde die akute humorale Schädigung nicht reduziert. Daher scheint Eculizumab für die Behandlung von dn-HLA-DSA und ABMR nicht wirksam zu sein. Die Gruppe empfiehlt, Carfilzomib oder Eculizumab bei Patient:innen mit dn-HLA-DSAs und ABMR nicht zu verabreichen.

20	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	Eine Optimierung der Immunsuppression bei Patient:innen mit persistierenden dn-HLA-DSAs kann in Betracht gezogen werden.		0
	Stringer D, Gardner L, Shaw O, Clarke B, Briggs D, Worthington J, et al. Optimized immunosuppression to prevent graft failure in renal transplant recipients with HLA antibodies (OuTSMART): a randomised controlled trial. <i>EClinicalMedicine</i>. 2023;56:101819.⁽²⁷⁹⁾ Stringer D, Gardner L, Shaw O, Clarke B, Briggs D, Worthington J, et al. Preventing kidney transplant failure by screening for antibodies against human leucocyte antigens followed by optimised immunosuppression: OuTSMART RCT. <i>National Institute for Health and Care Research</i>. 2023;09:09.⁽²⁸⁰⁾	Mortalität: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer dn-HLA-DSA-basierten Behandlungsoptimierung auf die Mortalität ist sehr unsicher. Transplantatverlust: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich der Wirkung einer dn-HLA-DSA-basierten Behandlungsoptimierung auf den Transplantatverlust. Transplantatfunktion: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer dn-HLA-DSA-basierten Behandlungsoptimierung auf die Transplantatfunktion ist sehr unsicher. Inzidenz von Malignomen: sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer dn-HLA-DSA-basierten Behandlungsoptimierung auf die Inzidenz von Malignomen ist sehr unsicher. Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen): sehr niedrig ⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer dn-HLA-DSA-basierten Behandlungsoptimierung auf die Inzidenz von Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) ist sehr unsicher. Inzidenz bioptisch gesicherter akuter Abstoßungsreaktionen: sehr niedrig	

⊕⊕⊕⊕ Die Evidenz hinsichtlich der Wirkung einer dn-HLA-DNA-basierten Behandlungsoptimierung auf die Inzidenz biopsisch gesicherter akuter Abstoßungsreaktionen ist sehr unsicher.

Lebensqualität, Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Inzidenz von Hospitalisierungen und Inzidenz von opportunistischen Infektionen: In der systematischen Evidenz wurden keine Belege gefunden.

Konsensusstärke

90 %

Hintergrund

Die Entwicklung von dn-HLA-DSAs nach einer Nierentransplantation erhöht das Risiko für ABMR und Transplantatversagen. Dn-HLA-DSAs und ABMR treten im Zusammenhang mit einer unzureichenden Immunsuppression auf, die mit einer mangelnden Therapietreue der Patienten, schwankenden CNI- und/oder MMF-Blutspiegeln oder einer vom Arzt veranlassten Verringerung der Immunsuppression einhergeht. Kinder bilden in den ersten zwei Jahren nach einer Nierentransplantation häufiger dn-HLA-DSAs als Erwachsene⁽²⁸¹⁾. Die Prävention der Entwicklung von dn-HLA-DSAs und ABMR bei Kindern ist von entscheidender Bedeutung. Eine gute Organabstimmung, eine adäquate Immunsuppression und eine gute Therapietreue sind wichtige Faktoren bei der Nierentransplantation bei Kindern. Die frühzeitige Erkennung von dn-HLA-DSAs und einer ABMR ist für die Prävention eines vorzeitigen Transplantatverlusts von entscheidender Bedeutung. Die tatsächliche Bedeutung von isolierten dn-HLA-DSAs ohne ABMR ist jedoch unbekannt.

Die folgende Empfehlung basiert auf der Wirksamkeit der Optimierung der Immunsuppression, wenn dn-HLA-DSAs nach dem Screening auftreten.

Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden keine Studien bei Kindern identifiziert. Eine RCT mit 198 Teilnehmer:innen in einer dn-HLA-DNA-positiven Untergruppe, in der ein auf dn-HLA-DNA-Spiegeln basierendes Optimierungsschema für die Immunsuppression mit der Standardversorgung verglichen wurde (die Betreuer:innen der Kontrollgruppe waren hinsichtlich der dn-HLA-DNA-Spiegel verblindet), wurde identifiziert^(279,280). Alle Teilnehmer:innen waren erwachsene Nierentransplantationsempfänger mit positiven dn-HLA-DSAs nach Screening ohne akute Abstoßung innerhalb der letzten 6 Monate. Das Biasrisiko wurde als hoch bewertet. Das Vertrauen in die Evidenz für Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion, Inzidenz von Malignomen, Inzidenz von Gesamtsinfektionen und Inzidenz von biopsisch gesicherter akuter Abstoßung war sehr niedrig.

Begründung der Empfehlungsstufe mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen den Schaden der Intervention abgewogen wurde

Die Ergebnisse der OuTSMART-Studie zeigen, dass die Überwachung der Entwicklung von dn-HLA-DSA prognostischen Wert hat, aber es gibt keine Belege für die Hypothese, dass eine Optimierung der oralen Immunsuppression das Transplantatversagen verhindern kann. Ein evidenzbasiertes Expertenpapier empfahl, die DSA-Überwachung entsprechend dem immunologischen Risiko des Patient:innen für DSAs und Abstoßung durchzuführen⁽²⁴⁷⁾. Das Gremium empfiehlt bei allen Patient:innen mindestens eine DSA-Bestimmung zwischen 3 und 12 Monaten nach der Nierentransplantation. Eine regelmäßige Überwachung wird bei Patient:innen empfohlen, bei denen die immunsuppressive Behandlung geändert wird, bei denen erhebliche Schwankungen der CNI-Blutspiegel auftreten, bei denen die Therapietreue schlecht ist oder bei denen eine Transplantatdysfunktion vorliegt. Die Gruppe empfiehlt eine Optimierung (auch ohne Verringerung der Immunsuppression) der oralen Immunsuppression bei Patienten, die dn-HLA-DSAs entwickeln und ein Risiko für die Entwicklung einer ABMR haben (siehe nächste Empfehlungen zur Durchführung einer Nierenbiopsie und zur routinemäßigen Überwachung von dn-HLA-DSAs).

21	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
Wir empfehlen eine regelmäßige und periodische Überwachung auf dn-HLA-DSAs bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen.			Expertenkonsens
Konsensstärke 87 %			

22	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
Wir empfehlen die Durchführung einer Nierenbiopsie, wenn bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen ohne Nierenfunktionsstörung dauerhaft dn-HLA-DSAs festgestellt werden.			Expertenkonsens
Konsensstärke 87 %			

Hintergrund

Bei der kurzfristigen Transplantatüberlebensrate bei Nierentransplantationen bei Kindern wurden erhebliche Fortschritte erzielt. Die langfristigen Ergebnisse werden jedoch durch subklinische Abstoßungsreaktionen beeinträchtigt⁽²⁸²⁾. T-Zell-vermittelte Abstoßungsreaktionen (TCMR), ABMR, gemischte TCMR-ABMR und „grenzwertige“

Veränderungen sind Befunde subklinischer Abstoßungsreaktionen. De-novo-HLA-DSAs gelten als Risikofaktor für chronische ABMR und Transplantatversagen. Es ist wichtig, das Auftreten einer akuten ABMR zu verhindern oder sie in einem frühen Stadium zu behandeln, bevor irreversible Schäden auftreten. Für die Diagnose einer ABMR ist eine Nierenbiopsie erforderlich. Protokollbiopsien nach einer Nierentransplantation sind nicht üblich. Meistens ist eine Transplantatdysfunktion der Indikator für die Durchführung einer Biopsie. Auch routinemäßige Screenings auf die Entwicklung von dn-HLA-DSAs sind in pädiatrischen Transplantationszentren nicht üblich. Gemäß der Banff-Klassifikation wird die am weitesten verbreitete Definition von ABMR durch eine Kombination aus histologischen Befunden von ABMR und dem Vorliegen von DSAs gebildet. dn-HLA-DSAs können ohne klinische Anzeichen einer Transplantatdysfunktion auftreten⁽²⁸³⁾. Eine subklinische Abstoßung wird durch Überwachungsbiopsien der Niere bei Patient:innen mit normaler oder stabiler Nierenfunktion diagnostiziert. Es wurde nachgewiesen, dass eine subklinische Abstoßung im ersten Jahr nach einer Nierentransplantation bei 20 % bis 40 % der Kinder auftritt⁽²⁸⁴⁾. Ohne ein Überwachungsbiopsieprotokoll wurden diese Abstoßungen nicht oder erst später diagnostiziert, wenn eine Transplantatdysfunktion auftrat. Subklinische Abstoßungen sind mit einer langfristig verminderten Nierenfunktion und einer erhöhten interstitiellen Fibrose und tubulären Atrophie (IF/TA) sowie dem Auftreten von dn-HLA-DSAs verbunden⁽²⁸⁵⁻²⁸⁷⁾. Überwachungsbiopsien können praktische Schwierigkeiten mit sich bringen, daher werden derzeit weniger invasive Methoden zur Identifizierung subklinischer Abstoßungen mittels Biomarkern entwickelt. Derzeit ist die serielle Überwachung von dn-HLA-DSAs der am häufigsten verwendete Biomarker⁽²⁸⁸⁾.

Die folgende Expertenempfehlung basiert auf der Nützlichkeit einer Nierenbiopsie, die nach positivem Screening für dn-HLA-DSAs durchgeführt wurde.

Beschreibung der Evidenzbasis

Die Überwachung auf dn-HLA-DSAs war nicht Teil der systematischen Evidenzrecherche.

Begründung des Grades der Empfehlung mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen den Schaden der Intervention abgewogen wurde

Im Allgemeinen liegt das Risiko einer subklinischen Abstoßung im ersten Jahr nach einer Nierentransplantation bei 20 % bis 40 %⁽²⁸⁴⁾. Yamamoto et al. haben gezeigt, dass 40 % der (meist erwachsenen) Patient:innen (18/43) eine biopsisch gesicherte subklinische Abstoßung entwickelten, wenn dn-HLA-DSAs nachgewiesen wurden⁽²⁸³⁾. Es wird davon ausgegangen, dass eine frühzeitige Behandlung der Abstoßung zu besseren Ergebnissen hinsichtlich der Transplantatfunktion und des Transplantatversagens führt als eine späte Behandlung. Die Gruppe empfiehlt bei Patienten, die dn-HLA-DSAs entwickeln, eine Nierenbiopsie durchzuführen. Dies kann bei der Stratifizierung für eine zusätzliche immunsuppressive Therapie hilfreich sein.

23	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
Wir empfehlen die Vereinheitlichung der verwendeten MFI-Assays und der Cut-off-Werte für die Definition positiver dn-HLA-DSAs bei Nierentransplantationsempfänger:innen.			Expertenkonsens
Konsensstärke 87 %			

Hintergrund

Die Bildung von zirkulierenden HLA-Antikörpern gegen den Spender (HLA-DSAs) kann eine ABMR auslösen, die zu einer Transplantatdysfunktion und möglicherweise zum Transplantatverlust führt. HLA-DSAs schädigen das Organ durch: Komplementaktivierung, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC), NK-Zellen und/oder direkte Opsonisierung⁽²⁸⁹⁾. Es gibt verschiedene Assays zum Nachweis von HLA-Antikörpern. Luminex-Assays sind die am häufigsten verwendeten Tests zum Nachweis von HLA-Antikörpern. Diese Assays erkennen IgG-, jedoch keine IgM-HLA-Antikörper gegen HLA-Klasse I oder HLA-Klasse II. Die Ergebnisse dieses Assays werden als mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) angegeben. Der Test ist semiquantitativ. Der Luminex Single Antigen Bead (LSAB)-Assay hat die Sensitivität und Spezifität der Identifizierung von HLA-Antikörpern erhöht. Hersteller von LSAB sind: Lifecodes LSA, Immunocor (IM), USA und One Lambda (OL) Labscreen LSAB). Das LSAB-Screening kann anhand der MFI von dnDSAs durchgeführt werden. Je höher die MFI, desto höher ist das Risiko einer ABMR⁽²⁹⁰⁾. Die Ergebnisse von Lifecodes Immucor können nicht mit den üblichen Kriterien von OL Labscreen interpretiert werden. OL Labscreen erkennt HLA-DSAs mit niedriger Intensität besser, hat jedoch eine geringere Spezifität^(291,292). Die Literatur zu HLA-Antikörpern, HLA-DSA-Nachweis und Intensitätsgrenzwerten basiert überwiegend auf dem OL-Test.

Beschreibung der Evidenzbasis

Die Überwachung auf dn-HLA-DSAs war nicht Teil der systematischen Evidenzrecherche.

Begründung des Empfehlungsgrades mit einer Beschreibung, wie der Nutzen gegen den Schaden der Intervention abgewogen wurde

Die Durchführung einer Nierenbiopsie bei Patient:innen mit positiven dn-DSAs ohne Transplantatdysfunktion ist nicht in allen Transplantationszentren Standard. Studien haben jedoch gezeigt, dass bei einer erheblichen Anzahl dieser Patient:innen eine ABMR festgestellt wird. Es ist wichtig, Patient:innen mit ABMR frühzeitig zu diagnostizieren, um einen frühen Transplantatverlust zu verhindern. Daher ist die Untersuchung auf dn-HLA-DSAs von Vorteil. Der verwendete Assay und der MFI-Cut-off sind wichtige Faktoren für die Vorhersage einer ABMR. Die Einheitlichkeit der verwendeten Assays und MFI-Cut-offs ist für die klinische Praxis

und Entscheidungsprotokolle erforderlich. Die Gruppe empfiehlt, die verwendeten Assays und MFI-Cut-offs für die Definition einer positiven dn-HLA-DSA bei Kindern nach Nierentransplantation zu vereinheitlichen.

3 ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE

3.1 Leitlinienkoordinator/Ansprechpartner

Leiter der Leitlinie:

Prof. Dr. med. Lars Pape, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Pädiatrie II, lars.pape@uk-essen.de

Leitliniensekretariat:

Dr. Stefanie Jeruschke, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Kinderheilkunde II, stefanie.jeruschke@uk-essen.de

3.2 Beteiligte medizinische Fachgesellschaften/Organisationen

Tabelle3: Mitglieder der Leitliniengruppe

Vertreter	Fachgesellschaft/Organisation	Zeitraum
Prof. Lutz Weber	GPN	01.01.2024-31.12.2025
PD Dr. Christian Patry	GPN	01.01.2024-31.12.2025
PD Dr. med. Nele Kanzelmeyer	GPN	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Mario Schiffer	DGfN	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Jun Oh	GPN	01.01.2024-31.12.2025
Dr. Raphael Schild	GPN	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Mario Schiffer	DTG	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Thurid-Ahlenstiel-Grunow	DTG	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Dr. med. Burkhard Toenshoff	DTG	01.01.2024-31.12.2025
Weitere Teilnehmer	Funktion & medizinische Gesellschaft/Organisation	Zeitraum
Dr. Jan Dudley	ESPN	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Bora Gulhan	ESPN	01.01.2024-31.12.2025
Svitlana Fomina	Pädiatrische Nephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Mercedes Loez Gonzalez	Kinder-Nephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Evgenia Preka	IPTA	01.01.2024-31.12.2025

Vertreter	Fachgesellschaft/Organisation	Zeitraum
Stephen Marks	IPTA	01.01.2024-31.12.2025
Marlies Cornelissen	ESPN	01.01.2024-31.12.2025
Andreea-Liana Bot Rachisan	Pädiatrische Nephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Britta Höcker	Kinder-Nephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Anette Melk	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Agnieszka Prytula	ESPN	01.01.2024-31.12.2025
Lukasz Obrycki	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Diletta Torres	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Julien Hogan	IPTA	01.01.2024-31.12.2025
Carl Grabitz	Pädiatrischer Nephrologe	01.01.2024-31.12.2025
Fabian Eibensteiner	Kinder- und Jugendnephrologe	01.01.2024-31.12.2025
Zainab Arslan	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Susanne Rieger	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Tomas Seeman	Kinder- und Jugendnephrologe	01.01.2024-31.12.2025
Sara Testa	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Nina Battelino	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Marco Busutti	Kinder- und Jugendnephrologe	01.01.2024-31.12.2025
Antonia Bouts	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Elisabeth Cornelissen	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Huib De Jong	Kinder- und Jugendnephrologe	01.01.2024-31.12.2025
Gregor Novljan	Kinder- und Jugendnephrologed	01.01.2024-31.12.2025
Raffaella Labbadia	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025

Die Einbindung der DGKJ wurde mit der Präsidentin Frau Prof. Felderhoff-Müser im Vorfeld besprochen. Aufgrund der sehr speziellen Leitlinie sah sie eine direkte Einbindung der DGKJ als nicht notwendig an und hat vorgeschlagen, die Aufgaben durch die DGKJ Konventgesellschaft GPN vornehmen zu lassen.

3.3 Einbeziehung von Patienten/Öffentlichkeit

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern entwickelt. Herr Uwe Kort (Bundesverband Niere) hatte Stimmrecht und war vom 01.01.2024 bis zum 31.12.2025 an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

3.4 Methodische Unterstützung

Die AWMF-Leitlinienberaterin leistete während der Leitlinienentwicklung methodische Unterstützung. Das Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Universität für Weiterbildung Krems, Österreich, führte die Evidenzrecherche durch und leistete während des gesamten Leitlinienentwicklungsprozesses bis zur Formulierung der Empfehlungen methodische Unterstützung.

Table 4: Methodological support

Vertreter	Funktion / Organisation	Zeitraum
Dr. Monika Nothacker	Methodischer Unterstützung, AWMF	01.01.2024-31.12.2025
Dr. Isabel Moser	Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems	01.01.2024-31.12.2025
Assoz. Prof. Mag. Isolde Sommer, PhD	Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems	01.01.2024-31.12.2025
Dr. Andreea Dobrescu, PhD	Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems	01.01.2024-31.12.2025
Dr. Brigitte Piso	Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems	01.01.2024-31.12.2025
Anna Gruber	Evidenzrecherche, Ärztin UK Essen	01.01.2024-31.12.2025

4 INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE

4.1 Methodische Grundlagen

Die methodischen Grundlagen für die Erstellung dieser Leitlinie sind im Leitfaden der AWMF (Version 1.1 vom 27. Februar 2013) enthalten⁽²⁹³⁾.

Die Entwicklung der Leitlinie erfolgte in folgenden Schritten:

1. Einrichtung der Leitliniengruppe, bestehend aus Vertreter:innenn der relevanten medizinischen Fachgesellschaften, medizinischen Expert:innen und Vertreter:innen von Patient:innen .
2. Entwicklung von Forschungsfragen nach dem PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) -Schema für evidenzbasierte Empfehlungen.
3. Erstellung eines Reviewprotokolls, systematische Literaturrecherche, Studienauswahl, Datenextraktion, kritische Bewertung relevanter Studien und Evidenzsynthese.
4. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz und Erstellung von EtD (Evidence-to-Decision)-Tabellen zur Unterstützung der strukturierten und transparenten Entscheidungsfindung.
5. Formulierung der Empfehlungen.
6. Konsensfindung und Graduierung der Empfehlungen durch die Leitliniengruppe.

4.2 Systematische Suche und Auswahl der Evidenz

Wir führten einen systematischen Überprüfungsprozess durch, um die folgenden PICO-Fragen zu beantworten:

1. Initiale immunsuppressive Therapie

KQ1: Wie wirksam und sicher sind verschiedene initiale immunsuppressive Therapieschemata bei Kindern zum Zeitpunkt der ersten Nierentransplantation im Vergleich zueinander?

KQ1a: Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter oder immunologischen Risiko?

2. Änderung des immunsuppressiven Schemas

KQ2: Wie wirksam und sicher ist die Änderung des immunsuppressiven Therapieschemas bei Kindern nach dem dritten Monat nach der ersten Nierentransplantation im Vergleich zu keiner Änderung der immunsuppressiven Therapie?

KQ2a: Gibt es Unterschiede hinsichtlich des Alters oder des immunologischen Risikos?

3. Steuerung/Dosierung der Immunsuppression

KQ3: Wie wirksam und sicher ist die Steuerung der Immunsuppression mithilfe neuerer Methoden (z.B. AUC-Monitoring, Biomarker) im Vergleich zur herkömmlichen Steuerung der Immunsuppression (d. h. fixe Dosierung, Talspiegel-Monitoring) bei Kindern nach einer ersten Nierentransplantation?

KQ3a: Gibt es Unterschiede hinsichtlich des Alters oder des immunologischen Risikos?

4. Protokollbiopsien

KQ4: Wie wirksam und sicher sind Protokollbiopsien bei Kindern nach einer ersten Nierentransplantation im Vergleich zu keinen Protokollbiopsien oder indizierten Biopsien?

KQ4a: Gibt es Unterschiede hinsichtlich des Alters oder des immunologischen Risikos?

5. Interventionen auf der Grundlage des Nachweises von de-novo-donor-spezifischen HLA-Antikörpern (HLA-DSAs)

KQ5: Wie wirksam und sicher sind Interventionen, die auf dem Nachweis von de-novo-HLA-DNA (mit oder ohne eingeschränkter Nierenfunktion) basieren, im Vergleich zu anderen Vorgehensweisen?

KQ5a: Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter oder immunologischen Risiko?

Wir erstellten ein Reviewprotokoll zur Beantwortung der PICO-Fragen und registrierten es vorab auf der PROSPERO Plattform

(<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024536807>).

Wir führten die systematische Übersichtsarbeit gemäß der Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁽²⁹⁴⁾ und dem Cochrane-Handbuch für systematische Reviews⁽²⁹⁵⁾ durch.

Für jede PICO-Frage haben wir vorab Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Eine Informationsspezialistin führte am 16. April 2024 eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durch:

- Ovid MEDLINE,
- Embase.com (Elsevier),
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Cochrane Library,
- EuropePMC,
- Preprint Citation Index.

Wir kontaktierten medizinische Experten aus dem Fachgebiet und durchsuchten Referenzlisten von Übersichtsarbeiten und relevanten Studien manuell, um weitere Studien zu identifizieren.

Zwei unabhängige Teammitglieder führten die Studienausswahl anhand der vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien durch, zunächst anhand der Abstracts und anschließend anhand der Volltexte. Wir schlossen Studien aus, wenn beide Teammitglieder der Meinung waren, dass sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Konflikte wurden durch Diskussion gelöst oder ein drittes Teammitglied wurde hinzugezogen. Die Literatursuche erfolgte mithilfe der systematischen Übersichtssoftware DistillerSR⁽²⁹⁶⁾. Alle Suchergebnisse wurden in einer EndNote®-Datenbank⁽²⁹⁷⁾ erfasst.

Wir verwendeten einen stufenweisen Ansatz für die Einbeziehung verschiedener Studiendesigns, um die besten verfügbaren Evidenzen zu ermitteln. Wir berücksichtigten sowohl RCTs als auch nicht-randomisierte kontrollierte Studien und kontrollierte Kohortenstudien während des Auswahlprozesses. Wenn zu einer Intervention mindestens ein RCT unsere priorisierten Endpunkte berichtete, wurden andere Studientypen – wie etwa Kohortenstudien – bei der Bewertung des Vertrauens der Evidenz für diesen Vergleich nicht weiter berücksichtigt. Wenn wir keine RCTs identifizierten, priorisierten wir Kohortenstudien mit zeitgenössischen Kontrollkohorten gegenüber Kohortenstudien mit historischen Kontrollkohorten.

Aufgrund der sehr niedrigen Evidenz für KQ5 (Interventionen basierend auf dem Nachweis von de-novo HLA-DSAs) haben wir für diese Forschungsfrage zusätzlich unkontrollierte Studiendesigns (einschließlich Fallstudien und Fallserien) einbezogen und am 22. Januar 2025 eine zusätzliche Suche durchgeführt, um Studien bei Erwachsenen (indirekte Evidenz) zu identifizieren. Diese zusätzliche Suche erfolgte unter Verwendung derselben Datenbanken wie oben beschrieben.

Wir haben die relevanten Daten aus allen Studien, die in den Studienausswahlprozess einbezogen wurden, in Evidenztabelle zusammengefasst. Ein Teammitglied extrahierte Studien- und Patient:innencharakteristika sowie Daten zu den priorisierten Endpunkten und ein zweites Teammitglied führte eine Qualitätskontrolle der Daten durch, um die Genauigkeit

und Vollständigkeit zu prüfen. Konflikte wurden durch Diskussion oder Rücksprache mit einem dritten Teammitglied gelöst. Relevante Daten beinhalteten Studiendesign, Sponsoring, Studienpopulation (Land, Alter, Geschlecht, immunologisches Basisrisiko), Interventionen, Kontrollgruppen und relevante Endpunkte (Definition der Ergebnisse, Rohdaten, absolute und relative Effektmaße, wie sie in den Studien berichtet wurden).

Wir bewerteten das Biasrisiko der eingeschlossenen Studien mit dem Cochrane Risk of Bias Tool für RCTs (RoB 2.0)⁽²⁹⁸⁾ und dem Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)⁽²⁹⁹⁾ Tool für Kohortenstudien. Wir bewerteten Fallstudien und Fallserien mit den JBI Critical Appraisal Checklists for Case Reports und Case Series⁽³⁰⁰⁾. Zwei unabhängige Teammitglieder führten die Bewertung des Biasrisikos für jede eingeschlossene Studie durch. Konflikte wurden durch Diskussion oder durch Rücksprache mit einem dritten Teammitglied gelöst.

Wir stellten die extrahierten Daten narrativ in zwei Tabellen dar, in denen die Studienmerkmale und Studienergebnisse detailliert aufgeführt sind. Für jede Forschungsfrage haben wir die Ergebnisse nach Vergleichen sortiert. Das Überleben der Patient:innen und das Transplantatüberleben berichteten wir mittels Hazard Ratios (HR) und deren 95% Konfidenzintervalle (KI). Wenn in den eingeschlossenen Studien keine HR angegeben wurden, schätzten wir die HR und ihren Standardfehler anhand der berichteten Daten (Log-Rank-Test und Anzahl der Patient:innen mit Ereignissen in der Interventions- und Kontrollgruppe). Wenn keine Ergebnisse aus einem Log-Rank-Test angegeben wurden und für andere binäre Endpunkte, berichteten wir die Daten als Odds Ratio (OR) und 95 %-Konfidenzintervall (KI) basierend auf der Anzahl der Ereignisse und der Anzahl der Studienteilnehmer unter Verwendung der von den Studien bereitgestellten Rohdaten im Sinne eines Intention-to-treat (ITT)-Ansatzes. Die Transplantatfunktion wurde als Mittelwert, Standardabweichung und mittlere Differenz mit 95 % KI zwischen den Gruppen angegeben. Wenn in den Studien keine Effektmaße berichtet wurden, führten wir die entsprechenden Berechnungen mit der Statistiksoftware R durch⁽³⁰¹⁾.

Eine detaillierte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien, der Literaturrecherche, der Studienauswahl, der Bewertung des Biasrisikos und der Datenextraktion finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

4.3 Kritische Bewertung der Evidenz

Wir bewerteten das Vertrauen in die Evidenz (Certainty of Evidence – CoE) für jeden Endpunkt entsprechend den Leitlinien der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group⁽³⁰²⁾. Für die Forschungsfragen reihte die Leitliniengruppe die Endpunkte nach ihrer Wichtigkeit auf einer Skala von 1 bis 9 (1 am unwichtigsten für die Entscheidungsfindung – 9 am wichtigsten für die Entscheidungsfindung). Wir führten diese Reihung mittels dem Online-Umfrage-Tool Limesurvey⁽³⁰³⁾ in einem zweistufigen Delphi-Prozess durch. Die folgenden Endpunkte wurden als am wichtigsten für die klinische Entscheidungsfindung eingestuft und in die Bewertung der Evidenzsicherheit einbezogen:

- Mortalität,
- Transplantatverlust,
- Funktion der transplantierten Niere/Transplantatfunktion (GFR),
- Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse,
- Inzidenz von Malignomen,
- Inzidenz von Hospitalisierungen,
- Inzidenz von Infektionen (gesamte Zahl, einschließlich opportunistischer Infektionen),
- Inzidenz von opportunistischen Infektionen,
- Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen,
- Lebensqualität.

Gemäß dem GRADE-Ansatz basiert das Vertrauen in die Evidenz auf fünf Bereichen: Biasrisiko, Ungenauigkeit, Inkonsistenz, Indirektheit und Publikationsbias. Zur Beurteilung der Ungenauigkeit wurde der Konfidenzintervallansatz (CI) verwendet⁽³⁰⁴⁾. Grenzwerte für relevanten Nutzen bzw. Schaden für Unterschiede zwischen den Gruppen wurden a priori festgelegt und mit der Leitliniengruppe diskutiert. Es wurden folgende Grenzwerte für relevanten Nutzen bzw. Schaden vereinbart:

Tabelle 5: Grenzwerte für relevanten Nutzen bzw. Schaden

Outcome	Schwellenwert
Mortalität	1% pro Jahr
Transplantatverlust	1% pro Jahr
Transplantatfunktion (GFR)	5% pro Jahr
Inzidenz von schweren unerwünschten Ereignissen	2.5% pro Jahr
Inzidenz von Hospitalisierungen	5% pro Jahr
Inzidenz von Malignomen	0.5% pro Jahr
Inzidenz von Infektionen (inklusive opportunistischen Infektionen)	10% pro Jahr
Inzidenz von opportunistischen Infektionen	5% pro Jahr
Inzidenz von biopsisch gesicherten akuten Abstoßungen	5% pro Jahr

Ein Teammitglied bewertete jede Domäne hinsichtlich der priorisierten Endpunkte, und eine zweite Person kontrollierte alle Entscheidungen auf Nachvollziehbarkeit, Konsistenz und Vollständigkeit. Konflikte lösten wir durch Diskussion oder durch Rücksprache mit einem dritten Teammitglied. Wir verwendeten das Online-Tool GRADEpro⁽³⁰⁵⁾, um unsere Ergebnisse in Form von Evidenztabelle (Summary of Findings Tabellen – SoF Tabellen) für jeden Vergleich innerhalb der Forschungsfragen darzustellen. Wir legten die SoF Tabellen der Leitliniengruppe vor und integrierten sie in Evidenz-zur-Entscheidungs-Tabellen (Evidence-to-Decision – EtD Tabellen), um einen strukturierten und transparenten Entscheidungsprozess

zu unterstützen. Die SoF Tabellen sind im Anhang des Evidenzreports dieser Leitlinie enthalten.

4.4 Strukturierte Konsensfindung

Die strukturierte Konsensfindung erfolgt im Rahmen eines Nominalgruppenverfahrens und einer strukturierten Konsensuskonferenz unter Leitung einer unabhängigen Moderatorin (Monika Nothacker von der AWMF). Eine detaillierte Beschreibung des strukturierten Konsensfindungsprozesses finden Sie im Leitlinienbericht dieser Leitlinie.

4.5 Einstufung der Empfehlungen und Festlegung der Konsensstärke

Festlegung der Empfehlungsstufe

Die Tabelle 6 zeigt die verwendete Einstufung der Empfehlungen. Allein die Empfehlungen 9c und 20 wurden gemäß Tabelle 7 klassifiziert.

Tabelle 6: Zweistufiges Schema zur Einstufung von Empfehlungen gemäß GRADE

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol (optional)
1	Starke Empfehlung	Wir empfehlen/wir empfehlen nicht	↑↑ / ↓↓
2	Empfehlung	Wir schlagen vor / wir schlagen vor, dass ... nicht	↑ / ↓

Tabelle 7: Dreistufiges Schema für die Einstufung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol (optional)
A	Starke Empfehlung	Soll/ soll nicht	↑↑ / ↓↓
B	Schwache Empfehlung	Sollte / sollte nicht	↑ / ↓
0	Empfehlung offen	Kann berücksichtigt werden/weggelassen werden	↔

Feststellung der Stärke des Konsenses

Die Stärke des Konsenses wurde gemäß Tabelle 8 klassifiziert.

Tabelle 8: Feststellung der Stärke des Konsenses

Einstufung der Stärke des Konsenses	
Starker Konsens	> 95 % der stimmberechtigten Mitglieder
Konsens	75–95 % der stimmberechtigten Mitglieder
Mehrheitsbeschluss	50–75 % der stimmberechtigten Mitglieder
Mehrheitsbeschluss	< 50 % der stimmberechtigten Mitglieder

5 REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT

5.1 Leitlinie zur Finanzierung

Diese Leitlinie wurde vom Bundesausschuss der Bundesrepublik Deutschland, Fördernummer 01VSF23007, finanziert.

5.2 Beschreibung der Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden auf dem durch die AWMF eingerichteten Portal Interessenerklärung Online erhoben und von Prof. Lars Pape auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Die Interessen von Prof. Pape wurden von Frau Dr. Monika Nothacker bewertet. Kategorisierung der Interessenkonflikte: Ein geringer Interessenkonflikt bestand bei einzelnen Vorträgen, die von der pharmazeutischen Industrie finanziert wurden, die Immunsuppressiva herstellt. Ein geringer Interessenskonflikt führte zur Übernahme der Leitungsfunktion mit Zustimmung der Leitliniengruppe. Ein moderater Interessenkonflikt bestand in der Tätigkeit als Experte in von der Industrie finanzierten Beiräten, der Verantwortung für von der Industrie finanzierte Studien oder der Beteiligung an einzelnen Unternehmen, die in der Leitlinie verwendete Immunsuppressiva herstellen. Ein hoher Interessenkonflikt wurde durch Eigentumsanteile, eine Beschäftigung in der Industrie und eine bedeutende Beteiligung definiert. Infolgedessen führte ein moderater Interessenkonflikt zu einer Stimmenthaltung. Ein hoher Interessenkonflikt hätte theoretisch zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung über das betreffende Thema geführt (wurde jedoch nicht festgestellt).

Zu den Schutzfaktoren, die zur Vermeidung von Verzerrungen durch Interessenkonflikte eingesetzt wurden, gehörten die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter Leitung eines neutralen Moderators der AWMF, die Diskussion über Interessen und den Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsensuskonferenz sowie eine öffentliche Konsultationsfassung.

6 VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG

6.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die erarbeiteten Dokumente [Langversion (deutsch und englisch), Kurzversion und Patientenleitlinie] werden über die große Anzahl an teilnehmenden Fachgesellschaften verbreitet. Zur internationalen Implementierung der Leitlinie wird eine Publikation für eine englischsprachige Fachzeitschrift erstellt. Zudem wird die Leitlinie über fachspezifische Verbünde, wie z.B. ERKNet (European Reference Network für seltene Nierenerkrankungen), IPTA (International Pediatric Transplant Association), ESPN (European Society for Paediatric

Nephrology) bekannt gemacht und durch deren Mitglieder umgesetzt. Die Leitlinie wird auf nationalen und internationalen Kongressen (GPN 2026, ESPN 2026; PITA 2027) vorgestellt. Dies erfolgt ebenfalls über die nationalen und internationalen Patientenverbände.

Die patientenorientierte Fassung wird über die beteiligten Patientenverbände verfügbar gemacht und ist auf den Seiten der AWMF unter der Registernummer 166/007 verfügbar (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-007>).

6.2 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Neben der Langversion in Englisch und Deutsch werden die Empfehlungen für einen schnellen Überblick in einer Kurzversion dargestellt. Außerdem wird eine spezielle Patientenversion bereitgestellt, um die Teilhabe zu fördern.

6.3 Diskussion möglicher förderlicher und hinderlicher Faktoren für die Anwendung der Leitlinie

Förderliche Faktoren:

1. Engagement von Spezialisten: Da bei der Erstellung der Leitlinie bereits eine große Zahl an nationalen und internationalen Spezialisten und Expertengruppen beteiligt waren, die mit der pädiatrischen Nierentransplantation vertraut sind, ist die Leitlinie den Experten einerseits bekannt, sie können diese selbst verbreiten.
2. Fokus auf Patientenbedürfnisse: Durch die Patientenbeteiligung und die Berücksichtigung der Bedürfnisse der Patienten bei der Erstellung der Leitlinie wird die Akzeptanz und Anwendung gefördert.
3. Unterstützung durch Fachgesellschaften: Durch die Unterstützung zahlreicher nationaler oder internationaler Fachgesellschaften wird das Vertrauen in die Leitlinie gestärkt und ihre Verbreitung gefördert.
4. Zugang zu spezialisierten Netzwerken: Die Implementierung wird erleichtert, indem die bestehenden Netzwerke, Fachgesellschaften und Zentren für seltene Erkrankungen (wie z.B. IPTA, ESPN, ERKNet), als Plattformen für Schulungen und Informationsaustausch genutzt werden.
5. Kooperationen: Durch die hohe Anzahl an internationalen Experten haben sich neue Kooperationen sowohl international als auch national ergeben. Auch konnten Kollegen, die bisher noch nicht mit allen Aspekten nach NTx vertraut waren, sensibilisiert werden.

Hinderliche Faktoren:

1. Mangel an Bewusstsein: Die Seltenheit der päd. NTx führt zu einem geringen Bewusstsein bezüglich des Kenntnisstands der Erkrankung und somit des Wissens unter den Ärzten, was die Implementierung erschwert.
2. Nationale Leitlinien: In einigen Ländern werden nationale Leitlinien vermutlich nicht durch diese LL ersetzt.

6.4 Messkriterien für die Bewertung der Prozess - und / oder Ergebnisqualität der Leitlinie: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren, Bewertung der Prozessqualität

1. Langsamerer Verlust der Transplantatfunktion. Ziel: langsamerer Abfall der GFR. Indikator: jährliches Delta GFR.
2. Reduzierte Anzahl an akuten, biopsiebestätigten Abstoßungen. Ziel: Weniger Abstoßungen, Indikator: Anzahl der Abstoßungen pro Jahr.
3. Reduzierter Transplantatverlust. Ziel: Weniger Transplantatverluste. Indikator: Transplantatverluste pro Jahr.
4. Reduktion der Nebenwirkungen / Infektionen / Tumoren nach NTx. Ziel: Reduktion dieser Ereignisse. Indikator: Anzahl der Ereignisse pro Jahr.
5. Reduktion des Auftretens von deNovo DSAs. Ziel: Reduktion des Auftretens von deNovo DSAs. Indikator: Anzahl der Patienten mit deNovo DSAs pro Jahr.

7 GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSPROZESSE

Die Leitlinie ist im Anschluss an das Publikationsjahr 2026 bis zur nächsten Aktualisierung in 5 Jahren gültig, d. h. bis 31. Dezember 2030. Sofern schon früher neue wissenschaftliche Erkenntnisse bekannt werden, die wichtige Änderungen in einzelnen Empfehlungen zur Folge haben würden, kann auch schon vorzeitig ein partielles Aktualisierungsverfahren eingeleitet bzw. ein Addendum erstellt werden. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Datum der letzten Überarbeitung der Leitlinie: **01.12.2025**

Die Leitlinie gilt vom **01.12.2025** bis zum **30.11.2030**.

Die nächste Aktualisierung wird voraussichtlich am **01.12.2030** veröffentlicht.

Leitliniensekretariat:

Dr. Stefanie Jeruschke, Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde II,
stefanie.jeruschke@uk-essen.de

8 VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

Abkürzung	Bedeutung
ABMR	Antikörper-vermittelte Abstoßung
ADCC	antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität
ARD	absolute Risikodifferenz
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
AZA	Azathioprin
BKVyV	BK Polyomavirus
BPAR	bioptisch gesicherte akute Abstoßungsreaktion
CABMR	chronische antikörperversmittelte Abstoßung
CERTAIN	Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative
cf	zellfrei
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CO	12-Stunden-Talspiegel
CoE	Vertrauen in die Evidenz
CsA	Cyclosporin A
dd	Spender-abgeleitet
dd-cfDNA	Spender-abgeleitete zellfreie DNA
dn	de novo
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSA	spenderspezifische Antikörper
EBV	Epstein-Barr-Virus
EtD	Evidence-to-Decision
EVR	Everolimus
GDG	Guideline Development Group
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HLA	humane Leukozyten-Antigene
HLA-DSA	HLA-Antikörper
HR	Hazard Ratio
IF/TA	interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL2RAB	Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper
IL2RA	Interleukin-2-Rezeptorantagonist

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention-to-treat
IVIG	intravenöses Immunglobulin
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KI	Konfidenzintervall
KI	Künstliche Intelligenz
KQ	Konsensus Frage
LSAB-Assay	Luminex Single Antigen Bead-Assay
MD	mittlere Differenz
MFI	mittlere Fluoreszenzintensität
MMF	Mycophenolatmofetil
MPA	Mycophenolsäure
mTOR	Mammalianes Zielmolekül von Rapamycin
mTORi	Inhibitoren des mTOR Signalwegs
NTx	Nierentransplantation
OR	Odds Ratio
PB	Protokollbiopsien
PF	Plasmapherese
PRA	Panel-reaktive Antikörper
PTLD	posttransplantative lymphoproliferative Erkrankung
rATG	Kaninchen-Thymocyten-Globulin
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RR	relatives Risiko
SAE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SoF	Zusammenfassungstabelle
SRL	Sirolimus
TAC	Tacrolimus
TCMR	T-Zell-vermittelte Abstoßung
TDM	therapeutisches Drug Monitoring
TTS	Transplantation Society
TTV	Torque Teno Virus
Tvis	viruspezifische T-Zellen

9 LITERATURVERZEICHNIS

1. Baghai Arassi M, Feißt M, Krupka K, Awan A, Benetti E, Düzova A, Guzzo I, Kim JJ, Kranz B, Litwin M, Oh J, Büscher A, Pape L, Peruzzi L, Shenoy M, Testa S, Weber LT, Zieg J, Höcker B, Fichtner A, Tönshoff B; Cooperative European Pediatric Renal Transplant Initiative Research Network. Age-Related Differences in Rejection Rates, Infections, and Tacrolimus Exposure in Pediatric Kidney Transplant Recipients in the CERTAIN Registry. *Kidney Int Rep.* 2024 Sep 2;9(11):3265-3277. doi: 10.1016/j.ekir.2024.08.025. PMID: 39534206; PMCID: PMC11551099.
2. Fichtner A, Gauché L, Süsal C, Tran TH, Waldherr R, Krupka K, Guzzo I, Carraro A, Oh J, Zirngibl M, Weitz M, König J, Büscher A, Berta L, Simon T, Awan A, Rusai K, Topaloglu R, Peruzzi L, Printza N, Kim JJ, Weber LT, Melk A, Pape L, Rieger S, Patry C, Höcker B, Tönshoff B; CERTAIN study group. Incidence, risk factors, management strategies, and outcomes of antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplant recipients-a multicenter analysis of the Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative (CERTAIN). *Pediatr Nephrol.* 2025 Feb;40(2):491-503. doi: 10.1007/s00467-024-06487-2. Epub 2024 Sep 16. PMID: 39283519; PMCID: PMC11666708.
3. 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 Syst Rev.* 2010 Jan 20;2010(1):CD003897. doi: 10.1002/14651858.CD003897.pub3. PMID: 20091551; PMCID: PMC7154335.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x. PMID: 19845597.
5. Hellemans R, Bosmans JL, Abramowicz D. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant.* 2017 Jan;17(1):22-27. doi: 10.1111/ajt.13884. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27223882; PMCID: PMC5215533.
6. Höcker B, Kovarik JM, Daniel V, Opelz G, Fehrenbach H, Holder M, Hoppe B, Hoyer P, Jungraithmayr TC, Köpf-Shakib S, Laube GF, Müller-Wiefel DE, Offner G, Plank C, Schröder M, Weber LT, Zimmerhackl LB, Tönshoff B. Pharmacokinetics and immunodynamics of basiliximab in pediatric renal transplant recipients on mycophenolate mofetil comedication. *Transplantation.* 2008 Nov 15;86(9):1234-40. doi: 10.1097/TP.0b013e318188ae18. PMID: 19005405.
7. Grenda R, Watson A, Trompeter R, Tönshoff B, Jaray J, Fitzpatrick M, Murer L, Vondrak K, Maxwell H, Van Damme-Lombaerts R, Loirat C, Mor E, Cochat P, Milford DV, Brown M, Webb NJA. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J Transplant.* 2010 Apr;10(4):828-836. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03047.x. PMID: 20420639.
8. Offner G, Tönshoff 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 Nov 15;86(9):1241-8. doi: 10.1097/TP.0b013e318188af15. PMID: 19005406.
9. Webb NJ, Prokurat S, Vondrak K, Watson AR, Hughes DA, Marks SD, Moghal NE, Fitzpatrick MM, Milford DV, Saleem MA, Jones CA, Friman S, Van Damme-Lombaerts R, Janssen F, Hamer C, Rhodes S. Multicentre prospective randomised trial of tacrolimus, azathioprine and

- prednisolone with or without basiliximab: two-year follow-up data. *Pediatr Nephrol*. 2009 Jan;24(1):177-82. doi: 10.1007/s00467-008-0931-x. Epub 2008 Aug 8. PMID: 18688657.
10. Shemshadi M, Hoseini R, Zareh R, Otukesh H. Use of Basiliximab with the Standard Immunosuppressive Protocol in Pediatric Renal Transplantation: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Organ Transplant Med*. 2020;11(1):8-14. PMID: 33324473; PMCID: PMC7724772.
 11. Duzova A, Buyan N, Bakkaloglu M, Dalgic A, Soylemezoglu O, Besbas N, Bakkaloglu A. Triple immunosuppression with or without basiliximab in pediatric renal transplantation: acute rejection rates at one year. *Transplant Proc*. 2003 Dec;35(8):2878-80. doi: 10.1016/j.transproceed.2003.10.087. PMID: 14697926.
 12. Michael M, Minard CG, Kale AS, Brewer ED. Outcomes of two-drug maintenance immunosuppression for pediatric renal transplantation: 10-yr follow-up in a single center. *Pediatr Transplant*. 2016 Feb;20(1):49-58. doi: 10.1111/petr.12627. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26916966.
 13. Baron PW, Ojogho ON, Yorgin P, Sahney S, Cutler D, Ben-Youssef R, Baqai W, Weissman J, Franco E, Zuppan C, Concepcion W. Comparison of outcomes with low-dose anti-thymocyte globulin, basiliximab or no induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a retrospective study. *Pediatr Transplant*. 2008 Feb;12(1):32-9. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00764.x. PMID: 18186886.
 14. Ojogho O, Sahney S, Cutler D, Baron PW, Abdelhalim FM, James S, Zuppan C, Franco E, Concepcion W. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation: non-induction vs. induction with basiliximab. *Pediatr Transplant*. 2005 Feb;9(1):80-3. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00267.x. PMID: 15667617.
 15. Mincham CM, Wong G, Teixeira-Pinto A, Kennedy S, Alexander S, Larkins N, Lim WH. Induction Therapy, Rejection, and Graft Outcomes in Pediatric and Adolescent Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017 Sep;101(9):2146-2151. doi: 10.1097/TP.0000000000001577. PMID: 28832451.
 16. Sharifian M, Arad B, Simfroosh N, Basiri A, Otukesh H, Esfandiar N. Effects of interleukin 2 receptor blockers on patient and graft survival in renal-transplanted children. *Nephrourol Mon*. 2014 Jul 5;6(4):e18641. doi: 10.5812/numonthly.18641. PMID: 25695021; PMCID: PMC4317716.
 17. Brunkhorst LC, Fichtner A, Höcker B, Burmeister G, Ahlenstiel-Grunow T, Krupka K, Bald M, Zapf A, Tönshoff B, Pape L. Efficacy and Safety of an Everolimus- vs. a Mycophenolate Mofetil-Based Regimen in Pediatric Renal Transplant Recipients. *PLoS One*. 2015 Sep 25;10(9):e0135439. doi: 10.1371/journal.pone.0135439. PMID: 26407177; PMCID: PMC4583261.
 18. 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. *Am J Transplant*. 2006 Jul;6(7):1666-72. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01367.x. PMID: 16827869.
 19. Sampaio MS, Poommipanit N, Kuo HT, Reddy PN, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S. Induction therapy in pediatric kidney transplant recipients discharged with a triple drug immunosuppressive regimen. *Pediatr Transplant*. 2010 Sep 1;14(6):770-8. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01335.x. Epub 2010 May 3. PMID: 20477974.
 20. Billing H, Burmeister G, Plotnicki L, Ahlenstiel T, Fichtner A, Sander A, Höcker B, Tönshoff B, Pape L. Longitudinal growth on an everolimus- versus an MMF-based steroid-free

- immunosuppressive regimen in paediatric renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2013 Sep;26(9):903-9. doi: 10.1111/tri.12148. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23865768.
21. Moudgil A, Martz K, Stablein DM, Puliya DP. Variables affecting estimated glomerular filtration rate after renal transplantation in children: a NAPRTCS data analysis. *Pediatr Transplant*. 2010 Mar;14(2):288-94. doi: 10.1111/j.1399-3046.2009.01222.x. Epub 2009 Aug 3. PMID: 19686443.
 22. Pape L, Strehlau J, Henne T, Latta K, Nashan B, Ehrich JH, Klempnauer J, Offner G. Single centre experience with basiliximab in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Feb;17(2):276-80. doi: 10.1093/ndt/17.2.276. PMID: 11812879.
 23. Martinez-Mier G, Enriquez-De Los Santos H, Méndez-López MT, Avila-Pardo SF, Budar-Fernandez LF, Gonzalez-Velazquez F. Rejection is a strong graft survival predictor in live donor pediatric renal transplantation using cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids: 5-year outcomes in a single Mexican center. *Transplant Proc*. 2013 May;45(4):1442-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.044. PMID: 23726592.
 24. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P; Astellas Corticosteroid Withdrawal Study Group. 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 Oct;248(4):564-77. doi: 10.1097/SLA.0b013e318187d1da. PMID: 18936569.
 25. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D; Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006 Nov 9;355(19):1967-77. doi: 10.1056/NEJMoa060068. PMID: 17093248.
 26. Noël C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, Charpentier B, Touchard G, Berthouix F, Merville P, Ouali N, Squifflet JP, Bayle F, Wissing KM, Hazzan M. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun;20(6):1385-92. doi: 10.1681/ASN.2008101037. Epub 2009 May 21. PMID: 19470677; PMCID: PMC2689909.
 27. Tian JH, Wang X, Yang KH, Liu AP, Luo XF, Zhang J. Induction with and without antithymocyte globulin combined with cyclosporine/tacrolimus-based immunosuppression in renal transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplant Proc*. 2009 Nov;41(9):3671-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.184. PMID: 19917365.
 28. 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. *Transplant Proc*. 2010 Jun;42(5):1667-70. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.02.088. PMID: 20620496.
 29. Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Induction by anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: a review of the literature and current usage. *J Nephropathol*. 2015 Oct;4(4):110-5. doi: 10.12860/jnp.2015.21. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26457257; PMCID: PMC4596294.
 30. Yin H, Xu Y, Zhang Q, Xue WR, Zhang ZJ, Zeng S, Hu XP. [Safety and efficacy of preoperative induction therapy using a single high dose ATG-F in renal transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016 Jun 14;96(22):1773-7. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.22.013. PMID: 27356647.
 31. Morgan RD, O'Callaghan JM, Knight SR, Morris PJ. Alemtuzumab induction therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2012 Jun 27;93(12):1179-88. doi: 10.1097/TP.0b013e318257ad41. PMID: 22660659.
 32. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation*. 2003 Nov 15;76(9):1289-93. doi: 10.1097/01.TP.0000100826.58738.2B. PMID: 14627905.

33. Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Döhler B. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2006 May 15;81(9):1227-33. doi: 10.1097/01.tp.0000219817.18049.36. PMID: 16699447.
34. Lim WH, Turner RM, Chapman JR, Ma MK, Webster AC, Craig JC, Wong G. Acute rejection, T-cell-depleting antibodies, and cancer after transplantation. *Transplantation*. 2014 Apr 27;97(8):817-25. doi: 10.1097/01.TP.0000442773.38510.32. PMID: 24521777.
35. Lentine KL, Schnitzler MA, Xiao H, Brennan DC. Long-term safety and efficacy of antithymocyte globulin induction: use of integrated national registry data to achieve ten-year follow-up of 10-10 Study participants. *Trials*. 2015 Aug 19;16:365. doi: 10.1186/s13063-015-0891-y. Erratum in: *Trials*. 2015 Sep 16;16:412. doi: 10.1186/s13063-015-0940-6. PMID: 26285695; PMCID: PMC4545548.
36. Hellemans R, Hazzan M, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, Charpentier B, Touchard G, Berthoux F, Merville P, Ouali N, Squifflet JP, Bayle F, Wissing KM, Noël C, Abramowicz D. Daclizumab Versus Rabbit Antithymocyte Globulin in High-Risk Renal Transplants: Five-Year Follow-up of a Randomized Study. *Am J Transplant*. 2015 Jul;15(7):1923-32. doi: 10.1111/ajt.13191. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25707875.
37. Abou-Jaoude MM, Ghantous I, Almawi WY. Comparison of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody, to anti-thymocyte globulin-Fresenius induction therapy in kidney transplantation. *Mol Immunol*. 2003 Jul;39(17-18):1083-8. doi: 10.1016/s0161-5890(03)00072-5. PMID: 12835081.
38. Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, Lang P, Civati G, Touraine JL, Squifflet JP, Vialtel P, Abramowicz D, Mourad G, Wolf P, Cassuto E, Moulin B, Rifle G, Pruna A, Merville P, Mignon F, Legendre C, Le Pogamp P, Lebranchu Y, Toupance O, Hurault De Ligny B, Touchard G, Olmer M, Purgus R, Pouteil-Noble C, Glotz D, Bourbigot B, Leski M, Wauters JP, Kessler M. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003 Mar 27;75(6):844-51. doi: 10.1097/01.TP.0000056635.59888.EF. PMID: 12660513.
39. Cantarovich D, Rostaing L, Kamar N, Ducloux D, Saint-Hillier Y, Mourad G, Garrigue V, Wolf P, Ellero B, Cassuto E, Albano L, Völp A, Souillou JP; FRANCIA Study Trial Investigators Group. Early corticosteroid avoidance in kidney transplant recipients receiving ATG-F induction: 5-year actual results of a prospective and randomized study. *Am J Transplant*. 2014 Nov;14(11):2556-64. doi: 10.1111/ajt.12866. Epub 2014 Sep 19. PMID: 25243534.
40. Sureshkumar KK, Thai NL, Hussain SM, Ko TY, Marcus RJ. Influence of induction modality on the outcome of deceased donor kidney transplant recipients discharged on steroid-free maintenance immunosuppression. *Transplantation*. 2012 Apr 27;93(8):799-805. doi: 10.1097/TP.0b013e3182472898. PMID: 22290269.
41. Mota C, Martins L, Costa T, Dias L, Almeida M, Santos J, Faria MS, Henriques AC, Almeida R. Nineteen years of experience utilizing anti-T-Lymphocyte globulin induction in pediatric kidney transplantation. *Ann Transplant*. 2010 Oct-Dec;15(4):84-91. PMID: 21183882.
42. Puliyaanda DP, Stablein DM, Dharnidharka VR. Younger age and antibody induction increase the risk for infection in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS report. *Am J Transplant*. 2007 Mar;7(3):662-6. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01675.x. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17250558.
43. 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 Technol Assess.* 2016 Aug;20(62):1-594. doi: 10.3310/hta20620. PMID: 27578428; PMCID: PMC5018688.
44. Cransberg K, Marlies Cornelissen EA, Davin JC, Van Hoeck KJ, Lilien MR, Stijnen T, Nauta J. Improved outcome of pediatric kidney transplantations in the Netherlands -- effect of the introduction of mycophenolate mofetil? *Pediatr Transplant.* 2005 Feb;9(1):104-11. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00271.x. PMID: 15667622.
 45. Almasi-Hashiani A, Rajaeefard A, Hassanzade J, Salahi H, Mehrabani D, Khedmati E. Graft survival rate in pediatric renal transplantation: a single center experience. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* 2012;28(5):9.
 46. Jungraithmayr TC, Wiesmayr S, Staskewitz A, Kirste G, Bulla M, Fehrenbach H, Dippell J, Greiner C, Griebel M, Helmchen U, Klaus G, Leichter HE, Mihatsch MJ, Michalk DV, Misselwitz J, Plank C, Tönshoff B, Weber LT, Zimmerhackl LB; German Pediatric Renal Transplantation Study Group. Five-year outcome in pediatric patients with mycophenolate mofetil-based renal transplantation. *Transplantation.* 2007 Apr 15;83(7):900-5. doi: 10.1097/01.tp.0000258587.70166.87. PMID: 17460560.
 47. Ojogho ON, Sahney S, Cutler D, Baron PW, Abdelhalim FM, Hasan SM, Concepcion W. Mycophenolate mofetil without antibody induction in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc.* 2002 Aug;34(5):1953-4. doi: 10.1016/s0041-1345(02)03135-4. PMID: 12176641.
 48. Velez C, Zuluaga G, Ocampo C, Aristizabal A, Serna LM, Serrano Gayubo AK, Florez JA, Zuleta JJ, Vanegas Ruiz JJ. Clinical description and evolution of renal transplant pediatric patients treated with alemtuzumab. *Transplant Proc.* 2011 Nov;43(9):3350-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.09.101. PMID: 22099794.
 49. Garcia CD, Schneider L, Barros VR, Guimarães PC, Garcia VD. Pediatric renal transplantation under tacrolimus or cyclosporine immunosuppression and basiliximab induction. *Transplant Proc.* 2002 Nov;34(7):2533-4. doi: 10.1016/s0041-1345(02)03475-9. PMID: 12431513.
 50. Staskewitz A, Kirste G, Tönshoff B, Weber LT, Böswald M, Burghard R, Helmchen U, Brandis M, Zimmerhackl LB. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy: results after 12 months of treatment. *German Pediatric Renal Transplantation Study Group. Transplantation.* 2001 Mar 15;71(5):638-44. doi: 10.1097/00007890-200103150-00010. PMID: 11292293.
 51. Jungraithmayr T, Staskewitz A, Kirste G, Böswald M, Bulla M, Burghard R, Dippell J, Greiner C, Helmchen U, Klare B, Klaus G, Leichter HE, Mihatsch MJ, Michalk DV, Misselwitz J, Plank C, Querfeld U, Weber LT, Wiesel M, Tönshoff B, Zimmerhackl LB; German Pediatric Renal Transplantation Study Group. Pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil-based immunosuppression without induction: results after three years. *Transplantation.* 2003 Feb 27;75(4):454-61. doi: 10.1097/01.TP.0000045748.95874.64. PMID: 12605109.
 52. Otukesh H, Sharifian M, Basiri A, Simfroosh N, Hoseini R, Sedigh N, Golnari P, Rezai M, Fereshtenejad M. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Sep;37(7):3012-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.08.030. PMID: 16213289.
 53. Filler G, Webb NJ, Milford DV, Watson AR, Gellermann J, Tyden G, Grenda R, Vondrak K, Hughes D, Offner G, Griebel M, Brekke IB, McGraw M, Balzar E, Friman S, Trompeter R. Four-year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs. cyclosporin microemulsion. *Pediatr Transplant.* 2005 Aug;9(4):498-503. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00334.x. PMID: 16048603.
 54. Trompeter R, Filler G, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, Grenda R, Janda J, Hughes D, Ehrich JH, Klare B, Zacchello G, Bjorn Brekke I, McGraw M, Perner F, Ghio L, Balzar E, Friman S, Gusmano R, Stolpe J. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin

- microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2002 Mar;17(3):141-9. doi: 10.1007/s00467-001-0795-9. PMID: 11956848.
55. Filler G, Trompeter R, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, Grenda R, Janda J, Hughes D, Offner G, Klare B, Zacchello G, Brekke IB, McGraw M, Perner F, Ghio L, Balzar E, Friman S, Gusmano R, Stolpe J. One-year glomerular filtration rate predicts graft survival in pediatric renal recipients: a randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion. *Transplant Proc.* 2002 Aug;34(5):1935-8. doi: 10.1016/s0041-1345(02)03128-7. PMID: 12176634.
 56. Kizilbash SJ, Rheault MN, Bangdiwala A, Matas A, Chinnakotla S, Chavers BM. Infection rates in tacrolimus versus cyclosporine-treated pediatric kidney transplant recipients on a rapid discontinuation of prednisone protocol: 1-year analysis. *Pediatr Transplant.* 2017 Jun;21(4):10.1111/petr.12919. doi: 10.1111/petr.12919. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28371243; PMCID: PMC5423828.
 57. Neu AM, Ho PL, Fine RN, Furth SL, Fivush BA. Tacrolimus vs. cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS study. *Pediatr Transplant.* 2003 Jun;7(3):217-22. doi: 10.1034/j.1399-3046.2003.00079.x. PMID: 12756047.
 58. Höcker B, van Gelder T, Martin-Govantes J, Machado P, Tedesco H, Rubik J, Dehennault M, Garcia Meseguer C, Tönshoff B; FDCC Study Group. Comparison of MMF efficacy and safety in paediatric vs. adult renal transplantation: subgroup analysis of the randomised, multicentre FDCC trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Mar;26(3):1073-9. doi: 10.1093/ndt/gfq450. Epub 2010 Jul 28. PMID: 20670958.
 59. Lancia P, Aurich B, Ha P, Maisin A, Baudouin V, Jacqz-Aigrain E. Adverse Events under Tacrolimus and Cyclosporine in the First 3 Years Post-Renal Transplantation in Children. *Clin Drug Investig.* 2018 Feb;38(2):157-171. doi: 10.1007/s40261-017-0594-0. PMID: 29236209.
 60. Aoun B, Decramer S, Vitkevicius R, Wannous H, Bandin F, Azema C, Callard P, Brocheriou I, Ulinski T. Protocol biopsies in pediatric renal transplant recipients on cyclosporine versus tacrolimus-based immunosuppression. *Pediatr Nephrol.* 2013 Mar;28(3):493-8. doi: 10.1007/s00467-012-2330-6. Epub 2012 Oct 31. PMID: 23111894.
 61. Mericq V, Salas P, Pinto V, Cano F, Reyes L, Brown K, Gonzalez M, Michea L, Delgado I, Delucchi A. Steroid withdrawal in pediatric kidney transplant allows better growth, lipids and body composition: a randomized controlled trial. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(2):88-96. doi: 10.1159/000347024. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23429258.
 62. Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, McDonald R, Harmon W, Kershaw D, Vehaskari VM, Kamil E, Baluarte HJ, Warady B, Tang L, Liu J, Li L, Naesens M, Sigdel T, Waskerwitz J, Salvatierra O. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up. *Am J Transplant.* 2012 Oct;12(10):2719-29. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04145.x. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22694755; PMCID: PMC3681527.
 63. Li L, Chang A, Naesens M, Kambham N, Waskerwitz J, Martin J, Wong C, Alexander S, Grimm P, Concepcion W, Salvatierra O, Sarwal MM. Steroid-free immunosuppression since 1999: 129 pediatric renal transplants with sustained graft and patient benefits. *Am J Transplant.* 2009 Jun;9(6):1362-72. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02640.x. Epub 2009 May 13. PMID: 19459814; PMCID: PMC2724986.
 64. Riad S, Jackson S, Chinnakotla S, Verghese P. Primary pediatric live-donor-kidney transplant-recipients' outcomes by immunosuppression induction received in the United States. *Pediatr Transplant.* 2021 Aug;25(5):e13925. doi: 10.1111/petr.13925. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33333629.
 65. Riad S, Jackson S, Chinnakotla S, Verghese P. Primary pediatric deceased-donor kidney transplant recipients outcomes by immunosuppression induction received in the United States.

- Pediatr Transplant. 2021 Aug;25(5):e13928. doi: 10.1111/petr.13928. Epub 2020 Dec 12. PMID: 33314638.
66. Delucchi A, Valenzuela M, Lillo AM, Guerrero JL, Cano F, Azocar M, Zambrano P, Salas P, Pinto V, Ferrario M, Rodríguez J, Cavada G. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant: five years of follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2011 Dec;26(12):2235-44. doi: 10.1007/s00467-011-1934-6. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21695450.
 67. Nehus E, Goebel J, Abraham E. Outcomes of steroid-avoidance protocols in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2012 Dec;12(12):3441-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04278.x. Epub 2012 Sep 20. PMID: 22994143.
 68. Delucchi B A, Valenzuela A M, Ferrario B M, Lillo D AM, Guerrero G JL, Rodríguez S E, Cano Sch F, Cavada Ch G, Godoy L J, Rodríguez H J, González G G, Buckel B E, Contreras M L. Retiro precoz de esteroides en la inmunosupresión del trasplante renal pediátrico [Early steroid withdrawal in pediatric renal transplantation]. *Rev Med Chil.* 2006 Nov;134(11):1393-401. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872006001100006. Epub 2007 Jan 2. PMID: 17277852.
 69. Weaver DJ Jr, Selewski D, Janjua H, Iorember F. Improved cardiovascular risk factors in pediatric renal transplant recipients on steroid avoidance immunosuppression: A study of the Midwest Pediatric Nephrology Consortium. *Pediatr Transplant.* 2016 Feb;20(1):59-67. doi: 10.1111/petr.12633. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26585354.
 70. Li L, Weintraub L, Concepcion W, Martin JP, Miller K, Salvatierra O, Sarwal MM. Potential influence of tacrolimus and steroid avoidance on early graft function in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2008 Sep;12(6):701-7. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00884.x. Epub 2007 Dec 26. PMID: 18179640.
 71. Verghese PS, Chinnakotla S, Berglund D, Matas AJ, Chavers B. Re-hospitalization after pediatric kidney transplant: A single-center study. *Pediatr Transplant.* 2020 Aug;24(5):e13717. doi: 10.1111/petr.13717. Epub 2020 May 24. PMID: 32447837.
 72. Bhakta N, Marik J, Malekzadeh M, Gjertson D, Ettenger R. Can pediatric steroid-free renal transplantation improve growth and metabolic complications? *Pediatr Transplant.* 2008 Dec;12(8):854-61. doi: 10.1111/j.1399-3046.2008.00928.x. Epub 2008 May 14. PMID: 18482211.
 73. Mosaad AM, Hamdy AF, Hassan NM, Donia AF, Gheith O, Salem Mel-S, El-Shahawy el-ML, Bakr MA, Ghoneim MA. Evaluation of growth in low-body-weight kidney transplant Egyptian children: 25-year experience. *J Nephrol.* 2012 May-Jun;25(3):363-72. doi: 10.5301/jn.5000012. PMID: 22081295.
 74. Naesens M, Salvatierra O, Benfield M, Ettenger RB, Dharnidharka V, Harmon W, Mathias R, Sarwal MM; SNS01-NIH-CCTPT Multicenter Trial. Subclinical inflammation and chronic renal allograft injury in a randomized trial on steroid avoidance in pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2012 Oct;12(10):2730-43. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04144.x. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22694733; PMCID: PMC3459071.
 75. Nehus EJ, Liu C, Lu B, Macaluso M, Kim MO. Graft survival of pediatric kidney transplant recipients selected for de novo steroid avoidance-a propensity score-matched study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Aug 1;32(8):1424-1431. doi: 10.1093/ndt/gfx193. PMID: 28810723; PMCID: PMC6251591.
 76. Webb NJ, Douglas SE, Rajai A, Roberts SA, Grenda R, Marks SD, Watson AR, Fitzpatrick M, Vondrak K, Maxwell H, Jaray J, Van Damme-Lombaerts R, Milford DV, Godefroid N, Cochat P, Ognjanovic M, Murer L, McCulloch M, Tönshoff B. Corticosteroid-free Kidney Transplantation Improves Growth: 2-Year Follow-up of the TWIST Randomized Controlled Trial. *Transplantation.* 2015 Jun;99(6):1178-85. doi: 10.1097/TP.0000000000000498. PMID: 25539467.

77. Tönshoff B, Tedesco-Silva H, Ettenger R, Christian M, Bjerre A, Dello Strologo L, Marks SD, Pape L, Veldandi U, Lopez P, Cousin M, Pandey P, Meier M. Three-year outcomes from the CRADLE study in de novo pediatric kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced tacrolimus and early steroid withdrawal. *Am J Transplant*. 2021 Jan;21(1):123-137. doi: 10.1111/ajt.16005. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32406111.
78. Höcker B, Zencke S, Pape L, Krupka K, Köster L, Fichtner A, Dello Strologo L, Guzzo I, Topaloglu R, Kranz B, König J, Bald M, Webb NJ, Noyan A, Dursun H, Marks S, Ozcakar ZB, Thiel F, Billing H, Pohl M, Fehrenbach H, Schnitzler P, Bruckner T, Ahlenstiel-Grunow T, Tönshoff B. Impact of Everolimus and Low-Dose Cyclosporin on Cytomegalovirus Replication and Disease in Pediatric Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2016 Mar;16(3):921-9. doi: 10.1111/ajt.13649. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26613840.
79. Tönshoff B, Ettenger R, Dello Strologo L, Marks SD, Pape L, Tedesco-Silva H Jr, Bjerre A, Christian M, Meier M, Martzloff ED, Rauer B, Ng J, Lopez P. Early conversion of pediatric kidney transplant patients to everolimus with reduced tacrolimus and steroid elimination: Results of a randomized trial. *Am J Transplant*. 2019 Mar;19(3):811-822. doi: 10.1111/ajt.15081. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30125462.
80. Kanzelmeyer NK, Ahlenstiel T, Drube J, Froede K, Kreuzer M, Broecker V, Ehrich JH, Melk A, Pape L. Protocol biopsy-driven interventions after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2010 Dec;14(8):1012-8. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01399.x. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20846241.
81. Holmes M, Chilcott J, Walters S, Whitby S, Akehurst R. Economic evaluation of everolimus versus mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine and prednisolone in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2004 May;17(4):182-7. doi: 10.1007/s00147-004-0690-y. Epub 2004 Apr 24. PMID: 15107971.
82. Montero 2020 Montero N, Quero M, Melilli E, Pérez-Sáez MJ, Redondo-Pachón D, Bestard O, Crespo M, Cruzado JM, Pascual J. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Combined With Calcineurin Inhibitors as Initial Immunosuppression in Renal Transplantation: A Meta-analysis. *Transplantation*. 2019 Oct;103(10):2031-2056. doi: 10.1097/TP.0000000000002769. PMID: 31343574.
83. Höcker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, Pohl M, Zimmering M, Fründ S, Klaus G, Wühl E, Tönshoff B. Improved growth and cardiovascular risk after late steroid withdrawal: 2-year results of a prospective, randomised trial in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb;25(2):617-24. doi: 10.1093/ndt/gfp506. Epub 2009 Sep 30. PMID: 19793929.
84. Benfield MR, Bartosh S, Ikle D, Warshaw B, Bridges N, Morrison Y, Harmon W. A randomized double-blind, placebo controlled trial of steroid withdrawal after pediatric renal transplantation. *Am J Transplant*. 2010 Jan;10(1):81-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02767.x. Epub 2009 Jul 28. PMID: 19663893.
85. McDonald RA, Smith JM, Ho M, Lindblad R, Ikle D, Grimm P, Wyatt R, Arar M, Liereman D, Bridges N, Harmon W; CCTPT Study Group. Incidence of PTLD in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids. *Am J Transplant*. 2008 May;8(5):984-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02167.x. PMID: 18416737.
86. Höcker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, Pohl M, Zimmering M, Fründ S, Klaus G, Wühl E, Tönshoff B. Prospective, randomized trial on late steroid withdrawal in pediatric renal transplant recipients under cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2009 Mar 27;87(6):934-41. doi: 10.1097/TP.0b013e31819b6d4a. PMID: 19300199.

87. Chakrabarti P, Wong HY, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Ellis D, Lombardo-Lane S, Hakala TR, Fung JJ, Simmons RL, Starzl TE, Shapiro R. Outcome after steroid withdrawal in pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 2000 Sep 15;70(5):760-4. doi: 10.1097/00007890-200009150-00008. PMID: 11003353; PMCID: PMC2975479.
88. Ellis D. Growth and renal function after steroid-free tacrolimus-based immunosuppression in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol*. 2000 Jul;14(7):689-94. doi: 10.1007/s004670000335. PMID: 10912544.
89. Laube GF, Falger J, Kemper MJ, Zingg-Schenk A, Neuhaus TJ. Selective late steroid withdrawal after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2007 Nov;22(11):1947-52. doi: 10.1007/s00467-007-0576-1. Epub 2007 Sep 14. PMID: 17874140.
90. Höcker B, John U, Plank C, Wühl E, Weber LT, Misselwitz J, Rascher W, Mehls O, Tönshoff B. Successful withdrawal of steroids in pediatric renal transplant recipients receiving cyclosporine A and mycophenolate mofetil treatment: results after four years. *Transplantation*. 2004 Jul 27;78(2):228-34. doi: 10.1097/01.tp.0000133536.83756.1f. PMID: 15280683.
91. Blydt-Hansen TD, Gibson IW, Birk PE. Histological progression of chronic renal allograft injury comparing sirolimus and mycophenolate mofetil-based protocols. A single-center, prospective, randomized, controlled study. *Pediatr Transplant*. 2010 Nov;14(7):909-18. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01374.x. Epub 2010 Sep 29. PMID: 20880093.
92. Moudgil A, Sgambat K, Benoit E, Seifert ME, Bharadwaj M, Jain A, Mansuri A, Harshman L, Katsoufis C, Somers M. Prevalence of mycophenolate mofetil discontinuation and subsequent outcomes in pediatric kidney transplant recipients: A PNRC study. *Pediatr Transplant*. 2024 Feb;28(1):e14628. doi: 10.1111/petr.14628. Epub 2023 Oct 25. PMID: 37877312.
93. Höcker B, Feneberg R, Köpf S, Weber LT, Waldherr R, Wühl E, Tönshoff B. SRL-based immunosuppression vs. CNI minimization in pediatric renal transplant recipients with chronic CNI nephrotoxicity. *Pediatr Transplant*. 2006 Aug;10(5):593-601. doi: 10.1111/j.1399-3046.2006.00526.x. PMID: 16856996.
94. Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 22;2016(8):CD005632. doi: 10.1002/14651858.CD005632.pub3. PMID: 27546100; PMCID: PMC8520739.
95. Ahlenstiel-Grunow T, Liu X, Schild R, Oh J, Taylan C, Weber LT, Staude H, Verboom M, Schröder C, Sabau R, Großhennig A, Pape L. Steering Transplant Immunosuppression by Measuring Virus-Specific T Cell Levels: The Randomized, Controlled IVIST Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Feb;32(2):502-516. doi: 10.1681/ASN.2020050645. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33323473; PMCID: PMC8054884.
96. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, Lohmus A, Sommerer C, Hartmann A, Le Meur Y, Oellerich M, Holt DW, Tönshoff B, Keown P, Campbell S, Mamelok RD. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation*. 2008 Oct 27;86(8):1043-51. doi: 10.1097/TP.0b013e318186f98a. PMID: 18946341.
97. Trompeter R, Fitzpatrick M, Hutchinson C, Johnston A. Longitudinal evaluation of the pharmacokinetics of cyclosporin microemulsion (Neoral) in pediatric renal transplant recipients and assessment of C2 level as a marker for absorption. *Pediatr Transplant*. 2003 Aug;7(4):282-8. doi: 10.1034/j.1399-3046.2003.00077.x. PMID: 12890006.
98. Vester U, Kranz B, Offner G, Nadalin S, Paul A, Broelsch CE, Hoyer PE. Absorption phase cyclosporine (C2h) monitoring in the first weeks after pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2004 Nov;19(11):1273-7. doi: 10.1007/s00467-004-1617-7. PMID: 15365805.

99. Pape L, Lehnhardt A, Latta K, Ehrich JH, Offner G. Cyclosporin A monitoring by 2-h levels: preliminary target levels in stable pediatric kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2003 Dec;17(6):546-8. doi: 10.1046/j.1399-0012.2003.00107.x. PMID: 14756272.
100. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation*. 1999 Jul 15;68(1):55-62. doi: 10.1097/00007890-199907150-00011. PMID: 10428267.
101. Weber LT, Armstrong VW, Shipkova M, Feneberg R, Wiesel M, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B; Members of the German Study Group on Pediatric Renal Transplantation. Cyclosporin A absorption profiles in pediatric renal transplant recipients predict the risk of acute rejection. *Ther Drug Monit*. 2004 Aug;26(4):415-24. doi: 10.1097/00007691-200408000-00012. PMID: 15257072.
102. Oellerich M, Armstrong VW, Streit F, Weber L, Tönshoff B. Immunosuppressive drug monitoring of sirolimus and cyclosporine in pediatric patients. *Clin Biochem*. 2004 Jun;37(6):424-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.04.001. PMID: 15183289.
103. Filler G, Feber J, Lepage N, Weiler G, Mai I. Universal approach to pharmacokinetic monitoring of immunosuppressive agents in children. *Pediatr Transplant*. 2002 Oct;6(5):411-8. doi: 10.1034/j.1399-3046.2002.02039.x. PMID: 12390429.
104. Pape L. State-of-the-art immunosuppression protocols for pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2019 Feb;34(2):187-194. doi: 10.1007/s00467-017-3826-x. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29067527.
105. Tönshoff B. Immunosuppressive therapy post-transplantation in children: what the clinician needs to know. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Feb;16(2):139-154. doi: 10.1080/1744666X.2020.1714437. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31952458.
106. Lee MN, Butani L. Improved pharmacokinetic monitoring of tacrolimus exposure after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2007 Jun;11(4):388-93. doi: 10.1111/j.1399-3046.2006.00618.x. PMID: 17493218.
107. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, Lemaitre F, Marquet P, Seger C, Shipkova M, Vinks A, Wallemacq P, Wieland E, Woillard JB, Barten MJ, Budde K, Colom H, Dieterlen MT, Elens L, Johnson-Davis KL, Kunicki PK, MacPhee I, Masuda S, Mathew BS, Millán O, Mizuno T, Moes DAR, Monchaud C, Noceti O, Pawinski T, Picard N, van Schaik R, Sommerer C, Vethe NT, de Winter B, Christians U, Bergan S. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit*. 2019 Jun;41(3):261-307. doi: 10.1097/FTD.0000000000000640. PMID: 31045868.
108. Scholten EM, Cremers SC, Schoemaker RC, Rowshani AT, van Kan EJ, den Hartigh J, Paul LC, de Fijter JW. AUC-guided dosing of tacrolimus prevents progressive systemic overexposure in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2005 Jun;67(6):2440-7. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00352.x. PMID: 15882290.
109. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, Kuypers D, Le Meur Y, Marquet P, Oellerich M, Thervet E, Toenshoff B, Undre N, Weber LT, Westley IS, Mourad M. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. 2009 Apr;31(2):139-52. doi: 10.1097/FTD.0b013e318198d092. PMID: 19177031.
110. Montini G, Ujka F, Varagnolo C, Ghio L, Ginevri F, Murer L, Thafam BS, Carasi C, Zacchello G, Plebani M. The pharmacokinetics and immunosuppressive response of tacrolimus in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2006 May;21(5):719-24. doi: 10.1007/s00467-006-0014-9. Epub 2006 Mar 21. PMID: 16550361.

111. Marquet P, Cros F, Micallef L, Jacqz-Aigrain E, Woillard JB, Monchaud C, Saint-Marcoux F, Debord J. Tacrolimus Bayesian Dose Adjustment in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Ther Drug Monit.* 2021 Aug 1;43(4):472-480. doi: 10.1097/FTD.0000000000000828. PMID: 33149055.
112. Chua A, Cramer C, Moudgil A, Martz K, Smith J, Blydt-Hansen T, Neu A, Dharnidharka VR; NAPRTCS investigators. Kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks over 30 years: The 2018 report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant.* 2019 Dec;23(8):e13597. doi: 10.1111/petr.13597. Epub 2019 Oct 27. PMID: 31657095.
113. Labriffe M, Micallef L, Woillard JB, Monchaud C, Saint-Marcoux F, Debord J, Marquet P. Mycophenolate Mofetil Dose Adjustment in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Ther Drug Monit.* 2023 Oct 1;45(5):591-598. doi: 10.1097/FTD.0000000000001087. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36823705.
114. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant.* 1996 Feb;10(1 Pt 2):77-84. PMID: 8680053.
115. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology.* 2000 May;47(2-3):85-118. doi: 10.1016/s0162-3109(00)00188-0. PMID: 10878285.
116. Eugui EM, Allison AC. Immunosuppressive activity of mycophenolate mofetil. *Ann N Y Acad Sci.* 1993 Jun 23;685:309-29. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb35881.x. PMID: 8363235.
117. Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan R, Goldberg L, Bloom R, Brayman KL. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *Am J Transplant.* 2003 May;3(5):534-42. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00079.x. PMID: 12752309.
118. van Gelder T, Tedesco Silva H, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Arns W, Souillou JP, Kanellis J, Zelvy A, Ekberg H, Holzer H, Rostaing L, Mamelok RD. Renal transplant patients at high risk of acute rejection benefit from adequate exposure to mycophenolic acid. *Transplantation.* 2010 Mar 15;89(5):595-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ca7d84. PMID: 20124953.
119. Daher Abdi Z, Prémaud A, Essig M, Alain S, Munteanu E, Garnier F, Le Meur Y, Marquet P, Rousseau A. Exposure to mycophenolic acid better predicts immunosuppressive efficacy than exposure to calcineurin inhibitors in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Oct;96(4):508-15. doi: 10.1038/clpt.2014.140. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24968086.
120. Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, Etienne I, Westeel PF, Hurault de Ligny B, Rostaing L, Thervet E, Szélag JC, Rérolle JP, Rousseau A, Touchard G, Marquet P. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2007 Nov;7(11):2496-503. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01983.x. Epub 2007 Oct 1. PMID: 17908276.
121. Metz DK, Holford N, Kausman JY, Walker A, Cranswick N, Staats CE, Barraclough KA, Ierino F. Optimizing Mycophenolic Acid Exposure in Kidney Transplant Recipients: Time for Target Concentration Intervention. *Transplantation.* 2019 Oct;103(10):2012-2030. doi: 10.1097/TP.0000000000002762. Erratum in: *Transplantation.* 2019 Nov;103(11):e390. doi: 10.1097/TP.0000000000003001. PMID: 31584924; PMCID: PMC6756255.
122. Gaston RS, Kaplan B, Shah T, Cibrik D, Shaw LM, Angelis M, Mulgaonkar S, Meier-Kriesche HU, Patel D, Bloom RD. Fixed- or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard- or reduced-dose calcineurin inhibitors: the Opticcept trial. *Am J Transplant.* 2009 Jul;9(7):1607-19. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02668.x. Epub 2009 May 20. PMID: 19459794.
123. van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, Weimar W, de Fijter JW, Squifflet JP, Hené RJ, Verpooten GA, Navarro MT, Hale MD, Nicholls AJ. A randomized double-blind, multicenter

- plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 1999 Jul 27;68(2):261-6. doi: 10.1097/00007890-199907270-00018. PMID: 10440399.
124. Borrows R, Chusney G, Loucaidou M, James A, Lee J, Tromp JV, Owen J, Cairns T, Griffith M, Hakim N, McLean A, Palmer A, Papalois V, Taube D. Mycophenolic acid 12-h trough level monitoring in renal transplantation: association with acute rejection and toxicity. *Am J Transplant*. 2006 Jan;6(1):121-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01151.x. PMID: 16433766.
 125. Mourad M, Malaise J, Chaib Eddour D, De Meyer M, König J, Schepers R, Squifflet JP, Wallemacq P. Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Clin Chem*. 2001 Jan;47(1):88-94. PMID: 11148182.
 126. Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, de Loo H, Halewijck E, Dekens M, Vanrenterghem Y. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clin Ther*. 2008 Apr;30(4):673-83. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.04.014. PMID: 18498916.
 127. Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, Tönshoff B, Holt DW, Chapman J, Gelder Tv; Transplantation Society (TTS) Consensus Group on TDM of MPA. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;5(2):341-58. doi: 10.2215/CJN.07111009. Epub 2010 Jan 7. PMID: 20056756.
 128. Kiang TK, Ensom MH. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate in adult solid organ transplant patients: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 May;12(5):545-53. doi: 10.1517/17425255.2016.1170806. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27021063.
 129. van Gelder T, Hesselink DA. Mycophenolate revisited. *Transpl Int*. 2015 May;28(5):508-15. doi: 10.1111/tri.12554. PMID: 25758949.
 130. Le Meur Y, Thierry A, Glowacki F, Rerolle JP, Garrigue V, Ouali N, Heng AE, Delahousse M, Albano L, Lang P, Couzi L, Jauregui M, Lebranchu Y, Mousson C, Glotz D, Kessler M, Vrtovsni F, Rouanet S, Tagieva N, Kamar N. Early steroid withdrawal and optimization of mycophenolic acid exposure in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2011 Dec 15;92(11):1244-51. doi: 10.1097/TP.0b013e318234e134. PMID: 22067312.
 131. Tönshoff B, David-Neto E, Ettenger R, Filler G, van Gelder T, Goebel J, Kuypers DR, Tsai E, Vinks AA, Weber LT, Zimmerhackl LB. Pediatric aspects of therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011 Apr;25(2):78-89. doi: 10.1016/j.tre.2011.01.001. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21454065.
 132. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schütz E, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B. Comparison of the Emit immunoassay with HPLC for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. *Clin Chem*. 2002 Mar;48(3):517-25. PMID: 11861442.
 133. Kunicki PK, Pawiński T, Boczek A, Waś J, Bodnar-Broniarczyk M. A Comparison of the Immunochemical Methods, PETINIA and EMIT, With That of HPLC-UV for the Routine Monitoring of Mycophenolic Acid in Heart Transplant Patients. *Ther Drug Monit*. 2015 Jun;37(3):311-8. doi: 10.1097/FTD.0000000000000151. PMID: 25380305.
 134. Shipkova M, Armstrong VW, Oellerich M, Wieland E. Acyl glucuronide drug metabolites: toxicological and analytical implications. *Ther Drug Monit*. 2003 Feb;25(1):1-16. doi: 10.1097/00007691-200302000-00001. PMID: 12548138.
 135. Shipkova M, Schütz E, Besenthal I, Fraunberger P, Wieland E. Investigation of the crossreactivity of mycophenolic acid glucuronide metabolites and of mycophenolate mofetil in

- the Cedia MPA assay. *Ther Drug Monit.* 2010 Feb;32(1):79-85. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181cc342a. PMID: 20042920.
136. Mino Y, Naito T, Otsuka A, Ozono S, Kagawa Y, Kawakami J. Inosine monophosphate dehydrogenase activity depends on plasma concentrations of mycophenolic acid and its glucuronides in kidney transplant recipients. *Clin Chim Acta.* 2009 Nov;409(1-2):56-61. doi: 10.1016/j.cca.2009.08.016. Epub 2009 Aug 31. PMID: 19723513.
 137. Gensburger O, Picard N, Marquet P. Effect of mycophenolate acyl-glucuronide on human recombinant type 2 inosine monophosphate dehydrogenase. *Clin Chem.* 2009 May;55(5):986-93. doi: 10.1373/clinchem.2008.113936. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19299544.
 138. Shipkova M, Armstrong VW, Weber L, Niedmann PD, Wieland E, Haley J, Tönshoff B, Oellerich M; German Study Group on Mycophenolate Mofetil Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. Pharmacokinetics and protein adduct formation of the pharmacologically active acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients. *Ther Drug Monit.* 2002 Jun;24(3):390-9. doi: 10.1097/00007691-200206000-00011. PMID: 12021631.
 139. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet.* 1998 Jun;34(6):429-55. doi: 10.2165/00003088-199834060-00002. PMID: 9646007.
 140. Weber LT, Shipkova M, Lamersdorf T, Niedmann PD, Wiesel M, Mandelbaum A, Zimmerhackl LB, Schütz E, Mehls O, Oellerich M, Armstrong VW, Tönshoff B. Pharmacokinetics of mycophenolic acid (MPA) and determinants of MPA free fraction in pediatric and adult renal transplant recipients. German Study group on Mycophenolate Mofetil Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Aug;9(8):1511-20. doi: 10.1681/ASN.V981511. PMID: 9697675.
 141. Weber LT, Lamersdorf T, Shipkova M, Niedmann PD, Wiesel M, Zimmerhackl LB, Staskewitz A, Schütz E, Mehls O, Oellerich M, Armstrong VW, Tönshoff B. Area under the plasma concentration-time curve for total, but not for free, mycophenolic acid increases in the stable phase after renal transplantation: a longitudinal study in pediatric patients. German Study Group on Mycophenolate Mofetil Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Ther Drug Monit.* 1999 Oct;21(5):498-506. doi: 10.1097/00007691-199910000-00002. PMID: 10519445.
 142. Naesens M, de Loor H, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. The impact of renal allograft function on exposure and elimination of mycophenolic acid (MPA) and its metabolite MPA 7-O-glucuronide. *Transplantation.* 2007 Aug 15;84(3):362-73. doi: 10.1097/01.tp.0000276936.14041.6c. PMID: 17700162.
 143. Prémaud A, Debord J, Rousseau A, Le Meur Y, Toupance O, Lebranchu Y, Hoizey G, Le Guellec C, Marquet P. A double absorption-phase model adequately describes mycophenolic acid plasma profiles in de novo renal transplant recipients given oral mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(8):837-47. doi: 10.2165/00003088-200544080-00005. PMID: 16029068.
 144. Barraclough KA, Isbel NM, Franklin ME, Lee KJ, Taylor PJ, Campbell SB, Petchey WG, Staatz CE. Evaluation of limited sampling strategies for mycophenolic acid after mycophenolate mofetil intake in adult kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit.* 2010 Dec;32(6):723-33. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181fc8fbb. PMID: 21068647.
 145. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schütz E, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for total and free mycophenolic Acid in pediatric renal transplant recipients: a report of the german study group on mycophenolate mofetil therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Mar;13(3):759-768. doi: 10.1681/ASN.V133759. PMID: 11856782.

146. Kuypers DR, Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, Vincenti F, Snell P, Mamelok RD, Bouw RM. Mycophenolic acid exposure after administration of mycophenolate mofetil in the presence and absence of cyclosporin in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(5):329-41. doi: 10.2165/00003088-200948050-00005. PMID: 19566116.
147. Peng W, Liu G, Huang H, Wu J, Chen J. Short-Term Intensified Dosage Regimen of Mycophenolic Acid is Associated with Less Acute Rejection in Kidney Transplantation from Donation after Circulatory Death. *Urol Int*. 2018;101(4):443-449. doi: 10.1159/000494361. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30380533.
148. Gourishankar S, Houde I, Keown PA, Landsberg D, Cardella CJ, Barama AA, Dandavino R, Shoker A, Pirc L, Wrobel MM, Kiberd BA. The CLEAR study: a 5-day, 3-g loading dose of mycophenolate mofetil versus standard 2-g dosing in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul;5(7):1282-9. doi: 10.2215/CJN.09091209. Epub 2010 May 24. PMID: 20498245; PMCID: PMC2893067.
149. Hale MD, Nicholls AJ, Bullingham RE, Hené R, Hoitsma A, Squifflet JP, Weimar W, Vanrenterghem Y, Van de Woude FJ, Verpooten GA. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther*. 1998 Dec;64(6):672-83. doi: 10.1016/S0009-9236(98)90058-3. PMID: 9871432.
150. Fu L, Huang Z, Song T, He S, Zeng D, Rao Z, Xie L, Song Y, Wang L, Lin T. Short-term therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid reduces infection: a prospective, single-center cohort study in Chinese living-related kidney transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2014 Oct;16(5):760-6. doi: 10.1111/tid.12275. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25092411.
151. Sommerer C, Müller-Krebs S, Schaier M, Glander P, Budde K, Schwenger V, Mikus G, Zeier M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of enteric-coated mycophenolate sodium: limited sampling strategies and clinical outcome in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Apr;69(4):346-57. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03612.x. PMID: 20406219; PMCID: PMC2848408.
152. Borni-Duval C, Caillard S, Olagne J, Perrin P, Braun-Parvez L, Heibel F, Moulin B. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring. *Transplantation*. 2013 Jun 27;95(12):1498-505. doi: 10.1097/TP.0b013e3182921995. PMID: 23778568.
153. Cattaneo D, Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Del Priore L, Perico N, Gotti E, Remuzzi G. Pharmacokinetics help optimizing mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients. *Clin Transplant*. 2001 Dec;15(6):402-9. doi: 10.1034/j.1399-0012.2001.150607.x. PMID: 11737117.
154. Zhao W, Fakhoury M, Deschênes G, Roussey G, Brochard K, Niaudet P, Tsimaratos M, André JL, Cloarec S, Cochat P, Bensman A, Azougagh S, Jacqz-Aigrain E. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of mycophenolic acid following administration of mycophenolate mofetil in de novo pediatric renal-transplant patients. *J Clin Pharmacol*. 2010 Nov;50(11):1280-91. doi: 10.1177/0091270009357429. Epub 2010 Feb 10. PMID: 20147615.
155. Savvidaki E, Papachristou E, Kazakopoulos P, Papasotiriou M, Vardoulaki M, Goumenos DS. Gastrointestinal disorders after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2014 Nov;46(9):3183-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.09.155. PMID: 25420854.
156. Berger I, Haubrich K, Ensom MHH, Carr R. RELATE: Relationship of limited sampling strategy and adverse effects of mycophenolate mofetil in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2019 Mar;23(2):e13355. doi: 10.1111/petr.13355. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30689262.
157. Atcheson BA, Taylor PJ, Mudge DW, Johnson DW, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM, Pillans PI, Tett SE. Mycophenolic acid pharmacokinetics and related outcomes early after renal

- transplant. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Mar;59(3):271-80. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02235.x. PMID: 15752372; PMCID: PMC1884792.
158. Weber LT, Hoecker B, Armstrong VW, Oellerich M, Tönshoff B. Validation of an abbreviated pharmacokinetic profile for the estimation of mycophenolic acid exposure in pediatric renal transplant recipients. *Ther Drug Monit*. 2006 Oct;28(5):623-31. doi: 10.1097/01.ftd.0000246766.12872.12. PMID: 17038876.
 159. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, Brunet M, Vinks AA, Miura M, Marquet P, Kuypers DR, van Gelder T, Cattaneo D. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011 Apr;25(2):47-57. doi: 10.1016/j.trre.2010.06.001. Epub 2010 Dec 28. PMID: 21190834.
 160. Payen S, Zhang D, Maisin A, Popon M, Bensman A, Bouissou F, Loirat C, Gomeni R, Bressolle F, Jacqz-Aigrain E. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in kidney transplant pediatric and adolescent patients. *Ther Drug Monit*. 2005 Jun;27(3):378-88. doi: 10.1097/01.ftd.0000159784.25872.f6. PMID: 15905811.
 161. Armstrong VW, Heller T, Brandhorst G, Streit F, van Gelder T, Oellerich M. Relationship Between Free Mycophenolic Acid and Hematologic Side Effects: Interim Results from the Fdccc Study. *Transplantation*. 2006 Jul;82(1):344.
 162. Arslan H, Inci EK, Azap OK, Karakayali H, Torgay A, Haberal M. Etiologic agents of diarrhea in solid organ recipients. *Transpl Infect Dis*. 2007 Dec;9(4):270-5. doi: 10.1111/j.1399-3062.2007.00237.x. Epub 2007 May 19. PMID: 17511817.
 163. Davies NM, Grinyó J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche HU, Oellerich M. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Sep;22(9):2440-8. doi: 10.1093/ndt/gfm308. Epub 2007 Jun 8. PMID: 17557774.
 164. Salifu MO, Jindal RM. Mycophenolate mofetil dosage modifications following gastrointestinal complications in renal transplant patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009 Feb;9(1):29-32. doi: 10.1586/14737167.9.1.29. PMID: 19371175.
 165. Laskin B, Goebel J. Clinically "silent" weight loss associated with mycophenolate mofetil in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008 Feb;12(1):113-6. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00840.x. PMID: 18186899.
 166. Bolin P, Gohh R, Kandaswamy R, Shihab FS, Wiland A, Akhlaghi F, et al. Mycophenolic acid in kidney transplant patients with diabetes mellitus: does the formulation matter? *Transplant Rev Orlando Fla*. 2011 Jul;25(3):117-23.
 167. Bolin P, Tanriover B, Zibari GB, Lynn ML, Pirsch JD, Chan L, Cooper M, Langone AJ, Tomlanovich SJ. Improvement in 3-month patient-reported gastrointestinal symptoms after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients. *Transplantation*. 2007 Dec 15;84(11):1443-51. doi: 10.1097/01.tp.0000290678.06523.95. PMID: 18091520.
 168. Flannigan KL, Taylor MR, Pereira SK, Rodriguez-Arguello J, Moffat AW, Alston L, Wang X, Poon KK, Beck PL, Rioux KP, Jonnalagadda M, Chelikani PK, Galipeau HJ, Lewis IA, Workentine ML, Greenway SC, Hirota SA. An intact microbiota is required for the gastrointestinal toxicity of the immunosuppressant mycophenolate mofetil. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Sep;37(9):1047-1059. doi: 10.1016/j.healun.2018.05.002. Epub 2018 May 23. PMID: 30173823.
 169. Taylor MR, Flannigan KL, Rahim H, Mohamud A, Lewis IA, Hirota SA, Greenway SC. Vancomycin relieves mycophenolate mofetil-induced gastrointestinal toxicity by eliminating gut bacterial β -glucuronidase activity. *Sci Adv*. 2019 Aug 7;5(8):eaax2358. doi: 10.1126/sciadv.aax2358. PMID: 31457102; PMCID: PMC6685722.

170. Langman LJ, LeGatt DF, Halloran PF, Yatscoff RW. Pharmacodynamic assessment of mycophenolic acid-induced immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1996 Sep 15;62(5):666-72. doi: 10.1097/00007890-199609150-00022. PMID: 8830834.
171. Langman LJ, LeGatt DF, Yatscoff RW. Pharmacodynamic assessment of mycophenolic acid-induced immunosuppression by measuring IMP dehydrogenase activity. *Clin Chem*. 1995 Feb;41(2):295-9. PMID: 7874783.
172. Rother A, Glander P, Vitt E, Czock D, von Ahsen N, Armstrong VW, Oellerich M, Budde K, Feneberg R, Tönshoff B, Weber LT. Inosine monophosphate dehydrogenase activity in paediatrics: age-related regulation and response to mycophenolic acid. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Jun;68(6):913-22. doi: 10.1007/s00228-011-1203-4. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22274404.
173. Budde K, Glander P, Bauer S, Braun K, Waiser J, Fritsche L, Mai I, Roots I, Neumayer HH. Pharmacodynamic monitoring of mycophenolate mofetil. *Clin Chem Lab Med*. 2000 Nov;38(11):1213-6. doi: 10.1515/CCLM.2000.191. PMID: 11156363.
174. Budde K, Glander P, Braun KP, Böhler T, Waiser J, Fritsche L, Mai I, Neumayer H. Pharmacodynamic monitoring of mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Transplant Proc*. 2001 Nov-Dec;33(7-8):3313-5. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02407-1. PMID: 11750418.
175. Glander P, Sombogaard F, Budde K, van Gelder T, Hambach P, Liefeldt L, Lorkowski C, Mai M, Neumayer HH, Vulto AG, Mathot RA. Improved assay for the nonradioactive determination of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells. *Ther Drug Monit*. 2009 Jun;31(3):351-9. doi: 10.1097/FTD.0b013e31819c3f3d. PMID: 19333146.
176. Weißbarth G, Wiesen MHJ, Fietz C, Streichert T, Ehren R, Weber LT, Müller C. Pharmacodynamic Monitoring of Mycophenolic Acid Therapy: Improved Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for Measuring Inosin-5'-Monophosphate Dehydrogenase Activity. *Ther Drug Monit*. 2020 Apr;42(2):282-288. doi: 10.1097/FTD.0000000000000688. PMID: 31425491.
177. Glander P, Hambach P, Braun KP, Fritsche L, Waiser J, Mai I, Neumayer HH, Budde K. Effect of mycophenolate mofetil on IMP dehydrogenase after the first dose and after long-term treatment in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003 Oct;41(10):470-6. doi: 10.5414/cpp41470. PMID: 14703953.
178. Fukuda T, Goebel J, Thøgersen H, Maseck D, Cox S, Logan B, Sherbotie J, Seikaly M, Vinks AA. Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) activity as a pharmacodynamic biomarker of mycophenolic acid effects in pediatric kidney transplant recipients. *J Clin Pharmacol*. 2011 Mar;51(3):309-20. doi: 10.1177/0091270010368542. Epub 2010 Apr 23. PMID: 20418509; PMCID: PMC3769694.
179. Glander P, Waiser J, Hambach P, Bachmann F, Budde K, Eckardt KU, Friedersdorff F, Gaedeke J, Kron S, Lorkowski C, Mai M, Neumayer HH, Peters R, Rudolph B, Schmidt D, Wu K, Liefeldt L. Inosine 5'-Monophosphate Dehydrogenase Activity for the Longitudinal Monitoring of Mycophenolic Acid Treatment in Kidney Allograft Recipients. *Transplantation*. 2021 Apr 1;105(4):916-927. doi: 10.1097/TP.0000000000003336. PMID: 32496356.
180. Sanquer S, Breil M, Baron C, Dhamane D, Astier A, Lang P. Induction of inosine monophosphate dehydrogenase activity after long-term treatment with mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacol Ther*. 1999 Jun;65(6):640-8. doi: 10.1016/S0009-9236(99)90085-1. PMID: 10391669.
181. Chiarelli LR, Molinaro M, Libetta C, Tinelli C, Cosmai L, Valentini G, Dal Canton A, Regazzi M. Inosine monophosphate dehydrogenase variability in renal transplant patients on long-term mycophenolate mofetil therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Jan;69(1):38-50. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03542.x. PMID: 20078611; PMCID: PMC2830596.

182. Girard H, Court MH, Bernard O, Fortier LC, Villeneuve L, Hao Q, Greenblatt DJ, von Moltke LL, Perussé L, Guillemette C. Identification of common polymorphisms in the promoter of the UGT1A9 gene: evidence that UGT1A9 protein and activity levels are strongly genetically controlled in the liver. *Pharmacogenetics*. 2004 Aug;14(8):501-15. doi: 10.1097/01.fpc.0000114754.08559.27. PMID: 15284532.
183. Varnell CD, Fukuda T, Kirby CL, Martin LJ, Warshaw BL, Patel HP, Chand DH, Barletta GM, Van Why SK, VanDeVoorde RG, Weaver DJ, Wilson A, Verghese PS, Vinks AA, Greenbaum LA, Goebel J, Hooper DK. Mycophenolate mofetil-related leukopenia in children and young adults following kidney transplantation: Influence of genes and drugs. *Pediatr Transplant*. 2017 Nov;21(7):10.1111/petr.13033. doi: 10.1111/petr.13033. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28869324; PMCID: PMC5905326.
184. Ting LS, Benoit-Biancamano MO, Bernard O, Riggs KW, Guillemette C, Ensom MH. Pharmacogenetic impact of UDP-glucuronosyltransferase metabolic pathway and multidrug resistance-associated protein 2 transport pathway on mycophenolic acid in thoracic transplant recipients: an exploratory study. *Pharmacotherapy*. 2010 Nov;30(11):1097-108. doi: 10.1592/phco.30.11.1097. PMID: 20973683.
185. Stingl JC, Bartels H, Viviani R, Lehmann ML, Brockmöller J. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol Ther*. 2014 Jan;141(1):92-116. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.002. Epub 2013 Sep 27. PMID: 24076267.
186. Hesselink DA, van Hest RM, Mathot RA, Bonthuis F, Weimar W, de Bruin RW, van Gelder T. Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *Am J Transplant*. 2005 May;5(5):987-94. doi: 10.1046/j.1600-6143.2005.00779.x. PMID: 15816878.
187. van Schaik RH, van Agteren M, de Fijter JW, Hartmann A, Schmidt J, Budde K, Kuypers D, Le Meur Y, van der Werf M, Mamelok R, van Gelder T. UGT1A9 -275T>A/-2152C>T polymorphisms correlate with low MPA exposure and acute rejection in MMF/tacrolimus-treated kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Sep;86(3):319-27. doi: 10.1038/clpt.2009.83. Epub 2009 Jun 3. PMID: 19494809.
188. Miura M, Satoh S, Inoue K, Kagaya H, Saito M, Inoue T, Suzuki T, Habuchi T. Influence of SLCO1B1, 1B3, 2B1 and ABCG2 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Dec;63(12):1161-9. doi: 10.1007/s00228-007-0380-7. Epub 2007 Sep 29. PMID: 17906856.
189. Guo M, Wang ZJ, Yang HW, Meng L, Tan RY, Gu M, Wei JF. Influence of Genetic Polymorphisms on Mycophenolic Acid Pharmacokinetics and Patient Outcomes in Renal Transplantation. *Curr Drug Metab*. 2018;19(14):1199-1205. doi: 10.2174/1389200219666171227201608. PMID: 29283068.
190. Cilião HL, Camargo-Godoy RBO, Souza MF, Zanuto A, Delfino VDA, Cólus IMS. Polymorphisms in IMPDH2, UGT2B7, and CES2 genes influence the risk of graft rejection in kidney transplant recipients taking mycophenolate mofetil. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2018 Dec;836(Pt B):97-102. doi: 10.1016/j.mrgentox.2018.06.008. Epub 2018 Jun 1. PMID: 30442353.
191. Gensburger O, Van Schaik RH, Picard N, Le Meur Y, Rousseau A, Woillard JB, Van Gelder T, Marquet P. Polymorphisms in type I and II inosine monophosphate dehydrogenase genes and association with clinical outcome in patients on mycophenolate mofetil. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Sep;20(9):537-43. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833d8cf5. PMID: 20679962; PMCID: PMC3235084.

192. Grinyó J, Vanrenterghem Y, Nashan B, Vincenti F, Ekberg H, Lindpaintner K, Rashford M, Nasmyth-Miller C, Voulgari A, Spleiss O, Truman M, Essioux L. Association of four DNA polymorphisms with acute rejection after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2008 Sep;21(9):879-91. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00679.x. Epub 2008 Apr 25. PMID: 18444945.
193. Sombogaard F, van Schaik RH, Mathot RA, Budde K, van der Werf M, Vulto AG, Weimar W, Glander P, Essioux L, van Gelder T. Interpatient variability in IMPDH activity in MMF-treated renal transplant patients is correlated with IMPDH type II 3757T > C polymorphism. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Aug;19(8):626-34. doi: 10.1097/FPC.0b013e32832f5f1b. PMID: 19617864.
194. Wang J, Yang JW, Zeevi A, Webber SA, Girnita DM, Selby R, Fu J, Shah T, Pravica V, Hutchinson IV, Burckart GJ. IMPDH1 gene polymorphisms and association with acute rejection in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 May;83(5):711-7. doi: 10.1038/sj.clpt.6100347. Epub 2007 Sep 12. PMID: 17851563.
195. Cattaneo D, Merlini S, Zenoni S, Baldelli S, Gotti E, Remuzzi G, Perico N. Influence of co-medication with sirolimus or cyclosporine on mycophenolic acid pharmacokinetics in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2005 Dec;5(12):2937-44. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01107.x. PMID: 16303008.
196. Braun F, Schöcklmann H, Ziegler E, Kunzendorf U, Armstrong VW, Renders L. Increased mycophenolic acid exposure in stable kidney transplant recipients on tacrolimus as compared with those on sirolimus: implications for pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Oct;86(4):411-5. doi: 10.1038/clpt.2009.129. Epub 2009 Jul 15. PMID: 19606088.
197. Alvarez-Elías AC, Yoo EC, Todorova EK, Singh RN, Filler G. A Retrospective Study on Mycophenolic Acid Drug Interactions: Effect of Prednisone, Sirolimus, and Tacrolimus With MPA. *Ther Drug Monit*. 2017 Jun;39(3):220-228. doi: 10.1097/FTD.0000000000000403. PMID: 28437284.
198. Kim JH, Han N, Kim MG, Yun HY, Lee S, Bae E, Kim YS, Kim IW, Oh JM. Increased Exposure of Tacrolimus by Co-administered Mycophenolate Mofetil: Population Pharmacokinetic Analysis in Healthy Volunteers. *Sci Rep*. 2018 Jan 26;8(1):1687. doi: 10.1038/s41598-018-20071-3. PMID: 29374217; PMCID: PMC5786104.
199. Noreikaitė A, Saint-Marcoux F, Marquet P, Kaduševičius E, Stankevičius E. Influence of cyclosporine and everolimus on the main mycophenolate mofetil pharmacokinetic parameters: Cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(13):e6469. doi: 10.1097/MD.00000000000006469. PMID: 28353583; PMCID: PMC5380267.
200. Rissling O, Glander P, Hambach P, Mai M, Brakemeier S, Klonower D, Halleck F, Singer E, Schrezenmeier EV, Dürr M, Neumayer HH, Budde K. No relevant pharmacokinetic interaction between pantoprazole and mycophenolate in renal transplant patients: a randomized crossover study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Nov;80(5):1086-96. doi: 10.1111/bcp.12664. Epub 2015 Jul 14. PMID: 25913040; PMCID: PMC4631181.
201. Sunderland A, Russ G, Sallustio B, Cervelli M, Joyce D, Ooi E, Jeffrey G, Boudville N, Chakera A, Dogra G, Chan D, Wong G, Lim WH. Effect of the proton-pump Inhibitor pantoprazole on MycoPhenolic ACid exposure in kidney and liver transplant recipients (IMPACT study): a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Jun 1;35(6):1060-1070. doi: 10.1093/ndt/gfaa111. PMID: 32516810.
202. Urbanowicz T, Straburzyńska-Migaj E, Casadei V, Bociański M, Jemielity M. Different Routes of Proton Pumps Inhibitors Co-Administration have Significant Impact on Mycophenolate Acid (MPA) Serum Levels in Heart Transplant Recipients. *Ann Transplant*. 2020 Jan 24;25:e920225. doi: 10.12659/AOT.920225. PMID: 31974333; PMCID: PMC7003660.

203. van Boekel GA, Kerkhofs CH, van de Logt F, Hilbrands LB. Proton pump inhibitors do not increase the risk of acute rejection. *Neth J Med*. 2014 Feb;72(2):86-90. PMID: 24659591.
204. Attard TM, Dhawan A, Tredger JM, Conner K, Kling K, Colombani P, et al. Mycophenolic acid metabolite levels in pediatric liver transplantation: correlation with a limited sampling strategy. *J Appl Res*. 2008 Jun 1;8(2):135–43.
205. David-Neto E, Pereira Araujo LM, Sumita NM, Mendes ME, Ribeiro Castro MC, Alves CF, Kakehashi E, Romano P, Yagyu EM, Queiroga M, Nahas WC, Ianhez LE. Mycophenolic acid pharmacokinetics in stable pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2003 Mar;18(3):266-72. doi: 10.1007/s00467-002-1057-1. Epub 2003 Feb 22. PMID: 12644921.
206. Filler G. Abbreviated mycophenolic acid AUC from C0, C1, C2, and C4 is preferable in children after renal transplantation on mycophenolate mofetil and tacrolimus therapy. *Transpl Int*. 2004 Mar;17(3):120-5. doi: 10.1007/s00147-003-0678-z. Epub 2004 Jan 29. PMID: 14749919.
207. Kees MG, Steinke T, Moritz S, Rupprecht K, Paulus EM, Kees F, Bucher M, Faerber L. Omeprazole impairs the absorption of mycophenolate mofetil but not of enteric-coated mycophenolate sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2012 Aug;52(8):1265-72. doi: 10.1177/0091270011412968. Epub 2011 Sep 8. PMID: 21903891.
208. Mycophenolic acid [prescribing information]. F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, June 2020.
209. Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, Gotti E, Remuzzi G. Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. *Kidney Int*. 2002 Sep;62(3):1060-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00531.x. PMID: 12164891.
210. Filler G, Lepage N, Delisle B, Mai I. Effect of cyclosporine on mycophenolic acid area under the concentration-time curve in pediatric kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit*. 2001 Oct;23(5):514-9. doi: 10.1097/00007691-200110000-00003. PMID: 11591896.
211. Naderer OJ, Dupuis RE, Heinzen EL, Wiwattanawongsa K, Johnson MW, Smith PC. The influence of norfloxacin and metronidazole on the disposition of mycophenolate mofetil. *J Clin Pharmacol*. 2005 Feb;45(2):219-26. doi: 10.1177/0091270004271555. PMID: 15647415.
212. Pieper AK, Buhle F, Bauer S, Mai I, Budde K, Haffner D, Neumayer HH, Querfeld U. The effect of sevelamer on the pharmacokinetics of cyclosporin A and mycophenolate mofetil after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Oct;19(10):2630-3. doi: 10.1093/ndt/gfh446. Epub 2004 Aug 10. PMID: 15304561.
213. Filler G, Todorova EK, Bax K, Alvarez-Elías AC, Huang SH, Kobrzynski MC. Minimum mycophenolic acid levels are associated with donor-specific antibody formation. *Pediatr Transplant*. 2016 Feb;20(1):34-8. doi: 10.1111/petr.12637. Epub 2015 Nov 21. PMID: 26589470.
214. Ehren R, Schijvens AM, Hackl A, Schreuder MF, Weber LT. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in pediatric patients: novel techniques and current opinion. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021 Feb;17(2):201-213. doi: 10.1080/17425255.2021.1843633. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33107768.
215. Mabasa VH, Ensom MH. The role of therapeutic monitoring of everolimus in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit*. 2005 Oct;27(5):666-76. doi: 10.1097/01.ftd.0000175911.70172.2e. PMID: 16175142.
216. Puliyaanda DP, Swinford R, Pizzo H, Garrison J, De Golovine AM, Jordan SC. Donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA) for detection of allograft rejection in pediatric kidney transplants. *Pediatr Transplant*. 2021 Mar;25(2):e13850. doi: 10.1111/petr.13850. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33217125.
217. Nie W, Su X, Liu L, Li J, Fu Q, Li X, Wu C, Wang J, Deng R, Chen E, Yang S, Li S, Zhang H, Wang C. Dynamics of Donor-Derived Cell-Free DNA at the Early Phase After Pediatric Kidney

- Transplantation: A Prospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 7;8:814517. doi: 10.3389/fmed.2021.814517. PMID: 35071284; PMCID: PMC8777035.
218. Dandamudi R, Gu H, Goss CW, Walther L, Dharnidharka VR. Longitudinal Evaluation of Donor-Derived Cellfree DNA in Pediatric Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Nov;17(11):1646-1655. doi: 10.2215/CJN.03840322. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36302566; PMCID: PMC9718036.
 219. Ranch D, Fei M, Kincade E, Piburn K, Hitchman K, Klein K. Utilization of donor-derived Cell-Free DNA in pediatric kidney transplant recipients: A single center study. *Pediatr Transplant*. 2024 Feb;28(1):e14582. doi: 10.1111/petr.14582. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37550268.
 220. Oellerich M, Budde K, Osmanodja B, Bornemann-Kolatzki K, Beck J, Schütz E, Walson PD. Donor-derived cell-free DNA as a diagnostic tool in transplantation. *Front Genet*. 2022 Oct 21;13:1031894. doi: 10.3389/fgene.2022.1031894. PMID: 36339004; PMCID: PMC9634115.
 221. Akifova A, Budde K, Amann K, Buettner-Herold M, Choi M, Oellerich M, Beck J, Bornemann-Kolatzki K, Schütz E, Bachmann F, Halleck F, von Hoerschelmann E, Koch N, Schrezenmeier E, Seelow E, Waiser J, Zukunft B, Eckardt KU, Halbritter J, Kettritz R, Del Moral CL, Lachmann N, Stauch D, Niemann M, Schmidt D, Halloran PF, Osmanodja B. Donor-derived cell-free DNA monitoring for early diagnosis of antibody-mediated rejection after kidney transplantation: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2025 Jun 30;40(7):1384-1395. doi: 10.1093/ndt/gfae282. PMID: 39673311; PMCID: PMC12207606.
 222. Chandar J, Sigurjonsdottir V, Defreitas M, Gavcovich T, Zhou M, Glehn-Ponsirenas R, Burke G 3rd. Donor-derived cell-free DNA testing in pediatric kidney transplant recipients: indications and clinical utility. *Pediatr Nephrol*. 2025 Aug;40(8):2669-2678. doi: 10.1007/s00467-025-06770-w. Epub 2025 Apr 14. PMID: 40229569; PMCID: PMC12187795.
 223. Wiebe C, Balshaw R, Gibson IW, Ho J, Shaw J, Karpinski M, Trachtenberg A, Pochinco D, Goldberg A, Birk P, Pinsk M, Rush DN, Nickerson PW. A rational approach to guide cost-effective de novo donor-specific antibody surveillance with tacrolimus immunosuppression. *Am J Transplant*. 2023 Dec;23(12):1882-1892. doi: 10.1016/j.ajt.2023.07.025. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37543094.
 224. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, Hidalgo LG, Famulski K, Matas A, Halloran PF. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012 Feb;12(2):388-99. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22081892.
 225. Vanhove T, Vermeulen T, Annaert P, Lerut E, Kuypers DRJ. High Inpatient Variability of Tacrolimus Concentrations Predicts Accelerated Progression of Chronic Histologic Lesions in Renal Recipients. *Am J Transplant*. 2016 Oct;16(10):2954-2963. doi: 10.1111/ajt.13803. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27013142.
 226. Strommen AM, Moss MC, Goebel J, Bock M. Donor-specific antibodies in a pediatric kidney transplant population-Prevalence and association with antiproliferative drug dosing. *Pediatr Transplant*. 2019 Sep;23(6):e13511. doi: 10.1111/petr.13511. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31168879.
 227. Athavale D, Worthington J, Webb NJ, Roberts D, Martin S, Shenoy M. Pediatric kidney recipients may benefit from monitoring for donor-specific antibodies. *Pediatr Transplant*. 2014 May;18(3):258-65. doi: 10.1111/petr.12247. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24646402.
 228. Doberer K, Schiemann M, Strassl R, Hauptenthal F, Dermuth F, Görzer I, Eskandary F, Reindl-Schwaighofer R, Kikić Ž, Puchhammer-Stöckl E, Böhmig GA, Bond G. Torque teno virus for risk stratification of graft rejection and infection in kidney transplant recipients-A prospective observational trial. *Am J Transplant*. 2020 Aug;20(8):2081-2090. doi: 10.1111/ajt.15810. Epub 2020 Mar 8. PMID: 32034850; PMCID: PMC7496119.

229. Schiemann M, Puchhammer-Stöckl E, Eskandary F, Kohlbeck P, Rasoul-Rockenschaub S, Heilos A, Kozakowski N, Görzer I, Kikić Ž, Herkner H, Böhmig GA, Bond G. Torque Teno Virus Load-Inverse Association With Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2017 Feb;101(2):360-367. doi: 10.1097/TP.0000000000001455. PMID: 27525643; PMCID: PMC5268087.
230. Doberer K, Haupenthal F, Nackenhorst M, Bauernfeind F, Dermuth F, Eigenschink M, Schiemann M, Kläger J, Görzer I, Eskandary F, Reindl-Schwaighofer R, Kikić Ž, Böhmig G, Strassl R, Regele H, Puchhammer-Stöckl E, Bond G. Torque Teno Virus Load Is Associated With Subclinical Alloreactivity in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Observational Trial. *Transplantation*. 2021 Sep 1;105(9):2112-2118. doi: 10.1097/TP.0000000000003619. PMID: 33587432; PMCID: PMC8376270.
231. Strassl R, Schiemann M, Doberer K, Görzer I, Puchhammer-Stöckl E, Eskandary F, Kikić Ž, Gualdoni GA, Vossen MG, Rasoul-Rockenschaub S, Herkner H, Böhmig GA, Bond G. Quantification of Torque Teno Virus Viremia as a Prospective Biomarker for Infectious Disease in Kidney Allograft Recipients. *J Infect Dis*. 2018 Sep 8;218(8):1191-1199. doi: 10.1093/infdis/jiy306. PMID: 30007341; PMCID: PMC6490304.
232. Fernández-Ruiz M, Albert E, Giménez E, Ruiz-Merlo T, Parra P, López-Medrano F, San Juan R, Polanco N, Andrés A, Navarro D, Aguado JM. Monitoring of alphatorquevirus DNA levels for the prediction of immunosuppression-related complications after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2019 Apr;19(4):1139-1149. doi: 10.1111/ajt.15145. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30346659.
233. Solis M, Velay A, Gantner P, Bausson J, Filipputti A, Freitag R, Moulin B, Caillard S, Fafi-Kremer S. Torquetenovirus viremia for early prediction of graft rejection after kidney transplantation. *J Infect*. 2019 Jul;79(1):56-60. doi: 10.1016/j.jinf.2019.05.010. Epub 2019 May 14. PMID: 31100359.
234. Regele F, Haupenthal F, Doberer K, Görzer I, Kapps S, Strassl R, Bond G. The kinetics of Torque Teno virus plasma load following calcineurin inhibitor dose change in kidney transplant recipients. *J Med Virol*. 2024 Mar;96(3):e29554. doi: 10.1002/jmv.29554. PMID: 38511586.
235. Strassl R, Doberer K, Rasoul-Rockenschaub S, Herkner H, Görzer I, Kläger JP, Schmidt R, Haslacher H, Schiemann M, Eskandary FA, Kikić Ž, Reindl-Schwaighofer R, Puchhammer-Stöckl E, Böhmig GA, Bond G. Torque Teno Virus for Risk Stratification of Acute Biopsy-Proven Alloreactivity in Kidney Transplant Recipients. *J Infect Dis*. 2019 May 24;219(12):1934-1939. doi: 10.1093/infdis/jiz039. PMID: 30668796; PMCID: PMC6534191.
236. van Rijn AL, Wunderink HF, Sidorov IA, de Brouwer CS, Kroes AC, Putter H, de Vries AP, Rotmans JI, Feltkamp MC. Torque teno virus loads after kidney transplantation predict allograft rejection but not viral infection. *J Clin Virol*. 2021 Jul;140:104871. doi: 10.1016/j.jcv.2021.104871. Epub 2021 May 25. PMID: 34089977.
237. Maggi F, Focosi D, Statzu M, Bianco G, Costa C, Macera L, Spezia PG, Medici C, Albert E, Navarro D, Scagnolari C, Pistello M, Cavallo R, Antonelli G. Early Post-Transplant Torquetenovirus Viremia Predicts Cytomegalovirus Reactivations In Solid Organ Transplant Recipients. *Sci Rep*. 2018 Oct 19;8(1):15490. doi: 10.1038/s41598-018-33909-7. PMID: 30341363; PMCID: PMC6195516.
238. Eibensteiner F, Messner I, Uhl P, Bond G, Puchhammer-Stoeckl E, Mueller-Sacherer T, Aufricht C, Rusai K. The association of Torque Teno viral load with CMV and BKV infection in pediatric and adolescent kidney transplant patients. *J Clin Virol*. 2024 Jun;172:105673. doi: 10.1016/j.jcv.2024.105673. Epub 2024 Mar 26. PMID: 38564881.
239. Uhl P, Heilos A, Bond G, Meyer E, Böhm M, Puchhammer-Stöckl E, Arbeiter K, Müller-Sacherer T, Csaicsich D, Aufricht C, Rusai K. Torque teno viral load reflects immunosuppression in

- paediatric kidney-transplanted patients-a pilot study. *Pediatr Nephrol.* 2021 Jan;36(1):153-162. doi: 10.1007/s00467-020-04606-3. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32524259; PMCID: PMC7701084.
240. Eldar-Yedidia Y, Ben-Shalom E, Hillel M, Belostotsky R, Megged O, Freier-Dror Y, Frishberg Y, Schlesinger Y. Association of post-transplantation anellovirus viral load with kidney transplant rejection in children. *Pediatr Nephrol.* 2022 Aug;37(8):1905-1914. doi: 10.1007/s00467-021-05336-w. Epub 2022 Jan 9. PMID: 34999988.
 241. Maggi F, Pifferi M, Fornai C, Andreoli E, Tempestini E, Vatteroni M, Presciuttini S, Marchi S, Pietrobelli A, Boner A, Pistello M, Bendinelli M. TT virus in the nasal secretions of children with acute respiratory diseases: relations to viremia and disease severity. *J Virol.* 2003 Feb;77(4):2418-25. doi: 10.1128/jvi.77.4.2418-2425.2003. PMID: 12551979; PMCID: PMC141071.
 242. Görzer I, Haupenthal F, Maggi F, Gelas F, Kulifaj D, Brossault L, Puchhammer-Stöckl E, Bond G. Validation of plasma Torque Teno viral load applying a CE-certified PCR for risk stratification of rejection and infection post kidney transplantation. *J Clin Virol.* 2023 Jan;158:105348. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105348. Epub 2022 Nov 26. PMID: 36463684.
 243. Min S, Papaz T, Lafreniere-Roula M, Nalli N, Grasemann H, Schwartz SM, Kamath BM, Ng V, Parekh RS, Manlhiot C, Mital S. A randomized clinical trial of age and genotype-guided tacrolimus dosing after pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2018 Nov;22(7):e13285. doi: 10.1111/petr.13285. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30178515.
 244. Andrews LM, de Winter BCM, Cornelissen EAM, de Jong H, Hesselink DA, Schreuder MF, Brüggemann RJM, van Gelder T, Cransberg K. A Population Pharmacokinetic Model Does Not Predict the Optimal Starting Dose of Tacrolimus in Pediatric Renal Transplant Recipients in a Prospective Study: Lessons Learned and Model Improvement. *Clin Pharmacokinet.* 2020 May;59(5):591-603. doi: 10.1007/s40262-019-00831-8. PMID: 31654367; PMCID: PMC7217818.
 245. Birk PE, Blydt-Hansen TD, Dart AB, Kaita LM, Proulx C, Taylor G. Low incidence of adverse events in outpatient pediatric renal allograft biopsies. *Pediatr Transplant.* 2007 Mar;11(2):196-200. doi: 10.1111/j.1399-3046.2006.00659.x. PMID: 17300500.
 246. Vidhun J, Masciandro J, Varich L, Salvatierra O Jr, Sarwal M. Safety and risk stratification of percutaneous biopsies of adult-sized renal allografts in infant and older pediatric recipients. *Transplantation.* 2003 Aug 15;76(3):552-7. doi: 10.1097/01.TP.0000076097.90123.21. PMID: 12923443.
 247. Crespo M, Zárraga S, Alonso Á, Beneyto I, Díaz Corte C, Fernandez Rodriguez AM, Franco A, Hernández D, González-Roncero FM, Jiménez Martín C, Jimeno L, Lauzurica Valdemoros LR, Llorente S, Mazuecos A, Osuna A, Ramos JP, Rodríguez Benot A, Ruiz San Millán JC, Sánchez Fructuoso A, Torregrosa JV, Guirado L; GREAT Study Group and Spanish Network for Research in Renal Diseases (REDINREN, RED16/0009). Monitoring of Donor-specific Anti-HLA Antibodies and Management of Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients: An Evidence-based Expert Paper. *Transplantation.* 2020 Aug;104(8 Suppl 2):S1-S12. doi: 10.1097/TP.0000000000003270. PMID: 32658025.
 248. Filippone EJ, Farber JL. The Problem of Subclinical Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2021 Jun 1;105(6):1176-1187. doi: 10.1097/TP.0000000000003543. PMID: 33196628.
 249. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med.* 2018 Sep 20;379(12):1150-1160. doi: 10.1056/NEJMra1802677. PMID: 30231232.
 250. Sigurjonsdottir VK, Purington N, Chaudhuri A, Zhang BM, Fernandez-Vina M, Palsson R, Kambham N, Charu V, Piburn K, Maestretti L, Shah A, Gallo A, Concepcion W, Grimm PC.

- Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies: Biomarker for Immunologic Risk Stratification in Pediatric Kidney Transplantation Recipients. *Transpl Int.* 2022 Mar 16;35:10158. doi: 10.3389/ti.2021.10158. PMID: 35992747; PMCID: PMC9386741.
251. Kang ZY, Liu C, Liu W, Li DH. Effect of C1q-binding donor-specific anti-HLA antibodies on the clinical outcomes of patients after renal transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Immunol.* 2022 Jun;72:101566. doi: 10.1016/j.trim.2022.101566. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35257893.
 252. Kim HW, Lee J, Heo SJ, Kim BS, Huh KH, Yang J. Comparison of high-dose IVIG and rituximab versus rituximab as a preemptive therapy for de novo donor-specific antibodies in kidney transplant patients. *Sci Rep.* 2023 May 11;13(1):7682. doi: 10.1038/s41598-023-34804-6. PMID: 37169835; PMCID: PMC10175554.
 253. Knight RJ, Loucks-Devos J, Khan NA, Nguyen DT, Graviss EA, Eagar TN, Patel SJ, Osama Gaber A. Long-Term Follow-Up of Renal Transplant Recipients Treated With IVIG for De Novo Donor-Specific Antibodies. *Transplant Proc.* 2021 Jul-Aug;53(6):1865-1871. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.05.011. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34247857.
 254. Matignon M, Pilon C, Commereuc M, Grondin C, Leibler C, Kofman T, Audard V, Cohen J, Canoui-Poitaine F, Grimbert P. Intravenous immunoglobulin therapy in kidney transplant recipients with de novo DSA: Results of an observational study. *PLoS One.* 2017 Jun 27;12(6):e0178572. doi: 10.1371/journal.pone.0178572. PMID: 28654684; PMCID: PMC5487035.
 255. Parajuli S, Joachim E, Alagusundaramoorthy S, Blazel J, Aziz F, Garg N, Muth B, Mohamed M, Mandelbrot D, Zhong W, Djamali A. Subclinical Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: Treatment Outcomes. *Transplantation.* 2019 Aug;103(8):1722-1729. doi: 10.1097/TP.0000000000002566. PMID: 30507740.
 256. Danieli MG, Antonelli E, Gammeri L, Longhi E, Cozzi MF, Palmeri D, Gangemi S, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin as a therapy for autoimmune conditions. *Autoimmun Rev.* 2025 Jan 3;24(1):103710. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103710. Epub 2024 Nov 24. PMID: 39592027.
 257. Cioni M, Nocera A, Tagliamacco A, Basso S, Innocente A, Fontana I, Magnasco A, Trivelli A, Klersy C, Gurrado A, Ramondetta M, Boghen S, Catenacci L, Verrina E, Garibotto G, Ghiggeri GM, Cardillo M, Ginevri F, Comoli P. Failure to remove de novo donor-specific HLA antibodies is influenced by antibody properties and identifies kidney recipients with late antibody-mediated rejection destined to graft loss - a retrospective study. *Transpl Int.* 2019 Jan;32(1):38-48. doi: 10.1111/tri.13325. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30076765.
 258. Billing H, Rieger S, Süsal C, Waldherr R, Opelz G, Wühl E, Tönshoff B. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. *Transpl Int.* 2012 Nov;25(11):1165-73. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01544.x. Epub 2012 Aug 17. PMID: 22897111.
 259. Cioni M, Nocera A, Tagliamacco A, Basso S, Innocente A, Fontana I, Magnasco A, Trivelli A, Klersy C, Gurrado A, Ramondetta M, Boghen S, Catenacci L, Verrina E, Garibotto G, Ghiggeri GM, Cardillo M, Ginevri F, Comoli P. Failure to remove de novo donor-specific HLA antibodies is influenced by antibody properties and identifies kidney recipients with late antibody-mediated rejection destined to graft loss - a retrospective study. *Transpl Int.* 2019 Jan;32(1):38-48. doi: 10.1111/tri.13325. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30076765.
 260. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, Chong AS, Haas M, Knechtle S, Lefaucheur C, Montgomery RA, Nickerson P, Tullius SG, Ahn C, Askar M, Crespo M, Chadban SJ, Feng S, Jordan SC, Man K, Mengel M, Morris RE, O'Doherty I, Ozdemir BH, Seron D, Tambur AR, Tanabe K, Taupin JL, O'Connell PJ. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society

- Working Group. Transplantation. 2020 May;104(5):911-922. doi: 10.1097/TP.0000000000003095. PMID: 31895348; PMCID: PMC7176344.
261. Zhu L, Guo Z, Zhao D, Sa R, Zhao G, Guo H, Chen G. Case report: Daratumumab for treatment of refractory late or chronic active antibody-mediated rejection in renal allograft recipients with high levels of de novo donor-specific antibodies. *Front Immunol.* 2023 Jan 11;13:1087597. doi: 10.3389/fimmu.2022.1087597. PMID: 36713391; PMCID: PMC9875042.
 262. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, Syed K, Liu K, van de Donk NW, Weiss BM, Ahmadi T, Lokhorst HM, Mutis T, Sasser AK. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood.* 2016 Jul 21;128(3):384-94. doi: 10.1182/blood-2015-12-687749. Epub 2016 May 24. PMID: 27222480; PMCID: PMC4957162.
 263. van de Donk NWCJ, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood.* 2018 Jan 4;131(1):13-29. doi: 10.1182/blood-2017-06-740944. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29118010.
 264. Ahmad SB, Jefferson JA. Targeting B Cells and Plasma Cells in Glomerular Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2025 Jun 4. doi: 10.1681/ASN.00000000772. Epub ahead of print. PMID: 40465397.
 265. Tönshoff B, Patry C, Fichtner A, Höcker B, Böhmig GA. New Immunosuppressants in Pediatric Kidney Transplantation: What's in the Pipeline for Kids? *Pediatr Transplant.* 2025 Feb;29(1):e70008. doi: 10.1111/petr.70008. PMID: 39711054; PMCID: PMC11664202.
 266. Kwun J, Maignon M, Manook M, Guendouz S, Audard V, Kheav D, Pouillot E, Gautreau C, Ezekian B, Bodez D, Damy T, Faivre L, Menouche D, Yoon J, Park J, Belhadj K, Chen D, Bilewski AM, Yi JS, Collins B, Stegall M, Farris AB, Knechtle S, Grimbirt P. Daratumumab in Sensitized Kidney Transplantation: Potentials and Limitations of Experimental and Clinical Use. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Jul;30(7):1206-1219. doi: 10.1681/ASN.2018121254. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31227636; PMCID: PMC6622431.
 267. Doberer K, Duerr M, Halloran PF, Eskandary F, Budde K, Regele H, Reeve J, Borski A, Kozakowski N, Reindl-Schwaighofer R, Waiser J, Lachmann N, Schranz S, Firbas C, Mühlbacher J, Gelbenegger G, Perkmann T, Wahrmann M, Kainz A, Ristl R, Halleck F, Bond G, Chong E, Jilma B, Böhmig GA. A Randomized Clinical Trial of Anti-IL-6 Antibody Clazakizumab in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Mar;32(3):708-722. doi: 10.1681/ASN.2020071106. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33443079; PMCID: PMC7920172.
 268. Connolly H, Watson A, Wynd M, Lieberman K, Chaung M, Goldstein MJ, Hidalgo G, Batal I, Amoruso M, Jain NG. Daratumumab for Treatment of Acute Antibody-Mediated Rejection in a Pediatric Kidney Transplant Recipient. *Pediatr Transplant.* 2025 Aug;29(5):e70116. doi: 10.1111/petr.70116. PMID: 40490910.
 269. Lemal R, Blandin L, Uro-Coste C, Philipponnet C, Geoffroy E, Heng AE, Garrouste C, Rouzaire P. Daratumumab treatment in six highly sensitised solid organ transplant recipients: A case series and literature review. *HLA.* 2024 Apr;103(4):e15458. doi: 10.1111/tan.15458. PMID: 38597238.
 270. Cody EM, Varnell C Jr, Lazear D, VandenHeuvel K, Flores FX, Woodle ES, Hooper DK. Carfilzomib-based antibody mediated rejection therapy in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2023 Nov;27(7):e14534. doi: 10.1111/petr.14534. Epub 2023 May 2. PMID: 37132092.
 271. Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, Formica RN, Moeckel G, Broecker V, Bow L, Tomlin R, Pober JS. Eculizumab Therapy for Chronic Antibody-Mediated Injury in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant.* 2017 Mar;17(3):682-691. doi: 10.1111/ajt.14001. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27501352.

272. Requião-Moura LR, de Sandes-Freitas TV, Marcelo-Gomes G, Rangel EB. Bortezomib in Kidney Transplant: Current Use and Perspectives. *Curr Drug Metab.* 2017;18(12):1136-1146. doi: 10.2174/1389200218666171121100716. PMID: 29165070.
273. Tremblay S, Driscoll JJ, Rike-Shields A, Hildeman DA, Alloway RR, Girnita AL, Brailey PA, Woodle ES. A prospective, iterative, adaptive trial of carfilzomib-based desensitization. *Am J Transplant.* 2020 Feb;20(2):411-421. doi: 10.1111/ajt.15613. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31550069; PMCID: PMC7872208.
274. Thurman JM, Panzer SE, Le Quintrec M. The role of complement in antibody mediated transplant rejection. *Mol Immunol.* 2019 Aug;112:240-246. doi: 10.1016/j.molimm.2019.06.002. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31195225; PMCID: PMC6646053.
275. Stegall MD, Park WD, Larson TS, Gloor JM, Cornell LD, Sethi S, Dean PG, Prieto M, Amer H, Textor S, Schwab T, Cosio FG. The histology of solitary renal allografts at 1 and 5 years after transplantation. *Am J Transplant.* 2011 Apr;11(4):698-707. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03312.x. Epub 2010 Nov 9. PMID: 21062418.
276. Glotz D, Russ G, Rostaing L, Legendre C, Tufveson G, Chadban S, Grinyó J, Mamode N, Rigotti P, Couzi L, Büchler M, Sandrini S, Dain B, Garfield M, Ogawa M, Richard T, Marks WH; C10-002 Study Group. Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant.* 2019 Oct;19(10):2865-2875. doi: 10.1111/ajt.15397. Epub 2019 May 24. PMID: 31012541; PMCID: PMC9328661.
277. Joseph A, Harel S, Mesnard L, Rafat C, Knapp S, Rumpel A, Philipponnet C, Barba C, Rebibou JM, Buob D, Hertig A, Vargaftig J, Halimi JM, Arnulf B, Bretaude AS, Joly B, Grangé S, Coppo P. Carfilzomib-associated thrombotic microangiopathy: clinical features and outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2024 Nov 27;39(12):2067-2078. doi: 10.1093/ndt/gfae096. PMID: 38658194.
278. Ball S, Behera TR, Anwer F, Chakraborty R. Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol.* 2020 Jun;99(6):1265-1271. doi: 10.1007/s00277-020-04062-x. Epub 2020 May 7. PMID: 32382772.
279. Stringer D, Gardner L, Shaw O, Clarke B, Briggs D, Worthington J, Buckland M, Danzi G, Hilton R, Picton M, Thuraishingham R, Borrow R, Baker R, McCullough K, Stoves J, Phanish M, Shah S, Shiu KY, Walsh SB, Ahmed A, Ayub W, Hegarty J, Tinch-Taylor R, Georgiou E, Bidad N, Kılıç A, Moon Z, Horne R, McCrone P, Kelly J, Murphy C, Peacock J, Dorling A. Optimized immunosuppression to prevent graft failure in renal transplant recipients with HLA antibodies (OuTSMART): a randomised controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2023 Jan 12;56:101819. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101819. PMID: 36684392; PMCID: PMC9852275.
280. Stringer D, Gardner L, Shaw O, Clarke B, Briggs D, Worthington J, Buckland M, Hilton R, Picton M, Thuraishingham R, Borrow R, Baker R, Tinch-Taylor R, Horne R, McCrone P, Kelly J, Murphy C, Peacock J, Dorling A. Preventing kidney transplant failure by screening for antibodies against human leucocyte antigens followed by optimised immunosuppression: OuTSMART RCT. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research; 2023 Sep. PMID: 37851847.
281. von Moos S, Schalk G, Mueller TF, Laube G. Age-associated decrease in de novo donor-specific antibodies in renal transplant recipients reflects changing humoral immunity. *Immun Ageing.* 2019 May 9;16:9. doi: 10.1186/s12979-019-0149-8. PMID: 31168309; PMCID: PMC6509825.
282. Ettenger RB, Seifert ME, Blydt-Hansen T, Briscoe DM, Holman J, Weng PL, Srivastava R, Fleming J, Malekzadeh M, Pearl M. Detection of Subclinical Rejection in Pediatric Kidney Transplantation: Current and Future Practices. *Pediatr Transplant.* 2024 Sep;28(6):e14836. doi: 10.1111/petr.14836. PMID: 39147695.

283. Yamamoto T, Watarai Y, Takeda A, Tsujita M, Hiramitsu T, Goto N, Narumi S, Katayama A, Morozumi K, Uchida K, Kobayashi T. De Novo Anti-HLA DSA Characteristics and Subclinical Antibody-Mediated Kidney Allograft Injury. *Transplantation*. 2016 Oct;100(10):2194-202. doi: 10.1097/TP.0000000000001012. PMID: 26636737.
284. Landsberg A, Riaz M, Blydt-Hansen TD. Yield and utility of surveillance kidney biopsies in pediatric kidney transplant recipients at various time points post-transplant. *Pediatr Transplant*. 2021 Mar;25(2):e13869. doi: 10.1111/petr.13869. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33073499.
285. Odum JD, Kats A, VanSickle JS, Chadha V, Brewer B, Staggs VS, Warady BA. Characterizing the frequency of modifiable histological changes observed on surveillance biopsies in pediatric kidney allograft recipients. *Pediatr Nephrol*. 2020 Nov;35(11):2173-2182. doi: 10.1007/s00467-020-04624-1. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32556543.
286. Loupy A, Legendre C. From Mean Fluorescence Intensity to C1q-Binding: The Saga of Anti-HLA Donor-specific Antibodies. *Transplantation*. 2015 Jun;99(6):1107-8. doi: 10.1097/TP.0000000000000700. PMID: 25839710.
287. Gordillo R, Munshi R, Monroe EJ, Shivaram GM, Smith JM. Benefits and risks of protocol biopsies in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2019 Apr;34(4):593-598. doi: 10.1007/s00467-018-3959-6. Epub 2018 May 3. PMID: 29725772.
288. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, Reed EF, Bray RA, Campbell P, Chapman JR, Coates PT, Colvin RB, Cozzi E, Doxiadis II, Fuggle SV, Gill J, Glotz D, Lachmann N, Mohanakumar T, Suciu-Foca N, Sumitran-Holgersson S, Tanabe K, Taylor CJ, Tyran DB, Webster A, Zeevi A, Opelz G. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013 Jan 15;95(1):19-47. doi: 10.1097/TP.0b013e31827a19cc. PMID: 23238534.
289. Kenta I, Takaaki K. Molecular Mechanisms of Antibody-Mediated Rejection and Accommodation in Organ Transplantation. *Nephron*. 2020;144 Suppl 1:2-6. doi: 10.1159/000510747. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33238285.
290. Schinstock CA, Gandhi M, Cheungpasitporn W, Mitema D, Prieto M, Dean P, Cornell L, Cosio F, Stegall M. Kidney Transplant With Low Levels of DSA or Low Positive B-Flow Crossmatch: An Underappreciated Option for Highly Sensitized Transplant Candidates. *Transplantation*. 2017 Oct;101(10):2429-2439. doi: 10.1097/TP.0000000000001619. PMID: 28009780; PMCID: PMC5481511.
291. Bertrand D, Farce F, Laurent C, Hamelin F, François A, Guerrot D, Etienne I, Hau F. Comparison of Two Luminex Single-antigen Bead Flow Cytometry Assays for Detection of Donor-specific Antibodies After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2019 Mar;103(3):597-603. doi: 10.1097/TP.0000000000002351. PMID: 29965954.
292. Bertrand D, Kaveri R, Laurent C, Gatault P, Jauréguy M, Garrouste C, Sayegh J, Bouvier N, Caillard S, Lanfranco L, Thierry A, François A, Hau F, Etienne I, Guerrot D, Farce F. Intensity of de novo DSA detected by Immucor Lifecodes assay and C3d fixing antibodies are not predictive of subclinical ABMR after Kidney Transplantation. *PLoS One*. 2021 Apr 22;16(4):e0249934. doi: 10.1371/journal.pone.0249934. PMID: 33886604; PMCID: PMC8062066.
293. Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) – Standing Guidelines Commission. AWMF Guidance Manual and Rules for Guideline Development. 1st Edition 2012. <http://www.awmf.org/Guideline/awmf-regelwerk.html>
294. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for

- reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.
295. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4: Cochrane; 2023 [05.03.2024]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>.
 296. Distiller SR, Version 2.35: DistillerSR Inc.; 2024 [05.03.2024]. Available from: <https://www.distillersr.com/>.
 297. The EndNote Team. *EndNote*. EndNote 20 ed. Philadelphia, PA: Clarivate; 2013.
 298. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898. PMID: 31462531.
 299. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919. PMID: 27733354; PMCID: PMC5062054.
 300. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual: The Joanna Briggs Institute*; 2017.
 301. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* (Version 4.3.3) Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2024 [Available from: <https://www.r-project.org/>].
 302. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21208779.
 303. Limesurvey GmbH. *LimeSurvey: An Open Source survey tool* Hamburg, Germany [Available from: <http://www.limesurvey.org>].
 304. Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, Mustafa RA, Murad MH, Iorio A, Traversy G, Akl EA, Mayer M, Schünemann HJ, Guyatt GH. GRADE Guidance 34: update on rating imprecision using a minimally contextualized approach. *J Clin Epidemiol*. 2022 Oct;150:216-224. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.07.014. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35934265.
 305. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]: McMaster University and Evidence Prime; 2024 [Available from: [gradepro.org](https://www.gradepro.org)].

Veröffentlicht in:



S3-Leitlinie

Immunsuppression nach

Nierentransplantation bei

Kindern

Kurzversion

Version 1 – Stand Januar 2026
AWMF-Register Nr. 166-007

Erstellungsdatum 2026
Nächste geplante Überprüfung 2030



DEUTSCHE
TRANSPLANTATIONS-
GESELLSCHAFT E. V.

Deutsche Gesellschaft
für Nephrologie



International Pediatric
Transplant Association

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23007 gefördert.

Einleitung: Zielsetzung und klinische Fragestellung

Die immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation bei Kindern in Deutschland erfolgt uneinheitlich und vielfach ohne Evidenzbasis. Aktuelle Konzepte zur individualisierten Immunsuppression werden kaum umgesetzt, was Transplantat- und Patient:innenüberleben verkürzt. Die bestehenden Empfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie sind über zehn Jahre alt und nicht mehr wissenschaftlich aktuell.

Im Folgenden finden Sie alle Empfehlungen der Leitlinie auf einen Blick. Detaillierte Hintergrundinformationen zu den einzelnen Empfehlungen und relevante Hinweise zur Umsetzung finden Sie in der Langversion, ebenso, wie eine ausführliche Einleitung in die Thematik.

Festlegung des Empfehlungsgrades

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol (optional)
1	Starke Empfehlung	Wir empfehlen/wir empfehlen nicht	↑↑ / ↓↓
2	Empfehlung	Wir schlagen vor / wir schlagen vor, dass ... nicht	↑ / ↓

Und

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol (optional)
A	Starke Empfehlung	Soll/ soll nicht	↑↑ / ↓↓
B	Schwache Empfehlung	Sollte / sollte nicht	↑ / ↓
0	Empfehlung offen	Kann berücksichtigt werden/weggelassen werden	↔

Festlegung der Konsensstärke

Die Konsensstärke wurde gemäß dem Regelwerk der AWMF klassifiziert.

Einstufung der Stärke des Konsenses	
Starker Konsens	> 95 % der stimmberechtigten Mitglieder
Konsens	75–95 % der stimmberechtigten Mitglieder
Mehrheitsbeschluss	50–75 % der stimmberechtigten Mitglieder
Mehrheitsbeschluss	< 50 % der stimmberechtigten Mitglieder

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung: Zielsetzung und klinische Fragestellung.....	II
Festlegung des Empfehlungsgrades	II
Festlegung der Konsensstärke	II
INHALTSVERZEICHNIS.....	III
1 INTERLEUKIN-2-REZEPTORANTAGONISTEN.....	4
2 INDUKTION MIT POLYKLONALEN ANTIKÖRPERN	5
3 INITIALE ERHALTUNGSIMMUNSUPPRESSION.....	7
3.1 Antimetabolite	7
3.2 Calcineurin-Inhibitoren	8
3.3 Minimierung von Glukokortikoiden	9
3.3 mTOR-INHIBITOREN	10
4 SPÄTE ÄNDERUNG DER IMMUNSUPPRESSION	11
5 STEUERUNG DER IMMUNSUPPRESSION	13
6 PROTOKOLLBIOPSIE	19
7 dnDSAs	20
8 LITERATURVERZEICHNIS	27

1 INTERLEUKIN-2-REZEPTORANTAGONISTEN

Einleitung

Das Kapitel bewertet den Nutzen einer Induktionstherapie mit IL2RA (Basiliximab) bei pädiatrischen Nierentransplantationen, insbesondere für Patienten unter Tacrolimus, Mycophenolat und Kortikosteroiden. BPARs bleiben ein relevantes Risiko und erhöhen das Transplantatversagensrisiko. Frühere Studien zeigten, dass IL2RA oder rATG die frühe akute Abstoßung reduzieren⁽¹⁾, doch diese Daten stammen von veralteten Therapieschemata. Bei aktueller Dreifachtherapie führt IL2RA zu nur minimaler Risikoreduktion für akute Abstoßungen, ohne Verbesserung von Patienten- oder Transplantatüberleben⁽²⁾. Basiliximab wirkt vor allem in den ersten 8–10 Wochen nach Transplantation; BPAR können trotz adäquater IL2RA-Blockade auftreten⁽³⁾. Empfehlungen stützen sich auf diese Evidenz bei Standardimmunsuppression; für andere Schemata gelten Expertenmeinungen.

Empfehlungen

1	Empfehlung	Empfehlungsgrad
a)	Wir schlagen vor, bei Kindern und Jugendlichen bei erster Nierentransplantation, die eine immunsuppressive Erhaltungstherapie mit Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Prednisolon erhalten, keine Induktion mit IL2RA durchzuführen.	2 ↑
b)	Wir schlagen die Verwendung einer IL2RA-Induktionstherapie als Teil einer frühen Steroidentzugsbehandlung vor (gemäß der TWIST-Studie) ⁽⁴⁾ .	2 ↑
Konsensusstärke 1a) 93 % 1b) 90 %		

Beschreibung der Evidenzbasis

Drei randomisierte kontrollierte Studien mit 422 Teilnehmer:innen und zwölf Kohortenstudien mit 8731 Teilnehmer:innen verglichen die IL2RA-Induktion direkt mit keiner Induktion bei Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation⁽⁵⁻²⁰⁾. Die Studien wiesen teils ein hohes Biasrisiko auf und verwendeten unterschiedliche Erhaltungsschemata. Die Evidenz zeigt, dass IL2RAs nach sechs Monaten bis zwei Jahren nur geringe bis keine Vorteile für Mortalität oder Transplantatverlust bieten⁽⁵⁻⁸⁾. Die Transplantatfunktion ist möglicherweise kurzzeitig leicht reduziert, langfristig jedoch ähnlich wie ohne Induktion⁽⁵⁻⁸⁾. Bioptisch gesicherte akute Abstoßungen werden nach sechs Monaten leicht, nach ein bis zwei Jahren jedoch kaum beeinflusst⁽⁵⁻⁷⁾. IL2RAs könnten die Inzidenz von Malignomen leicht senken, erhöhen aber wahrscheinlich geringfügig Infektionen⁽⁵⁻⁷⁾. Die Evidenz für opportunistische Infektionen ist

sehr gering. Insgesamt liefern IL2RAs bei standardmäßiger Immunsuppression nur begrenzte klinische Vorteile.

2	Empfehlung	Empfehlungsgrad
a)	Wir empfehlen die Anwendung einer Induktionstherapie mit einem Interleukin-2-Rezeptorantagonisten (IL2RA) (Basiliximab) im Rahmen einer Immunsuppressionstherapie mit Ciclosporin A, Azathioprin und Prednisolon.	Experten-konsens
b)	Für die Anwendung einer Induktionstherapie mit IL2RA im Rahmen einer Immunsuppressionstherapie mit niedrig dosierten Calcineurin-Inhibitoren in Kombination mit Everolimus kann keine Empfehlung ausgesprochen werden.	0
c)	Für Kinder und Jugendliche deren immunsuppressive Erhaltungstherapie aus Tacrolimus, Azathioprin und Prednisolon besteht, ist keine evidenzbasierte Empfehlung bezüglich einer Induktionstherapie mit IL2RA möglich.	0

Beschreibung der Evidenzbasis

Für seltenere Therapieoptionen gibt es keine direkten Vergleichsdaten zur IL2RA-Induktion; die Empfehlungen basieren auf Expertenkonsens. Ein zusätzlicher Nutzen von IL2RA in Kombination mit CNI und mTOR-Inhibitor konnte nicht nachgewiesen werden, Risiken sind vergleichbar, daher werden beide Optionen nur schwach empfohlen. Für Kinder und Jugendliche mit niedriger dosierter Tacrolimus-Therapie in Kombination mit Azathioprin und Prednisolon liegen keine Daten vor, sodass keine Empfehlung gegeben werden kann⁽¹⁵⁾.

2 INDUKTION MIT POLYKLONALEN ANTIKÖRPERN

Einleitung

Dieses Kapitel untersucht die Wirkung der perioperativen Induktion mit lymphozytendepletierenden polyklonalen Antikörpern, vor allem Kaninchen-Anti-Thymozyten-Globulin (rATG), im Vergleich zu keiner Induktion oder IL2RA (Basiliximab) bei Kindern und Jugendlichen nach der ersten Nierentransplantation. Wichtige Endpunkte sind Patienten- und Transplantatüberleben, bioptisch gesicherte akute Abstoßung (BPAR), Infektionen und posttransplantative lymphoproliferative Erkrankungen. BPAR bleibt ein zentrales Problem und erhöht das Risiko für Transplantatdysfunktion und antikörpervermittelte Abstoßung⁽²¹⁾.

Frühere Studien zeigten, dass sowohl rATG als auch IL2RA die frühe akute Abstoßung verringern⁽¹⁾, führten aber zu Empfehlungen, IL2RA routinemäßig zu verwenden und rATG Hochrisikopatienten vorzubehalten⁽²²⁾. Unter modernen Erhaltungsschemata mit Tacrolimus, Mycophenolsäure und Steroiden ist der zusätzliche Nutzen einer Induktion bei Standardrisiko

gering, während ATG weiterhin effektiv die akute Abstoßung reduziert, jedoch mit deutlich höheren Risiken für Infektionen, Malignome und andere Nebenwirkungen verbunden ist⁽²⁾.

Langzeitdaten zeigen, dass ATG nur bei Hochrisikopatienten Vorteile hinsichtlich BPAR bietet, während bei Standardrisikopatienten weder das Transplantat- noch das Patientenüberleben verbessert wird. IL2RA oder keine Induktion werden daher für Standardrisikopatienten bevorzugt. Für spezielle Strategien wie verzögerten Beginn von Calcineurin-Inhibitoren oder steroidsparende Therapien gibt es bisher keine belastbaren Evidenz⁽²³⁾, obwohl ATG bei frühzeitiger Steroidreduktion die akute Abstoßung wirksam senkt⁽²⁴⁾.

3	Empfehlung	2025
a)	Bei Kindern und Jugendlichen, die eine erste Nierentransplantation erhalten, schlagen wir bei einem hohen immunologischen Risiko eine Induktion mit polyklonalen Antikörpern vor.	2 ↑
b)	Bei Kindern und Jugendlichen, die eine erste Nierentransplantation erhalten, schlagen wir vor, eine Induktion mit einem polyklonalen Antikörper zu erwägen, wenn die geplante Erhaltungstherapie ein frühzeitiges Absetzen der Steroide vorsieht.	2 ↑
c)	Es kann keine Empfehlung zur Induktion mit polyklonalen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen abgegeben werden, die eine Erhaltungstherapie mit Tacrolimus, MMF und Prednisolon erhalten.	0
Konsensstärke 3a) 95 % 3b) 80 % 3c) 57 %		

Beschreibung der Evidenzbasis

Vier Kohortenstudien mit 4.759 Teilnehmer:innen untersuchten die Induktion mit polyklonalen Antikörpern im Vergleich zu keiner Induktion^(10,16,25,26). Die Evidenz deutet darauf hin, dass diese Induktion wahrscheinlich nur einen geringen oder keinen Einfluss auf die Transplantatverlustrate innerhalb von ein bis drei Jahren hat^(25,26). Möglicherweise erhöht sie nach zwei Jahren leicht das Infektionsrisiko, ohne jedoch einen klinisch relevanten Schaden zu erreichen⁽¹⁶⁾. Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich Auswirkungen auf Mortalität, Transplantatfunktion, akute Abstoßungen und Malignome.

3 INITIALE ERHALTUNGSIMMUNSUPPRESSION

Nach einer Nierentransplantation bei Kindern erfolgt die initiale Immunsuppression meist mit einem Calcineurin-Inhibitor, einem Antimetaboliten und Kortikosteroiden, um Abstoßungen zu verhindern und Nebenwirkungen zu minimieren. Die folgenden Kapitel geben Empfehlungen zur Erhaltungstherapie.

3.1 Antimetabolite

Einleitung

Dieses Kapitel bewertet die Wirksamkeit und Sicherheit von Antimetaboliten bei Kindern nach erster Nierentransplantation, insbesondere den Vergleich von Mycophenolatmofetil (MMF) und Azathioprin. Die Evidenz basiert überwiegend auf Beobachtungsstudien mit CNI- und Glukokortikoid-Begleitung. MMF wird häufiger eingesetzt, da es bei Erwachsenen BPAR besser verhindert als Azathioprin⁽²⁷⁾, die Aussagekraft ist jedoch aufgrund fehlender randomisierter Studien und hohem Biasrisiko begrenzt.

4	Empfehlung – Neu 2025	Empfehlungsgrad
	Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation schlagen wir die Verwendung von Mycophenolatmofetil anstelle von Azathioprin in Kombination mit Cyclosporin A mit oder ohne Kortikosteroide als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie vor.	2 ↑
Konsensstärke 86 %		

Hintergrund

Es gibt keine RCTs, die Azathioprin und MMF bei Kindern direkt vergleichen; die Evidenz basiert auf Kohortenstudien mit historischen Kontrollen. Hinweise aus diesen Studien sind unsicher, zeigen aber, dass MMF möglicherweise die Inzidenz von BPAR verringert⁽²⁸⁾, während Auswirkungen auf Mortalität, Transplantatverlust, Funktion, Infektionen und Malignome unklar bleiben⁽²⁸⁻³¹⁾.

Beschreibung der Evidenzbasis

Sieben Kohortenstudien mit 785 Kindern verglichen MMF direkt mit Azathioprin, alle mit kritisch hohem Biasrisiko⁽²⁸⁻³⁶⁾. Aufgrund heterogener Begleittherapien ist die Evidenz für Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion, Infektionen, Malignome und akute Abstoßungen sehr gering.

3.2 Calcineurin-Inhibitoren

Einleitung

Das Kapitel untersucht die Wahl des Calcineurin-Inhibitors bei pädiatrischen Nierentransplantationen, insbesondere Tacrolimus versus Cyclosporin A, hinsichtlich Mortalität, Transplantatfunktion, Transplantatüberleben und akuten Abstoßungen.

5	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation empfehlen wir Tacrolimus anstelle von Cyclosporin A in Kombination mit einem antiproliferativen Immunsuppressivum mit oder ohne Kortikosteroide als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie.	1 ↑↑
Konsensusstärke 93 %		

Hintergrund

Tacrolimus verbessert wahrscheinlich die Transplantationsergebnisse und senkt akute Abstoßungsreaktionen, geht jedoch mit einem leicht erhöhten Infektionsrisiko einher.

Beschreibung der Evidenzbasis

Ein RCT mit 204 Teilnehmer:innen und sieben Kohortenstudien mit 9.131 Teilnehmer:innen verglichen Tacrolimus direkt mit Cyclosporin A^(18,31,37-44). Das Biasrisiko wurde im RCT als teilweise bedenklich^(31,41,44) und in den Kohortenstudien überwiegend kritisch^(37-40,42,43) bewertet. Tacrolimus könnte die Mortalität kaum beeinflussen, verringert wahrscheinlich den Transplantatverlust, verbessert die Transplantatfunktion und führt wahrscheinlich nur zu geringfügigen Unterschieden bei Malignomen⁽³¹⁾. Innerhalb von sechs Monaten nach Transplantation könnte Tacrolimus akute Abstoßungsreaktionen reduzieren und möglicherweise die Infektionsrate leicht erhöhen⁽⁴⁴⁾. Die Evidenz für schwere Nebenwirkungen, Krankenhausaufenthalte und opportunistische Infektionen ist sehr niedrig. Das RCT verwendete Tacrolimus oder Cyclosporin A zusammen mit Azathioprin und Glukokortikoiden, ohne Induktionstherapie (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Mittlere Talspiegel sowie mittlere Kortikosteroid- und Azathioprin-Dosierung in einer RCT mit Cyclosporin A vs. Tacrolimus^(37,38)

	Woche 1	Monat 4–6	4 Jahre
Tacrolimus-Talspiegel (Mittelwert)	13 ng/ml	9 ng/ml	5 ng/ml

Tabelle 1: Mittlere Talspiegel sowie mittlere Kortikosteroid- und Azathioprin-Dosierung in einer RCT mit Cyclosporin A vs. Tacrolimus^(37,38)

Cyclosporin A-Talspiegel (Mittelwert)	200 ng/ml	147 ng/ml	100 ng/ml
Azathioprin-Dosis (Durchschnitt)		1,8 mg/kg	
Prednisondosis (Durchschnitt)	3,9 mg/kg (mit Tacrolimus) 4,5 mg/kg (mit Cyclosporin A)	0,3 mg/kg	
Kumulative Prednisondosis (nach 6 Monaten)	112 mg/kg (mit Tacrolimus) 141 mg/kg (mit Cyclosporin A)		

3.3 Minimierung von Glukokortikoiden

Einleitung

Die meisten Kinder nach Nierentransplantation erhalten Glukokortikoide zur Vorbeugung akuter Abstoßungen. Glukokortikoid-Minimierungsprotokolle zielen darauf ab, Nebenwirkungen wie Wachstumsstörungen, Stoffwechsel-, Skelett- und Augenprobleme zu reduzieren. Dieses Kapitel vergleicht Standard-Glukokortikoidtherapien mit Strategien zur Minimierung oder Vermeidung von Glukokortikoiden, bei denen Tacrolimus und Mycophenolatmofetil, oft mit IL-2-Rezeptorantagonisten, eingesetzt werden.

6	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen eine frühzeitige Glukokortikoid-Entzugstherapie oder die Vermeidung einer Glukokortikoid-Therapie bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen mit geringem immunologischem Risiko vor, wenn eine potente immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus und MMF in Kombination mit einer IL2RAB-Induktion angewendet wird.	2 ↑
Konsensusstärke 93 %		

Hintergrund

Die Standarderhaltungstherapie kombiniert CNI, antiproliferative Immunsuppressiva und Glukokortikoide. Glukokortikoidvermeidung oder -minimierung kann bei ausgewählten Patient:innen ähnliche Ergebnisse erzielen und das Wachstum besonders bei präpubertären Kindern verbessern, reduziert unerwünschte Wirkungen und beeinträchtigt weder Transplantat- noch Gesamtüberleben. Randomisierte Studien zeigen vergleichbare Transplantatfunktion und Mortalität, wobei Hinweise auf Unterschiede bei akuten Abstoßungen begrenzt sind.

Beschreibung der Evidenzbasis

Drei RCTs mit 356 Teilnehmer:innen^(4,45,46) und zwölf Kohortenstudien mit 16.463 Teilnehmer:innen⁽⁴⁷⁻⁵⁸⁾ verglichen frühzeitige Glukokortikoidentziehung, Glukokortikoidvermeidung oder glukokortikoidfreie Protokolle mit Standard-Glukokortikoidtherapie. Das Biasrisiko war in den RCTs und den meisten Kohortenstudien moderat^(47,49,53,54) bis kritisch^(48;49;52;57). Frühzeitiger Steroidentzug oder glukokortikoidfreie Protokolle führten wahrscheinlich zu ähnlicher Mortalität, Transplantatfunktion, Transplantatverlust, Infektionsrate, Hospitalisierungen, Malignomen und akuten Abstoßungen wie die Standardtherapie, zeigten jedoch ein verbessertes Wachstum bei präpubertären Kindern⁽⁴⁾. Die Vorteile der Glukokortikoidminimierung gelten insbesondere im Kontext intensiverer immunsuppressiver Begleittherapie.

3.3 mTOR-INHIBITOREN

Einleitung

Dieses Kapitel untersucht mTOR-Inhibitoren, insbesondere Everolimus, als Alternative zu Antimetaboliten in der initialen immunsuppressiven Therapie bei Kindern nach Nierentransplantation. Studien deuten darauf hin, dass mTORi in Kombination mit niedrig dosierten CNIs und Steroiden ähnliche Raten von Infektionen, Transplantatfunktion und Abstoßung wie Antimetabolit-basierte Therapien erzielen. Die Evidenz ist jedoch niedrig, Langzeitdaten fehlen, und Vorsicht ist insbesondere bei Hochrisikopatient:innen geboten.

7	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation mit erhöhtem Risiko einer CMV-Infektion schlagen wir entweder eine immunsuppressive Therapie mit niedrig dosiertem CNI und EVR mit oder ohne Kortikosteroide oder eine Standard Immunsuppression mit CNI, Antimetaboliten und Kortikosteroiden vor.	2 ↑
Konsensstärke 74 %		

Beschreibung der Evidenzbasis

Ein RCT mit 106 Teilnehmer:innen^(59,60) und vier Kohortenstudien mit 491 Teilnehmer:innen^(14,17,61,62) verglichen mTOR-Inhibitoren mit Antimetaboliten bei Kindern nach erster Nierentransplantation. Das Biasrisiko des RCTs wurde als hoch eingeschätzt^(59,60), die Kohortenstudien reichten von moderat⁽¹⁷⁾ bis kritisch⁽¹⁴⁾. In den Studien wurden Everolimus in Kombination mit niedrig dosierten CNIs und Glukokortikoiden, teils mit IL2RA-Induktion, gegenüber Standardprotokollen mit Antimetaboliten eingesetzt. Nach drei Jahren zeigten mTORi im Vergleich zu Antimetaboliten kaum Unterschiede in Transplantatfunktion,

Infektionen oder bioptisch gesicherter akuter Abstoßung⁽⁵⁹⁾. Die Evidenz bezüglich Mortalität, Transplantatverlust, schwerer Nebenwirkungen und Malignomen war sehr niedrig. mTORi waren mit weniger CMV-, aber mehr EBV-Infektionen assoziiert⁽⁵⁹⁾.

8	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen vor, mTORi als initiale immunsuppressive Erhaltungstherapie erst nach Etablierung der Transplantatfunktion und vollständiger Wundheilung einzusetzen.	Experten-konsens
Konsensstärke 74 %		

Hintergrund

mTOR-Inhibitoren werden nach Nierentransplantation erst nach abgeschlossener Wundheilung begonnen, da sie die Wundheilung beeinträchtigen können, wie auch die KDIGO-Leitlinien empfehlen.

Beschreibung der Evidenzbasis

Alle Studien begannen mTOR-Inhibitoren erst nach abgeschlossener Wundheilung; Evidenz für eine sofortige Gabe bei Kindern fehlt. Hinweise aus Erwachsenen zeigen ein höheres Risiko für Wundheilungsstörungen und Lymphozelen unter mTORi im Vergleich zu Antimetaboliten plus CNI⁽⁶²⁾.

4 SPÄTE ÄNDERUNG DER IMMUNSUPPRESSION

Einleitung

Dieses Kapitel untersucht die Auswirkungen einer späten Änderung der Immunsuppression (>3 Monate nach Transplantation) bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern mit Standardrisiko. Änderungen umfassten das Absetzen von Glukokortikoiden oder die Umstellung auf Sirolimus (SRL) versus Fortsetzung von MMF oder Minimierung von CNI bei chronischer Transplantatschädigung. Primärer Endpunkt in Studien war das Wachstum (Z-Score), während Mortalität und Transplantatverlust sekundär waren; die Evidenz zu klinischen Endpunkten ist daher niedrig. CNI-Exposition trägt zu chronischen Läsionen (IF/TA, Glomerulosklerose) bei, weshalb CNI-Minimierung sinnvoll ist.

9	Empfehlung	Empfehlungsgrad
a)	Wir schlagen im Zusammenhang mit der Wachstumsgeschwindigkeit und kardiovaskulären Nebenwirkungen ein spätes Absetzen der Steroide vor.,	2 ↑
b)	Wir schlagen vor, keine verstärkte Immunsuppression vor dem Absetzen von Steroiden einzusetzen.	2 ↑
c)	Beim Umstellen der Immunsuppression sollten Kontraindikationen sowie das Vertragen der einzelnen Medikamente beachtet werden.	B
Konsensstärke 9a) 79,31 % 9b) 85,71 % 9c) 92,31 %		

10	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Eine Empfehlung zur Umstellung von MMF auf Sirolimus bei pädiatrischen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer IF/TA und CNI-Minimierung kann nicht gegeben werden (kein Konsens).	0
Konsensstärke 38,46 %		

11	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Es kann keine Empfehlung zum Absetzen von Mycophenolatmofetil bei pädiatrischen Patient:innen mit signifikanten Nebenwirkungen abgegeben werden.	0
Konsensstärke 48%		

12	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen nicht aufgrund von CNI-induzierter Nephrotoxizität, anstatt einer CNI Minimierung den CNI abzusetzen und auf eine Sirolimus-basierte Therapie umzustellen.	1 ↓↓↓
Konsensstärke 80,77 %		

Beschreibung der Evidenzbasis

Zwei RCTs mit 172 Teilnehmer:innen⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾ und vier Kohortenstudien mit 243 Teilnehmer:innen⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾ verglichen ein spätes Absetzen der Glukokortikoidtherapie mit einer Glukokortikoid-Erhaltungstherapie. Die Studien zeigten, dass ein spätes Absetzen bei Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation möglicherweise Mortalität und akute Abstoßungen reduziert, aber unter intensiver Immunsuppression das Malignomrisiko erhöhen kann^(64,65). Die Evidenz für Transplantatverlust, Transplantatfunktion und opportunistische Infektionen ist sehr niedrig. Einzelne kleine Studien zum Wechsel von MMF auf Sirolimus oder zur MMF-Absetzung bei chronischer Transplantatschädigung liefern nur sehr geringe Evidenz mit hohem Biasrisiko⁽⁷²⁾.

5 STEUERUNG DER IMMUNSUPPRESSION

Einleitung

Nach einer Nierentransplantation bei Kindern ist Immunsuppression nötig, birgt aber Risiken wie Toxizität, Infektionen und Malignome. Standardmäßige Überwachung von Talspiegeln reicht nicht aus, um die individuelle Immunsuppressionsintensität abzuschätzen. Pharmakodynamische Ansätze, die direkte Wirkungen und antivirale sowie spenderspezifische Immunität berücksichtigen, könnten eine gezieltere Steuerung ermöglichen. Bisher gibt es nur eine RCT bei pädiatrischen Transplantationen zu diesem Thema⁽⁷³⁾.

13	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen die Überwachung virusspezifischer T-Zellen (Tvis) zusätzlich zur Überwachung der Immunsuppressiva-Talspiegel vor, um eine Überimmunsuppression zu vermeiden und eine pharmakodynamische Steuerung der Immunsuppression bei Kindern nach Nierentransplantation zu ermöglichen.	2 ↑
Konsensusstärke 76,92 %		

Beschreibung der Evidenzbasis

Auf Grundlage eines RCT mit moderater Evidenz wurde eine bedingte Empfehlung für die Tvis-basierte Immunüberwachung nach pädiatrischer Nierentransplantation ausgesprochen⁽⁷³⁾. Diese Überwachung ist sicher, beeinträchtigt Mortalität, Transplantatverlust, GFR oder Infektionen nicht und kann die Exposition gegenüber Immunsuppressiva reduzieren, ohne das Risiko akuter Abstoßungen zu erhöhen. Adenovirus-spezifische CD4⁺-T-Zellen sind für Kinder besonders geeignet, aktuell jedoch nur in

Forschungslabors verfügbar; eine Implementierung in Routinelabors würde Kosten senken. Weitere Studien sind nötig, um Cut-off-Werte zu validieren und den Nutzen einer kombinierten Immunüberwachung mit anderen Biomarkern zu prüfen. Therapeutisches Drug Monitoring mit Mycophenolatmofetil zeigte in einem RCT keinen Vorteil, sodass derzeit keine weiteren Empfehlungen möglich sind.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über weitere Möglichkeiten zur Steuerung der immunsuppressiven Therapie.

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Empfehlungen und Expertenmeinungen zu Biomarkern für das Management der immunsuppressiven Therapie bei Kindern nach Nierentransplantation

Parameter	Empfehlung der Arbeitsgruppe	Grad und Qualität der Belege	Praktische Hinweise und weitere Informationen	Referenzen
Therapeutisches Drug Monitoring				
	Das TDM von Immunsuppressiva kann zur Optimierung der Behandlung beitragen, indem es eine Unter- oder Überdosierung verhindert.	Offene Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung)	Indiziert zur Erreichung und Kontrolle der Zielkonzentrationen bei einer Änderung der Medikation oder des Patientenstatus, die sich auf die Blutspiegel auswirken kann bei einer Abnahme der Nierenfunktion bei Verdacht auf arzneimittelbedingte Toxizität bei (vermuteter) Wechselwirkung zwischen Medikamenten	
Pharmakokinetische Arzneimittelüberwachung				
Calcineurin-Inhibitoren	Messung der CNI-Blutspiegel.	++ Starke Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung)		
Cyclosporin A	Überwachung von CsA entweder anhand des 12-Stunden-Talspiegels (C0), 2 Stunden nach der Dosis (C2) oder anhand einer verkürzten Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC).	+ Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)		22, 74-82
Tacrolimus	Überwachung von Tacrolimus anhand des 12-Stunden-Talspiegels (C0).	+ Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)	Die Überwachung von Tacrolimus anhand der verkürzten AUC kann bei Patient:innen sinnvoll sein, bei denen mit einer relativ hohen, auf das Körpergewicht basierenden Dosis keine Talspiegel im Zielbereich erreicht werden können.	22, 80-89
Mycophenol-säure	TDM von MPA zur Vermeidung einer MPA-Unterdosierung und zur Optimierung der	+ Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung)	Die MPA-Plasmaspiegel vor der Dosis sind ein eher ungenauer Marker für die MPA-Exposition. Zur Abschätzung der MPA-Exposition sind verkürzte AUCs vorzuziehen. Bei der	90-192

Parameter	Empfehlung der Arbeitsgruppe	Grad und Qualität der Belege	Praktische Hinweise und weitere Informationen	Referenzen
	Wirksamkeit bei pädiatrischen Patient:innen nach Nierentransplantation. Wir empfehlen eine verkürzte AUC-Überwachung für MPA.	gestützt durch Literatur)	Verwendung unterschiedlicher Algorithmen muss die Kohorte berücksichtigt werden, in der sie generiert und validiert wurden (mit besonderem Schwerpunkt auf Begleitmedikationen). Die TDM von freiem MPA kann in besonderen Situationen nützlich sein, z. B. bei MPA-bedingter Toxizität trotz MPA-Konzentrationen innerhalb des angenommenen therapeutischen Fensters. Der obere Schwellenwert für MPA-AUC ist nicht genau definiert, kann jedoch ein nützlicher Parameter sein, um die Entscheidung zur Dosisreduktion zu erleichtern, wenn der Patient potenzielle MPA-bedingte Nebenwirkungen aufweist.	
mTOR-Inhibitoren	Überwachung der mTORi-Spiegel anhand des 12-Stunden-Talspiegels (C ₀).	+ Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)		82, 193
Pharmakodynamische Arzneimittel-Überwachung*			Die pharmakodynamische Überwachung von Immunsuppressiva ist ein wertvolles Forschungsinstrument, das jedoch noch nicht Teil der klinischen Routine zur Therapieoptimierung ist.	
Spender-abgeleitete zellfreie DNA	Überwachung von dd-cfDNA zur Früherkennung von Transplantatschäden. (nicht bewertet)	+/- Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)	dd-cfDNA ist ein wertvoller Biomarker, der kurz vor der klinischen Anwendung in der Nierentransplantation in der Routine steht. Ihre Verwendung liefert Informationen über den Allotransplantatstatus und ermöglicht die frühzeitige Erkennung von Transplantatschäden, insbesondere bei subklinischer ABMR, sowohl mit als auch ohne DSA; gleichzeitig ist es weniger wahrscheinlich, dass TCMR identifiziert wird. Ein Anstieg der dd-cfDNA wurde auch in Fällen von Pyelonephritis, BKPyV-Virämie und Virurie beobachtet. Sowohl die relative als auch die absolute dd-cfDNA kann gemessen werden, wobei Veränderungen der cfDNA des Empfängers (z. B. durch Infektion) die Ergebnisse der fraktionierten Bestimmung der dd-cfDNA beeinflussen können. Diese Einschränkung kann durch die absolute Quantifizierung der dd-cfDNA überwunden werden. Sehr vorläufige Daten	194-200

Parameter	Empfehlung der Arbeitsgruppe	Grad und Qualität der Belege	Praktische Hinweise und weitere Informationen	Referenzen
			deuten darauf hin, dass absolute Werte bei der Erkennung einer frühen Allotransplantatschädigung oder -abstoßung sensitiver sein können, während die relative Quantifizierung für die Langzeitüberwachung möglicherweise besser geeignet ist. Für eine aussagekräftige Interpretation der Ergebnisse wird die Kombination aus fraktionierter und absoluter Bestimmung einschließlich der Gesamt-cfDNA empfohlen. Obwohl die Daten bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen begrenzt sind, zeigen die Ergebnisse die gleiche Tendenz. Faktoren wie eine Größeninkongruenz zwischen Spender und Empfänger können die dd-cfDNA-Spiegel beeinflussen, und es sind weitere Studien erforderlich, um Werte für dd-cfDNA zu bestimmen, die eine frühzeitige Erkennung von Transplantatdysfunktion und subklinischer Abstoßung bei pädiatrischen Empfängern ermöglichen.	
Spender-spezifische Antikörper	Messung von spenderspezifischen Antikörpern zur Beurteilung des Risikos einer ABMR	+ Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)	Die Bildung von De-novo-DSA (dnDSA) ist prädiktiv für die Entwicklung einer ABMR und führt zu einer schlechteren Transplantatüberlebensrate. Eine unzureichende Exposition gegenüber Immunsuppressiva ist ein wichtiger Faktor, der zur Bildung von dnDSA führt. Daher kann eine serielle Überwachung der DSA bei Patient:innen mit verminderter Exposition gegenüber Immunsuppressiva eine Rolle spielen. Sobald dnDSA nachgewiesen ist, kann eine frühzeitige Intervention mit Optimierung der Immunsuppression in Betracht gezogen werden, muss jedoch in interventionellen Studien nachgewiesen werden.	201-205
Virusspezifische T-Zellen	Wir empfehlen zusätzlich zur pharmakokinetischen TDM (Tal-/Predosis-Spiegel) die Überwachung virusspezifischer T-Zellen, um eine Überimmunsuppression zu vermeiden und eine „wirkungsbezogene Arzneimittelüberwachung“ bei Kindern nach	B (siehe Text oben)	Nach einer Nierentransplantation bei Kindern scheinen Adenovirus-spezifische CD4+ T-Zellen aufgrund ihrer Stabilität und hohen Prävalenz selbst bei Kindern am besten für die T-Zell-basierte Immunüberwachung geeignet zu sein. In der IVIST-Studie wurden die virusspezifischen T-Zellen mittels intrazellulärer Zytokin-Färbung und anschließender Durchflusszytometrie analysiert.	73

Parameter	Empfehlung der Arbeitsgruppe	Grad und Qualität der Belege	Praktische Hinweise und weitere Informationen	Referenzen
	Nierentransplantation zu ermöglichen.			
Torque Teno Virus	Wir empfehlen, zusätzlich zur pharmakokinetischen TDM die TTV-Plasmabelastung zu überwachen, um den Grad der individuellen Gesamtimmunsuppressionsbelastung zu beurteilen.	+ Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)	Die Bestimmung der TTV-Plasmabelastung für klinische Zwecke sollte nach dem dritten Monat nach der Transplantation (nach anfänglicher Stabilisierung dieses Biomarkers) begonnen werden. Der Biomarker TTV-Plasmabelastung zeigt vielversprechende Ergebnisse für die Beurteilung der individuellen Immunsuppressionstiefe bei CNI-basierten Therapien bei erwachsenen Nierentransplantationsempfänger:innen und für die Risikostratifizierung hinsichtlich Abstoßung und Infektion. Bei pädiatrischen Nierentransplantationen beschränken sich die Informationen auf wenige retrospektive Studien, die zeigen, dass TTV auch zur Beurteilung der individuellen Immunsuppressionstiefe verwendet werden kann.	206-220
Pharmakogenetisches Screening			Das pharmakogenetische Screening von Patient:innen ist ein vielversprechendes Forschungsthema und muss vor einer breiten klinischen Anwendung noch weiter klinisch validiert werden.	
CYP3A5	Pharmakogenetisches Screening von CYP3A5 zur Berechnung der Tacrolimus-Ausgangsdosierung auf der Grundlage eines Dosierungsalgorithmus.	+/- Empfehlung der Arbeitsgruppe (Expertenmeinung gestützt durch Literatur)	Die Anfangsdosis von Tacrolimus basiert ausschließlich auf dem Körpergewicht, und die nachfolgenden Dosen werden mittels TDM angepasst. Bei dieser Strategie kann es bis zu drei Wochen dauern, bis die Zielkonzentrationen erreicht sind. Es ist erwiesen, dass nicht nur das Körpergewicht, sondern auch andere Kovariablen die Anfangsdosis von Tacrolimus beeinflussen, wie z. B. Begleitmedikation, CYP3A5-Genotyp, Hämatokrit, ethnische Zugehörigkeit und Alter. Durch die Verwendung eines Dosierungsalgorithmus, der den CYP3A5-Genotyp berücksichtigt, wird nachgewiesen, dass die Tacrolimus-Zielkonzentrationen früher erreicht werden. Bei Immunsuppressionstherapien, bei denen innerhalb der ersten Woche eine ausreichende Tacrolimus-Exposition erforderlich ist, kann ein CYP3A5-Genotyp-Screening und die Verwendung eines Dosierungsalgorithmus durchgeführt werden.	221, 222

*Zusätzlich zur pharmakokinetischen Arzneimittelüberwachung.

6 PROTOKOLLBIOPSIEN

Einleitung

Dieses Kapitel untersucht, ob Protokollbiopsien (PB) im Vergleich zu keiner oder nur indikationsbedingten Biopsie die Ergebnisse nach erster pädiatrischer Nierentransplantation verbessern. PB werden unabhängig von Symptomen zu festen Zeitpunkten durchgeführt, um subklinische Abstoßungen, Rezidive der Grunderkrankung oder Calcineurin-Toxizität frühzeitig zu erkennen. In der Erwachsenenmedizin sind PB etabliert, bei Kindern ist die Evidenz jedoch sehr niedrig. Einzelne pädiatrische Studien zeigen, dass PB die Transplantatfunktion stabilisieren können⁽⁶²⁾ und die Komplikationsraten (vor allem Makrohämaturie) akzeptabel sind, ohne dass Transplantatverluste auftraten^(223,224). Der klinische Nutzen ist bei Kindern unklar, kann aber bei Hochrisikopatient:innen in spezialisierten Zentren erwogen werden. Empfehlungen basieren daher auf begrenzter Evidenz und Expertenkonsens.

14	Empfehlung	2025	Empfehlungsgrad
	a) Wir schlagen vor, bei Kindern und Jugendlichen nach einer ersten Nierentransplantation in ausgewählten Fällen, z. B. bei Patient:innen mit hohem immunologischem Risiko oder mit einer Grunderkrankung, die zu Rezidiven neigt, eine Protokollbiopsie in Betracht zu ziehen, sofern die lokalen Ressourcen und Fachkenntnisse eine sichere Durchführung ermöglichen.		2 ↑
	b) Wir schlagen vor, keine routinemäßige Durchführung von Protokollbiopsien bei allen pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen aufgrund der sehr niedrigen Qualität der Evidenz und des unklaren Verhältnisses zwischen Nutzen und Schaden durchzuführen.		2 ↓
Konsensusstärke 100 %			

Hintergrund

Dieses Kapitel untersucht, ob planmäßige Protokollbiopsien im Vergleich zu keiner oder nur indizierten Biopsie die Ergebnisse nach erster pädiatrischer Nierentransplantation verbessern. Protokollbiopsien sollen subklinische Veränderungen wie akute Abstoßung, Rezidive der Primärerkrankung oder Calcineurin-Toxizität frühzeitig erkennen. Während sie bei Erwachsenen etabliert sind, ist die Evidenz bei Kindern sehr begrenzt. Einzelne pädiatrische

Studien zeigen, dass Biopsien die Transplantatfunktion stabilisieren können⁽⁶⁰⁾, Komplikationen (vor allem Makrohämaturie) selten sind und kein Transplantatverlust auftrat, aber Sedierung, Vollnarkose und stationäre Überwachung die Umsetzung erschweren^(223,224). Ob der diagnostische Nutzen der Erwachsenenmedizin auf Kinder übertragbar ist, bleibt unklar.

Beschreibung der Evidenzbasis

Drei Kohortenstudien mit insgesamt 567 Teilnehmer:innen verglichen Protokollbiopsien mit keinen oder nur indizierten Biopsien^(60,223,224). Alle Studien wiesen ein hohes Biasrisiko auf, und die Evidenz bzgl. Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion und schweren unerwünschten Ereignissen war sehr niedrig.

7 dnDSAs

Einleitung

Dieses Kapitel untersucht wirksame und sichere Interventionen bei Kindern nach Nierentransplantation, die de novo Spender-spezifische Anti-HLA-Antikörper (dn-HLA-DSAs) entwickeln. Das Auftreten von dn-HLA-DSAs, das 2–35 % der Patient:innen betrifft⁽²²⁵⁾, erhöht das Risiko für antikörpervermittelte Abstoßung (ABMR) und Transplantatverlust⁽²¹⁾. Faktoren wie Alter, Re-Transplantation, HLA-Inkompatibilität, vorbestehende DSAs, CMV-Status und DSA-Merkmale beeinflussen das ABMR-Risiko⁽²¹⁾. Routinemäßige HLA-DNA-Screenings und Protokollbiopsien sind selten, erhöhen aber die Entdeckung subklinischer ABMR⁽²²⁶⁾. dn-HLA-DSAs persistieren meist und ihre Pathogenität hängt von MFI, Komplementbindung, HLA-Klasse und IgG-Subklasse ab⁽²²⁶⁾. Weniger invasive Tests wie zellfreie DNA oder Genexpressionsprofile könnten künftig helfen, ihre klinische Relevanz ist jedoch noch unklar⁽²²⁷⁾. Es gibt keine standardisierte Behandlung zur Entfernung von dn-HLA-DSAs ohne ABMR; bei ABMR wurden IVIG, Plasmapherese, Rituximab, Proteasom-Inhibitoren, Anti-CD38-Antikörper oder Komplementhemmung eingesetzt. Empfehlungen basieren auf Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit solcher Interventionen; bei fehlender Evidenz werden Expertenempfehlungen zur Überwachung (dn-HLA-DSAs, Biopsie, MFI-Grenzwerte) gegeben.

15	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen vor, den C1q-Komplementbindungsstatus in Kombination mit einem Anti-HLA-DNA-Screening und einer Allotransplantatbiopsie zur Stratifizierung individueller therapeutischer Interventionen bei ABMR bei Kindern nach Nierentransplantation zu verwenden.	2 ↑
Konsensstärke		

90 %

Hintergrund

De-novo-HLA-DSAs nach Nierentransplantation erhöhen das Risiko für ABMR und Transplantatverlust, treten aber nicht bei allen Patient:innen mit negativen Folgen auf. Die Identifizierung klinisch relevanter dn-HLA-DSAs ist schwierig. C1q-bindende dn-HLA-DSAs aktivieren das Komplementsystem und treten bei 14–64 % der DSA-positiven Patient:innen auf, die ein höheres Risiko für ABMR und Transplantatversagen haben⁽²²⁸⁾. Die Empfehlung stützt sich auf die Risikostratifizierung nach C1q-Bindung und die mögliche Wirksamkeit intensiver immunsuppressiver Maßnahmen wie IVIG, Rituximab, Plasmapherese oder Bortezomib.

Beschreibung der Evidenzbasis

Eine Kohortenstudie mit 233 Kindern untersuchte dn-HLA-DSAs und C1q-DSAs, die bei einigen Patient:innen trotz intensiver Therapie persistierten⁽²²⁹⁾. Alle 14 Transplantatverluste traten in der Gruppe mit persistierenden dn-HLA- und C1q-DSAs auf. Die Evidenz zur Risikostratifizierung anhand von C1q-dnDSAs bei Kindern nach Nierentransplantation ist jedoch sehr gering.

16	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Bei Nierentransplantationsempfänger:innen mit dn-HLA-DSAs, aber ohne Nierenfunktionsverschlechterung oder ABMR, wird eine präventive Behandlung mit (hochdosiertem) IVIG allein oder in Kombination mit Rituximab nicht vorgeschlagen.	2 ↓
Konsensstärke 93 %		

Hintergrund

Patient:innen mit dn-HLA-DSAs haben ein höheres Risiko für ABMR und Transplantatdysfunktion. Eine frühzeitige Behandlung mit IVIG, Plasmaaustausch und/oder Rituximab, auch bei subklinischer ABMR, verbessert das Transplantatüberleben⁽²³⁰⁾. Die Empfehlung stützt sich auf die Wirksamkeit einer präemptiven Therapie bei dn-HLA-DSAs ohne klinische Abstoßung oder Transplantatdysfunktion.

Beschreibung der Evidenzbasis

Es liegen keine Studien bei Kindern vor. Bei Erwachsenen zeigen ein RCT⁽²³¹⁾ und zwei Kohortenstudien^(253,254), dass IVIG ± Rituximab bei dn-HLA-DSAs ohne akute Transplantatfunktionsstörung oder Abstoßung untersucht wurde. Das Biasrisiko war hoch, und

die Evidenz bzgl. Transplantatfunktion, Abstoßung, Mortalität und Transplantatverlust ist sehr niedrig.

17	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen eine Kombinationstherapie aus IVIG und Rituximab mit oder ohne Plasmapherese für pädiatrische Nierentransplantatempfänger mit dn-HLA-DSAs und ABMR vor, um das Transplantatüberleben zu verlängern.	2 ↑
Konsensusstärke 80 %		

Hintergrund

Antikörpervermittelte Abstoßung (ABMR) ist die Hauptursache für Transplantatversagen bei Kindern, eine evidenzbasierte Therapie fehlt jedoch. Die Behandlung wird meist aus Erwachsenenstudien übernommen. Dn-HLA-DSAs sind entscheidend für ABMR und frühen Transplantatverlust. Zwei Studien prüfen aktuell Rituximab oder Bortezomib kombiniert mit IVIG und Plasmapherese. Der Expertenkonsens empfiehlt Optimierung der Basisimmunosuppression, Plasmapherese mit IVIG und Rituximab bei dn-HLA-DSAs plus ABMR. Die Empfehlung stützt sich auf die Wirksamkeit dieser Therapie bei Kindern mit dn-HLA-DSAs und ABMR.

Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden zwei kleine Kohortenstudien mit kritischem Biasrisiko identifiziert, die pädiatrische Nierentransplantatempfänger:innen mit dn-HLA-DSAs und ABMR untersuchten. Die erste verglich IVIG und Rituximab mit oder ohne Plasmapherese⁽²³⁴⁾, die zweite untersuchte antihumorale Therapien mit CNI-Umstellung und hochdosiertem Methylprednisolon⁽²³⁵⁾. Die Evidenz für die Wirksamkeit dieser Therapien hinsichtlich Transplantatverlust oder Transplantatfunktion ist sehr niedrig.

18	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Es kann keine Empfehlung zur Verwendung von Daratumumab (Anti-CD38-mAb) zur Behandlung von schwierigen Fällen von/resistenter cABMR abgegeben werden.	0
Konsensusstärke 37 %		

Hintergrund

CD38 ist ein auf Immun- und Plasmazellen exprimiertes Protein. Anti-CD38-Antikörper wie Daratumumab reduzieren Plasmazellen und mikrovaskuläre Entzündungen, wodurch sie dn-HLA-DSAs und ABMR beeinflussen können. Klinische Erfahrungen stammen bisher nur aus wenigen Fallberichten; experimentelle Studien zeigen, dass Daratumumab in Kombination mit Plerixafor DSAs reduziert⁽²³⁶⁾. Die Empfehlung stützt sich auf die Wirksamkeit von Daratumumab bei dn-HLA-DSAs in Verbindung mit ABMR.

Beschreibung der Evidenzbasis.

Ein Fallbericht beschreibt die Behandlung eines 15-jährigen Nierentransplantatempfängers mit dn-HLA-DSAs und erhöhtem Serumkreatinin durch Rituximab, Plasmapherese, Milzbestrahlung und Daratumumab. Die Evidenz zu Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion und akuter Abstoßung ist sehr niedrig.

19	Empfehlung	Empfehlungsgrad
a)	Bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen wird die Verwendung von Carfilzomib (Proteasom-Inhibitor) zur Behandlung von ABMR oder dn-HLA-DSAs aufgrund der damit verbundenen Nephrotoxizität nicht vorgeschlagen und muss sorgfältig abgewogen werden.	2 ↓
b)	Wir schlagen keine Eculizumab-Therapie für Nierentransplantationsempfänger mit dn-HLA-DSAs und cABMR vor.	2 ↓
Konsensusstärke 76 %		

Hintergrund

Proteasom-Inhibitoren wie Bortezomib und Carfilzomib töten besonders anfällige Plasmazellen ab und wurden zur Behandlung von ABMR eingesetzt, wobei Bortezomib schwerwiegende Nebenwirkungen hat. Carfilzomib wird derzeit in der Desensibilisierung bei Nierentransplantationskandidaten untersucht⁽²³⁷⁾. C1q-bindende DSAs sind mit ABMR und schlechterem Transplantatüberleben assoziiert, weshalb Komplementinhibitoren wie Eculizumab potenziell therapeutisch sind. Eculizumab reduziert frühe ABMR^(238,239), beeinflusst jedoch nicht das Langzeitergebnis. Die Empfehlung basiert auf der Wirksamkeit von Carfilzomib oder Eculizumab zur Behandlung von dn-HLA-DSAs in Kombination mit ABMR.

Beschreibung der Evidenzbasis

Eine Fallserie mit zwei pädiatrischen Nierentransplantationsempfängerinnen zeigte sehr geringe Evidenz für Carfilzomib bei dn-HLA-DSAs und ABMR⁽²⁴⁰⁾. In einer offenen RCT mit 15

erwachsenen Patient:innen wurde Eculizumab mit keiner Therapie verglichen⁽²⁴¹⁾; die Studie lieferte jedoch ebenfalls nur eine sehr niedrige Evidenz für klinische Endpunkte wie Mortalität, Transplantatverlust oder Transplantatfunktion.

20	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Eine Optimierung der Immunsuppression bei Patient:innen mit persistierenden dn-HLA-DSAs kann in Betracht gezogen werden.	0
Konsensstärke 90 %		

Hintergrund

Die Entwicklung von dn-HLA-DSAs nach einer Nierentransplantation erhöht das Risiko für ABMR und Transplantatversagen, besonders bei unzureichender Immunsuppression. Kinder bilden in den ersten zwei Jahren häufiger dn-HLA-DSAs als Erwachsene⁽²⁴²⁾. Prävention durch gute Organabstimmung, adäquate Immunsuppression und Therapietreue sowie frühzeitige Erkennung von dn-HLA-DSAs und ABMR ist entscheidend. Die Bedeutung isolierter dn-HLA-DSAs ohne ABMR ist unklar. Die Empfehlung basiert auf der Optimierung der Immunsuppression bei Auftreten von dn-HLA-DSAs.

Beschreibung der Evidenzbasis

Es wurden keine Studien bei Kindern gefunden. Eine RCT bei 198 erwachsenen Nierentransplantationsempfängern mit dn-HLA-DSAs verglich eine immunsuppressive Anpassung basierend auf dn-HLA-DNA-Spiegeln mit Standardversorgung^(243,244). Das Biasrisiko war hoch und die Evidenz zu Mortalität, Transplantatverlust, Transplantatfunktion, Infektionen, Malignomen und akuter Abstoßung war sehr niedrig.

21	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen eine regelmäßige und periodische Überwachung auf dn-HLA-DSAs bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen.	Experten-konsens
Konsensstärke 87 %		

22	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen die Durchführung einer Nierenbiopsie, wenn bei pädiatrischen Nierentransplantationsempfänger:innen ohne Nierenfunktionsstörung dauerhaft dn-HLA-DSAs festgestellt werden.	Experten-konsens
Konsensstärke 87 %		

Hintergrund

Bei Kindern wurde die kurzfristige Transplantatüberlebensrate verbessert, langfristig werden die Ergebnisse jedoch durch subklinische Abstoßungen beeinträchtigt⁽²⁴⁵⁾. De-novo-HLA-DSAs erhöhen das Risiko für chronische ABMR und Transplantatversagen. Eine akute ABMR sollte frühzeitig erkannt und behandelt werden, idealerweise per Nierenbiopsie. Protokollbiopsien oder DSA-Screenings sind selten; subklinische Abstoßungen treten im ersten Jahr bei 20–40 % der Kinder auf und sind mit langfristiger Nierenfunktionsminderung, IF/TA und dn-HLA-DSAs verbunden⁽²⁴⁶⁾. Überwachungsbiopsien sind aufwendig, daher werden zunehmend Biomarker wie serielle DSA-Kontrollen verwendet⁽²⁴⁷⁾. Die Empfehlung basiert auf einer Biopsie nach positivem dn-HLA-DSA-Screening.

Beschreibung der Evidenzbasis

Die Überwachung auf dn-HLA-DSAs war nicht Teil der systematischen Evidenzrecherche.

23	Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen die Vereinheitlichung der verwendeten MFI-Assays und der Cut-off-Werte für die Definition positiver dn-HLA-DSAs bei Nierentransplantationsempfänger:innen.	Experten-konsens
Konsensstärke 87 %		

Hintergrund

HLA-DSAs können eine ABMR auslösen und zu Transplantatdysfunktion oder -verlust führen, indem sie Komplement aktivieren, ADCC auslösen, NK-Zellen aktivieren oder direkt opsonisieren⁽²⁴⁸⁾. Zum Nachweis werden vor allem Luminex-Assays verwendet, die IgG-HLA-Antikörper gegen Klasse I und II erkennen. Der LSAB-Assay verbessert Sensitivität und Spezifität; die mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) gibt das Risiko einer ABMR an⁽²⁴⁹⁾. Unterschiede zwischen Herstellern bestehen: OL Labscreen erkennt niedrig intensive HLA-

DSAs besser, Lifecodes Immucor ist nicht direkt vergleichbar. Die Literatur basiert überwiegend auf OL-Tests.

Beschreibung der Evidenzbasis

Die Überwachung auf dn-HLA-DSAs war nicht Teil der systematischen Evidenzrecherche.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. 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 Syst Rev*. 2010 Jan 20;2010(1):CD003897. doi: 10.1002/14651858.CD003897.pub3. PMID: 20091551; PMCID: PMC7154335.
2. Hellemans R, Bosmans JL, Abramowicz D. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant*. 2017 Jan;17(1):22-27. doi: 10.1111/ajt.13884. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27223882; PMCID: PMC5215533.
3. Höcker B, Kovarik JM, Daniel V, Opelz G, Fehrenbach H, Holder M, Hoppe B, Hoyer P, Jungraithmayr TC, Köpf-Shakib S, Laube GF, Müller-Wiefel DE, Offner G, Plank C, Schröder M, Weber LT, Zimmerhackl LB, Tönshoff B. Pharmacokinetics and immunodynamics of basiliximab in pediatric renal transplant recipients on mycophenolate mofetil comedication. *Transplantation*. 2008 Nov 15;86(9):1234-40. doi: 10.1097/TP.0b013e318188ae18. PMID: 19005405.
4. Grenda R, Watson A, Trompeter R, Tönshoff B, Jaray J, Fitzpatrick M, Murer L, Vondrak K, Maxwell H, Van Damme-Lombaerts R, Loirat C, Mor E, Cochat P, Milford DV, Brown M, Webb NJA. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J Transplant*. 2010 Apr;10(4):828-836. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03047.x. PMID: 20420639.
5. 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 Nov 15;86(9):1241-8. doi: 10.1097/TP.0b013e318188af15. PMID: 19005406.
6. Webb NJ, Prokurat S, Vondrak K, Watson AR, Hughes DA, Marks SD, Moghal NE, Fitzpatrick MM, Milford DV, Saleem MA, Jones CA, Friman S, Van Damme-Lombaerts R, Janssen F, Hamer C, Rhodes S. Multicentre prospective randomised trial of tacrolimus, azathioprine and prednisolone with or without basiliximab: two-year follow-up data. *Pediatr Nephrol*. 2009 Jan;24(1):177-82. doi: 10.1007/s00467-008-0931-x. Epub 2008 Aug 8. PMID: 18688657.
7. Shemshadi M, Hoseini R, Zareh R, Otukesh H. Use of Basiliximab with the Standard Immunosuppressive Protocol in Pediatric Renal Transplantation: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Organ Transplant Med*. 2020;11(1):8-14. PMID: 33324473; PMCID: PMC7724772.
8. Duzova A, Buyan N, Bakkaloglu M, Dalgic A, Soylemezoglu O, Besbas N, Bakkaloglu A. Triple immunosuppression with or without basiliximab in pediatric renal transplantation: acute rejection rates at one year. *Transplant Proc*. 2003 Dec;35(8):2878-80. doi: 10.1016/j.transproceed.2003.10.087. PMID: 14697926.
9. Michael M, Minard CG, Kale AS, Brewer ED. Outcomes of two-drug maintenance immunosuppression for pediatric renal transplantation: 10-yr follow-up in a single center. *Pediatr Transplant*. 2016 Feb;20(1):49-58. doi: 10.1111/petr.12627. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26916966.
10. Baron PW, Ojogho ON, Yorgin P, Sahney S, Cutler D, Ben-Youssef R, Baqai W, Weissman J, Franco E, Zuppan C, Concepcion W. Comparison of outcomes with low-dose anti-thymocyte globulin, basiliximab or no induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a retrospective study. *Pediatr Transplant*. 2008 Feb;12(1):32-9. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00764.x. PMID: 18186886.
11. Ojogho O, Sahney S, Cutler D, Baron PW, Abdelhalim FM, James S, Zuppan C, Franco E, Concepcion W. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation: non-induction vs. induction with basiliximab. *Pediatr Transplant*. 2005 Feb;9(1):80-3. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00267.x. PMID: 15667617.
12. Mincham CM, Wong G, Teixeira-Pinto A, Kennedy S, Alexander S, Larkins N, Lim WH. Induction Therapy, Rejection, and Graft Outcomes in Pediatric and Adolescent Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017 Sep;101(9):2146-2151. doi: 10.1097/TP.0000000000001577. PMID: 28832451.
13. Sharifian M, Arad B, Simfroosh N, Basiri A, Otukesh H, Esfandiar N. Effects of interleukin 2 receptor blockers on patient and graft survival in renal-transplanted children. *Nephrourol Mon*. 2014 Jul 5;6(4):e18641. doi: 10.5812/numonthly.18641. PMID: 25695021; PMCID: PMC4317716.
14. Brunkhorst LC, Fichtner A, Höcker B, Burmeister G, Ahlenstiel-Grunow T, Krupka K, Bald M, Zapf A, Tönshoff B, Pape L. Efficacy and Safety of an Everolimus- vs. a Mycophenolate Mofetil-Based Regimen in Pediatric Renal Transplant Recipients. *PLoS One*. 2015 Sep 25;10(9):e0135439. doi: 10.1371/journal.pone.0135439. PMID: 26407177; PMCID: PMC4583261.
15. 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. *Am J Transplant*. 2006 Jul;6(7):1666-72. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01367.x. PMID: 16827869.
16. Sampaio MS, Poommipanit N, Kuo HT, Reddy PN, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S. Induction therapy in pediatric kidney transplant recipients discharged with a triple drug immunosuppressive regimen. *Pediatr Transplant*. 2010 Sep 1;14(6):770-8. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01335.x. Epub 2010 May 3. PMID: 20477974.
 17. Billing H, Burmeister G, Plotnicki L, Ahlenstiel T, Fichtner A, Sander A, Höcker B, Tönshoff B, Pape L. Longitudinal growth on an everolimus- versus an MMF-based steroid-free immunosuppressive regimen in paediatric renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2013 Sep;26(9):903-9. doi: 10.1111/tri.12148. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23865768.
 18. Moudgil A, Martz K, Stablein DM, Puliya DP. Variables affecting estimated glomerular filtration rate after renal transplantation in children: a NAPRTCS data analysis. *Pediatr Transplant*. 2010 Mar;14(2):288-94. doi: 10.1111/j.1399-3046.2009.01222.x. Epub 2009 Aug 3. PMID: 19686443.
 19. Pape L, Strehlau J, Henne T, Latta K, Nashan B, Ehrich JH, Klempnauer J, Offner G. Single centre experience with basiliximab in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Feb;17(2):276-80. doi: 10.1093/ndt/17.2.276. PMID: 11812879.
 20. Martinez-Mier G, Enriquez-De Los Santos H, Méndez-López MT, Avila-Pardo SF, Budar-Fernandez LF, Gonzalez-Velazquez F. Rejection is a strong graft survival predictor in live donor pediatric renal transplantation using cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids: 5-year outcomes in a single Mexican center. *Transplant Proc*. 2013 May;45(4):1442-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.044. PMID: 23726592.
 21. Fichtner A, Gauché L, Süsal C, Tran TH, Waldherr R, Krupka K, Guzzo I, Carraro A, Oh J, Zirngibl M, Weitz M, König J, Büscher A, Berta L, Simon T, Awan A, Rusai K, Topaloglu R, Peruzzi L, Printza N, Kim JJ, Weber LT, Melk A, Pape L, Rieger S, Patry C, Höcker B, Tönshoff B; CERTAIN study group. Incidence, risk factors, management strategies, and outcomes of antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplant recipients-a multicenter analysis of the Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative (CERTAIN). *Pediatr Nephrol*. 2025 Feb;40(2):491-503. doi: 10.1007/s00467-024-06487-2. Epub 2024 Sep 16. PMID: 39283519; PMCID: PMC11666708.
 22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x. PMID: 19845597.
 23. Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, Lang P, Civati G, Touraine JL, Squifflet JP, Vialtel P, Abramowicz D, Mourad G, Wolf P, Cassuto E, Moulin B, Rife G, Pruna A, Merville P, Mignon F, Legendre C, Le Pogamp P, Lebranchu Y, Toupance O, Hurault De Ligny B, Touchard G, Olmer M, Purgus R, Pouteil-Noble C, Glotz D, Bourbigot B, Leski M, Wauters JP, Kessler M. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003 Mar 27;75(6):844-51. doi: 10.1097/01.TP.0000056635.59888.EF. PMID: 12660513.
 24. Sureshkumar KK, Thai NL, Hussain SM, Ko TY, Marcus RJ. Influence of induction modality on the outcome of deceased donor kidney transplant recipients discharged on steroid-free maintenance immunosuppression. *Transplantation*. 2012 Apr 27;93(8):799-805. doi: 10.1097/TP.0b013e3182472898. PMID: 22290269.
 25. Mota C, Martins L, Costa T, Dias L, Almeida M, Santos J, Faria MS, Henriques AC, Almeida R. Nineteen years of experience utilizing anti-T-Lymphocyte globulin induction in pediatric kidney transplantation. *Ann Transplant*. 2010 Oct-Dec;15(4):84-91. PMID: 21183882.
 26. Puliya DP, Stablein DM, Dharnidharka VR. Younger age and antibody induction increase the risk for infection in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS report. *Am J Transplant*. 2007 Mar;7(3):662-6. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01675.x. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17250558.
 27. 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 Technol Assess*. 2016 Aug;20(62):1-594. doi: 10.3310/hta20620. PMID: 27578428; PMCID: PMC5018688.
 28. Cransberg K, Marlies Cornelissen EA, Davin JC, Van Hoeck KJ, Lilien MR, Stijnen T, Nauta J. Improved outcome of pediatric kidney transplantations in the Netherlands -- effect of the introduction of mycophenolate mofetil? *Pediatr Transplant*. 2005 Feb;9(1):104-11. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00271.x. PMID: 15667622.

29. Almasi-Hashiani A, Rajaeefard A, Hassanzade J, Salahi H, Mehrabani D, Khedmati E. Graft survival rate in pediatric renal transplantation: a single center experience. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2012;28(5):9.
30. Jungraithmayr TC, Wiesmayr S, Staskewitz A, Kirste G, Bulla M, Fehrenbach H, Dippell J, Greiner C, Griebel M, Helmchen U, Klaus G, Leichter HE, Mihatsch MJ, Michalk DV, Misselwitz J, Plank C, Tönshoff B, Weber LT, Zimmerhackl LB; German Pediatric Renal Transplantation Study Group. Five-year outcome in pediatric patients with mycophenolate mofetil-based renal transplantation. *Transplantation*. 2007 Apr 15;83(7):900-5. doi: 10.1097/01.tp.0000258587.70166.87. PMID: 17460560.
31. Velez C, Zuluaga G, Ocampo C, Aristizabal A, Serna LM, Serrano Gayubo AK, Florez JA, Zuleta JJ, Vanegas Ruiz JJ. Clinical description and evolution of renal transplant pediatric patients treated with alemtuzumab. *Transplant Proc*. 2011 Nov;43(9):3350-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.09.101. PMID: 22099794.
32. Ojogho ON, Sahney S, Cutler D, Baron PW, Abdelhalim FM, Hasan SM, Concepcion W. Mycophenolate mofetil without antibody induction in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc*. 2002 Aug;34(5):1953-4. doi: 10.1016/s0041-1345(02)03135-4. PMID: 12176641.
33. Garcia CD, Schneider L, Barros VR, Guimarães PC, Garcia VD. Pediatric renal transplantation under tacrolimus or cyclosporine immunosuppression and basiliximab induction. *Transplant Proc*. 2002 Nov;34(7):2533-4. doi: 10.1016/s0041-1345(02)03475-9. PMID: 12431513.
34. Staskewitz A, Kirste G, Tönshoff B, Weber LT, Böswald M, Burghard R, Helmchen U, Brandis M, Zimmerhackl LB. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy: results after 12 months of treatment. German Pediatric Renal Transplantation Study Group. *Transplantation*. 2001 Mar 15;71(5):638-44. doi: 10.1097/00007890-200103150-00010. PMID: 11292293.
35. Jungraithmayr T, Staskewitz A, Kirste G, Böswald M, Bulla M, Burghard R, Dippell J, Greiner C, Helmchen U, Klare B, Klaus G, Leichter HE, Mihatsch MJ, Michalk DV, Misselwitz J, Plank C, Quersfeld U, Weber LT, Wiesel M, Tönshoff B, Zimmerhackl LB; German Pediatric Renal Transplantation Study Group. Pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil-based immunosuppression without induction: results after three years. *Transplantation*. 2003 Feb 27;75(4):454-61. doi: 10.1097/01.TP.0000045748.95874.64. PMID: 12605109.
36. Otukesh H, Sharifian M, Basiri A, Simfroosh N, Hoseini R, Sedigh N, Golnari P, Rezai M, Fereshtenejad M. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc*. 2005 Sep;37(7):3012-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.08.030. PMID: 16213289.
37. Filler G, Webb NJ, Milford DV, Watson AR, Gellermann J, Tyden G, Grenda R, Vondrak K, Hughes D, Offner G, Griebel M, Brekke IB, McGraw M, Balzar E, Friman S, Trompeter R. Four-year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs. cyclosporin microemulsion. *Pediatr Transplant*. 2005 Aug;9(4):498-503. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00334.x. PMID: 16048603.
38. Trompeter R, Filler G, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, Grenda R, Janda J, Hughes D, Ehrich JH, Klare B, Zucchello G, Bjorn Brekke I, McGraw M, Perner F, Ghio L, Balzar E, Friman S, Gusmano R, Stolpe J. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2002 Mar;17(3):141-9. doi: 10.1007/s00467-001-0795-9. PMID: 11956848.
39. Filler G, Trompeter R, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, Grenda R, Janda J, Hughes D, Offner G, Klare B, Zucchello G, Brekke IB, McGraw M, Perner F, Ghio L, Balzar E, Friman S, Gusmano R, Stolpe J. One-year glomerular filtration rate predicts graft survival in pediatric renal recipients: a randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion. *Transplant Proc*. 2002 Aug;34(5):1935-8. doi: 10.1016/s0041-1345(02)03128-7. PMID: 12176634.
40. Kizilbash SJ, Rheault MN, Bangdiwala A, Matas A, Chinnakotla S, Chavers BM. Infection rates in tacrolimus versus cyclosporine-treated pediatric kidney transplant recipients on a rapid discontinuation of prednisone protocol: 1-year analysis. *Pediatr Transplant*. 2017 Jun;21(4):10.1111/petr.12919. doi: 10.1111/petr.12919. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28371243; PMCID: PMC5423828.
41. Neu AM, Ho PL, Fine RN, Furth SL, Fivush BA. Tacrolimus vs. cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS study. *Pediatr Transplant*. 2003 Jun;7(3):217-22. doi: 10.1034/j.1399-3046.2003.00079.x. PMID: 12756047.
42. Höcker B, van Gelder T, Martin-Govantes J, Machado P, Tedesco H, Rubik J, Dehennault M, Garcia Meseguer C, Tönshoff B; FDCC Study Group. Comparison of MMF efficacy and safety in paediatric vs. adult renal transplantation: subgroup analysis of the randomised, multicentre FDCC trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Mar;26(3):1073-9. doi: 10.1093/ndt/gfq450. Epub 2010 Jul 28. PMID: 20670958.
43. Lancia P, Aurich B, Ha P, Maisin A, Baudouin V, Jacqz-Aigrain E. Adverse Events under Tacrolimus and Cyclosporine in the First 3 Years Post-Renal Transplantation in Children. *Clin Drug Investig*. 2018 Feb;38(2):157-171. doi: 10.1007/s40261-017-0594-0. PMID: 29236209.

44. Aoun B, Decramer S, Vitkevici R, Wannous H, Bandin F, Azema C, Callard P, Brocheriou I, Ulinski T. Protocol biopsies in pediatric renal transplant recipients on cyclosporine versus tacrolimus-based immunosuppression. *Pediatr Nephrol*. 2013 Mar;28(3):493-8. doi: 10.1007/s00467-012-2330-6. Epub 2012 Oct 31. PMID: 23111894.
45. Mericq V, Salas P, Pinto V, Cano F, Reyes L, Brown K, Gonzalez M, Michea L, Delgado I, Delucchi A. Steroid withdrawal in pediatric kidney transplant allows better growth, lipids and body composition: a randomized controlled trial. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(2):88-96. doi: 10.1159/000347024. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23429258.
46. Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, McDonald R, Harmon W, Kershaw D, Vehaskari VM, Kamil E, Baluarte HJ, Warady B, Tang L, Liu J, Li L, Naesens M, Sigdel T, Waskerwitz J, Salvatierra O. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up. *Am J Transplant*. 2012 Oct;12(10):2719-29. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04145.x. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22694755; PMCID: PMC3681527.
47. Riad S, Jackson S, Chinnakotla S, Verghese P. Primary pediatric deceased-donor kidney transplant recipients outcomes by immunosuppression induction received in the United States. *Pediatr Transplant*. 2021 Aug;25(5):e13928. doi: 10.1111/petr.13928. Epub 2020 Dec 12. PMID: 33314638.
48. Delucchi A, Valenzuela M, Lillo AM, Guerrero JL, Cano F, Azocar M, Zambrano P, Salas P, Pinto V, Ferrario M, Rodríguez J, Cavada G. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant: five years of follow-up. *Pediatr Nephrol*. 2011 Dec;26(12):2235-44. doi: 10.1007/s00467-011-1934-6. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21695450.
49. Nehus E, Goebel J, Abraham E. Outcomes of steroid-avoidance protocols in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012 Dec;12(12):3441-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04278.x. Epub 2012 Sep 20. PMID: 22994143.
50. Delucchi B A, Valenzuela A M, Ferrario B M, Lillo D AM, Guerrero G JL, Rodríguez S E, Cano Sch F, Cavada Ch G, Godoy L J, Rodríguez H J, González G G, Buckel B E, Contreras M L. Retiro precoz de esteroides en la inmunosupresión del trasplante renal pediátrico [Early steroid withdrawal in pediatric renal transplantation]. *Rev Med Chil*. 2006 Nov;134(11):1393-401. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872006001100006. Epub 2007 Jan 2. PMID: 17277852.
51. Weaver DJ Jr, Selewski D, Janjua H, Iorember F. Improved cardiovascular risk factors in pediatric renal transplant recipients on steroid avoidance immunosuppression: A study of the Midwest Pediatric Nephrology Consortium. *Pediatr Transplant*. 2016 Feb;20(1):59-67. doi: 10.1111/petr.12633. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26585354.
52. Li L, Weintraub L, Concepcion W, Martin JP, Miller K, Salvatierra O, Sarwal MM. Potential influence of tacrolimus and steroid avoidance on early graft function in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008 Sep;12(6):701-7. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00884.x. Epub 2007 Dec 26. PMID: 18179640.
53. Verghese PS, Chinnakotla S, Berglund D, Matas AJ, Chavers B. Re-hospitalization after pediatric kidney transplant: A single-center study. *Pediatr Transplant*. 2020 Aug;24(5):e13717. doi: 10.1111/petr.13717. Epub 2020 May 24. PMID: 32447837.
54. Bhakta N, Marik J, Malekzadeh M, Gjertson D, Ettenger R. Can pediatric steroid-free renal transplantation improve growth and metabolic complications? *Pediatr Transplant*. 2008 Dec;12(8):854-61. doi: 10.1111/j.1399-3046.2008.00928.x. Epub 2008 May 14. PMID: 18482211.
55. Mosaad AM, Hamdy AF, Hassan NM, Donia AF, Gheith O, Salem Mel-S, El-Shahawy el-ML, Bakr MA, Ghoneim MA. Evaluation of growth in low-body-weight kidney transplant Egyptian children: 25-year experience. *J Nephrol*. 2012 May-Jun;25(3):363-72. doi: 10.5301/jn.5000012. PMID: 22081295.
56. Naesens M, Salvatierra O, Benfield M, Ettenger RB, Dharnidharka V, Harmon W, Mathias R, Sarwal MM; SNS01-NIH-CCTPT Multicenter Trial. Subclinical inflammation and chronic renal allograft injury in a randomized trial on steroid avoidance in pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2012 Oct;12(10):2730-43. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04144.x. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22694733; PMCID: PMC3459071.
57. Nehus EJ, Liu C, Lu B, Macaluso M, Kim MO. Graft survival of pediatric kidney transplant recipients selected for de novo steroid avoidance-a propensity score-matched study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Aug 1;32(8):1424-1431. doi: 10.1093/ndt/gfx193. PMID: 28810723; PMCID: PMC6251591.
58. Webb NJ, Douglas SE, Rajai A, Roberts SA, Grenda R, Marks SD, Watson AR, Fitzpatrick M, Vondrak K, Maxwell H, Jaray J, Van Damme-Lombaerts R, Milford DV, Godefroid N, Cochat P, Ognjanovic M, Murer L, McCulloch M, Tönshoff B. Corticosteroid-free Kidney Transplantation Improves Growth: 2-Year Follow-up of the TWIST Randomized Controlled Trial. *Transplantation*. 2015 Jun;99(6):1178-85. doi: 10.1097/TP.0000000000000498. PMID: 25539467.

59. Tönshoff B, Tedesco-Silva H, Ettenger R, Christian M, Bjerre A, Dello Strologo L, Marks SD, Pape L, Veldandi U, Lopez P, Cousin M, Pandey P, Meier M. Three-year outcomes from the CRADLE study in de novo pediatric kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced tacrolimus and early steroid withdrawal. *Am J Transplant*. 2021 Jan;21(1):123-137. doi: 10.1111/ajt.16005. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32406111.
60. Höcker B, Zencke S, Pape L, Krupka K, Köster L, Fichtner A, Dello Strologo L, Guzzo I, Topaloglu R, Kranz B, König J, Bald M, Webb NJ, Noyan A, Dursun H, Marks S, Ozcakar ZB, Thiel F, Billing H, Pohl M, Fehrenbach H, Schnitzler P, Bruckner T, Ahlenstiel-Grunow T, Tönshoff B. Impact of Everolimus and Low-Dose Cyclosporin on Cytomegalovirus Replication and Disease in Pediatric Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2016 Mar;16(3):921-9. doi: 10.1111/ajt.13649. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26613840.
61. Tönshoff B, Ettenger R, Dello Strologo L, Marks SD, Pape L, Tedesco-Silva H Jr, Bjerre A, Christian M, Meier M, Martzloff ED, Rauer B, Ng J, Lopez P. Early conversion of pediatric kidney transplant patients to everolimus with reduced tacrolimus and steroid elimination: Results of a randomized trial. *Am J Transplant*. 2019 Mar;19(3):811-822. doi: 10.1111/ajt.15081. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30125462.
62. Kanzelmeyer NK, Ahlenstiel T, Drube J, Froede K, Kreuzer M, Broecker V, Ehrich JH, Melk A, Pape L. Protocol biopsy-driven interventions after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2010 Dec;14(8):1012-8. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01399.x. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20846241.
63. Montero 2020 Montero N, Quero M, Melilli E, Pérez-Sáez MJ, Redondo-Pachón D, Bestard O, Crespo M, Cruzado JM, Pascual J. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Combined With Calcineurin Inhibitors as Initial Immunosuppression in Renal Transplantation: A Meta-analysis. *Transplantation*. 2019 Oct;103(10):2031-2056. doi: 10.1097/TP.0000000000002769. PMID: 31343574.
64. Höcker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, Pohl M, Zimmering M, Fründ S, Klaus G, Wühl E, Tönshoff B. Improved growth and cardiovascular risk after late steroid withdrawal: 2-year results of a prospective, randomised trial in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb;25(2):617-24. doi: 10.1093/ndt/gfp506. Epub 2009 Sep 30. PMID: 19793929.
65. Benfield MR, Bartosh S, Ikle D, Warshaw B, Bridges N, Morrison Y, Harmon W. A randomized double-blind, placebo controlled trial of steroid withdrawal after pediatric renal transplantation. *Am J Transplant*. 2010 Jan;10(1):81-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02767.x. Epub 2009 Jul 28. PMID: 19663893.
66. McDonald RA, Smith JM, Ho M, Lindblad R, Ikle D, Grimm P, Wyatt R, Arar M, Liereman D, Bridges N, Harmon W; CCTPT Study Group. Incidence of PTLN in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids. *Am J Transplant*. 2008 May;8(5):984-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02167.x. PMID: 18416737.
67. Höcker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, Pohl M, Zimmering M, Fründ S, Klaus G, Wühl E, Tönshoff B. Prospective, randomized trial on late steroid withdrawal in pediatric renal transplant recipients under cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2009 Mar 27;87(6):934-41. doi: 10.1097/TP.0b013e31819b6d4a. PMID: 19300199.
68. Chakrabarti P, Wong HY, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Ellis D, Lombardozzi-Lane S, Hakala TR, Fung JJ, Simmons RL, Starzl TE, Shapiro R. Outcome after steroid withdrawal in pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 2000 Sep 15;70(5):760-4. doi: 10.1097/00007890-200009150-00008. PMID: 11003353; PMCID: PMC2975479.
69. Ellis D. Growth and renal function after steroid-free tacrolimus-based immunosuppression in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol*. 2000 Jul;14(7):689-94. doi: 10.1007/s004670000335. PMID: 10912544.
70. Laube GF, Falger J, Kemper MJ, Zingg-Schenk A, Neuhaus TJ. Selective late steroid withdrawal after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2007 Nov;22(11):1947-52. doi: 10.1007/s00467-007-0576-1. Epub 2007 Sep 14. PMID: 17874140.
71. Höcker B, John U, Plank C, Wühl E, Weber LT, Misselwitz J, Rascher W, Mehls O, Tönshoff B. Successful withdrawal of steroids in pediatric renal transplant recipients receiving cyclosporine A and mycophenolate mofetil treatment: results after four years. *Transplantation*. 2004 Jul 27;78(2):228-34. doi: 10.1097/01.tp.0000133536.83756.1f. PMID: 15280683.
72. Blydt-Hansen TD, Gibson IW, Birk PE. Histological progression of chronic renal allograft injury comparing sirolimus and mycophenolate mofetil-based protocols. A single-center, prospective, randomized, controlled study. *Pediatr Transplant*. 2010 Nov;14(7):909-18. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01374.x. Epub 2010 Sep 29. PMID: 20880093.
73. Ahlenstiel-Grunow T, Liu X, Schild R, Oh J, Taylan C, Weber LT, Staude H, Verboom M, Schröder C, Sabau R, Großhennig A, Pape L. Steering Transplant Immunosuppression by Measuring Virus-Specific T Cell Levels: The Randomized, Controlled IVIST Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Feb;32(2):502-516. doi: 10.1681/ASN.2020050645. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33323473; PMCID: PMC8054884.

74. Trompeter R, Fitzpatrick M, Hutchinson C, Johnston A. Longitudinal evaluation of the pharmacokinetics of cyclosporin microemulsion (Neoral) in pediatric renal transplant recipients and assessment of C2 level as a marker for absorption. *Pediatr Transplant*. 2003 Aug;7(4):282-8. doi: 10.1034/j.1399-3046.2003.00077.x. PMID: 12890006.
75. Vester U, Kranz B, Offner G, Nadalin S, Paul A, Broelsch CE, Hoyer PE. Absorption phase cyclosporine (C(2h)) monitoring in the first weeks after pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2004 Nov;19(11):1273-7. doi: 10.1007/s00467-004-1617-7. PMID: 15365805.
76. Pape L, Lehnhardt A, Latta K, Ehrich JH, Offner G. Cyclosporin A monitoring by 2-h levels: preliminary target levels in stable pediatric kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2003 Dec;17(6):546-8. doi: 10.1046/j.1399-0012.2003.00107.x. PMID: 14756272.
77. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation*. 1999 Jul 15;68(1):55-62. doi: 10.1097/00007890-199907150-00011. PMID: 10428267.
78. Weber LT, Armstrong VW, Shipkova M, Feneberg R, Wiesel M, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B; Members of the German Study Group on Pediatric Renal Transplantation. Cyclosporin A absorption profiles in pediatric renal transplant recipients predict the risk of acute rejection. *Ther Drug Monit*. 2004 Aug;26(4):415-24. doi: 10.1097/00007691-200408000-00012. PMID: 15257072.
79. Oellerich M, Armstrong VW, Streit F, Weber L, Tönshoff B. Immunosuppressive drug monitoring of sirolimus and cyclosporine in pediatric patients. *Clin Biochem*. 2004 Jun;37(6):424-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.04.001. PMID: 15183289.
80. Filler G, Feber J, Lepage N, Weiler G, Mai I. Universal approach to pharmacokinetic monitoring of immunosuppressive agents in children. *Pediatr Transplant*. 2002 Oct;6(5):411-8. doi: 10.1034/j.1399-3046.2002.02039.x. PMID: 12390429.
81. Pape L. State-of-the-art immunosuppression protocols for pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2019 Feb;34(2):187-194. doi: 10.1007/s00467-017-3826-x. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29067527.
82. Tönshoff B. Immunosuppressive therapy post-transplantation in children: what the clinician needs to know. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Feb;16(2):139-154. doi: 10.1080/1744666X.2020.1714437. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31952458.
83. Lee MN, Butani L. Improved pharmacokinetic monitoring of tacrolimus exposure after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2007 Jun;11(4):388-93. doi: 10.1111/j.1399-3046.2006.00618.x. PMID: 17493218.
84. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, Lemaitre F, Marquet P, Seger C, Shipkova M, Vinks A, Wallemacq P, Wieland E, Woillard JB, Barten MJ, Budde K, Colom H, Dieterlen MT, Elens L, Johnson-Davis KL, Kunicki PK, MacPhee I, Masuda S, Mathew BS, Millán O, Mizuno T, Moes DAR, Monchaud C, Noceti O, Pawinski T, Picard N, van Schaik R, Sommerer C, Vetthe NT, de Winter B, Christians U, Bergan S. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit*. 2019 Jun;41(3):261-307. doi: 10.1097/FTD.0000000000000640. PMID: 31045868.
85. Scholten EM, Cremers SC, Schoemaker RC, Rowshani AT, van Kan EJ, den Hartigh J, Paul LC, de Fijter JW. AUC-guided dosing of tacrolimus prevents progressive systemic overexposure in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2005 Jun;67(6):2440-7. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00352.x. PMID: 15882290.
86. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, Kuypers D, Le Meur Y, Marquet P, Oellerich M, Thervet E, Toenshoff B, Undre N, Weber LT, Westley IS, Mourad M. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. 2009 Apr;31(2):139-52. doi: 10.1097/FTD.0b013e318198d092. PMID: 19177031.
87. Montini G, Ujka F, Varagnolo C, Ghio L, Ginevri F, Murer L, Thafam BS, Carasi C, Zacchello G, Plebani M. The pharmacokinetics and immunosuppressive response of tacrolimus in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2006 May;21(5):719-24. doi: 10.1007/s00467-006-0014-9. Epub 2006 Mar 21. PMID: 16550361.
88. Marquet P, Cros F, Micallef L, Jacqz-Aigrain E, Woillard JB, Monchaud C, Saint-Marcoux F, Debord J. Tacrolimus Bayesian Dose Adjustment in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Ther Drug Monit*. 2021 Aug 1;43(4):472-480. doi: 10.1097/FTD.0000000000000828. PMID: 33149055.
89. Chua A, Cramer C, Moudgil A, Martz K, Smith J, Blydt-Hansen T, Neu A, Dharnidharka VR; NAPRTCS investigators. Kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks over 30 years: The 2018 report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant*. 2019 Dec;23(8):e13597. doi: 10.1111/petr.13597. Epub 2019 Oct 27. PMID: 31657095.

90. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, Lohmus A, Sommerer C, Hartmann A, Le Meur Y, Oellerich M, Holt DW, Tönshoff B, Keown P, Campbell S, Mamelok RD. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation*. 2008 Oct 27;86(8):1043-51. doi: 10.1097/TP.0b013e318186f98a. PMID: 18946341.
91. Labriffe M, Micallef L, Woillard JB, Monchaud C, Saint-Marcoux F, Debord J, Marquet P. Mycophenolate Mofetil Dose Adjustment in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Ther Drug Monit*. 2023 Oct 1;45(5):591-598. doi: 10.1097/FTD.0000000000001087. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36823705.
92. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant*. 1996 Feb;10(1 Pt 2):77-84. PMID: 8680053.
93. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000 May;47(2-3):85-118. doi: 10.1016/s0162-3109(00)00188-0. PMID: 10878285.
94. Eugui EM, Allison AC. Immunosuppressive activity of mycophenolate mofetil. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Jun 23;685:309-29. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb35881.x. PMID: 8363235.
95. Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan R, Goldberg L, Bloom R, Brayman KL. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *Am J Transplant*. 2003 May;3(5):534-42. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00079.x. PMID: 12752309.
96. van Gelder T, Tedesco Silva H, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Arns W, Souillou JP, Kanellis J, Zelvy A, Ekberg H, Holzer H, Rostaing L, Mamelok RD. Renal transplant patients at high risk of acute rejection benefit from adequate exposure to mycophenolic acid. *Transplantation*. 2010 Mar 15;89(5):595-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ca7d84. PMID: 20124953.
97. Daher Abdi Z, Prémaud A, Essig M, Alain S, Munteanu E, Garnier F, Le Meur Y, Marquet P, Rousseau A. Exposure to mycophenolic acid better predicts immunosuppressive efficacy than exposure to calcineurin inhibitors in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Oct;96(4):508-15. doi: 10.1038/clpt.2014.140. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24968086.
98. Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, Etienne I, Westeel PF, Hurault de Ligny B, Rostaing L, Thervet E, Szelag JC, Rérolle JP, Rousseau A, Touchard G, Marquet P. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Nov;7(11):2496-503. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01983.x. Epub 2007 Oct 1. PMID: 17908276.
99. Metz DK, Holford N, Kausman JY, Walker A, Cranswick N, Staatz CE, Barraclough KA, Ierino F. Optimizing Mycophenolic Acid Exposure in Kidney Transplant Recipients: Time for Target Concentration Intervention. *Transplantation*. 2019 Oct;103(10):2012-2030. doi: 10.1097/TP.0000000000002762. Erratum in: *Transplantation*. 2019 Nov;103(11):e390. doi: 10.1097/TP.0000000000003001. PMID: 31584924; PMCID: PMC6756255.
100. Gaston RS, Kaplan B, Shah T, Cibrik D, Shaw LM, Angelis M, Mulgaonkar S, Meier-Kriesche HU, Patel D, Bloom RD. Fixed- or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard- or reduced-dose calcineurin inhibitors: the Optcept trial. *Am J Transplant*. 2009 Jul;9(7):1607-19. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02668.x. Epub 2009 May 20. PMID: 19459794.
101. van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, Weimar W, de Fijter JW, Squifflet JP, Hené RJ, Verpooten GA, Navarro MT, Hale MD, Nicholls AJ. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 1999 Jul 27;68(2):261-6. doi: 10.1097/00007890-199907270-00018. PMID: 10440399.
102. Borrows R, Chusney G, Loucaidou M, James A, Lee J, Tromp JV, Owen J, Cairns T, Griffith M, Hakim N, McLean A, Palmer A, Papalois V, Taube D. Mycophenolic acid 12-h trough level monitoring in renal transplantation: association with acute rejection and toxicity. *Am J Transplant*. 2006 Jan;6(1):121-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01151.x. PMID: 16433766.
103. Mourad M, Malaise J, Chaib Eddour D, De Meyer M, König J, Schepers R, Squifflet JP, Wallemacq P. Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Clin Chem*. 2001 Jan;47(1):88-94. PMID: 11148182.
104. Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, de Loo H, Halewijck E, Dekens M, Vanrenterghem Y. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clin Ther*. 2008 Apr;30(4):673-83. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.04.014. PMID: 18498916.
105. Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, Tönshoff B, Holt DW, Chapman J, Gelder Tv; Transplantation Society (TTS) Consensus Group on TDM of MPA. Consensus report on

- therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;5(2):341-58. doi: 10.2215/CJN.07111009. Epub 2010 Jan 7. PMID: 20056756.
106. Kiang TK, Ensom MH. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate in adult solid organ transplant patients: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 May;12(5):545-53. doi: 10.1517/17425255.2016.1170806. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27021063.
 107. van Gelder T, Hesselink DA. Mycophenolate revisited. *Transpl Int*. 2015 May;28(5):508-15. doi: 10.1111/tri.12554. PMID: 25758949.
 108. Le Meur Y, Thierry A, Glowacki F, Rerolle JP, Garrigue V, Ouali N, Heng AE, Delahousse M, Albano L, Lang P, Couzi L, Jauregui M, Lebranchu Y, Mousson C, Glotz D, Kessler M, Vrtovsni F, Rouanet S, Tagieva N, Kamar N. Early steroid withdrawal and optimization of mycophenolic acid exposure in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2011 Dec 15;92(11):1244-51. doi: 10.1097/TP.0b013e318234e134. PMID: 22067312.
 109. Tönshoff B, David-Neto E, Ettenger R, Filler G, van Gelder T, Goebel J, Kuypers DR, Tsai E, Vinks AA, Weber LT, Zimmerhackl LB. Pediatric aspects of therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011 Apr;25(2):78-89. doi: 10.1016/j.tre.2011.01.001. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21454065.
 110. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schütz E, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B. Comparison of the Emit immunoassay with HPLC for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. *Clin Chem*. 2002 Mar;48(3):517-25. PMID: 11861442.
 111. Kunicki PK, Pawiński T, Boczek A, Waś J, Bodnar-Broniarczyk M. A Comparison of the Immunochemical Methods, PETINIA and EMIT, With That of HPLC-UV for the Routine Monitoring of Mycophenolic Acid in Heart Transplant Patients. *Ther Drug Monit*. 2015 Jun;37(3):311-8. doi: 10.1097/FTD.0000000000000151. PMID: 25380305.
 112. Shipkova M, Armstrong VW, Oellerich M, Wieland E. Acyl glucuronide drug metabolites: toxicological and analytical implications. *Ther Drug Monit*. 2003 Feb;25(1):1-16. doi: 10.1097/00007691-200302000-00001. PMID: 12548138.
 113. Shipkova M, Schütz E, Besenthal I, Fraunberger P, Wieland E. Investigation of the crossreactivity of mycophenolic acid glucuronide metabolites and of mycophenolate mofetil in the Cedia MPA assay. *Ther Drug Monit*. 2010 Feb;32(1):79-85. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181cc342a. PMID: 20042920.
 114. Mino Y, Naito T, Otsuka A, Ozono S, Kagawa Y, Kawakami J. Inosine monophosphate dehydrogenase activity depends on plasma concentrations of mycophenolic acid and its glucuronides in kidney transplant recipients. *Clin Chim Acta*. 2009 Nov;409(1-2):56-61. doi: 10.1016/j.cca.2009.08.016. Epub 2009 Aug 31. PMID: 19723513.
 115. Gensburger O, Picard N, Marquet P. Effect of mycophenolate acyl-glucuronide on human recombinant type 2 inosine monophosphate dehydrogenase. *Clin Chem*. 2009 May;55(5):986-93. doi: 10.1373/clinchem.2008.113936. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19299544.
 116. Shipkova M, Armstrong VW, Weber L, Niedmann PD, Wieland E, Haley J, Tönshoff B, Oellerich M; German Study Group on Mycophenolate Mofetil Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. Pharmacokinetics and protein adduct formation of the pharmacologically active acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients. *Ther Drug Monit*. 2002 Jun;24(3):390-9. doi: 10.1097/00007691-200206000-00011. PMID: 12021631.
 117. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Jun;34(6):429-55. doi: 10.2165/00003088-199834060-00002. PMID: 9646007.
 118. Weber LT, Shipkova M, Lamersdorf T, Niedmann PD, Wiesel M, Mandelbaum A, Zimmerhackl LB, Schütz E, Mehls O, Oellerich M, Armstrong VW, Tönshoff B. Pharmacokinetics of mycophenolic acid (MPA) and determinants of MPA free fraction in pediatric and adult renal transplant recipients. German Study group on Mycophenolate Mofetil Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Aug;9(8):1511-20. doi: 10.1681/ASN.V981511. PMID: 9697675.
 119. Weber LT, Lamersdorf T, Shipkova M, Niedmann PD, Wiesel M, Zimmerhackl LB, Staskewitz A, Schütz E, Mehls O, Oellerich M, Armstrong VW, Tönshoff B. Area under the plasma concentration-time curve for total, but not for free, mycophenolic acid increases in the stable phase after renal transplantation: a longitudinal study in pediatric patients. German Study Group on Mycophenolate Mofetil Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Ther Drug Monit*. 1999 Oct;21(5):498-506. doi: 10.1097/00007691-199910000-00002. PMID: 10519445.
 120. Naesens M, de Loor H, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. The impact of renal allograft function on exposure and elimination of mycophenolic acid (MPA) and its metabolite MPA 7-O-glucuronide. *Transplantation*. 2007 Aug 15;84(3):362-73. doi: 10.1097/01.tp.0000276936.14041.6c. PMID: 17700162.

121. Prémaud A, Debord J, Rousseau A, Le Meur Y, Toupance O, Lebranchu Y, Hoizey G, Le Guellec C, Marquet P. A double absorption-phase model adequately describes mycophenolic acid plasma profiles in de novo renal transplant recipients given oral mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(8):837-47. doi: 10.2165/00003088-200544080-00005. PMID: 16029068.
122. Barracough KA, Isbel NM, Franklin ME, Lee KJ, Taylor PJ, Campbell SB, Petchey WG, Staatz CE. Evaluation of limited sampling strategies for mycophenolic acid after mycophenolate mofetil intake in adult kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit*. 2010 Dec;32(6):723-33. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181fc8fbb. PMID: 21068647.
123. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schütz E, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for total and free mycophenolic Acid in pediatric renal transplant recipients: a report of the german study group on mycophenolate mofetil therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Mar;13(3):759-768. doi: 10.1681/ASN.V133759. PMID: 11856782.
124. Kuypers DR, Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, Vincenti F, Snell P, Mamelok RD, Bouw RM. Mycophenolic acid exposure after administration of mycophenolate mofetil in the presence and absence of cyclosporin in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(5):329-41. doi: 10.2165/00003088-200948050-00005. PMID: 19566116.
125. Peng W, Liu G, Huang H, Wu J, Chen J. Short-Term Intensified Dosage Regimen of Mycophenolic Acid is Associated with Less Acute Rejection in Kidney Transplantation from Donation after Circulatory Death. *Urol Int*. 2018;101(4):443-449. doi: 10.1159/000494361. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30380533.
126. Gourishankar S, Houde I, Keown PA, Landsberg D, Cardella CJ, Barama AA, Dandavino R, Shoker A, Pirc L, Wrobel MM, Kiberd BA. The CLEAR study: a 5-day, 3-g loading dose of mycophenolate mofetil versus standard 2-g dosing in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul;5(7):1282-9. doi: 10.2215/CJN.09091209. Epub 2010 May 24. PMID: 20498245; PMCID: PMC2893067.
127. Hale MD, Nicholls AJ, Bullingham RE, Hené R, Hoitsma A, Squifflet JP, Weimar W, Vanrenterghem Y, Van de Woude FJ, Verpooten GA. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther*. 1998 Dec;64(6):672-83. doi: 10.1016/S0009-9236(98)90058-3. PMID: 9871432.
128. Fu L, Huang Z, Song T, He S, Zeng D, Rao Z, Xie L, Song Y, Wang L, Lin T. Short-term therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid reduces infection: a prospective, single-center cohort study in Chinese living-related kidney transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2014 Oct;16(5):760-6. doi: 10.1111/tid.12275. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25092411.
129. Sommerer C, Müller-Krebs S, Schaefer M, Glander P, Budde K, Schwenger V, Mikus G, Zeier M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of enteric-coated mycophenolate sodium: limited sampling strategies and clinical outcome in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Apr;69(4):346-57. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03612.x. PMID: 20406219; PMCID: PMC2848408.
130. Borni-Duval C, Caillard S, Olagne J, Perrin P, Braun-Parvez L, Heibel F, Moulin B. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring. *Transplantation*. 2013 Jun 27;95(12):1498-505. doi: 10.1097/TP.0b013e3182921995. PMID: 23778568.
131. Cattaneo D, Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Del Priore L, Perico N, Gotti E, Remuzzi G. Pharmacokinetics help optimizing mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients. *Clin Transplant*. 2001 Dec;15(6):402-9. doi: 10.1034/j.1399-0012.2001.150607.x. PMID: 11737117.
132. Zhao W, Fakhoury M, Deschênes G, Roussey G, Brochard K, Niaudet P, Tsimaratos M, André JL, Cloarec S, Cochat P, Bensman A, Azougagh S, Jacqz-Aigrain E. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of mycophenolic acid following administration of mycophenolate mofetil in de novo pediatric renal-transplant patients. *J Clin Pharmacol*. 2010 Nov;50(11):1280-91. doi: 10.1177/0091270009357429. Epub 2010 Feb 10. PMID: 20147615.
133. Savvidaki E, Papachristou E, Kazakopoulos P, Papasotiriou M, Vardoulaki M, Goumenos DS. Gastrointestinal disorders after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2014 Nov;46(9):3183-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.09.155. PMID: 25420854.
134. Berger I, Haubrich K, Ensom MHH, Carr R. RELATE: Relationship of limited sampling strategy and adverse effects of mycophenolate mofetil in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2019 Mar;23(2):e13355. doi: 10.1111/ptr.13355. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30689262.
135. Atcheson BA, Taylor PJ, Mudge DW, Johnson DW, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM, Pillans PI, Tett SE. Mycophenolic acid pharmacokinetics and related outcomes early after renal transplant. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Mar;59(3):271-80. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02235.x. PMID: 15752372; PMCID: PMC1884792.
136. Weber LT, Hoecker B, Armstrong VW, Oellerich M, Tönshoff B. Validation of an abbreviated pharmacokinetic profile for the estimation of mycophenolic acid exposure in pediatric renal transplant

- recipients. *Ther Drug Monit.* 2006 Oct;28(5):623-31. doi: 10.1097/01.ftd.0000246766.12872.12. PMID: 17038876.
137. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, Brunet M, Vinks AA, Miura M, Marquet P, Kuypers DR, van Gelder T, Cattaneo D. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev (Orlando).* 2011 Apr;25(2):47-57. doi: 10.1016/j.trre.2010.06.001. Epub 2010 Dec 28. PMID: 21190834.
 138. Payen S, Zhang D, Maisin A, Popon M, Bensman A, Bouissou F, Loirat C, Gomeni R, Bressolle F, Jacqz-Aigrain E. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in kidney transplant pediatric and adolescent patients. *Ther Drug Monit.* 2005 Jun;27(3):378-88. doi: 10.1097/01.ftd.0000159784.25872.f6. PMID: 15905811.
 139. Armstrong VW, Heller T, Brandhorst G, Streit F, van Gelder T, Oellerich M. Relationship Between Free Mycophenolic Acid and Hematologic Side Effects: Interim Results from the Fdccc Study. *Transplantation.* 2006 Jul;82(1):344.
 140. Arslan H, Inci EK, Azap OK, Karakayali H, Torgay A, Haberal M. Etiologic agents of diarrhea in solid organ recipients. *Transpl Infect Dis.* 2007 Dec;9(4):270-5. doi: 10.1111/j.1399-3062.2007.00237.x. Epub 2007 May 19. PMID: 17511817.
 141. Davies NM, Grinyó J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche HU, Oellerich M. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Sep;22(9):2440-8. doi: 10.1093/ndt/gfm308. Epub 2007 Jun 8. PMID: 17557774.
 142. Salifu MO, Jindal RM. Mycophenolate mofetil dosage modifications following gastrointestinal complications in renal transplant patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009 Feb;9(1):29-32. doi: 10.1586/14737167.9.1.29. PMID: 19371175.
 143. Laskin B, Goebel J. Clinically "silent" weight loss associated with mycophenolate mofetil in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2008 Feb;12(1):113-6. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00840.x. PMID: 18186899.
 144. Bolin P, Gohh R, Kandaswamy R, Shihab FS, Wiland A, Akhlaghi F, et al. Mycophenolic acid in kidney transplant patients with diabetes mellitus: does the formulation matter? *Transplant Rev Orlando Fla.* 2011 Jul;25(3):117-23.
 145. Bolin P, Tanriover B, Zibari GB, Lynn ML, Pirsch JD, Chan L, Cooper M, Langone AJ, Tomlanovich SJ. Improvement in 3-month patient-reported gastrointestinal symptoms after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients. *Transplantation.* 2007 Dec 15;84(11):1443-51. doi: 10.1097/01.tp.0000290678.06523.95. PMID: 18091520.
 146. Flannigan KL, Taylor MR, Pereira SK, Rodriguez-Arguello J, Moffat AW, Alston L, Wang X, Poon KK, Beck PL, Rioux KP, Jonnalagadda M, Chelikani PK, Galipeau HJ, Lewis IA, Workentine ML, Greenway SC, Hirota SA. An intact microbiota is required for the gastrointestinal toxicity of the immunosuppressant mycophenolate mofetil. *J Heart Lung Transplant.* 2018 Sep;37(9):1047-1059. doi: 10.1016/j.healun.2018.05.002. Epub 2018 May 23. PMID: 30173823.
 147. Taylor MR, Flannigan KL, Rahim H, Mohamud A, Lewis IA, Hirota SA, Greenway SC. Vancomycin relieves mycophenolate mofetil-induced gastrointestinal toxicity by eliminating gut bacterial β -glucuronidase activity. *Sci Adv.* 2019 Aug 7;5(8):eaax2358. doi: 10.1126/sciadv.aax2358. PMID: 31457102; PMCID: PMC6685722.
 148. Langman LJ, LeGatt DF, Halloran PF, Yatscoff RW. Pharmacodynamic assessment of mycophenolic acid-induced immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1996 Sep 15;62(5):666-72. doi: 10.1097/00007890-199609150-00022. PMID: 8830834.
 149. Langman LJ, LeGatt DF, Yatscoff RW. Pharmacodynamic assessment of mycophenolic acid-induced immunosuppression by measuring IMP dehydrogenase activity. *Clin Chem.* 1995 Feb;41(2):295-9. PMID: 7874783.
 150. Rother A, Glander P, Vitt E, Czock D, von Ahnen N, Armstrong VW, Oellerich M, Budde K, Feneberg R, Tönshoff B, Weber LT. Inosine monophosphate dehydrogenase activity in paediatrics: age-related regulation and response to mycophenolic acid. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Jun;68(6):913-22. doi: 10.1007/s00228-011-1203-4. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22274404.
 151. Budde K, Glander P, Bauer S, Braun K, Waiser J, Fritsche L, Mai I, Roots I, Neumayer HH. Pharmacodynamic monitoring of mycophenolate mofetil. *Clin Chem Lab Med.* 2000 Nov;38(11):1213-6. doi: 10.1515/CCLM.2000.191. PMID: 11156363.
 152. Budde K, Glander P, Braun KP, Böhler T, Waiser J, Fritsche L, Mai I, Neumayer H. Pharmacodynamic monitoring of mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Transplant Proc.* 2001 Nov-Dec;33(7-8):3313-5. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02407-1. PMID: 11750418.

153. Glander P, Sombogaard F, Budde K, van Gelder T, Hambach P, Liefeldt L, Lorkowski C, Mai M, Neumayer HH, Vulto AG, Mathot RA. Improved assay for the nonradioactive determination of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells. *Ther Drug Monit.* 2009 Jun;31(3):351-9. doi: 10.1097/FTD.0b013e31819c3f3d. PMID: 19333146.
154. Weißbarth G, Wiesen MHJ, Fietz C, Streichert T, Ehren R, Weber LT, Müller C. Pharmacodynamic Monitoring of Mycophenolic Acid Therapy: Improved Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for Measuring Inosin-5'-Monophosphate Dehydrogenase Activity. *Ther Drug Monit.* 2020 Apr;42(2):282-288. doi: 10.1097/FTD.0000000000000688. PMID: 31425491.
155. Glander P, Hambach P, Braun KP, Fritsche L, Waiser J, Mai I, Neumayer HH, Budde K. Effect of mycophenolate mofetil on IMP dehydrogenase after the first dose and after long-term treatment in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003 Oct;41(10):470-6. doi: 10.5414/cpp41470. PMID: 14703953.
156. Fukuda T, Goebel J, Thøgersen H, Maseck D, Cox S, Logan B, Sherbotie J, Seikaly M, Vinks AA. Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) activity as a pharmacodynamic biomarker of mycophenolic acid effects in pediatric kidney transplant recipients. *J Clin Pharmacol.* 2011 Mar;51(3):309-20. doi: 10.1177/0091270010368542. Epub 2010 Apr 23. PMID: 20418509; PMCID: PMC3769694.
157. Glander P, Waiser J, Hambach P, Bachmann F, Budde K, Eckardt KU, Friedersdorff F, Gaedeke J, Kron S, Lorkowski C, Mai M, Neumayer HH, Peters R, Rudolph B, Schmidt D, Wu K, Liefeldt L. Inosine 5'-Monophosphate Dehydrogenase Activity for the Longitudinal Monitoring of Mycophenolic Acid Treatment in Kidney Allograft Recipients. *Transplantation.* 2021 Apr 1;105(4):916-927. doi: 10.1097/TP.0000000000003336. PMID: 32496356.
158. Sanquer S, Breil M, Baron C, Dhamane D, Astier A, Lang P. Induction of inosine monophosphate dehydrogenase activity after long-term treatment with mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Jun;65(6):640-8. doi: 10.1016/S0009-9236(99)90085-1. PMID: 10391669.
159. Chiarelli LR, Molinaro M, Libetta C, Tinelli C, Cosmai L, Valentini G, Dal Canton A, Regazzi M. Inosine monophosphate dehydrogenase variability in renal transplant patients on long-term mycophenolate mofetil therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Jan;69(1):38-50. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03542.x. PMID: 20078611; PMCID: PMC2830596.
160. Girard H, Court MH, Bernard O, Fortier LC, Villeneuve L, Hao Q, Greenblatt DJ, von Moltke LL, Perussé L, Guillemette C. Identification of common polymorphisms in the promoter of the UGT1A9 gene: evidence that UGT1A9 protein and activity levels are strongly genetically controlled in the liver. *Pharmacogenetics.* 2004 Aug;14(8):501-15. doi: 10.1097/01.fpc.0000114754.08559.27. PMID: 15284532.
161. Varnell CD, Fukuda T, Kirby CL, Martin LJ, Warshaw BL, Patel HP, Chand DH, Barletta GM, Van Why SK, VanDeVoorde RG, Weaver DJ, Wilson A, Verghese PS, Vinks AA, Greenbaum LA, Goebel J, Hooper DK. Mycophenolate mofetil-related leukopenia in children and young adults following kidney transplantation: Influence of genes and drugs. *Pediatr Transplant.* 2017 Nov;21(7):10.1111/petr.13033. doi: 10.1111/petr.13033. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28869324; PMCID: PMC5905326.
162. Ting LS, Benoit-Biancamano MO, Bernard O, Riggs KW, Guillemette C, Ensom MH. Pharmacogenetic impact of UDP-glucuronosyltransferase metabolic pathway and multidrug resistance-associated protein 2 transport pathway on mycophenolic acid in thoracic transplant recipients: an exploratory study. *Pharmacotherapy.* 2010 Nov;30(11):1097-108. doi: 10.1592/phco.30.11.1097. PMID: 20973683.
163. Stingl JC, Bartels H, Viviani R, Lehmann ML, Brockmöller J. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol Ther.* 2014 Jan;141(1):92-116. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.002. Epub 2013 Sep 27. PMID: 24076267.
164. Hesselink DA, van Hest RM, Mathot RA, Bonthuis F, Weimar W, de Bruin RW, van Gelder T. Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *Am J Transplant.* 2005 May;5(5):987-94. doi: 10.1046/j.1600-6143.2005.00779.x. PMID: 15816878.
165. van Schaik RH, van Agteren M, de Fijter JW, Hartmann A, Schmidt J, Budde K, Kuypers D, Le Meur Y, van der Werf M, Mamelok R, van Gelder T. UGT1A9 -275T>A/-2152C>T polymorphisms correlate with low MPA exposure and acute rejection in MMF/tacrolimus-treated kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Sep;86(3):319-27. doi: 10.1038/clpt.2009.83. Epub 2009 Jun 3. PMID: 19494809.
166. Miura M, Satoh S, Inoue K, Kagaya H, Saito M, Inoue T, Suzuki T, Habuchi T. Influence of SLCO1B1, 1B3, 2B1 and ABCG2 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Dec;63(12):1161-9. doi: 10.1007/s00228-007-0380-7. Epub 2007 Sep 29. PMID: 17906856.
167. Guo M, Wang ZJ, Yang HW, Meng L, Tan RY, Gu M, Wei JF. Influence of Genetic Polymorphisms on Mycophenolic Acid Pharmacokinetics and Patient Outcomes in Renal Transplantation. *Curr Drug Metab.* 2018;19(14):1199-1205. doi: 10.2174/1389200219666171227201608. PMID: 29283068.

168. Cilião HL, Camargo-Godoy RBO, Souza MF, Zanuto A, Delfino VDA, Cólus IMS. Polymorphisms in IMPDH2, UGT2B7, and CES2 genes influence the risk of graft rejection in kidney transplant recipients taking mycophenolate mofetil. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2018 Dec;836(Pt B):97-102. doi: 10.1016/j.mrgentox.2018.06.008. Epub 2018 Jun 1. PMID: 30442353.
169. Gensburger O, Van Schaik RH, Picard N, Le Meur Y, Rousseau A, Woillard JB, Van Gelder T, Marquet P. Polymorphisms in type I and II inosine monophosphate dehydrogenase genes and association with clinical outcome in patients on mycophenolate mofetil. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Sep;20(9):537-43. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833d8cf5. PMID: 20679962; PMCID: PMC3235084.
170. Grinyó J, Vanrenterghem Y, Nashan B, Vincenti F, Ekberg H, Lindpaintner K, Rashford M, Nasmyth-Miller C, Voulgari A, Spleiss O, Truman M, Essioux L. Association of four DNA polymorphisms with acute rejection after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2008 Sep;21(9):879-91. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00679.x. Epub 2008 Apr 25. PMID: 18444945.
171. Sombogaard F, van Schaik RH, Mathot RA, Budde K, van der Werf M, Vulto AG, Weimar W, Glander P, Essioux L, van Gelder T. Interpatient variability in IMPDH activity in MMF-treated renal transplant patients is correlated with IMPDH type II 3757T > C polymorphism. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Aug;19(8):626-34. doi: 10.1097/FPC.0b013e32832f5f1b. PMID: 19617864.
172. Wang J, Yang JW, Zeevi A, Webber SA, Girnita DM, Selby R, Fu J, Shah T, Pravica V, Hutchinson IV, Burckart GJ. IMPDH1 gene polymorphisms and association with acute rejection in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 May;83(5):711-7. doi: 10.1038/sj.clpt.6100347. Epub 2007 Sep 12. PMID: 17851563.
173. Cattaneo D, Merlini S, Zenoni S, Baldelli S, Gotti E, Remuzzi G, Perico N. Influence of co-medication with sirolimus or cyclosporine on mycophenolic acid pharmacokinetics in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2005 Dec;5(12):2937-44. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01107.x. PMID: 16303008.
174. Braun F, Schöcklmann H, Ziegler E, Kunzendorf U, Armstrong VW, Renders L. Increased mycophenolic acid exposure in stable kidney transplant recipients on tacrolimus as compared with those on sirolimus: implications for pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Oct;86(4):411-5. doi: 10.1038/clpt.2009.129. Epub 2009 Jul 15. PMID: 19606088.
175. Alvarez-Elías AC, Yoo EC, Todorova EK, Singh RN, Filler G. A Retrospective Study on Mycophenolic Acid Drug Interactions: Effect of Prednisone, Sirolimus, and Tacrolimus With MPA. *Ther Drug Monit*. 2017 Jun;39(3):220-228. doi: 10.1097/FTD.0000000000000403. PMID: 28437284.
176. Kim JH, Han N, Kim MG, Yun HY, Lee S, Bae E, Kim YS, Kim IW, Oh JM. Increased Exposure of Tacrolimus by Co-administered Mycophenolate Mofetil: Population Pharmacokinetic Analysis in Healthy Volunteers. *Sci Rep*. 2018 Jan 26;8(1):1687. doi: 10.1038/s41598-018-20071-3. PMID: 29374217; PMCID: PMC5786104.
177. Noreikaitė A, Saint-Marcoux F, Marquet P, Kaduševičius E, Stankevičius E. Influence of cyclosporine and everolimus on the main mycophenolate mofetil pharmacokinetic parameters: Cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(13):e6469. doi: 10.1097/MD.00000000000006469. PMID: 28353583; PMCID: PMC5380267.
178. Rissling O, Glander P, Hambach P, Mai M, Brakemeier S, Klonower D, Halleck F, Singer E, Schrezenmeier EV, Dürr M, Neumayer HH, Budde K. No relevant pharmacokinetic interaction between pantoprazole and mycophenolate in renal transplant patients: a randomized crossover study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Nov;80(5):1086-96. doi: 10.1111/bcp.12664. Epub 2015 Jul 14. PMID: 25913040; PMCID: PMC4631181.
179. Sunderland A, Russ G, Sallustio B, Cervelli M, Joyce D, Ooi E, Jeffrey G, Boudville N, Chakera A, Dogra G, Chan D, Wong G, Lim WH. Effect of the proton-pump Inhibitor pantoprazole on Mycophenolic ACid exposure in kidney and liver transplant recipientTs (IMPACT study): a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Jun 1;35(6):1060-1070. doi: 10.1093/ndt/gfaa111. PMID: 32516810.
180. Urbanowicz T, Straburzyńska-Migaj E, Casadei V, Bociański M, Jemielity M. Different Routes of Proton Pumps Inhibitors Co-Administration have Significant Impact on Mycophenolate Acid (MPA) Serum Levels in Heart Transplant Recipients. *Ann Transplant*. 2020 Jan 24;25:e920225. doi: 10.12659/AOT.920225. PMID: 31974333; PMCID: PMC7003660.
181. van Boekel GA, Kerkhofs CH, van de Logt F, Hilbrands LB. Proton pump inhibitors do not increase the risk of acute rejection. *Neth J Med*. 2014 Feb;72(2):86-90. PMID: 24659591.
182. Attard TM, Dhawan A, Tredger JM, Conner K, Kling K, Colombani P, et al. Mycophenolic acid metabolite levels in pediatric liver transplantation: correlation with a limited sampling strategy. *J Appl Res*. 2008 Jun 1;8(2):135-43.
183. David-Neto E, Pereira Araujo LM, Sumita NM, Mendes ME, Ribeiro Castro MC, Alves CF, Kakehashi E, Romano P, Yagyu EM, Queiroga M, Nahas WC, Ianhez LE. Mycophenolic acid pharmacokinetics in stable

- pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2003 Mar;18(3):266-72. doi: 10.1007/s00467-002-1057-1. Epub 2003 Feb 22. PMID: 12644921.
184. Filler G. Abbreviated mycophenolic acid AUC from C0, C1, C2, and C4 is preferable in children after renal transplantation on mycophenolate mofetil and tacrolimus therapy. *Transpl Int.* 2004 Mar;17(3):120-5. doi: 10.1007/s00147-003-0678-z. Epub 2004 Jan 29. PMID: 14749919.
 185. Kees MG, Steinke T, Moritz S, Rupprecht K, Paulus EM, Kees F, Bucher M, Faerber L. Omeprazole impairs the absorption of mycophenolate mofetil but not of enteric-coated mycophenolate sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2012 Aug;52(8):1265-72. doi: 10.1177/0091270011412968. Epub 2011 Sep 8. PMID: 21903891.
 186. Mycophenolic acid [prescribing information]. F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, June 2020.
 187. Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, Gotti E, Remuzzi G. Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. *Kidney Int.* 2002 Sep;62(3):1060-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00531.x. PMID: 12164891.
 188. Filler G, Lepage N, Delisle B, Mai I. Effect of cyclosporine on mycophenolic acid area under the concentration-time curve in pediatric kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit.* 2001 Oct;23(5):514-9. doi: 10.1097/00007691-200110000-00003. PMID: 11591896.
 189. Naderer OJ, Dupuis RE, Heinzen EL, Wiwattanawongsa K, Johnson MW, Smith PC. The influence of norfloxacin and metronidazole on the disposition of mycophenolate mofetil. *J Clin Pharmacol.* 2005 Feb;45(2):219-26. doi: 10.1177/0091270004271555. PMID: 15647415.
 190. Pieper AK, Buhle F, Bauer S, Mai I, Budde K, Haffner D, Neumayer HH, Querfeld U. The effect of sevelamer on the pharmacokinetics of cyclosporin A and mycophenolate mofetil after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Oct;19(10):2630-3. doi: 10.1093/ndt/gfh446. Epub 2004 Aug 10. PMID: 15304561.
 191. Filler G, Todorova EK, Bax K, Alvarez-Elías AC, Huang SH, Kobrzynski MC. Minimum mycophenolic acid levels are associated with donor-specific antibody formation. *Pediatr Transplant.* 2016 Feb;20(1):34-8. doi: 10.1111/ptr.12637. Epub 2015 Nov 21. PMID: 26589470.
 192. Ehren R, Schijvens AM, Hackl A, Schreuder MF, Weber LT. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in pediatric patients: novel techniques and current opinion. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021 Feb;17(2):201-213. doi: 10.1080/17425255.2021.1843633. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33107768.
 193. Mabasa VH, Ensom MH. The role of therapeutic monitoring of everolimus in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit.* 2005 Oct;27(5):666-76. doi: 10.1097/01.ftd.0000175911.70172.2e. PMID: 16175142.
 194. Puliyaanda DP, Swinford R, Pizzo H, Garrison J, De Golovine AM, Jordan SC. Donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA) for detection of allograft rejection in pediatric kidney transplants. *Pediatr Transplant.* 2021 Mar;25(2):e13850. doi: 10.1111/ptr.13850. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33217125.
 195. Nie W, Su X, Liu L, Li J, Fu Q, Li X, Wu C, Wang J, Deng R, Chen E, Yang S, Li S, Zhang H, Wang C. Dynamics of Donor-Derived Cell-Free DNA at the Early Phase After Pediatric Kidney Transplantation: A Prospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jan 7;8:814517. doi: 10.3389/fmed.2021.814517. PMID: 35071284; PMCID: PMC8777035.
 196. Dandamudi R, Gu H, Goss CW, Walther L, Dharmidharka VR. Longitudinal Evaluation of Donor-Derived Cellfree DNA in Pediatric Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022 Nov;17(11):1646-1655. doi: 10.2215/CJN.03840322. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36302566; PMCID: PMC9718036.
 197. Ranch D, Fei M, Kincade E, Piburn K, Hitchman K, Klein K. Utilization of donor-derived Cell-Free DNA in pediatric kidney transplant recipients: A single center study. *Pediatr Transplant.* 2024 Feb;28(1):e14582. doi: 10.1111/ptr.14582. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37550268.
 198. Oellerich M, Budde K, Osmanodja B, Bornemann-Kolatzki K, Beck J, Schütz E, Walson PD. Donor-derived cell-free DNA as a diagnostic tool in transplantation. *Front Genet.* 2022 Oct 21;13:1031894. doi: 10.3389/fgene.2022.1031894. PMID: 36339004; PMCID: PMC9634115.
 199. Akifova A, Budde K, Amann K, Buettner-Herold M, Choi M, Oellerich M, Beck J, Bornemann-Kolatzki K, Schütz E, Bachmann F, Halleck F, von Hoerschelmann E, Koch N, Schrezenmeier E, Seelow E, Waiser J, Zukunft B, Eckardt KU, Halbritter J, Kettritz R, Del Moral CL, Lachmann N, Stauch D, Niemann M, Schmidt D, Halloran PF, Osmanodja B. Donor-derived cell-free DNA monitoring for early diagnosis of antibody-mediated rejection after kidney transplantation: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2025 Jun 30;40(7):1384-1395. doi: 10.1093/ndt/gfae282. PMID: 39673311; PMCID: PMC12207606.
 200. Chandar J, Sigurjonsdottir V, Defreitas M, Gavcovich T, Zhou M, Glehn-Ponsirenas R, Burke G 3rd. Donor-derived cell-free DNA testing in pediatric kidney transplant recipients: indications and clinical utility. *Pediatr Nephrol.* 2025 Aug;40(8):2669-2678. doi: 10.1007/s00467-025-06770-w. Epub 2025 Apr 14. PMID: 40229569; PMCID: PMC12187795.

201. Wiebe C, Balshaw R, Gibson IW, Ho J, Shaw J, Karpinski M, Trachtenberg A, Pochinco D, Goldberg A, Birk P, Pinsk M, Rush DN, Nickerson PW. A rational approach to guide cost-effective de novo donor-specific antibody surveillance with tacrolimus immunosuppression. *Am J Transplant.* 2023 Dec;23(12):1882-1892. doi: 10.1016/j.ajt.2023.07.025. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37543094.
202. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, Hidalgo LG, Famulski K, Matas A, Halloran PF. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012 Feb;12(2):388-99. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22081892.
203. Vanhove T, Vermeulen T, Annaert P, Lerut E, Kuypers DRJ. High Inpatient Variability of Tacrolimus Concentrations Predicts Accelerated Progression of Chronic Histologic Lesions in Renal Recipients. *Am J Transplant.* 2016 Oct;16(10):2954-2963. doi: 10.1111/ajt.13803. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27013142.
204. Strommen AM, Moss MC, Goebel J, Bock M. Donor-specific antibodies in a pediatric kidney transplant population-Prevalence and association with antiproliferative drug dosing. *Pediatr Transplant.* 2019 Sep;23(6):e13511. doi: 10.1111/ptr.13511. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31168879.
205. Athavale D, Worthington J, Webb NJ, Roberts D, Martin S, Shenoy M. Pediatric kidney recipients may benefit from monitoring for donor-specific antibodies. *Pediatr Transplant.* 2014 May;18(3):258-65. doi: 10.1111/ptr.12247. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24646402.
206. Doberer K, Schiemann M, Strassl R, Haupenthal F, Dermuth F, Görzer I, Eskandary F, Reindl-Schwaighofer R, Kikić Ž, Puchhammer-Stöckl E, Böhmig GA, Bond G. Torque teno virus for risk stratification of graft rejection and infection in kidney transplant recipients-A prospective observational trial. *Am J Transplant.* 2020 Aug;20(8):2081-2090. doi: 10.1111/ajt.15810. Epub 2020 Mar 8. PMID: 32034850; PMCID: PMC7496119.
207. Schiemann M, Puchhammer-Stöckl E, Eskandary F, Kohlbeck P, Rasoul-Rockenschaub S, Heilos A, Kozakowski N, Görzer I, Kikić Ž, Herkner H, Böhmig GA, Bond G. Torque Teno Virus Load-Inverse Association With Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2017 Feb;101(2):360-367. doi: 10.1097/TP.0000000000001455. PMID: 27525643; PMCID: PMC5268087.
208. Doberer K, Haupenthal F, Nackenhorst M, Bauernfeind F, Dermuth F, Eigenschink M, Schiemann M, Kläger J, Görzer I, Eskandary F, Reindl-Schwaighofer R, Kikić Ž, Böhmig G, Strassl R, Regele H, Puchhammer-Stöckl E, Bond G. Torque Teno Virus Load Is Associated With Subclinical Alloreactivity in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Observational Trial. *Transplantation.* 2021 Sep 1;105(9):2112-2118. doi: 10.1097/TP.0000000000003619. PMID: 33587432; PMCID: PMC8376270.
209. Strassl R, Schiemann M, Doberer K, Görzer I, Puchhammer-Stöckl E, Eskandary F, Kikić Ž, Gualdoni GA, Vossen MG, Rasoul-Rockenschaub S, Herkner H, Böhmig GA, Bond G. Quantification of Torque Teno Virus Viremia as a Prospective Biomarker for Infectious Disease in Kidney Allograft Recipients. *J Infect Dis.* 2018 Sep 8;218(8):1191-1199. doi: 10.1093/infdis/jiy306. PMID: 30007341; PMCID: PMC6490304.
210. Fernández-Ruiz M, Albert E, Giménez E, Ruiz-Merlo T, Parra P, López-Medrano F, San Juan R, Polanco N, Andrés A, Navarro D, Aguado JM. Monitoring of alphatorquevirus DNA levels for the prediction of immunosuppression-related complications after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2019 Apr;19(4):1139-1149. doi: 10.1111/ajt.15145. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30346659.
211. Solis M, Velay A, Gantner P, Bausson J, Filipputti A, Freitag R, Moulin B, Caillard S, Fafi-Kremer S. Torquetenovirus viremia for early prediction of graft rejection after kidney transplantation. *J Infect.* 2019 Jul;79(1):56-60. doi: 10.1016/j.jinf.2019.05.010. Epub 2019 May 14. PMID: 31100359.
212. Regele F, Haupenthal F, Doberer K, Görzer I, Kapps S, Strassl R, Bond G. The kinetics of Torque Teno virus plasma load following calcineurin inhibitor dose change in kidney transplant recipients. *J Med Virol.* 2024 Mar;96(3):e29554. doi: 10.1002/jmv.29554. PMID: 38511586.
213. Strassl R, Doberer K, Rasoul-Rockenschaub S, Herkner H, Görzer I, Kläger JP, Schmidt R, Haslacher H, Schiemann M, Eskandary FA, Kikić Ž, Reindl-Schwaighofer R, Puchhammer-Stöckl E, Böhmig GA, Bond G. Torque Teno Virus for Risk Stratification of Acute Biopsy-Proven Alloreactivity in Kidney Transplant Recipients. *J Infect Dis.* 2019 May 24;219(12):1934-1939. doi: 10.1093/infdis/jiz039. PMID: 30668796; PMCID: PMC6534191.
214. van Rijn AL, Wunderink HF, Sidorov IA, de Brouwer CS, Kroes AC, Putter H, de Vries AP, Rotmans JI, Feltkamp MC. Torque teno virus loads after kidney transplantation predict allograft rejection but not viral infection. *J Clin Virol.* 2021 Jul;140:104871. doi: 10.1016/j.jcv.2021.104871. Epub 2021 May 25. PMID: 34089977.
215. Maggi F, Focosi D, Statzu M, Bianco G, Costa C, Macera L, Spezia PG, Medici C, Albert E, Navarro D, Scagnolari C, Pistello M, Cavallo R, Antonelli G. Early Post-Transplant Torquetenovirus Viremia Predicts Cytomegalovirus Reactivations In Solid Organ Transplant Recipients. *Sci Rep.* 2018 Oct 19;8(1):15490. doi: 10.1038/s41598-018-33909-7. PMID: 30341363; PMCID: PMC6195516.

216. Eibensteiner F, Messner I, Uhl P, Bond G, Puchhammer-Stoeckl E, Mueller-Sacherer T, Aufricht C, Rusai K. The association of Torque Teno viral load with CMV and BKV infection in pediatric and adolescent kidney transplant patients. *J Clin Virol.* 2024 Jun;172:105673. doi: 10.1016/j.jcv.2024.105673. Epub 2024 Mar 26. PMID: 38564881.
217. Uhl P, Heilos A, Bond G, Meyer E, Böhm M, Puchhammer-Stöckl E, Arbeiter K, Müller-Sacherer T, Csaicsich D, Aufricht C, Rusai K. Torque teno viral load reflects immunosuppression in paediatric kidney-transplanted patients-a pilot study. *Pediatr Nephrol.* 2021 Jan;36(1):153-162. doi: 10.1007/s00467-020-04606-3. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32524259; PMCID: PMC7701084.
218. Eldar-Yedidia Y, Ben-Shalom E, Hillel M, Belostotsky R, Megged O, Freier-Dror Y, Frishberg Y, Schlesinger Y. Association of post-transplantation anellovirus viral load with kidney transplant rejection in children. *Pediatr Nephrol.* 2022 Aug;37(8):1905-1914. doi: 10.1007/s00467-021-05336-w. Epub 2022 Jan 9. PMID: 34999988.
219. Maggi F, Pifferi M, Fornai C, Andreoli E, Tempestini E, Vatteroni M, Presciuttini S, Marchi S, Pietrobelli A, Boner A, Pistello M, Bendinelli M. TT virus in the nasal secretions of children with acute respiratory diseases: relations to viremia and disease severity. *J Virol.* 2003 Feb;77(4):2418-25. doi: 10.1128/jvi.77.4.2418-2425.2003. PMID: 12551979; PMCID: PMC141071.
220. Görzer I, Haupenthal F, Maggi F, Gelas F, Kulifaj D, Brossault L, Puchhammer-Stöckl E, Bond G. Validation of plasma Torque Teno viral load applying a CE-certified PCR for risk stratification of rejection and infection post kidney transplantation. *J Clin Virol.* 2023 Jan;158:105348. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105348. Epub 2022 Nov 26. PMID: 36463684.
221. Min S, Papaz T, Lafreniere-Roula M, Nalli N, Grasemann H, Schwartz SM, Kamath BM, Ng V, Parekh RS, Manlhiot C, Mital S. A randomized clinical trial of age and genotype-guided tacrolimus dosing after pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2018 Nov;22(7):e13285. doi: 10.1111/ptr.13285. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30178515.
222. Andrews LM, de Winter BCM, Cornelissen EAM, de Jong H, Hesselink DA, Schreuder MF, Brüggemann RJM, van Gelder T, Cransberg K. A Population Pharmacokinetic Model Does Not Predict the Optimal Starting Dose of Tacrolimus in Pediatric Renal Transplant Recipients in a Prospective Study: Lessons Learned and Model Improvement. *Clin Pharmacokinet.* 2020 May;59(5):591-603. doi: 10.1007/s40262-019-00831-8. PMID: 31654367; PMCID: PMC7217818.
223. Birk PE, Blydt-Hansen TD, Dart AB, Kaita LM, Proulx C, Taylor G. Low incidence of adverse events in outpatient pediatric renal allograft biopsies. *Pediatr Transplant.* 2007 Mar;11(2):196-200. doi: 10.1111/j.1399-3046.2006.00659.x. PMID: 17300500.
224. Vidhun J, Masciandro J, Varich L, Salvatierra O Jr, Sarwal M. Safety and risk stratification of percutaneous biopsies of adult-sized renal allografts in infant and older pediatric recipients. *Transplantation.* 2003 Aug 15;76(3):552-7. doi: 10.1097/01.TP.0000076097.90123.21. PMID: 12923443.
225. Crespo M, Zárraga S, Alonso Á, Beneyto I, Díaz Corte C, Fernandez Rodriguez AM, Franco A, Hernández D, González-Roncero FM, Jiménez Martín C, Jimeno L, Lauzurica Valdemoros LR, Llorente S, Mazuecos A, Osuna A, Ramos JP, Rodríguez Benot A, Ruiz San Millán JC, Sánchez Fructuoso A, Torregrosa JV, Guirado L; GREAT Study Group and Spanish Network for Research in Renal Diseases (REDINREN, RED16/0009). Monitoring of Donor-specific Anti-HLA Antibodies and Management of Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients: An Evidence-based Expert Paper. *Transplantation.* 2020 Aug;104(8 Suppl 2):S1-S12. doi: 10.1097/TP.0000000000003270. PMID: 32658025.
226. Filippone EJ, Farber JL. The Problem of Subclinical Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2021 Jun 1;105(6):1176-1187. doi: 10.1097/TP.0000000000003543. PMID: 33196628.
227. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med.* 2018 Sep 20;379(12):1150-1160. doi: 10.1056/NEJMr1802677. PMID: 30231232.
228. Kang ZY, Liu C, Liu W, Li DH. Effect of C1q-binding donor-specific anti-HLA antibodies on the clinical outcomes of patients after renal transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Immunol.* 2022 Jun;72:101566. doi: 10.1016/j.trim.2022.101566. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35257893.
229. Sigurjonsdottir VK, Purington N, Chaudhuri A, Zhang BM, Fernandez-Vina M, Palsson R, Kambham N, Charu V, Piburn K, Maestretti L, Shah A, Gallo A, Concepcion W, Grimm PC. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies: Biomarker for Immunologic Risk Stratification in Pediatric Kidney Transplantation Recipients. *Transpl Int.* 2022 Mar 16;35:10158. doi: 10.3389/ti.2021.10158. PMID: 35992747; PMCID: PMC9386741.
230. Parajuli S, Joachim E, Alagusundaramoorthy S, Blazel J, Aziz F, Garg N, Muth B, Mohamed M, Mandelbrot D, Zhong W, Djamali A. Subclinical Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: Treatment Outcomes. *Transplantation.* 2019 Aug;103(8):1722-1729. doi: 10.1097/TP.0000000000002566. PMID: 30507740.

231. Kim HW, Lee J, Heo SJ, Kim BS, Huh KH, Yang J. Comparison of high-dose IVIG and rituximab versus rituximab as a preemptive therapy for de novo donor-specific antibodies in kidney transplant patients. *Sci Rep*. 2023 May 11;13(1):7682. doi: 10.1038/s41598-023-34804-6. PMID: 37169835; PMCID: PMC10175554.
232. Knight RJ, Loucks-Devos J, Khan NA, Nguyen DT, Graviss EA, Eagar TN, Patel SJ, Osama Gaber A. Long-Term Follow-Up of Renal Transplant Recipients Treated With IVIG for De Novo Donor-Specific Antibodies. *Transplant Proc*. 2021 Jul-Aug;53(6):1865-1871. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.05.011. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34247857.
233. Matignon M, Pilon C, Commereuc M, Grondin C, Leibler C, Kofman T, Audard V, Cohen J, Canoui-Poitrine F, Grimbert P. Intravenous immunoglobulin therapy in kidney transplant recipients with de novo DSA: Results of an observational study. *PLoS One*. 2017 Jun 27;12(6):e0178572. doi: 10.1371/journal.pone.0178572. PMID: 28654684; PMCID: PMC5487035.
234. Cioni M, Nocera A, Tagliamacco A, Basso S, Innocente A, Fontana I, Magnasco A, Trivelli A, Klersy C, Gurrado A, Ramondetta M, Boghen S, Catenacci L, Verrina E, Garibotto G, Ghiggeri GM, Cardillo M, Ginevri F, Comoli P. Failure to remove de novo donor-specific HLA antibodies is influenced by antibody properties and identifies kidney recipients with late antibody-mediated rejection destined to graft loss - a retrospective study. *Transpl Int*. 2019 Jan;32(1):38-48. doi: 10.1111/tri.13325. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30076765.
235. Billing H, Rieger S, Süsal C, Waldherr R, Opelz G, Wühl E, Tönshoff B. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. *Transpl Int*. 2012 Nov;25(11):1165-73. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01544.x. Epub 2012 Aug 17. PMID: 22897111.
236. Kwun J, Matignon M, Manook M, Guendouz S, Audard V, Kheav D, Poullot E, Gautreau C, Ezekian B, Bodez D, Damy T, Faivre L, Menouche D, Yoon J, Park J, Belhadj K, Chen D, Bilewski AM, Yi JS, Collins B, Stegall M, Farris AB, Knechtle S, Grimbert P. Daratumumab in Sensitized Kidney Transplantation: Potentials and Limitations of Experimental and Clinical Use. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Jul;30(7):1206-1219. doi: 10.1681/ASN.2018121254. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31227636; PMCID: PMC6622431.
237. Tremblay S, Driscoll JJ, Rike-Shields A, Hildeman DA, Alloway RR, Girnita AL, Brailey PA, Woodle ES. A prospective, iterative, adaptive trial of carfilzomib-based desensitization. *Am J Transplant*. 2020 Feb;20(2):411-421. doi: 10.1111/ajt.15613. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31550069; PMCID: PMC7872208.
238. Stegall MD, Park WD, Larson TS, Gloor JM, Cornell LD, Sethi S, Dean PG, Prieto M, Amer H, Textor S, Schwab T, Cosio FG. The histology of solitary renal allografts at 1 and 5 years after transplantation. *Am J Transplant*. 2011 Apr;11(4):698-707. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03312.x. Epub 2010 Nov 9. PMID: 21062418.
239. Glotz D, Russ G, Rostaing L, Legendre C, Tufveson G, Chadban S, Grinyó J, Mamode N, Rigotti P, Couzi L, Büchler M, Sandrini S, Dain B, Garfield M, Ogawa M, Richard T, Marks WH; C10-002 Study Group. Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant*. 2019 Oct;19(10):2865-2875. doi: 10.1111/ajt.15397. Epub 2019 May 24. PMID: 31012541; PMCID: PMC9328661.
240. Cody EM, Varnell C Jr, Lazear D, VandenHeuvel K, Flores FX, Woodle ES, Hooper DK. Carfilzomib-based antibody mediated rejection therapy in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2023 Nov;27(7):e14534. doi: 10.1111/petr.14534. Epub 2023 May 2. PMID: 37132092.
241. Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, Formica RN, Moeckel G, Broecker V, Bow L, Tomlin R, Pober JS. Eculizumab Therapy for Chronic Antibody-Mediated Injury in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2017 Mar;17(3):682-691. doi: 10.1111/ajt.14001. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27501352.
242. von Moos S, Schalk G, Mueller TF, Laube G. Age-associated decrease in de novo donor-specific antibodies in renal transplant recipients reflects changing humoral immunity. *Immun Ageing*. 2019 May 9;16:9. doi: 10.1186/s12979-019-0149-8. PMID: 31168309; PMCID: PMC6509825.
243. Stringer D, Gardner L, Shaw O, Clarke B, Briggs D, Worthington J, Buckland M, Danzi G, Hilton R, Picton M, Thuraishingham R, Borrows R, Baker R, McCullough K, Stoves J, Phanish M, Shah S, Shiu KY, Walsh SB, Ahmed A, Ayub W, Hegarty J, Tinch-Taylor R, Georgiou E, Bidad N, Kılıç A, Moon Z, Horne R, McCrone P, Kelly J, Murphy C, Peacock J, Dorling A. Optimized immunosuppression to prevent graft failure in renal transplant recipients with HLA antibodies (OuTSMART): a randomised controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2023 Jan 12;56:101819. doi: 10.1016/j.eclim.2022.101819. PMID: 36684392; PMCID: PMC9852275.
244. Stringer D, Gardner L, Shaw O, Clarke B, Briggs D, Worthington J, Buckland M, Hilton R, Picton M, Thuraishingham R, Borrows R, Baker R, Tinch-Taylor R, Horne R, McCrone P, Kelly J, Murphy C, Peacock J, Dorling A. Preventing kidney transplant failure by screening for antibodies against human leucocyte antigens followed by optimised immunosuppression: OuTSMART RCT. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research; 2023 Sep. PMID: 37851847.

245. Ettenger RB, Seifert ME, Blydt-Hansen T, Briscoe DM, Holman J, Weng PL, Srivastava R, Fleming J, Malekzadeh M, Pearl M. Detection of Subclinical Rejection in Pediatric Kidney Transplantation: Current and Future Practices. *Pediatr Transplant*. 2024 Sep;28(6):e14836. doi: 10.1111/ptr.14836. PMID: 39147695.
246. Landsberg A, Riaz M, Blydt-Hansen TD. Yield and utility of surveillance kidney biopsies in pediatric kidney transplant recipients at various time points post-transplant. *Pediatr Transplant*. 2021 Mar;25(2):e13869. doi: 10.1111/ptr.13869. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33073499.
247. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, Reed EF, Bray RA, Campbell P, Chapman JR, Coates PT, Colvin RB, Cozzi E, Doxiadis II, Fuggle SV, Gill J, Glotz D, Lachmann N, Mohanakumar T, Suciu-Foca N, Sumitran-Holgersson S, Tanabe K, Taylor CJ, Tyan DB, Webster A, Zeevi A, Opelz G. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013 Jan 15;95(1):19-47. doi: 10.1097/TP.0b013e31827a19cc. PMID: 23238534.
248. Kenta I, Takaaki K. Molecular Mechanisms of Antibody-Mediated Rejection and Accommodation in Organ Transplantation. *Nephron*. 2020;144 Suppl 1:2-6. doi: 10.1159/000510747. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33238285.
249. Schinstock CA, Gandhi M, Cheungpasitporn W, Mitema D, Prieto M, Dean P, Cornell L, Cosio F, Stegall M. Kidney Transplant With Low Levels of DSA or Low Positive B-Flow Crossmatch: An Underappreciated Option for Highly Sensitized Transplant Candidates. *Transplantation*. 2017 Oct;101(10):2429-2439. doi: 10.1097/TP.0000000000001619. PMID: 28009780; PMCID: PMC5481511.

Veröffentlicht in:



Immunsuppression nach Nierentransplantation bei Kindern

S3-Leitlinie - Leitlinienreport

der

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie

und

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Deutsche Transplantationsgesellschaft

European Society of Pediatric Nephrology

International Pediatric Transplant Association



DEUTSCHE
TRANSPLANTATIONS-
GESELLSCHAFT E. V.



International Pediatric
Transplant Association

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23007 gefördert.

HERAUSGEBER

Federführende Fachgesellschaft:

Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e.V.

Geschäftsstelle Berlin

Leitlinienbeauftragter: Prof. Dr. med. Dominik Müller

Chausseestr. 128/129

10115 Berlin

Titel der Leitlinie: Immunosuppression nach pädiatrischer Nierentransplantation

Version / Datum: 1.0 / 01.06.2025

Available at: [Link to the guideline page at the AWMF](#)

Accessed on (date):

INHALTSVERZEICHNIS

HERAUSGEBER	III
INHALTSVERZEICHNIS	IV
1 ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE	6
1.1 Leitlinienkoordinator/Ansprechpartner	6
1.2 Beteiligte medizinische Fachgesellschaften/Organisationen	6
1.3 Patient*innen-/Bürger*innenbeteiligung	7
1.4 Methodische Begleitung	8
2 INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE	8
2.1 Methodische Grundlagen	8
2.2 Formulierung von klinisch relevanten Fragestellungen, Priorisierung von Endpunkten	9
2.3 Systematische Recherche.....	10
2.4 Auswahl der Evidenz, Biasbewertung und Datenextraktion	11
2.5 Kritische Bewertung der Evidenz.....	13
2.6 Strukturierte Konsensfindung	15
2.7 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke	15
3 REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT	16
3.1 Leitlinie zur Finanzierung	16
3.2 Beschreibung der Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	16
4 EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG	17
5 VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG	17
5.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung	17
5.2 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie	17
5.3 Diskussion möglicher förderlicher und hinderlicher Faktoren für die Anwendung der Leitlinie	18
5.4 Messkriterien für die Bewertung der Prozess - und / oder Ergebnisqualität der Leitlinie: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren, Bewertung der Prozessqualität	18
6 GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSPROZESSE	19
7 ANHANG.....	20
7.1 Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	21

7.2	Ein- und Ausschlusskriterien	35
7.3	Suchstrategie für die initiale Suche	41
7.4	Suchstrategie für die zusätzliche Suche	52
7.5	PRISMA Flowchart des Studienaushwahlprozesses	57
7.6	Liste der ausgeschlossenen Studien und Ausschlussgründe	58
7.7	Liste der ausgeschlossenen Studien und Ausschlussgründe der zusätzlichen Suche: Erwachsene für KQ5 (61 Studien).....	122
7.8	Liste der eingeschlossenen, aber nicht berücksichtigten Studien	129
7.9	Bewertung des Biasrisikos	133
7.10	Evidence Map	137
7.11	Charakteristika der Studien und Studienteilnehmer:innen	139
7.12	Studienresultate	286
7.13	Summary of Findings Tabellen.....	351
8	REFERENZEN	411

1 ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE

1.1 Leitlinienkoordinator/Ansprechpartner

Leiter der Leitlinie:

Prof. Dr. med. Lars Pape, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Pädiatrie II, lars.pape@uk-essen.de

Leitliniensekretariat:

Dr. Stefanie Jeruschke, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Kinderheilkunde II, stefanie.jeruschke@uk-essen.de

1.2 Beteiligte medizinische Fachgesellschaften/Organisationen

Tabelle1: Mitglieder der Leitliniengruppe

Vertreter	Fachgesellschaft/Organisation	Zeitraum
Prof. Lutz Weber	GPN	01.01.2024-31.12.2025
PD Dr. Christian Patry	GPN	01.01.2024-31.12.2025
PD Dr. med. Nele Kanzelmeyer	GPN	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Mario Schiffer	DGfN	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Jun Oh	GPN	01.01.2024-31.12.2025
Dr. Raphael Schild	GPN	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Mario Schiffer	DTG	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Thurid-Ahlenstiel-Grunow	DTG	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Dr. med. Burkhard Toenshoff	DTG	01.01.2024-31.12.2025
Weitere Teilnehmer	Funktion & medizinische Gesellschaft/Organisation	Zeitraum
Dr. Jan Dudley	ESPN	01.01.2024-31.12.2025
Prof. Bora Gulhan	ESPN	01.01.2024-31.12.2025
Svitlana Fomina	Pädiatrische Nephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Mercedes Loez Gonzalez	Kinder-Nephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Evgenia Preka	IPTA	01.01.2024-31.12.2025

Vertreter	Fachgesellschaft/Organisation	Zeitraum
Stephen Marks	IPTA	01.01.2024-31.12.2025
Marlies Cornelissen	ESPN	01.01.2024-31.12.2025
Andreea-Liana Bot Rachisan	Pädiatrische Nephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Britta Höcker	Kinder-Nephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Anette Melk	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Agnieszka Prytula	ESPN	01.01.2024-31.12.2025
Lukasz Obrycki	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Diletta Torres	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Julien Hogan	IPTA	01.01.2024-31.12.2025
Carl Grabitz	Pädiatrischer Nephrologe	01.01.2024-31.12.2025
Fabian Eibensteiner	Kinder- und Jugendnephrologe	01.01.2024-31.12.2025
Zainab Arslan	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Susanne Rieger	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Tomas Seeman	Kinder- und Jugendnephrologe	01.01.2024-31.12.2025
Sara Testa	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Nina Battelino	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Marco Busutti	Kinder- und Jugendnephrologe	01.01.2024-31.12.2025
Antonia Bouts	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Elisabeth Cornelissen	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025
Huib De Jong	Kinder- und Jugendnephrologe	01.01.2024-31.12.2025
Gregor Novljan	Kinder- und Jugendnephrologed	01.01.2024-31.12.2025
Raffaella Labbadia	Kinder- und Jugendnephrologin	01.01.2024-31.12.2025

Die Einbindung der DGKJ wurde mit der Präsidentin Frau Prof. Felderhoff-Müser im Vorfeld besprochen. Aufgrund der sehr speziellen Leitlinie sah sie eine direkte Einbindung der DGKJ als nicht notwendig an und hat vorgeschlagen, die Aufgaben durch die DGKJ Konventgesellschaft GPN vornehmen zu lassen.

1.3 Patient*innen-/Bürger*innenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern entwickelt. Herr Uwe Kort (Bundesverband Niere) hatte Stimmrecht und war vom 01.01.2024 bis zum 31.12.2025 an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

1.4 Methodische Begleitung

Die AWMF-Leitlinienberaterin leistete während der Leitlinienentwicklung methodische Unterstützung. Das Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Universität für Weiterbildung Krems, Österreich, führte die Evidenzrecherche durch und leistete während des gesamten Leitlinienentwicklungsprozesses bis zur Formulierung der Empfehlungen methodische Unterstützung.

Table 2: Methodological support

Vertreter	Funktion / Organisation	Zeitraum
Dr. Monika Nothacker	Methodischer Unterstützung, AWMF	01.01.2024-31.12.2025
Dr. Isabel Moser	Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems	01.01.2024-31.12.2025
Assoz. Prof. Mag. Isolde Sommer, PhD	Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems	01.01.2024-31.12.2025
Dr. Andreea Dobrescu, PhD	Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems	01.01.2024-31.12.2025
Dr. Brigitte Piso	Expertin für Evidenzsynthese, Universität für Weiterbildung Krems	01.01.2024-31.12.2025
Anna Gruber	Evidenzrecherche, Ärztin UK Essen	01.01.2024-31.12.2025

2 INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE

2.1 Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.2, 2025)⁽¹⁾.

Die Entwicklung der Leitlinie folgte den folgenden Schritten:

- Bildung der Leitliniengruppe bestehend aus Vertreter:innen der relevanten medizinischen Gesellschaften, medizinische Expert:innen und Vertreter:innen von Patient:innen.
- Entwicklung von Forschungsfragen nach dem PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) -Schema für evidenzbasierte Empfehlungen.
- Entwicklung eines Reviewprotokolls, systematische Literaturrecherche, Auswahl, Extraktion und Bewertung relevanter Studien.
- Bewertung des Vertrauens in die Evidenz und Erstellung von EtD (Evidence-to-Decision)-Tabellen zur Unterstützung der strukturierten und transparenten Entscheidungsfindung.

- Formulierung von Empfehlungen sowie Empfehlungsgraden.
- Konsentierung und Graduierung der Empfehlungen durch die Leitliniengruppe.

2.2 Formulierung von klinisch relevanten Fragestellungen, Priorisierung von Endpunkten

Wir führten mehreren Online-Sitzungen mit der Leitliniengruppe durch, um klinisch relevante Fragestellungen im PICO Format für die Erstellung der Leitlinie zu formulieren. Insgesamt wurden die folgenden fünf Forschungsfragen (Key Questions – KQs) erarbeitet:

1. Initiale immunsuppressive Therapie

KQ1: Wie wirksam und sicher sind verschiedene initiale immunsuppressive Therapieschemata bei Kindern zum Zeitpunkt der ersten Nierentransplantation im Vergleich zueinander?

KQ1a: Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter oder immunologischen Risiko?

2. Änderung des immunsuppressiven Schemas

KQ2: Wie wirksam und sicher ist die Änderung des immunsuppressiven Therapieschemas bei Kindern nach dem dritten Monat nach der ersten Nierentransplantation im Vergleich zu keiner Änderung des Schemas?

KQ2a: Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter oder immunologischen Risiko?

3. Steuerung/Dosierung der Immunsuppression

KQ3: Wie wirksam und sicher ist die Steuerung der Immunsuppression mithilfe neuer Methoden (z. B. AUC-Monitoring, Biomarker) im Vergleich zur herkömmlichen Steuerung (z. B. fixe Dosierung, Talspiegel-Monitoring) bei Kindern nach der ersten Nierentransplantation?

KQ3a: Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter oder vom immunologischen Risiko?

4. Protokollbiopsien

KQ4: Wie wirksam und sicher sind Protokollbiopsien bei Kindern nach der ersten Nierentransplantation im Vergleich zu keinen Protokollbiopsien oder indizierten Biopsien?

KQ4a: Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter oder immunologischen Risiko?

5. Interventionen basierend auf dem Nachweis von de-novo-donor-spezifischen HLA-Antikörpern (HLA-DSA)

KQ5: Wie wirksam und sicher sind Interventionen, die auf dem Nachweis von de-novo-HLA-DSA (mit oder ohne eingeschränkter Nierenfunktion) basieren, im Vergleich zu anderen Vorgehensweisen?

KQ5a: Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter oder immunologischen Risiko?

Priorisierung von Endpunkten (Outcomes)

Für diese Forschungsfragen reichte die Leitliniengruppe die Endpunkte nach ihrer Wichtigkeit auf einer Skala von 1 bis 9 (1 am unwichtigsten für die Entscheidungsfindung – 9 am wichtigsten für die Entscheidungsfindung). Wir führten diese Reihung mittels dem Online-Umfrage-Tool Limesurvey⁽²⁾ in einem zweistufigen Delphi-Prozess durch. Folgende Endpunkte wurden als am wichtigsten für klinische Entscheidungsfindungen bewertet und in die Bewertung der Evidenzsicherheit einbezogen:

- Mortalität,
- Transplantatverlust,
- Funktion der transplantierten Niere (GFR),
- Inzidenz von schweren unerwünschten Ereignissen,
- Inzidenz von Malignomen,
- Inzidenz von Hospitalisierungen,
- Inzidenz von Infektionen (gesamte Zahl, inklusive opportunistischen Infektionen),
- Inzidenz von opportunistischen Infektionen,
- Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen,
- Lebensqualität.

2.3 Systematische Recherche

Wir erstellten ein Reviewprotokoll zur Beantwortung der PICO-Fragen und registrierten es vorab auf der PROSPERO Plattform

(<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024536807>).

Wir führten die systematische Übersichtsarbeit gemäß der Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Leitlinie⁽³⁾ und dem Cochrane Handbuch für systematische Reviews⁽⁴⁾ durch.

Wir legten für jede PICO-Frage vorab Ein- und Ausschlusskriterien fest (Anhang: Ein- und Ausschlusskriterien).

Anschließend führte eine erfahrene Informationsspezialistin am 16. April 2024 eine systematische Literatursuche in den folgenden elektronischen Datenbanken durch:

- Ovid MEDLINE,
- Embase.com (Elsevier),
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) via the Cochrane Library,

- EuropePMC,
- Preprint Citation Index.

Dazu erstellte sie eine Suchstrategie mit einer Kombination aus Schlagwörtern und Freitextbegriffen (Anhang: Suchstrategie für die initiale Suche). Zusätzlich kontaktierten wir über die Leitliniengruppe medizinische Expert:innen in diesem Gebiet und durchsuchten manuell Referenzlisten von Reviews und relevanten Studien, um zusätzliche Studien zu identifizieren.

Aufgrund der sehr niedrigen Evidenz für KQ5 (*Interventionen basierend auf dem Nachweis von de-novo HLA-DSA*) führten wir eine zusätzliche systematische Literatursuche am 22. Jänner 2025 durch, um auch Studien an Erwachsenen (indirekte Evidenz) zu identifizieren (Anhang: Table S 6: Inclusion/exclusion criteria for KQ5b und 7.4 Suchstrategie für die zusätzliche Suche). Diese zusätzliche Suche wurde in denselben elektronischen Datenbanken durchgeführt wie die initiale Suche.

2.4 Auswahl der Evidenz, Biasbewertung und Datenextraktion

Zwei unabhängige Teammitglieder führten die Studiauswahl auf Titel- und Abstractebene auf Grundlage vorab definierter Ein- und Ausschlusskriterien durch. Zu Beginn führten alle beteiligten Teammitglieder eine Pilotphase mit 50 Referenzen auf Titel- und Abstractebene durch, um ein einheitliches Verständnis der Einschlusskriterien im Team zu gewährleisten. Wir lösten Konflikte bei der Studiauswahl durch Diskussion zwischen den beteiligten Teammitgliedern oder durch Konsultation eines dritten Teammitglieds. Wenn die verfügbaren Informationen nicht ausreichten, um über den Einschluss oder Ausschluss einer Studie zu entscheiden, luden wir den Volltext herunter und trafen die Entscheidung auf dieser Grundlage. Für alle in Titel- und Abstractebene eingeschlossenen Referenzen suchten wir Volltexte zur weiteren Beurteilung.

Nach einer Pilotphase mit fünf Referenzen führten zwei unabhängige Teammitglieder die Studiauswahl anhand der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Volltextebene durch. Studien wurden ausgeschlossen, wenn beide Teammitglieder übereinstimmend der Meinung waren, dass die Einschlusskriterien nicht erfüllt waren. Wir lösten Konflikte bei der Studiauswahl durch Diskussion zwischen den beteiligten Teammitgliedern oder durch Konsultation eines dritten Teammitglieds. Wir sammelten die Referenzen aller ausgeschlossenen Volltexte und gruppieren sie nach Ausschlussgrund (Anhang: Liste der ausgeschlossenen Studien und Ausschlussgründe und Liste der ausgeschlossenen Studien und Ausschlussgründe der zusätzlichen Suche: Erwachsene für KQ5 (61 Studien)).

Die Literatursuche erfolgte mithilfe der systematischen Übersichtssoftware DistillerSR ⁽⁵⁾. Der Auswahlprozess ist in einem PRISMA Flussdiagramm, adaptiert nach Page et al., 2021(3), abgebildet (Anhang: Abbildung S 1: PRISMA Flowchart des Studiauswahlprozesses). Alle Suchergebnisse wurden in einer EndNote®-Datenbank ⁽⁶⁾ dokumentiert.

Wir verwendeten einen stufenweisen Ansatz zur Einbeziehung verschiedener Studientypen, um die bestverfügbare Evidenz zu identifizieren. Sowohl randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) als auch nicht-randomisierte kontrollierte Studien und kontrollierte Kohortenstudien wurden im Auswahlprozess berücksichtigt. Wenn zu einer Intervention mindestens ein RCT

unsere priorisierten Endpunkte berichtete, wurden andere Studientypen – wie etwa Kohortenstudien – bei der Bewertung des Vertrauens der Evidenz für diesen Vergleich nicht weiter berücksichtigt. Wenn wir keine RCTs identifizieren konnten, bevorzugten wir Kohortenstudien mit zeitgleichen Kontrollgruppen gegenüber solchen mit historischen Kontrollgruppen (Anhang: Liste der eingeschlossenen, aber nicht berücksichtigten Studien).

Wir inkludierten relevante systematische Übersichtsarbeiten während des Studienauswahlprozesses. Bei der Durchsicht der Publikationen zeigte sich jedoch, dass die gefundenen Übersichtsarbeiten entweder weniger umfangreich in Bezug auf unsere Forschungsfragen waren ⁽⁷⁻¹⁰⁾ oder Ergebnisse nicht getrennt entsprechend unserer Forschungsfragen präsentiert wurden^(11, 12), sodass wir die identifizierten systematische Übersichtsarbeiten nicht in unserer Evidenzsynthese berücksichtigten (Anhang: Liste der eingeschlossenen, aber nicht berücksichtigten Studien).

Aufgrund von sehr niedriger Evidenz für KQ5 (*Interventionen basierend auf dem Nachweis von de-novo HLA-DSA*) schlossen wir zusätzlich unkontrollierte Studien (inkl. Fallberichte und Fallserien) ein.

Wir beurteilten das Biasrisiko der eingeschlossenen RCTs mit dem Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 2.0) ⁽¹³⁾ und Kohortenstudien mit dem Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)⁽¹⁴⁾ Tool. Fallberichte und -studien wurden mit der JBI Critical Appraisal Checklists for Case Reports bzw. Case Series bewertet⁽¹⁵⁾. Zwei unabhängige Teammitglieder führten die Bewertung des Biasrisikos für alle eingeschlossenen und berücksichtigten Studien durch, Konflikte lösten wir durch Diskussion oder durch Konsultation eines dritten Teammitglieds. Zur Gewährleistung der Transparenz dokumentierten wir alle Entscheidungen (Anhang: Abbildung S 2: Bewertung des Biasrisikos von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), Abbildung S 3: Bewertung des Biasrisikos von nicht-randomisierten kontrollierten Studien, Abbildung S 4: Bewertung des Biasrisikos von nicht-randomisierten kontrollierten Studien (Fortsetzung), Abbildung S 5: Bewertung des Biasrisikos von Fallserien und Abbildung S 6: Bewertung des Biasrisikos von Fallberichten). Die Entscheidungen des Biasrisikos wurde mit der Webapplikation robvis visualisiert ⁽¹⁶⁾.

Wir extrahierten relevante Daten von allen eingeschlossenen und berücksichtigten Studien in standardisierte Extraktionstabellen. Alle beteiligten Teammitglieder testeten diese in einer Pilotphase an zwei Studien, um eine einheitliche Datenextraktion zu gewährleisten. Ein Teammitglied extrahierte Studien- und Patient:innencharakteristika sowie Daten zu den priorisierten Endpunkten und ein zweites Teammitglied führte eine Qualitätskontrolle der Daten durch, um die Genauigkeit und Vollständigkeit zu prüfen. Konflikte zwischen den Gutachterinnen wurde durch Diskussion oder durch Einbeziehung eines dritten Teammitglieds gelöst. Relevante Daten beinhalteten Studiendesign, Sponsoring, Studienpopulation (Land, Alter, Geschlecht, immunologisches Basisrisiko), Interventionen, Kontrollgruppen und relevante Endpunkte (Definition der Ergebnisse, Rohdaten, absolute und relative Effektmaße, wie sie in den Studien berichtet wurden).

Da die eingeschlossenen Studien große Unterschiede aufwiesen (unterschiedliche immunsuppressive Schemata, unterschiedlich lange Follow-up-Zeiten) bzw. weniger als drei Studien für einen Vergleich vorlagen, fassten wir die Daten narrativ zusammen und sortierten die Ergebnisse nach Vergleich und Endpunkten (Anhang: Charakteristika der Studien und Studienteilnehmer:innen und Studienresultate). Das Überleben der Patient:innen und das Transplantatüberleben berichteten wir mittels Hazard Ratios (HR) und deren 95%

Konfidenzintervalle (KI). Wenn in den eingeschlossenen Studien keine HR angegeben waren, schätzten wir die HR und deren Standardfehler anhand der berichteten Daten (Ergebnis des Log-Rank-Tests und Anzahl der Ereignisse in Interventions- und Kontrollgruppen). Wenn keine Ergebnisse eines Log-Rank-Tests vorlagen sowie bei anderen dichotomen Endpunkten berichteten wir die Daten als Odds Ratio (OR) und 95 % KI, basierend auf der Anzahl an Ereignissen und der Zahl der Studienteilnehmer:innen unter Verwendung der Rohdaten im Sinne eines Intention-to-Treat-(ITT)-Ansatzes. Die Funktion der transplantierten Niere, gemessen als glomeruläre Filtrationsrate (GFR), gaben wir als Mittelwert, Standardabweichung und mittlere Differenz mit 95 %-KI zwischen den Gruppen an. Wenn in den Studien keine Effektmaße berichtet wurden, führten wir die entsprechenden Berechnungen mit der Statistiksoftware R durch⁽¹⁷⁾. Die Ergebnisse von in den Studien berichteten Subgruppen sind gemeinsam mit den Gesamtergebnissen tabellarisch angeführt.

Zusätzlich erstellten wir eine Evidence Map, um die Evidenz pro Vergleich und Endpunkt darzustellen (Anhang: Abbildung S 7: Evidence Map für Forschungsfrage 1 (KQ 1) und Abbildung S 8: Evidence Map für Forschungsfragen 2 bis 5 (KQ 2-5)). Dabei wurden alle eingeschlossenen Studiendesigns berücksichtigt, außer Kohortenstudien mit historischen Kontrollgruppen, die keine zusätzlichen Endpunkte berichteten.

2.5 Kritische Bewertung der Evidenz

Wir bewerteten das Vertrauen in die Evidenz (Certainty of Evidence – CoE) entsprechend der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) - Methode⁽¹⁸⁾. Wir nutzen das Online-Tool GRADEpro (<https://www.grade.pro/>), um Evidenztabellen (Summary of Findings Tabellen – SoF Tabellen) für jeden Vergleich innerhalb der Forschungsfragen zu erstellen⁽¹⁹⁾.

In der GRADE-Bewertung berücksichtigten wir fünf Domänen, um die CoE für jeden Endpunkt abschätzen zu können:

- Bias-Risiko
- Ungenauigkeit (entsprechend der Konfidenzintervall-Methode)
- Inkonsistenz (d. h. Unterschiede in den Effektschätzungen zwischen Studien, die denselben Vergleich untersucht haben)
- Indirektheit (d. h. Unterschiede bei den Patientenmerkmalen, unterschiedliche [Co-]Interventionen, unterschiedliches Ausmaß, in dem die interessierende Intervention optimal durchgeführt wird, unterschiedliche Vergleichsgruppe und Unterschiede bei der Messung der Ergebnisse)
- Publikationsbias

Wir bestimmten den Grad an Ungenauigkeit mit der Konfidenzintervall-Methode⁽²⁰⁾. Dafür wurden vor der GRADE-Bewertung Grenzwerte für relevanten Nutzen bzw. Schaden für Unterschiede zwischen den Gruppen festgelegt und mit der Leitliniengruppe besprochen. Kreuzt das 95% Konfidenzintervall eines Ergebnisses eine bzw. zwei der Grenzen stuften wir aufgrund von Ungenauigkeit um ein bzw. zwei Stufen herunter. Nur wenn keine Effektmaße und 95% Konfidenzintervalle bestimmt werden konnten, berücksichtigten wir die Anzahl an Teilnehmer:innen/Ereignissen, um den Grad an Ungenauigkeit zu bestimmen. Die folgende

Tabelle 3 zeigt die herangezogenen Grenzwerte für relevanten Nutzen bzw. Schaden, die für die einzelnen Endpunkte bestimmt wurden.

Tabelle 3: Grenzwerte für relevanten Nutzen bzw. Schaden

Outcome	Schwellenwert
Mortalität	1% pro Jahr
Transplantatverlust	1% pro Jahr
Transplantatfunktion (GFR)	5% pro Jahr
Inzidenz von schweren unerwünschten Ereignissen	2.5% pro Jahr
Inzidenz von Hospitalisierungen	5% pro Jahr
Inzidenz von Malignomen	0.5% pro Jahr
Inzidenz von Infektionen (inklusive opportunistischen Infektionen)	10% pro Jahr
Inzidenz von opportunistischen Infektionen	5% pro Jahr
Inzidenz von bioptisch gesicherten akuten Abstoßungen	5% pro Jahr

Jeweils ein Teammitglied bewertete die CoE und eine zweite Person kontrollierte alle Entscheidungen auf Nachvollziehbarkeit, Konsistenz und Vollständigkeit. Konflikte lösten wir durch Diskussion oder durch Hinzuziehen eines dritten Teammitglieds. Für jede Domäne des GRADE-Ansatzes senkten wir das Vertrauen in die Evidenz bei schwerwiegenden Bedenken um eine Stufe und bei sehr schwerwiegenden Bedenken um zwei Stufen herab. Daraus ergab sie für jeden bewerteten Endpunkt eine Gesamtbewertung der CoE als hoch, moderat, niedrig oder sehr niedrig. Wir berücksichtigten für die Bewertung der CoE das jeweils beste verfügbare Studiendesign, Ergebnisse aus anderen Studiendesigns berichteten wir in den Fußnoten der SoF Tabellen. Erklärungen zur Bewertung des CoE sind ebenfalls in den Fußnoten angeführt. Die SoF Tabellen sind im Anhang angeführt (Anhang: Summary of Findings Tabellen).

Die SoF Tabellen wurden in Evidenz-zur-Entscheidungs-Tabellen (Evidence-to-Decision – EtD Tabellen) eingefügt und der Leitliniengruppe vorgelegt, um einen strukturierten und transparenten Prozess der Entscheidungsfindung und Entwicklung der Empfehlungen zu unterstützen. Ins EtD Rahmenwerk fließt nicht nur die Evidenz zu Nutzen und Schaden von Interventionen ein, sondern auch Faktoren wie „Nutzen-Schaden-Abwägung“, „Akzeptanz“, „Präferenzen von Patient:innen“, „Umsetzbarkeit“, oder „Gerechtigkeit im Gesundheitswesen“ werden berücksichtigt.

Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken jeder möglichen Intervention sorgfältig gegeneinander abgewogen. Dabei flossen nicht nur die Erfahrungen der behandelnden Fachpersonen, sondern auch die Perspektiven des Vertreters von Patient:innen in die Entscheidungsfindung ein.

In der ausgearbeiteten Leitlinie ist jede Empfehlung mit der zugrunde liegenden Evidenz verknüpft.

2.6 Strukturierte Konsensfindung

Die Abstimmung über die Empfehlungen erfolgte in Form einer strukturierten Konsensuskonferenz im NIH-Typ über zwei Tage am 11. und 12. April 2025 unter neutraler Moderation durch Dr. Monika Nothacker von der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Die Konsensuskonferenz im NIH-Typ beinhaltet die Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum durch die Arbeitsgruppen, Gelegenheit für Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen, Abstimmung der Empfehlungen und ggf. Änderungsanträge, und bei Bedarf: Diskussion, Erarbeitung von Alternativvorschlägen und endgültige Abstimmung. Die zu verabschiedenden Empfehlungsvorschläge wurden vorab in PICO-Fragem bezogenen Arbeitsgruppen erarbeitet. Die an der Leitlinie beteiligten Experten haben vor Ort bzw. online an der Konsensuskonferenz teilgenommen.

Die Teilnehmer wurden zu Beginn der Konferenz in die Technik der strukturierten Konsensusfindung eingewiesen. Anschließend erfolgte die Darstellung der systematischen Literaturrecherche durch einen Methodiker der Universität für Weiterbildung Krems. Jedem Teilnehmer wurde eine Kopie der vorgeschlagenen Empfehlungen inkl. Hintergrundinformationen aus den EtD-Tabellen, zur Verfügung gestellt. Im Rahmen des Leitlinienmeetings wurden die zu konsentierenden Empfehlungen von den jeweiligen Arbeitsgruppen präsentiert und gemeinsam mit der Leitliniengruppe besprochen. Kommentare bzw. Änderungen wurden diskutiert und ggf. in die vorgeschlagene Empfehlung integriert. Die Abstimmung über die ggf. angepasste Empfehlung erfolgte anschließend empfehlungsweise mit Hilfe des Onlineabstimmungstools Lama Poll. Dazu wurde den Teilnehmenden live ein QRCode für die entsprechenden Abstimmung eingeblendet. Die Teilnehmenden konnten über ihren Namen an der Abstimmung teilnehmen. Wurden sie aufgrund ihres Interessenkonfliktes von der Abstimmung ausgeschlossen, konnten sie nicht abstimmen. Der Name wurde unabhängig von den Antworten gespeichert, um die Anonymität der Abstimmung sicherzustellen. Das Interessenskonfliktmanagement von jedem Teilnehmenden der Leitlinie wurde vorab für jede abzustimmende Empfehlung hinterlegt. Die Abstimmung erfolgte nach der Regel „ein Experte = eine Stimme“. Gemäß dem Regelwerk der AWMF wurde die Konsensusstärke dabei wie folgt definiert

2.7 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensusstärke

Festlegung der Empfehlungsstufe

Die Tabelle 4a zeigt die verwendete Einstufung der Empfehlungen. Allein die Empfehlungen 9c und 20 wurden gemäß Tabelle 4b klassifiziert.

Tabelle 4a: Zweistufiges Schema zur Einstufung von Empfehlungen gemäß GRADE

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol (optional)
1	Starke Empfehlung	Wir empfehlen/wir empfehlen nicht	↑↑ / ↓↓
2	Empfehlung	Wir schlagen vor / wir schlagen vor, dass ... nicht	↑ / ↓

Tabelle 4b: Dreistufiges Schema für die Einstufung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol (optional)
A	Starke Empfehlung	Soll/ soll nicht	↑↑ / ↓↓
B	Schwache Empfehlung	Sollte / sollte nicht	↑ / ↓
0	Empfehlung offen	Kann berücksichtigt werden/weggelassen werden	↔

Feststellung der Stärke des Konsenses

Die Stärke des Konsenses wurde gemäß Tabelle 5 klassifiziert.

Tabelle 5: Feststellung der Stärke des Konsenses

Einstufung der Stärke des Konsenses	
Starker Konsens	> 95 % der stimmberechtigten Mitglieder
Konsens	75–95 % der stimmberechtigten Mitglieder
Mehrheitsbeschluss	50–75 % der stimmberechtigten Mitglieder
Mehrheitsbeschluss	< 50 % der stimmberechtigten Mitglieder

3 REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT

3.1 Leitlinie zur Finanzierung

Diese Leitlinie wurde vom Bundesausschuss der Bundesrepublik Deutschland, Fördernummer 01VSF23007, finanziert.

3.2 Beschreibung der Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden auf dem durch die AWMF eingerichteten Portal Interessenerklärung Online erhoben und von Prof. Lars Pape auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Die Interessen von Prof. Pape wurden von Frau Dr. Monika Nothacker bewertet. Kategorisierung der Interessenkonflikte: Ein geringer Interessenkonflikt bestand bei einzelnen Vorträgen, die von der pharmazeutischen Industrie finanziert wurden, die Immunsuppressiva herstellt. Ein geringer Interessenskonflikt führte zur Übernahme der Leitungsfunktion mit Zustimmung der Leitliniengruppe. Ein moderater Interessenkonflikt bestand in der Tätigkeit als Experte in von der Industrie finanzierten Beiräten, der Verantwortung für von der Industrie finanzierte Studien oder der Beteiligung an einzelnen Unternehmen, die in der Leitlinie verwendete Immunsuppressiva herstellen. Ein hoher Interessenkonflikt wurde durch Eigentumsanteile, eine Beschäftigung in der Industrie und eine bedeutende Beteiligung definiert. Infolgedessen führte ein moderater Interessenkonflikt zu einer Stimmenthaltung. Ein hoher Interessenkonflikt hätte theoretisch zum Ausschluss von der

Beratung und Abstimmung über das betreffende Thema geführt (wurde jedoch nicht festgestellt).

Zu den Schutzfaktoren, die zur Vermeidung von Verzerrungen durch Interessenkonflikte eingesetzt wurden, gehörten die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter Leitung eines neutralen Moderators der AWMF, die Diskussion über Interessen und den Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsensuskonferenz sowie eine öffentliche Konsultationsfassung.

Die Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten findet sich in Anhang 7.1.

4 EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG

Die Konsultationsfassung der Leitlinie war ab dem 15.08.2025 für 4 Wochen zur Begutachtung auf der AWMF-Plattform online gestellt. Es gab keine Änderungsvorschläge.

Die Leitlinie wurde im Zeitraum vom 15.10.2025 bis 15.11.2025 von den Vorständen der beteiligten AWMF-Fachgesellschaften (GPN, DGfN, DTG) verabschiedet.

5 VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG

5.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die erarbeiteten Dokumente [Langversion (deutsch und englisch), Kurzversion und Patientenleitlinie] werden über die große Anzahl an teilnehmenden Fachgesellschaften verbreitet. Zur internationalen Implementierung der Leitlinie wird eine Publikation für eine englischsprachige Fachzeitschrift erstellt. Zudem wird die Leitlinie über fachspezifische Verbünde, wie z.B. ERKNet (European Reference Network für seltene Nierenerkrankungen), IPTA (International Pediatric Transplant Association), ESPN (European Society for Paediatric Nephrology) bekannt gemacht und durch deren Mitglieder umgesetzt. Die Leitlinie wird auf nationalen und internationalen Kongressen (GPN 2026, ESPN 2026; PITA 2027) vorgestellt. Dies erfolgt ebenfalls über die nationalen und internationalen Patientenverbünde.

Die patientenorientierte Fassung wird über die beteiligten Patientenverbände verfügbar gemacht und ist auf den Seiten der AWMF unter der Registernummer 166/007 verfügbar (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-007>).

5.2 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Neben der Langversion in Englisch und Deutsch werden die Empfehlungen für einen schnellen Überblick in einer Kurzversion dargestellt. Außerdem wird eine spezielle Patientenversion bereitgestellt, um die Teilhabe zu fördern.

5.3 Diskussion möglicher förderlicher und hinderlicher Faktoren für die Anwendung der Leitlinie

Förderliche Faktoren:

1. Engagement von Spezialisten: Da bei der Erstellung der Leitlinie bereits eine große Zahl an nationalen und internationalen Spezialisten und Expertengruppen beteiligt waren, die mit der pädiatrischen Nierentransplantation vertraut sind, ist die Leitlinie den Experten einerseits bekannt, sie können diese selbst verbreiten.
2. Fokus auf Patientenbedürfnisse: Durch die Patientenbeteiligung und die Berücksichtigung der Bedürfnisse der Patienten bei der Erstellung der Leitlinie wird die Akzeptanz und Anwendung gefördert.
3. Unterstützung durch Fachgesellschaften: Durch die Unterstützung zahlreicher nationaler oder internationaler Fachgesellschaften wird das Vertrauen in die Leitlinie gestärkt und ihre Verbreitung gefördert.
4. Zugang zu spezialisierten Netzwerken: Die Implementierung wird erleichtert, indem die bestehenden Netzwerke, Fachgesellschaften und Zentren für seltene Erkrankungen (wie z.B. IPTA, ESPN, ERKNet), als Plattformen für Schulungen und Informationsaustausch genutzt werden.
5. Kooperationen: Durch die hohe Anzahl an internationalen Experten haben sich neue Kooperationen sowohl international als auch national ergeben. Auch konnten Kollegen, die bisher noch nicht mit allen Aspekten nach NTx vertraut waren, sensibilisiert werden.

Hinderliche Faktoren:

1. Mangel an Bewusstsein: Die Seltenheit der päd. NTx führt zu einem geringen Bewusstsein bezüglich des Kenntnisstands der Erkrankung und somit des Wissens unter den Ärzten, was die Implementierung erschwert.
2. Nationale Leitlinien: In einigen Ländern werden nationale Leitlinien vermutlich nicht durch diese LL ersetzt.

5.4 Messkriterien für die Bewertung der Prozess - und / oder Ergebnisqualität der Leitlinie: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren, Bewertung der Prozessqualität

1. Langsamerer Verlust der Transplantatfunktion. Ziel: langsamerer Abfall der GFR. Indikator: jährliches Delta GFR.
2. Reduzierte Anzahl an akuten, biopsiebestätigten Abstoßungen. Ziel: Weniger Abstoßungen, Indikator: Anzahl der Abstoßungen pro Jahr.
3. Reduzierter Transplantatverlust. Ziel: Weniger Transplantatverluste. Indikator: Transplantatverluste pro Jahr.
4. Reduktion der Nebenwirkungen / Infektionen / Tumoren nach NTx. Ziel: Reduktion dieser Ereignisse. Indikator: Anzahl der Ereignisse pro Jahr.
5. Reduktion des Auftretens von deNovo DSAs. Ziel: Reduktion des Auftretens von deNovo DSAs. Indikator: Anzahl der Patienten mit deNovo DSAs pro Jahr.

6 GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSPROZESSE

Die Leitlinie ist im Anschluss an das Publikationsjahr 2026 bis zur nächsten Aktualisierung in 5 Jahren gültig, d. h. bis 31. Dezember 2030. Sofern schon früher neue wissenschaftliche Erkenntnisse bekannt werden, die wichtige Änderungen in einzelnen Empfehlungen zur Folge haben würden, kann auch schon vorzeitig ein partielles Aktualisierungsverfahren eingeleitet bzw. ein Addendum erstellt werden. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Datum der letzten Überarbeitung der Leitlinie: 01.12.2025

Die Leitlinie gilt vom 01.12.2025 bis zum 30.11.2030.

Die nächste Aktualisierung wird voraussichtlich am 01.12.2030 veröffentlicht.

Leitliniensekretariat:

Dr. Stefanie Jeruschke, Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde II, stefanie.jeruschke@uk-essen.de

Versionsnummer:	1.0
Erstveröffentlichung:	01.12.2025
Letzte inhaltliche Überarbeitung:	01.12.2025
Nächste Überprüfung geplant:	01.12.2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

7 ANHANG

7.1	Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	21
7.2	Ein- und Ausschlusskriterien	355
7.3	Suchstrategie für die initiale Suche	411
7.4	Suchstrategie für die zusätzliche Suche	522
7.5	PRISMA Flowchart des Studienaushwahlprozesses	577
7.6	Liste der ausgeschlossenen Studien und Ausschlussgründe	588
7.7	Liste der ausgeschlossenen Studien und Ausschlussgründe der zusätzlichen Suche: Erwachsene für KQ5 (61 Studien).....	1222
7.8	Liste der eingeschlossenen, aber nicht berücksichtigten Studien	129
7.9	Bewertung des Biasrisikos	13333
7.10	Evidence Map	1377
7.11	Charakteristika der Studien und Studienteilnehmer:innen	1399
7.12	Studienresultate	2866
7.13	Summary of Findings Tabellen.....	351
7.14	Referenzen	411

7.1 Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Leitlinienkoordination: Moser, Isabel; Nothacker, Monika; Pape, Lars

Leitlinie: S3-Leitlinie Immunsuppression nach pädiatrischer Nierentransplantation (LL-PädNTx)

Registernummer: 166-007

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Agnieszka, Prytula	Nein	Alnylam, Kyowa Kirin	Artevelde Hogeschool	Nein	European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), Novo Nordisk	Nein	Mitglied: European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), Mitglied: International Pediatric Transplant Association, Mitglied: Belgian Paediatric Nephrology Association, Wissenschaftliche Tätigkeit: Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder after paediatric kidney transplantation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Epidemiology of paediatric kidney transplantation in Europe, Klinische Tätigkeit: Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder after paediatric kidney transplantation, Klinische Tätigkeit: Epidemiology of paediatric kidney transplantation in Europe	COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Ahlenstiel-	Nein	Nein	AstraZeneca GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitgliedschaft in folgenden Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und	Honorar für eine Veranstaltung (Vortrag) von pharmazeutischer Industrie, kein thematischer

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innen-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Grunow, Thuid							Jugendmedizin (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG), International Pediatric Transplant Association (IPTA) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Pädiatrische Nephrology; Pädiatrische Nierentransplantation; Immunsuppression nach Nierentransplantation; Immunmonitoring nach Transplantation; Infektionen nach Transplantation (insbesondere Virusinfektionen), Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Nephrology; Pädiatrische Nierentransplantation; Immunsuppression nach Nierentransplantation; Immunmonitoring nach Transplantation; Infektionen nach Transplantation (insbesondere Virusinfektionen)	Bezug. COI: keine: keine
Dr. Arslan, Zainab	n/a	n/a	University College London	n/a	Bayer-	n/a	Mitglied: ESPN Education Committee BAPN ESPN , Wissenschaftliche Tätigkeit: Failing kidney allografts and kidney genomics , Klinische Tätigkeit: Failing kidney allografts and kidney genomics , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: n/a, Persönliche Beziehung: n/a	study funded by pharmaceutical industry, not topic relevant COI: keine: keine
Dr. Battelino, Nina	None	None	None	None	None	None	Mitglied: Society for Pediatric nephrology Slovenia, Wissenschaftliche Tätigkeit: Dialysis	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innerschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							and transplantation, Klinische Tätigkeit: Dialysis and transplantation, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: None, Persönliche Beziehung: No	
Dr. Bouts, Antonia	Nein	Nein	Nein	Nein	Zeldzame Ziektenfonds - Rare disease Fund	Nein	Mitglied: ESPN - working group Glomerular diseases, Wissenschaftliche Tätigkeit: ESPN, Klinische Tätigkeit: ERN-ERKNet	Topic relevant study, no commercial funding COI: keine: keine
Busutti, Marco	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Dr. Cornelissen, Elisabeth A. Marlies	Nein	Nein	Dutch Cystinosis patient organisation	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ESPN / IPNA / CERTAIN / IPTA , Mitglied: Dutch medical societies NTV / NVK / , Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric kidney transplantation with special interest in very small recipients, anesthesia care and immunosuppressive medication (scientific research and publications on these topics) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Cystinosis, Klinische Tätigkeit: Pediatric kidney transplantation, Klinische Tätigkeit: Cystinosis, Klinische Tätigkeit: inherited kidney diseases	lecturer for a patient organisation, scientific interest/research, no commercial funding stated COI: keine: keine lecturer for a patient organisation, scientific interest/research, no commercial funding stated COI: keine: keine
De Jong, Huib	None	None	None	None	Astell's	None	Mitglied: CERTAIN pediatric working group, ESPN pediatric transplantation working group, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric transplantation, Klinische Tätigkeit: Head of pediatric kidney transplantation program in Erasmus MC Medical center,	Only indirect transplant interests in professional societies. Only pharmaceutical contact is not in Tx. COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Beteiligung an Fort-/Ausbildung: None, Persönliche Beziehung: None	
Dr. med. Univ. Pécs Dittrich, Katalin	Nein	Nein	Alexion Pharma Germany	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitgliedschaft in der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, Mitglied: Mitgliedschaft Deutsche Gesellschaft für Transplantation Mitglied im wissenschaftlichen Beirat, Mitglied: Mitglied Kinderdialyse e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: EPIKid Gruppe am Universitätsklinikum Leipzig, Klinische Tätigkeit: Bereichsleitung Kindnierentransplantation, Kinderklinik am Universitätsklinikum Leipzig AöR	Indirect transplant interests in professional societies. One contact to pharmaceutical industry on kidney transplant medication that is discussed in one recommendation of the guideline. COI: moderat: Stimmenthaltung
Dobrescu, Andreea	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Dudley, Jan	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Dr. Ebensteiner, Fabian	Nein	Nein	Cystische Fibrose Hilfe ÖÖ	Nein	Arbeiterkammer Wien, Digitalisierungsfonds, Comprehensive Center for Pediatrics, Medical University of Vienna, European Society of Pediatric Nephrology (ESPN), Research Platform Transplantation, Medical University of Vienna	Nein	Mitglied: European Society of Organ Transplantation Basic Science Committee Board Member, Mitglied: Transplant International Editorial Fellowship, Mitglied: Transplant International Associate Editor, Mitglied: European Society for Pediatric Nephrology (ESPN) YPNN Junior National Liaison, Mitglied: International Pediatric Transplant Association (IPTA) Kidney Community Member, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nierentransplantation bei Kindern und Jugendlichen, Peritonealdialyse,	Only indirect transplant interests in professional societies and some activity in Tx projects without medications discussed in the guideline. COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Klinische Tätigkeit: Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrische Nephrologie, Transplantationsmedizin	
Dr. Fomina, Svitlana	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine Interessenerklärung zur Nachbearbeitung COI: noch nicht bewertet: keine
Dr. med. Grabitz, Carl	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®, European Society for Paediatric Nephrology, Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)	Nein	Mitglied: Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie Mitglied, Mitglied: European Society for Paediatric Nephrology Mitglied, Mitglied: International Pediatric Transplant Association Mitglied d. Arbeitsgruppe "Ethics", Mitglied: International Pediatric Nephrology Association Mitglied, Mitglied: Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kardiovaskuläre Erkrankung und Risiko von Kindern mit chronischem Nierenversagen und nach Organtransplantation., Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Nephrologie einschließlich Dialyse und Nierentransplantation, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	Only indirect transplant interests in professional societies. COI: keine: keine
Dr. Gulhan, Bora	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Hogan, Julien	Alnylam, Novartis, Biocodex, Traverse	Nein	Bayer, Alnylam, Recordati	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Board member French Society of Pediatric Nephrology, Mitglied: Member of the transplant working group of the ERN ErKNET , Mitglied: Member of the transplant working group of the European society of pediatric nephrology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kidney transplantation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Glomerulopathy, Klinische Tätigkeit: Kidney transplantation	Only indirect transplant interests in professional societies and some projects with pharmaceutical industry on components that are not part of the guideline, however with some companies that produce products discussed in the guideline. COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. Höcker, Britta	GSK Shingrix	MSD	Nein	Nein	MSD	Nein	Mitglied: GPN DTG DGKJ AST IPTA ESPN IPNA DGFN , Wissenschaftliche Tätigkeit: Pädiatrische Nephrologie. Nierentransplantation. Immunsuppression. Infektion inkl. opportunistische Viren. PTLN, Klinische Tätigkeit: Päd. Nierentransplantation Päd Nephrologie	Only indirect transplant interests in professional societies. COI: keine: keine
Dr. Jenny, Prüfe	Nein	Nein	Chiesi	Nein	Nein	Nein	Mitglied: IPTA, AHPN Chair GPN member DTG member, Wissenschaftliche Tätigkeit: psychologie päd Transplantation Ethik päd. Transplantation Transition Adhärenz, Klinische Tätigkeit: psych. Betreuung von Kindern mit chron. Organversagen	Only indirect transplant interests in professional societies despite one project with a company that produces one immunosuppressant mentioned in the guideline. The project was not on this drug. COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
PD Dr. Kanzelmeyer, Nele	Nein	Alnylam Avanzanite	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	No pharmaceutical support concerning Kidney Tx (only in PHI and dRTA). Only work in professional societies.

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
								COI: keine: keine
Dipl.-Ing. Korst, Uwe K.H.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	member of the executive board "Bundesverband Niere"- Patient representative COI: keine: keine
Prof. Dr. Krüger, Bernd	Nein	Amgen, Boehringer Ingelheim, Xenios	Amgen, AstraZeneca, Astellas, Boehringer Ingelheim, Vifor Pharma, Norgene, Bayer	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGfN, Mitglied: DTG, Mitglied: DHL, Mitglied: DGFF (Lipid-Liga), Wissenschaftliche Tätigkeit: Transplantationsmedizin, Nephrologie, Klinische Tätigkeit: Nephrologie, Transplantationsmedizin, Rheumatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: MNHRT, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Darmstädter Nieren- und Rheumatage	Projekte mit Themenbezug und Pharmaförderung (bei Erwachsenen) COI: moderat: Stimmenthaltung
Labbadia, Raffaella	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Levy Erez, Daniella	Nein	Nein	Tel Aviv University, Nursing School TA hospital	Nein	Israeli Science Foundation	Nein	Mitglied: Education Committee- Israeli Society of Pediatric Nephrology , Mitglied: Education Committee- IPTA, Mitglied: Education Committee- ESPN , Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric Transplant research Pediatric Nephrology Extracellular Vesicles Biomarkers, Klinische Tätigkeit: Senior pediatric Nephrologist , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: 1. Israeli Pediatric Nephrology National Curriculum 2.SCMCI - Fellows Curriculum	No pharmaceutical support concerning Kidney Tx. Only work in professional societies. COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
MD Lopez Gonzalez, Mercedes	Nein	Nein	Professor in Pediatric Nephrology Master's program, Professor in Pediatric Nephrology Master's program, Professor in Master Course in Pediatric Nephrology	Nein	Spanish transplant society	Nein	Mitglied: Spanish Society of Pediatric Nephrology (AENP), Mitglied: European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), Mitglied: Spanish transplant society (SET), Mitglied: European Renal Association (ERA), Mitglied: ERN-TransplantChild, Mitglied: ERN-ERKNET	thematic relevant lectures and research, no commercial funding COI: keine: keine
Dr. Lukasz, Obrycki	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Prof. Dr. Marks, Stephen	Nein	Nein	Nein	Nein	Novartis, Astellas, GSK, Aurinia, National Institute for Health and Care Research	Nein	Mitglied: International Society of Nephrology and The Transplantation Society	COI: Cooperation with pharmaceutical companies for study research, topic relevance unclear.COI: Moderat Stimmenthaltung
Prof. Dr. Dr. Melk, Anette	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche Forschungsgemeinschaft	Nein	Mitglied: Stellvertretende Vorsitzende (Incoming Chair), Women in Transplantation, Sektion der International Transplantation Society, Mitglied: DFG Fachkollegiatin (Gewähltes Mitglied) und stellvertretende Vorsitzende, DFG Fachkollegium Medizin 2.22, Sektion 3, Mitglied: Dekanin für Akademische Karriereentwicklung, Medizinische Hochschule Hannover, Mitglied: Councillor, International Pediatric Transplantation Association, Beteiligung an Fort-	No pharmaceutical support concerning Kidney Tx. Only work in professional societies. COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							/Ausbildung: Dekanin für Akademische Karriereentwicklung, Medizinische Hochschule Hannover Federführung in Gestaltung von Fortbildungen für akademisch tätige Ärzt:innen und Wissenschaftler:innen	
Dr. Moser, Isabel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Evidenzbasierte Medizin, Klinische Tätigkeit: Gesundheitsförderung	COI: keine: keine
Dr. med. Nothacker, Monika	IQTIG	-Advisory Board Member of Health Care Research Project INDIQ (measuring indication quality) Honoraria as described - Member of Steering Group National Cancer Plan no payment , IQTIG	Berlin School of Public Health, European Board of Gastroenterology, medical association bavaria, , INGUIDE	Nein	German Cancer Aid , BMG, Network University Medicine for Pandemic Preparedness 2.0 , G-BA Innovationfund, Canadian Public Health Agency	no	Mitglied: - German Network Evidence Based Medicine (member) - German Cancer Society (member until 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (member) - AWMF Vice Chair Woman ad hoc commission structures in health care, Wissenschaftliche Tätigkeit: Guidelines and Guideline Methodology, Methodology of guidelines based performance measures/quality indicators, Klinische Tätigkeit: no clinical activity or clinical research, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Guideline seminars within Curriculum for guideline developers in Germany , Persönliche Beziehung: no	Sehr aktiv bei Leitlinien in Kommissionen. Keine Projekte im Bereich Immunsuppression nach Transplantation COI: keine: keine
Dr. Novljan, Gregor	None	None	None	None	None	None	Mitglied: Society for Pediatric Nephrology Slovenia, Wissenschaftliche Tätigkeit: CKD, Dialysis, and Transplantation, Klinische Tätigkeit: CKD, Dialysis, and Transplantation, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: None, Persönliche	No pharmaceutical support concerning Kidney Tx. Only work in professional societies. COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Beziehung: None	
Prof. Dr. Oh, Jun	Nein	Chiesi, Alnylam, Nein	Novartis, Alexion	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GPN ESPN ASN IPTA IPNA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Proteinuria Transplantation medicine Health services research, Klinische Tätigkeit: Paediatric nephrology Paediatric hepatology Paediatric transplantation medicine General paediatrics	Finanzielle Förderung auch von Firmen, die in der Nierentransplantation aktiv sind, aber nicht direkt von Anbietern der in den Empfehlungen bearbeiteten Immunsuppressiva. COI: moderat: Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Pape, Lars	Chiesi	Astellas	Alexion	Novartis	Neovii	Chiesi, Avanzanite, Alnylam, Samsung	Mitglied: Gesellschaft für päd. Nephrologie	Scientific Advisory Board for topic relevant pharmaceutical company (expired), lecturer for topic relevant pharmaceutical company, research funded by topic relevant pharmaceutical company: moderate COI for tacrolimus and polyclonal antibodies : no leading function as well as voting with COI COI: moderat: Stimmenthaltung
Prof. Dr. med., M.Sc. Patry, Christian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Piso, Brigitte	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Österreichischer Bundesverband für Psychotherapie (Mitglied)	COI: keine: keine
Dr. Preka, Evgenia	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Mitglied: French Society of Pediatrics (SNP), Mitglied: UKKA Guidelines -	topic relevant research, no commercial funding stated

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Paediatric representative for the BAPN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric Kidney Transplantation Artificial Intelligence in Medicine Prediction models Immunosuppression, Klinische Tätigkeit: Pediatric Kidney Transplantation Pediatric Nephrology, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Universite Paris Cite , Persönliche Beziehung: N/A	COI: keine: keine
Rachisan, Andreea Liana	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not bapplicable	Not applicable	Mitglied: ESPN transplantation working group, Wissenschaftliche Tätigkeit: Transplantation Biomarkers Hla mismatches Over 30 ISI publications, Klinische Tätigkeit: Pediatric nephrology, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Coordinator of the pediatric nephrology residency in Cluj-Napoca, Persönliche Beziehung: Not applicable	No pharmaceutical support concerning Kidney Tx. Only work in professional societies. COI: keine: keine
Dr. Rieger, Susanne	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Patienten*innenselbsthilfegruppe: Mitglied bei Nierenkranke Kinder und Jugendliche e.V. Heidelberg, Wissenschaftliche Tätigkeit: Transplantationsmedizin, als Prüferärztin im Rahmen meiner klin. Tätigkeit an verschiedenen Studien beteiligt (zB DZIF-Studie) Transition, Klinische Tätigkeit: ärztliche Betreuung nierentransplanterter Kinder und Jugendlicher/ Transplantationsnachsorge	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med. Schiffer, Mario	Novartis, Sanofi, Streamed-Up Fortbildungsreihe "NephroLive"	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Generalsekretär der Deutschen Transplantationsgesellschaft bis Oktober 2025, danach Präsident Elect	COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
Dr. Schild, Raphael	Nein	Nein	Nein	Nein	Travere therapeutics, Bayer , Novartis	Nein	Mitglied: GPN (Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie); Mitglied; Mitglied des Beirates bis 2023, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric kidney transplantation; Publications on donor selection for kidney transplantation, Publication on comorbidities in pediatric kidney transplantation; , Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Nephrologie, Pädiatrische Nierentransplantation;	Only indirect transplant interests in professional societies. No Tx-project with pharmaceutical company. COI: keine: keine
Prof. Dr. Seeman, Tomas	Consultant for Otsuka Pharmaceuticals ,	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Only project with pharmaceutical company not on tx. COI: keine: keine
Sommer, Isolde	Nein	Nein	Ecker Hamburg	Nein	Österreichische Gesundheitskasse, American College of Physicians	Nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin, Österreichische Gesellschaft für Public Health, Verband der ErnährungswissenschaftlerInnen Österreich, Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodenforschung Evidenzsynthesen, COVID-19 Treatments, Vorsorgeuntersuchungen/Screening, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Universitäre Lehre	No project on kidney transplantation COI: keine: keine
Testa, Sara	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: n.a., Wissenschaftliche Tätigkeit: my field of interest is	No projects on Tx with pharmaceutical companies. No

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							rejection, viral infections in kidney transplanted patients, Klinische Tätigkeit: I am involved in clinical management of kidney transplanted patients and CKD patients , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: n.a., Persönliche Beziehung: n.a.	other projects on Tx. COI: keine: keine
Dr. Torres, Diletta Domenica	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Italian Society of Nephrology (SIN) , Mitglied: Italian society of Pediatric Nephrology (SINEPE), Mitglied: European Society of Pediatric Nephrology (ESPN), Mitglied: International Pediatric Nephrology Association (IPNA)	COI: keine: keine
Tönshoff, Burkhard	Bristol-Myers Squibb, Novartis, CSL Behring Biotherapies for Life™, Sanofi	Chiesi	Nein	Nein	Astellas, Novartis	Nein	Mitglied: GPN, ESPN, IPNA, IPTA, AST, ASN, TTS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric nephrology and kidney transplantation, Klinische Tätigkeit: Pediatric nephrology and kidney transplantation, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: IPTA council member, Editor-in-Chief, journal "Pediatric Transplantation", Persönliche Beziehung: no	Several projects on kidney Tx with pharmaceutical companies. COI: moderat: Stimmenthaltung
Prof. Dr. Weber, Lutz	Hexal AG, Novo Nordisk Deutschland , Deutsche Akademie für Entwicklungsförderung und Gesundheit des Kindes und Jugendlichen	Alexion, BioNTech	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V., Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V. , Novartis Pharma,	Verschiedene Herausgeber schaften und Buchartikel zu kindernephrologischen, kinderurologischen, pädiatrischen	Chiesi Pharma GmbH , DFG, BMBF, Eva Mayr-Stihl Stiftung	Nein	Mitglied: GPN e.V. Vorstandsvorsitzender, Mitglied: DGKJ Mitglied, Mitglied: ESPN Mitglied, Mitglied: IPNA Mitglied, Mitglied: IPTA Mitglied, Mitglied: DTG Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Nephrologie, Transplantationsmedizin, Klinische	Scientific Advisory Boards and Consultant for pharmaceutical companies, lecturer not topic relevant, research grant topic relevant (Tacrolimus), public funded research COI: moderat: Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	e.V.		Infectopharm, Alnylam, Alexion, PädiatrieUpToDate	Themen			Tätigkeit: Kindernephrologie, Transplantationsmedizin	

7.2 Ein- und Ausschlusskriterien

7.2.1 KQ 1: Initial immunosuppressive regimen

Table S 1: Inclusion/exclusion criteria for KQ1

Category	Inclusion	Exclusion
Population	- Children at time of first kidney transplantation (at least 80% of study population) - Age 0 – 18 years (at least 80% of study population)	- Children after multiple kidney transplantations - Children after other transplantation - Adults
	Subgroups: - age (0-11.9, 12-18 years) - immunological risk (low/standard or high immunological risk, ABO incompatible)	
Intervention	Initial immunosuppressive regimen A: any combination of - Antilymphocyte antibodies (Polyclonal antibodies [Antithymocyte globulin (ATGAM or ATG), rATG-thymoglobulin (Thymoglobulin)], monoclonal antibodies [CD3 antibody (OKT3), CD52 antibody (Alemtuzumab)]) - IL-2 receptor antagonists (Basiliximab, Daclizumab) - Antimetabolites (Mycophenolate mofetil (MMF), Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS), Azathioprine) - Calcineurin inhibitors (CNI) (Tacrolimus, Cyclosporine) - Glucocorticoids (methylprednisolone, prednisone) - mTOR inhibitors (Everolimus, Sirolimus) - Costimulation inhibitor (Belatacept) - Other possible agents (e.g., in case of ABO-incompatibility or intolerance of CNIs): Rituximab, Intravenous immune globulin (IVIG), (plasmapheresis), Proteasome-inhibitors (Bortezomib, Carfilzomib), IL-6 receptor antibodies (Tocilizumab, Clazakizumab), and others (e.g., Daratumumab, Felzartamab, Eculizumab, Tofacitinib, askp1240, Alefacept, Fingolimod (fty720))	
Comparison	Initial immunosuppressive regimen B: any other combination of the immunosuppressive agents described above	Different dosage of initial immunosuppressive regimen A
Outcomes	- Patient survival - Graft survival - Graft function (GFR) - Incidence of serious adverse events (including hospitalization and malignancies) - Incidence of infections (including opportunistic infections) - Incidence, timing, and severity of biopsy-proven acute rejection - Quality of life in the first 2 years after transplantation	Any other outcomes
Geography	No limitations	

Category	Inclusion	Exclusion
Settings	Any setting	
Timing	No restriction	
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Controlled cohort studies • Systematic reviews and meta-analyses	• Nonsystematic reviews • Cross-sectional studies • Case-control studies • Case series • Case studies • Non-controlled studies
Publication type	• Any peer-reviewed publication reporting primary data or systematic reviews. • Preprints • Since 2000	• Abstracts, publications not reporting primary data (e.g., protocols) • Before 2000

7.2.2 KQ2: Change of immunosuppressive regimen

Table S 2: Inclusion/exclusion criteria for KQ2

Category	Inclusion	Exclusion
Population	• Children after first kidney transplantation (at least 80% of study population) • Age 0 – 18 years (at least 80% of study population)	• Children after multiple kidney transplantations • Children after other transplantation • Adults
	Subgroups: • age (0-11.9, 12-18 years) • immunological risk (low/standard or high immunological risk, ABO incompatible)	
Intervention	• Change of immunosuppressive regimen	• Change of dosage of immunosuppressive regimen
Comparison	• No change of immunosuppressive regimen	
Outcomes	• Patient survival • Graft survival • Graft function (GFR) • Incidence of serious adverse events (including hospitalization and malignancies) • Incidence of infections (including opportunistic infections) • Incidence, timing, and severity of biopsy-proven acute rejection • Quality of life in the first 2 years after transplantation	• Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Timing	After third month post transplantation	Before third month post transplantation
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Controlled cohort studies • Systematic reviews and meta-analyses	• Nonsystematic reviews • Cross-sectional studies • Case-control studies • Case series • Case studies • Non-controlled studies
Publication type	• Any peer-reviewed publication reporting primary data or systematic reviews. • Preprints • Since 2000	• Abstracts, publications not reporting primary data (e.g., protocols) • Before 2000

7.2.3 KQ3: Steering/Dosing of immunosuppression

Table S 3: Inclusion/exclusion criteria for KQ3

Category	Inclusion	Exclusion
Population	- Children after first kidney transplantation (at least 80% of study population) - Age 0 – 18 years (at least 80% of study population)	- Children after multiple kidney transplantations - Children after other transplantation - Adults
	Subgroups: - age (0-11.9, 12-18 years) - immunological risk (low/standard or high immunological risk, ABO incompatible)	
Intervention	Steering/dosing of immunosuppression by method A - area-under-the-curve (AUC) monitoring - virus-specific T cells (Tvis) - torque teno virus (TTV) - cell-free DNA (cfDNA) - ATP assays (e.g. Immuknow)	
Comparison	Steering of immunosuppression by method B - standard of care - fixed dosing - trough level monitoring	
Outcomes	- Patient survival - Graft survival - Graft function (GFR) - Incidence of serious adverse events (including hospitalization and malignancies) - Incidence of infections (including opportunistic infections) - Incidence, timing, and severity of biopsy-proven acute rejection - Quality of life in the first 2 years after transplantation	Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Controlled cohort studies - Systematic reviews and meta-analyses	- Nonsystematic reviews - Cross-sectional studies - Case-control studies - Case series - Case studies - Non-controlled studies
Publication type	- Any peer-reviewed publication reporting primary data or systematic reviews. - Preprints - Since 2000	- Abstracts, publications not reporting primary data (e.g., protocols) - Before 2000

7.2.4 KQ4: Protocol biopsies

Table S 4: Inclusion/exclusion criteria for KQ4

Category	Inclusion	Exclusion
Population	- Children after first kidney transplantation (at least 80% of study population) - Age 0 – 18 years (at least 80% of study population)	- Children after multiple kidney transplantations - Children after other transplantation - Adults
	Subgroups:	

Category	Inclusion	Exclusion
	- age (0-11.9, 12-18 years) - immunological risk (low/standard or high immunological risk, ABO incompatible)	
Intervention	- Protocol biopsies - Interventions based on protocol biopsies	
Comparison	- No protocol biopsies - Biopsies of cause	
Outcomes	- Patient survival - Graft survival - Graft function (GFR) - Incidence of serious adverse events (including hospitalization and malignancies) - Incidence of infections (including opportunistic infections) - Incidence, timing, and severity of biopsy-proven acute rejection - Quality of life in the first 2 years after transplantation	Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Controlled cohort studies - Systematic reviews and meta-analyses	- Nonsystematic reviews - Cross-sectional studies - Case-control studies - Case series - Case studies - Non-controlled studies
Publication type	- Any peer-reviewed publication reporting primary data or systematic reviews. - Preprints - Since 2000	- Abstracts, publications not reporting primary data (e.g., protocols) - Before 2000

7.2.5 KQ5: Interventions based on detection of de Novo HLA-DSAs

Table S 5: Inclusion/exclusion criteria for KQ5

Category	Inclusion	Exclusion
Population	- Children at time of first kidney transplantation (at least 80% of study population) with de novo HLA-DSAs (with or without decreased kidney function) - Age 0 – 18 years (at least 80% of study population) In case no studies are identified also include: - Adults Subgroups: - age (0-11.9, 12-18 years) - immunological risk (low/standard or high immunological risk, ABO incompatible)	- Children after multiple kidney transplantations - Children after other transplantation
Intervention	Intervention or therapy regimen A (e.g., additional administration of immunosuppressants (see Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.))	
Comparison	- Intervention or therapy regimen B or - Usual care	
Outcomes	- Patient survival - Graft survival - Graft function (GFR)	Any other outcomes

Category	Inclusion	Exclusion
	- Incidence of serious adverse events (including hospitalization and malignancies) - Incidence of infections (including opportunistic infections) - Incidence, timing, and severity of biopsy-proven acute rejection - Quality of life in the first 2 years after transplantation	
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Controlled cohort studies - Systematic reviews and meta-analyses In case no studies are identified also include: - Cross-sectional studies - Case-control studies - Case series - Case studies - Non-controlled studies	Nonsystematic reviews
Publication type	- Any peer-reviewed publication reporting primary data or systematic reviews. - Preprints - Since 2000	- Abstracts, publications not reporting primary data (e.g., protocols) - Before 2000

7.2.6 KQ5b: Interventions based on detection of de Novo HLA-DSAs in adults (additional search)

Table S 6: Inclusion/exclusion criteria for KQ5b

Category	Inclusion	Exclusion
Population	- Adults with kidney transplantation and dnHLA-DSAs (at least 75% of patients with dnHLA-DSAs)	Adults after other transplantation
	Subgroups: immunological risk (low/standard or high immunological risk, ABO incompatible)	
Intervention	Intervention or therapy regimen A (e.g., additional administration of immunosuppressants (see below))	
Comparison	- Intervention or therapy regimen B or - Usual care, Watch and Wait	
Outcomes	- Patient survival - Graft survival - Graft function (GFR) - Incidence of serious adverse events (including hospitalization and malignancies)	Any other outcomes

	• Incidence of infections (including opportunistic infections) • Incidence, timing, and severity of biopsy-proven acute rejection • Quality of life in the first 2 years after transplantation	
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Controlled cohort studies • Systematic reviews and meta-analyses •	• Nonsystematic reviews • Cross-sectional studies • Case-control studies • Case series • Case studies • Non-controlled studies
Publication type	• Any peer-reviewed publication reporting primary data or systematic reviews. • Preprints • Since 2000	• Abstracts, publications not reporting primary data (e.g., protocols) • Before 2000

7.3 Suchstrategie für die initiale Suche

Search*	Database name, time span, and host	Date searched	Hits	Comment
Original search Apr 2024	Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to April 15, 2024	16.Apr.24	3393	
	Embase.com (Elsevier)	16.Apr.24	3960	separate export of preprints, exclude conference abstracts
	Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 3 of 12, March 2024 (Cochrane Library)	16.Apr.24	449	exclude conference abstracts, exclude study registers
	Preprint Citation Index (Web of Science)	16.Apr.24	6	
	EuropePMC	16.Apr.24	58	limited to preprints

Total (before deduplication) 7866

Total (after deduplication) 5626

Medline

	#	Searches	Results
A. kidney transplant	1	Kidney Transplantation/	106933
	2	((kidney or renal) adj2 (transplant* or allograft* or graft*)).ti,ab,kf.	106722
	3	1 or 2	131971
B. children	4	exp adolescent/ or exp child/ or infant/	3690301
	5	(child* or adolescen* or boy? or girl? or infant* or juvenil* or kid? or minors or paediatric* or pediatric* or preschool* or pre-school* or puber* or pubescen* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf,jw.	2954909
	6	4 or 5	4721301
A+B	7	3 and 6	23444
A+B, limited to humans	8	limit 7 to "humans only (removes records about animals)"	23375
A+B, limited to humans and date	9	limit 8 to yr="2000 -Current"	13765
C. immunosuppression	10	*Immunosuppressive Agents/	55064
	11	*Immunosuppression Therapy/	11552
	12	immunosuppress*.ti,kf.	41376
	13	Antilymphocyte Serum/	12326

14	(Antithymocyte? adj1 (Serum or globulin? or anti*)).mp. [mp=title, book title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms, population supplementary concept word, anatomy supplementary concept word]	4097
15	(Anti-Thymocyte? adj1 (Serum or globulin?)).mp.	1937
16	Anti-Thymocyte? anti*.mp.	34
17	(antithymoglobulin? or anti-thymoglobulin?).mp.	91
18	(ATG or ATGAM or rATG).mp.	11347
19	Muromonab-CD3/	1823
20	Alemtuzumab/	2338
21	((CD3 or CD52) adj1 (muromonab or anti*)).mp.	13231
22	OKT3.mp.	3566
23	(Alemtuzumab or Campath or Lemtrada).mp.	4037
24	Basiliximab/	908
25	Daclizumab/	720
26	(Basiliximab or Simulect).mp.	1746
27	(Daclizumab or Zenapax).mp.	1203
28	Mycophenolic Acid/	9186
29	Azathioprine/	15460
30	(Mycophenolic Acid? or mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil).mp.	16149
31	(MMF or EC-MPS).mp.	6332
32	(Azathioprine or Azasan or Imuran or Jayempi).mp.	25203
33	Tacrolimus/	18169
34	Cyclosporine/	30868
35	(Tacrolimus or Prograf or Advagraf or Protopic).mp.	29085
36	(C?closporin? or Neoral or Sandimmune or Restasis or Gengraf).mp.	62806
37	Methylprednisolone/	20388
38	Prednisone/	41625
39	((steroid? or Glucocorticoid? or glucocorticosteroid? or corticosteroid?) adj3 (therap* or treat* or dos* or course? or receiv* or prescr* or usage or "use" or based or oral* or intravenous* or withdraw* or avoidance)).ti,ab,kf.	146847
40	(Methylprednisolone or Medrol).mp.	31146
41	(Prednisone or Deltasone or Liquid Pred or Orasone).mp.	58433
42	Abatacept/	3434
43	(Belatacept or Nulojix).mp.	677
44	Everolimus/	5789

	45	Sirolimus/	21165
	46	(Everolimus or Afinitor or Zortress).mp.	9163
	47	(Sirolimus or rapamycin or Rapamune).mp.	53623
	48	Rituximab/	19427
	49	(CD20 adj1 anti*).ti,ab,kf.	6467
	50	(Rituximab or Rituxan or Mabthera).mp.	32384
	51	Immunoglobulins, Intravenous/	15850
	52	((intravenous* or "iv" or "i.v.") adj1 (immune globulin? or immunoglobulin?)).ti,ab,kf.	19310
	53	IVIG?.ti,ab,kf.	10290
	54	exp Plasmapheresis/	15868
	55	(plasmapheresis or plasmatherap*).ti,ab,kf.	10732
	56	(plasma adj2 (therap* or exchange or infusion)).ti,ab,kf.	18649
	57	Bortezomib/	7056
	58	(Bortezomib or Velcade or Chemobort or Bortecad).mp.	11471
	59	(Carfilzomib or Kyprolis).mp.	1575
	60	(Tocilizumab or Actemra or RoActemra).mp.	7056
	61	(Clazakizumab or ALD518 or BMS-945429).mp.	51
	62	Alefacept/	301
	63	Fingolimod Hydrochloride/	2861
	64	(Daratumumab or Darzalex).mp.	1707
	65	(Felzartamab or MOR-202).mp.	14
	66	(CD38 adj1 anti*).ti,ab,kf.	1119
	67	(Eculizumab or Soliris or Bekemv or Elizaria or Epysqli).mp.	2757
	68	(Tofacitinib or Xeljanz or Jaquinus or Tofacinix).mp.	3279
	69	(Bleselumab or askp1240).mp.	17
	70	(Alefacept or Amevive).mp.	473
	71	(Fingolimod or Gilenya or fty720).mp.	4459
	72	or/10-71	527298
A+B+C+limits (KQ 1-3)	73	9 and 72	3860
D. protocol biopsy	74	exp Biopsy/ and (Postoperative Period/ or Postoperative Care/ or Postoperative Complications/ or graft rejection/ or graft survival/)	10746
	75	((protocol or surveillance or follow-up or followup) adj3 biops*).ti,ab,kf.	6790
	76	74 or 75	16740
A+B+D+limits (KQ4)	77	9 and 76	546
E. HLA-DSAs	78	Isoantibodies/	14377

	79	(donor-specific adj3 (antibod* or anti-bod* or HLA or Human Leukocyte Antigen)).ti,ab,kf.	3786
	80	(donor* adj3 (antibod* or anti-bod* or HLA or Human Leukocyte Antigen)).ti,ab,kf.	13325
	81	(HLA adj3 (DSA or anti*)).ti,ab,kf.	35091
	82	((diagnos* or detect* or treat* or therap* or manag*) adj6 antibody mediated adj3 rejection).ti,ab,kf.	896
	83	or/78-82	56211
A+B+E+limits (KQ5)	84	9 and 83	738
Total w/o study design filters	85	73 or 77 or 84	4596
SR-Filter	86	(((systematic* and review?) or Systematic overview* or ((Cochrane or systemic or scoping or mapping or Umbrella) adj review*) or ((Cochrane or systemic or scoping or mapping or Umbrella) adj literature review*) or "review of reviews" or "overview of reviews" or meta-review or (integrat* adj (review or overview)) or meta-synthes?s or metasyntesis?s or "quantitative review" or "quantitative synthesis" or "research synthesis" or meta-ethnography or "Systematic literature search" or "Systematic literature research" or meta-analys?s or metaanalysis?s or "meta-analytic review" or "meta-analytical review").ti,kf,bt. or meta-analysis.pt. or Network Meta-Analysis/ or ((search* or medline or pubmed or embase or Cochrane or scopus or "web of science" or "sources of information" or "data sources" or "following databases") and ("study selection" or "selection criteria" or "eligibility criteria" or "inclusion criteria" or "exclusion criteria")).tw. or "systematic review".pt.) not ((letter or editorial or comment or "case reports" or "historical article").pt. or report.ti. or protocol.ti. or protocols.ti. or withdrawn.ti. or "retraction of publication".pt. or exp "retraction of publication as topic"/ or "retracted publication".pt. or reply.ti. or "published erratum".pt.)	450788
SR-Results	87	85 and 86	58
RCT-Filter	88	exp randomized controlled trial/ or (random* or placebo).mp.	1818221
RCT-Results	89	85 and 88	407

cNRS-Filter	90	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/	6771263
	91	((control and (study or group*)) or (time and factors) or cohort or program or comparative stud* or evaluation studies or survey* or follow-up* or ci).mp.	8910476
	92	90 or 91	11705813
	93	comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/ or hi.fs. or case report.mp.	5611235
	94	92 not 93	10606026
cNRS-Results	95	85 and 94	3085
KQ5 only: other study designs	96	84 not (86 or 88 or 94)	192
Total with study designs filters	97	87 or 89 or 95 or 96	3393

Embase

No.	Query	Results
#1	'kidney transplantation'/exp	194073
#2	((kidney OR renal) NEAR/2 (transplant* OR allograft* OR graft*)):ti,ab,kw	171824
#3	#1 OR #2	214128
#4	'child'/de OR 'infant'/de OR 'adolescent'/de	3801172
#5	child*:ti,ab,kw,jt OR adolescen*:ti,ab,kw,jt OR boy\$:ti,ab,kw,jt OR girl\$:ti,ab,kw,jt OR infant*:ti,ab,kw,jt OR juvenil*:ti,ab,kw,jt OR kid\$:ti,ab,kw,jt OR minors:ti,ab,kw,jt OR paediatric*:ti,ab,kw,jt OR pediatric*:ti,ab,kw,jt OR preschool*:ti,ab,kw,jt OR 'pre school*':ti,ab,kw,jt OR puber*:ti,ab,kw,jt OR pubescen*:ti,ab,kw,jt OR teen*:ti,ab,kw,jt OR toddler\$:ti,ab,kw,jt OR underage\$:ti,ab,kw,jt OR under-age\$:ti,ab,kw,jt OR youth*:ti,ab,kw,jt	3817302
#6	#4 OR #5	5234016
#7	#3 AND #6	30045
#8	('animal'/exp OR 'animal model'/exp OR 'animal experiment'/de) NOT 'human'/exp	6310782
#9	#7 NOT #8	29881
#10	#9 AND [2000-2024]/py	22504
#11	#10 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it)	13981
#12	'immunosuppressive agent'/mj	22689
#13	'immunosuppressive treatment'/exp/mj	59008

#14	immunosuppress*:ti,kw	63684
#15	'thymocyte antibody'/de	36830
#16	(antithymocyte\$ NEAR/1 (serum OR globulin\$ OR anti*)):ti,ab,kw	10970
#17	(anti-thymocyte\$ NEAR/1 (serum OR globulin\$)):ti,ab,kw	4884
#18	'anti-thymocyte\$ anti*':ti,ab,kw	22
#19	antithymoglobulin\$:ti,ab,kw OR anti-thymoglobulin\$:ti,ab,kw	304
#20	atg:ti,ab,kw OR atgam:ti,ab,kw OR ratg:ti,ab,kw	20608
#21	'monoclonal antibody cd3'/de	2355
#22	'alemtuzumab'/de	20356
#23	((cd3 OR cd52) NEAR/1 (muromonab OR anti*)):ti,ab,kw	16258
#24	okt3:ti,ab,kw OR 'okt 3':ti,ab,kw	4689
#25	campath:ti,ab,kw OR lemtrada:ti,ab,kw OR alemtuzumab:ti,ab,kw	9129
#26	'basiliximab'/exp OR 'daclizumab'/exp	18380
#27	basiliximab:ti,ab,kw OR simulect:ti,ab,kw	4940
#28	daclizumab:ti,ab,kw OR zenapax:ti,ab,kw	1796
#29	'mycophenolate mofetil'/de	74218
#30	'mycophenolate mofetil'/de OR 'mycophenolic acid'/de OR 'azathioprine'/de	178029
#31	'mycophenolic acid\$:ti,ab,kw OR 'mycophenolate sodium':ti,ab,kw OR 'mycophenolate mofetil':ti,ab,kw	28004
#32	mmf:ti,ab,kw OR 'ec mps':ti,ab,kw	15417
#33	azathioprine:ti,ab,kw OR azasan:ti,ab,kw OR imuran:ti,ab,kw OR jayempi:ti,ab,kw	32764
#34	'tacrolimus'/de OR 'cyclosporine'/de	232974
#35	tacrolimus:ti,ab,kw OR prograf:ti,ab,kw OR advagraf:ti,ab,kw OR protopic:ti,ab,kw	42219
#36	c\$closporin\$:ti,ab,kw OR neoral:ti,ab,kw OR sandimmune:ti,ab,kw OR restasis:ti,ab,kw OR gengraf:ti,ab,kw	79574
#37	'methylprednisolone'/de OR 'prednisone'/de	313804
#38	'corticosteroid therapy'/de	61261
#39	((steroid\$ OR glucocorticoid\$ OR glucocorticosteroid\$ OR corticosteroid\$) NEAR/3 (therap* OR treat* OR dos* OR course\$ OR receiv* OR prescr* OR usage OR use OR based OR oral* OR intravenous* OR withdraw* OR avoidance)):ti,ab,kw	246210
#40	methylprednisolone:ti,ab,kw OR medrol:ti,ab,kw	36059
#41	prednisone:ti,ab,kw OR 'deltasoneor liquid pred':ti,ab,kw OR orasone:ti,ab,kw	63079
#42	'belatacept'/de	2925
#43	belatacept:ti,ab,kw OR nulojix:ti,ab,kw	1761
#44	'everolimus'/de OR 'sirolimus'/de	90651
#45	everolimus:ti,ab,kw OR afinitor:ti,ab,kw OR zortress:ti,ab,kw	18252
#46	sirolimus:ti,ab,kw OR rapamycin:ti,ab,kw OR rapamune:ti,ab,kw	65037
#47	'immunoglobulin'/exp/dd_iv	49142
#48	'rituximab'/de	114144
#49	(cd20 NEAR/1 anti*):ti,ab,kw	11661
#50	rituximab:ti,ab,kw OR rituxan:ti,ab,kw OR mabthera:ti,ab,kw	65701

#51	((intravenous* OR iv OR 'i.v.') NEAR/1 ('immune globulin\$' OR immunoglobulin\$)):ti,ab,kw	31411
#52	ivig\$:ti,ab,kw	24627
#53	'plasmapheresis'/exp	54961
#54	plasmapheresis:ti,ab,kw OR plasmatherap*:ti,ab,kw	19672
#55	(plasma NEAR/2 (therap* OR exchange OR infusion)):ti,ab,kw	29441
#56	'bortezomib'/de OR 'carfilzomib'/de	43899
#57	bortezomib:ti,ab,kw OR velcade:ti,ab,kw OR chemobort:ti,ab,kw OR bortecad:ti,ab,kw	24621
#58	carfilzomib:ti,ab,kw OR kyprolis:ti,ab,kw	4454
#59	'tocilizumab'/de OR 'clazakizumab'/de	29588
#60	tocilizumab:ti,ab,kw OR actemra:ti,ab,kw OR roactemra:ti,ab,kw	14632
#61	clazakizumab:ti,ab,kw OR ald518:ti,ab,kw OR 'bms 945429':ti,ab,kw	103
#62	'daratumumab'/de OR 'felzartamab'/de OR 'eculizumab'/de OR 'tofacinib'/de OR 'bleselumab'/de OR 'alefacept'/de OR 'fingolimod'/de	43469
#63	daratumumab:ti,ab,kw OR darzalex:ti,ab,kw	4916
#64	felzartamab:ti,ab,kw OR 'mor 202':ti,ab,kw	15
#65	(cd38 NEAR/1 anti*):ti,ab,kw	2734
#66	eculizumab:ti,ab,kw OR soliris:ti,ab,kw OR bekemv:ti,ab,kw OR elizaria:ti,ab,kw OR epysqli:ti,ab,kw	5873
#67	tofacinib:ti,ab,kw OR xeljanz:ti,ab,kw OR jaquinius:ti,ab,kw OR tofacinix:ti,ab,kw	6365
#68	bleselumab:ti,ab,kw OR askp1240:ti,ab,kw	32
#69	alefacept:ti,ab,kw OR amevive:ti,ab,kw	548
#70	fingolimod:ti,ab,kw OR gilenya:ti,ab,kw OR fty720:ti,ab,kw	8566
#71	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70	1162045
#72	#11 AND #71	5745
#73	'kidney biopsy'/de AND ('postoperative period'/exp OR 'postoperative complication'/de OR 'graft rejection'/de OR 'kidney allograft rejection'/de OR 'kidney graft rejection'/de OR 'graft survival'/de)	7760
#74	((protocol OR surveillance OR 'follow up' OR followup) NEAR/3 biops*):ti,ab,kw	14434
#75	#73 OR #74	21388
#76	#11 AND #75	826
#77	'hla antibody'/de	10508
#78	('donor specific' NEAR/3 (antibod* OR 'anti bod*' OR hla OR 'human leukocyte antigen')):ti,ab,kw	10226
#79	(donor* NEAR/3 (antibod* OR 'anti bod*' OR hla OR 'human leukocyte antigen')):ti,ab,kw	28720
#80	(hla NEAR/3 (dsa OR anti*)):ti,ab,kw	18882

#81	((diagnos* OR detect* OR treat* OR therap* OR manag*) NEAR/6 'antibody mediated' NEAR/3 rejection):ti,ab,kw	2287
#82	#77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81	45907
#83	#11 AND #82	528
#84	#72 OR #76 OR #83	6169
#85	(systematic*:ti,kw AND review\$:ti,kw OR 'systematic overview*:ti,kw OR (((cochrane OR systemic OR scoping OR mapping OR umbrella) NEXT/1 review*):ti,kw) OR (((cochrane OR systemic OR scoping OR mapping OR umbrella) NEXT/1 'literature review*'):ti,kw) OR 'review of reviews':ti,kw OR 'overview of reviews':ti,kw OR 'meta review':ti,kw OR ((integrat* NEXT/1 (review OR overview)):ti,kw) OR 'meta synthe*:ti,kw OR metasynthe*:ti,kw OR 'quantitative review':ti,kw OR 'quantitative synthesis':ti,kw OR 'research synthesis':ti,kw OR 'meta ethnography':ti,kw OR 'systematic literature search':ti,kw OR 'systematic literature research':ti,kw OR 'meta analy*:ti,kw OR metaanaly*:ti,kw OR 'systematic review'/de OR 'meta analysis'/exp OR ((search*:ti,ab OR medline:ti,ab OR pubmed:ti,ab OR embase:ti,ab OR cochrane:ti,ab OR scopus:ti,ab OR 'web of science':ti,ab OR 'sources of information':ti,ab OR 'data sources':ti,ab OR 'following databases':ti,ab) AND ('study selection':ti,ab OR 'selection criteria':ti,ab OR 'eligibility criteria':ti,ab OR 'inclusion criteria':ti,ab OR 'exclusion criteria':ti,ab))) NOT (report:ti OR protocol:ti OR protocols:ti OR withdrawn:ti OR reply:ti)	697693
#86	#84 AND #85	108
#87	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab,kw OR placebo*:ti,ab,kw OR 'single blind*:ti,ab OR 'double blind*:ti,ab OR 'triple blind*:ti,ab	2314069
#88	#84 AND #87	296
#89	'cohort analysis'/exp OR 'controlled study'/exp OR 'evaluation study'/exp OR 'major clinical study'/de OR (control:ti,ab,kw AND (study:ti,ab,kw OR group*:ti,ab,kw)) OR (time:ti,ab,kw AND factors:ti,ab,kw) OR cohort:ti,ab,kw OR program:ti,ab,kw OR 'comparative stud*:ti,ab,kw OR 'evaluation studies':ti,ab,kw OR survey*:ti,ab,kw OR 'follow up*:ti,ab,kw OR ci:ti,ab,kw	16874244
#90	#84 AND #89	3683
#91	#83 NOT (#85 OR #87 OR #90)	159
#92	#84 AND [preprint]/lim	1
#93	#86 OR #88 OR #90 OR #91 OR #92	3960

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Library)

ID	Search	Hits
#1	[mh ^"Kidney Transplantation"]	4699
#2	((kidney:ti,ab,kw OR renal:ti,ab,kw) NEAR/2 (transplant*:ti,ab,kw OR allograft*:ti,ab,kw OR graft*:ti,ab,kw))	12108
#3	#1 or #2	12108
#4	[mh adolescent] OR [mh child] OR [mh ^infant]	190780

#5	(child* or adolescen* or boy? or girl? or infant* or juvenil* kid? or minors or paediatric* or pediatric* or preschool* or pre-school* or puber* or pubescen* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*):ti,ab,kw,so	367801
#6	#4 or #5	367801
#7	#3 and #6	1321
#8	Conference proceeding:pt or abstract:so	241623
#9	#7 not #8	1172
#10	(clinicaltrials or trialsearch or ANZCTR or ensaiosclinicos or chictr or cris or ctri or registroclinico or clinicaltrialsregister or DRKS or IRCT or rctportal or JapicCTI or JMACCT or jRCT or JPRN or UMIN or trialregister or PACTR or REPEC or SLCTR or TCTR):so	501946
#11	#9 not #10	996
#12	#11 with Publication Year from 2000 to 2024, in Trials	612
#13	[mh "Immunosuppressive Agents"] or [mh "Immunosuppression Therapy"]	9449
#14	Immunosuppr*:ti,ab,kw OR (immune NEAR/2 therap*):ti,ab,kw	18800
#15	[mh ^"Antilymphocyte Serum"] OR (Antithymocyte?:ti,ab,kw NEAR/1 (Serum:ti,ab,kw OR globulin?:ti,ab,kw OR anti*:ti,ab,kw)) OR (Anti-Thymocyte?:ti,ab,kw NEAR/1 (Serum:ti,ab,kw OR globulin?:ti,ab,kw)) OR (Anti-Thymocyte? NEXT anti*):ti,ab,kw OR (antithymoglobulin?:ti,ab,kw OR anti-thymoglobulin?:ti,ab,kw) OR (ATG:ti,ab,kw OR ATGAM:ti,ab,kw OR rATG:ti,ab,kw)	1937
#16	[mh ^"Muromonab-CD3"] OR [mh ^"Alemtuzumab"] OR ((CD3 OR CD52) NEAR/1 (muromonab OR anti*)):ti,ab,kw OR OKT3:ti,ab,kw OR (Alemtuzumab:ti,ab,kw OR Campath:ti,ab,kw OR Lemtrada:ti,ab,kw)	1473
#17	[mh ^"Basiliximab"] OR [mh ^Daclizumab] OR (Basiliximab:ti,ab,kw OR Simulect:ti,ab,kw) OR (Daclizumab:ti,ab,kw OR Zenapax:ti,ab,kw)	1497
#18	[mh ^"Mycophenolic Acid"] OR [mh ^"Azathioprine"] OR (("Mycophenolic" NEXT Acid?):ti,ab,kw OR "mycophenolate sodium":ti,ab,kw OR "mycophenolate mofetil":ti,ab,kw) OR (MMF:ti,ab,kw OR EC-MPS:ti,ab,kw) OR (Azathioprine:ti,ab,kw OR Azasan:ti,ab,kw OR Imuran:ti,ab,kw OR Jayempi:ti,ab,kw)	7955
#19	[mh ^"Tacrolimus"] OR [mh ^"Cyclosporine"] OR (Tacrolimus:ti,ab,kw OR Prograf:ti,ab,kw OR Advagraf:ti,ab,kw OR Protopic:ti,ab,kw) OR (C?closporin?:ti,ab,kw OR Neoral:ti,ab,kw OR Sandimmune:ti,ab,kw OR Restasis:ti,ab,kw OR Gengraf:ti,ab,kw)	11279
#20	[mh ^"Methylprednisolone"] OR [mh ^"Prednisone"] OR ((steroid?:ti,ab,kw OR Glucocorticoid?:ti,ab,kw OR glucocorticosteroid?:ti,ab,kw OR corticosteroid?:ti,ab,kw) NEAR/3 (therap*:ti,ab,kw OR treat*:ti,ab,kw OR dos*:ti,ab,kw OR course?:ti,ab,kw OR receiv*:ti,ab,kw OR prescr*:ti,ab,kw OR usage:ti,ab,kw OR use:ti,ab,kw OR based:ti,ab,kw OR oral*:ti,ab,kw OR intravenous*:ti,ab,kw OR withdraw*:ti,ab,kw OR avoidance:ti,ab,kw)) OR (Methylprednisolone:ti,ab,kw OR Medrol:ti,ab,kw) OR (Prednisone:ti,ab,kw OR "Deltasoneor Liquid Pred":ti,ab,kw OR Orasone:ti,ab,kw)	42050
#21	(Belatacept:ti,ab,kw OR Nulojix:ti,ab,kw)	293

#22	[mh ^"Everolimus"] OR [mh ^"Sirolimus"] OR (Everolimus:ti,ab,kw OR Afinitor:ti,ab,kw OR Zortress:ti,ab,kw) OR (Sirolimus:ti,ab,kw OR rapamycin:ti,ab,kw OR Rapamune:ti,ab,kw)	7832
#23	[mh ^"Rituximab"] OR (CD20:ti,ab,kw NEAR/1 anti*:ti,ab,kw) OR (Rituximab:ti,ab,kw OR Rituxan:ti,ab,kw OR Mabthera:ti,ab,kw)	6411
#24	[mh ^"Immunoglobulins, Intravenous"] OR ((intravenous*:ti,ab,kw OR iv:ti,ab,kw OR i.v.:ti,ab,kw) NEAR/1 (("immune" NEXT globulin?):ti,ab,kw OR immunoglobulin?:ti,ab,kw)) OR IVIG?:ti,ab,kw OR [mh "Plasmapheresis"] OR (plasmapheresis:ti,ab,kw OR plasmatherap*:ti,ab,kw) OR (plasma:ti,ab,kw NEAR/2 (therap*:ti,ab,kw OR exchange:ti,ab,kw OR infusion:ti,ab,kw))	6169
#25	[mh ^"Bortezomib"] OR (Bortezomib:ti,ab,kw OR Velcade:ti,ab,kw OR Chemobort:ti,ab,kw OR Bortecad:ti,ab,kw) OR (Carfilzomib:ti,ab,kw OR Kyprolis:ti,ab,kw) OR (Tocilizumab:ti,ab,kw OR Actemra:ti,ab,kw OR RoActemra:ti,ab,kw) OR (Clazakizumab:ti,ab,kw OR ALD518:ti,ab,kw OR BMS-945429:ti,ab,kw)	4568
#26	[mh ^"Alefacept"] OR [mh ^"Fingolimod Hydrochloride"] OR (Daratumumab:ti,ab,kw OR Darzalex:ti,ab,kw) OR (Felzartamab:ti,ab,kw OR MOR-202:ti,ab,kw) OR (CD38:ti,ab,kw NEAR/1 anti*:ti,ab,kw) OR (Eculizumab:ti,ab,kw OR Soliris:ti,ab,kw OR Bekemv:ti,ab,kw OR Elizaria:ti,ab,kw OR Epysqli:ti,ab,kw) OR (Tofacitinib:ti,ab,kw OR Xeljanz:ti,ab,kw OR Jaquinus:ti,ab,kw OR Tofacinix:ti,ab,kw) OR (Bleselumab:ti,ab,kw OR askp1240:ti,ab,kw) OR (Alefacept:ti,ab,kw OR Amevive:ti,ab,kw) OR (Fingolimod:ti,ab,kw OR Gilenya:ti,ab,kw OR fty720:ti,ab,kw)	3313
#27	[mh Biopsy] AND ([mh ^"Postoperative Period"] OR [mh ^"Postoperative Care"] OR [mh ^"Postoperative Complications"] OR [mh ^"graft rejection"] OR [mh ^"graft survival"])	451
#28	((protocol:ti,ab,kw OR surveillance:ti,ab,kw OR follow-up:ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw) NEAR/3 biops*:ti,ab,kw)	1267
#29	[mh ^"Isoantibodies"]	164
#30	(donor-specific:ti,ab,kw NEAR/3 (antibod*:ti,ab,kw OR anti-bod*:ti,ab,kw OR HLA:ti,ab,kw OR "Human Leukocyte Antigen":ti,ab,kw)) OR (donor*:ti,ab,kw NEAR/3 (antibod*:ti,ab,kw OR anti-bod*:ti,ab,kw OR HLA:ti,ab,kw OR "Human Leukocyte Antigen":ti,ab,kw)) OR (HLA:ti,ab,kw NEAR/3 (DSA:ti,ab,kw OR anti*:ti,ab,kw)) OR ((diagnos*:ti,ab,kw OR detect*:ti,ab,kw OR treat*:ti,ab,kw OR therap*:ti,ab,kw OR manag*:ti,ab,kw) NEAR/6 "antibody mediated":ti,ab,kw NEAR/3 rejection:ti,ab,kw)	2756
#31	{or #13-#30}	87175
#32	#12 and #31	449

Preprint Citation Index (Web of Science)

#	Search Query	Results
1	TS=(((kidney OR renal) NEAR/2 (transplant* OR allograft* OR graft*)))	204

2	TS=(child* OR adolescen* OR boy\$ OR girl\$ OR infant* OR juvenil* OR kid\$ OR minors OR paediatric* OR pediatric* OR preschool* OR pre-school* OR puber* OR pubescen* OR teen* OR toddler\$ OR underage\$ OR under-age\$ OR youth*)	23990
3	#2 AND #1	6

Europe PMC

Query	Results
(TITLE_ABS:((kidney OR renal) AND (transplant* OR allograft* OR graft*) AND (child* OR adolescen* OR infant* OR juvenil* OR minors OR paediatric* OR pediatric* OR preschool* OR pre-school* OR puber* OR pubescen* OR teen* OR youth*))) AND ((SRC:PPR AND HAS_PUBLISHED_VERSION:N))	58

7.4 Suchstrategie für die zusätzliche Suche

Search*	Database name, time span, and host	Date searched	Hits	Comment
Additional search Jan 2025	Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to January 21, 2025	22.Jan.25	1487	
	Embase.com (Elsevier)	22.Jan.25	1492	separate export of preprints, exclude conference abstracts
	Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 12 of 12, December 2024 (Cochrane Library)	22.Jan.25	122	exclude conference abstracts, exclude study registers
	Preprint Citation Index (Web of Science)	22.Jan.25	17	
	EuropePMC	22.Jan.25	47	limited to preprints
	Total (before deduplication)		3165	
Total (after deduplication, not deduplicated against original search)			2083	

Medline

	#	Searches	Results
A. kidney transplant	1	Kidney Transplantation/	108871
	2	((kidney or renal) adj2 (transplant* or allograft* or graft*)).ti,ab,kf.	109865
	3	1 or 2	135292
C. HLA-DSAs	4	*Isoantibodies/	8196
	5	(donor-specific adj3 (antibod* or anti-bod* or HLA or Human Leukocyte Antigen)).ti,kf.	1557
	6	(donor* adj3 (antibod* or anti-bod* or HLA or Human Leukocyte Antigen)).ti,kf.	2997
	7	(HLA adj3 (DSA or dnDSA or anti*)).ti,kf.	7765
	8	((diagnos* or detect* or treat* or therap* or manag* or prevent*) adj6 antibody mediated adj3 rejection).ti,kf.	382
	9	or/4-8	17421
A+B+C	10	3 and 9	3145
	11	exp age groups/ not exp adult/	2239894
A+B+C, adults	12	10 not 11	3024
A+B+C, adults, since 2000	13	limit 12 to yr="2000 -Current"	2456

A+B+C, adults, since 2000, humans	14	limit 13 to "humans only (removes records about animals)"	2411
SR-Filter	15	((systematic* and review?) or Systematic overview* or ((Cochrane or systemic or scoping or mapping or Umbrella) adj review*) or ((Cochrane or systemic or scoping or mapping or Umbrella) adj literature review*) or "review of reviews" or "overview of reviews" or meta-review or (integrat* adj (review or overview)) or meta-synthes?s or metasynthes?s or "quantitative review" or "quantitative synthesis" or "research synthesis" or meta-ethnography or "Systematic literature search" or "Systematic literature research" or meta-analys?s or metaanalys?s or "meta-analytic review" or "meta-analytical review").ti,kf,bt. or meta-analysis.pt. or Network Meta-Analysis/ or ((search* or medline or pubmed or embase or Cochrane or scopus or "web of science" or "sources of information" or "data sources" or "following databases") and ("study selection" or "selection criteria" or "eligibility criteria" or "inclusion criteria" or "exclusion criteria")).tw. or "systematic review".pt.) not ((letter or editorial or comment or "case reports" or "historical article").pt. or report.ti. or protocol.ti. or protocols.ti. or withdrawn.ti. or "retraction of publication".pt. or exp "retraction of publication as topic"/ or "retracted publication".pt. or reply.ti. or "published erratum".pt.)	494438
SR-Results	16	14 and 15	23
RCT-Filter	17	exp randomized controlled trial/ or (random* or placebo).mp.	1906491
RCT-Results	18	14 and 17	97
cNRS-Filter	19	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/	6997734
	20	((control and (study or group*)) or (time and factors) or (compar* adj3 group?) or cohort? or program or programme or comparative stud* or evaluation stud* or survey* or follow-up* or ci).mp.	9602091
	21	19 or 20	12358261
	22	comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/ or hi.fs. or case report.mp.	5826213
	23	21 not 22	11196411
cNRS-Results	24	14 and 23	1437

Total with study designs filters	25	16 or 18 or 24	1487

Embase

No.	Query	Results
#1	'kidney transplantation'/exp	201272
#2	((kidney OR renal) NEAR/2 (transplant* OR allograft* OR graft*)):ti,ab,kw	177935
#3	#1 OR #2	221893
#4	'hla antibody'/mj	4288
#5	('donor specific' NEAR/3 (antibod* OR 'anti bod*' OR hla OR 'human leukocyte antigen')):ti,kw	3732
#6	(donor* NEAR/3 (antibod* OR 'anti bod*' OR hla OR 'human leukocyte antigen')):ti,kw	6100
#7	(hla NEAR/3 (dsa OR dnda OR anti*)):ti,kw	12813
#8	((diagnos* OR detect* OR treat* OR therap* OR manag* OR prevent*) NEAR/6 'antibody mediated' NEAR/3 rejection):ti,kw	876
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	18876
#10	#3 AND #9	5231
#11	('animal'/exp OR 'animal model'/exp OR 'animal experiment'/de) NOT 'human'/exp	6444893
#12	#10 NOT #11	5144
#13	'groups by age'/exp NOT 'adult'/exp	3377399
#14	#12 NOT #13	4908
#15	#14 AND [2000-2025]/py	4407
#16	#15 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it)	2231
#17	#16 AND [preprint]/lim	4
#18	#16 NOT [preprint]/lim	2227
#19	(systematic*:ti,kw AND review\$:ti,kw OR 'systematic overview':ti,kw OR (((cochrane OR systemic OR scoping OR mapping OR umbrella) NEXT/1 review*):ti,kw) OR (((cochrane OR systemic OR scoping OR mapping OR umbrella) NEXT/1 'literature review*'):ti,kw) OR 'review of reviews':ti,kw OR 'overview of reviews':ti,kw OR 'meta review':ti,kw OR ((integrat* NEXT/1 (review OR overview)):ti,kw) OR 'meta synthe*':ti,kw OR metasynthe*:ti,kw OR 'quantitative review':ti,kw OR 'quantitative synthesis':ti,kw OR 'research synthesis':ti,kw OR 'meta ethnography':ti,kw OR 'systematic literature search':ti,kw OR 'systematic literature research':ti,kw OR 'meta analy*':ti,kw OR metaanaly*:ti,kw OR 'systematic review'/de OR 'meta analysis'/exp OR ((search*:ti,ab OR medline:ti,ab OR pubmed:ti,ab OR embase:ti,ab OR cochrane:ti,ab OR scopus:ti,ab OR 'web of science':ti,ab OR 'sources of information':ti,ab OR 'data sources':ti,ab OR 'following databases':ti,ab) AND ('study selection':ti,ab OR 'selection criteria':ti,ab OR 'eligibility criteria':ti,ab OR 'inclusion criteria':ti,ab OR	756932

	'exclusion criteria':ti,ab))) NOT (report:ti OR protocol:ti OR protocols:ti OR withdrawn:ti OR reply:ti)	
#20	#18 AND #19	24
#21	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab,kw OR placebo*:ti,ab,kw OR 'single blind*':ti,ab OR 'double blind*':ti,ab OR 'triple blind*':ti,ab	2430033
#22	#18 AND #21	88
#23	'cohort analysis'/exp OR 'controlled study'/exp OR 'evaluation study'/exp OR 'major clinical study'/de OR (control:ti,ab,kw AND (study:ti,ab,kw OR group*:ti,ab,kw)) OR (time:ti,ab,kw AND factors:ti,ab,kw) OR (compar* NEAR/3 group\$) OR cohort\$:ti,ab,kw OR program:ti,ab,kw OR programme:ti,ab,kw OR 'comparative stud*':ti,ab,kw OR 'evaluation stud*':ti,ab,kw OR survey*:ti,ab,kw OR 'follow up*':ti,ab,kw OR ci:ti,ab,kw	17911102
#24	#18 AND #23	1455
#25	#17 OR #20 OR #22 OR #24	1492

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Library)

ID	Search	Hits
#1	[mh ^"Kidney Transplantation"]	4732
#2	((kidney:ti,ab,kw OR renal:ti,ab,kw) NEAR/2 (transplant*:ti,ab,kw OR allograft*:ti,ab,kw OR graft*:ti,ab,kw))	12446
#3	#1 or #2	12446
#4	[mh ^"Isoantibodies"]	167
#5	(donor-specific:ti,kw NEAR/3 (antibod*:ti,kw OR anti-bod*:ti,kw OR HLA:ti,kw OR "Human Leukocyte Antigen":ti,kw))	82
#6	(donor*:ti,kw NEAR/3 (antibod*:ti,kw OR anti-bod*:ti,kw OR HLA:ti,kw OR "Human Leukocyte Antigen":ti,kw))	180
#7	(HLA:ti,kw NEAR/3 (DSA:ti,kw OR anti*:ti,kw OR dnDSA:ti,kw))	1131
#8	(diagnos*:ti,kw OR detect*:ti,kw OR treat*:ti,kw OR therap*:ti,kw OR manag*:ti,kw OR prevent*:ti,kw) NEAR/6 "antibody mediated":ti,kw NEAR/3 rejection:ti,kw	97
#9	{or #4-#8}	1453

#10	#3 and #9	311
#11	Conference proceeding:pt or abstract:so	253795
#12	#10 not #11	221
#13	(clinicaltrials or trialsearch or ANZCTR or ensaiosclinicos or chictr or cris or ctri or registroclinico or clinicaltrialsregister or DRKS or IRCT or rctportal or JapicCTI or JMACCT or jRCT or JPRN or UMIN or trialregister or PACTR or REPEC or SLCTR or TCTR):so	549766
#14	#12 not #13	178
#15	#14 with Publication Year from 2000 to 2025, in Trials	122

Preprint Citation Index (Web of Science)

#	Search Query	Results
#1	TS=(((kidney OR renal) NEAR/2 (transplant* OR allograft* OR graft*)))	285
#2	TS=(donor-specific NEAR/3 (antibod* OR anti-bod* OR HLA OR "Human Leukocyte Antigen"))	19
#3	TS=(donor* NEAR/3 (antibod* OR anti-bod* OR HLA OR "Human Leukocyte Antigen"))	89
#4	TS=(HLA NEAR/3 (DSA OR dnDSA OR anti*))	266
#5	TS=((diagnos* OR detect* OR treat* OR therap* OR manag* OR prevent*) NEAR/6 "antibody mediated" NEAR/3 rejection)	7
#6	#5 OR #4 OR #3 OR #2	344
#7	#6 AND #1	17

Europe PMC

Search 1	
Query	Results
TITLE_ABS:((kidney OR renal) AND (transplant* OR allograft* OR graft*) AND (donor* OR DSA OR dnDSA) AND (antibod* OR anti-body OR anti-bodies OR HLA OR "Human Leukocyte Antigen")) AND ((SRC:PPR AND HAS_PUBLISHED_VERSION:N))	31
Search 2	
Query	Results
TITLE_ABS:((kidney OR renal) AND (transplant* OR allograft* OR graft*) AND (diagnos* OR detect* OR treat* OR therap* OR manag* OR prevent*) AND "antibody mediated" AND rejection) AND ((SRC:PPR AND HAS_PUBLISHED_VERSION:N))	16
Total (including duplicates)	47

7.5 PRISMA Flowchart des Studienauswahlprozesses

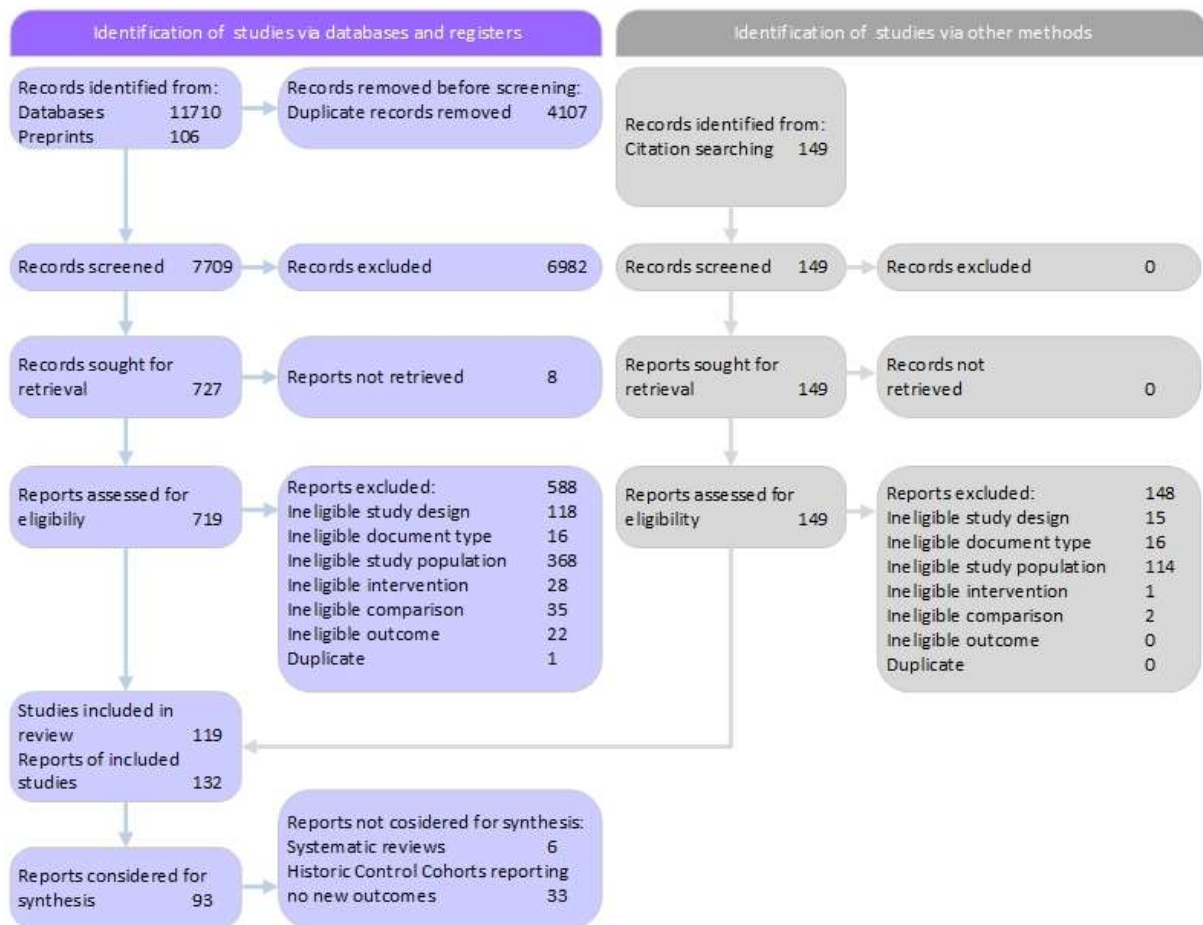


Abbildung S 1: PRISMA Flowchart des Studienauswahlprozesses

7.6 Liste der ausgeschlossenen Studien und Ausschlussgründe

7.6.1 Ineligible Study Design (123 Studies)

Abou-Jaoude MM, Ghantous I, Almawi WY. Tacrolimus (FK506) versus cyclosporin A microemulsion (Neoral) maintenance immunosuppression: effects on graft survival and function, infection, and metabolic profile following kidney transplantation (KT). *Mol Immunol*. 2003;39(17-18):1095-100. DOI: 10.1016/s0161-5890(03)00070-1.

Al-Khoury S, Shah N, Afzali B, Covic A, Taylor J, Goldsmith D. Post-transplantation anaemia in adult and paediatric renal allograft recipients-Guy's Hospital experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(7):1974-80. DOI: 10.1093/ndt/gfl121.

Allred ET, Crane CR, Ingulli EG. Three-month protocol biopsies do not detect subclinical rejection in pediatric kidney transplant recipients at a single center. *Transplantation Reports*. 2021;6(4). DOI: 10.1016/j.tpr.2021.100082.

Armstrong VW, Shipkova M, Schutz E, Weber L, Tonshoff B, Oellerich M. Monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1040-3. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)02322-8.

Atkison P, Filler G. New trends in immunosuppression for pediatric renal transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2007;12(5):509-14. DOI: 10.1097/MOT.0b013e3282ef3d53.

Ault BH, Honaker MR, Osama Gaber A, Jones DP, Duhart BT, Jr., Powell SL, et al. Short-term outcomes of thymoglobulin induction in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(10):815-8. DOI: 10.1007/s00467-002-0942-y.

Benden C, Dipchand AI, Danziger-Isakov LA, Esquivel CO, Ringdén O, Wray J, et al. Pediatric transplantation: ten years on. *Pediatr Transplant*. 2009;13(3):272-7. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.01096.x.

Berber I, Tellioglu G, Yigit B, Turkmen F, Titiz MI, Altaca G. Pediatric renal transplantation: Clinical analysis of 28 cases. *Transplant Proc*. 2006;38(2):430-1. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.12.069.

Bijalwan P, Sanjeevan KV, Mathew A, Nair TB. Outcome and complications of living donor pediatric renal transplantation: experience from a tertiary care center. *Indian Journal of Urology*. 2017;33(3):221-5. DOI: 10.4103/iju.IJU_382_16.

Birk PE. Surveillance biopsies in children post-kidney transplant. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(5):753-60. DOI: 10.1007/s00467-011-1969-8.

Birk PE, Rush DN. Protocol biopsies should be standard of care for pediatric renal allograft recipients! *Pediatr Transplant*. 2006;10(7):760-5. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2006.00573.x.

Butani L, Perez RV, Gallay BJ. Success of a steroid-minimization immunosuppression protocol for renal transplantation in the presence of donor-specific antibodies. *Pediatr Transplant*. 2009;13(5):624-7. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.01025.x.

Chapman TM, Keating GM. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *Drugs*. 2003;63(24):2803-35. DOI: 10.2165/00003495-200363240-00009.

Ciancio G, Burke GW, Suzart K, Mattiazzi A, Rosen A, Zilleruello G, et al. Effect of daclizumab, tacrolimus, and mycophenolate mofetil in pediatric first renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1944-5. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03131-7.

Ciancio G, Miller J, Gonwa TA. Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation*. 2005;80(2 Suppl):S191-200. DOI: 10.1097/01.tp.0000187035.22298.ba.

Colleen Hastings M, Wyatt RJ, Lau KK, Jones DP, Powell SL, Hays DW, et al. Five years' experience with thymoglobulin induction in a pediatric renal transplant population. *Pediatr Transplant*. 2006;10(7):805-10. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2006.00509.x.

Dall'Amico R, Ginevri F, Ghio L, Murer L, Perfumo F, Zanon GF, et al. Successful renal transplantation in children under 6 years of age. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(1):1-7. DOI: 10.1007/s004670000492.

David-Neto E, Araujo LM, Lemos FC, David DS, Mazzucchi E, Nahas WC, et al. Introduction of mycophenolate mofetil and cyclosporin reduction in children with chronic transplant nephropathy. *Pediatr Transplant*. 2001;5(4):302-9. DOI: 10.1034/j.1399-3046.2001.00007.x.

Debray D, Furlan V, Baudouin V, Houyel L, Lacaille F, Chardot C. Therapy for acute rejection in pediatric organ transplant recipients. *Paediatr Drugs*. 2003;5(2):81-93. DOI: 10.2165/00128072-200305020-00002.

Dello Strologo L, Pontesilli C, Rizzoni G, Tozzi AE. C2 monitoring: a reliable tool in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003;76(2):444-5. DOI: 10.1097/01.TP.0000074312.93200.7A.

Delucchi A, Ferrario M, Varela M, Cano F, Rodriguez E, Guerrero JL, et al. Pediatric renal transplantation: a single center experience over 14 years. *Pediatr Transplant*. 2006;10(2):193-7. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00423.x.

Denburg MR, Pradhan M, Shults J, Jones A, Palmer JA, Baluarte HJ, et al. Longitudinal relations between obesity and hypertension following pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(10):2129-39. DOI: 10.1007/s00467-010-1572-4.

Dharnidharka VR, Ho PL, Stablein DM, Harmon WE, Tejani AH. Mycophenolate, tacrolimus and post-transplant lymphoproliferative disorder: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant*. 2002;6(5):396-9. DOI:

10.1034/j.1399-3046.2002.00021.x.

Dincel N, Bulut IK, Sezer TO, Mir S, Hoscoskun C. Clinical everolimus experience in pediatric renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2013;45(3):913-6. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.02.076.

Duzova A, Bakkaloglu M, Bakkaloglu A, Besbas N, Ozen S, Topaloglu R. Pediatric renal transplantation: experience from a center in central Anatolia. *Transplant Proc.* 2001;33(7-8):3597-8. DOI: 10.1016/S0041-1345(01)02547-7.

El-Husseini AA, Foda MA, Bakr MA, Shokeir AA, Sobh MA, Ghoneim MA. Pediatric live-donor kidney transplantation in Mansoura Urology & Nephrology Center: a 28-year perspective. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(10):1464-70. DOI: 10.1007/s00467-006-0150-2.

El-Husseini AA, Sobh MA, Ghoneim MA. Complications of pediatric live-donor kidney transplantation: a single center's experience in Egypt. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(11):2067-73. DOI: 10.1007/s00467-007-0669-x.

El-Nono IH, Telha KA, Al-Alimy GM, Ghilan AM, Abu Asba NW, Al-Zkri AM, et al. Challenges in renal transplantation in Yemen. *Ann Transplant.* 2015;20:92-6. DOI: 10.12659/AOT.891362.

El-Sabrout R, Delaney V, Qadir M, Butt F, Hanson P, Butt KM. Sirolimus in combination with tacrolimus or mycophenolate mofetil for minimizing acute rejection risk in renal transplant recipients--a single center experience. *Transplant Proc.* 2003;35(3 Suppl):89S-94S. DOI: 10.1016/s0041-1345(03)00220-3.

El-Sabrout R, Weiss R, Butt F, Delaney V, Qadir M, Hanson P, et al. Rejection-free protocol using sirolimus-tacrolimus combination for pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2002;34(5):1942-3. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03130-5.

El-Sabrout R, Weiss R, Butt F, Rashid I, Delaney V, Qadir M, et al. Improved lipid profile and blood sugar control in pediatric renal transplant recipients using sirolimus-tacrolimus combination. *Transplant Proc.* 2002;34(5):1946-7. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03132-9.

Falger J, Landolt MA, Latal B, Ruth EM, Neuhaus TJ, Laube GF. Outcome after renal transplantation. Part II: quality of life and psychosocial adjustment. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(8):1347-54. DOI: 10.1007/s00467-008-0798-x.

Feber J, Spatenka J, Janda J, Kreisinger J, Simkova E, Dusek J, et al. [Renal transplantation in children in the Czech Republic]. *Pol Merkuriusz Lek.* 2000;8(46):258-9.

Ferraresso M, Ghio L, Edefonti A, Garavaglia R, Pozzoli E, Berardinelli L. Conversion from cyclosporine to tacrolimus for refractory acute rejection in pediatric kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2001;33(7-8):3590-1. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02544-1.

Filler G. Evidence-based immunosuppression after pediatric renal transplantation--a dream? *Transplant Proc.* 2003;35(6):2125-7. DOI: 10.1016/S0041-1345(03)00742-5.

Filler G. Calcineurin inhibitors in pediatric renal transplant recipients. *Paediatr Drugs.* 2007;9(3):165-74. DOI: 10.2165/00148581-200709030-00005.

Filler G, Feber J. The transplanted child: new immunosuppressive agents and the need for pharmacokinetic monitoring. *Paediatrics and Child Health.* 2002;7(8):525-32. DOI: 10.1093/pch/7.8.525.

First MR. Strategies to minimize immunological and nonimmunological risk factors in the renal transplant population. *Transplantation.* 2001;72(6 Suppl):S20-4. DOI: 10.1097/00007890-200109271-00007.

Flynn JT, Bunchman TE, Sherbotie JR. Indications, results, and complications of tacrolimus conversion in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2001;5(6):439-46.

Frobel AK, Karlsson MO, Backman JT, Hoppu K, Qvist E, Seikku P, et al. A time-to-event model for acute rejections in paediatric renal transplant recipients treated with ciclosporin A. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(4):603-15. DOI: 10.1111/bcp.12121.

Furness PN, Philpott CM, Chorbajian MT, Nicholson ML, Bosmans JL, Corthouts BL, et al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation.* 2003;76(6):969-73. DOI: 10.1097/01.Tp.0000082542.99416.11.

Garcia CD, Barros V, Schneider L, Guimaraes P, Didone E, Guerra EE, et al. Renal transplantation in children less than six years old. *Transplant Proc.* 2001;33(7-8):3595-6. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02546-5.

Garcia CD, Bittencourt VB, Pires F, Didone E, Guerra E, Vitola SP, et al. Renal transplantation in children younger than 6 years old. *Transplant Proc.* 2007;39(2):373-5. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.01.006.

Garcia CD, Bittencourt VB, Tumelero A, Antonello JS, Moura DM, Vitola SP, et al. 300 pediatric renal transplantations: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2006;38(10):3454-5. DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.10.086.

Garcia Meseguer C, Perez N, Alonso A, Rodriguez C, Melgosa M, Martinez Urrutia MJ, et al. Renal transplantation in children under 2 years. *Transplant Proc.* 2002;34(1):350-1. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02795-6.

Garcia-Meseguer C, Roldan M, Melgosa M, Alonso A, Pena A, Espinosa L, et al. Efficacy and safety of basiliximab in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc.* 2002;34(1):102-3. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02687-2.

Grenda R. Effects of steroid avoidance and novel protocols on growth in paediatric renal

transplant patients. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(4):747-52. DOI: 10.1007/s00467-009-1318-3.

Grenda R. Steroid withdrawal in renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(11):2107-12. DOI: 10.1007/s00467-012-2391-6.

Grenda R, Webb NJ. Steroid minimization in pediatric renal transplantation: early withdrawal or avoidance? *Pediatr Transplant*. 2010;14(8):961-7. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01403.x.

Grushkin C, Mahan JD, Mange KC, Hexham JM, Ettenger R. De novo therapy with everolimus and reduced-exposure cyclosporine following pediatric kidney transplantation: a prospective, multicenter, 12-month study. *Pediatr Transplant*. 2013;17(3):237-43. DOI: 10.1111/petr.12035.

Harzallah K, Floret D, Martin X, Cochat P. [Mortality in pediatric renal transplants: 15 years' experience]. *Arch Pediatr*. 2004;11(8):916-20. DOI: 10.1016/j.arcped.2004.03.129.

Hasegawa A, Motoyama O, Shishido S, Ito K, Tsuzuki K, Takahashi K, et al. A prospective trial of steroid withdrawal after renal transplantation in children: results obtained 1990 and 2002. *Transplant Proc*. 2004;36(2 Suppl):216S-9S. DOI: 10.1016/j.transproceed.2003.12.029.

Hasegawa A, Takahashi K, Ito K, Oshima S, Uchida K, Sonoda T. Optimal use of tacrolimus in living donor renal transplantation in children. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1939-41. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03129-9.

Höcker B, Tönshoff B. Polyomavirus infections in pediatric kidney transplant recipients: new results from the European pediatric renal transplantation registry CERTAIN. *Nephrologie*. 2019;14(3):199-205. DOI: 10.1007/s11560-019-0327-x.

Hymes LC, Warshaw BL, Amaral SG, Greenbaum LA. Tacrolimus withdrawal and conversion to sirolimus at three months post-pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008;12(7):773-7. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.00906.x.

Jungraithmayr T, Staskewitz A, Kirste G, Boswald M, Bulla M, Burghard R, et al. Prevalence of arterial hypertension and its morbidity in children and adolescents 3 years after renal transplantation with mycophenolate mofetil-based immunosuppression. *Transplant Proc*. 2002;34(6):2215. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03207-4.

Kaplan B. Mycophenolic acid trough level monitoring in solid organ transplant recipients treated with mycophenolate mofetil: association with clinical outcome. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(12):2355-64. DOI: 10.1185/030079906X148481.

Kari JA, Trompeter RS. What is the calcineurin inhibitor of choice for pediatric renal transplantation? *Pediatr Transplant*. 2004;8(5):437-44. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2004.00201.x.

Kelly D. Steroid-free immunosuppression. *Curr Opin Organ Transplant*. 2006;11(5):532-6. DOI: 10.1097/01.mot.0000244654.67544.54.

Kemper MJ, Spartà G, Miozzari M, Neuhaus TJ. Neuropsychologic side-effects of tacrolimus in pediatric renal transplantation. *Clin Transplant*. 2003;17(2):130-4. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2003.00028.x.

Klare B, Montoya CR, Griebel M, Stangl M, Schneeberger H, Land W. Improved patient- and graft-survival with mostly normal final height 20 years after pediatric renal transplant without steroids. *Transplantationsmedizin: Organ der Deutschen Transplantationsgesellschaft*. 2004;16(3):178-87.

Klaus G, Jeck N, Konrad M, Forster B, Soergel M. Risk of steroid withdrawal in pediatric renal transplant patients with suspected steroid toxicity. *Clin Nephrol*. 2001;56(6):S37-42.

Kovarik JM, Korn A, Chodoff L. Within-patient controlled assessment of the influence of basiliximab on cyclosporine in pediatric de novo renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2001;33(7-8):3172-3. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02350-8.

Krischock L, Gullett A, Bockenbauer D, Rees L, Trompeter RS, Marks SD. Calcineurin-inhibitor free immunosuppression with mycophenolate mofetil and corticosteroids in paediatric renal transplantation improves renal allograft function without increasing acute rejection. *Pediatr Transplant*. 2009;13(4):475-81. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.01031.x.

Kuypers DRJ, Meur YL, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(2).

Lancia P, Jacqz-Aigrain E, Zhao W. Choosing the right dose of tacrolimus. *Arch Dis Child*. 2015;100(4):406-13. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305888.

Lin X, Deng M, Hong X, Ju W, Chen M. Comparison of induction therapy with anti-thymocyte/antilymphocyte globulin or anti-IL-2 receptor antibody in pediatric kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Research Square*; 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-629420/v1.

Marks SD. New immunosuppressants in pediatric solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(5):503-8. DOI: 10.1097/MOT.0b013e32835741cd.

Martínez Urrutia MJ, López Pereira P, Lobato Romera R, García Meseguer MC, Alonso Melgar A, Jaureguizar Monereo E. Outcome of renal transplantation in children less than two years old. *Pediatrics*. 2003;23(5):9-12.

Matas AJ. Minimization of steroids in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2009;22(1):38-48. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00728.x.

McKeage K, McCormack PL. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *BioDrugs*. 2010;24(1):55-76. DOI: 10.2165/11203990-000000000-00000.

Medina-Aymerich L, Gonzalez-Ramirez R, Garcia-Roca P, Reyes H, Hernandez AM, Medeiros M, et al. Limited sampling strategy to predict the area under the curve of tacrolimus in Mexican renal transplant pediatric patients receiving Prograf[®] or non-innovator formulations. *Pediatr Transplant*. 2019;23(8):e13595. DOI: 10.1111/petr.13595.

Mengel M, Chapman JR, Cosio FG, Cavaill  -Coll MW, Haller H, Halloran PF, et al. Protocol biopsies in renal transplantation: insights into patient management and pathogenesis. *Am J Transplant*. 2007;7(3):512-7. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01677.x.

Motoyama O, Hasegawa A, Ohara T, Satoh M, Shishido S, Honda M, et al. A prospective trial of steroid withdrawal after renal transplantation treated with cyclosporine and mizoribine in children: results obtained between 1990 and 2003. *Pediatr Transplant*. 2005;9(2):232-8. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00255.x.

Naesens M, Berger S, Biancone L, Crespo M, Djamali A, Hertig A, et al. Lymphocyte-depleting induction and steroid minimization after kidney transplantation: a review. *Nefrologia*. 2016;36(5):469-80. DOI: 10.1016/j.nefro.2016.03.019.

Nankivell BJ, Chapman JR. The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. *Am J Transplant*. 2006;6(9):2006-12. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01436.x.

Niaudet P. Immunosuppressive treatment. *Nephrol Ther*. 2011;7(7):592-8. DOI: 10.1016/j.nephro.2011.11.003.

Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Takahashi K, Nagafuchi H, Akioka Y, et al. ABO-incompatible pediatric kidney transplantation in a single-center trial. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(1):1-5. DOI: 10.1007/s004670050001.

Ojogho O, Sahney S, Cutler D, Abdelhalim F, Hasan M, Baron P, et al. Superior long-term results of renal transplantation in children under 5 years of age. *Am Surg*. 2002;68(12):1115-9.

Pape L, Ehrich JH, Offner G. Long-term follow-up of pediatric transplant recipients: mycophenolic acid trough levels are not a good indicator for long-term graft function. *Clin Transplant*. 2004;18(5):576-9. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2004.00229.x.

Pape L, Henne T, Strehlau J, Latta K, Ehrich JH, Offner G. Long-term stable glomerular filtration rate achieved with tacrolimus in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc*. 2002;34(6):2211-2. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03205-0.

Patel H, Rodig N, Agrawal N, Cardarelli F. Incidence and risk factors of kidney allograft loss due to BK nephropathy in the pediatric population: a retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Pediatr Transplant*. 2021;25(5):e13927. DOI: 10.1111/petr.13927.

Peco-Antic A, Krstic Z, Kruscic D, Jovanovic O, Smoljanic Z, Spasojevic B, et al. [Renal transplantation again at the University Children's Hospital of Belgrade]. *Srp Arh Celok Lek*.

2005;133(3-4):156-61. DOI: 10.2298/sarh0504156p.

Peruzzi L, Amore A, Coppo R. Challenges in pediatric renal transplantation. *World j.* 2014;4(4):222-8. DOI: 10.5500/wjt.v4.i4.222.

Puliyanda DP, Swinford R, Pizzo H, Garrison J, De Golovine AM, Jordan SC. Donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA) for detection of allograft rejection in pediatric kidney transplants. *Pediatr Transplant.* 2021;25(2):e13850. DOI: 10.1111/ptr.13850.

Rees L. Long-term outcome after renal transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(3):475-84. DOI: 10.1007/s00467-007-0559-2.

Rocha A, Rocha L, Malheiro J, Azevedo P, Tavares T, Faria MS, et al. Predictive factors of graft-censored failure in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46(6):1723-6. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.05.028.

Rusai K, Szabo AJ. Recent developments in kidney transplantation in children. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014;19(4):381-6. DOI: 10.1097/MOT.000000000000102.

Saeed MB, Sherif S. Pediatric renal transplantation in syria: a single center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2005;16(3):342-7.

Said T, Al-Otaibi T, Al-Wahaib S, Francis I, Nair MP, Halim MA, et al. Posttransplantation calcineurin inhibitor-induced hemolytic uremic syndrome: single-center experience. *Transplant Proc.* 2010;42(3):814-6. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.02.029.

Sakalli H, Baskin E, Bayrakçi US, Gülleroğlu KS, Moray G, Haberal M. Mean platelet volume as a potential predictor of renovascular thrombosis after renal transplant. *Experimental and Clinical Transplantation.* 2013;11(1):27-31. DOI: 10.6002/ect.2012.0128.

Samhan M, Fathi T, Al-Kandari N, Buresley S, Nampoory MR, Nair P, et al. Renal transplantation in children. *Transplant Proc.* 2007;39(4):911-3. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.03.042.

Sanchez CP, Salem M, Ettenger RB. Changes in cyclosporine A levels in pediatric renal allograft recipients receiving recombinant human growth hormone therapy. *Transplant Proc.* 2000;32(8):2807-10. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)01892-3.

Sarwal M, Pascual J. Immunosuppression minimization in pediatric transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(10):2227-35. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01936.x.

Sarwal MM. Fingerprints of transplant tolerance suggest opportunities for immunosuppression minimization. *Clin Biochem.* 2016;49(4-5):404-10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.01.007.

Schiff J, Cole EH. Renal transplantation with early steroid withdrawal. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(2):243-51. DOI: 10.1007/s00467-008-0876-0.

Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs*. 2003;63(12):1247-97. DOI: 10.2165/00003495-200363120-00006.

Sen S, Duman S, Sarsik B, Toz H, Zeytinoglu A. Cytomegalovirus infection in renal allograft biopsy. *Annals of Saudi Medicine*. 2003;23(5):306-11. DOI: 10.5144/0256-4947.2003.306.

Shapiro R, Ellis D, Tan HP, Moritz ML, Basu A, Vats AN, et al. Alemtuzumab pre-conditioning with tacrolimus monotherapy in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(12):2736-8. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01987.x.

Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan R, Goldberg L, Bloom R, Brayman KL. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *Am J Transplant*. 2003;3(5):534-42. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2003.00079.x.

Streit F, Armstrong VW, Oellerich M. Rapid liquid chromatography-tandem mass spectrometry routine method for simultaneous determination of sirolimus, everolimus, tacrolimus, and cyclosporin A in whole blood. *Clin Chem*. 2002;48(6 Pt 1):955-8.

Sundberg AK, Smith LD, Somerville KT, Cox R, Sherbotie JR. Conversion from cyclosporine to tacrolimus is preferred by pediatric renal transplant recipients: a focus on opinions and outcomes. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1951-2. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03134-2.

Swiatecka-Urban A. Anti-interleukin-2 receptor antibodies for the prevention of rejection in pediatric renal transplant patients: current status. *Paediatr Drugs*. 2003;5(10):699-716. DOI: 10.2165/00148581-200305100-00005.

Tang Y, Zhang Y, Jia B. [Analysis of 2200 kidney transplantations]. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih*. 2001;81(2):82-5.

Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y, Ikeda M, Imai N, Ito Y, et al. Bortezomib eliminates plasma cells from a renal graft in plasma cell-rich acute rejection. *Transplant Proc*. 2019;51(6):1732-8. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.02.038.

Ushigome H, Okamoto M, Kadotani Y, Nakamura K, Akioka K, Ohmori Y, et al. Pediatric living-related renal transplantation under tacrolimus as the primary immunosuppressive agent. *Transplant Proc*. 2003;35(1):165-6. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03959-3.

Van Damme-Lombaerts R, Herman J, Coosemans W, Pirenne J. Pediatric renal transplantation: a single centre experience. *Transplant Proc*. 2000;32(2):436. DOI: 10.1016/S0041-1345(00)00828-9.

van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, Oellerich M, DeNofrio D, Holt C, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit*. 2006;28(2):145-54. DOI: 10.1097/01.ftd.0000199358.80013.bd.

Vester U, Kranz B, Offner G, Nadalin S, Paul A, Broelsch CE, et al. Absorption phase cyclosporine (C_{2h}) monitoring in the first weeks after pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(11):1273-7. DOI: 10.1007/s00467-004-1617-7.

Vilalta R, Vila A, Nieto J, Callís L. Rapamycin use and rapid withdrawal of calcineurin inhibitors in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35(2):703-4. DOI: 10.1016/s0041-1345(03)00055-1.

Vilalta R, Vila A, Nieto J, Espanol T, Caragol I, Callis L. Experience with basiliximab in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc.* 2002;34(1):100-1. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02686-0.

Vincenti F. Interleukin-2 receptor antagonists and aggressive steroid minimization strategies for kidney transplant patients. *Transpl Int.* 2004;17(8):395-401. DOI: 10.1007/s00147-004-0750-3.

Vlachopoulos G, Bridson JM, Sharma A, Halawa A. Corticosteroid minimization in renal transplantation: careful patient selection enables feasibility. *World j.* 2016;6(4):759-66. DOI: 10.5500/wjt.v6.i4.759.

Vyas S, Roberti I. Lymphocyte ATP immune cell function assay in pediatric renal transplants: is it useful? *Transplant Proc.* 2011;43(10):3675-8. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.08.096.

Wafa EW, Shokeir AA, Akl A, Hassan N, Fouda MA, El Dahshan K, et al. Effect of donor and recipient variables on the long-term live-donor renal allograft survival in children. *Arab J.* 2011;9(2):85-91. DOI: 10.1016/j.aju.2011.07.003.

Weber LT. Preexisting anti-HLA donor-specific antibodies in pediatric renal transplant recipients - a new challenge? *Pediatr Transplant.* 2017;21(8):12. DOI: 10.1111/petr.13085.

Weber LT, Höcker B, Mehls O, Tönshoff B. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Minerva Urol Nefrol.* 2003;55(1):91-9.

Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Mehls O, Oellerich M, Tonshoff B. C₂ monitoring and absorption profiling of cyclosporine for optimization of immunosuppressive therapy in pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003;35(6):2128-30. DOI: 10.1016/s0041-1345(03)00743-7.

Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schutz E, Mehls O, et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for total and free mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients: a report of the german study group on mycophenolate mofetil therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(3):759-68. DOI: 10.1681/ASN.V133759.

Wigger M, Druckler E, Muscheites J, Stolpe HJ, Kundt G, Wacke R. Cyclosporine peak concentration in relation to the four-hour absorption phase in pediatric renal graft recipients. *Transplant Proc.* 2001;33(7-8):3126-7. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02333-8.

Wisnuyotin S, Jiravuttipong A. Pediatric renal transplantation: a single-center experience in northeast Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(12):1635-9.

Yao G, Albon E, Adi Y, Milford D, Bayliss S, Ready A, et al. A systematic review and economic model of the clinical and cost-effectiveness of immunosuppressive therapy for renal transplantation in children. *Health Technol Assess*. 2006;10(49):iii-iv, ix-xi, 1-157. DOI: 10.3310/hta10490.

Yelken B, Arpali E, Gorcin S, Kocak B, Karatas C, Demiralp E, et al. Eculizumab for treatment of refractory antibody-mediated rejection in kidney transplant patients: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2015;47(6):1754-9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.06.029.

7.6.2 Ineligible Document Type (31 Studies)

Bartosh SM, Sanchez CP, Levenson G, Sollinger HW, Knechtle SJ. Pilot trial of steroid free immunosuppression following Campath-1H induction in pediatric renal transplants. *Transplantation*. 2006;82(1).

Benfield MR, Munoz R, Warshaw BL, Bartosh SM, Stablein DM, McIntosh MJ, et al. A randomized controlled double-blind trial of steroid withdrawal in pediatric renal transplantation: a study of the cooperative clinical trials in pediatric transplantation (CCTPT). *Am J Transplant*. 2005;5(Suppl 11):402.

Bhakta N, Rianthavorn P, Marik J, Gjertson D, Gritsch HA, Malekzadeh M, et al. Can pediatric steroid free transplantation improve growth and metabolic complications? A retrospective case control trial with contemporaneous controls. *Transplantation*. 2006;82(1):567.

Book BK, Agrawal P, Dalla Vecchia LK, Gebel HM, Pescovitz MD, Tambur AR. Solid-phase HLA antibody detection methods and risk of renal allograft rejection in children. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):403-4. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)02067-4.

Cardillo M, Ginevri F, Nocera A, Comoli P, Innocente A, Nocco A, et al. Anti-HLA antibodies monitoring after kidney transplantation in pediatric patients: a novel tool for early identification of patients at rejection risk. 2013;81:331-.

Chavers B, Chang C, Gillingham K, Matas A. Successful pediatric kidney transplantation using a novel protocol of rapid discontinuation of prednisone. *J Am Soc Nephrol (Abstracts Issue)*. 2006;17:672A.

Del Castillo D, Franco A, Tabernero JM, Errasti P, Valdes F, Garcia C, et al. Steroid withdrawal assessment in micophenolate sodium versus standard regimen to prevent acute rejection in de novo kidney transplantation. *Transplantation*. 2006;82(1).

Dötsch J, Dittrich K, Plank C, Rascher W. Is tacrolimus for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(7):1761-3.

DOI: 10.1093/ndt/gfl222.

Golbabaie M, Kayedi M, Najafi I, Ganji MR, Naderi GH, Mehraban D, et al. Chronic renal allograft dysfunction: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Transplant Proc.* 2001;33(5):2691-2. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02151-0.

Grenda R, Watson A, Trompeter R, Tönshoff B. Early steroid withdrawal in paediatric kidney recipients after two-doses of daclizumab induction, tacrolimus and MMF versus tacrolimus, MMF and steroids—TWIST Study (IPTA abstract 453). *Pediatr Transplant.* 2009;13(S1):154-5.

Grenda R, Watson A, Vondrak K, Webb NJ, Beattie J. Tacrolimus triple therapy with or without monoclonal antibody administration: a multicentre, randomised study in paediatric kidney transplantation. 3rd international congress on immunosuppression; 2004 dec 8-11; san diego (CA). 2004.

John E, Lumpaopang A, Oberholzer J, Testa G, Sankary H, Benedetti E, editors. Superior outcomes in growth and renal function with early steroid discontinuation in pediatric kidney transplantation: 1 1/2 years follow up. *Am J Transplant*; 2005: BLACKWELL PUBLISHING 9600 GARSINGTON RD, OXFORD OX4 2DQ, OXON, ENGLAND.

Kahan B, Wilkie M, Dingemanse SA, Carter C, Lin T, Dou L, et al. Safety and tolerability of the immunosuppressant SDZ RAD in stable renal transplant recipients. *Transplantation.* 1998;65(5).

Kandaswamy R, Humar A, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DE, Matas AJ. Risk factors for kidney transplant acute rejection: a multivariate analysis. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1112. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)02451-9.

Pascual J, Zamora J, Galeano C, Quereda C, Royuela A, Burgos FJ, editors. Steroid avoidance or very early withdrawal in kidney transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Transplant*; 2007: BLACKWELL PUBLISHING 9600 GARSINGTON RD, OXFORD OX4 2DQ, OXON, ENGLAND.

Pavlakakis M. Mycophenolate mofetil versus sirolimus as an adjunct to calcineurin inhibition after renal transplantation. *Nat.* 2006;2(10):558-9. DOI: 10.1038/ncpneph0286.

Pestana JM, Grinyo J, Vanrenterghem Y, Becker T, Florman S, Lang P. Belatacept compared with cyclosporine in renal allograft recipients of extended criteria donor kidneys: 3-year outcomes from the phase III BENEFIT-EXT trial (abstract 1088). *Am J Transplant.* 2011;11:349.

Sarwal M, Benfield M, Ettenger R, Dharnidharka V, Mathias R, McDonald R, et al. One year results of a prospective, randomized, multicenter trial of steroid avoidance in pediatric renal transplantation (IPTA abstract LB2). *Pediatr Transplant.* 2009;13(S1):63.

Sindhi R. Sirolimus in pediatric transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003;35(3 Suppl):113S-4S. DOI: 10.1016/s0041-1345(03)00223-9.

Singh L. Detection of IgG antibodies to donor specific HLA class I & II antigens in post renal transplant cases. *Medical Journal Armed Forces India.* 2013;69(3):314. DOI: 10.1016/j.mjafi.2013.04.007.

Sinha R, Tse Y, Marks SD. Conversion to monotherapy maintenance immunosuppression in pediatric renal transplant recipients: a single center experience. *Pediatr Transplant.* 2011;15(1):119-20. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01427.x.

Suzart K, Ciancio G, Burke G. The use of daclizumab in pediatric first renal transplant recipients in combination with tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation.* 2002;74:493-4.

Tejani A, Harmon W, Benfield M, Elshihabi I, McDonald R, Stablein D, et al. A randomized, prospective, multicenter trial of t-cell antibody induction therapy in pediatric renal transplantation: abstract# 1. *Transplantation.* 2000;69(8).

Tonshoff B. An open, prospective, randomised, controlled, multi-centre study comparing fixed dose vs. concentration controlled mycophenolate mofetil regimens for de novo patients following renal transplantation (the FDCC trial). *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2006;21(10):1506.

Tönshoff B. Should we monitor mycophenolic acid plasma levels in pediatric renal transplantation? *Pediatr Transplant.* 2015;19(7):665-6. DOI: 10.1111/ptr.12605.

Webb NJA. Dosing and exposure analysis in a randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin in paediatric renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation.* 2003;18(Suppl 4):544.

Woodle ES, Group ASWS. A randomized double blind, placebo-controlled trial of early corticosteroid cessation versus chronic corticosteroids: three year results. *Transplantation.* 2006;82(1):177.

Woodle ES, Group ftTS. A randomized, prospective, multicenter comparative study evaluating a thymoglobulin-based early corticosteroid cessation regimen in renal transplantation (TRIMS). *Transplantation.* 2006;82(1):294-5.

Zand MS. Rituximab in pediatric renal transplantation: a treatment for allograft rejection with B-cell infiltrates? *Am J Transplant.* 2008;8(12):2489-90. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02454.x.

Zhu YS, Xu AP, He HX, Fan LP, Nie HB, Nv J, et al. [Half-dose Zenapax for acute rejection prevention after renal transplantation]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2006;26(12):1818-20.

Zimmerhackl LB, Grossmann A, Jungraithmayr TC, Pedevilla P, Cochat P, Doetsch J, et al. Basiliximab as induction therapy in pediatric renal transplantation: 5 year results. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN. 2008;19(Abstracts Issue):679A.

7.6.3 Ineligible Study Population (442 Studies)

Abbas K, Mubarak M, Zafar MN, Musharraf W, Imam M, Aziz T, et al. Management of plasma cell-rich acute rejection in living-related kidney transplant: role of proteasome inhibitor. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(1):42-6. DOI: 10.6002/ect.2017.0154.

Abbott KC, Hypolite IO, Viola R, Poropatich RK, Hshieh P, Cruess D, et al. Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol*. 2002;12(6):402-9. DOI: 10.1016/s1047-2797(01)00283-6.

Abou-Ayache R, Buchler M, Lepogamp P, Westeel PF, Le Meur Y, Etienne I, et al. CMV infections after two doses of daclizumab versus thymoglobulin in renal transplant patients receiving mycophenolate mofetil, steroids and delayed cyclosporine A. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(6):2024-32. DOI: 10.1093/ndt/gfm873.

Abou-Jaoude MM, Ghantous I, Almawi WY. Comparison of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody, to anti-thymocyte globulin-Fresenius induction therapy in kidney transplantation. *Mol Immunol*. 2003;39(17-18):1083-8. DOI: 10.1016/s0161-5890(03)00072-5.

Abramowicz D, Del Carmen Rial M, Vitko S, del Castillo D, Manas D, Lao M, et al. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen: results of a five-year, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2234-40. DOI: 10.1681/ASN.2004100844.

Abramowicz D, Manas D, Lao M, Vanrenterghem Y, Del Castillo D, Wijngaard P, et al. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomized, controlled study. *Transplantation*. 2002;74(12):1725-34. DOI: 10.1097/00007890-200212270-00015.

Adhikary SD, Viswaroop SB, Kekre NS, Gopalakrishnan G. Comparative study of graft nephrectomy in pre-cyclosporine and cyclosporine era. *Urol Int*. 2008;80(1):80-3. DOI: 10.1159/000111735.

Ahsan N, Holman MJ, Jarowenko MV, Razzaque MS, Yang HC. Limited dose monoclonal IL-2R antibody induction protocol after primary kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2002;2(6):568-73. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2002.20612.x.

Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation*. 2001;72(2):245-50. DOI: 10.1097/00007890-200107270-00014.

Aikawa A, Hadano T, Ohara T, Yamashita M, Arai K, Hirayama N, et al. Donor specific antibody suppression in ABO incompatible kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):395-7. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)02063-7.

Akioka K, Takahara S, Ichikawa S, Yoshimura N, Akiyama T, Ohshima S. Factors predicting long-term graft survival after kidney transplantation: multicenter study in Japan. *World J Surg.* 2005;29(2):249-56. DOI: 10.1007/s00268-005-7531-8.

Al Meshari K. Bortezomib for the treatment of de novo HLA antibody-related antibody mediated rejection. *Clin Transpl.* 2009:385-6.

Alarcon-Zurita A, Munar MA, Losada P, Morey A, Martinez J, de la Prada FJ, et al. Steroids withdrawal after 3 months of successful renal transplantation using a tacrolimus- and mycophenolate-based immunosuppression. *Transplant Proc.* 2002;34(1):118-9. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02697-5.

Alasfar S, Matar D, Montgomery RA, Desai N, Lonze B, Vujjini V, et al. Rituximab and therapeutic plasma exchange in recurrent focal segmental glomerulosclerosis postkidney transplantation. *Transplantation.* 2018;102(3):e115-e20. DOI: 10.1097/TP.0000000000002008.

Alberu J, Pascoe MD, Campistol JM, Schena FP, Rial Mdel C, Polinsky M, et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation.* 2011;92(3):303-10. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182247ae2.

Alberu J, Richaud-Patin Y, Mancilla E, Diliz H, Correa-Rotter R, Chew-Wong A, et al. Effect of cyclosporine withdrawal on IL-10 production in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):2024-7. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)02775-5.

Ali AK, Guo J, Ahn H, Shuster J. Outcomes of late corticosteroid withdrawal after renal transplantation in patients exposed to tacrolimus and/or mycophenolate mofetil: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int.* 2011;2(4):149-59.

Alloway RR, Hanaway MJ, Trofe J, Boardman R, Rogers CC, Hanaway MJ, et al. A prospective, pilot study of early corticosteroid cessation in high-immunologic-risk patients: the Cincinnati experience. *Transplant Proc.* 2005;37(2):802-3. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.12.129.

Almeshari K, Pall A, Chaballout A, Elgamal H, Almana H, Alzayer F, et al. Targeted monitoring of donor-specific HLA antibodies following renal transplantation. *Clin Transpl.* 2011:395-400.

Amada N, Okazaki H, Sato T, Miura S, Ohashi Y. Prophylactic deoxyspergualin treatment in living-related renal-transplant recipients transfused with donor-specific blood. *Transplantation.* 2003;75(1):60-6. DOI: 10.1097/00007890-200301150-00011.

Amico P, Honger G, Mayr M, Steiger J, Hopfer H, Schaub S. Clinical relevance of pretransplant donor-specific HLA antibodies detected by single-antigen flow-beads. *Transplantation*. 2009;87(11):1681-8. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a5e034.

Andrade-Sierra J, Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E, Cardona-Munoz E, Cerrillos-Gutierrez JI, Gonzalez-Espinoza E, et al. Donor-specific antibodies development in renal living-donor receptors: effect of a single cohort. *International Journal of Immunopathology & Pharmacology*. 2021;35:20587384211000545. DOI: 10.1177/20587384211000545.

Anil Kumar MS, Heifets M, Fyfe B, Saaed MI, Moritz MJ, Parikh MH, et al. Comparison of steroid avoidance in tacrolimus/mycophenolate mofetil and tacrolimus/sirolimus combination in kidney transplantation monitored by surveillance biopsy. *Transplantation*. 2005;80(6):807-14. DOI: 10.1097/01.tp.0000173378.28790.0b.

Anil Kumar MS, Irfan Saeed M, Ranganna K, Malat G, Sustento-Reodica N, Kumar AM, et al. Comparison of four different immunosuppression protocols without long-term steroid therapy in kidney recipients monitored by surveillance biopsy: five-year outcomes. *Transpl Immunol*. 2008;20(1-2):32-42. DOI: 10.1016/j.trim.2008.08.005.

Anil Kumar MS, Khan S, Ranganna K, Malat G, Sustento-Reodica N, Meyers WC. Long-term outcome of early steroid withdrawal after kidney transplantation in African American recipients monitored by surveillance biopsy. *Am J Transplant*. 2008;8(3):574-85. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.02099.x.

Anil Kumar MS, Moritz MJ, Saaed MI, Heifets M, Sustento-Reodica N, Fyfe B, et al. Avoidance of chronic steroid therapy in African American kidney transplant recipients monitored by surveillance biopsy: 1-year results. *Am J Transplant*. 2005;5(8):1976-85. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00984.x.

Arnold AN, Wombolt DG, Whelan TV, Chidester PD, Restaino I, Gelpi B, et al. Mycophenolate mofetil, with cyclosporine and prednisone, reduces early rejection while allowing the use of less antilymphocytic agent induction and cyclosporine in renal recipients with delayed graft function. *Clin Transplant*. 2000;14(4 Pt 2):421-6. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2000.14041102.x.

Asakiene E, Rainiene T, Dainys B. [The first experience with sirolimus (Rapamune) after kidney transplantation in Lithuania]. *Medicina (Kaunas)*. 2005;41 Suppl 1:93-100.

Ashimine S, Watarai Y, Yamamoto T, Hiramitsu T, Tsujita M, Nanmoku K, et al. Neither pre-transplant rituximab nor splenectomy affects de novo HLA antibody production after renal transplantation. *Kidney Int*. 2014;85(2):425-30. DOI: 10.1038/ki.2013.291.

Aull MJ, Dadhania D, Afaneh C, Leiser DB, Hartono C, Lee JB, et al. Early corticosteroid withdrawal in recipients of renal allografts: a single-center report of ethnically diverse recipients and recipients of marginal deceased-donor kidneys. *Transplantation*. 2012;94(8):837-44. DOI: 10.1097/TP.0b013e318265c461.

Awadain W, Gheith O, Hassan A, Hassan N, El-Deeb S, el-Agroudy A, et al. Risk factors for steroid-resistant T-cell-mediated acute cellular rejection and their effect on kidney graft and patient outcome. *Exp Clin Transplant*. 2012;10(5):446-53. DOI: 10.6002/ect.2011.0202.

Ayar Y, Ersoy A, Ocakoglu G, Yildiz A, Oruc A, Soyak H, et al. Risk factors affecting graft and patient survivals after transplantation from deceased donors in a developing country: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2017;49(2):270-7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.12.009.

Aydingoz SE, Takemoto SK, Pinsky BW, Salvalaggio PR, Lentine KL, Willoughby L, et al. The impact of human leukocyte antigen matching on transplant complications and immunosuppression dosage. *Hum Immunol*. 2007;68(6):491-9. DOI: 10.1016/j.humimm.2007.02.004.

Bakr MA, Gheith OA, Ismael AM, El Baz M, El-Dein ABS, Ghoneim MA. Rescue immunosuppressive therapies in living-related renal allotransplant: a long-term prospective randomized evaluation. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2008;6(1):48-53.

Beaunoyer M, Busque S, St-Louis G, Smeesters C, Paquet M, Lallier M, et al. Low-dose tacrolimus, trough-monitored mycophenolate mofetil, and planned steroid withdrawal for cadaveric kidney transplantation: a single center experience. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1694-5. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)02986-x.

Beckurts UTE, Stippel D, Pollok M, Arns W, Weber M, Hölscher AH. Single-center experience with the "Old for Old" program for renal transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33(7-8):3779-80. DOI: 10.1016/S0041-1345(01)02598-2.

Berardinelli L, Raiteri M, Pasciucco A, Carini M. The use of a polymeric sealant for prevention of posttransplantation lymphocele. *Transplant Proc*. 2011;43(4):1072-3. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.03.049.

Berber I, Aydin C, Yigit B, Kara VM, Yildar M, Duzyol C, et al. Blood pressure and graft outcome in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(2):997-8. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.01.021.

Bertoni E, Larti A, Rosso G, Zanazzi M, Di Maria L, Salvadori M. Good outcomes with cyclosporine very low exposure with everolimus high exposure in renal transplant patients. *J Nephrol*. 2011;24(5):613-8. DOI: 10.5301/jn.2011.6247.

Bhadauria D, Goel A, Kaul A, Sharma RK, Gupta A, Ruhela V, et al. Cryptosporidium infection after renal transplantation in an endemic area. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(1):48-55. DOI: 10.1111/tid.12336.

Bielmann D, Honger G, Lutz D, Mihatsch MJ, Steiger J, Schaub S. Pretransplant risk assessment in renal allograft recipients using virtual crossmatching. *Am J Transplant*. 2007;7(3):626-32. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01667.x.

Boardman RE, Alloway RR, Alexander JW, Buell JF, Cardi M, First MR, et al. African-American renal transplant recipients benefit from early corticosteroid withdrawal under modern immunosuppression. *Am J Transplant*. 2005;5(2):356-65. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00670.x.

Boletis J, Balitsari A, Filiopoulos V, Stamataki E, Lionaki S, Zavos G, et al. Delayed renal graft function: the influence of immunosuppression. *Transplant Proc*. 2005;37(5):2054-9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.03.052.

Boletis JN, Konstadinidou I, Chelioti H, Theodoropoulou H, Avdikou K, Kostakis A, et al. Successful withdrawal of steroid after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1231-3. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)02400-3.

Bolin P, Tanriover B, Zibari GB, Lynn ML, Pirsch JD, Chan L, et al. Improvement in 3-month patient-reported gastrointestinal symptoms after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients. *Transplantation*. 2007;84(11):1443-51. DOI: 10.1097/01.tp.0000290678.06523.95.

Boots JM, Christiaans MH, Van Duijnhoven EM, Van Suylen RJ, Van Hooff JP. Early steroid withdrawal in renal transplantation with tacrolimus dual therapy: a pilot study. *Transplantation*. 2002;74(12):1703-9. DOI: 10.1097/00007890-200212270-00011.

Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Nieman FH, van Suylen RJ, van Hooff JP. Single-center experience with tacrolimus versus cyclosporine-neoral in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2001;14(6):370-83. DOI: 10.1007/s001470100002.

Borrows R, Loucaidou M, Van Tromp J, Cairns T, Griffith M, Hakim N, et al. Steroid sparing with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4(11):1845-51. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00583.x.

Bouamar R, Hesselink DA, van Schaik RH, Weimar W, van der Heiden IP, de Fijter JW, et al. Mycophenolic acid-related diarrhea is not associated with polymorphisms in SLCO1B nor with ABCB1 in renal transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(6):399-407. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32834a8650.

Boubaker K, Harzallah A, Ounissi M, Becha M, Guergueh T, Hedri H, et al. Rehospitalization after kidney transplantation during the first year: length, causes and relationship with long-term patient and graft survival. *Transplant Proc*. 2011;43(5):1742-6. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.178.

Büchler M, Caillard S, Barbier S, Thervet E, Toupance O, Mazouz H, et al. Sirolimus versus cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin, mycophenolate mofetil and a 6-month course of steroids. *Am J Transplant*. 2007;7(11):2522-31. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01976.x.

Büchler M, de Ligny BH, Madec C, Lebranchu Y, Baron A, Bedrossian A, et al. Induction

therapy by anti-thymocyte globulin (rabbit) in renal transplantation: a 1-yr follow-up of safety and efficacy. *Clin Transplant*. 2003;17(6):539-45. DOI: 10.1046/j.1399-0012.2003.00102.x.

Budde K, Hallebach G, Geissler S, Fritsche L, Diekmann F, Waiser J, et al. Successful steroid withdrawal at the end of the 1st year after renal transplantation in mycophenolate mofetil-treated patients. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1700-2. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)02989-5.

Budde K, Lehner F, Sommerer C, Arns W, Reinke P, Eisenberger U, et al. Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study. *Am J Transplant*. 2012;12(6):1528-40. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.03994.x.

Budde K, Lehner F, Sommerer C, Reinke P, Arns W, Eisenberger U, et al. Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. *Am J Transplant*. 2015;15(1):119-28. DOI: 10.1111/ajt.12952.

Bumgardner GL, Hardie I, Johnson RW, Lin A, Nashan B, Pescovitz MD, et al. Results of 3-year phase III clinical trials with daclizumab prophylaxis for prevention of acute rejection after renal transplantation. *Transplantation*. 2001;72(5):839-45. DOI: 10.1097/00007890-200109150-00017.

Bunnapradist S, Daswani A, Takemoto SK. Patterns of administration of antibody induction therapy and their associated outcomes. *Clin Transpl*. 2002:351-8.

Bunnapradist S, Daswani A, Takemoto SK. Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation*. 2003;76(1):10-5. DOI: 10.1097/01.TP.0000079965.62765.1A.

Bunnapradist S, Takemoto SK. Multivariate analysis of antibody induction therapy and their associated outcomes in deceased donor transplants. *Transplant Proc*. 2005;37(2):889-91. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.12.080.

Burkhalter F, Oetli T, Descoeudres B, Bachmann A, Guerke L, Mihatsch MJ, et al. High incidence of rejection episodes and poor tolerance of sirolimus in a protocol with early steroid withdrawal and calcineurin inhibitor-free maintenance therapy in renal transplantation: experiences of a randomized prospective single-center study. *Transplant Proc*. 2012;44(10):2961-5. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.07.142.

Busque S, Cantarovich M, Mulgaonkar S, Gaston R, Gaber AO, Mayo PR, et al. The PROMISE study: a phase 2b multicenter study of voclosporin (ISA247) versus tacrolimus in de novo kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11(12):2675-84. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03763.x.

Cai L, Zeng F, Liu B, Wei L, Chen Z, Jiang J. A single-centre, open-label, prospective study of an initially short-term intensified dosing regimen of enteric-coated mycophenolate sodium with reduced cyclosporine A exposure in Chinese live-donor kidney transplant recipients. *Int J Clin*

Pract Suppl. 2014;Supplement.(181):23-30. DOI: 10.1111/ijcp.12403.

Cantarovich D, Renou M, Megnigbeto A, Giral-Classe M, Hourmant M, Dantal J, et al. Switching from cyclosporine to tacrolimus in patients with chronic transplant dysfunction or cyclosporine-induced adverse events. *Transplantation*. 2005;79(1):72-8. DOI: 10.1097/01.tp.0000148917.96653.e9.

Cantarovich D, Rostaing L, Kamar N, Ducloux D, Saint-Hillier Y, Mourad G, et al. Early corticosteroid avoidance in kidney transplant recipients receiving ATG-F induction: 5-year actual results of a prospective and randomized study. *Am J Transplant*. 2014;14(11):2556-64. DOI: 10.1111/ajt.12866.

Cardarelli F, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Delmonico FL, Wong W, Schoenfeld DA, et al. Prevalence and significance of anti-HLA and donor-specific antibodies long-term after renal transplantation. *Transpl Int*. 2005;18(5):532-40. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2005.00085.x.

Carmellini M, Collini A, Ruggieri G, Garosi G, Bernini M. Excellent long-term results in de novo renal transplant recipients treated with proliferation signal inhibitors and reduced calcineurin inhibitors exposure. *Transplant Proc*. 2008;40(6):1858-61. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.05.047.

Carmellini M, Garcia V, Wang Z, Vergara M, Russ G. Efficacy of everolimus with reduced-exposure cyclosporine in de novo kidney transplant patients at increased risk for efficacy events: analysis of a randomized trial. *Journal of Nephrology*. 2015;28(5):633-9. DOI: 10.1007/s40620-015-0180-6.

Carta P, Zanazzi M, Di Maria L, Larti A, Caroti L, Antognoli G, et al. 5 year comparison of very low-dose cyclosporine and high-dose everolimus vs standard cyclosporine and enteric-coated mycophenolate in renal transplantation patients. *Transplant Proc*. 2014;46(7):2228-30. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.07.041.

Çelik AF, Altıparmak MR, Pamuk GE, Pamuk ÖN, Apaydin S. Frequency of gallstones after renal transplantation and factors that affect gallstone formation: a comparative study. *Dialysis and Transplantation*. 2007;36(10):533-42. DOI: 10.1002/dat.20168.

Chan L, Greenstein S, Hardy MA, Hartmann E, Bunnapradist S, Cibrik D, et al. Multicenter, randomized study of the use of everolimus with tacrolimus after renal transplantation demonstrates its effectiveness. *Transplantation*. 2008;85(6):821-6. DOI: 10.1097/TP.0b013e318166927b.

Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, Arns W, Ambuhl P, Schiavelli R. Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation*. 2006;81(9):1290-7. DOI: 10.1097/01.tp.0000209411.66790.b3.

Chang RW, Snowden S, Palmer A, Kwan JT, Nicholson M, Kashi SH, et al. European

randomised trial of dual versus triple tacrolimus-based regimens for control of acute rejection in renal allograft recipients. *Transpl Int*. 2001;14(6):384-90. DOI: 10.1007/s001470100003.

Chavers BM, Chang YC, Gillingham KJ, Matas A. Pediatric kidney transplantation using a novel protocol of rapid (6-day) discontinuation of prednisone: 2-year results. *Transplantation*. 2009;88(2):237-41. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181ac6833.

Chen GD, Lai XQ, Ko DS, Qiu J, Wang CX, Han M, et al. Comparison of efficacy and safety between rabbit anti-thymocyte globulin and anti-T lymphocyte globulin in kidney transplantation from donation after cardiac death: a retrospective cohort study. *Nephrology*. 2015;20(8):539-43. DOI: 10.1111/nep.12469.

Chen J, Liverman R, Garro R, Jernigan S, Travers C, Winterberg PD. Acute cellular rejection treatment outcomes stratified by Banff grade in pediatric kidney transplant. *Pediatr Transplant*. 2019;23(2):e13334. DOI: 10.1111/petr.13334.

Chen LZ, Huang G, Qiu J, Li J, Chen GD, Zeng WT, et al. [Clinical diagnosis and treatment of BK virus infection in renal transplant recipients]. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih*. 2008;88(26):1824-8.

Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation*. 2003;76(9):1289-93. DOI: 10.1097/01.TP.0000100826.58738.2B.

Cherikh WS, Myron Kauffman H, Maghirang J, Bleyer AJ, Johnson CP. A comparison of discharge immunosuppressive drug regimens in primary cadaveric kidney transplantation. *Transplantation*. 2003;76(3):463-70. DOI: 10.1097/01.TP.0000079839.38844.09.

Chilcott JB, Holmes MW, Walters S, Akehurst RL, Nashan B. The economics of basiliximab (Simulect) in preventing acute rejection in renal transplantation. *Transpl Int*. 2002;15(9-10):486-93. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2002.tb00204.x.

Cho WH, Lee HJ, Kim HT, Hwang EA, Han SY, Park SB, et al. Basiliximab does not reduce the early rejection incidence in high-risk kidney recipients under tacrolimus-based immunosuppression. *Transplant Proc*. 2008;40(7):2234-6. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.06.029.

Choi BS, Shin MJ, Shin SJ, Kim YS, Choi YJ, Kim YS, et al. Clinical significance of an early protocol biopsy in living-donor renal transplantation: ten-year experience at a single center. *Am J Transplant*. 2005;5(6):1354-60. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00830.x.

Choi J, Aubert O, Vo A, Loupy A, Haas M, Puliyaanda D, et al. Assessment of tocilizumab (anti-interleukin-6 receptor monoclonal) as a potential treatment for chronic antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy in HLA-sensitized renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2017;17(9):2381-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.14228>.

Choi JY, Kwon OJ, Kang CM. The effect of donor-recipient relationship on long-term outcomes of living related donor renal transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(1):257-60. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.11.017.

Chon SE, Lee KW, Joh JW, Kim SJ, Park JH, Lee SK, et al. Factors affecting the graft survival in cadaver donor kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35(1):147-8. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03767-3.

Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (neoral) and sirolimus in renal transplantation. I. Drug interactions and rejection at one year. *Transplantation.* 2004;77(2):244-51. DOI: 10.1097/01.TP.0000101290.20629.DC.

Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Ruiz P, Roth D, Kupin W, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: three-year analysis. *Transplantation.* 2006;81(6):845-52. DOI: 10.1097/01.tp.0000203894.53714.27.

Ciancio G, Burke GW, Suzart K, Roth D, Kupin W, Rosen A, et al. Daclizumab induction, tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroids as an immunosuppression regimen for primary kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2002;73(7):1100-6. DOI: 10.1097/00007890-200204150-00015.

Ciancio G, Burke GW, Suzart K, Vaidya A, Roth D, Kupin W, et al. Efficacy and safety of daclizumab induction for primary kidney transplant recipients in combination with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroids as maintenance immunosuppression. *Transplant Proc.* 2003;35(2):873-4. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)04035-6.

Ciancio G, Gaynor JJ, Guerra G, Roth D, Chen L, Kupin W, et al. Randomized trial of 3 maintenance regimens (TAC/SRL vs. TAC/MMF vs. CSA/SRL) with low-dose corticosteroids in primary kidney transplantation: 18-year results. *Clin Transplant.* 2020;34(12):e14123. DOI: 10.1111/ctr.14123.

Ciancio G, Gaynor JJ, Guerra G, Sageshima J, Roth D, Chen L, et al. Antibody-mediated rejection implies a poor prognosis in kidney transplantation: results from a single center. *Clin Transplant.* 2018;32(10):e13392. DOI: 10.1111/ctr.13392.

Ciancio G, Gaynor JJ, Guerra G, Tabbara MM, Roth D, Kupin W, et al. Long-term effects of average calcineurin inhibitor trough levels (over time) on renal function in a prospectively followed cohort of 150 kidney transplant recipients. *Clin Transl Sci.* 2023;16(11):2382-93. DOI: 10.1111/cts.13639.

Ciancio G, Gaynor JJ, Roth D, Kupin W, Hanson L, Tueros L, et al. Randomized trial of thymoglobulin versus alemtuzumab (with lower dose maintenance immunosuppression) versus daclizumab in living donor renal transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(9):3503-6. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.08.045.

Cibrik D, Silva HT, Jr., Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C, Walker RG, et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation*. 2013;95(7):933-42. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182848e03.

Citterio F, Sparacino V, Altieri P, Rigotti P, Calabrese S, Poli M, et al. Addition of sirolimus to cyclosporine in long-term kidney transplant recipients to withdraw steroid. *Transplant Proc*. 2005;37(2):827-9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.12.132.

Clatworthy MR, Friend PJ, Calne RY, Rebello PR, Hale G, Waldmann H, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) for the treatment of acute rejection in kidney transplant recipients: long-term follow-up. *Transplantation*. 2009;87(7):1092-5. DOI: 10.1097/TP.0b013e31819d3353.

Cole E, Landsberg D, Russell D, Zaltzman J, Kiberd B, Caravaggio C, et al. A pilot study of steroid-free immunosuppression in the prevention of acute rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2001;72(5):845-50. DOI: 10.1097/00007890-200109150-00018.

Cosio FG, Grande JP, Wadei H, Larson TS, Griffin MD, Stegall MD. Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2464-72. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01050.x.

Cota LO, Aquino DR, Franco GC, Cortelli JR, Cortelli SC, Costa FO. Gingival overgrowth in subjects under immunosuppressive regimens based on cyclosporine, tacrolimus, or sirolimus. *J Clin Periodontol*. 2010;37(10):894-902. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2010.01601.x.

Cote I, Deschesnes L, de Cotret PR, Lachance JG, Noel R, Isenring P, et al. New immunosuppressive regimens and cytomegalovirus infection after kidney transplantation: a retrospective study. *Transplant Proc*. 2001;33(7-8):3626-9. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02560-x.

Cristelli MP, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO, Franco MF. Safety profile comparing azathioprine and mycophenolate in kidney transplant recipients receiving tacrolimus and corticosteroids. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(4):369-78. DOI: 10.1111/tid.12095.

Cruzado JM, Pascual J, Sanchez-Fructuoso A, Seron D, Diaz JM, Rengel M, et al. Controlled randomized study comparing the cardiovascular profile of everolimus with tacrolimus in renal transplantation. *Transpl Int*. 2016;29(12):1317-28. DOI: 10.1111/tri.12862.

Cun H, Hönger G, Kleiser M, Amico P, Wehmeier C, Steiger J, et al. Screening strategy for de novo donor-specific HLA antibodies beyond the first year after kidney transplantation: personalized or "one size fits all"? *Clin Transplant*. 2021;35(2). DOI: 10.1111/ctr.14170.

Dantal J, Berthoux F, Moal MC, Rostaing L, Legendre C, Genin R, et al. Efficacy and safety of de novo or early everolimus with low cyclosporine in deceased-donor kidney transplant recipients at specified risk of delayed graft function: 12-month results of a randomized, multicenter trial. *Transpl Int*. 2010;23(11):1084-93. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01094.x.

de Oliveira NI, Paula MI, Felipe CR, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Limitations of the interpretation and extrapolation of clinical trial data in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017;31(9). DOI: 10.1111/ctr.13046.

de Paula MI, Medina Pestana JO, Nicolau Ferreira A, Pontello Cristelli M, Fabiano Franco M, Aguiar WF, et al. Long-term follow-up of de novo use of mTOR and calcineurin inhibitors after kidney transplantation. *Ther Drug Monit*. 2016;38(1):22-31. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000227.

de Sandes Freitas TV, Harada KM, Felipe CR, Galante NZ, Sampaio EL, Ikehara E, et al. Steroid or tacrolimus withdrawal in renal transplant recipients using sirolimus. *Int Urol Nephrol*. 2011;43(4):1221-8. DOI: 10.1007/s11255-011-0001-3.

de Sandes-Freitas TV, Pinheiro PMA, Sales M, Girao CM, Campos EF, Esmeraldo RM. The impact of everolimus in reducing cytomegalovirus events in kidney transplant recipients on steroid-avoidance strategy: 3-year follow-up of a randomized clinical trial. *Transpl Int*. 2018;31(12):1345-56. DOI: 10.1111/tri.13313.

De Sousa-Amorim E, Revuelta I, Diekmann F, Cofan F, Lozano M, Cid J, et al. Bortezomib for refractory acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients: a single-centre case series. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(8):700-4. DOI: 10.1111/nep.12659.

Deborska D, Durlik M, Sadowska A, Nowacka-Cieciura E, Pazik J, Lewandowski Z, et al. Human herpesvirus-6 in renal transplant recipients: potential risk factors for the development of human herpesvirus-6 seroconversion. *Transplant Proc*. 2003;35(6):2199-201. DOI: 10.1016/s0041-1345(03)00792-9.

Desai VCA, Ferrand Y, Cavanaugh TM, Kelton CML, Caro JJ, Goebel J, et al. Comparative effectiveness of tacrolimus-based steroid sparing versus steroid maintenance regimens in kidney transplantation: results from discrete event simulation. *Med Decis Making*. 2017;37(7):827-43. DOI: 10.1177/0272989X17700879.

Dharnidharka VR, Schnitzler MA, Chen J, Brennan DC, Axelrod D, Segev DL, et al. Differential risks for adverse outcomes 3 years after kidney transplantation based on initial immunosuppression regimen: a national study. *Transpl Int*. 2016;29(11):1226-36. DOI: 10.1111/tri.12850.

Dharnidharka VR, Stevens G. Risk for post-transplant lymphoproliferative disorder after polyclonal antibody induction in kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2005;9(5):622-6. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00361.x.

Dudley C, Pohanka E, Riad H, Dedochova J, Wijngaard P, Sutter C, et al. Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine a in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the "creeping creatinine" study. *Transplantation*. 2005;79(4):466-75. DOI: 10.1097/01.tp.0000151632.21551.00.

Dugast E, Souillou JP, Foucher Y, Papuchon E, Guerif P, Paul C, et al. Failure of calcineurin inhibitor (tacrolimus) weaning randomized trial in long-term stable kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2016;16(11):3255-61. DOI: 10.1111/ajt.13946.

Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant*. 2010;10(3):547-57. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03016.x.

Einecke G, Reeve J, Gupta G, Böhmig GA, Eskandary F, Bromberg JS, et al. Factors associated with kidney graft survival in pure antibody-mediated rejection at the time of indication biopsy: Importance of parenchymal injury but not disease activity. *Am J Transplant*. 2021;21(4):1391-401. DOI: 10.1111/ajt.16161.

Eisenberger U, Budde K, Lehner F, Sommerer C, Reinke P, Witzke O, et al. Histological findings to five years after early conversion of kidney transplant patients from cyclosporine to everolimus: an analysis from the randomized ZEUS study. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):154. DOI: 10.1186/s12882-018-0950-1.

Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1876-85. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02726.x.

Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Voulgari A, et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *Am J Transplant*. 2007;7(3):560-70. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01645.x.

El Hennawy HM, Al Hashemy A, Al Faifi AS, Safar O, Obeid MA, Gomaa MA, et al. Pediatric renal transplantation in Southern Saudi Arabia: a single-center retrospective study. *Indian Journal of Transplantation*. 2022;16(4):355-60. DOI: 10.4103/ijot.ijot_118_21.

El-Agroudy AE, Alarrayed SM, Al-Ghareeb SM, Farid E, Alhelow H, Abdulla S. Efficacy and safety of early tacrolimus conversion to sirolimus after kidney transplantation: long-term results of a prospective randomized study. *Indian J*. 2017;27(1):28-36. DOI: 10.4103/0971-4065.176146.

El-Faramawi M, Rohr N, Jespersen B. Steroid-free immunosuppression after renal transplantation-long-term experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(7):1966-73. DOI: 10.1093/ndt/gfl131.

El-Sabrouy R, Buch K. Outcome of renal transplants from pediatric donors <5 yr of age. *Clin Transplant*. 2005;19(3):316-20. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2005.00319.x.

Elias TJ, Bannister KM, Clarkson AR, Russ GR, Mathew TH, Barratt LJ, et al. Excellent long-

term graft survival in low risk, primary renal allografts treated with prednisolone-avoidance immunosuppression. Clin Transplant. 2000;14(2):157-61. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2000.140210.x.

Engberg H, Wehberg S, Bistrup C, Heaf J, Sorensen SS, Thieson HC, et al. Cancer risk and mortality after kidney transplantation: a population-based study on differences between Danish centres using standard immunosuppression with and without glucocorticoids. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(12):2149-56. DOI: 10.1093/ndt/gfw304.

Eskandary F, Regele H, Baumann L, Bond G, Kozakowski N, Wahrmann M, et al. A randomized trial of bortezomib in late antibody-mediated kidney transplant rejection. J Am Soc Nephrol. 2018;29(2):591-605. DOI: 10.1681/asn.2017070818.

Falkiewicz K, Nahaczewska W, Boratynska M, Owczarek H, Klinger M, Kaminska D, et al. Tacrolimus decreases tubular phosphate wasting in renal allograft recipients. Transplant Proc. 2003;35(6):2213-5. DOI: 10.1016/s0041-1345(03)00765-6.

Farmer CK, Hampson G, Abbs IC, Hilton RM, Koffman CG, Fogelman I, et al. Late low-dose steroid withdrawal in renal transplant recipients increases bone formation and bone mineral density. Am J Transplant. 2006;6(12):2929-36. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01557.x.

Ferguson R, Grinyó J, Vincenti F, Kaufman DB, Woodle ES, Marder BA, et al. Immunosuppression with belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimens in de novo kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2011;11(1):66-76. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03338.x.

First MR, Gerber DA, Hariharan S, Kaufman DB, Shapiro R. Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. Transplantation. 2002;73(3):379-86. DOI: 10.1097/00007890-200202150-00011.

Flechner SM, Feng J, Mastroianni B, Savas K, Arnovitz J, Moneim H, et al. The effect of 2-gram versus 1-gram concentration controlled mycophenolate mofetil on renal transplant outcomes using sirolimus-based calcineurin inhibitor drug-free immunosuppression. Transplantation. 2005;79(8):926-34. DOI: 10.1097/01.tp.0000155430.52845.51.

Flechner SM, Goldfarb DA, Fairchild R, Modlin CS, Fisher R, Mastroianni B, et al. A randomized prospective trial of low-dose OKT3 induction therapy to prevent rejection and minimize side effects in recipients of kidney transplants. Transplantation. 2000;69(11):2374-81. DOI: 10.1097/00007890-200006150-00027.

Folkman I, Bicans J, Amerika D, Chapenko S, Murovska M, Rosentals R. Low rate of acute rejection and cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with basiliximab. Transplant Proc. 2001;33(7-8):3209-10. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02366-1.

Franco A, Más-Serrano P, Perez Contreras J, Jiménez L, Rodríguez D, Olivares J. Mammalian target of rapamycin inhibitor monotherapy: efficacy in renal transplantation. Transplant Proc. 2018;50(1):1-4. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.10.001.

2015;47(8):2364-7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.09.006.

Franz S, Regeniter A, Hopfer H, Mihatsch M, Dickenmann M. Tubular toxicity in sirolimus- and cyclosporine-based transplant immunosuppression strategies: an ancillary study from a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(2):335-43. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.09.004.

Frei U, Daloze P, Vitko S, Klempnauer J, Reyes-Acevedo R, Titiz I, et al. Acute rejection in low-toxicity regimens: clinical impact and risk factors in the Symphony study. *Clin Transplant.* 2010;24(4):500-9. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01093.x.

Fuente MJ, Sabat M, Roca J, Lauzurica R, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C. A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2003;149(6):1221-6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2003.05740.x.

Gaber AO, Kahan BD, Van Buren C, Schulman SL, Scarola J, Neylan JF. Comparison of sirolimus plus tacrolimus versus sirolimus plus cyclosporine in high-risk renal allograft recipients: results from an open-label, randomized trial. *Transplantation.* 2008;86(9):1187-95. DOI: 10.1097/TP.0b013e318187bab0.

Gaber AO, Moore LW, Alloway RR, Woodle ES, Pirsch J, Shihab F, et al. Acute rejection characteristics from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of early corticosteroid withdrawal. *Transplantation.* 2013;95(4):573-9. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182777efb.

Gallon L, Perico N, Dimitrov BD, Winoto J, Remuzzi G, Leventhal J, et al. Long-term renal allograft function on a tacrolimus-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimus vs. MMF. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1617-23. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01340.x.

Gallon LG, Winoto J, Leventhal JR, Parker MA, Kaufman DB. Effect of prednisone versus no prednisone as part of maintenance immunosuppression on long-term renal transplant function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(5):1029-38. DOI: 10.2215/cjn.00790306.

Garcia I. Efficacy and safety of dual versus triple tacrolimus-based therapy in kidney transplantation: two-year follow-up. *Transplant Proc.* 2002;34(5):1638-9. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)02961-5.

Garcia VD, Carvalho DB, Goncalves RT, Cavalcanti RL, Campos HH, Abbud-Filho M, et al. Randomized trial of early corticosteroid reduction vs. regular-dose corticosteroid maintenance in combination with tacrolimus and mycophenolate mofetil in living donor kidney transplant recipients: the Brazilian CORRETA trial. *Clin Transplant.* 2010;24(4):E109-15. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01185.x.

Gheith O, Al-Otaibi T, Halim MA, Mahmoud T, Nair P, Monem MA, et al. Early versus late acute

antibody-mediated rejection among renal transplant recipients in terms of response to rituximab therapy: a single center experience. *Exp Clin Transplant*. 2017;15(Suppl 1):150-5. DOI: 10.6002/ect.mesot2016.P32.

Gheith OA, Nematalla AH, Bakr MA, Refaie A, Shokeir AA, Ghoneim MA. Steroid avoidance reduce the cost of morbidities after live-donor renal allotransplants: a prospective, randomized, controlled study. *Exp Clin Transplant*. 2011;9(2):121-7.

Gill JS, Tonelli M, Mix CH, Johnson N, Pereira BJ. The effect of maintenance immunosuppression medication on the change in kidney allograft function. *Kidney Int*. 2004;65(2):692-9. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00431.x.

Gjertson DW. Center and other factor effects in recipients of living-donor kidney transplants. *Clin Transpl*. 2001:209-21.

Gloor JM, Cohen AJ, Lager DJ, Grande JP, Fidler ME, Velosa JA, et al. Subclinical rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *Transplantation*. 2002;73(12):1965-8. DOI: 10.1097/00007890-200206270-00023.

Glantz D, Charpentier B, Abramovicz D, Lang P, Rostaing L, Rifkin G, et al. Thymoglobulin induction and sirolimus versus tacrolimus in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation*. 2010;89(12):1511-7. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181db09e4.

Gomes RM, Guerra Junior AA, Lemos LL, Costa Jde O, Almeida AM, Alvares J, et al. Ten-year kidney transplant survival of cyclosporine- or tacrolimus-treated patients in Brazil. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(7):991-9. DOI: 10.1080/17512433.2016.1190270.

Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, Alfrey EJ, Halloran P, Stegall M, et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation*. 2003;75(12):2048-53. DOI: 10.1097/01.Tp.0000069831.76067.22.

Gonwa T, Mendez R, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S. Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. *Transplantation*. 2003;75(8):1213-20. DOI: 10.1097/01.Tp.0000062837.99400.60.

Goriainov VA, Kaabak MM, Babenko NN, Morozova MM, Agureeva LI, Panin VV, et al. [Effect of tacrolimus on the results of living related kidney donor transplantation]. *Ter Arkh*. 2014;86(6):70-3.

Goriainov VA, Morozova MM, Kaabak MM. [The influence of Daclizumab (Zenapax) on the postoperative period in allogeneic kidney recipients]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2006(3):18-21.

Goryainov VA, Kaabak MM, Babenko NN, Morozova MM, Platova EN, Dymova OV, et al. [Predictors of the results of kidney transplantation from living-related donors]. *Khirurgiia (Mosk)*. 2015(4):43-7. DOI: 10.17116/hirurgia2015443-47.

Goto Y, Tanabe K, Tokumoto T, Kondo T, Ishikawa N, Toma H. Outcome of tacrolimus-treated renal transplantation from elderly donors. *Transplant Proc*. 2000;32(7):1723-5. DOI: 10.1016/S0041-1345(00)01399-3.

Grinyo JM, Alonso A, Arias M, Campistol JM, Gonzalez Molina M, Gonzalez Posada JM, et al. Sirolimus use in de "novo renal" transplantation. *Nefrologia*. 2006;26 Suppl 2:33-51.

Guerra AA, Jr., Cesar CC, Cherchiglia ML, Andrade EI, de Queiroz OV, Silva GD, et al. Cyclosporine versus tacrolimus in immunosuppressive maintenance regimens in renal transplants in Brazil: survival analysis from 2000 to 2004. *Ann Pharmacother*. 2010;44(1):192-201. DOI: 10.1345/aph.1M244.

Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Brown R, Hanson L, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(9):1758-68. DOI: 10.1681/ASN.2011010006.

Gulleroglu K, Baskin E, Moray G, Ozdemir H, Arslan H, Haberal M. Rituximab therapy and infection risk in pediatric renal transplant patients. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(2):172-5. DOI: 10.6002/ect.2014.0156.

Gupta RK, Nampoory MR, Johny KV, Costandi JN, Nair MP, Francis I, et al. Successful therapy of acute vascular rejection with combined plasma-exchange and monoclonal antibody. *Transplant Proc*. 2001;33(5):2770-3. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02185-6.

Haberal M, Karakayali H, Emiroğlu R, Başaran O, Moray G, Bilgin N. Malignant tumors after renal transplantation. *Artif Organs*. 2002;26(9):778-81. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2002.07070.x.

Hamdy AF, Bakr MA, Ghoneim MA. Long-term efficacy and safety of a calcineurin inhibitor-free regimen in live-donor renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(6):1225-32. DOI: 10.1681/asn.2007091001.

Hamdy AF, Elhadedy MA, Donia AF, Taha NM, Bakr MA. Outcome of sirolimus-based immunosuppression, fifteen years post-live-donor kidney transplantation: single-center experience. *Clin Transplant*. 2019;33(2):e13463. DOI: 10.1111/ctr.13463.

Hamer R, Roche L, Smillie D, Harmer A, Mitchell D, Molostvov G, et al. Soluble CD30 and Cd27 levels in patients undergoing HLA antibody-incompatible renal transplantation. *Transpl Immunol*. 2010;23(4):161-5. DOI: 10.1016/j.trim.2010.06.004.

Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S, Peddi VR, Kaufman DB, First MR, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1909-19. DOI:

10.1056/NEJMoa1009546.

Haririan A, Sillix DH, Morawski K, El-Amm JM, Garnick J, Doshi MD, et al. Short-term experience with early steroid withdrawal in African-American renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006;6(10):2396-402. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01477.x.

Hart A, Singh D, Brown SJ, Wang JH, Kasiske BL. Incidence, risk factors, treatment, and consequences of antibody-mediated kidney transplant rejection: a systematic review. *Clin Transplant*. 2021;35(7):e14320. DOI: 10.1111/ctr.14320.

He B, Han X, Liu J, Han Z, Guan D, Gao J. [MMF and CyA in the prevention of early acute rejection after renal transplantation]. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih*. 2000;38(9):683-5.

Heldal K, Thorarinsdottir S, Hartmann A, Leivestad T, Reisæter AV, Foss AE, et al. Induction with interleukin-2 antagonist for transplantation of kidneys from older deceased donors: an observational study. *Transplant Res*. 2013;2(1). DOI: 10.1186/2047-1440-2-11.

Henry ML, Pelletier RP, Elkhammas EA, Bumgardner GL, Davies EA, Ferguson RM. A randomized prospective trial of OKT3 induction in the current immunosuppression era. *Clin Transplant*. 2001;15(6):410-4. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2001.150608.x.

Henry ML, Pelletier RP, Elkhammas EA, Bumgardner GL, Ferguson RM. A single center experience with basiliximab induction therapy in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33(7-8):3178-9. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02353-3.

Herman M, Weinstein T, Korzets A, Chagnac A, Ori Y, Zevin D, et al. Effect of cyclosporin A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J Lab Clin Med*. 2001;137(1):14-20. DOI: 10.1067/mlc.2001.111469.

Hill P, Cross NB, Barnett AN, Palmer SC, Webster AC. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004759. DOI: 10.1002/14651858.CD004759.pub2.

Hirano T, Oka K, Takeuchi H, Sakurai E, Kozaki K, Matsuno N, et al. A comparison of prednisolone and methylprednisolone for renal transplantation. *Clin Transplant*. 2000;14(4 I):323-8. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2000.140408.x.

Hoitsma AJ, Woodle ES, Abramowicz D, Proot P, Vanrenterghem Y. FTY720 combined with tacrolimus in de novo renal transplantation: 1-year, multicenter, open-label randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3802-5. DOI: 10.1093/ndt/gfr503.

Hricik DE, Anton HA, Knauss TC, Rodriguez V, Seaman D, Siegel C, et al. Outcomes of African American kidney transplant recipients treated with sirolimus, tacrolimus, and corticosteroids. *Transplantation*. 2002;74(2):189-93. DOI: 10.1097/00007890-200207270-00008.

Hricik DE, Augustine JJ, Knauss TC, Bodziak KA, Aeder M, Siegel C, et al. Long-term graft

outcomes after steroid withdrawal in African American kidney transplant recipients receiving sirolimus and tacrolimus. *Transplantation*. 2007;83(3):277-81. DOI: 10.1097/01.tp.0000251652.42434.57.

Hricik DE, Knauss TC, Bodziak KA, Weigel K, Rodriguez V, Seaman D, et al. Withdrawal of steroid therapy in African American kidney transplant recipients receiving sirolimus and tacrolimus. *Transplantation*. 2003;76(6):938-42. DOI: 10.1097/01.Tp.0000089440.47239.3f.

Hrubá P, Tycová I, Krepsová E, Girmanová E, Sekerková A, Slatinská J, et al. Steroid free immunosuppression is associated with enhanced Th1 transcripts in kidney transplantation. *Transpl Immunol*. 2017;42:18-23. DOI: 10.1016/j.trim.2017.03.001.

Humar A, Gillingham K, Kandaswamy R, Payne W, Matas A. 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(8):1948-53. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01883.x.

Hurault de Ligny B, Lebranchu Y. The use of thymoglobuline induction in renal transplantation: a pharmacovigilance study. *Transplant Proc*. 2000;32(2):351-2. DOI: 10.1016/s0041-1345(99)00975-6.

Hwang HS, Hyoung BJ, Kim S, Oh HY, Kim YS, Kim JK, et al. Improved gastrointestinal symptoms and quality of life after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients receiving tacrolimus. *J Korean Med Sci*. 2010;25(12):1759-65. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.12.1759.

Ibrahim MA, El Said HW, Sany DH, Mostafa AA. Study of intercurrent infection pattern in hepatitis C seropositive renal transplant recipients, relationship with T-cell function. *Ren Fail*. 2016;38(8):1210-7. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1209062.

Iman A, Rao M, Juneja R, Jacob CK. Immunosuppression in live-related donor renal transplantation. *Natl Med J India*. 2001;14(2):75-80.

Jaber JJ, Feustel PJ, Elbahloul O, Conti AD, Gallichio MH, Conti DJ. Early steroid withdrawal therapy in renal transplant recipients: a steroid-free sirolimus and CellCept-based calcineurin inhibitor-minimization protocol. *Clin Transplant*. 2007;21(1):101-9. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2006.00613.x.

Jamil B, Nicholls KM, Becker GJ, Walker RG. Influence of anti-rejection therapy on the timing of cytomegalovirus disease and other infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2000;14(1):14-8. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2000.140104.x.

Jia RP, Ji SM, Chen JS, Sun QQ, Cheng Z, Zhou H, et al. Influence of sirolimus on transforming growth factor-beta 1 and vascular endothelial growth factor expression in chronic allograft nephropathy *. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*. 2010;14(5):928-31. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2010.05.041.

Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation*. 2000;69(5):834-41. DOI: 10.1097/00007890-200003150-00028.

Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation*. 2001;72(5):777-86. DOI: 10.1097/00007890-200109150-00007.

Jurewicz WA. Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18 Suppl 1:i7-11. DOI: 10.1093/ndt/gfg1028.

Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet*. 2000;356(9225):194-202. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02480-6.

Kalble F, Seckinger J, Schaier M, Morath C, Schwenger V, Zeier M, et al. Switch to an everolimus-facilitated cyclosporine A sparing immunosuppression improves glycemic control in selected kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017;31(8):08. DOI: 10.1111/ctr.13024.

Kandaswamy R, Melancon JK, Dunn T, Tan M, Casingal V, Humar A, et al. A prospective randomized trial of steroid-free maintenance regimens in kidney transplant recipients--an interim analysis. *Am J Transplant*. 2005;5(6):1529-36. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00885.x.

Kanodia KV, Vanikar AV, Trivedi HL. Study of acute antibody-mediated rejection in renal allograft biopsies. *Transplant Proc*. 2008;40(4):1099-103. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.03.112.

Kasiske BL, Chakkerla HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(10):1910-7. DOI: 10.1681/asn.V11101910.

Kato Y, Tojimbara T, Iwadoh K, Koyama I, Nanmoku K, Kai K, et al. Early steroid withdrawal protocol with basiliximab, cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal-transplant recipients. *Int Immunopharmacol*. 2006;6(13-14):1984-92. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.07.018.

Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005;80(7):883-9. DOI: 10.1097/01.TP.0000184006.43152.8D.

Kaufman DB, Leventhal JR, Axelrod D, Gallon LG, Parker MA, Stuart FP. Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in kidney transplantation:

comparison with basiliximab induction--long-term results. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2539-48. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01067.x.

Keshavamurthy M, Al Ahmadi I, Mohammed Raza S, Baynton R, Al Meshari K, Al Shaibani K. Single-center study utilizing C(2) level as monitoring tool in de novo renal transplant recipients treated with Neoral. *Transplant Proc*. 2001;33(7-8):3112-4. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02327-2.

Khauri RB, Houjaïj A, Sawah S, El-Hout Y, Medawwar W, Hussein M, et al. Observations on quadruple immunosuppression maintenance therapy using rapamycin, low-dose cyclosporine, mycophenolate mofetil, and prednisone following ATG induction. *Transplant Proc*. 2005;37(7):3031-3. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.07.044.

Khedmat H, Taheri S. Very late onset lymphoproliferative disorders occurring over 10 years post-renal transplantation: PTLN. *Int. Survey. Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy*. 2011;4(2):73-80. DOI: 10.5144/1658-3876.2011.73.

Khosroshahi HT, Tubbs RS, Shoja MM, Ghafari A, Noshad H, Ardalan MR. Effect of prophylaxis with low-dose anti-thymocyte globulin on prevention of acute kidney allograft rejection. *Transplant Proc*. 2008;40(1):137-9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.12.016.

Khwaja K, Asolati M, Harmon JV, Melancon JK, Dunn TB, Gillingham KJ, et al. Rapid discontinuation of prednisone in higher-risk kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2004;78(9):1397-9. DOI: 10.1097/01.tp.0000136964.59494.ff.

Kihm LP, Hinkel UP, Michael K, Sommerer C, Seckinger J, Morath C, et al. Contrast enhanced sonography shows superior microvascular renal allograft perfusion in patients switched from cyclosporine A to everolimus. *Transplantation*. 2009;88(2):261-5. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181ac8cdd.

Kim SJ, Lee KW, Lee DS, Lee HH, Lee SK, Kim B, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporine in steroid withdrawal in living donor renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2004;36(7):2098-100. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.08.070.

Kim SJ, Prasad GV, Huang M, Nash MM, Famure O, Park J, et al. A comparison of the effects of C2-cyclosporine and C0-tacrolimus on renal function and cardiovascular risk factors in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2006;82(7):924-30. DOI: 10.1097/01.tp.0000239313.83735.33.

Klaus G, Mostert K, Reckzeh B, Mueller TF. Phenotypic changes in lymphocyte subpopulations in pediatric renal-transplant patients after T-cell depletion. *Transplantation*. 2003;76(12):1719-24. DOI: 10.1097/01.TP.0000100396.81490.0C.

Klein K, Keck M, Langewisch E, Merani S, Hitchman K, Leick M. Evaluation of serial monitoring of donor-specific antibodies in pediatric and adult intestinal/multivisceral transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2024;28(1):e14638. DOI: 10.1111/petr.14638.

Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation*. 2010;89(1):1-14. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181c518cc.

Kobayashi T, Maruya E, Niwa M, Saji H, Kohara S, Katayama A, et al. Significant association between chronic antibody-mediated rejection and donor-specific antibodies against HLA-DRB rather than DQB in renal transplantation. *Hum Immunol*. 2011;72(1):11-7. DOI: 10.1016/j.humimm.2010.10.018.

Kosch M, Hausberg M, Suwelack B. Studies on effects of calcineurin inhibitor withdrawal on arterial distensibility and endothelial function in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003;76(10):1516-9. DOI: 10.1097/01.TP.0000092521.57633.BD.

Kovac D, Kotnik V, Kandus A. Basiliximab and mycophenolate mofetil in combination with low-dose cyclosporine and methylprednisolone effectively prevent acute rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005;37(10):4230-4. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.11.054.

Kovarik JM, Steiger JU, Grinyo JM, Rostaing L, Arns W, Dantal J, et al. Pharmacokinetics of sotrastaurin combined with tacrolimus or mycophenolic acid in de novo kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011;91(3):317-22. DOI: 10.1097/TP.0b013e318203860d.

Krämer BK, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, Ortuño J, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin A in renal transplantation: three-year observational results. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2386-92. DOI: 10.1093/ndt/gfn004.

Kramer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(5):968-73. DOI: 10.1093/ndt/gfh739.

Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2000;69(7):1252-60. DOI: 10.1097/00007890-200004150-00009.

Krishnan A, Teixeira-Pinto A, Chan D, Chakera A, Dogra G, Boudville N, et al. Impact of early conversion from cyclosporin to everolimus on left ventricular mass index: a randomized controlled trial. *Clin Transplant*. 2017;31(10). DOI: 10.1111/ctr.13043.

Krystufkova E, Sekerkova A, Striz I, Brabcova I, Girmanova E, Viklicky O. Regulatory T cells in kidney transplant recipients: the effect of induction immunosuppression therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2576-82. DOI: 10.1093/ndt/gfr693.

Kühne JF, Neudörfl C, Beushausen K, Keil J, Malysheva S, Wandrer F, et al. Differential effects of Belatacept on virus-specific memory versus de novo allo-specific T cell responses of kidney

transplant recipients and healthy donors. *Transpl Immunol.* 2020;61. DOI: 10.1016/j.trim.2020.101291.

Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, Formica RN, Moeckel G, Broecker V, et al. Eculizumab therapy for chronic antibody-mediated injury in kidney transplant recipients: a pilot randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2017;17(3):682-91. DOI: 10.1111/ajt.14001.

Kumar MS, Heifets M, Moritz MJ, Saeed MI, Khan SM, Fyfe B, et al. Safety and efficacy of steroid withdrawal two days after kidney transplantation: analysis of results at three years. *Transplantation.* 2006;81(6):832-9. DOI: 10.1097/01.tp.0000203558.34739.c6.

Kumar MS, Xiao SG, Fyfe B, Sierka D, Heifets M, Moritz MJ, et al. Steroid avoidance in renal transplantation using basiliximab induction, cyclosporine-based immunosuppression and protocol biopsies. *Clin Transplant.* 2005;19(1):61-9. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2004.00298.x.

Kuypers DR, Naesens M, de Jonge H, Lerut E, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Tacrolimus dose requirements and CYP3A5 genotype and the development of calcineurin inhibitor-associated nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Ther Drug Monit.* 2010;32(4):394-404. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181e06818.

Kyllönen LEJ, Salmela KT, Eklund BH, Halme LEH, Höckerstedt KAV, Isoniemi HM, et al. Long-term results of 1047 cadaveric kidney transplantations with special emphasis on initial graft function and rejection. *Transpl Int.* 2000;13(2):122-8. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2000.tb01051.x.

Laftavi MR, Hai F, Laftavi H, Feng L, Said M, Patel S, et al. Mycophenolic acid dose reductions result in poor long-term renal allograft survival: comparison between mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2011;43(2):478-81. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.037.

Laftavi MR, Stephan R, Stefanick B, Kohli R, Dagher F, Applegate M, et al. Randomized prospective trial of early steroid withdrawal compared with low-dose steroids in renal transplant recipients using serial protocol biopsies to assess efficacy and safety. *Surgery.* 2005;137(3):364-71. DOI: 10.1016/j.surg.2004.10.013.

Langer RM, Hené R, Vitko S, Christiaans M, Tedesco-Silva H, Jr., Ciechanowski K, et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. *Transpl Int.* 2012;25(5):592-602. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01465.x.

Langone A, Steinberg SM, Gedaly R, Chan LK, Shah T, Sethi KD, et al. Switching STudy of Kidney TRansplant PATients with Tremor to LCP-TacRO (STRATO): an open-label, multicenter, prospective phase 3b study. *Clin Transplant.* 2015;29(9):796-805. DOI: 10.1111/ctr.12581.

Larsen CP, Grinyó J, Medina-Pestana J, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Breshahan B, et al. Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant

recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Transplantation*. 2010;90(12):1528-35. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181ff87cd.

Lazzaro C, McKechnie T, McKenna M. Tacrolimus versus cyclosporin in renal transplantation in Italy: cost-minimisation and cost-effectiveness analyses. *Journal of Nephrology*. 2002;15(5):580-8.

Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(11):2496-503. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01983.x.

Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, Le Meur Y, Etienne I, Toupance O, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant*. 2002;2(1):48-56. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2002.020109.x.

Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E, et al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study. *Am J Transplant*. 2009;9(5):1115-23. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02615.x.

Lee KW, Kim SJ, Lee DS, Lee HH, Joh JW, Lee SK, et al. Effect of panel-reactive antibody positivity on graft rejection before or after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36(7):2009-10. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.08.137.

Legendre C, Brault Y, Morales JM, Oberbauer R, Altieri P, Riad H, et al. Factors influencing glomerular filtration rate in renal transplantation after cyclosporine withdrawal using sirolimus-based therapy: a multivariate analysis of results at five years. *Clin Transplant*. 2007;21(3):330-6. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2007.00645.x.

Leonardi G, Messina M, Giraudi R, Pellu V, Fop F, Segoloni GP. Basiliximab in association with tacrolimus and steroids in caucasian cadaveric renal transplanted patients: significant decrease in early acute rejection rate and hospitalization time. *Clin Transplant*. 2004;18(2):113-8. DOI: 10.1046/j.1399-0012.2003.00150.x.

Li SH, Wang W, Hu XP, Yin H, Ren L, Yang XY, et al. Monitoring immune function after rapid corticosteroid reduction in kidney transplant recipients. *Chin Med J*. 2011;124(5):679-82.

Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P, Waiser J, Lachmann N, Schonemann C, et al. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(5):1192-8. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03961.x.

Lim WH, Chadban SJ, Campbell S, Dent H, Russ GR, McDonald SP. Interleukin-2 receptor antibody does not reduce rejection risk in low immunological risk or tacrolimus-treated intermediate immunological risk renal transplant recipients. *Nephrology*. 2010;15(3):368-76.

DOI: 10.1111/j.1440-1797.2009.01259.x.

Lim WH, Chang SH, Chadban SJ, Campbell SB, Dent H, Russ GR, et al. Interleukin-2 receptor antibody reduces rejection rates and graft loss in live-donor kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2009;88(10):1208-13. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181bb4339.

Lin J, Zheng X, Xie ZL, Sun W, Zhang L, Tian Y, et al. Factors potentially affecting the function of kidney grafts. *Chin Med J*. 2013;126(9):1738-42.

Liu M, Zhang W, Gu M, Yin C, Zhang WY, Lv Q, et al. Protective effects of sirolimus by attenuating connective tissue growth factor expression in human chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc*. 2007;39(5):1410-5. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.03.072.

Logan AJ, Morris-Stiff GJ, Bowrey DJ, Jurewicz WA. Upper gastrointestinal complications after renal transplantation: a 3-yr sequential study. *Clin Transplant*. 2002;16(3):163-7. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2002.01012.x.

Lopez-Soler RI, Chen P, Nair L, Ata A, Patel S, Conti DJ. Sirolimus use improves cancer-free survival following transplantation: a single center 12-year analysis. *Transplantation Reports*. 2020;5(2). DOI: 10.1016/j.tpr.2020.100040.

Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation*. 2005;80(2):244-52. DOI: 10.1097/01.tp.0000164352.65613.24.

Lucan M, Iacob G, Lucan C, Lapusan C, Munteanu A, Sirbu S. Ten years of cyclosporine use in renal transplantation: a single-center experience with 479 renal transplants. *Transplant Proc*. 2004;36(2 Suppl):177S-80S. DOI: 10.1016/j.transproceed.2003.12.025.

MacDonald AS. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation*. 2001;71(2):271-80. DOI: 10.1097/00007890-200101270-00019.

Machado PG, Felipe CR, Park SI, Garcia R, Moreira S, Casarini D, et al. Preservation of graft function in low-risk living kidney transplant recipients treated with a combination of sirolimus and cyclosporine. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(9):1303-12. DOI: 10.1590/s0100-879x2004000900004.

Maciel RF. Lifespan analysis of 212 transplanted kidney grafts: effects of use of humanized anti-IL-2R monoclonal antibody in graft survival at 1, 3, and 5 years for 108 recipients. *Transplant Proc*. 2007;39(8):2507-8. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.07.037.

Mahalati K, Kahan BD. A pilot study of steroid withdrawal from kidney transplant recipients on sirolimus-cyclosporine a combination therapy. *Transplant Proc*. 2001;33(7-8):3232-3. DOI:

10.1016/s0041-1345(01)02374-0.

Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet*. 2002;359(9308):741-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07875-3.

Margreiter R, Klempnauer J, Neuhaus P, Muehlbacher F, Boesmueller C, Calne RY. Alemtuzumab (Campath-1H) and tacrolimus monotherapy after renal transplantation: results of a prospective randomized trial. *Am J Transplant*. 2008;8(7):1480-5. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02273.x.

Marienhagen K, Lehner F, Klempnauer J, Hecker H, Borlak J. Treatment of cyclosporine induced hypertension: Results from a long-term observational study using different antihypertensive medications. *Vascul Pharmacol*. 2019;115:69-83. DOI: 10.1016/j.vph.2018.06.012.

Martinez-Mier G, Mendez-Lopez MT, Budar-Fernandez LF, Estrada-Oros J, Franco-Abaroa R, George-Micelli E, et al. Living related kidney transplantation without calcineurin inhibitors: initial experience in a Mexican center. *Transplantation*. 2006;82(11):1533-6. DOI: 10.1097/01.tp.0000235823.09788.f6.

Matas AJ, Kandaswamy R, Gillingham KJ, McHugh L, Ibrahim H, Kasiske B, et al. Prednisone-free maintenance immunosuppression-a 5-year experience. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2473-8. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01051.x.

Matas AJ, Kandaswamy R, Humar A, Payne WD, Dunn DL, Najarian JS, et al. Long-term immunosuppression, without maintenance prednisone, after kidney transplantation. *Ann Surg*. 2004;240(3):510-6; discussion 6-7. DOI: 10.1097/01.sla.0000137140.79206.d0.

Matas AJ, Ramcharan T, Paraskevas S, Gillingham KJ, Dunn DL, Gruessner RW, et al. Rapid discontinuation of steroids in living donor kidney transplantation: a pilot study. *Am J Transplant*. 2001;1(3):278-83. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2001.001003278.x.

Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, Eden G, Schwarz A, Haller H, et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(6):1190-6. DOI: 10.1093/ndt/gfg072.

Merville P, Berge F, Deminiere C, Morel D, Chong G, Durand D, et al. Lower incidence of chronic allograft nephropathy at 1 year post-transplantation in patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant*. 2004;4(11):1769-75. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00533.x.

Mital D, Podlasek W, Jensik SC. Sirolimus-based steroid-free maintenance immunosuppression. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1709-10. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)02992-5.

Mohapatra N, Vanikar AV, Patel RD, Trivedi HL. Modifying cyclosporine associated renal allograft dysfunction. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20(5):770-4.

Mohaupt MG, Vogt B, Frey FJ. Sirolimus-associated eyelid edema in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2001;72(1):162-4. DOI: 10.1097/00007890-200107150-00031.

Montagnino G, Kramer BK, Arias M. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in kidney transplantation: twelve-month follow-up. *Transplant Proc.* 2002;34(5):1635-7. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)02960-3.

Montagnino G, Sandrini S, Casciani C, Schena FP, Carmellini M, Civati G, et al. A randomized trial of steroid avoidance in renal transplant patients treated with everolimus and cyclosporine. *Transplant Proc.* 2005;37(2):788-90. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.11.033.

Montagnino G, Sandrini S, Iorio B, Schena FP, Carmellini M, Rigotti P, et al. A randomized exploratory trial of steroid avoidance in renal transplant patients treated with everolimus and low-dose cyclosporine. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(2):707-14. DOI: 10.1093/ndt/gfm621.

Montagnino G, Tarantino A, Maccario M, Elli A, Cesana B, Ponticelli C. Long-term results with cyclosporine monotherapy in renal transplant patients: a multivariate analysis of risk factors. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(6):1135-43. DOI: 10.1016/s0272-6386(00)70051-5.

Montagnino G, Tarantino A, Segoloni GP, Cambi V, Rizzo G, Altieri P, et al. Long-term results of a randomized study comparing three immunosuppressive schedules with cyclosporine in cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(10):2163-9. DOI: 10.1681/ASN.V12102163.

Monteverde ML, Chaparro A, Goldberg J, Marcos CY, Padros K, Balbarrey Z, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies in pediatric renal transplant recipients with creeping creatinine: Prevalence, histological correlations, and impact on patient and graft survival. *Pediatr Transplant.* 2015;19(7):684-90. DOI: 10.1111/petr.12556.

Morales JM, Wramner L, Kreis H, Durand D, Campistol JM, Andres A, et al. Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2002;2(5):436-42. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2002.20507.x.

Moreso F, Crespo M, Ruiz JC, Torres A, Gutierrez-Dalmau A, Osuna A, et al. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: a multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant.* 2018;18(4):927-35. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.14520>.

Morgan TA, Chandran S, Burger IM, Zhang CA, Goldstein RB. Complications of ultrasound-guided renal transplant biopsies. *Am J Transplant.* 2016;16(4):1298-305. DOI: 10.1111/ajt.13622.

Mourad G, Glyda M, Albano L, Viklický O, Merville P, Tydén G, et al. 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*. 2017;101(8):1924-34. DOI: 10.1097/tp.0000000000001453.

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. DOI: 10.1097/01.tp.0000129812.68794.cc.

Mulgaonkar S, Tedesco H, Oppenheimer F, Walker R, Kunzendorf U, Russ G, et al. FTY720/cyclosporine regimens in de novo renal transplantation: a 1-year dose-finding study. *Am J Transplant*. 2006;6(8):1848-57. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01404.x.

Murphy GJ, Waller JR, Sandford RS, Furness PN, Nicholson ML. Randomized clinical trial of the effect of microemulsion cyclosporin and tacrolimus on renal allograft fibrosis. *Br J Surg*. 2003;90(6):680-6. DOI: 10.1002/bjs.4134.

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. *Transplant Proc*. 2009;41(7):2768-71. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.06.180.

Naesens M, Kuypers DRJ, De Vusser K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P, Claes K, et al. Chronic histological damage in early indication biopsies is an independent risk factor for late renal allograft failure. *Am J Transplant*. 2013;13(1):86-99. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04304.x>.

Nafar M, Alipour B, Ahmadpoor P, Pour-Reza-Gholi F, Samadian F, Samavat S, et al. Sirolimus versus calcineurin inhibitor-based immunosuppressive therapy in kidney transplantation: a 4-year follow-up. *Iran J Kidney Dis*. 2012;6(4):300-6.

Nair MP, Nampoory MR, Johnny KV, Costandi JN, Abdulhalim M, El-Reshaid W, et al. Induction immunosuppression with interleukin-2 receptor antibodies (basiliximab and daclizumab) in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2001;33(5):2767-9. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02184-4.

Naito T, Shinno K, Maeda T, Kagawa Y, Hashimoto H, Otsuka A, et al. Effects of calcineurin inhibitors on pharmacokinetics of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite during the maintenance period following renal transplantation. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(2):275-80. DOI: 10.1248/bpb.29.275.

Nakamura T, Sasaki H, Nagai K, Fujisawa K, Sasaki K, Suzuki K, et al. Influence of cyclosporin on steroid-induced cataracts after renal transplantation. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47(3):254-9. DOI: 10.1016/s0021-5155(03)00020-0.

Nampoory MR, Abdulhalim M, Johnny KV, Al-Jawad Donia FA, Nair MP, Said T, et al. Bolus anti-thymocyte globulin induction in renal transplant recipients: a comparison with conventional ATG or anti-interleukin-2 receptor antibody induction. *Transplant Proc.* 2002;34(7):2916-9. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03487-5.

Nematalla AH, Bakr MA, Gheith OA, Elagroudy AE, Elshahawy el M, Aghoneim M. Steroid-avoidance immunosuppression regimen in live-donor renal allotransplant recipients: a prospective, randomized, controlled study. *Exp Clin Transplant.* 2007;5(2):673-9.

Newell KA, Mehta AK, Larsen CP, Stock PG, Farris AB, Mehta SG, et al. Lessons learned: early termination of a randomized trial of calcineurin inhibitor and corticosteroid avoidance using belatacept. *Am J Transplant.* 2017;17(10):2712-9. DOI: 10.1111/ajt.14377.

Nigos JG, Arora S, Nath P, Hussain SM, Marcus RJ, Ko TY, et al. Treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients: A single-center experience with a bortezomib-based regimen. *Experimental and Clinical Transplantation.* 2012;10(6):609-13. DOI: 10.6002/ect.2012.0131.

Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, Kreis H, Mota A, Lawen J, et al. Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transpl Int.* 2005;18(1):22-8. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2004.00052.x.

Okamoto M, Omori Y, Kadotani Y, Ushigome H, Nakamura K, Akioka K, et al. Tacrolimus-based immunosuppression in renal transplantation: 78 experiences in a single Japanese center. *Transplant Proc.* 2002;34(5):1666. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)02972-x.

Okamoto M, Yoshimura N, Nakai I, Nakajima H, Ushigome H, Sakaguchi K, et al. Beneficial effect of multiple drug therapy including tacrolimus in clinical renal transplantation. *Transplant Proc.* 2000;32(7):1716-7. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)01402-0.

Opelz G, Döhler B, Laux G. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005;5(4 Pt 1):720-8. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00765.x.

Ozturk S, Ayna TK, Cefle K, Palanduz S, Ciftci HS, Kaya SA, et al. Effect of cyclosporin A and tacrolimus on sister chromatid exchange frequency in renal transplant patients. *Genet Test.* 2008;12(3):427-30. DOI: 10.1089/gte.2008.0006.

Park JB, Han YS, Kim SJ, Choi GS, Kwon CH, Lee SK, et al. Feasibility of C2 monitoring in Korean renal transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(10):3105-8. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.07.086.

Park SI, Felipe CR, Machado PG, Garcia R, Skerjanec A, Schmouder R, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of FTY720 in kidney transplant recipients. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(5):683-94. DOI: 10.1590/S0100-879X2005000500005.

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. DOI: 10.1097/01.tp.0000151006.86197.76.

Pascual J, Galeano C, Royuela A, Zamora J. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;90(4):343-9. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181e58912.

Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation*. 2004;78(10):1548-56. DOI: 10.1097/01.tp.0000140969.43761.1f.

Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D. Updated metaanalysis of steroid withdrawal in renal transplant patients on calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc*. 2005;37(9):3746-8. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.09.177.

Pascual J, van Hooff JP, Salmela K, Lang P, Rigotti P, Budde K. Three-year observational follow-up of a multicenter, randomized trial on tacrolimus-based therapy with withdrawal of steroids or mycophenolate mofetil after renal transplant. *Transplantation*. 2006;82(1):55-61. DOI: 10.1097/01.tp.0000225806.80890.5e.

Patel N, Taber DJ, Weimert NA, Fleming JN, Egidi FM, McGillicuddy J, et al. Potential differences in kidney allograft outcomes between ethnicities when converting to sirolimus base immunosuppression. *Transplant Proc*. 2009;41(10):4131-7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.09.088.

Pawinski T, Durlík M, Szlaska I, Urbanowicz A, Majchrnak J, Gralak B. Comparison of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters in kidney transplant patients within the first 3 months post-transplant. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(1):27-34. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2006.00713.x.

Pawinski T, Hale M, Korecka M, Fitzsimmons WE, Shaw LM. Limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the curve in adult renal transplant patients treated with concomitant tacrolimus. *Clin Chem*. 2002;48(9):1497-504.

Pelletier RP, Akin B, Ferguson RM. Prospective, randomized trial of steroid withdrawal in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil and cyclosporine. *Clin Transplant*. 2006;20(1):10-8. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2005.00430.x.

Perico N, Ruggenenti P, Gotti E, Gaspari F, Cattaneo D, Valente U, et al. In renal transplantation blood cyclosporine levels soon after surgery act as a major determinant of rejection: insights from the MY.S.S. trial. *Kidney Int*. 2004;65(3):1084-90. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00471.x.

Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant*. 2012;12(3):630-9. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03914.x.

Pham PT, Pham PC. The impact of mycophenolate mofetil versus azathioprine as adjunctive therapy to cyclosporine on the rates of renal allograft loss due to glomerular disease recurrence. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2965-71. DOI: 10.1093/ndt/gfr731.

Pirsch JD, Henning AK, First MR, Fitzsimmons W, Gaber AO, Reisfield R, et al. New-onset diabetes after transplantation: results from a double-blind early corticosteroid withdrawal trial. *Am J Transplant*. 2015;15(7):1982-90. DOI: 10.1111/ajt.13247.

Pisitkun T, Eiam-Ong S, Chusil S, Praditpornsilpa K, Pansin P, Tungsanga K. The roles of C4 and AUC0-4 in monitoring of tacrolimus in stable kidney transplant patients. *Transplant Proc*. 2002;34(8):3173-5. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03684-9.

Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, Legendre C, Rizzo G, Salvadori M, et al. Basiliximab significantly reduces acute rejection in renal transplant patients given triple therapy with azathioprine. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1009-10. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)02307-1.

Qazi Y, Shaffer D, Kaplan B, Kim DY, Luan FL, Peddi VR, et al. Efficacy and safety of everolimus plus low-dose tacrolimus versus mycophenolate mofetil plus standard-dose tacrolimus in de novo renal transplant recipients: 12-month data. *Am J Transplant*. 2017;17(5):1358-69. DOI: 10.1111/ajt.14090.

Qiu J, Li J, Chen G, Huang G, Fu Q, Wang C, et al. Induction therapy with thymoglobulin or interleukin-2 receptor antagonist for Chinese recipients of living donor renal transplantation: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):101. DOI: 10.1186/s12882-019-1293-2.

Rainiene T, Dobrovolskiene R, Dainys B, Kucinskis G, Zelvy A. [Clinical effect of induction therapy with monoclonal antibodies after deceased-donor kidney transplantation (an experience from Vilnius Center)]. *Medicina (Kaunas)*. 2007;43 Suppl 1:109-13.

Rajab A, Pelletier RP, Henry ML, Ferguson RM. Excellent clinical outcomes in primary kidney transplant recipients treated with steroid-free maintenance immunosuppression. *Clin Transplant*. 2006;20(5):537-46. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2006.00521.x.

Ravindra KV, Sanoff S, Vikraman D, Zaaroura A, Nanavati A, Sudan D, et al. Lymphocyte depletion and risk of acute rejection in renal transplant recipients at increased risk for delayed graft function. *Am J Transplant*. 2019;19(3):781-9. DOI: 10.1111/ajt.15102.

Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M, Dimitrov BD, Ene-Iordache B, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. *Lancet*. 2004;364(9433):503-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16808-6.

Rentenaar RJ, van Diepen FN, Meijer RT, Surachno S, Wilmink JM, Schellekens PT, et al. Immune responsiveness in renal transplant recipients: mycophenolic acid severely depresses humoral immunity in vivo. *Kidney Int.* 2002;62(1):319-28. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00425.x.

Ricard-Sutra E, Garrigue V, Bismuth J, Chong G, Argiles A, Mourad G. [Sequential protocols with thymoglobuline and delayed introduction of calcineurin: effects on renal function in renal transplant recipients with non immunological risk and low risk of delayed graft function]. *Nephrologie.* 2004;25(4):127-32.

Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation.* 2012;94(8):775-83. DOI: 10.1097/TP.0b013e31825d1587.

Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budde K, Rigotti P, Mariat C, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation.* 2005;79(7):807-14. DOI: 10.1097/01.tp.0000154915.20524.0a.

Rostaing L, Hertig A, Albano L, Anglicheau D, Durrbach A, Vuiblet V, et al. Fibrosis progression according to epithelial-mesenchymal transition profile: a randomized trial of everolimus versus CsA. *Am J Transplant.* 2015;15(5):1303-12. DOI: 10.1111/ajt.13132.

Ruggenenti P, Perico N, Gotti E, Cravedi P, D'Agati V, Gagliardini E, et al. Sirolimus versus cyclosporine therapy increases circulating regulatory T cells, but does not protect renal transplant patients given alemtuzumab induction from chronic allograft injury. *Transplantation.* 2007;84(8):956-64. DOI: 10.1097/01.tp.0000284808.28353.2c.

Rush D, Arlen D, Boucher A, Busque S, Cockfield SM, Girardin C, et al. Lack of benefit of early protocol biopsies in renal transplant patients receiving TAC and MMF: a randomized study. *Am J Transplant.* 2007;7(11):2538-45. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01979.x.

Russ G, Segoloni G, Oberbauer R, Legendre C, Mota A, Eris J, et al. Superior outcomes in renal transplantation after early cyclosporine withdrawal and sirolimus maintenance therapy, regardless of baseline renal function. *Transplantation.* 2005;80(9):1204-11. DOI: 10.1097/01.tp.0000178393.78084.9b.

Russ GR, Tedesco-Silva H, Kuypers DR, Cohn S, Langer RM, Witzke O, et al. Efficacy of sotrastaurin plus tacrolimus after de novo kidney transplantation: randomized, phase II trial results. *Am J Transplant.* 2013;13(7):1746-56. DOI: 10.1111/ajt.12251.

Ryckewaert A, Allain-Launay E, Moreau A, Blancho G, Cesbron A, Blin N, et al. Failure of bortezomib to cure acute antibody-mediated rejection in a non-compliant renal transplant patient. *Pediatr Transplant.* 2013;17(6):E131-6. DOI: 10.1111/petr.12113.

Sampaio MS, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S, Hutchinson IV. Association of

immunosuppressive maintenance regimens with posttransplant lymphoproliferative disorder in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2012;93(1):73-81. DOI: 10.1097/TP.0b013e31823ae7db.

Sampaio MS, Chopra B, Sureshkumar KK. Depleting antibody induction and kidney transplant outcomes: a paired kidney analysis. *Transplantation*. 2017;101(10):2527-35. DOI: 10.1097/TP.0000000000001530.

Sancho Calabuig A, Gavela Martinez E, Kanter Berga J, Beltran Calatan S, Avila Bernabeu AI, Pallardo Mateu LM. Safety and efficacy of induction treatment with low thymoglobulin doses in kidney transplantation from expanded-criteria donors. *Transplant Proc*. 2015;47(1):50-3. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.11.018.

Santos T, Santos L, Macario F, Romaozinho C, Alves R, Campos M, et al. New recipes with known ingredients: combined therapy of everolimus and low-dose tacrolimus in de novo renal allograft recipients. *Transplant Proc*. 2015;47(4):906-10. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.03.042.

Sarumathy S, George PSG, Kumar BYP, Mukundan VA, Shanmugarajan TS, Maheshwari P. Clinical comparison of serum lipids between cyclosporine and tacrolimus treated renal transplant recipients. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2016;9(6):694-8. DOI: 10.5958/0974-360X.2016.00130.X.

Sauma D, Mora JR, Fierro A, Morales J, Herzog C, Buckel E, et al. Low-dose prednisone accounts for a transient reduction on CD4+ and CD8+ T cells in renal transplant patients under triple therapy. *Transplant Proc*. 2002;34(8):3183-4. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03596-0.

Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009;87(2):233-42. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181927a41.

Schnitzler MA, Craig KE, Hardinger KE, Lowell JA, Brennan DC. Mycophenolate mofetil is associated with less death with function than azathioprine in cadaveric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(6):1197-200. DOI: 10.1093/ndt/gfg082.

Schumacher L, Leino AD, Park JM. Tacrolimus inpatient variability in solid organ transplantation: a multiorgan perspective. *Pharmacotherapy*. 2021;41(1):103-18. DOI: 10.1002/phar.2480.

Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Radermacher J, Mengel M, Haller H. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Am J Transplant*. 2005;5(8):1992-6. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00988.x.

Serrano OK, Friedmann P, Ahsanuddin S, Millan C, Ben-Yaacov A, Kayler LK. Outcomes associated with steroid avoidance and alemtuzumab among kidney transplant recipients. *Clin*

J Am Soc Nephrol. 2015;10(11):2030-8. DOI: 10.2215/CJN.12161214.

Serre JE, Michonneau D, Bachy E, Noel LH, Dubois V, Suberbielle C, et al. Maintaining calcineurin inhibition after the diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder improves renal graft survival. *Kidney Int.* 2014;85(1):182-90. DOI: 10.1038/ki.2013.253.

Shah MH, Bokhari MZ, Bokhari MT, Farooq A, Yousaf SM. Safety and efficacy of basiliximab for the prevention of acute rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003;35(7):2737-8. DOI: 10.1016/j.transproceed.2003.09.069.

Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(11):2107-18. DOI: 10.1681/asn.2010111160.

Shibatani M, Fujioka M, Arai Y, Takahashi K, Ueshima K, Okamoto M, et al. Degree of corticosteroid treatment within the first 2 months of renal transplantation has a strong influence on the incidence of osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthop.* 2008;79(5):631-6. DOI: 10.1080/17453670810016641.

Shimmura H, Tanabe K, Ishida H, Tokumoto T, Ishikawa N, Miyamoto N, et al. Lack of correlation between results of ABO-incompatible living kidney transplantation and anti-ABO blood type antibody titers under our current immunosuppression. *Transplantation.* 2005;80(7):985-8. DOI: 10.1097/01.tp.0000173647.43616.78.

Shrestha A, Shrestha A, Basarab-Horwath C, McKane W, Shrestha B, Raftery A. Quality of life following live donor renal transplantation: a single centre experience. *Ann Transplant.* 2010;15(2):5-10.

Silva HT, Jr., Yang HC, Abouljoud M, Kuo PC, Wisemandle K, Bhattacharya P, et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(3):595-608. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01661.x.

Sivaraman P, Nussbaumer G, Landsberg D. Lack of long-term benefits of steroid withdrawal in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(6):1162-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(01\)99001-8](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(01)99001-8).

Skalioti C, Marinaki S, Darema M, Lionaki S, Antonakopoulos N, Zavos G, et al. Evolution of renal function in renal allograft recipients under various everolimus-based immunosuppressive regimens. *Transplant Proc.* 2015;47(6):1705-10. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.05.029.

Slatinska J, Slavcev A, Honsova E, Hrubá P, Kratochvilova I, Rohal T, et al. Efficacy and safety of BORTEZOMIB treatment for refractory acute antibody-mediated rejection-a pilot study. *Hla.* 2018;92 Suppl 2:47-50. DOI: 10.1111/tan.13387.

Smak Gregoor PJ, de Sévaux RG, Ligtenberg G, Hoitsma AJ, Hené RJ, Weimar W, et al.

Withdrawal of cyclosporine or prednisone six months after kidney transplantation in patients on triple drug therapy: a randomized, prospective, multicenter study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1365-73. DOI: 10.1097/01.asn.0000013298.11876.bf.

Sola E, Alf  rez MJ, Cabello M, Burgos D, Gonz  lez Molina M. Low-dose and rapid steroid withdrawal in renal transplant patients treated with tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2002;34(5):1689-90. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)02983-4.

Sollinger H, Kaplan B, Pescovitz MD, Philosophe B, Roza A, Brayman K, et al. Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation.* 2001;72(12):1915-9. DOI: 10.1097/00007890-200112270-00008.

Sommerer C, Duerr M, Witzke O, Lehner F, Arns W, Kliem V, et al. Five-year outcomes in kidney transplant patients randomized to everolimus with cyclosporine withdrawal or low-exposure cyclosporine versus standard therapy. *Am J Transplant.* 2018;18(12):2965-76. DOI: 10.1111/ajt.14897.

Song TR, Jiang YM, Liu JP, Wang ZL, Zeng J, Huang ZL, et al. Steroid withdrawal or avoidance is safe in high-risk kidney transplants: a systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2019;35(6):350-7. DOI: 10.1002/kjm2.12064.

Sperschneider H. A large, multicentre trial to compare the efficacy and safety of tacrolimus with cyclosporine microemulsion following renal transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1279-81. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)02477-5.

Squifflet JP, Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Salmela K, Rigotti P. Safe withdrawal of corticosteroids or mycophenolate mofetil: results of a large, prospective, multicenter, randomized study. *Transplant Proc.* 2002;34(5):1584-6. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03032-4.

Stegall MD, Park WD, Larson TS, Gloor JM, Cornell LD, Sethi S, et al. The histology of solitary renal allografts at 1 and 5 years after transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(4):698-707. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03312.x.

Stevens RB, Foster KW, Miles CD, Kalil AC, Florescu DF, Sandoz JP, et al. A randomized 2x2 factorial clinical trial of renal transplantation: steroid-free maintenance immunosuppression with calcineurin inhibitor withdrawal after six months associates with improved renal function and reduced chronic histopathology. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0139247. DOI: 10.1371/journal.pone.0139247.

Surendra M, Raju SB, Raju N, Chandragiri S, Mukku KK, Uppin MS. Rituximab in the treatment of refractory late acute antibody-mediated rejection: our initial experience. *Indian J Nephrol.* 2016;26(5):317-21. DOI: 10.4103/0971-4065.177207.

Takao M, Sakai T, Nishii T, Yoshikawa H, Takahara S, Sugano N. Incidence and predictors of osteonecrosis among cyclosporine or tacrolimus-treated renal allograft recipients. *Rheumatol*

Int. 2011;31(2):165-70. DOI: 10.1007/s00296-009-1241-8.

Tan J, Tang X. A retrospective analysis of neoral C2 monitoring in Chinese renal transplantation recipients. *Transplant Proc.* 2003;35(1):232-3. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03777-6.

Tan J, Wu W, Xu X, Liao L, Zheng F, Messinger S, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *Jama.* 2012;307(11):1169-77. DOI: 10.1001/jama.2012.316.

Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H, Toma H, Nakajima I, Fuchinoue S, et al. ABO-incompatible renal transplantation at Tokyo Women's Medical University. *Clin Transpl.* 2003:175-81.

Tanabe K, Tokumoto T, Ishikawa N, Shimizu T, Okuda H, Ito S, et al. Japanese single-center experience of kidney transplantation under tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc.* 2000;32(7):1696-9. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)01410-x.

Tang SC, Chan KW, Tang CS, Lam MF, Leung CY, Tse KC, et al. Conversion of ciclosporin A to tacrolimus in kidney transplant recipients with chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(11):3243-51. DOI: 10.1093/ndt/gfl397.

Tanriover B, Jaikaransingh V, MacConmara MP, Parekh JR, Levea SL, Ariyamuthu VK, et al. Acute rejection rates and graft outcomes according to induction regimen among recipients of kidneys from deceased donors treated with tacrolimus and mycophenolate. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1650-61. DOI: 10.2215/CJN.13171215.

Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y, Nobushita T, Anraku T, Kuroki H, et al. [The use of bortezomib for the treatment of chronic antibody mediated rejection after kidney transplantation]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2018;109(2):68-73. DOI: 10.5980/jpnjuro.109.68.

Tedesco-Silva H, Bastien MC, Choi L, Felipe C, Campestrini J, Picard F, et al. Mycophenolic acid metabolite profile in renal transplant patients receiving enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2005;37(2):852-5. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.12.186.

Tedesco-Silva H, Kho MM, Hartmann A, Vitko S, Russ G, Rostaing L, et al. Sotrostauroin in calcineurin inhibitor-free regimen using everolimus in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(7):1757-68. DOI: 10.1111/ajt.12255.

Tedesco-Silva H, Pescovitz MD, Cibrik D, Rees MA, Mulgaonkar S, Kahan BD, et al. Randomized controlled trial of FTY720 versus MMF in de novo renal transplantation. *Transplantation.* 2006;82(12):1689-97. DOI: 10.1097/01.tp.0000251718.95622.b3.

Tedesco-Silva H, Szakaly P, Shoker A, Sommerer C, Yoshimura N, Schena FP, et al. FTY720 versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplantation: six-month results of a double-blind study. *Transplantation.* 2007;84(7):885-92. DOI: 10.1097/01.tp.0000281385.26500.3b.

ter Meulen CG, van Riemsdijk I, Hene RJ, Christiaans MH, Borm GF, van Gelder T, 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(5):803-10. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00419.x.

Teraoka S, Nomoto K, Kikuchi K, Hirano T, Satomi S, Hasegawa A, et al. Outcomes of kidney transplants from non-heart-beating deceased donors as reported to the Japan Organ Transplant Network from April 1995-December 2003: a multi-center report. *Clin Transpl*. 2004;91-102.

Theodoropoulos N, Wang E, Penugonda S, Ladner DP, Stosor V, Leventhal J, et al. BK virus replication and nephropathy after alemtuzumab-induced kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(1):197-206. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04314.x.

Thervet E, Lorient MA, Barbier S, Buchler M, Fichoux M, Choukroun G, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(6):721-6. DOI: 10.1038/clpt.2010.17.

Thistlethwaite JR, Jr., Nashan B, Hall M, Chodoff L, Lin TH. Reduced acute rejection and superior 1-year renal allograft survival with basiliximab in patients with diabetes mellitus. The Global Simulect Study Group. *Transplantation*. 2000;70(5):784-90. DOI: 10.1097/00007890-200009150-00013.

Thiyagarajan UM, Bagul A, Frost J, Horsburgh T, Nicholson ML. Role of human leukocyte antigen, donor-specific antibodies, and their impact in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(5):1231-5. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.10.054.

Tian C, Zhang X, Liu S, Yan J, Wang H. One dose of basiliximab in the prevention of acute rejection in renal transplant recipients. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2015;34(8):1553-7.

Toma H, Tanabe K, Tokumoto T, Shimizu T, Shimmura H. Time-dependent risk factors influencing the long-term outcome in living renal allografts: donor age is a crucial risk factor for long-term graft survival more than 5 years after transplantation. *Transplantation*. 2001;72(5):940-7. DOI: 10.1097/00007890-200109150-00033.

Tremblay F, Fernandes M, Habbab F, de BEMD, Loertscher R, Meterissian S. Malignancy after renal transplantation: incidence and role of type of immunosuppression. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(8):785-8. DOI: 10.1007/BF02574501.

Trivedi HL, Terasaki PI, Feroz A, Vanikar AV, Trivedi VB, Khemchandani SI, et al. Clonal deletion with bortezomib followed by low or no maintenance immunosuppression in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2010;90(2):221-2. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181dde912.

Tsai MK, Hu RH, Lee CJ, Lee PH. Efficacy of low-dose mycophenolate mofetil therapy for Taiwanese renal transplantation patients receiving primary cyclosporine immunosuppression.

J Formos Med Assoc. 2002;101(9):616-21.

Tsai MK, Lee CY, Hu RH, Lee PH. Sirolimus add-on rescue therapy can benefit patients with chronic renal allograft dysfunction. J Formos Med Assoc. 2003;102(12):863-7.

Tsujimura K, Ota M, Chinen K, Nagayama K, Oroku M, Nishihira M, et al. Supplementary administration of everolimus reduces cardiac systolic function in kidney transplant recipients. Ann Transplant. 2017;22:315-22. DOI: 10.12659/aot.903414.

Ushigome H, Uchida K, Nishimura K, Akioka K, Fukuda Y, Yuzawa K, et al. Efficacy and safety of high-dose mizoribine combined with cyclosporine, basiliximab, and corticosteroids in renal transplantation: a Japanese multicenter study. Transplant Proc. 2016;48(3):794-8. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.12.117.

van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans ML, van Hooff JP. The influence of early steroid withdrawal on body composition and bone mineral density in renal transplantation patients. Transpl Int. 2003;16(2):82-7. DOI: 10.1007/s00147-002-0488-8.

van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, et al. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. Transplantation. 2008;86(8):1043-51. DOI: 10.1097/TP.0b013e318186f98a.

Vanikar AV, Trivedi H, Patel RD, Kanodia KV, Trivedi VB, Shah PR, et al. Diagnosis of acute humoral rejection using immunofluorescence in renal allograft biopsies- one step towards better understanding! Indian J Pathol Microbiol. 2007;50(3):502-6.

Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyó J, Neumayer HH, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). Transplantation. 2011;91(9):976-83. DOI: 10.1097/TP.0b013e31820c10eb.

Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hene R, Oppenheimer F, Ekberg H. Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. Transplantation. 2000;70(9):1352-9. DOI: 10.1097/00007890-200011150-00015.

Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Klinger M, Wlodarczyk Z, Squifflet JP, Mourad G, et al. The effects of FK778 in combination with tacrolimus and steroids: a phase II multicenter study in renal transplant patients. Transplantation. 2004;78(1):9-14. DOI: 10.1097/01.tp.0000132562.54089.62.

Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Squifflet JP, Salmela K, Rigotti P, Jindal RM, et al. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. Am J Transplant. 2005;5(1):87-95. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00638.x.

Varghese Z, Abudher MN, Fernando ON, Moorhead JF. Induction therapy with bolus ATG increases cyclosporine sensitivity in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2001;33(3):2251-3. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)01980-7.

Varma M, Guleria S, Gupta S, Dinda AK, Agarwal SK, Mahajan S, et al. Significance of protocol biopsies in living related renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(7):2016-7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.07.006.

Vathsala A, Ona ET, Tan SY, Suresh S, Lou HX, Casasola CB, et al. Randomized trial of alemtuzumab for prevention of graft rejection and preservation of renal function after kidney transplantation. *Transplantation.* 2005;80(6):765-74. DOI: 10.1097/01.tp.0000166921.14670.33.

Vavic N, Ignjatovic L, Draskovic B, Hrvacevic R, Kovacevic Z, Paunic Z. [Efficacy of therapeutic monitoring of cyclosporine through C₂ and AUC(0-4) during the first 24 months following kidney transplantation]. *Vojnosanit Pregl.* 2008;65(2):119-27. DOI: 10.2298/vsp0802119v.

Vereeerstraeten P. [Update on the outcome of kidney transplantation at the Free University of Brussels]. *Rev Med Brux.* 2002;23(1):15-25.

Vergheze PS, Dunn TB, Chinnakotla S, Gillingham KJ, Matas AJ, Mauer MS. Calcineurin inhibitors in HLA-identical living related donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(1):209-18. DOI: 10.1093/ndt/gft447.

Vilalta R, Lara E, Madrid A, Chocron S, Vazquez A, Casquero A, et al. Delayed graft function is reduced with antithymocyte globulin induction in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(6):2373-5. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.06.037.

Vincenti F, Blacho G, Durrbach A, Friend P, Grinyo J, Halloran PF, et al. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(9):1587-96. DOI: 10.1681/asn.2009111109.

Vincenti F, Brennan TV, Fuller TF, Feng S. Optimizing the use of cyclosporine (Neoral) for recipients of living donor kidneys. *Transplant Proc.* 2004;36(2 Suppl):50S-3S. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.01.050.

Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant.* 2007;7(6):1506-14. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01749.x.

Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2012;12(1):210-7. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03785.x.

Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, Kinkhabwala M, Neylan J, Roza A, et al. Rapid steroid withdrawal versus standard steroid therapy in patients treated with basiliximab, cyclosporine, and mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1011-2. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)02308-3.

Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, Kinkhabwala M, Roza A. Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant.* 2003;3(3):306-11. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2003.00005.x.

Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, Cho S, Ekberg H, Grinyo J, et al. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation.* 2001;71(9):1282-7. DOI: 10.1097/00007890-200105150-00017.

Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyo J. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8(2):307-16. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.02057.x.

Vincenti F, Tedesco Silva H, Busque S, O'Connell P, Friedewald J, Cibrik D, et al. Randomized phase 2b trial of tofacitinib (CP-690,550) in de novo kidney transplant patients: efficacy, renal function and safety at 1 year. *Am J Transplant.* 2012;12(9):2446-56. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04127.x.

Vítko S, Klinger M, Salmela K, Włodarczyk Z, Tydén G, Senatorski G, 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(12):1734-41. DOI: 10.1097/01.tp.0000188300.26762.74.

Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2005;5(10):2521-30. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01063.x.

Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Viljoen HG, Li Y, et al. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation.* 2004;78(10):1532-40. DOI: 10.1097/01.tp.0000141094.34903.54.

Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant.* 2004;4(4):626-35. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00389.x.

Vo AA, Toyoda M, Peng A, Bunnapradist S, Lukovsky M, Jordan SC. Effect of induction therapy protocols on transplant outcomes in crossmatch positive renal allograft recipients

desensitized with IVIG. *Am J Transplant*. 2006;6(10):2384-90. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01472.x.

Waiser J, Schneider M, Eljazyfer S, Slowinski T, Glander P, Einecke G, et al. Profibrotic cytokines and lymphocyte proliferation in stable renal allograft recipients treated with or without cyclosporine A. *Clin Immunol*. 2006;119(1):59-66. DOI: 10.1016/j.clim.2005.12.006.

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. DOI: 10.2165/00019053-200321020-00005.

Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an updated systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2018;102(4).

Wang W, Li XB, Yin H, Yang XY, Liu H, Ren L, et al. Factors affecting the long-term renal allograft survival. *Chin Med J*. 2011;124(8):1181-4.

Wang W, Yin H, Li XB, Hu XP, Yang XY, Liu H, et al. A retrospective comparison of the efficacy and safety in kidney transplant recipients with basiliximab and anti-thymocyte globulin. *Chin Med J*. 2012;125(6):1135-40. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.06.030.

Wang XH, Tang XD, Xu D. Tacrolimus vs CyA Neoral in combination with MMF and steroids after cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc*. 2000;32(7):1702-3. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)01408-1.

Wayman MR, Oniscu GC, Forsythe JL, Whitworth CE. Two-year outcome in renal allograft recipients comparing neoral-led with tacrolimus-led therapy. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1663-5. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)02971-8.

Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, Shidban H, Waid TH, Preston D, et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial. *Kidney Int*. 2011;79(8):897-907. DOI: 10.1038/ki.2010.492.

Welberry Smith MP, Cherukuri A, Newstead CG, Lewington AJ, Ahmad N, Menon K, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation permits safe steroid avoidance with tacrolimus monotherapy: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2013;96(12):1082-8. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182a64db9.

Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Pochinco D, Birk PE, Ho J, et al. Rates and determinants of progression to graft failure in kidney allograft recipients with de novo donor-specific antibody. *Am J Transplant*. 2015;15(11):2921-30. DOI: 10.1111/ajt.13347.

Williams AM, Barrett M, Smith AR, Kathawate RG, Woodside KJ, Sung RS. Variable benefits of antibody induction by kidney allograft type. *Journal of Surgical Research*. 2020;248:69-81.

DOI: 10.1016/j.jss.2019.11.015.

Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, Santos-Nunez E, Steggar C, Galliford J, et al. De novo DQ donor-specific antibodies are associated with a significant risk of antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy. *Transplantation*. 2012;94(2):172-7. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182543950.

Willoughby LM, Schnitzler MA, Brennan DC, Pinsky BW, Dzebisashvili N, Buchanan PM, et al. Early outcomes of thymoglobulin and basiliximab induction in kidney transplantation: application of statistical approaches to reduce bias in observational comparisons. *Transplantation*. 2009;87(10):1520-9. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a484d7.

Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, Illner WD, Arbogast H, Graeb C, et al. The janus face of immunosuppression - de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int*. 2007;71(12):1271-8. DOI: 10.1038/sj.ki.5002154.

Wlodarczyk Z, Walaszewski J, Perner F, Vitko S, Ostrowski M, Bachleda P, et al. Steroid withdrawal at 3 months after kidney transplantation: a comparison of two tacrolimus-based regimens. *Transpl Int*. 2005;18(2):157-62. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2004.00011.x.

Woodle ES, Alloway RR, Buell JF, Alexander JW, Munda R, Roy-Chaudhury P, et al. Multivariate analysis of risk factors for acute rejection in early corticosteroid cessation regimens under modern immunosuppression. *Am J Transplant*. 2005;5(11):2740-4. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01090.x.

Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P. 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(4):564-77. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318187d1da.

Woodle ES, Vincenti F, Lorber MI, Gritsch HA, Hricik D, Washburn K, et al. A multicenter pilot study of early (4-day) steroid cessation in renal transplant recipients under simulect, tacrolimus and sirolimus. *Am J Transplant*. 2005;5(1):157-66. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00655.x.

Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess*. 2005;9(21):1-179, iii-iv. DOI: 10.3310/hta9210.

Wu JY, Chen JH, Wang YM, He Q, Wu DB. Improved clinical outcomes in Chinese renal allograft recipients receiving lower dose immunosuppressants. *Transplantation*. 2004;78(5):713-8. DOI: 10.1097/01.TP.0000130969.00300.6D.

Wu MJ, Shu KH, Cheng CH, Chen CH, Lian JD. MMF-based regimen in maintenance therapy after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2000;32(7):1748-50. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)01392-0.

Yoshida K, Endo T, Saito T, Iwamura M, Ikeda M, Kamata K, et al. Factors contributing to long graft survival in non-heart-beating cadaveric renal transplantation in Japan: a single-center study at Kitasato University. *Clin Transplant*. 2002;16(6):397-404. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2002.02044.x.

Yoshimura N, Ushigome H, Akioka K, Nobori S, Suzuki T, Sakai K, et al. The beneficial effect of high-dose mizoribine combined with cyclosporine, basiliximab, and corticosteroids on CMV infection in renal transplant recipients. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2013;17(1):127-33. DOI: 10.1007/s10157-012-0669-4.

Yu X, Zhang B, Xing C, Sun B, Liu M, Zhang W, et al. Different effect of cyclosporine and tacrolimus on renal expression of P-glycoprotein in human kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(10):3455-9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.06.089.

Zahir N, Mousa D, Al Taweel A, Ashraf A, Fahim A, Taqi K, et al. Prospective nonrandomized study with early steroid withdrawal (Day 5) postrenal transplant in low immunological risk patients: a single-center experience at prince sultan military medical city Riyadh. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2019;30(6):1398-406. DOI: 10.4103/1319-2442.275484.

Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvatierra O, Sarwal MM. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(12):2607-17. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02411.x.

Zeicher D, Bach C, Staudner C, Boger CA, Bergler T, Banas B, et al. Characteristics of donor-specific anti-HLA antibodies and outcome in renal transplant patients treated with a standardized induction regimen. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(4):730-7. DOI: 10.1093/ndt/gfw445.

Zeng X, El-Amm JM, Doshi MD, Singh A, Morawski K, Cincotta E, et al. Intermediate-term outcomes with early steroid withdrawal in African-American renal transplant recipients undergoing surveillance biopsy. *Surgery*. 2007;142(4):538-44; discussion 44-5. DOI: 10.1016/j.surg.2007.07.006.

Zhang PL, Malek SK, Prichard JW, Lin F, Yahya TM, Schwartzman MS, et al. Acute cellular rejection predominated by monocytes is a severe form of rejection in human renal recipients with or without Campath-1H (alemtuzumab) induction therapy. *Am J Transplant*. 2005;5(3):604-7. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00712.x.

Zhao YJ, Wen JQ, Cheng K, Ming YZ, She XG, Liu H, et al. Late, severe, noninfectious diarrhea after renal transplantation: high-risk factors, therapy, and prognosis. *Transplant Proc*. 2013;45(6):2226-32. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.02.131.

Zhou H, Lin J, Chen S, Ma L, Qiu Z, Chen W, et al. Use of the ImmuKnow assay to evaluate the effect of alemtuzumab-depleting induction therapy on cell-mediated immune function after renal transplantation. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(2):304-9. DOI: 10.1007/s10157-012-0688-1.

Zhu L, Lee PC, Everly MJ, Terasaki PI. Detailed examination of HLA antibody development on renal allograft failure and function. *Clin Transpl*. 2008:171-87.

Zhu Y, Zhang L, Min Z, He C. The thirty-six year experience in kidney transplantation at Changzheng Hospital. *Clin Transpl*. 2014:77-81.

7.6.4 Ineligible Intervention (24 Studies)

Billing H, Giese T, Sommerer C, Zeier M, Feneberg R, Meuer S, et al. Pharmacodynamic monitoring of cyclosporine A by NFAT-regulated gene expression and the relationship with infectious complications in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2010;14(7):844-51. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01354.x.

Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry--2000. *Clin Transpl*. 2000:1-18.

Charnaya O, Tuchman S, Moudgil A. Results of early treatment for de novo donor-specific antibodies in pediatric kidney transplant recipients in a cross-sectional and longitudinal cohort. *Pediatr Transplant*. 2018;22(2):03. DOI: 10.1111/petr.13108.

Comoli P, Cioni M, Ray B, Tagliamacco A, Innocente A, Caridi G, et al. Anti-glutathione S-transferase theta 1 antibodies correlate with graft loss in non-sensitized pediatric kidney recipients. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1035400. DOI: 10.3389/fmed.2022.1035400.

Comoli P, Cioni M, Tagliamacco A, Quartuccio G, Innocente A, Fontana I, et al. Acquisition of C3D-binding activity by de novo donor-specific HLA antibodies correlates with graft loss in nonsensitized pediatric kidney recipients. *Am J Transplant*. 2016;16(7):2106-16. DOI: 10.1111/ajt.13700.

Engen RM, Park GE, Schumacher CS, Gimferrer I, Warner P, Finn LS, et al. Donor-specific antibody surveillance and graft outcomes in pediatric kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2018;102(12):2072-9. DOI: 10.1097/TP.0000000000002310.

Fichtner A, Susal C, Hocker B, Rieger S, Waldherr R, Westhoff JH, et al. Association of C1q-fixing DSA with late graft failure in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(7):1157-66. DOI: 10.1007/s00467-016-3322-8.

Filler G, Neuschulz I, Vollmer I, Amendt P, Hoher B. Tacrolimus reversibly reduces insulin secretion in paediatric renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(6):867-71. DOI: 10.1093/ndt/15.6.867.

Ginevri F, Nocera A, Comoli P, Innocente A, Cioni M, Parodi A, et al. Posttransplant de novo donor-specific hla antibodies identify pediatric kidney recipients at risk for late antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2012;12(12):3355-62. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04251.x.

Hayes W, Boyle S, Carroll A, Bockenbauer D, Marks SD. Hypomagnesemia and increased

risk of new-onset diabetes mellitus after transplantation in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(5):879-84. DOI: 10.1007/s00467-016-3571-6.

Hu MY, Shang WJ, Feng YH, Zhu KL, Zhang LY, Wang ZG, et al. Effect of glucocorticoids withdrawal on growth curve after pediatric renal transplantation. *Journal of Clinical Pediatric Surgery*. 2022;21(5):415-9. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202203055-004.

Kaya Aksoy G, Comak E, Koyun M, Akbas H, Akkaya B, Aydinli B, et al. Tacrolimus variability: a cause of donor-specific anti-HLA antibody formation in children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;44(4):539-48. DOI: 10.1007/s13318-019-00544-0.

Kim JJ, Shaw O, Martin C, Michaelides G, Balasubramaniam R, Sebire NJ, et al. Clinical risk stratification of paediatric renal transplant recipients using C1q and C3d fixing of de novo donor-specific antibodies. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(1):167-74. DOI: 10.1007/s00467-017-3772-7.

Larkins NG, Wong G, Alexander SI, McDonald S, Prestidge C, Francis A, et al. Survival and transplant outcomes among young children requiring kidney replacement therapy. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(8):2443-52. DOI: 10.1007/s00467-021-04945-9.

Mosca M, Bacchetta J, Chamouard V, Rascle P, Dubois V, Paul S, et al. IVIg therapy in the management of BK virus infections in pediatric kidney transplant patients. *Arch Pediatr*. 2023;30(3):165-71. DOI: 10.1016/j.arcped.2023.01.005.

Mumford L, Maxwell H, Ahmad N, Marks SD, Tizard J. The impact of changing practice on improved outcomes of paediatric renal transplantation in the United Kingdom: a 25 years review. *Transpl Int*. 2019;32(7):751-61. DOI: 10.1111/tri.13418.

Pape L, Ahlenstiel T, Ehrich JHH, Offner G. Reversal of loss of glomerular filtration rate in children with transplant nephropathy after switch to everolimus and low-dose cyclosporine A. *Pediatr Transplant*. 2007;11(3):291-5. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2006.00651.x.

Strommen AM, Moss MC, Goebel J, Bock M. Donor-specific antibodies in a pediatric kidney transplant population-Prevalence and association with antiproliferative drug dosing. *Pediatr Transplant*. 2019;23(6):e13511. DOI: 10.1111/petr.13511.

Susal C, Opelz G. Predictive power of ELISA-detected anti-HLA class I antibodies in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1730-1. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)02660-9.

Tangeraas T, Bjerre A, Lien B, Kyte A, Monn E, Cvancarova M, et al. Long-term outcome of pediatric renal transplantation: the norwegian experience in three eras 1970-2006. *Pediatr Transplant*. 2008;12(7):762-8. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2007.00896.x.

ter Meulen CG, van Riemsdijk I, Hené RJ, Christiaans MH, Borm GF, Corstens FH, et al. No important influence of limited steroid exposure on bone mass during the first year after renal

transplantation: a prospective, randomized, multicenter study. *Transplantation*. 2004;78(1):101-6. DOI: 10.1097/01.tp.0000133513.29923.44.

Vergheze PS, Smith JM, McDonald RA, Schwartz SM, Nelson KA, Warner PR. Impaired graft survival in pediatric renal transplant recipients with donor-specific antibodies detected by solid-phase assays. *Pediatr Transplant*. 2010;14(6):730-4. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2009.01281.x.

Villagra JC, Cano FS, Delucchi AB, Rodríguez ES. Alternate-day steroids in paediatric renal transplantation. *Revista Chilena de Pediatría*. 2001;72(5):416-24.

Zhu Y, Chen J, Zhang Y, Wang X, Wang J. Immunosuppressive agents for frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis. *Front*. 2024;15. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1310032.

7.6.5 Ineligible Comparison (34 Studies)

Acott PD, Lawen JG, Crocker JF. Third dose of basiliximab in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36(9):2628-31. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.09.081.

Adams J, Güdemann C, Möhring K, Mehls O, Wiesel M. Renal transplantation in children with malformations of the urinary tract. *Transplant Proc*. 2002;34(2):726-7. DOI: 10.1016/S0041-1345(02)02625-8.

Amesty MV, García-Vaz C, Espinosa L, Martínez-Urrutia MJ, López-Pereira P. Long-term renal transplant outcome in patients with posterior urethral valves. Prognostic factors related to bladder dysfunction management. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9. DOI: 10.3389/fped.2021.646923.

Baum MA, Stablein DM, Panzarino VM, Tejani A, Harmon WE, Alexander SR. Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2001;59(1):328-33. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00494.x.

Bruel A, Allain-Launay E, Humbert J, Ryckewaert A, Champion G, Moreau A, et al. Early protocol biopsies in pediatric renal transplantation: interest for the adaptation of immunosuppression. *Pediatr Transplant*. 2014;18(2):142-9. DOI: 10.1111/petr.12197.

Cransberg K, van Gool JD, Davin C, de Jong CJ, Darby M, Boendermaker ME, et al. Pediatric renal transplantation in the Netherlands. *Pediatr Transplant*. 2000;4(1):72-81. DOI: 10.1034/j.1399-3046.2000.00079.x.

Demirok A, Ranzijn C, Lardy J, Florquin S, Bouts A. Evaluation of the current post-transplantation human leukocyte antigen antibody screening in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2019;23(2):e13338. DOI: 10.1111/petr.13338.

Duzova A, Aki T, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, et al. Triple

immunosuppression with tacrolimus in pediatric renal transplantation: single-center experience. *Transplant Proc.* 2008;40(1):132-4. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.11.022.

Ellis D, Shapiro R, Moritz M, Vats A, Basu A, Tan H, et al. Renal transplantation in children managed with lymphocyte depleting agents and low-dose maintenance tacrolimus monotherapy. *Transplantation.* 2007;83(12):1563-70. DOI: 10.1097/01.tp.0000266576.01935.ea.

Enden K, Tainio J, Nikkila A, Helanterä I, Nordin A, Pakarinen MP, et al. Cancer morbidity and mortality after pediatric solid organ transplantation—a nationwide register study. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(9):1719-28. DOI: 10.1007/s00467-020-04546-y.

Ferrareso M, Ghio L, Edefonti A, Vigano S, Boschiero L, Berardinelli L. C0 or C2 driven cyclosporine monitoring in long-term pediatric kidney transplant recipients: is there any threat for chronic rejection development? *Pediatr Transplant.* 2005;9(3):328-31. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00317.x.

Gold A, Tönshoff B, Döhler B, Süsal C. Association of graft survival with tacrolimus exposure and late intra-patient tacrolimus variability in pediatric and young adult renal transplant recipients—an international CTS registry analysis. *Transpl Int.* 2020;33(12):1681-92. DOI: 10.1111/tri.13726.

Gonzalez D, Garcia CD, Azocar M, Waller S, Alonso A, Ariceta G, et al. Growth of kidney-transplanted pediatric patients treated with sirolimus. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(6):961-6. DOI: 10.1007/s00467-011-1811-3.

Grenda R, Prokurat S, Ciechanowicz A, Piatosa B, Kalicinski P. Evaluation of the genetic background of standard-immunosuppressant-related toxicity in a cohort of 200 paediatric renal allograft recipients—a retrospective study. *Ann Transplant.* 2009;14(3):18-24.

Hamiwka LA, Burns A, Bell L. Prednisone withdrawal in pediatric kidney transplant recipients on tacrolimus-based immunosuppression: four-year data. *Pediatr Transplant.* 2006;10(3):337-44. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00476.x.

Hoffmann AJ, Gibson IW, Ho J, Nickerson P, Rush D, Sharma A, et al. Early surveillance biopsy utilization and management of pediatric renal allograft acute T cell-mediated rejection in Canadian centers: Observations from the PROBE multicenter cohort study. *Pediatr Transplant.* 2021;25(2):e13870. DOI: 10.1111/petr.13870.

Hymes LC, Warshaw BL. Linear growth in pediatric renal transplant recipients receiving sirolimus. *Pediatr Transplant.* 2011;15(6):570-2. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2011.01574.x.

Jarasvaraparn C, Choudhury S, Rusch C, Nadler M, Liss KHH, Stoll J, et al. Characteristics, risk factors, and outcomes of neutropenia after liver or kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2022;26(1):e14131. DOI: 10.1111/petr.14131.

Khwaja K, Humar A, Najarian JS. Kidney transplants for children under 1 year of age - a single-center experience. *Pediatr Transplant.* 2003;7(3):163-7. DOI: 10.1034/j.1399-3046.2003.00013.x.

McDonald R, Ho PL, Stablein DM, Tejani A. Rejection profile of recent pediatric renal transplant recipients compared with historical controls: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Transplant.* 2001;1(1):55-60. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2001.010111.x.

Ojogho O, Sahney S, Cutler D, Baron PW, Abdelhalim FM, Hasan SM, et al. Mycophenolate mofetil without antibody induction in cadaver vs. living donor pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2003;7(2):137-41. DOI: 10.1034/j.1399-3046.2003.00035.x.

Papachristou F, Stabouli S, Printza N, Mitsioni A, Stefanidis C, Miserlis G, et al. Long-term outcome of pediatric kidney transplantation: a single-center experience from Greece. *Pediatr Transplant.* 2016;20(4):500-6. DOI: 10.1111/petr.12700.

Sapir-Pichhadze R, Laprise C, Beauchamp ME, Kaouache M, Zhang X, Della Vecchia A, et al. Immunosuppression and cancer risk in kidney transplant recipients: a retrospective cohort study. *Int J Cancer.* 2024;154(12):2043-53. DOI: 10.1002/ijc.34875.

Satterwhite T, Chua MS, Hsieh SC, Chang S, Scandling J, Salvatierra O, et al. Increased expression of cytotoxic effector molecules: different interpretations for steroid-based and steroid-free immunosuppression. *Pediatr Transplant.* 2003;7(1):53-8. DOI: 10.1034/j.1399-3046.2003.02053.x.

Sert I, Yavascan Ö, Tugmen C, Kara OD, Kilinc S, Dogan SM, et al. A retrospective analysis of long-term graft survival in 61 pediatric renal transplant recipients: a single-center experience. *Ann Transplant.* 2013;18(1):497-504. DOI: 10.12659/AOT.889117.

Smith JM, Stablein D, Singh A, Harmon W, McDonald RA. Decreased risk of renal allograft thrombosis associated with interleukin-2 receptor antagonists: a report of the NAPRTCS. *Am J Transplant.* 2006;6(3):585-8. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01213.x.

Tourlamain G, Keijzer-Veen M, Bouts A, Cransberg K, de Jong H, De Pauw R, et al. Early corticosteroid withdrawal is associated with improved adult height in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(1):279-89. DOI: 10.1007/s00467-022-05581-7.

Trompeter R, Fitzpatrick M, Hutchinson C, Johnston A. Longitudinal evaluation of the pharmacokinetics of cyclosporin microemulsion (Neoral) in pediatric renal transplant recipients and assessment of C2 level as a marker for absorption. *Pediatr Transplant.* 2003;7(4):282-8. DOI: 10.1034/j.1399-3046.2003.00077.x.

van Gelder T, Tedesco Silva H, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Arns W, et al. Renal transplant patients at high risk of acute rejection benefit from adequate exposure to mycophenolic acid. *Transplantation.* 2010;89(5):595-9. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181ca7d84.

Vester U, Kranz B, Wehr S, Boger R, Hoyer PF. Everolimus (Certican) in combination with neoral in pediatric renal transplant recipients: interim analysis after 3 months. *Transplant Proc.* 2002;34(6):2209-10. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)03204-9.

Wittenhagen P, Thiesson HC, Baudier F, Pedersen EB, Neland M. Long-term experience of steroid-free pediatric renal transplantation: effects on graft function, body mass index, and longitudinal growth. *Pediatr Transplant.* 2014;18(1):35-41. DOI: 10.1111/petr.12186.

Yamada A, Tashiro A, Hiraiwa T, Komatsu T, Kinukawa T, Ueda N. Long-term outcome of pediatric renal transplantation: a single center study in Japan. *Pediatr Transplant.* 2014;18(5):453-62. DOI: 10.1111/petr.12299.

Zamora I, Berbel O, Simon J, Sanahuja MJ. [Anti-CD25 monoclonal antibody against polyclonal antibodies in pediatric renal transplantation]. *Nefrologia.* 2002;22(1):66-70.

Zhao W, Fakhoury M, Baudouin V, Maisin A, Deschenes G, Jacqz-Aigrain E. Limited sampling strategy for estimating individual exposure of tacrolimus in pediatric kidney transplant patients. *Ther Drug Monit.* 2011;33(6):681-7. DOI: 10.1097/FTD.0b013e318235d067.

7.6.6 Ineligible Outcome (20 Studies)

Brophy PD, Thomas SE, McBryde KD, Bunchman TE. Comparison of polyclonal induction agents in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2001;5(3):174-8. DOI: 10.1034/j.1399-3046.2001.00054.x.

Crowson CN, Reed RD, Shelton BA, MacLennan PA, Locke JE. Lymphocyte-depleting induction therapy lowers the risk of acute rejection in African American pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2017;21(1). DOI: 10.1111/petr.12823.

Filler G. Abbreviated mycophenolic acid AUC from C0, C1, C2, and C4 is preferable in children after renal transplantation on mycophenolate mofetil and tacrolimus therapy. *Transpl Int.* 2004;17(3):120-5. DOI: 10.1007/s00147-003-0678-z.

Forster J, Ahlenstiel-Grunow T, Zapf A, Mynarek M, Pape L. Pubertal development in pediatric kidney transplant patients receiving mammalian target of rapamycin inhibitors or conventional immunosuppression. *Transplantation.* 2016;100(11):2461-70. DOI: 10.1097/TP.0000000000001037.

Gonzalez E, Ettenger R, Rianthavorn P, Tsai E, Malekzadeh M. Preemptive plasmapheresis and recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2011;15(5):495-501. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2011.01478.x.

Goriainov VA, Kaabak MM, Shishlo LA, Marchenko AL. [Phenomenon of synergism of immunodepressive drugs (addition of campath to the protocol of immunodepression)]. *Ter Arkh.* 2009;81(8):78-80.

Hocker B, Weber LT, John U, Drube J, Fehrenbach H, Klaus G, et al. Steroid withdrawal improves blood pressure control and nocturnal dipping in pediatric renal transplant recipients: analysis of a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(2):341-8. DOI: 10.1007/s00467-018-4069-1.

Irtan S, Azougagh S, Monchaud C, Popon M, Baudouin V, Jacqz-Aigrain E. Comparison of high-performance liquid chromatography and enzyme-multiplied immunoassay technique to monitor mycophenolic acid in paediatric renal recipients. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(10):1859-65. DOI: 10.1007/s00467-008-0877-z.

Lau KK, Tancredi DJ, Perez RV, Butani L. Unusual pattern of dyslipidemia in children receiving steroid minimization immunosuppression after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(8):1506-12. DOI: 10.2215/CJN.08431109.

Lee MN, Butani L. Improved pharmacokinetic monitoring of tacrolimus exposure after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2007;11(4):388-93. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2006.00618.x.

Maduram A, John E, Hidalgo G, Bottke R, Fornell L, Oberholzer J, et al. Metabolic syndrome in pediatric renal transplant recipients: Comparing early discontinuation of steroids vs. steroid group. *Pediatr Transplant*. 2010;14(3):351-7. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2009.01243.x.

Nagarajan S, Mansfield E, Hsieh S, Liu R, Hsieh F, Li L, et al. Transplant reno-vascular stenoses associated with early erythropoietin use. *Clin Transplant*. 2007;21(5):597-608. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2007.00694.x.

Noorbakhsh S, Rahimzadeh N, Hosseini R, Otookesh H, Ehsanpoor F, Aminpour Y. Early postoperative kidney transplant complications related to immunomodulator regimen in pediatric recipients. *Exp Clin Transplant*. 2022;20(7):663-7. DOI: 10.6002/ect.2021.0363.

Prokai A, Fekete A, Kis E, Reusz GS, Sallay P, Korner A, et al. Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008;12(6):643-9. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2007.00862.x.

Renton KW, Crocker JF, McLellan H, Acott PD. A comparison of the pharmacokinetics of tacrolimus and microemulsified cyclosporin in paediatric renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(6):421-6. DOI: 10.1007/s00228-004-0773-9.

Schachter AD, Benfield MR, Wyatt RJ, Grimm PC, Fennell RS, Herrin JT, et al. Sirolimus pharmacokinetics in pediatric renal transplant recipients receiving calcineurin inhibitor co-therapy. *Pediatr Transplant*. 2006;10(8):914-9. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2006.00541.x.

Sobiak J, Resztak M. A systematic review of multiple linear regression-based limited sampling strategies for mycophenolic acid area under the concentration-time curve estimation. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2021;46(6):721-42. DOI: 10.1007/s13318-021-00713-0.

Sparta G, Kemper MJ, Neuhaus TJ. Hyperuricemia and gout following pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(12):1884-8. DOI: 10.1007/s00467-006-0257-5.

Stapenhorst L, Sassen R, Beck B, Laube N, Hesse A, Hoppe B. Hypocitraturia as a risk factor for nephrocalcinosis after kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(5):652-6. DOI: 10.1007/s00467-005-1831-y.

Yang S, Wu Z, Wu W, Lin W, Xu T, Cai J, et al. Characteristics of long-term immunosuppressive therapy in Chinese pediatric renal transplant patients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2009;41(10):4169-71. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.08.081.

7.6.7 Fulltext not retrieveable (8 Studies)

Ettenger R, Boger R, Hoyer P, Lemire J, Webb N, Wehr S. Certican in combination with neoral in pediatric de novo renal transplant patients: interim analysis at 3 months demonstrated no occurrence of biopsy-proven acute rejection, graft loss, or death. *A transplant odyssey; 2001 aug 20-23; istanbul, turkey.* 2001.

Filler G. Randomized trial of tacrolimus therapy vs. microemulsified cyclosporin in kidney transplantation. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2001;16(8):C55.

Guo J, Miao SZ, Qu QS, Chen GY, Sun JJ. Correlation between anti-donor-specific antibodies and acute rejection after renal transplantation. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research.* 2009;13(18):3417-20. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2009.18.003.

Huang HF, Wu JY, Shou ZF, Zhang JG, Cheng XJ, Liu GJ, et al. [Clinical study of single-dose of recombinant humanized anti-CD3 monoclonal antibody injection in kidney transplant recipients]. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih.* 2011;91(8):516-9.

Lu JY, Zhang M, Lin JA, Chen HR, Li YJ, Gao X, et al. [A control study of steroid withdrawal protection strategy after kidney transplantation in children]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2023;61(9):799-804. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230212-00097.

Nishikido M, Kanetake H. Immunosuppressive therapy in renal transplantation. *Nishinihon Journal of Urology.* 2005;67(2):65-72.

Watson AR, Filler G, Webb NJ. Randomised, multicentre european trial of tacrolimus vs microemulsified cyclosporin in paediatric renal transplantation: the 1-year results. *Xixth international congress of the transplantation society; 2002 aug 25-30; miami, FL.* 2002.

Zhang LY, Yao XF, Xue Q, Fan YH. Effective evaluation of mizoribine in the early period after renal transplantation. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research.* 2007;11(16):3134-5.

7.6.8 Duplicate (1 Study)

Filler G. One-year GFR predicts graft survival in paediatric renal recipients: a randomised trial of tacrolimus vs. cyclosporin microemulsion. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2002;17(9):C56-C7.

7.7 Liste der ausgeschlossenen Studien und Ausschlussgründe der zusätzlichen Suche: Erwachsene für KQ5 (61 Studien)

7.7.1 Ineligible Study Design (10 Studies)

Alfonso J, Gralla J, Klem P, Chan L, Wiseman AC, Cooper JE. High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy for Donor Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients with Acute and Chronic Graft Dysfunction: Updates on Previously Reported Cohorts. *Clin Transpl.* 2014;161-70. DOI: .

Beland MA, Lapointe I, Noel R, Cote I, Wagner E, Riopel J, et al. Higher calcineurin inhibitor levels predict better kidney graft survival in patients with de novo donor-specific anti-HLA antibodies: a cohort study. *Transpl Int.* 2017;30(5):502-9. DOI: 10.1111/tri.12934

Bhalla A, Alachkar N, Alasfar S. Complement-Based Therapy in the Management of Antibody-Mediated Rejection. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2020;27(2):138-48. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.12.002

Cicciarelli J, Shah T, Koss M, Houston K, Narahghi R. Renal graft loss in recipients with at least one year of function and donor specific antibody (DSA). *Clin Transpl.* 2006:539-40. DOI: .

Cooper JE, Gralla J, Adebiyi O, Wiseman AC, Chan L. Donor specific antibodies before and after kidney transplant: the University of Colorado Experience. *Clin Transpl.* 2013:407-12. DOI: .

Crespo M, Zarraga S, Alonso A, Beneyto I, Diaz Corte C, Fernandez Rodriguez AM, et al. Monitoring of Donor-specific Anti-HLA Antibodies and Management of Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients: An Evidence-based Expert Paper. *Transplantation.* 2020;104(8 Suppl 2):S1-S12. DOI: 10.1097/TP.0000000000003270

Ejaz NS, Alloway RR, Halleck F, Durr M, Budde K, Woodle ES. Review of bortezomib treatment of antibody-mediated rejection in renal transplantation. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(17):2401-18. DOI: 10.1089/ars.2014.5892

Filippone EJ, Farber JL. The Problem of Subclinical Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2021;105(6):1176-87. DOI: 10.1097/TP.0000000000003543

Kerman RH, Katz SM, Van Buren CT, Ruth J, McKissick E, Rasmussen S, et al. Posttransplant immune monitoring of anti-HLA antibody. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):402. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)02066-2

Manitpisitkul W, Wilson NS, Philosophe B, Cooper M, Drachenberg C, Kukuruga D, et al. Rescue therapy for acute antibody mediated rejection with a proteasome inhibitor after kidney transplantation. *Clin Transpl.* 2010:421-8. DOI: .

7.7.2 Ineligible Document Type (1 Studies)

Aikawa A, Saito K, Takahashi K. Trends in ABO-incompatible kidney transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2015;13 Suppl 1:18-22. DOI: .

7.7.3 Ineligible Study Population (40 Studies)

Ahmadi F, Dashti-Khavidaki S, Khatami MR, Gatmiri M, Ahmadi F, Mahdavi-Mazdeh M, et al. Comparing Plasmapheresis plus IVIg with Plasmapheresis plus IVIg plus Rituximab on the Management of Suspicious Antibody-Mediated Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients. *Int*. 2019;10(3):127-36. DOI: .

Ahmadi F, Dashti-Khavidaki S, Khatami MR, Lessan-Pezeshki M, Khalili H, Khosravi M. Rituximab-Related Late-Onset Neutropenia in Kidney Transplant Recipients Treated for Antibody-Mediated Acute Rejection. *Exp Clin Transplant*. 2017;15(4):414-9. DOI: 10.6002/ect.2016.0027

Ay N, Alp V, Kaya Ş. Posttransplant de novo donor specific HLA antibody monitoring and clinical outcomes: A single-center experience. *European Research Journal*. 2021;7(3):304-11. DOI: 10.18621/eurj.732625

Chiu HF, Wen MC, Wu MJ, Chen CH, Yu TM, Chuang YW, et al. Treatment of chronic active antibody-mediated rejection in renal transplant recipients - a single center retrospective study. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):6. DOI: 10.1186/s12882-019-1672-8

Chung BH, Kim Y, Jeong HS, Hong YA, Choi BS, Park CW, et al. Clinical outcome in patients with chronic antibody-mediated rejection treated with and without rituximab and intravenous immunoglobulin combination therapy. *Transpl Immunol*. 2014;31(3):140-4. DOI: 10.1016/j.trim.2014.08.005

Eskandary F, Regele H, Baumann L, Bond G, Kozakowski N, Wahrmann M, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2018;29(2):591-605. DOI: 10.1681/ASN.2017070818

Furmanczyk-Zawiska A, Urbanowicz A, Perkowska-Ptasinska A, Baczkowska T, Sadowska A, Nazarewski S, et al. Human Pooled Immunoglobulin as Treatment of Active Antibody-Mediated Rejection of Transplanted Kidney. *Transplant Proc*. 2016;48(5):1446-50. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.02.054

Gheith O, Al-Otaibi T, Halim MA, Mahmoud T, Nair P, Monem MA, et al. Early Versus Late Acute Antibody-Mediated Rejection Among Renal Transplant Recipients in Terms of Response to Rituximab Therapy: A Single Center Experience. *Exp Clin Transplant*. 2017;15(Suppl 1):150-5. DOI: 10.6002/ect.mesot2016.P32

Halleck F, Bohmig GA, Couzi L, Rostaing L, Einecke G, Lefaucheur C, et al. A Randomized Trial Comparing Imlifidase to Plasmapheresis in Kidney Transplant Recipients With Antibody-Mediated Rejection. *Clin Transplant*. 2024;38(7):e15383. DOI: 10.1111/ctr.15383

Hart A, Singh D, Brown SJ, Wang JH, Kasiske BL. Incidence, risk factors, treatment, and consequences of antibody-mediated kidney transplant rejection: A systematic review. *Clin Transplant*. 2021;35(7):e14320. DOI: 10.1111/ctr.14320

Heo S, Park Y, Lee N, Kim Y, Kim YN, Shin HS, et al. Lack of Efficacy and Safety of Eculizumab for Treatment of Antibody-Mediated Rejection Following Renal Transplantation. *Transplant Proc*. 2022;54(8):2117-24. DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.08.008

Jordan SC, Ammerman N, Choi J, Huang E, Najjar R, Peng A, et al. Evaluation of Clazakizumab (Anti-Interleukin-6) in Patients With Treatment-Resistant Chronic Active Antibody-Mediated Rejection of Kidney Allografts. *KI Rep*. 2022;7(4):720-31. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.01.1074

Kanodia KV, Vanikar AV, Trivedi HL. Study of acute antibody-mediated rejection in renal allograft biopsies. *Transplant Proc*. 2008;40(4):1099-103. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.03.112

Kimball PM, McDougan FA, King A. Effects of Two Preemptive Post-transplant Desensitization Regimens Upon Renal Allograft Survival and DSA Elaboration. *Clin Transpl*. 2014:197-203. DOI: .

Kolonko A, Slabiak-Blaz N, Karkoszka H, Wiecek A, Piecha G. The Preliminary Results of Bortezomib Used as A Primary Treatment for An Early Acute Antibody-Mediated Rejection after Kidney Transplantation-A Single-Center Case Series. *J*. 2020;9(2):15. DOI: 10.3390/jcm9020529

Lachmann N, Duerr M, Schonemann C, Prus A, Budde K, Waiser J. Treatment of Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Improving Step by Step. *Journal of Immunological Research*. 2017;2017:6872046. DOI: 10.1155/2017/6872046

Lee CY, Lin WC, Wu MS, Yang CY, Yeh CC, Tsai MK. Repeated cycles of high-dose intravenous immunoglobulin and plasmapheresis for treatment of late antibody-mediated rejection of renal transplants. *J Formos Med Assoc*. 2016;115(10):845-52. DOI: 10.1016/j.jfma.2016.07.007

Lefaucheur C, Viglietti D, Hidalgo LG, Ratner LE, Bagnasco SM, Batal I, et al. Complement-Activating Anti-HLA Antibodies in Kidney Transplantation: Allograft Gene Expression Profiling and Response to Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(2):620-35. DOI: 10.1681/ASN.2017050589

Lehrich RW, Rocha PN, Reinsmoen N, Greenberg A, Butterly DW, Howell DN, et al. Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in

renal allograft transplantation. Hum Immunol. 2005;66(4):350-8. DOI: 10.1016/j.humimm.2005.01.028

Lubetzky M, Auli MJ, Walker J, Leeser D, Kapur S, Hartono C, et al. Reduction in proteinuria with bortezomib based therapy for antibody mediated rejection. Clin Transpl. 2010;437-40. DOI: .

Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody-mediated renal transplant rejection. Transplant Rev (Philadelphia). 2017;31(2):87-95. DOI: 10.1016/j.trre.2017.01.002

Montgomery RA, Orandi BJ, Racusen L, Jackson AM, Garonzik-Wang JM, Shah T, et al. Plasma-Derived C1 Esterase Inhibitor for Acute Antibody-Mediated Rejection Following Kidney Transplantation: Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study. Am J Transplant. 2016;16(12):3468-78. DOI: 10.1111/ajt.13871

Moreso F, Crespo M, Ruiz JC, Torres A, Gutierrez-Dalmau A, Osuna A, et al. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. Am J Transplant. 2018;18(4):927-35. DOI: 10.1111/ajt.14520

Mujtaba MA, Goggins W, Lobashevsky A, Sharfuddin AA, Yaqub MS, Mishler DP, et al. The strength of donor-specific antibody is a more reliable predictor of antibody-mediated rejection than flow cytometry crossmatch analysis in desensitized kidney recipients. Clin Transplant. 2011;25(1):E96-102. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01341.x

Nakamura T, Yoshimura N, Akioka K, Shirouzu T, Kawai S, Imanishi Y, et al. Clearance of Intra-graft Donor Specific Anti-HLA Antibodies in the Early Stage of Antibody-Mediated Rejection Following Rituximab and Apheresis Therapy in Renal Transplantation. Transplant Proc. 2019;51(5):1365-70. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.126

Parajuli S, Joachim E, Alagusundaramoorthy S, Blazel J, Aziz F, Garg N, et al. Subclinical Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: Treatment Outcomes. Transplantation. 2019;103(8):1722-9. DOI: 10.1097/TP.0000000000002566

Peng ZG, Tian J. Higher Serum Trough Levels of Tacrolimus Increase 5-Year Allograft Survival in Antibody Positive Renal Transplant Patients. Clin Transpl. 2014:209-14. DOI: .

Perrottet N, Fernandez-Ruiz M, Binet I, Dickenmann M, Dahdal S, Hadaya K, et al. Infectious complications and graft outcome following treatment of acute antibody-mediated rejection after kidney transplantation: A nationwide cohort study. PLoS ONE. 2021;16(4):e0250829. DOI: 10.1371/journal.pone.0250829

Rebellato LM, Parker K, Everly MJ, Briley KP, Kendrick W, Kendrick S, et al. Improved Long-Term Survival in Kidney Transplant Recipients with Donor-Specific HLA Antibodies After Mycophenolic Acid Escalation. Clin Transpl. 2014:137-42. DOI: .

Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation*. 2012;94(8):775-83. DOI: 10.1097/TP.0b013e31825d1587

Sautenet B, Blancho G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Transplantation*. 2016;100(2):391-9. DOI: 10.1097/TP.0000000000000958

Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Dean PG, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2405-13. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03757.x

Sureshkumar KK, Oti IU, Baroody SC, Hussain SM, Carpenter BJ, Nghiem DD, et al. Treatment of Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(5):1373-4. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.03.160

Touzot M, Couvrat-Desvergnès G, Castagnet S, Cesbron A, Renaudin K, Cantarovich D, et al. Differential modulation of donor-specific antibodies after B-cell depleting therapies to cure chronic antibody mediated rejection. *Transplantation*. 2015;99(1):63-8. DOI: 10.1097/TP.0000000000000285

Waiser J, Budde K, Schutz M, Liefeldt L, Rudolph B, Schonemann C, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(3):1246-51. DOI: 10.1093/ndt/gfr465

Waiser J, Klotsche J, Lachmann N, Wu K, Rudolph B, Halleck F, et al. Predictors of graft survival at diagnosis of antibody-mediated renal allograft rejection: a retrospective single-center cohort study. *Transpl Int*. 2020;33(2):149-60. DOI: 10.1111/tri.13525

Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2018;102(4):557-68. DOI: 10.1097/TP.0000000000002049

Yilmaz VT, Dandin O, Kisaoglu A, Avanaz A, Kamaci D, Toru HS, et al. Prognosis and Treatment for Active and Chronic Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplant Recipients; Single Center Experience. *Transplant Proc*. 2022;54(7):1809-15. DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.03.060

Zhang H, Fu Q, Zheng Y, Li J, Wang S, Deng R, et al. Effect of Early Immunosuppression Therapy on De Novo Anti-Human-Leukocyte-Antigen Antibody After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2018;50(8):2382-7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.03.043

Zhu D, Qi G, Tang Q, Li L, Yang C, Lin M, et al. Combination of Total Lymphoid Irradiation, Low-Dose IVIG and ATG as Rescue Therapy for Highly Sensitized and Antibody-Mediated Rejection Renal Transplant Recipients. *Clin Transpl*. 2014:215-21. DOI: .

7.7.4 Ineligible Intervention (5 Studies)

Akifova A, Budde K, Amann K, Buettner-Herold M, Choi M, Oellerich M, et al. Donor-derived cell-free DNA monitoring for early diagnosis of antibody-mediated rejection after kidney transplantation: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;29:29. DOI: 10.1093/ndt/gfae282

Al-Awadhi S, Raynaud M, Louis K, Bouquegneau A, Taupin JL, Aubert O, et al. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies in solid organ transplantation: systematic review, meta-analysis, and critical appraisal. *Front*. 2023;14. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1265796

Dieplinger G, Ditt V, Arns W, Huppertz A, Kisner T, Hellmich M, et al. Impact of de novo donor-specific HLA antibodies detected by Luminex solid-phase assay after transplantation in a group of 88 consecutive living-donor renal transplantations. *Transpl Int*. 2014;27(1):60-8. DOI: 10.1111/tri.12207

Gilbert A, Grafals M, Timofeeva O, Zaheer M, Karabala A, Rosen-Bronson S, et al. Pre-empting Antibody-Mediated Rejection: A Program of DSA Monitoring and Treatment Can Effectively Prevent Antibody Mediated Rejection. *Clin Transpl*. 2016;32:93-101. DOI: .

Sharma A, Lewis JR, Lim WH, Palmer S, Strippoli G, Chapman JR, et al. Renal transplant outcomes and de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(8):1472-80. DOI: 10.1093/ndt/gfy077

7.7.5 Ineligible Comparison (3 Studies)

Bertrand D, Gatault P, Jauregui M, Garrouste C, Sayegh J, Bouvier N, et al. Protocol Biopsies in Patients With Subclinical De Novo Donor-specific Antibodies After Kidney Transplantation: A Multicentric Study. *Transplantation*. 2020;104(8):1726-37. DOI: 10.1097/TP.0000000000003055

Chen Y, Li LY, Lou XY, Wang H, Zhang L, Zhu YH. Early Intervention in Living Kidney Transplantation Based on Dynamic Monitoring of Donor Specific Antibodies. *Clin Transpl*. 2014:205-8. DOI: .

Okada M, Tomosugi T, Futamura K, Hiramitsu T, Goto N, Narumi S, et al. Mid-Term Outcomes After Treatment for Antibody-Mediated Rejection by De Novo Donor-Specific HLA Antibody in Renal Transplant Recipients: Does Early Treatment Lead to Better Outcomes? *Transplant Proc*. 2020;52(10):3051-7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.06.022

7.7.6 Ineligible Outcome (2 Studies)

Everly MJ, Roberts M, Townsend R, Bray RA, Gebel HM. Comparison of de novo IgM and IgG anti-HLA DSAs between belatacept- and calcineurin-treated patients: An analysis of the

BENEFIT and BENEFIT-EXT trial cohorts. Am J Transplant. 2018;18(9):2305-13. DOI: 10.1111/ajt.14939

Kiberd BA, Miller A, Martin S, Tennankore KK. De Novo Donor-Specific Human Leukocyte Antigen Antibody Screening in Kidney Transplant Recipients After the First Year Posttransplantation: A Medical Decision Analysis. Am J Transplant. 2016;16(11):3212-9. DOI: 10.1111/ajt.13838

7.8 Liste der eingeschlossenen, aber nicht berücksichtigten Studien

7.8.1 Reports not considered for synthesis: Historic Control Cohort reporting no new outcomes (33 Studies)

Acott PD, Lawen J, Lee S, Crocker JF. Basiliximab versus ATG/ALG induction in pediatric renal transplants: comparison of herpes virus profile and rejection rates. *Transplant Proc.* 2001;33(7-8):3180-3. DOI: 10.1016/s0041-1345(01)02354-5.

Aoki Y, Hamasaki Y, Satoh H, Matsui Z, Muramatsu M, Hamada R, et al. Long-term outcomes of pediatric kidney transplantation: a single-center experience over the past 34 years in Japan. *Int J Urol.* 2020;27(2):172-8. DOI: 10.1111/iju.14160.

Berardinelli L, Raiteri M, Ghio L, Messa PG, Montagnino G. The role of immunosuppression in malignancies among 351 pediatric renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2010;42(4):1166-8. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.03.131.

Boussetta A, Jellouli M, Gargah T, Hajji M, Hedri H, Abderrahim E. Predictive factors of renal graft failure in Tunisian children and young adults: a retrospective study. *Tunis Med.* 2024;102(1):38-43. DOI: 10.62438/tunismed.v102i1.4328.

Chavers BM, Rheault MN, Gillingham KJ, Matas AJ. Graft loss due to recurrent disease in pediatric kidney transplant recipients on a rapid prednisone discontinuation protocol. *Pediatr Transplant.* 2012;16(7):704-10. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2012.01714.x.

Clark G, Walsh G, Deshpande P, Koffman G. Improved efficacy of basiliximab over antilymphocyte globulin induction therapy in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(7):1304-9. DOI: 10.1093/ndt/17.7.1304.

Cleper R, Ben Shalom E, Landau D, Weissman I, Krause I, Konen O, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in pediatric kidney-transplant recipients - a national study. *Pediatr Transplant.* 2012;16(6):619-26. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2012.01731.x.

Cransberg K, Bouts AH, Cornelissen EA, Lilien MR, Van Hoeck KJ, Hop WC, et al. Recovery of graft function in pediatric kidney transplantation is not affected by delayed introduction of cyclosporine. *Transplantation.* 2008;86(9):1199-205. DOI: 10.1097/TP.0b013e318187c3ad.

Custodio LFP, Martins SBS, Viana LA, Cristelli MP, Requiaio-Moura L, Chow CYZ, et al. Efficacy and safety of single-dose anti-thymocyte globulin versus basiliximab induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a retrospective comparative cohort study. *Pediatr Transplant.* 2024;28(3):e14713. DOI: 10.1111/petr.14713.

Delucchi A, Valenzuela M, Ferrario M, Lillo AM, Guerrero JL, Rodriguez E, et al. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant on newer immunosuppressive drugs. *Pediatr Transplant.* 2007;11(7):743-8. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2007.00735.x.

Ferraris JR, Ghezzi L, Waisman G, Krmar RT. Potential cardiovascular risk factors in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(1):119-25. DOI: 10.1007/s00467-005-2056-9.

Friedersdorff F, Banuelos-Marco B, Koch MT, Lachmann N, Bichmann A, Miller K, et al. Immunological risk factors in paediatric kidney transplantation. *Res.* 2021;13:87-95. DOI: 10.2147/RRU.S289853.

Gajardo M, Delucchi A, Perez D, Cancino JM, Galvez C, Ledezma X, et al. Long-term outcome of early steroid withdrawal in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2021;25(8):e14096. DOI: 10.1111/ptr.14096.

Greenstein S, Sloane J, Denny J, Prowse O, Harvey J, Feuerstein D, et al. Fifteen-year experience with pediatric renal transplantation at the Montefiore Medical Center. *Clin Transpl.* 2000:173-8.

Hubsch H, Montane B, Abitbol C, Chandar J, Shariatmadar S, Ciancio G, et al. Recurrent focal glomerulosclerosis in pediatric renal allografts: the Miami experience. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(2):210-6. DOI: 10.1007/s00467-004-1706-7.

Iorember FM, Patel HP, Ohana A, Hayes JR, Mahan JD, Baker PB, et al. Steroid avoidance using sirolimus and cyclosporine in pediatric renal transplantation: one year analysis. *Pediatr Transplant.* 2010;14(1):93-9. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2009.01135.x.

Kamel MH, Mohan P, Conlon PJ, Little DM, O'Kelly P, Hickey DP. Rabbit antithymocyte globulin related decrease in platelet count reduced risk of pediatric renal transplant graft thrombosis. *Pediatr Transplant.* 2006;10(7):816-21. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2006.00533.x.

Kamel MH, Mohan P, Little DM, Awan A, Hickey DP. Rabbit antithymocyte globulin as induction immunotherapy for pediatric deceased donor kidney transplantation. *J Urol.* 2005;174(2):703-7. DOI: 10.1097/01.ju.0000164752.37118.9c.

Kanzelmeyer NK, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Becker JU, Pape L. Correlations with six-month protocol biopsy findings in pediatric transplant recipients on low- and regular-dose CNi regimens. *Clin Transplant.* 2013;27(2):319-23. DOI: 10.1111/ctr.12092.

Khositseth S, Matas A, Cook ME, Gillingham KJ, Chavers BM. Thymoglobulin versus ATGAM induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a single-center report. *Transplantation.* 2005;79(8):958-63. DOI: 10.1097/01.tp.0000158325.12837.a2.

Lau KK, Berg GM, Schjoneman YG, Perez RV, Butani L. Extended experience with a steroid minimization immunosuppression protocol in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2010;14(4):488-95. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2009.01254.x.

Moss A, Najarian JS, Sutherland DE, Payne WD, Gruessner RW, Humar A, et al. 5,000 kidney transplants--a single-center experience. *Clin Transpl.* 2000:159-71.

Muller T, Ruffingshofer D, Bidmon B, Arbeiter K, Balzar E, Aufricht C. Reduction of delayed renal allograft function using sequential immunosuppression. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(8):613-7. DOI: 10.1007/s004670100616.

Oberholzer J, John E, Lumpaopong A, Testa G, Sankary HN, Briars L, et al. Early discontinuation of steroids is safe and effective in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2005;9(4):456-63. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00319.x.

Oberholzer J, Testa G, Sankary H, John E, Thielke J, Benedetti E. Kidney transplantation at the University of Illinois at Chicago from 1988-2004. *Clin Transpl.* 2004:143-9.

Otukesh H, Basiri A, Simfrosh N, Hoseini R, Sharifian M, Sadigh N, et al. Outcome of pediatric renal transplantation in Labfi Nejad Hospital, Tehran, Iran. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(10):1459-63. DOI: 10.1007/s00467-006-0184-5.

Pedersen EB, El-Faramawi M, Foged N, Larsen KE, Jespersen B. Avoiding steroids in pediatric renal transplantation: long-term experience from a single centre. *Pediatr Transplant.* 2007;11(7):730-5. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2007.00731.x.

Sarwal MM, Vidhun JR, Alexander SR, Satterwhite T, Millan M, Salvatierra O, Jr. Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Transplantation.* 2003;76(9):1331-9. DOI: 10.1097/01.TP.0000092950.54184.67.

Sarwal MM, Yorgin PD, Alexander S, Millan MT, Belson A, Belanger N, et al. Promising early outcomes with a novel, complete steroid avoidance immunosuppression protocol in pediatric renal transplantation. *Transplantation.* 2001;72(1):13-21. DOI: 10.1097/00007890-200107150-00006.

Seikku P, Krogerus L, Jalanko H, Holmberg C. Better renal function with enhanced immunosuppression and protocol biopsies after kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2005;9(6):754-62. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00374.x.

Silverstein DM, Aviles DH, LeBlanc PM, Jung FF, Vehaskari VM. Results of one-year follow-up of steroid-free immunosuppression in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant.* 2005;9(5):589-97. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00345.x.

Swiatecka-Urban A, Garcia C, Feuerstein D, Suzuki S, Devarajan P, Schechner R, et al. Basiliximab induction improves the outcome of renal transplants in children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(9):693-6. DOI: 10.1007/s004670100642.

Valenzuela M, Delucchi A, Ferrario M, Lillo AM, Guerrero JL, Rodriguez E, et al. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplantation at a single center: preliminary report. *Transplant Proc.* 2008;40(9):3237-40. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.03.124.

7.8.2 Reports not considered for synthesis: Systematic Review (6 Studies)

Haasova M, Snowsill T, Jones-Hughes T, Crathorne L, Cooper C, Varley-Campbell J, et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in children and adolescents: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(61):1-324. DOI: 10.3310/hta20610.

Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(8):CD005632. DOI: 10.1002/14651858.CD005632.pub3.

Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1). DOI: 10.1002/14651858.CD005632.pub2.

Ravanshad Y, Azarfar A, Ravanshad S, Naderi Nasab M, Ghasemi A, Golsorkhi M, et al. A comparison between tacrolimus and cyclosporine as immunosuppression after renal transplantation in children, a meta-analysis and systematic review. *Iran J Kidney Dis*. 2020;14(2):139-44.

Tsampalieros A, Knoll GA, Molnar AO, Fergusson N, Fergusson DA. Corticosteroid use and growth after pediatric solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2017;101(4):694-703. DOI: 10.1097/TP.0000000000001320.

Zhang H, Zheng Y, Liu L, Fu Q, Li J, Huang Q, et al. Steroid avoidance or withdrawal regimens in paediatric kidney transplantation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0146523. DOI: 10.1371/journal.pone.0146523.

7.9 Bewertung des Biasrisikos

	Risk of bias domains					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Ahlenstiel-Grunow et al., 2021	-	+	+	+	-
	Benfield et al., 2005	+	-	+	+	-
	Benfield et al., 2010	-	-	-	+	-
	Blydt-Hansen et al., 2010	X	+	+	+	-
	Ferraris et al., 2000	-	-	+	+	-
	Filler et al., 2002	+	-	+	+	-
	Filler et al., 2005	+	-	+	+	-
	Grenda et al., 2006	+	-	+	+	-
	Grenda et al., 2010	+	+	+	+	-
	Höcker et al., 2009	+	+	X	+	-
	Höcker et al., 2010	+	+	X	+	-
	Kaabak et al., 2018	+	-	+	+	-
	Kim et al., 2023	-	-	+	+	-
	Kulkarni et al.,	-	+	+	+	-
	Mericq et al., 2013	-	-	-	+	-
	Offnet et al., 2008	+	+	+	+	-
	Sarwal et al., 2012	-	+	-	+	-
	Shemshadi et al., 2020	-	+	+	+	-
	Stringer et al., 2023	X	+	+	-	+
	Tönshoff et al., 2021	+	X	+	+	-
	Webb et al., 2015	+	+	X	+	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

Abbildung S 2: Bewertung des Biasrisikos von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs)

	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Almasi-Hashiani et al., 2012	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Aoun et al., 2013	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Baron et al., 2008	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Bhakta et al., 2008	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢
Billing et al., 2012	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Billing et al., 2013	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Birk et al., 2007	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Brunkhorst et al., 2015	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢
Bunchman et al., 2001	⬛	⬢	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Chakrabart et al., 2000	⬛	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Cioni et al., 2018	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Cransberg et al., 2005	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Delucchi et al., 2006	⬛	⬢	⬢	⬢	⬛	⬢	⬢	⬛
Delucchi et al., 2011	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛	⬢	⬢	⬛
Duzova et al., 2003	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Ellis et al., 2000	⬛	⬛	⬢	⬢	⬛	⬢	⬢	⬛
Erez et al., 2023	⬢	⬛	⬢	⬢	⬛	⬢	⬢	⬛
Garcia et al., 2002	⬛	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Höcker et al., 2004	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢
Höcker et al., 2005	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Höcker et al., 2006	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Höcker et al., 2011	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Höcker et al., 2016	⬛	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Jungraithmayr et al., 2003	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Jungraithmayr et al., 2007	⬛	⬢	⬢	⬢	⬛	⬢	⬢	⬛
Kamel et al., 2006	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Kanzelmeyer et al., 2010	⬛	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Kizilbash et al., 2017	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Knight et al., 2021	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Lancia et al., 2018	⬛	⬢	⬢	⬢	⬛	⬢	⬢	⬛
Laube et al., 2007	⬛	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Li et al., 2008	⬛	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬛
Li et al., 2009	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢	⬢

Domains:

D1: Bias due to confounding.

D2: Bias due to selection of participants.

D3: Bias in classification of interventions.

D4: Bias due to deviations from intended interventions.

D5: Bias due to missing data.

D6: Bias in measurement of outcomes.

D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement

⬛ Critical

⬛ Serious

⬢ Moderate

⬢ Low

Abbildung S 3: Bewertung des Biasrisikos von nicht-randomisierten kontrollierten Studien

	Risk of bias domains							
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Martinez-Mier et al., 2013	⚠	✖	⚡	+	⚡	+	⚡	⚠
Martinez-Mier et al., 2019	⚠	+	+	+	⚡	+	⚡	⚠
Matignon et al., 2017	⚠	+	+	+	+	+	⚡	⚠
Michael et al., 2016	⚠	✖	⚡	+	⚡	+	⚡	⚠
Mincham et al., 2017	⚡	+	+	+	+	+	⚡	⚡
Mohapatra et al., 2021	⚠	+	+	+	+	+	⚡	⚠
Mosaad et al., 2012	⚠	+	+	+	⚡	+	⚡	⚠
Mota et al., 2010	⚠	+	+	+	⚡	+	⚡	⚠
Moudgil et al., 2010	✖	⚠	+	+	+	+	⚡	⚠
Moudgil et al., 2024	⚠	⚡	⚠	+	⚡	+	⚡	⚠
Nehus et al., 2012	⚡	+	+	+	+	+	⚡	⚡
Nehus et al., 2017	+	+	+	⚡	+	+	⚡	⚡
Neu et al., 2003	⚡	+	+	+	+	+	⚡	⚡
Ojogho et al., 2002	⚠	+	+	+	⚡	+	⚡	⚠
Ojogho et al., 2005	⚠	✖	⚡	+	⚡	+	⚡	⚠
Otukesh et al., 2005	⚠	⚡	+	+	+	+	⚡	⚠
Pape et al., 2002	⚠	⚡	⚡	+	⚡	⚡	⚡	⚠
Puliyanda et al., 2007	⚠	⚠	+	+	⚡	⚡	⚡	⚠
Puliyanda et al., 2020	⚠	+	+	+	+	+	⚡	⚠
Ranch et al., 2024	⚠	✖	+	+	+	+	⚡	⚠
Riad et al., 2021a	⚡	⚡	+	+	✖	+	⚡	✖
Riad et al., 2021b	⚡	⚡	+	+	✖	+	⚡	✖
Sampaio et al., 2010	⚡	+	⚡	+	+	+	⚡	⚡
Sharifian et al., 2014	⚠	✖	+	+	⚡	+	✖	⚠
Sigurjonsdottir et al., 2022	✖	+	⚡	+	+	+	⚡	✖
Staskewitz et al., 2001	⚠	+	+	+	+	+	⚡	⚠
Sutherland et al., 2009	⚠	⚡	⚠	+	⚡	+	⚡	⚠
Velez et al., 2011	⚠	⚡	⚡	+	+	+	⚡	⚠
Vergheze et al., 2020	⚠	+	+	+	+	⚡	⚡	⚠
Vidhun et al., 2003	⚠	+	+	+	+	+	⚡	⚠
Weaver et al., 2016	✖	⚡	+	+	+	+	⚡	✖

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⚠ Critical
✖ Serious
⚡ Moderate
+ Low

Abbildung S 4: Bewertung des Biasrisikos von nicht-randomisierten kontrollierten Studien (Fortsetzung)

		Risk of bias										
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	Overall
Study	Cody et al., 2023											
	D1: Were there clear criteria for inclusion in the case series? D2: Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series? D3: Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the cas series? D4: Did the case series have consecutive inclusion of participants? D5: Did the case series have complete inclusion of participants? D6: Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study? D7: Was there clear reporting of clinical information of the participants? D8: Were the outcomes or follow up results of cases early reported? D9: Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information? D10: Was statistical analysis appropriate? Judgement  Critical  No  Unclear  Yes  Not applicable											

Abbildung S 5: Bewertung des Biasrisikos von Fallserien

		Risk of bias						
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	Overall
Study	Zhu et al., 2023							
	D1: Were patient's demographic characteristics clearly described? D2: Was the patient's history clearly described and presented as a timeline? D3: Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described? D4: Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described? D5: Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described? D6: Does the case report provide takeaway lessons?							
		Judgement  Critical  Unclear  Yes						

Abbildung S 6: Bewertung des Biasrisikos von Fallberichten

7.10 Evidence Map

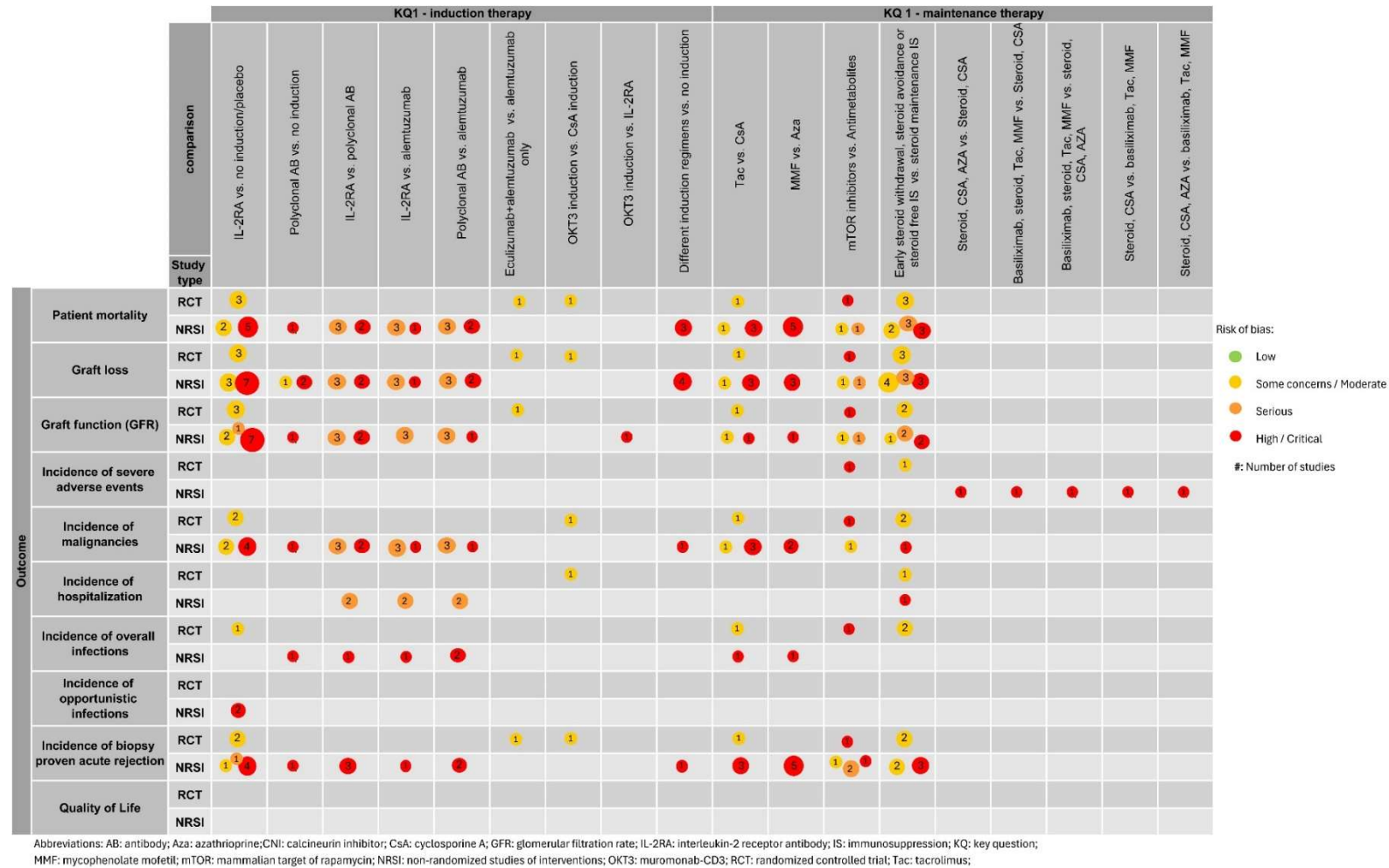


Abbildung S 7: Evidence Map für Forschungsfrage 1 (KQ 1)

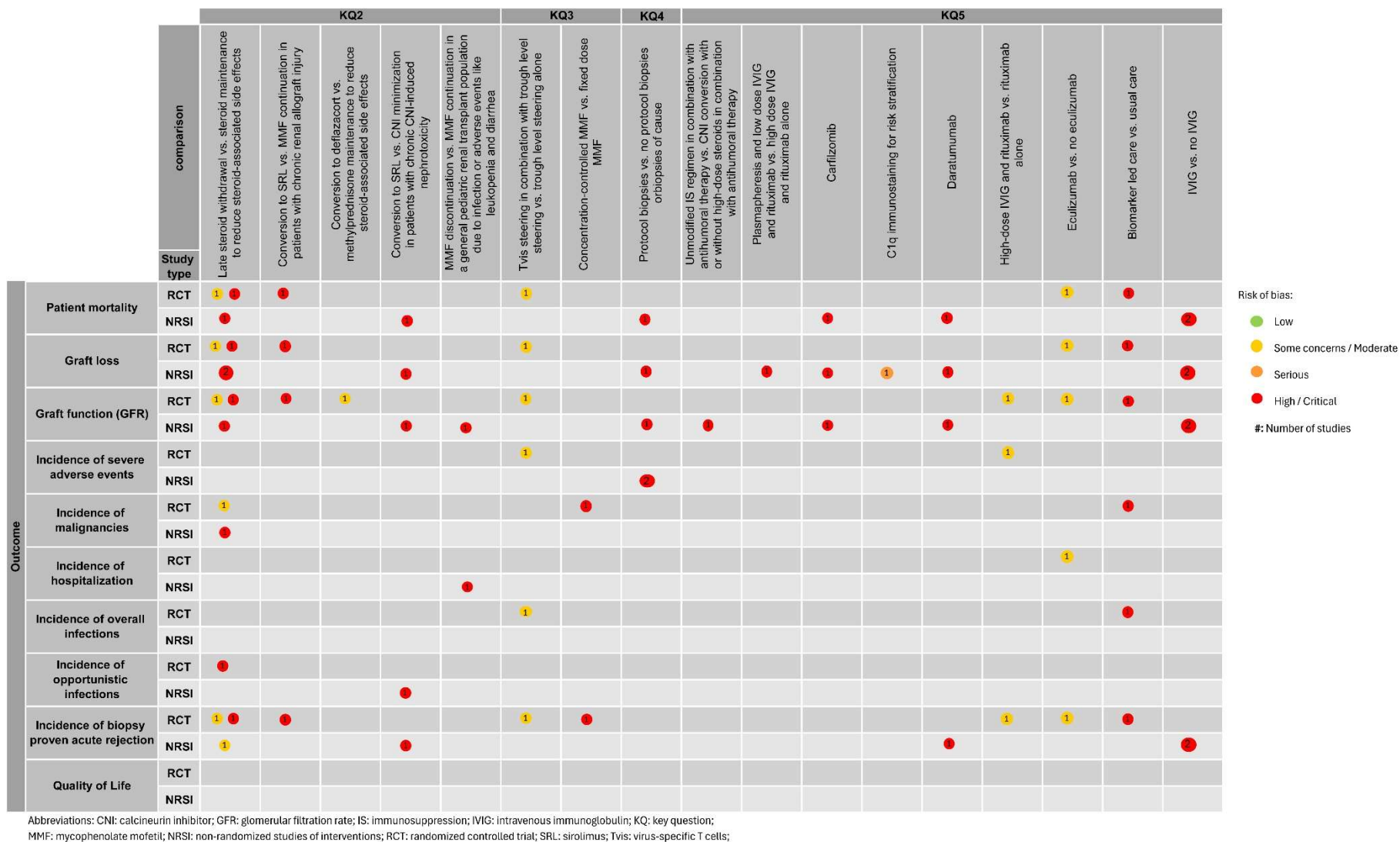


Abbildung S 8: Evidence Map für Forschungsfragen 2 bis 5 (KQ 2-5)

7.11 Charakteristika der Studien und Studienteilnehmer:innen

7.11.1 KQ1: Initial immunosuppressive regimen: induction therapy

Table S 7: Study and population characteristics for KQ1 (induction therapy)

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
IL-2RA vs. no induction							
RCTs							
Grenda et al., 2006 ⁽²¹⁾ NR Companion studies: Webb et al., 2009 ⁽²²⁾ Industry	Open Label RCT NR Multicountry: 6 European countries 6 months (24 months ⁽²²⁾) Some concerns	N=192 G1: Basiliximab G2: no induction G1: 99 G2: 93 Complete 2 year data on 164 patients (85.4% of original 192) ⁽²²⁾	Key inclusion criteria: Patients aged 18 years or younger, with end-stage renal disease and suitable candidates for primary renal transplantation or re-transplantation from a deceased donor or living donor with compatible ABO blood type Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: NR G1: 11.5 G2: 11.3 Age at transplantation: NA Female: Overall: 38.0%* G1: 37.4% G2: 38.7% Ethnicity: NR Source of allograft: Deceased donor: Overall: 156* (81.3%*) G1: 79 (79.8%) G2: 77 (82.8%) Living donor: Overall: 36* (18.8%*) G1: 20 (20.2%) G2: 16 (17.2%) Immunological risk: ABO Identical match:	Uropathy: Overall: 58* (30.2%*) G1: 34 (34.3%) G2: 24 (25.8%) Congenital nephropathy: Overall: 45* (23.4%*) G1: 24 (24.2%) G2: 21 (22.6%) Glomerulonephritis: Overall: 28* (14.6%*) G1: 12 (12.1%) G2: 16 (17.2%) Other hereditary nephropathy: Overall: 23* (12%*) G1: 13 (13.1%) G2: 10 (10.8%)	G1: induction therapy: Basiliximab, 10 mg in patients <40 kg, 20 mg in patients ≥40 kg on day 0 and day 4. Maintenance therapy: TAC, 0.3mg/kg/day in 2 doses, adjustment to target trough levels 10–20 ng/ml for days 0–21 and 5–15 ng/ml for days 22–183 AND AZA, 1-2mg/kg/day AND Methylprednisolone, 300-600mg/m ² i.v. on day 0, tapering 60 mg/m ² on day 1 to ≤10 mg/m ² from day 43 onwards. Prednisolone once oral intake was possible G2: no induction therapy Maintenance therapy: TAC, 0.3mg/kg/day in 2 doses, adjustment to target trough levels 10–20 ng/ml for days 0–21 and 5–15 ng/ml for days 22–183 AND AZA, 1-2mg/kg/day AND Methylprednisolone, 300-600mg/m ² i.v. on day 0, tapering 60 mg/m ² on day 1 to ≤10 mg/m ² from day 43 onwards. Prednisolone once oral intake was possible	Primary study endpoint: Biopsy proven acute rejection during the first 6 months Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival eGFR Incidence, timing and severity of biopsy proven acute rejection malignancy Overall infections, opportunistic infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Overall: 165 (85.9%)* G1: 82 (85.4%) G2: 83 (89.2%) Compatible match: Overall: 24 (12.5%)* G1: 14 (14.6%) G2: 10 (10.8%) eGFR at baseline: NR Additional treatment: Prophylactic antiviral medication for up to 3 months: overall: 76* (39.6%*) G1: 42 (42.4%) G2: 34 (36.6%) Comment: First transplant: Overall: 182 (94.3%) G1: 95 (96.0%) G2: 87 (93.5%)			
Offner et al., 2008⁽²³⁾ NCT00228020 Companion studies: no Industry	RCT (double-blinded), NR Multicountry: Germany, France, Switzerland 12 months Some concerns	N=202 (modified ITT population: 192) G1: Basiliximab G2: Placebo G1: 104 G2: 98	Key inclusion criteria: Male or female patients aged 1 to 18 years receiving a primary or secondary kidney transplant from a deceased or living donor Key exclusion criteria: Multiorgan transplant, human leukocyte antigen-identical	Age in years: Overall: NR G1: 10.7 G2: 10.8 Age at transplantation: NR Female: Overall: 38.5%* G1: 44.0%* G2: 32.6%* Ethnicity: Non-White: Overall: 6.8%* G1: 5%*	NR	G1: induction therapy: Basiliximab, 10 mg intravenous < 35 kg or 20 mg intravenous ≥ 35 kg within 2 hours before Transplant and on day 4 Maintenance therapy: CsA, trough level 150 - 250 ng/ml during months 1 to 3; 100 - 200 ng/ml thereafter, AND MMF, 1200 mg/m²/day in 2 doses, AND Corticosteroids: 300mg/m² from day 0, tapered to 6mg/m² until week 6, 4mg/m²thereafter G2: induction therapy: Placebo prepared in the same way as basiliximab Maintenance therapy: CsA, trough level 150 - 250 ng/ml during months 1 to 3; 100 - 200 ng/ml thereafter, AND	Primary study endpoint: Time to first biopsy-proven acute rejection within the first 6 months post-transplant Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence, timing and severity of biopsy proven

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
			transplant, graft from a donor with cardiac nonfunction, previous exposure to basiliximab, receipt of an immunosuppressive investigational drug within 6 months before transplantation	G2: 8.7%* Source of allograft: Deceased donors: Overall: 67.7%* G1: 70% G2: 65.2% Living-related donors: Overall: 32.3%* G1: 30% G2: 34.8% Immunological risk: HLA mismatch Overall: NR G1: 2.6 (1.2) G2: 2.2 (1.0) eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR		MMF, 1200 mg/m ² /day in 2 doses, AND Corticosteroids, 300mg/m ² from day 0, tapered to 6mg/m ² until week 6, 4mg/m ² thereafter	acute rejection malignancy Overall infections
Shemshadi et al., 2020 ⁽²⁴⁾ NR Companion studies: no Academic	RCT (double-blinded) NR Iran 12 months Some concerns	N=28 G1: basiliximab G2: no induction G1: 14 G2: 14	Key inclusion criteria: Children < 18years, first renal transplantation, "low risk": negative panel and crossmatch test at time of transplantation Key exclusion criteria: Each patient who did not continue follow-up	Age in years: Overall: 12.3 G1: 11.2 G2: 13.4 Age at transplantation: NR Female: Overall: 43%* G1: 43%* G2: 43%* Ethnicity: NR	FSGS: Overall: 21.4%* G1: 21.4%* G2: 21.4%* Cystinosis: Overall: 14.3%* G1: 21.4%* G2: 7.1%* Hypodysplasia: Overall: 17.9%* G1: 14.3%* G2: 21.4%* Neurogenic bladder:	G1: induction therapy: Basiliximab, (10 mg in patients weighing <40 kg or 20 mg in patients ≥40 kg) on days 0 and 4 Maintenance therapy: Prednisolone, 250 mg/day initially, reduced gradually to min. 0.15 mg/kg every other day after 6 months AND CsA, 10-12 mg/kg/day, reduced gradually to a target trough level of 80-100 ng/dl after 3 months AND MMF, 600 mg/m² every 12 hours G2: no induction therapy Maintenance therapy: Prednisolone, 250 mg/day initially, reduced gradually to min. 0.15 mg/kg every other day after 6 months	Primary study endpoint: level of serum creatinine measured before as well as 24, 48, and 72 hours and also 3, 6, and 12 months post-transplantation Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival eGFR

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Source of allograft: Live donor unrelated: Overall: 100%* G1: 100%* G2: 100%* Immunological risk: Overall: 0%* G1: 0%* G2: 0%* eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	Overall: 32.1%* G1: 35.7%* G2: 28.6%* Nephronophthisis: Overall: 3.6%* G1: 7.1%* G2: 0%	AND CsA, 10-12 mg/kg/day, reduced gradually to a target trough level of 80-100 ng/dl after 3 months AND MMF, 600 mg/m ² every 12 hours Comment: The paper clearly states the trough levels as ng/dl but that seems to be an error.	Serious adverse events
NRSIs							
Baron et al., 2008 ⁽²⁵⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 1 year Critical	N=88 G1: ATG G2: Basiliximab G3: No induction G1: 12 G2: 29 G3: 47	Key inclusion criteria: Children receiving a first kidney transplant November 1, 1994 to October 31, 2003 at Loma Linda university Medical Center in Loma Linda, CA Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: NR G1: 14.5 G2: 12.9 G3: 14.1 Age at transplantation: see above Female: overall: 47.7%* G1: 58.3% G2: 48.3% G3: 44.7% Ethnicity: Non-white Overall: 60.2%* G1: 75%* G2: 65.5%* G3: 53.2%*	NR	G1: induction therapy: ATG, 1-1.5 mg/kg on days 0, 1, 2 post-transplant if CD3+ cell count was > 20 cells/mm ³ Maintenance therapy: MMF: 600mg/m ² twice daily (max. 2g/day), first dose pre-transplant iv, AND TAC: 0.05mg/kg/day, trough levels 15-20 ng/ml for the first month, 12-15 ng/ml for the next five months, 10-12 ng/ml for 6-12 months post-transplant, and then 8-10 ng/ml thereafter, OR CsA: 5mg/kg/day, trough target levels were 300-400 ng/ml for the first month, 250-300 ng/ml for the next five months, 200-250 ng/ml for 6-12 months post-transplant, then 200-250 ng/ml thereafter, AND Methylprednisolone: 10 mg/kg (max. 500 mg/dose) i.v. at transplantation, then tapering to 0.75 mg/kg by one month and 0.15 mg/kg by six month post-transplant, then further reduction depending on	Primary study endpoint: incidence of biopsy proven acute rejection at one year post-transplant Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence and timing of biopsy proven acute rejection malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Source of allograft: Deceased donor Overall: 46.6%* G1: 58.3% G2: 58.6% G3: 36.2% Live donor Overall: 53.4%* G1: 41.7% G2: 41.4% G3: 63.8% Immunological risk: 0-20% PRA Overall: 95.5%* G1: 83.3% G2: 100% G3: 95.7% >20% PRA Overall: 4.5%* G1: 16.7% G2: 0 G3: 4.3% no HLA mismatch G1: 1 G2: 0 G3: 2 Mean AB mismatch G1: 2.7 ± 1.3 G2: 2.2 ± 1.0 G3: 2.1 ± 1.1 Mean DR mismatch G1: 1.3 ± 0.9 G2: 0.9 ± 0.6 G3: 1.0 ± 0.7		transplantation course G2: induction therapy: Basiliximab, 12mg/m² (max. 20mg/dose) on days 0 and 4 post-transplant Maintenance therapy: MMF: 600mg/m² twice daily (max. 2g/day), first dose pre-transplant iv., AND TAC: 0.05mg/kg/day, trough levels 15-20 ng/ml for the first month, 12-15 ng/ml for the next five months, 10-12 ng/ml for 6-12 months post-transplant, and then 8-10 ng/ml thereafter, OR CsA: 5mg/kg/day, trough target levels were 300–400 ng/ml for the first month, 250–300 ng/ml for the next five months, 200–250 ng/ml for 6–12 months post-transplant, then 200–250 ng/ml thereafter AND Methylprednisolone: 10 mg/kg (max. 500 mg/dose) i.v. at transplantation, then tapering to 0.75 mg/kg by one month and 0.15 mg/kg by six month post-transplant, then further reduction depending on transplantation course G3: no induction therapy Maintenance therapy: MMF: 600mg/m² twice daily (max. 2g/day), first dose pre-transplant iv, AND TAC: 0.05mg/kg/day, trough levels 15-20 ng/ml for the first month, 12-15 ng/ml for the next five months, 10-12 ng/ml for 6-12 months post-transplant, and then 8-10 ng/ml thereafter, OR CsA: 5mg/kg/day, trough target levels were 300–400 ng/ml for the first month, 250–300 ng/ml for the next five months, 200–250 ng/ml for 6–12 months post-transplant, then 200–250 ng/ml thereafter, AND	

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Mean total HLA mismatch G1: 3.9 ± 1.8 G2: 3.1 ± 1.2 G3: 3.1 ± 1.4 eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR		Methylprednisolone: 10 mg/kg (max. 500 mg/dose) i.v. at transplantation, then tapering to 0.75 mg/kg by one month and 0.15 mg/kg by six month post-transplant, then further reduction depending on transplantation course	
Billing et al., 2013 ⁽²⁶⁾ NR Companion studies: no NR Foundation/no n-profit professional organization	Prospective controlled cohort study NR Germany 24 months Serious	N=28 G1: EVR+Basiliximab G2: MMF G1: 14 G2: 14	Key inclusion criteria: Children receiving a renal transplant either treated with EVR or MMF, who were off steroids for at least 2 years. Key exclusion criteria: Primary diseases that may severely interfere with growth (e.g. syndromic diseases or infantile nephropathic cystinosis), bone age ≥13 years in girls and ≥15 years in boys, unstable clinical condition during follow-up because of severe intercurrent diseases, poor metabolic control, poor or dubious	Age in years: Overall: NR G1: 7.9 G2: 9.1 Age at transplantation: Overall: NR G1: 6.9 G2: 7.8 Female: Overall: 21.4%* G1: 21.4%* G2: 21.4%* Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor related: Overall: 28.6%* G1: 28.6%* G2: 28.6%* Deceased donor: Overall: 71.4%* G1: 71.4%* G2: 71.4%*	NR	G1: induction therapy: Basiliximab on day 0 and 4 post-transplant, 20 mg in children with a weight>35 kg, 10 mg in those weighing<35 kg. Maintenance therapy: CsA microemulsion, initial dose of 400 mg/m ² /day with target trough levels of 200–250 ng/ml. Two weeks post-transplant: target trough levels of 75–100 ng/ml. Six months post-transplant: target trough levels of 50–75 ng/ml, AND EVR at 2 weeks post-transplant: 0.8 mg/m ² two times/d, target trough levels of 4–6 µg/l. Target trough levels were reduced to 3–5 µg/l at 6 months post-transplant, AND Prednisolone (300 mg/m ²) was administered during transplant surgery and in the first week post-transplant (60 mg/m ² /day), then decreased every 7 days. In the absence of subclinical rejection 6 months post-transplant, prednisolone was set to an alternate day scheme and then discontinued 3 months later. G2: no induction therapy Maintenance therapy: Standard-dose CsA (5–10 mg/kg/day), divided in 2 or 3 doses, target trough level of 70–140 µg/l, AND MMF, 1200 mg/m ² BSA/ d, divided in 2 doses. OR	Primary study endpoint: Longitudinal growth Reported outcomes of interest: eGFR Incidence of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
			adherence to treatment, multiorgan transplant, and treatment with recombinant human growth hormone.	Immunological risk: NR eGFR at baseline: G1: 69.3 (23.4) G2: 66.9 (17.1) Additional treatment: NR		TAC, initially 0.3 mg/kg in 2 doses postoperatively, trough level ranges: 10–12 µg/l for days 0–21, 8–10 µg/l for days 22–183 and 5–10 µg/l from day 183 onwards, AND MMF dose was 1200 mg/m ² , 2 doses for first 2 weeks, then daily dose was 600 mg/m ² in 2 doses AND Prednisolone 5 mg/m ² BSA per day (or the equivalent of 4 mg/m ² BSA methyl- prednisolone per day). Eventually steroids were tapered over 12-week period (i.e. 0.35 mg/m ² BSA/week or 0.7 mg/m ² BSA/2 weeks) until cessation. Comment: The mean time point of steroid withdrawal (EVR group, 1.0 ± 0.2 years; MMF group, 1.2 ± 0.8 years) was comparable between the two groups.	
Brunkhorst et al., 2015 ⁽²⁷⁾ NR Companion studies: no NR Industry	Retrospective controlled cohort study NR Germany 48 months Moderate	N=105 G1: EVR+CsA+Bas+steroids G2: CNI (CsA or TAC)+MMF+steroids G1: 35 G2: 70	Key inclusion criteria: All children and adolescents with a 4 year follow-up who received a first or second ABO-compatible renal allograft. Patients with potentially Recurring primary renal diseases (FSGS (FSGS)) (n=2) or MPGN (n=1) were included in the EVR group as well as in the control group (FSGS, n=1).	Age in years: NR Age at transplantation: Overall: NR G1: 10.7 G2: 9.8 Female: Overall: 36.3%* G1: 37%* G2: 36%* Ethnicity: NR Source of allograft: Living-related: Overall: 47%* G1: 57% G2: 42%	Renal hypo-/dysplasia Overall: 30.5%* G1: 31.4%* G2: 30.0%* Obstructive uropathy Overall: 11.4%* G1: 17.1%* G2: 8.6%* Nephronophthisis Overall: 11.4%* G1: 14.3%* G2: 10.0%* Autosomal recessive polycystic kidney disease Overall: 8.6%* G1: 8.6%* G2: 8.6%*	G1: induction therapy: Basiliximab (33/35 patients) No induction (2/25 patients) Maintenance therapy: Prednisolone, 300 mg/m ² BSA i.v. at transplantation followed by, 25 ± 7.8 mg/m ² BSA daily at 1 month and 6.0±2.5 mg/m ² BSA daily at 6 months. Discontinued in 29/35 (83%) at 10.3 ± 1.9 months post-transplant, AND CsA, target trough levels 50–100 µg/l in the first 6 months post-transplant, and 25–75 µg/l thereafter, AND EVR, target trough levels were 3–6 ng/ml Mean dosages and measure through levels: Month 1 CsA dose [mg/m ² /day]; 270 ± 56 CsA-C0 [µg/l]; 221 ± 60 Month 12 CsA dose [mg/m ² /day]; 103 ± 26	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival eGFR Incidence, timing and severity of biopsy proven acute rejection malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
			Key exclusion criteria: NR	Deceased donor: Overall: 53%* G1: 43% G2: 58% Immunological risk: Number of HLA mismatches: 0 Overall: 6.3%* G1: 9% G2: 5% 1 Overall: 21%* G1: 23% G2: 20% 2 Overall: 36%* G1: 26% G2: 41% 3 Overall: 30%* G1: 34% G2: 28% 4 Overall: 3%* G1: 5% G2: 2% 5 Overall: 2.3%* G1: 3% G2: 2% Number of HLA-DR mismatches: 0 Overall: 27.3%* G1: 34% G2: 24% 1 Overall: 23.3%*	Rapidly progressive glomerulonephritis Overall: 6.7%* G1: 8.6%* G2: 5.7%* CNS Overall: 8.6%* G1: 5.7%* G2: 10.0%* FSGS Overall: 2.9%* G1: 2.9%* G2: 2.9%* MPGN type 2 Overall: 1.0%* G1: 2.9%* G2: 0.0%* Infantile nephropathic cystinosis Overall: 1.9%* G1: 2.6%* G2: 1.4%* Hemolytic uremic syndrome Overall: 3.8%* G1: 2.9%* G2: 4.3%* CKD of unknown cause Overall: 5.7%* G1: 0.0%* G2: 8.6%* Reflux nephropathy Overall: 1.9%*	CsA-C0 [$\mu\text{g/l}$]; 55 ± 87 EVR dose [$\text{mg/m}^2/\text{day}$]; 1.4 ± 0.6 EVR-C0 [$\mu\text{g/l}$]; 4.2 ± 1.3 Month 48 CsA dose [$\text{mg/m}^2/\text{day}$]; 102 ± 16 CsA-C0 [$\mu\text{g/l}$]; 54 ± 25 EVR dose [$\text{mg/m}^2/\text{day}$]; 1.3 ± 0.6 EVR-C0 [$\mu\text{g/l}$]; 4.6 ± 1.9 G2: induction therapy: Basiliximab (4/70 patients) No induction (66/70 patients) Maintenance therapy: Prednisolone, 300 mg/m^2 BSA i.v. at transplantation, further dosages NR, steroids withdrawn in 27/70 patients (39%) at 17 ± 15 months post-transplant, AND MMF, 1200 mg/m^2 BSA for the first 2 weeks (divided in 2 doses), followed by 600 mg/m^2 BSA for TAC and 1200 mg/m^2 BSA for CsA (divided in 2 doses), AND TAC (n=56), initial dose 0.3 mg/kg body weight (divided in 2 doses), followed by target trough levels 10–12 $\mu\text{g/l}$ (days 0–21), 8–10 $\mu\text{g/l}$ (days 22–183) and 5–10 $\mu\text{g/l}$ (day 183 onwards), OR CsA (n=14), initial dose 400 mg/m^2 BSA (divided in 2 doses), followed by target trough levels 140–200 $\mu\text{g/l}$ (days 0–183) and 70–140 $\mu\text{g/l}$ (from day 183 onwards) Mean dosages and measure through levels: Month 1 TAC dose [$\text{mg/m}^2/\text{day}$]; 9.2 ± 2.9 TAC-C0 [$\mu\text{g/l}$]; 9.2 ± 4.4 MMF dose [$\text{mg/m}^2/\text{day}$]; 756 ± 492 Month 12 TAC dose [$\text{mg/m}^2/\text{day}$]; 4.4 ± 2.6 TAC-C0 [$\mu\text{g/l}$]; 6.4 ± 2.0 MMF dose [$\text{mg/m}^2/\text{day}$]; 579 ± 217	

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G1: 66% G2: 2% 2 Overall: 6.7%* G1: 0% G2: 10% eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	G1: 0.0%* G2: 2.9%* Other Overall: 5.7%* G1: 2.9%* G2: 7.1%*	Month 48 TAC dose [mg/m ² /day]; 3.8 ± 2.0 TAC-C0 [μg/l]; 6.7 ± 5.5 MMF dose [mg/m ² /day]; 521 ± 184 Comment: The percentage of patients undergoing steroid withdrawal in the EVR group was higher than in the MMF group (83% vs. 39%, p<0.001).	
Duzova et al., 2003 ⁽²⁸⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study NR Turkey Median 27 months (range 3–80 months) Critical	N=43 G1: Basiliximab G2: No induction G1: 20 G2: 23	Key inclusion criteria: All pediatric patients transplanted from January 1996 to September 2002 at two Turkish renal transplantation centers Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: NR G1: 14.5 G2: 15.3 Age at transplantation: Overall: NR G1: 14.5 G2: 15.3 Female: Overall: 41.9%* G1: 40%* G2: 43.5%* Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor related: Overall: 69.8%* G1: 80%* G2: 60.9%* Deceased donor: Overall: 30.2%* G1: 20%*	Reflux nephropathy Overall: 34.9%* G1: 30%* G2: 39.1%* Nephrolithiasis Overall: 4.7%* G1: 5%* G2: 4.4%* FSGS Overall: 4.7%* G1: 5%* G2: 4.4%* MPGN Overall: 4.7%* G1: 5%* G2: 4.4%* Membranous glomerulonephritis Overall: 2.3%* G1: 0%* G2: 4.4%* Polyarteritis nodosa	G1: induction therapy: Basiliximab 12mg/m ² at 2 hours prior transplantation and on day 4 post-transplantation Maintenance therapy: Corticosteroids: in operating room Methylprednisolone 10 mg/kg, then Prednisolone 60 mg/m ² /d every 12 hours which was tapered to 5-10 mg/d over 6 months, AND CsA (trough levels of 150-300 mg/ml for first 2 weeks post-transplant, then 100-200 mg/ml), OR TAC (through levels of 15-20 ng/ml in first month, then 10-12 ng/ml for second and third month, then 5-10 ng/ml for fourth to sixth month, then <5 ng/ml after 6 months), AND AZA (2 mg/kg) OR MMF (1200 mg/m ²) G2: no induction therapy Maintenance therapy: Corticosteroids: in operating room Methylprednisolone 10 mg/kg, then Prednisolone 60 mg/m ² /d every 12 hours which was tapered to 5-10 mg/d over 6 months, AND	Primary study endpoint: Patient survival and acute rejection at 1,3,6, and 12 months Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival eGFR Incidence of biopsy proven acute rejection Opportunistic infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G2: 39.1%* Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: none comment: MMF used in 22 patients, AZA used in 21 patients, 27 patients started CsA, 13 switched to TAC, 16 patients started TAC, 3 switched to CsA	Overall: 4.7%* G1: 10%* G2: 0%* Henoch-Schönlein purpura Overall: 2.3%* G1: 0%* G2: 4.4%* SLE Overall: 2.3%* G1: 0%* G2: 4.4%* Chronic glomerulonephritis Overall: 2.3%* G1: 5%* G2: 0%* Alport's syndrome Overall: 4.7%* G1: 10%* G2: 0%* Juvenile nephronophytosis Overall: 4.7%* G1: 10%* G2: 0%* Laurence-Moon-Biedl syndrome Overall: 2.3%* G1: 5%* G2: 0%* Oxalosis Overall: 4.7%* G1: 0%* G2: 8.7%	CsA (trough levels of 150-300 mg/ml for first 2 weeks post-transplant, then 100-200 mg/ml), OR TAC (through levels of 15-20ng/ml in first month, then 10-12 ng/ml for second and third month, then 5-10 ng/ml for fourth to sixth month, then <5ng/ml after 6 months), AND AZA (2mg/kg), OR MMF (1200mg/m²)	

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
					Undetermined Overall: 20.9%* G1: 15%* G2: 26.1%*		
Martinez-Mier et al., 2013 ⁽²⁹⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study NR Mexico 12 months Critical	N=57 G1: Basiliximab G2: no induction G1: 10 G2: 47	Key inclusion criteria: Children transplanted between February 2003 and December 2010, follow-up for at least 12 months Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: 13.5 G1: NR G2: NR Age at transplantation: Overall: 13.5 G1: NR G2: NR Female: Overall: 40.4% G1: NR G2: NR Ethnicity: NR Source of allograft: NR Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	NR	G1: induction therapy: Basiliximab on day 0 and day 4 post-transplantation: 20mg if > 35kg and 10mg if < 35kg Maintenance therapy: CsA: 4-8mg/kg/day, adjusted to 12 hour trough levels at 150-300 ng/ml for the first 6 months, then 100-200 ng/ml AND MMF: 600mg/m ² BSA twice daily AND Steroids: Methylprednisolone iv, tapered on day 6 post-transplant Prednisone 20mg, to 5 mg by month 6 G2: no induction therapy Maintenance therapy: CsA: 4-8mg/kg/day, adjusted to 12 hour trough levels at 150-300ng/ml for the first 6 months, then 100-200ng/ml AND MMF: 600mg/m ² BSA twice daily AND Steroids: Methylprednisolone iv, tapered on day 6 post-transplant Prednisone 20mg, to 5 mg by month 6	Primary study endpoint: 5-Year Patient and Graft Survival Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival eGFR
Michael et al., 2016 ⁽³⁰⁾ NR Companion	Retrospective controlled cohort study, NR,	N=208 G1: steroid free with extended daclizumab induction	Key inclusion criteria: Pediatric renal transplant recipients	Age at onset of ESRD Overall: 11.3 G1: 13.5 G2: 11.3 G3: 11.2	NR	G1: induction therapy: daclizumab for six months Maintenance therapy: TAC, AND MMF G2: induction therapy: daclizumab	Primary study endpoint: Duration of graft survival (estimated as the time from

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
studies: no NR	U.S., 120 months Critical	G2: steroid based with daclizumab induction G3: steroid based without induction G1: 15 G2: 97 G3: 96	Key exclusion criteria: Primary graft failure due to transplant vessel thrombosis, dual organ transplants, patients transferred to another institution within three months of transplantation	Age at transplantation: Median Overall: 12.8 G1: 16.4 G2: 13.0 G3: 11.9 Female: Overall: 45% G1: 73% G2: 46% G3: 40% Ethnicity: Non-white: Overall: 63.0%* G1: 66.7%* G2: 63.9%* G3: 61.5%* Source of allograft: Live donor Overall: 29% G1: 27% G2: 26% G3: 32% Deceased donor Overall: 71% G1: 73% G2: 74% G3: 68% Immunological risk: HLA-DR mismatch 0 Overall: 9% G1: 7% G2: 9% G3: 10% 1		Maintenance therapy: CsA, AND Prednisone G3: no induction therapy Maintenance therapy: CsA, AND Prednisone Comment: Because maintenance therapies were very different in G1, this group was not considered for evidence synthesis	transplant to date of graft failure or last date of follow-up) at 1, 3, 5 and 10 years Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence of biopsy proven acute rejection malignancy opportunistic infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Overall: 49% G1: 67% G2: 37% G3: 59% 2 Overall: 42% G1: 27% G2: 54% G3: 32% HLA mismatch 0–2 Overall: 12% G1: 7% G2: 14% G3: 12% 3–6 Overall: 88% G1: 93% G2: 86% G3: 88% eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Mincham et al., 2017⁽³¹⁾ NR Companion studies: no Government	Retrospective controlled cohort study NR Multicountry: Australia and New Zealand Median follow-up: 5.5 years Moderate	N=658 G1: induction with basiliximab G2: no induction G1: 461 G2: 197	Key inclusion criteria: Pediatric and adolescent patients <= 21 years, primary kidney transplant, live or deceased donor transplant, between 2001 and 2012, from the ANZDATA registry Key exclusion criteria:	Age in years: Overall: NR G1: 12.9 G2: 13.7 Age at transplantation: see above Female: Overall: 41.5%* G1: 39.5%* G2: 46.2%* Ethnicity:	Renal hypoplasia/dysplasia Overall: 15.3%* G1: 16.9% G2: 11.7% Posterior urethral valves Overall: 7.3%* G1: 7.8% G2: 6.1% Reflux nephropathy Overall: 10.5%* G1: 8.7% G2: 14.7%	G1: Induction therapy: basiliximab G2: No induction therapy No Calcineurin inhibitor: Overall: 20*/658 (3.0%*) G1: 14/461 (3.1%) G2: 6/197 (3.0%) CsA: Overall: 234*/658 (35.6%*) G1: 124/461 (27.1%) G2: 110/197 (55.8%)	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
			Multiple organ recipients, prior transplantations, T cell-depleting antibody induction therapy alone	Nonindigenous Overall: 78.0%* G1: 79.4% G2: 74.6% Indigenous Overall: 9.1%* G1: 6.7% G2: 14.7% Source of allograft: Live donor related Overall: 64.4%* G1: 64.0%* G2: 65.5%* Live donor unrelated Overall: 4.1%* G1: 3.0%* G2: 6.6%* Deceased donor: Overall: 31.5%* G1: 33.0%* G2: 27.9%* Immunological risk: ABO incompatible transplant Overall: 1.2%* G1: 1.5% G2: 0.5% Mean number of HLA-ABDR mismatches Overall: NR G1: 3.6 G2: 3.5 eGFR at baseline: NR	Glomerulonephritis Overall: 30.9%* G1: 29.7% G2: 33.5% Cystic Overall: 7.0%* G1: 7.8% G2: 5.1% Cystinosis Overall: 1.1%* G1: 1.1% G2: 1.0% Others Overall: 28.9%* G1: 29.3% G2: 27.9%	TAC: Overall: 401*/658 (60.9%*) G1:320/461 (69.9%) G2: 81/197 (41.2%) No Antimetabolite: Overall: 15*/658 (2.3%*) G1:8/461 (1.7%) G2: 7/197 (3.6%) AZA: Overall: 19*/658 (2.9%*) G1:15/461 (3.3%) G2: 4/197 (2.0%) MMF: Overall: 621*/658 (94.4%*) G1:435/461 (94.4%*) G2: 186/197 (94.4%) Prednisolone: Overall: 637*/658 (96.8%*) G1:449/461 (98.0%) G2: 188/197 (95.4%)	

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Additional treatment: NR			
Moudgil et al., 2010 ⁽³²⁾ NR Companion studies: no NR	Cross-sectional study, NR, Multicountry: US, Canada, Mexico, Costa Rica, 3 years Critical	N=8438 One cohort, for groups: see subgroups	Key inclusion criteria: Patients under the age of 21 years, renal transplant recipients, in the NAPRTCS registry, between 1987 and 2006, functioning graft at day 30 Key exclusion criteria: Less than three years of follow-up, patients dying with a functioning graft	Age in years: NR Age at transplantation: Overall: 0–1 year: 440 (5.2%) 2–5 years: 1244 (14.7%) 6–12 years: 2873 (34%) >12 years: 3881 (46%) Female: Overall: 40.5% Ethnicity: Black: Overall: 16.5% Source of allograft: Live donor: Overall: 54.9% Deceased donor: Overall: 44.9% Immunological risk: Overall: HLA matching: 0: 20.4% 1: 12.9% 2: 15.4% 3: 32.8% 4: 11.9% 5: 3.4% 6: 3.1% eGFR at baseline: NR	Overall: A/hypo/dysplasia: 31.6% FSGS: 11.5% Other: 56.9%	Subgroups by immunosuppressive regimen: Induction therapy: None: 4036 (47.8%) Polyclonal: 2314 (27.4%) OKT3: 722 (8.6%) IL-2/other: 1366 (16.2%) Maintenance therapy CsA: 6273 (74.3%) TAC: 1528 (18.1%) Others: 637 (7.5%)	Primary study endpoint: eGFR during first three years following transplantation Reported outcomes of interest: only subgroup outcomes for eGFR

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Additional treatment: Antihypertensive medication: Overall: 78.6%			
Ojogho et al., 2005 ⁽³³⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study NR U.S. 6 months Critical	N=41 G1: Basiliximab G2: no induction G1: 16 G2: 25	Key inclusion criteria: Pediatric renal transplants performed at Loma Linda University Medical center between January 1998 and June 2001 Key exclusion criteria: Heart and kidney transplant, antibody other than basiliximab induction	Age in years: Overall: NR G1: 14.6 G2: 14.2 Age at transplantation: Overall: NR G1: 14.6 G2: 14.2 Female: Overall: 46.3%* G1: 56.3% G2: 40% Ethnicity: Non-white: Overall: 31.7%* G1: 18.8%* G2: 40%* Source of allograft: Living donor: Overall: 48.8%* G1: 31.3% G2: 60% Deceased donor: Overall: 51.2%* G1: 68.8% G2: 40% Immunological risk: Peak PRA > 10% Overall: 3/41 (7.3%*) G1: 1/16 (6.3%) G2: 2/25 (8%)	Alport's syndrome Overall: 12.2%* G1: 6.3% G2: 16% Dysplasia Overall: 22%* G1: 18.8% G2: 24% Focal glomerulosclerosis Overall: 7.3%* G1: 6.3% G2: 8% Glomerulonephritis Overall: 7.3%* G1: 0% G2: 12% Obstructive uropathy Overall: 14.6%* G1: 6.3% G2: 20% Polycystic kidney disease Overall: 4.9%* G1: 12.5% G2: 0% SLE Overall: 2.4%* G1: 6.3% G2: 0% Others Overall: 29.3%*	G1: induction therapy: Basiliximab 12 mg/m ² /dose (max. 20mg) at day 0 preoperatively and day 4 postoperatively Maintenance therapy: MMF: started with 600mg/m ² twice daily with maximum dose of 2g/day, AND CsA (preoperatively 3mg/kg in living donors, postoperatively all received 10-20 mg/kg/day p.o. or 0.15 mg/kg/h i.v., early target levels: 300-400 ng/ml, then at 2 months target 12 hours trough levels 250-300 ng/ml, target level adjusted over weeks), OR TAC (postoperatively: 0.05-0.1 mg/kg twice daily, 12-hour trough level 12-15ng/ml, target level adjusted over weeks), AND Prednisone: intraoperatively 10mg/kg Methylprednisolone and tapered per protocol. G2: no induction therapy Maintenance therapy: MMF: started with 600mg/m ² twice daily with maximum dose of 2g/day, AND CsA (preoperatively 3mg/kg in living donors, postoperatively all received 10-20 mg/kg/day p.o. or 0.15 mg/kg/h i.v., early target levels: 300-400 ng/ml, then at 2 months target 12 hours trough levels 250-300 ng/ml, target level adjusted over weeks), OR TAC (postoperatively: 0.05-0.1 mg/kg twice daily, 12-hour trough level 12-15ng/ml, target level adjusted over weeks), AND Prednisone: intraoperatively 10mg/kg Methylprednisolone and tapered per protocol.	Primary study endpoint: incidence of biopsy proven acute rejection episodes within the first 6 months Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival eGFR Incidence and severity of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	G1: 43.8% G2: 20%		
Pape et al., 2002 ⁽³⁴⁾ NR Companion studies: no NR	Non-randomized controlled trial NA Germany 36 months Critical	N=77 G1: Basiliximab G2: no induction G1: 48 G2: 29	Key inclusion criteria: All children (0,5-16 years) with kidney transplantation transplanted during June 1997 - June 2000 at this center Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: NR G1: 7.8 G2: 7.3 Age at transplantation: see above Female: Overall: 36.4%* G1: 41.7%* G2: 27.6%* Ethnicity: NR Source of allograft: Live donors: Overall: 33.8%* G1: 33.3%* G2: 34.5%* Deceased donors: Overall: 67.5%* G1: 68.8%* G2: 65.5%* Immunological risk: NR eGFR at baseline: Overall: NR G1: 51 (14) G2: 66 (35)	Glomerulonephritis: Overall: 1.3%* G1: 0.0%* G2: 3.5%* Focal segmental sclerosis: Overall: 11.7%* G1: 14.6%* G2: 6.9%* CNS: Overall: 2.6%* G1: 4.2%* G2: 0.0%* Hemolytic nephrotic syndrome Overall: 3.9%* G1: 4.2%* G2: 3.4%* Renal dysplasia Overall: 13.0%* G1: 14.6%* G2: 10.3%* Obstructive uropathy Overall: 33.8%* G1: 31.3%* G2: 37.9%* Nephronophtisis Overall: 14.3%* G1: 12.5%*	G1: induction therapy: Basiliximab: 10mg if < 35kg, 20mg i.v. > 35mg i.v. at 2 hours before transplant and 4 days after transplant Maintenance therapy: CsA: trough levels: 200-300 ng/ml in first week, 200-250 ng/ml following 3 months AND Prednisolone: 300 mg/m ² i.v. during transplantation, then p.o. tapered in steps of 60, 30, 15, 12, 9, 6, 4mg/m ² G2: no induction therapy Maintenance therapy: CsA: trough levels: 200-300ng/ml in first week, 200-250ng/ml following 3 months AND Prednisolone: 300mg/m ² i.v. during transplantation, then p.o. tapered in steps of 60, 30, 15, 12, 9, 6, 4mg/m ²	Primary study endpoint: Graft survival at 1 year Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival eGFR Incidence and severity of biopsy proven acute rejection malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Additional treatment: NR Comment: One child in G1 received a combined kidney and liver transplant. First transplant: G1: 87.5%* G2: 79.3%*	G2: 17.2%* Polycystic kidney disease Overall: 2.6%* G1: 2.1%* G2: 3.4%* BOR syndrome Overall: 2.6%* G1: 4.2%* G2: 0.0%* Other Overall: 14.3%* G1: 12.5%* G2: 17.2%*		
Sampaio et al., 2010⁽³⁵⁾ NR Companion studies: no Government, Industry, Foundation/no n-profit professional organization	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 36 months Moderate	N=2925 G1: IL-2RA G2: ATG G3: no induction G1: 1265 G2: 1060 G3: 600	Key inclusion criteria: Patients under 21 years of age, kidney-alone transplants, between 2004 and 2007 Key exclusion criteria: ALG, OKT3, or alemtuzumab induction, patients on multiple drugs, not using a triple drug regimen at discharge	Age (years) 0–1 years G1: 3.56% G2: 4.1% G3: 4.5% 2–5 years G1: 12.96% G2: 8.11% G3: 8.83% 6–12 years G1: 21.58% G2: 19.34% G3: 20.67% >12 years G1: 61.9% G2: 68.5% G3: 66.0% Age at transplantation: see above	Urological causes Overall: NR G1: 31.0% G2: 28.5% G3: 21.7% FSGS Overall: NR G1: 13.9% G2: 14.4% G3: 15.7% Re-transplantation Overall: NR G1: 2.4% G2: 11.3% G3: 3.7% Glomerulonephritis Overall: NR G1: 8.1% G2: 7.9% G3: 6.7%	G1: induction therapy: IL-2 RA (basiliximab or daclizumab) Maintenance therapy: triple drug regimen including CNI and steroids G2: induction therapy: ATG (polyclonal rabbit anti-thymocyte globulin) Maintenance therapy: triple drug regimen including CNIs and steroids G3: no induction therapy Maintenance therapy: triple drug regimen including CNIs and steroids Comment: CNI: TAC Overall: NR G1: 87.9% G2: 83.9%	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Female: Overall: NR G1: 41.0%* G2: 40.4%* G3: 43.2%* Ethnicity: Non-white: Overall: NR G1: 51.1%* G2: 43.2%* G3: 51.0%* Source of allograft: Live donor: Overall: NR G1: 46.7% G2: 45.9% G3: 48.5% Immunological risk: HLA- mismatch 0 G1: 5.28% G2: 5.60% G3: 5.85% 0 DR G1: 13.60% G2: 12.05% G3: 14.21% 1 DR G1: 55.44% G2: 52.94% G3: 53.01% 2 DR G1: 25.68% G2: 29.41% G3: 26.92% Mean (SD) peak PRA	SLE Overall: NR G1: 2.5% G2: 2.0% G3: 3.3% Others Overall: NR G1: 42.1% G2: 35.9% G3: 49.0%	G3: 92.3% CsA Overall: NR G1: 12.1% G2: 16.1% G3: 7.7% Anti-proliferative MMF Overall: NR G1: 93.6% G2: 86.7% G3: 87.8% SRL Overall: NR G1: 5.2% G2: 9.5% G3: 10.2% AZA Overall: NR G1: 1.0% G2: 3.8% G3: 2.0%	

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G1: 5 (15) G2: 13 (28) G3: 9 (22) eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Sharifian et al., 2014 ⁽³⁶⁾ NR Companion studies: no Academic	Retrospective controlled cohort study NR Iran 3 years follow-up Critical	N=214 eligible, 186 included in analysis G1: IL2-RAs G2: no induction therapy G1: 36 G2: 150	Key inclusion criteria: Children, first renal transplant, between 2003 and 2012 Key exclusion criteria: Lost follow-up in the first year after transplant	Age in years: Overall: 10.4 G1: 9.3 G2: 10.7 Age at transplantation: see above Female: Overall: 45.2%* G1: 30.6%* G2: 48.7%* Ethnicity: NR Source of allograft: NR Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	NR	G1: induction therapy: Basiliximab on days 0 and 4, 10 mg (<35 kg bodyweight) or 20 mg (higher bodyweight) (29 patients) OR Daclizumab on days 0 and then every two weeks (total 5 doses at 1 mg/kg/dose) (7 patients) Maintenance therapy: Prednisolone, AND CsA, AND AZA OR MMF G2: no induction therapy Maintenance therapy: Prednisolone, AND CsA, AND AZA OR MMF Comment: Twenty-eight patients were excluded from the study because of lost follow-up in the first year after transplant (six patients in treated group and 22 patients in control group).	Primary study endpoint: death and graft loss at 1 year Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival eGFR Malignancy
Polyclonal antibodies vs. no induction							
NRSIs							

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Baron et al., 2008 ⁽²⁵⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 1 year Critical	N=88 G1: ATG G2: Basiliximab G3: No induction G1: 12 G2: 29 G3: 47	Key inclusion criteria: Children receiving a first kidney transplant November 1, 1994 to October 31, 2003 at Loma Linda university Medical Center in Loma Linda, CA Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: NR G1: 14.5 G2: 12.9 G3: 14.1 Age at transplantation: see above Female: overall: 47.7%* G1: 58.3% G2: 48.3% G3: 44.7% Ethnicity: Non-white Overall: 60.2%* G1: 75%* G2: 65.5%* G3: 53.2%* Source of allograft: Deceased donor Overall: 46.6%* G1: 58.3% G2: 58.6% G3: 36.2% Live donor Overall: 53.4%* G1: 41.7% G2: 41.4% G3: 63.8% Immunological risk: 0-20% PRA Overall: 95.5%* G1: 83.3% G2: 100%	NR	G1: induction therapy: ATG, 1-1.5 mg/kg on days 0, 1, 2 post-transplant if CD3+ cell count was > 20 cells/mm ³ Maintenance therapy: MMF: 600mg/m ² twice daily (max. 2g/day), first dose pre-transplant iv, AND TAC: 0.05mg/kg/day, trough levels 15-20 ng/ml for the first month, 12-15 ng/ml for the next five months, 10-12 ng/ml for 6-12 months post-transplant, and then 8-10 ng/ml thereafter, OR CsA: 5mg/kg/day, trough target levels were 300–400 ng/ml for the first month, 250–300 ng/ml for the next five months, 200–250 ng/ml for 6–12 months post-transplant, then 200–250 ng/ml thereafter, AND Methylprednisolone: 10 mg/kg (max. 500 mg/dose) i.v. at transplantation, then tapering to 0.75 mg/kg by one month and 0.15 mg/kg by six month post-transplant, then further reduction depending on transplantation course G2: induction therapy: Basiliximab, 12mg/m ² (max. 20mg/dose) on days 0 and 4 post-transplant Maintenance therapy: MMF: 600mg/m ² twice daily (max. 2g/day), first dose pre-transplant iv., AND TAC: 0.05mg/kg/day, trough levels 15-20 ng/ml for the first month, 12-15 ng/ml for the next five months, 10-12 ng/ml for 6-12 months post-transplant, and then 8-10 ng/ml thereafter, OR CsA: 5mg/kg/day, trough target levels were 300–400 ng/ml for the first month, 250–300 ng/ml for the next five months, 200–250 ng/ml for 6–12 months post-transplant, then 200–250 ng/ml thereafter AND	Primary study endpoint: incidence of biopsy proven acute rejection at one year post-transplant Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence and timing of biopsy proven acute rejection malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G3: 95.7% >20% PRA Overall: 4.5%* G1: 16.7% G2: 0 G3: 4.3% no HLA mismatch G1: 1 G2: 0 G3: 2 Mean AB mismatch G1: 2.7 ± 1.3 G2: 2.2 ± 1.0 G3: 2.1 ± 1.1 Mean DR mismatch G1: 1.3 ± 0.9 G2: 0.9 ± 0.6 G3: 1.0 ± 0.7 Mean total HLA mismatch G1: 3.9 ± 1.8 G2: 3.1 ± 1.2 G3: 3.1 ± 1.4 eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR		Methylprednisolone: 10 mg/kg (max. 500 mg/dose) i.v. at transplantation, then tapering to 0.75 mg/kg by one month and 0.15 mg/kg by six month post-transplant, then further reduction depending on transplantation course G3: no induction therapy Maintenance therapy: MMF: 600mg/m² twice daily (max. 2g/day), first dose pre-transplant iv, AND TAC: 0.05mg/kg/day, trough levels 15-20 ng/ml for the first month, 12-15 ng/ml for the next five months, 10-12 ng/ml for 6-12 months post-transplant, and then 8-10 ng/ml thereafter, OR CsA: 5mg/kg/day, trough target levels were 300–400 ng/ml for the first month, 250–300 ng/ml for the next five months, 200–250 ng/ml for 6–12 months post-transplant, then 200–250 ng/ml thereafter, AND Methylprednisolone: 10 mg/kg (max. 500 mg/dose) i.v. at transplantation, then tapering to 0.75 mg/kg by one month and 0.15 mg/kg by six month post-transplant, then further reduction depending on transplantation course	
Mota et al., 2010⁽³⁷⁾ NA Companion studies: no	Retrospective controlled cohort study, NA, Portugal,	N=98 G1: ATG G2: no ATG G1: 86 G2: 12	Key inclusion criteria: Children and adolescents receiving renal transplant	Age in years: Overall: 12.8 G1: NR G2: NR Age at transplantation: NR	Urologic causes (obstructive malformations, pyelonephritis and/or hypo-dysplasia) Overall: 53.8% G1: NR	G1: induction therapy: ATG (Anti T-lymphocyte globulin Fresenius®), 3mg/kg peri-operatively and for another 7 days Maintenance therapy: Methylprednisolone, 10 mg/kg pre-operatively tapered further and converted to Prednisolone 0.5	Primary study endpoint: Graft survival at 1, 5, 10 and 15 years Reported outcomes of

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
NR	Mean follow-up 10.4±5.2 years Critical		Key exclusion criteria: NR	Female: Overall: 41.8% G1: NR G2: NR Ethnicity: Non-white: Overall: 2.0% * G1: NR G2: NR Source of allograft: Deceased donor: Overall: 100%* G1: 100%* G2: 100%* Immunological risk: Number of HLA mismatch Overall: 3.5 G1: NR G2: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: Antimicrobial prophylaxis: cefoxitin, antifungal prophylaxis: nystatin, sero-CMV prophylaxis , except for D-/R-constellations. After 2002, intravenous CMV hyperimmune globulin to D+/R- patients Antiviral prophylaxis: acyclovir until 1998; ganciclovir 1998 to 2002, valganciclovir 2002 to 2003.	G2: NR Glomerular diseases Overall: 24.5%* G1: NR G2: NR Cystinosis Overall: 3.1%* G1: NR G2: NR Hemolytic uremic syndrome Overall: 2.0%* G1: NR G2: NR Cortical necrosis Overall: 1.0%* G1: NR G2: NR Unknown Overall: 6.1%* G1: NR G2: NR	mg/kg/day on day 5 and then tapered further after 1 month afterwards slowly, AND CsA, 6 mg/kg/day or 12 mg/kg/day, trough levels 200–250 ng/ml during first month (n=65), OR TAC, 0.2 mg/kg/day in 2 doses, starting from day 2, trough levels of 8–10 ng/ml during 1st month (n=21), AND AZA, 1 mg/kg/day (n=11), OR MMF, median of 900 mg/m²/day in 2 doses (n=23) G2: immunosuppressive regimens: Steroids + CsA (n=5), OR Steroids + CsA + MMF (n=3), OR IL-2RA + Steroids + CsA + MMF (n=3), OR IL-2RA + Steroids + CsA (n=1)	interest: Patient survival Graft survival Malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Puliyanda et al., 2007 ⁽³⁸⁾ NR Companion studies: no Government	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 2 years Critical	N=2942 G1: polyclonal antibodies G2: monoclonal antibodies G3: no antibody induction N per group not reported	Key inclusion criteria: Pediatric transplant recipients enrolled into the NAPRTCS database between 1996 and July 2002 who Had a 2-year follow-up Key exclusion criteria: Graft loss within the first 6 months following transplantation	NR	NR	G1: polyclonal antibody induction, agent and dosage NR G2: monoclonal antibody induction, agent and dosage NR G3: no antibody induction Maintenance therapy for all groups: NR	Primary study endpoint: Risk factors for hospitalizations for infections Reported outcomes: Graft survival Overall infections
Sampaio et al., 2010 ⁽³⁵⁾ NR Companion studies: no Government, Industry, Foundation/no n-profit professional organization	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 36 months Moderate	N=2925 G1: IL-2RA G2: ATG G3: no induction G1: 1265 G2: 1060 G3: 600	Key inclusion criteria: Patients under 21 years of age, kidney-alone transplants, between 2004 and 2007 Key exclusion criteria: ALG, OKT3, or alemtuzumab induction, patients on multiple drugs, not using a triple drug regimen at discharge	Age (years) 0–1 years G1: 3.56% G2: 4.1% G3: 4.5% 2–5 years G1: 12.96% G2: 8.11% G3: 8.83% 6–12 years G1: 21.58% G2: 19.34% G3: 20.67% >12 years G1: 61.9% G2: 68.5% G3: 66.0% Age at transplantation: see above	Urological causes Overall: NR G1: 31.0% G2: 28.5% G3: 21.7% FSGS Overall: NR G1: 13.9% G2: 14.4% G3: 15.7% Re-transplantation Overall: NR G1: 2.4% G2: 11.3% G3: 3.7% Glomerulonephritis Overall: NR G1: 8.1% G2: 7.9%	G1: induction therapy: IL-2 RA (basiliximab or daclizumab) Maintenance therapy: triple drug regimen including CNI and steroids G2: induction therapy: ATG (polyclonal rabbit anti-thymocyte globulin) Maintenance therapy: triple drug regimen including CNIs and steroids G3: no induction therapy Maintenance therapy: triple drug regimen including CNIs and steroids Comment: CNI: TAC Overall: NR G1: 87.9%	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Female: Overall: NR G1: 41.0%* G2: 40.4%* G3: 43.2%* Ethnicity: Non-white: Overall: NR G1: 51.1%* G2: 43.2%* G3: 51.0%* Source of allograft: Live donor: Overall: NR G1: 46.7% G2: 45.9% G3: 48.5% Immunological risk: HLA- mismatch 0 G1: 5.28% G2: 5.60% G3: 5.85% 0 DR G1: 13.60% G2: 12.05% G3: 14.21% 1 DR G1: 55.44% G2: 52.94% G3: 53.01% 2 DR G1: 25.68% G2: 29.41% G3: 26.92%	G3: 6.7% SLE Overall: NR G1: 2.5% G2: 2.0% G3: 3.3% Others Overall: NR G1: 42.1% G2: 35.9% G3: 49.0%	G2: 83.9% G3: 92.3% CsA Overall: NR G1: 12.1% G2: 16.1% G3: 7.7% Anti-proliferative MMF Overall: NR G1: 93.6% G2: 86.7% G3: 87.8% SRL Overall: NR G1: 5.2% G2: 9.5% G3: 10.2% AZA Overall: NR G1: 1.0% G2: 3.8% G3: 2.0%	

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Mean (SD) peak PRA G1: 5 (15) G2: 13 (28) G3: 9 (22) eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Polyclonal antibodies vs. IL-2RA							
NRSIs							
Baron et al., 2008 ⁽²⁵⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 1 year Critical	N=88 G1: ATG G2: Basiliximab G3: No induction G1: 12 G2: 29 G3: 47	Key inclusion criteria: Children receiving a first kidney transplant November 1, 1994 to October 31, 2003 at Loma Linda university Medical Center in Loma Linda, CA Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: NR G1: 14.5 G2: 12.9 G3: 14.1 Age at transplantation: see above Female: overall: 47.7%* G1: 58.3% G2: 48.3% G3: 44.7% Ethnicity: Non-white Overall: 60.2%* G1: 75%* G2: 65.5%* G3: 53.2%* Source of allograft: Deceased donor Overall: 46.6%* G1: 58.3% G2: 58.6%	NR	G1: induction therapy: ATG, 1-1.5 mg/kg on days 0, 1, 2 post-transplant if CD3+ cell count was > 20 cells/mm ³ Maintenance therapy: MMF: 600mg/m ² twice daily (max. 2g/day), first dose pre-transplant iv, AND TAC: 0.05mg/kg/day, trough levels 15-20 ng/ml for the first month, 12-15 ng/ml for the next five months, 10-12 ng/ml for 6-12 months post-transplant, and then 8-10 ng/ml thereafter, OR CsA: 5mg/kg/day, trough target levels were 300–400 ng/ml for the first month, 250–300 ng/ml for the next five months, 200–250 ng/ml for 6–12 months post-transplant, then 200–250 ng/ml thereafter, AND Methylprednisolone: 10 mg/kg (max. 500 mg/dose) i.v. at transplantation, then tapering to 0.75 mg/kg by one month and 0.15 mg/kg by six month post-transplant, then further reduction depending on transplantation course G2: induction therapy: Basiliximab, 12mg/m ² (max. 20mg/dose) on days 0 and 4 post-transplant	Primary study endpoint: incidence of biopsy proven acute rejection at one year post-transplant Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence and timing of biopsy proven acute rejection malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G3: 36.2% Live donor Overall: 53.4%* G1: 41.7% G2: 41.4% G3: 63.8% Immunological risk: 0-20% PRA Overall: 95.5%* G1: 83.3% G2: 100% G3: 95.7% >20% PRA Overall: 4.5%* G1: 16.7% G2: 0 G3: 4.3% no HLA mismatch G1: 1 G2: 0 G3: 2 Mean AB mismatch G1: 2.7 ± 1.3 G2: 2.2 ± 1.0 G3: 2.1 ± 1.1 Mean DR mismatch G1: 1.3 ± 0.9 G2: 0.9 ± 0.6 G3: 1.0 ± 0.7 Mean total HLA mismatch G1: 3.9 ± 1.8 G2: 3.1 ± 1.2 G3: 3.1 ± 1.4		Maintenance therapy: MMF: 600mg/m² twice daily (max. 2g/day), first dose pre-transplant iv., AND TAC: 0.05mg/kg/day, trough levels 15-20 ng/ml for the first month, 12-15 ng/ml for the next five months, 10-12 ng/ml for 6-12 months post-transplant, and then 8-10 ng/ml thereafter, OR CsA: 5mg/kg/day, trough target levels were 300–400 ng/ml for the first month, 250–300 ng/ml for the next five months, 200–250 ng/ml for 6–12 months post-transplant, then 200–250 ng/ml thereafter AND Methylprednisolone: 10 mg/kg (max. 500 mg/dose) i.v. at transplantation, then tapering to 0.75 mg/kg by one month and 0.15 mg/kg by six month post-transplant, then further reduction depending on transplantation course G3: no induction therapy Maintenance therapy: MMF: 600mg/m² twice daily (max. 2g/day), first dose pre-transplant iv, AND TAC: 0.05mg/kg/day, trough levels 15-20 ng/ml for the first month, 12-15 ng/ml for the next five months, 10-12 ng/ml for 6-12 months post-transplant, and then 8-10 ng/ml thereafter, OR CsA: 5mg/kg/day, trough target levels were 300–400 ng/ml for the first month, 250–300 ng/ml for the next five months, 200–250 ng/ml for 6–12 months post-transplant, then 200–250 ng/ml thereafter, AND Methylprednisolone: 10 mg/kg (max. 500 mg/dose) i.v. at transplantation, then tapering to 0.75 mg/kg by one month and 0.15 mg/kg by six month post-transplant, then further reduction depending on transplantation course	

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Erez et al., 2023 ⁽³⁹⁾ NR Companion studies: no Academic	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 5 years Serious	N=830 G1: IL-2RA G2: ATG/ALG G3: Alemtuzumab G1: 260 G2: 419 G3: 151	Key inclusion criteria: Patients from the NAPRTCS registry (children and young adults < 21 years with kidney transplants in 92 pediatric centers in North America), enrolled in PHIS, transplanted between 2010 and 2019 Key exclusion criteria: No or multiple matches in the PHIS match	Median age in years: Overall: 12 G1: 10 G2: 12 G3: 10 Age at transplantation: Median age of recipient Overall: 12 G1: 10 G2: 12 G3: 10 Female: Overall: 42.7% G1: 41.9% G2: 45.3% G3: 36.4% Ethnicity: Non White Overall: 41.3%* G1: 32.3%* G2: 48.9%* G3: 36.4%* Source of allograft: Live donor Overall: 39.5% G1: 46.9% G2: 29.4% G3: 55.0% Deceased donor Overall: 58.7%	CAKUT Overall: 42.5% G1: 43.5% G2: 39.6% G3: 49.0% Other glomerular Overall: 15.1% G1: 16.2% G2: 16.2% G3: 9.9% FSGS Overall: 11.0% G1: 13.5% G2: 11.9% G3: 4.0% Other or missing Overall: 31.4% G1: 26.9% G2: 32.2% G3: 37.1%	G1: induction therapy: IL-2RA G2: induction therapy: ATG/ALG G3: induction therapy: Alemtuzumab Maintenance therapies included Prednisone, CsA, TAC, AZA, MMF, and SRL	Primary study endpoint: Time to allograft failure and decline in eGFR over time Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G1: 53.1% G2: 67.5% G3: 43.7% Missing information Overall: 1.8% G1: 0.0% G2: 3.1% G3: 1.3% Immunological risk: 0-1 HLA mismatch Overall: 5.4% G1: 7.3% G2: 4.9% G3: 3.2% 2-3 HLA mismatches Overall: 24.1% G1: 33.6% G2: 17.6% G3: 24.6% 4-6 HLA mismatches Overall: 55.3% G1: 50.9% G2: 60.7% G3: 48.4% Missing HLA mismatch information Overall: 15.2% G1: 8.2% G2: 16.8% G3: 23.8% eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Moudgil et al., 2010 ⁽³²⁾ NR Companion studies: no NR	Cross-sectional study, NR, Multicountry: US, Canada, Mexico, Costa Rica, 3 years Critical	N=8438 One cohort, for groups: see subgroups	Key inclusion criteria: Patients under the age of 21 years, renal transplant recipients, in the NAPRTCS registry, between 1987 and 2006, functioning graft at day 30 Key exclusion criteria: Less than three years of follow-up, patients dying with a functioning graft	Age in years: NR Age at transplantation: Overall: 0–1 year: 440 (5.2%) 2–5 years: 1244 (14.7%) 6–12 years: 2873 (34%) >12 years: 3881 (46%) Female: Overall: 40.5% Ethnicity: Black: Overall: 16.5% Source of allograft: Live donor: Overall: 54.9% Deceased donor: Overall: 44.9% Immunological risk: Overall: HLA matching: 0: 20.4% 1: 12.9% 2: 15.4% 3: 32.8% 4: 11.9% 5: 3.4% 6: 3.1% eGFR at baseline: NR Additional treatment: Antihypertensive medication: Overall: 78.6%	Overall: A/hypo/dysplasia: 31.6% FSGS: 11.5% Other: 56.9%	Subgroups by immunosuppressive regimen: Induction therapy: None: 4036 (47.8%) Polyclonal: 2314 (27.4%) OKT3: 722 (8.6%) IL-2/other: 1366 (16.2%) Maintenance therapy CsA: 6273 (74.3%) TAC: 1528 (18.1%) Others: 637 (7.5%)	Primary study endpoint: eGFR during first three years following transplantation Reported outcomes of interest: only subgroup outcomes for eGFR

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Ranch et al., 2024 ⁽⁴⁰⁾ IRB# HSC20190890H Companion studies: no Foundation/no n-profit professional organization	Prospective controlled cohort study NR U.S. 9 months Critical	N=61 G1: Basiliximab G2: rATG G1: 38 G2: 23	Key inclusion criteria: < 19 years, enrolled during February 2020 and august 2021 Key exclusion criteria: Multi organ transplant, prior non-renal solid organ or bone marrow transplant, patients who did not have at least one ddcdDNA result prior to biopsy and after biopsy	Median age in years: Overall: 11.2 G1: NR G2: NR Median age at transplantation: Overall: 11.2 G1: NR G2: NR Female: Overall: 36.1% G1: NR G2: NR Ethnicity: Non-white: Overall: 67.2%* G1: NR G2: NR White: Overall: 32.8% G1: NR G2: NR Source of allograft: Deceased donor: Overall: 70.5% G1: NR G2: NR Live donor: Overall: 29.5% G1: NR G2: NR Immunological risk: NR	NR	G1: induction therapy: Basiliximab: 10mg if < 35kg or 20mg if > 35kg at day 0 and 4 Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND Steroids G2: induction therapy: rATG: 1.1.5mg/kg/dose for a cumulative dose total of 4.5-6mg/kg Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND Steroids Comment: Basiliximab was given to non-sensitized patients and rATG to high-immunological risk patients	Primary study endpoint: e changes in dd-cfDNA levels during the course of graft rejection diagnosis Reported outcomes of interest: GFR Incidence of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				eGFR at baseline: Overall: 60.7 G1: NR G2: NR Additional treatment: NR			
Riad et al., 2021a ⁽⁴¹⁾ NR Companion studies: no Academic, Foundation/no n-profit professional organization	Retrospective cohort study, NR, U.S., Follow-up: 10 years Serious	N=3111 G1: Alemtuzumab G2: r-ATG G3: IL-2RA G1: 289 G2: 1197 G3: 1625	Key inclusion criteria: Patients of the SRTR/OPTN registry, pediatric (age < 18) primary live-donor kidney transplant recipients from January 1, 2000, through December 12, 2018 Key exclusion criteria: Patients with missing, obsolete, or unusual induction regimens; patients receiving other non-renal solid organ transplants before kidney transplantation; subjects who received maintenance immunosuppression regimens other than tac and mycophenolate with or without steroids	Age in years: NR Age at transplantation: Recipient age in years, median: Overall: NR G1: 11.2 G2: 12.0 G3: 12.1 Female: Overall: 40.7%* G1: 40.5%* G2: 41.5%* G3: 40.1%* Ethnicity: White: Overall: 67.7%* G1: 80.6% G2: 68.4% G3: 64.8% None-White: Overall: 32.3%* G1: 19.4%* G2: 31.6%* G3: 35.2%* Source of allograft: Live donor related: Overall: 16.6%* G1: 18.3%	Glomerular Overall: 31.1%* G1: 27.3% G2: 31.6% G3: 31.3% CAKUT Overall: 51.5%* G1: 51.9% G2: 51.5% G3: 51.4% Other Overall: 17.5%* G1: 20.8% G2: 17.0% G3: 17.3%	G1: Induction therapy: alemtuzumab, Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids G2: Induction therapy: rATG Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids G3: Induction with IL-2RA Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids	Primary study endpoint: Recipient and death-censored kidney graft survival at 10 years Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR hospitalization, malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G2: 20.6% G3: 13.4% Live donor unrelated: Overall: 83.4%* G1: 81.7%** G2: 79.4%* G3: 86.6%* Immunological risk: HLA mismatches: 0-1: Overall: 11.8%* G1: 13.4% G2: 11.1% G3: 12.3% 2-3: Overall: 66.7%* G1: 62.7% G2: 65.5% G3: 69.8% 4-6: Overall: 20.3%* G1: 23.9% G2: 23.4% G3: 18.0% eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Riad et al., 2021b ⁽⁴²⁾ NR Companion	Retrospective controlled cohort study, NR,	N=4576 G1: Alemtuzumab G2: r-ATG G3: IL-2RA	Key inclusion criteria: Patients of the SRTR/OPTN registry, pediatric (age < 18) deceased donor	Age in years: NR Age at transplantation: Median age: Overall: NR	Glomerular Overall: 36.7%* G1: 38.1 % G2: 38.6 % G3: 34.8 %	G1: induction therapy: alemtuzumab Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids	Primary study endpoint: Death-censored kidney graft survival and recipient survival at 6 months and 1

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
studies: no Academic	U.S., 12months Serious	G1: 320 G2: 2091 G3: 2165	kidney transplant recipients from January 1, 2000, through December 31, 2018 Key exclusion criteria: Patients with missing, obsolete, or unusual induction regimens; patients receiving other non-renal solid organ transplants before kidney transplantation; subjects who received maintenance immunosuppression regimens other than TAC and mycophenolate with or without steroids	G1: 13.5 G2: 13.8 G3: 13.4 Female: Overall: 42.3%* G1: 35.9%* G2: 42.8%* G3: 42.8%* Ethnicity: White G1: 43.4% G2: 38.4 % G3: 36.7% Non-white: Overall: 62.1%* G1: 56.6%* G2: 61.6%* G3: 63.3%* Source of allograft: Deceased donor: Overall:100%* G1: 100%* G2: 100%* G3: 100%* Immunological risk: 0-1 HLA Mismatches: Overall: 1.9%* G1: 1.9 % G2: 1.5 % G3: 2.3 % 2-3 HLA Mismatches: Overall: 13.3%* G1: 10.0 % G2: 12.3 %	Tubulo-interstitial Disease/Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract Overall: 47.2%* G1: 46.9 % G2: 45.6 % G3: 48.9 % Other Overall: 16.0%* G1: 15.0 % G2: 15.8 % G3: 16.4 %	G2: induction therapy: rATG Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids G3: induction therapy: IL-2RA Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids	year Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR hospitalization malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G3: 14.8 % 4-6 HLA Mismatches: Overall: 84.8%* G1: 88.1 % G2: 86.2 % G3: 82.9 % eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Velez et al., 2011 ⁽⁴³⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study, NR, Colombia, Follow-up: 1-48 months Critical	N=26 G1: alemtuzumab G2: daclizumab G3: ATG G1: 16 G2: 5 G3: 5	Key inclusion criteria: Patients under 18 years of age, renal transplant, between 2006 and 2010 Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: 14.1* G1: NR G2: NR G3: NR Age at transplantation: Overall: 12.6* G1: NR G2: NR G3: NR Female: Overall: 42.3%* G1: NR G2: NR G3: NR Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 3.8% G1: NR G2: NR G3: NR	Pauci-immune nephropathy Overall: 3.8% G1: NR G2: NR G3: NR Prune belly Overall: 3.8% G1: NR G2: NR G3: NR Bilateral renal hypoplasia Overall: 7.6% G1: NR G2: NR G3: NR Alport syndrome Overall: 7.7% G1: NR G2: NR G3: NR Congenital renal dysplasia Overall: 11.5%	G1: induction therapy: alemtuzumab induction 0.5 mg/kg single dose i.v. (max. 30 mg) G2: induction therapy: daclizumab induction 1 mg/kg for 2 days i.v. G3: induction therapy: ATG (thymoglobulin) induction 1.5 mg/kg per day for 5 days Comments: All patients received three boluses of methylprednisolone. Maintenance therapy protocols: AZA, TAC, and steroids (61.5% n=16); CsA, AZA, and steroids: (23.1%; n=6); TAC, MMF, and steroid (n=2), CsA, MMF, and steroids (n=1), MMF only (n=1) (patient died during the first post-transplantation month due to sepsis) Dosages: TAC: 0.08-0.15 mg per kg per day p.o. every 12 hours target concentrations 3-7 ng/ml; AZA: 2 mg/kg/day p.o.; MMF: 600 mg/m ² / p.o. b.i.d.;	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival Incidence of biopsy proven acute rejection malignancy Overall infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Deceased donor: Overall: 96.2% G1: NR G2: NR G3: NR Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	G1: NR G2: NR G3: NR FSGS Overall: 11.5% G1: NR G2: NR G3: NR Posterior urethral valves Overall: 11.5% G1: NR G2: NR G3: NR Unknown Overall: 19.2% G1: NR G2: NR G3: NR Nephropathy through reflux Overall: 23.1% G1: NR G2: NR G3: NR	Steroid: - In the daclizumab and ATG group 1mg/kg/d and dose tapering to max 2.5 mg every other day, - Alemtuzumab group received 10 mg day and dose tapering	
Alemtuzumab vs. IL-2RA							
NRSIs							
Erez et al., 2023⁽³⁹⁾ NR Companion studies: no Academic	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 5 years	N=830 G1: IL-2RA G2: ATG/ALG G3: Alemtuzumab G1: 260 G2: 419 G3: 151	Key inclusion criteria: Patients from the NAPRTCS registry (children and young adults < 21 years with kidney transplants in 92 pediatric centers in	Median age in years: Overall: 12 G1: 10 G2: 12 G3: 10 Age at transplantation: Median age of recipient Overall: 12 G1: 10	CAKUT Overall: 42.5% G1: 43.5% G2: 39.6% G3: 49.0% Other glomerular Overall: 15.1% G1: 16.2%	G1: induction therapy: IL-2RA G2: induction therapy: ATG/ALG G3: induction therapy: Alemtuzumab Maintenance therapies included Prednisone, CsA, TAC, AZA, MMF, and SRL	Primary study endpoint: Time to allograft failure and decline in eGFR over time Reported outcomes of interest:

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
	Serious		North America), enrolled in PHIS, transplanted between 2010 and 2019 Key exclusion criteria: No or multiple matches in the PHIS match	G2: 12 G3: 10 Female: Overall: 42.7% G1: 41.9% G2: 45.3% G3: 36.4% Ethnicity: Non White Overall: 41.3%* G1: 32.3%* G2: 48.9%* G3: 36.4%* Source of allograft: Live donor Overall: 39.5% G1: 46.9% G2: 29.4% G3: 55.0% Deceased donor Overall: 58.7% G1: 53.1% G2: 67.5% G3: 43.7% Missing information Overall: 1.8% G1: 0.0% G2: 3.1% G3: 1.3% Immunological risk: 0-1 HLA mismatch Overall: 5.4% G1: 7.3% G2: 4.9%	G2: 16.2% G3: 9.9% FSGS Overall: 11.0% G1: 13.5% G2: 11.9% G3: 4.0% Other or missing Overall: 31.4% G1: 26.9% G2: 32.2% G3: 37.1%		Patient survival Graft survival GFR malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G3: 3.2% 2-3 HLA mismatches Overall: 24.1% G1: 33.6% G2: 17.6% G3: 24.6% 4-6 HLA mismatches Overall: 55.3% G1: 50.9% G2: 60.7 G3: 48.4% Missing HLA mismatch information Overall: 15.2% G1: 8.2% G2: 16.8% G3: 23.8% eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Riad et al., 2021a⁽⁴¹⁾ NR Companion studies: no Academic, Foundation/no n-profit professional organization	Retrospective cohort study, NR, U.S., Follow-up: 10 years Serious	N=3111 G1: Alemtuzumab G2: r-ATG G3: IL-2RA G1: 289 G2: 1197 G3: 1625	Key inclusion criteria: Patients of the SRTR/OPTN registry, pediatric (age < 18) primary live-donor kidney transplant recipients from January 1, 2000, through December 12, 2018 Key exclusion criteria: Patients with	Age in years: NR Age at transplantation: Recipient age in years, median: Overall: NR G1: 11.2 G2: 12.0 G3: 12.1 Female: Overall: 40.7%* G1: 40.5%* G2: 41.5%* G3: 40.1%*	Glomerular Overall: 31.1%* G1: 27.3% G2: 31.6% G3: 31.3% CAKUT Overall: 51.5%* G1: 51.9% G2: 51.5% G3: 51.4% Other Overall: 17.5%* G1: 20.8%	G1: Induction therapy: alemtuzumab, Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids G2: Induction therapy: rATG Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids G3: Induction with IL-2RA	Primary study endpoint: Recipient and death-censored kidney graft survival at 10 years Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
			missing, obsolete, or unusual induction regimens; patients receiving other non-renal solid organ transplants before kidney transplantation; subjects who received maintenance immunosuppression regimens other than tac and mycophenolate with or without steroids	Ethnicity: White: Overall: 67.7%* G1: 80.6% G2: 68.4% G3: 64.8% None-White: Overall: 32.3%* G1: 19.4%* G2: 31.6%* G3: 35.2%* Source of allograft: Live donor related: Overall: 16.6%* G1: 18.3% G2: 20.6% G3: 13.4% Live donor unrelated: Overall: 83.4%* G1: 81.7%** G2: 79.4%* G3: 86.6%* Immunological risk: HLA mismatches: 0-1: Overall: 11.8%* G1: 13.4% G2: 11.1% G3: 12.3% 2-3: Overall: 66.7%* G1: 62.7% G2: 65.5% G3: 69.8%	G2: 17.0% G3: 17.3%	Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids	hospitalization, malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				4-6: Overall: 20.3%* G1: 23.9% G2: 23.4% G3: 18.0% eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Riad et al., 2021b ⁽⁴²⁾ NR Companion studies: no Academic	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 12months Serious	N=4576 G1: Alemtuzumab G2: r-ATG G3: IL-2RA G1: 320 G2: 2091 G3: 2165	Key inclusion criteria: Patients of the SRTR/OPTN registry, pediatric (age < 18) deceased donor kidney transplant recipients from January 1, 2000, through December 31, 2018 Key exclusion criteria: Patients with missing, obsolete, or unusual induction regimens; patients receiving other non-renal solid organ transplants before kidney transplantation; subjects who received maintenance immunosuppression regimens other than	Age in years: NR Age at transplantation: Median age: Overall: NR G1: 13.5 G2: 13.8 G3: 13.4 Female: Overall: 42.3%* G1: 35.9%* G2: 42.8%* G3: 42.8%* Ethnicity: White G1: 43.4% G2: 38.4 % G3: 36.7% Non-white: Overall: 62.1%* G1: 56.6%* G2: 61.6%* G3: 63.3%*	Glomerular Overall: 36.7%* G1: 38.1 % G2: 38.6 % G3: 34.8 % Tubulo-interstitial Disease/Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract Overall: 47.2%* G1: 46.9 % G2: 45.6 % G3: 48.9 % Other Overall: 16.0%* G1: 15.0 % G2: 15.8 % G3: 16.4 %	G1: induction therapy: alemtuzumab Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids G2: induction therapy: rATG Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids G3: induction therapy: IL-2RA Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids	Primary study endpoint: Death-censored kidney graft survival and recipient survival at 6 months and 1 year Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR hospitalization malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
			TAC and mycophenolate with or without steroids	Source of allograft: Deceased donor: Overall: 100%* G1: 100%* G2: 100%* G3: 100%* Immunological risk: 0-1 HLA Mismatches: Overall: 1.9%* G1: 1.9 % G2: 1.5 % G3: 2.3 % 2-3 HLA Mismatches: Overall: 13.3%* G1: 10.0 % G2: 12.3 % G3: 14.8 % 4-6 HLA Mismatches: Overall: 84.8%* G1: 88.1 % G2: 86.2 % G3: 82.9 % eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Velez et al., 2011 ⁽⁴³⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study, NR, Colombia, Follow-up: 1-48	N=26 G1: alemtuzumab G2: daclizumab G3: ATG G1: 16 G2: 5 G3: 5	Key inclusion criteria: Patients under 18 years of age, renal transplant, between 2006 and 2010 Key exclusion	Age in years: Overall: 14.1* G1: NR G2: NR G3: NR Age at transplantation: Overall: 12.6* G1: NR	Pauci-immune nephropathy Overall: 3.8% G1: NR G2: NR G3: NR Prune belly Overall: 3.8%	G1: induction therapy: alemtuzumab induction 0.5 mg/kg single dose i.v. (max. 30 mg) G2: induction therapy: daclizumab induction 1 mg/kg for 2 days i.v. G3: induction therapy: ATG (thymoglobulin) induction 1.5 mg/kg per day for 5 days	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
	months Critical		criteria: NR	G2: NR G3: NR Female: Overall: 42.3%* G1: NR G2: NR G3: NR Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 3.8% G1: NR G2: NR G3: NR Deceased donor: Overall: 96.2% G1: NR G2: NR G3: NR Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	G1: NR G2: NR G3: NR Bilateral renal hypoplasia Overall: 7.6% G1: NR G2: NR G3: NR Alport syndrome Overall: 7.7% G1: NR G2: NR G3: NR Congenital renal dysplasia Overall: 11.5% G1: NR G2: NR G3: NR FSGS Overall: 11.5% G1: NR G2: NR G3: NR Posterior urethral valves Overall: 11.5% G1: NR G2: NR G3: NR Unknown Overall: 19.2% G1: NR G2: NR G3: NR	Comments: All patients received three boluses of methylprednisolone. Maintenance therapy protocols: AZA, TAC, and steroids (61.5% n=16); CsA, AZA, and steroids: (23.1%; n=6); TAC, MMF, and steroid (n=2), CsA, MMF, and steroids (n=1), MMF only (n=1) (patient died during the first post-transplantation month due to sepsis) Dosages: TAC: 0.08-0.15 mg per kg per day p.o. every 12 hours target concentrations 3-7 ng/ml; AZA: 2 mg/kg/day p.o.; MMF: 600 mg/m²/ p.o. b.i.d.; Steroid: - In the daclizumab and ATG group 1mg/kg/d and dose tapering to max 2.5 mg every other day, - Alemtuzumab group received 10 mg day and dose tapering	Incidence of biopsy proven acute rejection malignancy Overall infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
					Nephropathy through reflux Overall: 23.1% G1: NR G2: NR G3: NR		
Polyclonal Antibodies vs. alemtuzumab							
NRSIs							
Erez et al., 2023 ⁽³⁹⁾ NR Companion studies: no Academic	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 5 years Serious	N=830 G1: IL-2RA G2: ATG/ALG G3: Alemtuzumab G1: 260 G2: 419 G3: 151	Key inclusion criteria: Patients from the NAPRTCS registry (children and young adults < 21 years with kidney transplants in 92 pediatric centers in North America), enrolled in PHIS, transplanted between 2010 and 2019 Key exclusion criteria: No or multiple matches in the PHIS match	Median age in years: Overall: 12 G1: 10 G2: 12 G3: 10 Age at transplantation: Median age of recipient Overall: 12 G1: 10 G2: 12 G3: 10 Female: Overall: 42.7% G1: 41.9% G2: 45.3% G3: 36.4% Ethnicity: Non White Overall: 41.3%* G1: 32.3%* G2: 48.9%* G3: 36.4%* Source of allograft: Live donor Overall: 39.5% G1: 46.9% G2: 29.4% G3: 55.0%	CAKUT Overall: 42.5% G1: 43.5% G2: 39.6% G3: 49.0% Other glomerular Overall: 15.1% G1: 16.2% G2: 16.2% G3: 9.9% FSGS Overall: 11.0% G1: 13.5% G2: 11.9% G3: 4.0% Other or missing Overall: 31.4% G1: 26.9% G2: 32.2% G3: 37.1%	G1: induction therapy: IL-2RA G2: induction therapy: ATG/ALG G3: induction therapy: Alemtuzumab Maintenance therapies included Prednisone, CsA, TAC, AZA, MMF, and SRL	Primary study endpoint: Time to allograft failure and decline in eGFR over time Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Deceased donor Overall: 58.7% G1: 53.1% G2: 67.5% G3: 43.7% Missing information Overall: 1.8% G1: 0.0% G2: 3.1% G3: 1.3% Immunological risk: 0-1 HLA mismatch Overall: 5.4% G1: 7.3% G2: 4.9% G3: 3.2% 2-3 HLA mismatches Overall: 24.1% G1: 33.6% G2: 17.6% G3: 24.6% 4-6 HLA mismatches Overall: 55.3% G1: 50.9% G2: 60.7 G3: 48.4% Missing HLA mismatch information Overall: 15.2% G1: 8.2% G2: 16.8% G3: 23.8% eGFR at baseline: NR			

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Additional treatment: NR			
Puliyanda et al., 2020 ⁽⁴⁴⁾ NR Companion studies: no NR	Prospective controlled cohort study, NR, U.S., 1 year follow-up Critical	N=36 G1: ATG G2: alemtuzumab G1: 13 G2: 23	Key inclusion criteria: Pediatric recipients of primary deceased donor kidney transplants at low risk for rejection (<20% PRA and negative complement-dependent cytotoxicity cross-match with donor at the time of transplant), and at least 1 year of follow-up post-transplant. Key exclusion criteria: NR	Age in years: NR Age at transplantation: Overall: NR G1: 13.2 G2: 11.2 Female: Overall: 36.1%* G1: 46.1%* G2: 30.4%* Ethnicity: Non-white: Overall: 19.4%* G1: 15.4% G2: 21.7%* Source of allograft: Deceased donor: Overall: 100% G1: 100% G2: 100% Immunological risk: NR (see inclusion criteria) eGFR at baseline: NR Additional treatment: Granulocyte colony-stimulating factor use: Overall: 50%* G1: 0 G2: 78.2%	CAKUT Overall: 50.0%* G1: 30.8% G2: 60.9% FSGS Overall: 11.1%* G1: 30.8% G2: 0 Other glomerulonephritis: Overall: 11.1%* G1: 0 G2: 17.4% Cystic renal disease/ciliopathy: Overall: 8.3%* G1: 0 G2: 13.0% Other Overall: 19.4%* G1: 38.5% G2: 8.7%	G1: induction therapy: ATG, 1.5 mg/kg i.v. daily × 4 doses Maintenance therapy: MMF, 600 mg/m ² /d, AND TAC, trough levels 10-12 ng/ml for the first 2 months, 6-10 ng/ml thereafter, AND Methylprednisolone, 300mg/m ² (max. 500mg) at transplant, then 48mg/m ² twice daily, tapered to 12mg/m ² until TAC trough level of 5ng/ml was documented, then discontinuation of methylprednisolone G2: induction therapy: alemtuzumab, 0.3 mg/kg up to 20 mg Maintenance therapy: MMF, 1200 mg/m ² /d for 2 weeks, then 900 mg/m ² /d, AND TAC, trough levels 5-10 ng/ml for the first three months, then 5-8 ng/ml, AND Methylprednisolone: 300mg/m ² (max. 500mg) at transplant, then 48mg/m ² twice daily, tapered to 12mg/m ² until TAC trough level of 5ng/ml was documented, then discontinuation of methylprednisolone	Primary study endpoint: Infections at year 1 Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence and timing of biopsy proven acute rejection Overall infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Infectious prophylaxis: G1: 6 months of valganciclovir and trimethoprim sulfamethoxazole, 1 month of fluconazole G2: 12 months of valganciclovir and atovaquone			
Riad et al., 2021a ⁽⁴¹⁾ NR Companion studies: no Academic, Foundation/no n-profit professional organization	Retrospective cohort study, NR, U.S., Follow-up: 10 years Serious	N=3111 G1: Alemtuzumab G2: r-ATG G3: IL-2RA G1: 289 G2: 1197 G3: 1625	Key inclusion criteria: Patients of the SRTR/OPTN registry, pediatric (age < 18) primary live-donor kidney transplant recipients from January 1, 2000, through December 12, 2018 Key exclusion criteria: Patients with missing, obsolete, or unusual induction regimens; patients receiving other non-renal solid organ transplants before kidney transplantation; subjects who received maintenance immunosuppression regimens other than tac and mycophenolate with or without steroids	Age in years: NR Age at transplantation: Recipient age in years, median: Overall: NR G1: 11.2 G2: 12.0 G3: 12.1 Female: Overall: 40.7%* G1: 40.5%* G2: 41.5%* G3: 40.1%* Ethnicity: White: Overall: 67.7%* G1: 80.6% G2: 68.4% G3: 64.8% None-White: Overall: 32.3%* G1: 19.4%* G2: 31.6%* G3: 35.2%* Source of allograft: Live donor related:	Glomerular Overall: 31.1%* G1: 27.3% G2: 31.6% G3: 31.3% CAKUT Overall: 51.5%* G1: 51.9% G2: 51.5% G3: 51.4% Other Overall: 17.5%* G1: 20.8% G2: 17.0% G3: 17.3%	G1: Induction therapy: alemtuzumab, Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids G2: Induction therapy: rATG Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids G3: Induction with IL-2RA Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids	Primary study endpoint: Recipient and death-censored kidney graft survival at 10 years Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR hospitalization, malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Overall: 16.6%* G1: 18.3% G2: 20.6% G3: 13.4% Live donor unrelated: Overall: 83.4%* G1: 81.7%** G2: 79.4%* G3: 86.6%* Immunological risk: HLA mismatches: 0-1: Overall: 11.8%* G1: 13.4% G2: 11.1% G3: 12.3% 2-3: Overall: 66.7%* G1: 62.7% G2: 65.5% G3: 69.8% 4-6: Overall: 20.3%* G1: 23.9% G2: 23.4% G3: 18.0% eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Riad et al., 2021b ⁽⁴²⁾ NR	Retrospective controlled cohort study,	N=4576 G1: Alemtuzumab G2: r-ATG	Key inclusion criteria: Patients of the SRTR/OPTN registry,	Age in years: NR Age at transplantation:	Glomerular Overall: 36.7%* G1: 38.1 %	G1: induction therapy: alemtuzumab Maintenance therapy: TAC, AND	Primary study endpoint: Death-censored kidney graft survival and

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Companion studies: no Academic	NR, U.S., 12months Serious	G3: IL-2RA G1: 320 G2: 2091 G3: 2165	pediatric (age < 18) deceased donor kidney transplant recipients from January 1, 2000, through December 31, 2018 Key exclusion criteria: Patients with missing, obsolete, or unusual induction regimens; patients receiving other non-renal solid organ transplants before kidney transplantation; subjects who received maintenance immunosuppression regimens other than TAC and mycophenolate with or without steroids	Median age: Overall: NR G1: 13.5 G2: 13.8 G3: 13.4 Female: Overall: 42.3%* G1: 35.9%* G2: 42.8%* G3: 42.8%* Ethnicity: White G1: 43.4% G2: 38.4 % G3: 36.7% Non-white: Overall: 62.1%* G1: 56.6%* G2: 61.6%* G3: 63.3%* Source of allograft: Deceased donor: Overall:100%* G1: 100%* G2: 100%* G3: 100%* Immunological risk: 0-1 HLA Mismatches: Overall: 1.9%* G1: 1.9 % G2: 1.5 % G3: 2.3 % 2-3 HLA Mismatches: Overall: 13.3%*	G2: 38.6 % G3: 34.8 % Tubulo-interstitial Disease/Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract Overall: 47.2%* G1: 46.9 % G2: 45.6 % G3: 48.9 % Other Overall: 16.0%* G1: 15.0 % G2: 15.8 % G3: 16.4 %	MMF, AND With or without steroids G2: induction therapy: rATG Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids G3: induction therapy: IL-2RA Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids	recipient survival at 6 months and 1 year Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR hospitalization malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G1: 10.0 % G2: 12.3 % G3: 14.8 % 4-6 HLA Mismatches: Overall: 84.8%* G1: 88.1 % G2: 86.2 % G3: 82.9 % eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Velez et al., 2011 ⁽⁴³⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study, NR, Colombia, Follow-up: 1-48 months Critical	N=26 G1: alemtuzumab G2: daclizumab G3: ATG G1: 16 G2: 5 G3: 5	Key inclusion criteria: Patients under 18 years of age, renal transplant, between 2006 and 2010 Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: 14.1* G1: NR G2: NR G3: NR Age at transplantation: Overall: 12.6* G1: NR G2: NR G3: NR Female: Overall: 42.3%* G1: NR G2: NR G3: NR Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 3.8% G1: NR	Pauci-immune nephropathy Overall: 3.8% G1: NR G2: NR G3: NR Prune belly Overall: 3.8% G1: NR G2: NR G3: NR Bilateral renal hypoplasia Overall: 7.6% G1: NR G2: NR G3: NR Alport syndrome Overall: 7.7% G1: NR G2: NR G3: NR	G1: induction therapy: alemtuzumab induction 0.5 mg/kg single dose i.v. (max. 30 mg) G2: induction therapy: daclizumab induction 1 mg/kg for 2 days i.v. G3: induction therapy: ATG(thymoglobulin) induction 1.5 mg/kg per day for 5 days Comments: All patients received three boluses of methylprednisolone. Maintenance therapy protocols: AZA, TAC, and steroids (61.5% n=16); CsA, AZA, and steroids: (23.1%; n=6); TAC, MMF, and steroid (n=2), CsA, MMF, and steroids (n=1), MMF only (n=1) (patient died during the first post-transplantation month due to sepsis) Dosages: TAC: 0.08-0.15 mg per kg per day p.o. every 12 hours target concentrations 3-7 ng/ml; AZA: 2 mg/kg/day p.o.;	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival Incidence of biopsy proven acute rejection malignancy Overall infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G2: NR G3: NR Deceased donor: Overall: 96.2% G1: NR G2: NR G3: NR Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	Congenital renal dysplasia Overall: 11.5% G1: NR G2: NR G3: NR FSGS Overall: 11.5% G1: NR G2: NR G3: NR Posterior urethral valves Overall: 11.5% G1: NR G2: NR G3: NR Unknown Overall: 19.2% G1: NR G2: NR G3: NR Nephropathy through reflux Overall: 23.1% G1: NR G2: NR G3: NR	MMF: 600 mg/m ² / p.o. b.i.d.; Steroid: - In the daclizumab and ATG group 1mg/kg/d and dose tapering to max 2.5 mg every other day, - Alemtuzumab group received 10 mg day and dose tapering	
Ecilizumab and alemtuzumab vs. alemtuzumab alone							
RCTs							
Kaabak et al., 2018 ⁽⁴⁵⁾ NCT1756508 Companion studies: no	Open Label RCT, NA, Russia,	N=57 G1: Ecilizumab and alemtuzumab G2: alemtuzumab only	Key inclusion criteria: Kidney transplants in pediatric patients 1 to 18 years of age, between 2012 and 2016	Age in years: Overall: NR G1: 7.6 G2: 8.3 Age at transplantation: see above	Congenital dysplasia: Overall: 33.3%* G1: 41.4%* G2: 25.0%* Reflux neuropathy: Overall: 14.0%*	G1: Induction therapy: Ecilizumab 700 mg/m ² , shortly before transplantation, AND 2 doses of alemtuzumab, 1 mg/kg, 10 mg - 30 mg Maintenance immunosuppression:	Primary study endpoint: initial graft function, incidence of delayed graft function

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Academic	36 months Some concerns	G1: 29 G2: 28	Key exclusion criteria: Exclusion criteria included ABO or HLA incompatible transplants, multiorgan transplants, retransplants, recipients positive for HIV, HBV, or HCV, and recipients with HUS.	Female: Overall: 47.4%* G1: 44.8%* G2: 50.0%* Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 68.4%* G1: 65.5%* G2: 71.4%* Deceased donor: Overall: 31.6%* G1: 34.5%* G2: 28.6%* Immunological risk: average HLA mismatch Overall: 2.9 ± 1.2 G1: NR G2: NR eGFR at baseline: at day 1: Overall: NR G1: 82 (55) G2: 49 (21) Additional treatment: Antibiotic prophylaxis: - Single dose of cefotaxime - Vancomycin Prophylaxis against Pneumocystis jirovecii pneumonia: - Trimethoprim/sulfamethoxazole for 6 months	G1: 6.9%* G2: 21.4%* Congenital/infantile nephrotic syndrome: Overall: 17.5%* G1: 24.1%* G2: 10.7%* FSGS: Overall: 5.3%* G1: 3.4%* G2: 7.1%* Obstructive (valves + hydronephrosis): Overall: 5.3%* G1: 3.4%* G2: 7.1%* Cystinosis: Overall: 1.8%* G1: 0.0%* G2: 3.6%* Alport syndrome: Overall: 1.8%* G1: 3.4%* G2: 0.0%* Other: Overall: 17.5%* G1: 13.8%* G2: 21.4%* Unknown: Overall: 3.5%* G1: 3.4%* G2: 3.6%*	TAC, trough levels 8-12 ng/ml for the first 10 days and 2-8 ng/ml thereafter, AND MMF 600 mg/m ² /d G2: Induction therapy: 2 doses of alemtuzumab ,1 mg/kg, 10 mg - 30 mg Maintenance immunosuppression: TAC, trough levels 8-12 ng/ml for the first 10 days and 2-8 ng/ml thereafter, AND MMF 600 mg/m ² /d Comment: Recipients of live donor kidneys received the first dose of alemtuzumab 16 ± 2 days prior to transplantation and the second dose at the time of transplantation. Recipients of deceased donor kidney received alemtuzumab at the time of arrival to the hospital for transplantation, and the second dose on the fourth postoperative day.	Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence, timing and severity of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Viral prophylaxis: - Valganciclovir for 3 weeks after transplantation			
OKT3 vs. CsA							
RCTs							
Benfield et al., 2005 ⁽⁴⁶⁾ NR Companion studies: no Government	Open Label RCT, NR, U.S., 48 months Some concerns	N=287 G1: OKT3 induction G2: CsA induction G1: 147 G2: 140	Key inclusion criteria: Children receiving a renal transplant in the U.S from April 1995 to August 1999. Key exclusion criteria: NR	Age at transplantation: Age 0-1 Overall: 9*/287 (3.1%*) G1: 2/147 (1%) G2: 7/140 (49%) Age 2-5 Overall: 40*/287 (13.9%*) G1: 20/147 (14%) G2: 20/140 (14%) Age 6-12 Overall: 117*/287 (40.8%*) G1: 62/147 (42%) G2: 55/140 (39%) Age 13-17 Overall: 119*/287 (41.5%*) G1: 62/147 (42%) G2: 57/140 (41%) Age 18+ Overall: 2*/287 (0.7%*) G1: 1/147 (1%) G2: 1/140 (1%) Female: Overall: 38.7%* G1: 37% G2: 40% Ethnicity: Non White:	NR	G1: Induction therapy: OKT3, 2.5 mg/kg for body weight <30 kg, and 5 mg/kg for body weight >30 kg, intravenously, peri-operatively and then daily for a total of 10 doses Maintenance therapy: CsA, 250 mg/m ² for children <6 years, and 15 mg/kg for older children, on day 7, with full dosing on day 10 post-transplant, AND Prednisone, AND AZA (2 mg/kg/day) until 1996, OR MMF 600 mg/m ² / dose given twice daily G2: Induction: CsA i.v. at a dose of 165 mg/m ² (<6 years) or 4.5 mg/kg (>= 6 years) intraoperatively (continuous infusion over 24h) Maintenance therapy: CsA, 500 mg/m ² for children <6 years, and 15 mg/kg for older children, on day 3, with full dosing on day 10 post-transplant, AND Prednisone, AND AZA (2 mg/kg/day) until 1996, OR MMF 600 mg/m ² / dose given twice daily Comments: MMF usage G1: 80/147 (54%) G2: 72/140 (51%) Change from CsA to TAC G1: 34/147 (23.1%*)	Primary study endpoint: graft function, defined by serum creatinine at 1 year Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival Incidence and timing of biopsy proven acute rejection Hospitalization Malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Overall: 43.6%* G1: 46%* G2: 41%* Source of allograft: Live donor: Overall: 55.4%* G1: 56% G2: 55% Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR		G2: 20/140 (14.3%*) 12/140 (9%) of CsA induction patients received OKT3 within the first week after transplant. 21/147 (14%) of OKT3 induction stopped OKT3 prior to 10 days of therapy. 144/147 received OKT3 for at least 7 days.	
OKT3 vs. IL-2RA							
NRSIs							
Moudgil et al., 2010⁽³²⁾ NR Companion studies: no NR	Cross-sectional study, NR, Multicountry: US, Canada, Mexico, Costa Rica, 3 years Critical	N=8438 One cohort, for groups: see subgroups	Key inclusion criteria: Patients under the age of 21 years, renal transplant recipients, in the NAPRTCS registry, between 1987 and 2006, functioning graft at day 30 Key exclusion criteria: Less than three years of follow-up, patients dying with a functioning graft	Age in years: NR Age at transplantation: Overall: 0–1 year: 440 (5.2%) 2–5 years: 1244 (14.7%) 6–12 years: 2873 (34%) >12 years: 3881 (46%) Female: Overall: 40.5% Ethnicity: Black: Overall: 16.5% Source of allograft: Live donor:	Overall: A/hypo/dysplasia: 31.6% FSGS: 11.5% Other: 56.9%	Subgroups by immunosuppressive regimen: Induction therapy: None: 4036 (47.8%) Polyclonal: 2314 (27.4%) OKT3: 722 (8.6%) IL-2/other: 1366 (16.2%) Maintenance therapy CsA: 6273 (74.3%) TAC: 1528 (18.1%) Others: 637 (7.5%)	Primary study endpoint: eGFR during first three years following transplantation Reported outcomes of interest: only subgroup outcomes for eGFR

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Overall: 54.9% Deceased donor: Overall: 44.9% Immunological risk: Overall: HLA matching: 0: 20.4% 1: 12.9% 2: 15.4% 3: 32.8% 4: 11.9% 5: 3.4% 6: 3.1% eGFR at baseline: NR Additional treatment: Antihypertensive medication: Overall: 78.6%			
Different induction regimens vs. no induction							
NRSIs							
Bunchman et al., 2001⁽⁴⁷⁾ NR Companion studies: Höcker et al., 2005⁽⁴⁸⁾ Government/Industry	Prospective controlled cohort study Tricontinental trial Multicountry 12 months (3 years ⁽⁴⁸⁾) Critical	N=100 G1: induction therapy G2: no induction therapy G1: 73 G2: 27	Key inclusion criteria: Children aged 3 months to 18 years, at least 5.4 kg body weight, recipients of first or second ABO-compatible single-organ kidney transplant Key exclusion criteria: Active systemic infection; an absolute neutrophil	Age in years: Overall: 8.4 G1: NR G2: NR Age at transplantation: see above Female: Overall: 32% G1: NR G2: NR Ethnicity: Non-white: Overall: 25%*	Congenital abnormality Overall: 48% G1: NR G2: NR Glomerulonephritis Overall: 26% G1: NR G2: NR	G1: Induction therapy: ATG: n=54 OKT3: n=9 Daclizumab: n=5 ALG: n=3 Combination: n=2 Maintenance therapy: MMF oral suspension 600 mg/m² b.i.d. (up to 1 g b.i.d.), target MPA AUC NR, AND CsA dosage NR, AND Corticosteroids, dosage NR G2: no induction therapy Maintenance therapy:	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Graft survival Incidence of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
			count <1300 granulocytes/mm ³ at study entry; gastrointestinal disorder that might interfere with absorption of oral medication; HIV or HBV infection; history of malignancy; recurrent FSGS; prior exposure to MMF; or use of TAC.	G1: NR G2: NR Source of allograft: Live donor related: Overall: 54% G1: NR G2: NR Live donor unrelated Overall: 2% G1: NR G2: NR Deceased donor Overall: 44% G1: NR G2: NR Immunological risk: HLA ≤3 mismatches Overall: 73% G1: NR G2: NR HLA >3 mismatches Overall: 26% G1: NR G2: NR HLA unknown Overall: 1% G1: NR G2: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR		MMF oral suspension 600 mg/m² b.i.d. (up to 1 g b.i.d.), target MPA AUC NR CsA, dosage NR, AND Corticosteroids, dosage NR Comment: after 12 months: 28 patients withdrew prematurely	
Martinez-Mier et al., 2019 ⁽⁴⁹⁾	Retrospective controlled	N=99	Key inclusion criteria:	Age in years: Overall: 13.4	Unknown Overall: 70.7%	G1: Induction therapy: ATG (thymoglobulin, in patients with PRA > 20%), OR	Primary study endpoint:

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
NR Companion studies: no None	cohort study (historical control cohort) NR Mexico NR Critical	G1: induction therapy G2: no induction therapy G1: 47 G2: 52	All living-donor pediatric (< 18 years old) kidney transplants performed at our institution from February 2003 to December 2016. Key exclusion criteria: NR	G1: NR G2: NR Age at transplantation: see above Female: Overall: 35.4% G1: NR G2: NR Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 100% G1: 100% G2: 100% Immunological risk: HLA match Overall: 3.2 (1.05) G1: NR G2: NR PRA Overall: 8.6% (20.5%) G1: NR G2: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: prophylactic therapies for Pneumocystis species, cytomegalovirus, and oral candidiasis infections	G1: NR G2: NR Urologic Overall: 12.1% G1: NR G2: NR Poststreptococcal glomerulonephritis Overall: 9.1% G1: NR G2: NR CNS: Overall: 8.1% G1: NR G2: NR	basiliximab (in patients with PRA < 20%): 20 mg if patient weighed > 35 kg and 10 mg if patient weighed < 35 kg) . Maintenance therapy: MMF: 600 mg/m ² BSA twice daily (2 g maximum dosage), AND Methylprednisolone: 500 mg i.v. on day of transplant, rapidly tapered to 20 mg oral prednisone by day 6, further reduction in outpatient clinic, AND CsA: 4-8 mg/kg in 2 doses, trough levels 100-300 ng/ml, OR TAC: 0.1-0.15 mg/kg twice per day, trough levels 5-15 ng/ml G2: no induction therapy Maintenance therapy: MMF: 600 mg/m ² BSA twice daily (2 g maximum dosage), AND Methylprednisolone: 500 mg i.v. on day of transplant, rapidly tapered to 20 mg oral prednisone by day 6, further reduction in outpatient clinic, AND CsA: 4-8 mg/kg in 2 doses, trough levels 100-300 ng/ml, OR TAC: 0.1-0.15 mg/kg twice per day, trough levels 5-15 ng/ml Comment: Seven patients (7.6%) were steroid-free at 1 year post transplant, and 8.9% used prednisone at < 5 mg/day.	determinants of long-term patient and graft survival Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival eGFR

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Mohapatra et al., 2021⁽⁵⁰⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study (historical control cohort), NR, India, Median duration of follow-up: 56.5 months (range 0-206 months) Critical	N=139 G1: induction therapy with basiliximab or ATG G2: transplant era 1991-2005 (7.7% induction with Basiliximab) G1: 48 G2: 91	Key inclusion criteria: All children ≤18 years with kidney transplantation between January 1, 1991, and December 31, 2016 Key exclusion criteria: NR Comment: G1: Transplant era 2006-2016 G2: Transplant era 1991-2005	Age in years: Overall: 15.3 G1: 15.4 G2: 15.2 Age at transplantation: NA Female: overall: 33.1%* G1: 33.3%* G2: 33.0%* Ethnicity: NR Source of allograft: Living-related transplant overall: 94.9% G1: 95.8% G2: 94.5% Immunological risk: HLA matching for ≥ 2 antigens overall: 94.3% G1: 95.8% G2: 93.4% Immunologically high-risk transplants overall: 4.3% G1: 8.3% G2: 2.2% of those: Historical crossmatch/DSA positive overall: 2.8% G1: 6.2% G2: 1.1% Re-transplant overall: 0.7% G1: 0	Unknown overall: 47.5% G1: 50% G2: 46.2% FSGS overall: 7.9% G1: 6.3% G2: 8.8% IgA nephropathy overall: 5% G1: 8.3% G2: 3.3% Pauci-immune crescentic glomerulonephritis overall: 2.9% G1: 2.3% G2: 3.3% Lupus nephritis overall: 1.4% G1: 0 G2: 2.2% Anti-GBM disease overall: 1.4% G1: 2.3% G2: 1.1% MPGN overall: 1.4% G1: 0 G2: 2.2% Other glomerular diseases overall: 7.9% G1: 3.3% G2: 8.8%	G1: induction therapy: Basiliximab: 10mg i.v. if < 35kg or 20mg i.v. if > 35kg on day 0 and day 4, OR ATG (if high immunological risk: historical crossmatch positivity, second transplants, deceased donor transplants, or other risk): 3mg/kg i.v. infusion over 6 hours pre- or peri-operatively for elective or deceased donor transplants, respectively. Maintenance therapy: Steroids: methylprednisolone i.v. 15mg/kg at clamp release, then dexamethasone 0.5mg/kg/day on day 0-2, then Prednisolone 0.4mg/kg/day on day 3-60, 0.3mg/kg/day on day 61-90, then 0.2mg/kg/day on day 91-120, then 0.1mg/kg/day from day 121 on, AND AZA: 1.5mg/kg/day if >12years old, 1mg/kg/day if <12years old or <35kg, OR MMF: 40mg/kg/day, AUC 30-60mg.h/l, AND CsA: 8-12mg/kg/day in two doses, tapered by 1mg every month to 4mg/kg/day at 6 months, trough level 150-250ng/ml in first 3 months, then 100-150ng/ml for 3-6months, then 75-100ng/ml, OR TAC: 0.1mg/kg/day in 2 doses; trough levels 7-10ng/ml in first 3 months, 5-7ng/ml months 3-6, 3-5ng/ml thereafter G2: induction therapy: only 7.7% induction with basiliximab, others no induction Maintenance therapy: Steroids: methylprednisolone i.v. 15mg/kg at clamp release, then dexamethasone 0.5mg/kg/day on day 0-2, then Prednisolone 0.4mg/kg/day on day 3-60, 0.3mg/kg/day on day 61-90, then 0.2mg/kg/day on day 91-120, then 0.1mg/kg/day from day 121 on, AND	Primary study endpoint: infection profiles, graft, and patient outcomes Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival Incidence and timing of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G2: 1.1% ABO incompatible kidney transplant Overall: 0.7% G1: 2.1% G2: 0 eGFR at baseline: NR Additional treatment: Valganciclovir prophylaxis (since 2005) Overall: 28.8% G1: 72.9% G2: 5.5% Co-trimoxazole prophylaxis was given for 6 months, and from 2005, valganciclovir prophylaxis was given for 3 months (patients receiving basiliximab induction, and after treatment for an acute rejection) or 6 months (patients receiving induction with ATG).	CAKUT overall: 17.4% G1: 18.7% G2: 16.5% Calculus renal disease overall: 0.7% G1: 2.1% G2: 0 Alport disease overall: 1.4% G1: 0 G2: 2.2% Primary hyperoxaluria overall: 0.7% G1: 0 G2: 1.1% HUS overall: 1.4% G1: 0 G2: 2.2% Others overall: 2.2% G1: 3.3% G2: 0	AZA: 1.5mg/kg/day if >12years old, 1mg/kg/day if <12years old or <35kg, OR MMF: 40mg/kg/day, AUC 30-60mg.h/l, AND CsA: 8-12mg/kg/day in two doses, tapered by 1mg every month to 4mg/kg/day at 6 months, trough level 150-250ng/ml in first 3 months, then 100-150ng/ml for 3-6months, then 75-100ng/ml, OR TAC: 0.1mg/kg/day in 2 doses; trough levels 7-10ng/ml in first 3 months, 5-7ng/ml months 3-6, 3-5ng/ml thereafter	
Ojogho et al., 2002⁽⁵¹⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study (historical control cohort) NR U.S	N=73 G1: MMF without induction therapy G2: AZA with induction therapy G1: 43 G2: 30	Key inclusion criteria: NR Key exclusion criteria: NR Comment: historic control group	Age in years: Overall: NR G1: 13.3 G2: 10.6 Age at transplantation: see above Female:	Obstructive uropathy Overall: 27.4%* G1: 23.3% G2: 33.3% Dysplasia Overall: 21.9%* G1: 25.6% G2: 16.7%	G1: no induction therapy Maintenance therapy: MMF, started preoperatively, on day 0, at a dose of 15 to 30 mg/kg b.i.d. or 600 mg/m² of BSA twice daily with a maximum dose of 2 g/day. AND CsA, started preoperatively on day 9 and adjusted to maintain target trough levels of 250-400 ng/ml during the first 3 months, OR	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival Incidence of biopsy proven

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
	Minimum follow-up of 12 months Critical		G1: 1996-2000 G2: 1990-1996	Overall: 45.2%* G1: 46.5% G2: 43.3% Ethnicity: Non-white Overall: 54.8%* G1: 51.2% G2: 60% Source of allograft: deceased donor Overall: 45.2%* G1: 39.5% G2: 53.3% live donor Overall: 54.8%* G1: 60.5% G2: 46.7% Immunological risk: Peak PRA% 0-10 Overall: 80.8%* G1: 86% G2: 73.3% >10 Overall: 19.2% G1: 14% G2: 26.7% eGFR at baseline: NR Additional treatment:	Glomerulonephritis Overall: 13.7%* G1: 14% G2: 13.3% FSGS Overall: 11.0%* G1: 11.6% G2: 10% Pyocystic Kidney Overall: 4.1%* G1: 0% G2: 10% Alport's Syndrome Overall: 5.5%* G1: 9.3% G2: 0% SLE Overall: 4.1%* G1: 2.3% G2: 6.7% Others Overall: 12.3%* G1: 14% G2: 10%	TAC, started preoperatively on day 9 and adjusted to maintain target trough levels of 10-15 ng/ml during the first 3 months, AND Prednisone, intraoperatively at a dose of 10 mg/kg and then subsequently tapered to 0.2 mg/kg per day at 6 months G2: induction therapy: Polyclonal ATG (n=2), OR monoclonal anti-CD3 antibody (n=28) Maintenance therapy: AZA, started on day 0 at a dose of 2 mg/kg per day then tapered to 0.5 mg/kg per day at 6 months, AND CsA, started when serum creatinine was < 2mg/dl and adjusted to maintain target trough levels of 250-400 ng/ml during the first 3 months, OR TAC, started preoperatively on day 0 and adjusted to maintain target trough levels of 10-15 ng/ml during the first 3 months, AND Prednisone, intraoperatively at a dose of 10 mg/kg and then subsequently tapered to 0.2 mg/kg per day at 6 months	acute rejection malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Universal CMV prophylaxis in both groups			

Abbreviations: µg: microgram, ALG: anti-lymphocyte globulin, ANZDATA: Australia and New Zealand dialysis and transplant registry, ATG: anti-thymocyte globulin, AUC: area under the curve, AZA: azathioprine, b.i.d.: twice per day, BOR: branchio-oto-renal syndrome, BSA: body surface area, C0: trough concentration/pre-dose concentration, CAKUT: congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CD: cluster of differentiation, CKD: chronic kidney disease, CMV: cytomegalovirus, CNi: calcineurin inhibitor, CNS: congenital nephrotic syndrome, CsA: cyclosporine A, ddcfDNA: donor-derived cell-free deoxyribonucleic acid, DSA: donor-specific antibodies, e.g.: for example, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESRD: end stage renal disease, EVR: Everolimus, FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, g: gram, G: group, GBM: glomerular basement membrane, h: hour, HBV: hepatitis B virus, HCV: hepatitis C virus, HIV: human immunodeficiency virus, HLA: human leukocyte antigen, HUS: hemolytic-uremic syndrome, i.v.: intravenous, IgA: immunoglobulin A, IL-2RA: Interleukin 2 receptor antibody, IS: immunosuppression, ITT: intention to treat, kg: kilogram, KQ: key question, l: litre, m: meter, max.: maximum, mg: milligram, ml: millilitre, mm: millimetre, MMF: mycophenolate mofetil, MPA: mycophenolic acid, MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis, mTOR: mammalian target of rapamycin, N/n: number, NAPRTCS: North American pediatric renal trials and collaborative studies, ng: nanogram, NR: not reported, NRSI: non-randomized studies of interventions, OPTN: organ procurement and transplantation network, p.o.: per os, PHIS: Pediatric Health Information System, PRA: panel-reactive antibody, rATG: rabbit anti-thymocyte globulin, RCT: randomized controlled trial, SD: standard deviation, SLE: systemic lupus erythematosus, SRL: sirolimus, SRTR: scientific registry of transplant recipients, TAC: tacrolimus, Tvis: virus-specific T cells, vs.: versus; values marked with * were self-calculated

7.11.2 KQ1: Initial immunosuppressive regimen: maintenance therapy

Table S 8: Study and population characteristics for KQ1 (maintenance therapy)

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
TAC vs. CsA							
RCTs							
Trompeter et al., 2002 ⁽⁵²⁾	Open Label RCT,	N=204	Key inclusion criteria: Patients, aged 18 years or younger, minimum body weight of 10 kg. ESRD, undergoing living related donor or cadaveric renal transplantation Key exclusion criteria: HIV positive, ABO incompatible transplants, previous organ transplant other than kidney, multiple organ transplant, PRA	Age in years: Overall: NR G1: 10.5 G2: 10.1	Congenital nephropathy Overall: 30.6%* G1: 27.2% G2: 34.4%	G1: no induction therapy Maintenance therapy: TAC, trough level 10–20 ng/ml from day 0 to 30 and 5–10 ng/ml from day 30, AND AZA, 2–4 mg/kg 0-7 days to 2 mg/kg from day 8 onwards, AND Steroids: Methylprednisolone (i.v. bolus of 300-600 mg/m ² on day 0), oral prednisolone tapered from 60-80mg/m ² to less than 15 mg/m ² (6 months)	Primary study endpoint: Incidence and time to first acute rejection during the first year
NR	NR,	G1: TAC G2: CsA		Age at transplantation: see above	Uropathy Overall: 17.3%* G1: 21.4% G2: 12.9%		
Companion studies: Filler et al., 2002 ⁽⁵³⁾ and Filler et al., 2005 ⁽⁵⁴⁾	Multicountry: 18 Centers from 9 European countries,	G1: 105 G2: 99		Female: Overall: 38.8%* G1: 37.9%* G2: 39.8%*			Reported outcomes of interest:
Industry	6 months,				Other hereditary nephropathy	G2: no induction therapy Maintenance therapy:	Patient survival Graft survival

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
	follow-up 1 year (Follow-up 2 years: Filler et al., 2002⁽⁵³⁾) Follow-up 4 years: Filler et al., 2005⁽⁵⁴⁾) Some concerns		≥50%, requirement for induction therapy, relapsing and non-diarrheal form of the HUS	Ethnicity: Non-white: Overall: NR G1: 12.6%* G2: 11.8%* Source of allograft: Live donor related: Overall: 15.8%* G1: 15.5% G2: 16.1% Deceased donor: Overall: 84.2%* G1: 84.5% G2: 83.9% Immunological risk: Mean total HLA mismatch: Overall: NR G1: 2.5 G2: 2.7 eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	Overall: 12.8%* G1: 14.6% G2: 10.8% Glomerulonephritis Overall: 7.7%* G1: 6.8% G2: 8.6% FSGS Overall: 7.7%* G1: 4.9% G2: 10.8% Polycystic disease Overall: 5.1%* G1: 6.8% G2: 3.2% Diarrheal HUS Overall: 4.6%* G1: 1.9% G2: 7.5% Systemic vasculitis Overall: 1.0%* G1: 1.9% G2: 0.0% Wilms tumor Overall: 1.0% G1: 1.9% G2: 0.0% Other/unknown Overall: 12.2%* G1: 12.6% G2: 11.8%	CsA, trough level 150–250 ng/ml for the first 6 weeks and 100–200 ng/ml thereafter, AND AZA, 2–4 mg/kg 0-7 days to 2 mg/kg from day 8 onwards, AND Steroids: Methylprednisolone (i.v. bolus of 300-600 mg/m² on day 0), oral prednisolone tapered from 60-80mg/m² to less than 15 mg/m² 6 months	GFR Incidence of biopsy proven acute rejection malignancy Overall infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
NRSIs							
Aoun et al., 2013 ⁽⁵⁵⁾ NR Companion studies: no NR	Prospective controlled cohort study, NR, France, 1 year follow-up Critical	N=36 G1: TAC G2: CsA G1: 10 G2: 26	Key inclusion criteria: All transplanted children from two centers between 2008 and 2010. Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: 10.1* G1: NR G2: NR Age at transplantation: see above Female: Overall: 41.7%* G1: NR G2: NR Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 19.4%* G1: NR G2: NR Deceased donor: Overall: 80.6%* G1: NR G2: NR Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	NR	G1: induction therapy: basiliximab on days 0 and 4 Maintenance therapy: TAC, day 1: 5 mg/kg and 0.15 mg/kg every 12 h, after 4 to 7 days adjusted using trough levels, AND MMF, 600 mg/m ² twice daily and adapted after pharmacokinetic profile on day 7, AND Methylprednisolone 10 mg/kg on day 0, prednisone 2 mg/kg for 10 days and then tapered to 0.20 mg/kg on day 90. G2: induction therapy: Basiliximab on days 0 and 4 Maintenance therapy: CsA: C0 trough level 250 ng/ml and C2 level 1,200 ng/ml during first 3 months post-transplant, AND MMF, 600 mg/m ² twice daily and adapted after pharmacokinetic profile on day 7, AND Methylprednisolone 10 mg/kg on day 0, prednisone 2 mg/kg for 10 days and then tapered to 0.20 mg/kg on day 90.	Primary study endpoint: Protocol biopsies at 6 months Reported outcomes of interest: Incidence and severity of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Höcker et al., 2011⁽⁵⁶⁾ NCT00166244 Companion studies: vanGelder et al., 2008⁽⁵⁷⁾ (not included: doesn't report children separately), vanGelder et al., 2010⁽⁵⁸⁾ (not included), van Schaik et al., 2009⁽⁵⁹⁾ (not included) Industry	Subgroup-analysis of an RCT, FDCC, Multicountry: Europe, South America, Canada, Asia, and Australia, 12 months Critical	N=62 G1: TAC G2: CsA G1: 40 G2: 22	Key inclusion criteria: Adult and pediatric patients, aged ≥2 years, ABO-compatible single-organ renal transplant from a living or deceased donor (here reported only pediatric patients reported) Key exclusion criteria: Prohibited immunosuppressants, active or history of malignancy, hematological abnormalities, HIV or HBV infection, panel-reactive antibodies (PRA) >50% within 6 months prior to study entry, liver disorder and active peptic ulcer disease Comment: only data for children reported here	Age in years: NR Age at transplantation: NR Female: Overall: 48.4% G1: NR G2: NR Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 14.5% G1: NR G2: NR Deceased donor: Overall: 85.5% G1: NR G2: NR Immunological risk: History peak of panel-reactive antibodies <10% Overall: 83.9% G1: NR G2: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	NR	G1: Maintenance therapy: TAC, dosage NR, AND MMF 600 mg/m² BSA, after 30 days either center-defined fixed dose or AUC between 30-60 mg/h/l, AND corticosteroids G2: Maintenance therapy: CsA, dosage NR, AND MMF 600 mg/m² BSA, after 30 days either center-defined fixed dose or AUC between 30-60 mg/h/l, AND corticosteroids Comment: 82.3% of patients had induction therapy	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival Incidence and severity of biopsy proven acute rejection Malignancy Opportunistic infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Kizilbash et al., 2017 ⁽⁶⁰⁾ NR Companion studies: no Government	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 12 months follow-up Critical	N=96 G1: TAC G2: CsA G1: 38 G2: 58	Key inclusion criteria: Patients aged 5-18 years, renal transplant recipients on rapid discontinuation of prednisone immunosuppression protocol Key exclusion criteria: Patients not on steroids at the time of transplant	Age in years: 5-9 years G1: 26% G2: 22% 10-14 years G1: 37% G2: 36% 15-18 years G1: 37% G2: 41% Age at transplantation: see above Female: Overall: 43.8%* G1: 47.4%* G2: 41.4%* Ethnicity: Non-white: Overall: 20.8%* G1: 23.7%* G2: 19.0%* Source of allograft: Deceased donor: Overall: 35.4%* G1: 42.1%* G2: 31.0%* Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment:	NR	G1: Induction therapy: ATG, 1.5 mg/kg i.v. per day for 5-7 days Maintenance therapy: TAC, trough level from 10-12µg/l on month 0-3, tapered to 6-8 µg/l at 6-12 months, AND MMF, 600 mg/m ² /dose twice daily, AND Prednisone from 10 mg/kg i.v. intra-operatively to 0.25 mg/kg i.v. days 4 and 5 and discontinued at day6 G2: induction therapy: ATG, 1.5 mg/kg i.v. per day for 5-7 days Maintenance therapy: CsA, through level from 175-200µg/l month 0-3, tapered to 100-125 µg/l at 9-12 months AND MMF, 600 mg/m ² /dose twice daily, AND Prednisone from 10 mg/kg i.v. intra-operatively to 0.25 mg/kg i.v. days 4 and 5 and discontinued at day6	Primary study endpoint: Patient survival at 1 year Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Infection prophylaxis: Trimethoprim-sulfamethoxazole; clotrimazole or nystatin for the first six months; ganciclovir post-operatively during the period of ATG administration followed by valganciclovir (duration depending on CMV and EBV serology)			
Lancia et al., 2018 ⁽⁶¹⁾ NR Companion studies: no Academic	Retrospective controlled cohort study, NR, France, Mean follow-up 2.6 ± 0.7 years Critical	N=125 G1: TAC G2: CsA G1: 91 G2: 34	Key inclusion criteria: All patients undergoing renal transplantation between January 2002 and October 2015 in the pediatric nephrology department of Hospital Robert Debre' in Paris, with complete follow-up data. Key exclusion criteria: Post-transplant information was partially missing	Age in years: Overall: NR G1: 13.4 G2: 8.5 Age at transplantation: see above Female: Overall: 42.4%* G1: 38.5% G2: 52.9% Ethnicity: NR Source of allograft: Deceased donor: Overall: 70.4%* G1: 69.2% G2: 73.5% Immunological risk: Number of mismatches 1–2: Overall: 21.6%*	Congenital disorders Overall: NR G1: 62.5% G2: 55.9% Acquired nephropathies Overall: NR G1: 35.4% G2: 44.1%	G1: induction therapy (93.4%) NR Maintenance therapy: TAC, dosage see below, AND MMF, dosage NR, AND Corticosteroids, dosage NR G2: Induction therapy (100%) NR Maintenance therapy: CsA, dosage see below, AND MMF, dosage NR, AND Corticosteroids, dosage NR Comments: Initial dose of CNI (mg/kg/day), median (range) G1: TAC: 0.3 (0.1–0.5) G2: CsA: 6.0 (1.0–12.7) Corticosteroid therapy at last follow-up G1: 48.4% G2: 11.8%	Primary study endpoint: Adverse events during drug exposure Reported outcomes of interest: malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G1: 24.1% G2: 14.7% 3–4: Overall: 69.6%* G1: 65.9% G2: 79.4% >5: Overall: 5.6%* G1: 6.6% G2: 2.9% eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Moudgil et al., 2010 ⁽³²⁾ NR Companion studies: no NR	Cross-sectional study, NR, Multicountry: US, Canada, Mexico, Costa Rica, 3 years Critical	N=8438 One cohort, for groups: see subgroups	Key inclusion criteria: Patients under the age of 21 years, renal transplant recipients, in the NAPRTCS registry, between 1987 and 2006, functioning graft at day 30 Key exclusion criteria: Less than three years of follow-up, patients dying with a functioning graft	Age in years: NR Age at transplantation: Overall: 0–1 year: 440 (5.2%) 2–5 years: 1244 (14.7%) 6–12 years: 2873 (34%) >12 years: 3881 (46%) Female: Overall: 40.5% Ethnicity: Black: Overall: 16.5% Source of allograft: Live donor: Overall: 54.9% Deceased donor: Overall: 44.9%	Overall: A/hypo/dysplasia: 31.6% FSGS: 11.5% Other: 56.9%	Subgroups by immunosuppressive regimen: Induction therapy: None: 4036 (47.8%) Polyclonal: 2314 (27.4%) OKT3: 722 (8.6%) IL-2/other: 1366 (16.2%) Maintenance therapy CsA: 6273 (74.3%) TAC: 1528 (18.1%) Others: 637 (7.5%)	Primary study endpoint: eGFR during first three years following transplantation Reported outcomes of interest: only subgroup outcomes for eGFR

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Immunological risk: Overall: HLA matching: 0: 20.4% 1: 12.9% 2: 15.4% 3: 32.8% 4: 11.9% 5: 3.4% 6: 3.1% eGFR at baseline: NR Additional treatment: Antihypertensive medication: Overall: 78.6%			
Neu et al., 2003⁽⁶²⁾ NR Companion studies: no Industry	Retrospective controlled cohort study, NR, Multicountry: U.S., Canada, Mexico, Costa Rica, 24 months Moderate	N=986 G1: TAC G2: CsA G1: 220 G2: 766	Key inclusion criteria: Patients with a first kidney transplantation treated with CsA or TAC in combination with MMF and prednisone within the first month post-transplant, between 2 and 21 years of age, transplanted between 1997 and 2000 and had at least 1 year follow-up data available. Key exclusion criteria: Patients under 2 years of age at the time of transplant	Age in years: Overall: NR 2–5 years: G1: 9.5% G2: 15.0% 6–12 years: G1: 30.0% G2: 35.5% >12 years: G1: 60.5% G2: 49.5% Age at transplantation: see above Female: NR Ethnicity:	NR	G1: maintenance therapy (median dose at 12 months): TAC, 0.14 mg/kg/day, AND MMF, 664.2 mg/m²/day, AND Prednisone, 0.13 mg/kg/day G2: maintenance therapy (median dose at 12 months): CsA, 5.97 mg/kg/day, AND MMF, 827.7 mg/m²/day, AND Prednisone: 0.16 mg/kg/day Comment: Induction therapy Overall: 39.7%* G1: 32.7% G2: 41.6%	Primary study endpoint: time to first acute rejection, risk for acute rejection (defined as treatment for rejection) Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Black: Overall: 18.8%* G1: 24.5% G2: 17.0% Non-black: Overall: 82.1%* G1: 75.5% G2: 83.0% Source of allograft: Live donor: Overall: 59.0%* G1: 62.7% G2: 58.0% Deceased donor: Overall: 41.0%* G1: 37.3% G2: 42.0% Immunological risk: 0 HLA-DR mismatches: Overall: 11.6%* G1: 11.4% G2: 11.6% 1 HLA-DR mismatches: Overall: 50.7%* G1: 52.3% G2: 50.3% 2 HLA-DR mismatches: Overall: 37.7%* G1: 36.4% G2: 38.1% eGFR at baseline: NR			

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Additional treatment: NR			
Velez et al., 2011⁽⁴³⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study, NR, Colombia, Follow-up: 1-48 months Critical	N=26 G1: alemtuzumab G2: daclizumab G3: ATG G1: 16 G2: 5 G3: 5	Key inclusion criteria: Patients under 18 years of age, renal transplant, between 2006 and 2010 Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: 14.1* G1: NR G2: NR G3: NR Age at transplantation: Overall: 12.6* G1: NR G2: NR G3: NR Female: Overall: 42.3%* G1: NR G2: NR G3: NR Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 3.8% G1: NR G2: NR G3: NR Deceased donor: Overall: 96.2% G1: NR G2: NR G3: NR Immunological risk:	Pauci-immune nephropathy Overall: 3.8% G1: NR G2: NR G3: NR Prune belly Overall: 3.8% G1: NR G2: NR G3: NR Bilateral renal hypoplasia Overall: 7.6% G1: NR G2: NR G3: NR Alport syndrome Overall: 7.7% G1: NR G2: NR G3: NR Congenital renal dysplasia Overall: 11.5% G1: NR G2: NR G3: NR FSGS Overall: 11.5% G1: NR G2: NR	G1: induction therapy: alemtuzumab induction 0.5 mg/kg single dose i.v. (max. 30 mg) G2: induction therapy: daclizumab induction 1 mg/kg for 2 days i.v. G3: induction therapy: ATG (thymoglobulin) induction 1.5 mg/kg per day for 5 days Comments: All patients received three boluses of methylprednisolone. Maintenance therapy protocols: AZA, TAC, and steroids (61.5% n=16); CsA, AZA, and steroids: (23.1%; n=6); TAC, MMF, and steroid (n=2), CsA, MMF, and steroids (n=1), MMF only (n=1) (patient died during the first post-transplantation month due to sepsis) Dosages: TAC: 0.08-0.15 mg per kg per day p.o. every 12 hours target concentrations 3-7 ng/ml; AZA: 2 mg/kg/day p.o.; MMF: 600 mg/m²/ p.o. b.i.d.; Steroid: - In the daclizumab and ATG group 1mg/kg/d and dose tapering to max 2.5 mg every other day, - Alemtuzumab group received 10 mg day and dose tapering	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival Incidence of biopsy proven acute rejection malignancy Overall infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	G3: NR Posterior urethral valves Overall: 11.5% G1: NR G2: NR G3: NR Unknown Overall: 19.2% G1: NR G2: NR G3: NR Nephropathy through reflux Overall: 23.1% G1: NR G2: NR G3: NR		
MMF vs. AZA							
NRSIs							
Almasi-Hashiani et al., 2012 ⁽⁶³⁾ NR Companion studies: no Academic	Retrospective controlled cohort study, NR, Iran, 10 years Critical	N=164 G1: MMF G2: AZA G3: AZA and MMF G1: 76 G2: 80 G3: 1	Key inclusion criteria: Patients aged 18 years and younger who received a renal transplant between March 1999 and March 2009 in Shiraz Namazi Hospital Transplantation Center, southern Iran. Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: 14.0 G1: NR G2: NR G3: NR Age at transplantation: see above Female: Overall: 44.5% G1: NR G2: NR G3: NR	Obstructive Overall: 3.8% G1: NR G2: NR G3: NR "Glomerol" Overall: 14.1% G1: NR G2: NR G3: NR "HTN" Overall: 5.9% G1: NR	G1: maintenance therapy: MMF, AND CsA, AND Prednisolone G2: maintenance therapy: AZA, AND CsA, AND Prednisolone G3: maintenance therapy: AZA, AND MMF, AND CsA, AND Prednisolone	Primary study endpoint: graft survival Reported outcomes of interest: Graft survival

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor related: Overall: 34.1% G1: NR G2: NR G3: NR Live donor unrelated: Overall: 14.6% G1: NR G2: NR G3: NR Deceased donor: Overall: 51.2% G1: NR G2: NR G3: NR Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	G2: NR G3: NR Autosomal dominant polycystic kidney disease Overall: 1.3% G1: NR G2: NR G3: NR Others Overall: 15.4% G1: NR G2: NR G3: NR Unknown Overall: 59.6% G1: NR G2: NR G3: NR Comment: abbreviations not explained in the publication	Comment: dosages NR	
Cransberg et al., 2005 ⁽⁶⁴⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study (historical control cohort), NR, Multicountry: Netherlands,	N=303 G1: MMF G2: AZA G1: 96 G2: 207	Key inclusion criteria: All patients receiving a kidney transplant in the Netherlands and Antwerp, Belgium were treated with the same immunosuppressive protocols from October 1997, and in the Netherlands between 1985 and 1995 (control cohort), only first transplants	Age in years: mean NR <6 years G1: 16 (17%) G2: 41 (20%) 6-10 years G1: 23 (24%) G2: 56 (27%) 10-14 years G1: 33 (34%)	Congenital structural abnormalities G1: 46.9% G2: 35.7% Glomerulonephritis G1: 15.6% G2: 26.1% Cystic disease	G1: no induction therapy Maintenance therapy: CsA: 10 mg/kg loading dose (orally), then from 6h after recirculation i.v. for 24h 3 mg/kg/24h, followed by oral CsA, trough level 150-250 mg/l for the first 6 weeks, 150–200 mg/l during the second 6 weeks, and 100–150 mg/l thereafter, AND MMF: 600 mg/m ² loading dose (orally), after transplant 600 mg/m ² twice daily, AND	Primary study endpoint: efficacy and safety Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
	Belgium, Mean follow-up 20 months) all patients follow-up at least 1 year) Critical		Key exclusion criteria: NR	G2: 67 (32%) >14 years G1: 30 (32%) G2: 22 (11%) unknown G1: 1 G2: 1 Age at transplantation: see above Female: NR Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor G1: 29% G2: 14% Deceased donor G1: 71% G2: 86% Immunological risk: PRA pre-transplantation 0-10 G1: 93.8%* G2: 86.5%* 10-40 G1: 1.0%* G2: 8.2%* >40 G1: 0% G2: 2.9%* Unknown	G1: 9.4% G2: 8.7% HUS G1: 4.2% G2: 5.8% TIN/Alport/Goodpasture G1: 7.3% G2: 3.4% Cystinosis/oxalosis G1: 4.2% G2: 3.4% CNS G1: 5.2% G2: 4.8% Miscellaneous G1: 4.2% G2: 6.8% Unknown G1: 3.1% G2: 5.3%	Methylprednisolone: 300 mg/m ² loading dose (i.v.), post-transplant (methyl)prednisolone was prescribed at 40 mg/m ² twice daily, with weekly tapering off the dosage to 7.5 mg/m ² , once daily, at week 6. Six months post-transplant it was further decreased to 5 mg/m ² . G2: no induction therapy maintenance therapy: various combinations of CsA, AZA, and corticosteroids	malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G1: 5.2%* G2: 2.4%* eGFR at baseline: NR Additional treatment: CMV prophylaxis G1: all seropositive patients and patients with a seropositive donor received prophylaxis during the first 3 months (val)acyclovir or gancyclovir ± hyperimmune globulin infusions G2: according to center standards			
Garcia et al., 2002⁽⁶⁵⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study (historical control cohort), NR, NR, NR Critical	N=24 G1: TAC, AZA, and prednisone G2: CsA, MMF, and prednisone G1: 12 G2: 12	Key inclusion criteria: Pediatric patients (2 to 18 years old) receiving renal transplant Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: NR G1: 11.3 G2: 9.0 Age at transplantation: NR Female: Overall: 41.7%* G1: 50.0%* G2: 33.3%* Ethnicity: Non-white: Overall: 16.7%* G1: 8.3%* G2: 25.0%*	Glomerulonephritis Overall: 29.2%* G1: 33.3% G2: 25.0% Urological Overall: 33.3%* G1: 33.3% G2: 33.3% Hereditary Overall: 8.3%* G1: 8.3% G2: 8.3% Hemolytic uremic syndrome Overall: 12.5%*	G1: induction therapy: Basiliximab (12 mg/m² /dose to a maximum dose of 20 mg) before transplant and on 4th postoperative day Maintenance therapy: TAC 0.15 mg/kg orally every 12 hours, trough levels 10 to 15 ng/ml, AND AZA 2 mg/kg, AND Prednisone, 20 mg/d to 0.1 mg/kg/d at 6 months G2: induction therapy: Basiliximab (12 mg/m² /dose to a maximum dose of 20 mg) before transplant and on 4th postoperative day Maintenance therapy: CsA 5 to 7 mg/kg orally every 12 hours, trough level 350 to 400 ng/ml, AND	Primary study endpoint: Biopsy-proven acute rejection at 3 months Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival Incidence and severity of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Source of allograft: Living donor related Overall: 62.5%* G1: 66.7%* G2: 58.3%* Deceased donor: Overall: 37.5%* G1: 33.3%* G2: 41.7%* Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	G1: 16.7% G2: 8.3%	MMF 600 mg/m² every 12 hours, AND Prednisone, 20 mg/d to 0.1 mg/kg/d at 6 months	
Ojogho et al., 2002⁽⁵¹⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study (historical control cohort), NR U.S Minimum follow-up of 12 months Critical	N=73 G1: MMF without induction therapy G2: AZA with induction therapy G1: 43 G2: 30	Key inclusion criteria: NR Key exclusion criteria: NR Comment: historic control group G1: 1996-2000 G2: 1990-1996	Age in years: Overall: NR G1: 13.3 G2: 10.6 Age at transplantation: see above Female: Overall: 45.2%* G1: 46.5% G2: 43.3% Ethnicity: Non-white Overall: 54.8%* G1: 51.2%	Obstructive uropathy Overall: 27.4%* G1: 23.3% G2: 33.3% Dysplasia Overall: 21.9%* G1: 25.6% G2: 16.7% Glomerulonephritis Overall: 13.7%* G1: 14% G2: 13.3% FSGS Overall: 11.0%* G1: 11.6%	G1: no induction therapy Maintenance therapy: MMF, started preoperatively, on day 0, at a dose of 15 to 30 mg/kg b.i.d. or 600 mg/m² of BSA twice daily with a maximum dose of 2 g/day. AND CsA, started preoperatively on day 9 and adjusted to maintain target trough levels of 250-400 ng/ml during the first 3 months, OR TAC, started preoperatively on day 9 and adjusted to maintain target trough levels of 10-15 ng/ml during the first 3 months. AND Prednisone, intraoperatively at a dose of 10 mg/kg and then subsequently tapered to 0.2 mg/kg per day at 6 months G2: induction therapy: Polyclonal ATG (n=2), OR	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival Incidence of biopsy proven acute rejection malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G2: 60% Source of allograft: deceased donor Overall: 45.2%* G1: 39.5% G2: 53.3% live donor Overall: 54.8%* G1: 60.5% G2: 46.7% Immunological risk: Peak PRA% 0-10 Overall: 80.8%* G1: 86% G2: 73.3% >10 Overall: 19.2% G1: 14% G2: 26.7% eGFR at baseline: NR Additional treatment: Universal CMV prophylaxis in both groups	G2: 10% Pyocystic Kidney Overall: 4.1%* G1: 0% G2: 10% Alport's Syndrome Overall: 5.5%* G1: 9.3% G2: 0% SLE Overall: 4.1%* G1: 2.3% G2: 6.7% Others Overall: 12.3%* G1: 14% G2: 10%	Monoclonal anti-CD3 antibody (n=28) Maintenance therapy: AZA, started on day 0 at a dose of 2 mg/kg per day then tapered to 0.5 mg/kg per day at 6 months. AND CsA, started when serum creatinine was < 2mg/dl and adjusted to maintain target trough levels of 250-400 ng/ml during the first 3 months, OR TAC, started preoperatively on day 0 and adjusted to maintain target trough levels of 10-15 ng/ml during the first 3 months AND Prednisone, intraoperatively at a dose of 10 mg/kg and then subsequently tapered to 0.2 mg/kg per day at 6 months	
Otukesh et al., 2005 ⁽⁶⁶⁾	Retrospective controlled cohort study,	N=216	Key inclusion criteria: NR	Age in years: NR	NR	G1: maintenance therapy: MMF, 600 mg/m ² /dose b.i.d. (every 12 hours), AND	Primary study endpoint: acute and chronic

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
NR Companion studies: no NR	NR, Iran, 84 months Critical	G1: MMF G2: AZA G1: 100 G2: 116	Key exclusion criteria: NR	Age at transplantation: NR Female: NR Ethnicity: NR Source of allograft: NR Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR Comment: The study reported that mean age and distribution of gender were not different between groups.		CsA, at 12 mg/kg/d for the first 10 days, reduced by 2 mg/kg every 10 days until a dose of 4 to 6 mg/kg/d, target whole blood level 100-150 for the first 3 months, 80-100 thereafter, AND Prednisolone, 250 mg for the first 3 days after transplantation (methylprednisolone), then 60 mg/d for days 3 through 6, respectively; then 40 mg/d for 3 days; 30 mg/d for 3 days; and 20 mg/d reduced by 0.15 mg/kg every 15 to 20 days (oral prednisone), minimum dose of corticosteroid was 0.15 mg/kg G2: maintenance therapy: AZA, dosage NR, AND CsA, at 12 mg/kg/d for the first 10 days, reduced by 2 mg/kg every 10 days until a dose of 4 to 6 mg/kg/d, target whole blood level 100-150 for the first 3 months, 80-100 thereafter, AND Prednisolone, 250 mg for the first 3 days after transplantation (methylprednisolone), then 60 mg/d for days 3 through 6, respectively; then 40 mg/d for 3 days; 30 mg/d for 3 days; and finally 20 mg/d reduced by 0.15 mg/kg every 15 to 20 days (oral prednisone), minimum dose of corticosteroid was 0.1 Comment: Subgroup analysis of the MMF group according to time of MMF initiation after transplantation: 29/100 received MMF immediately after transplantation 31/100 received MMF with diagnosis of chronic rejection 40/100 received MMF several years after transplantation in the absence of chronic rejection.	rejection, graft survival, and function Reported outcomes of interest: Graft survival

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
						Control group: 35/116 received AZA immediately after transplantation	
Staskewitz et al., 2001 ⁽⁶⁷⁾ NR Companion studies: Jungraithmayr et al., 2007 ⁽⁶⁸⁾ , Jungraithmayr et al., 2003 ⁽⁶⁹⁾ Industry	Prospective open label controlled cohort study (historical control cohort), NR, Germany, at least 6 months (Follow-up: 3 years ⁽⁶⁹⁾ and follow-up: 5 years ⁽⁶⁸⁾) Critical	N=119 G1: MMF G2: AZA G1: 65 G2: 54 (N=140 ⁽⁶⁹⁾ ⁽⁶⁸⁾) G1: 86 G2: 54)	Key inclusion criteria: Patients aged 18 or younger receiving a first or second renal allograft from a cadaveric or living related donor. Patients had to be able to receive oral medication within the first 72h after transplant surgery. Key exclusion criteria: Additional or other IS therapy, malignancies, HIV, HBV, HCV, systemic infection, severe anemia, leukopenia, concomitant medication of: rapamycin, cyclophosphamide, desoxyspergualin, vincristine, methotrexate, prostaglandin E1 or E2, mizoribin, brequinarsodium, acyclovir, or probenecid.	Age in years: G1: 11.5 G2: 9.9 Age at transplantation: see above Female: G1: 35.4%* G2: 40.7%* Ethnicity: non-white Overall: 0% Source of allograft: cadaver donor: Overall: 92.4%* G1: 93.8% G2: 90.5% Immunological risk: mean (SEM) number of HLA-mismatches G1: 2.69 (0.11) G2: 2.89 (0.13) eGFR at baseline: NR Additional treatment: CMV prophylaxis: G1: 61.5% G2: NR	Congenital urogenital malformation Overall: 30,3%* G1: 30,8%* G2: 29,6%* Glomerulonephritis Overall: 10,1%* G1: 16,9%* G2: 1,9%* Interstitial nephritis Overall: 5,0%* G1: 3,1%* G2: 7,4%* Cystic kidney disease Overall: 9,2%* G1: 9,2%* G2: 9,3%* FSGS Overall: 12,7%* G1: 10,8%* G2: 14,8%* Nephronophthisis Overall: 9,2%* G1: 10,8%* G2: 7,4%* Hemolytic uremic syndrome Overall: 5,9%*	G1: no induction therapy Maintenance therapy: MMF: 600 mg/m ² BSA twice daily, AND CsA: twice daily, total daily dose 500 mg/m ² BSA for the first 24h, then adjusted to trough levels of 150-250 ng/ml, AND Prednisone (or an equivalent dose of methylprednisolone): total daily dose 300 mg/m ² BSA at day of transplant, then rapidly tapered: 60 mg/m ² per day in the first week, 30 mg/m ² in the second, 15 mg/m ² in the third, 12 mg/m ² in the fourth, 9 mg/m ² in the fifth, 6 mg/m ² in the sixth week after transplantation, and thereafter 4 mg/m ² daily as maintenance therapy G2: no induction therapy Maintenance therapy: AZA: single, daily dose of 1-2 mg/kg bodyweight, AND CsA: trough level 150-250 ng/ml, AND Prednisone: maintenance dose: 4 mg/m ² daily	Primary study endpoint: acute rejection at 6 and 12 months Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence and severity of biopsy proven acute rejection Malignancy opportunistic infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
					G1: 3,1%* G2: 9,3%* Cystinosis Overall: 4,2%* G1: 6,2%* G2: 1,9%* Others Overall: 13,4%* G1: 9,2%* G2: 18,5%*		
Velez et al., 2011 ⁽⁴³⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study, NR, Colombia, Follow-up: 1-48 months Critical	N=26 G1: alemtuzumab G2: daclizumab G3: ATG G1: 16 G2: 5 G3: 5	Key inclusion criteria: patients under 18 years of age, renal transplant, between 2006 and 2010 Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: 14.1* G1: NR G2: NR G3: NR Age at transplantation: Overall: 12.6* G1: NR G2: NR G3: NR Female: Overall: 42.3%* G1: NR G2: NR G3: NR Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 3.8% G1: NR G2: NR	Pauci-immune nephropathy Overall: 3.8% G1: NR G2: NR G3: NR Prune belly Overall: 3.8% G1: NR G2: NR G3: NR Bilateral renal hypoplasia Overall: 7.6% G1: NR G2: NR G3: NR Alport syndrome Overall: 7.7% G1: NR G2: NR G3: NR Congenital renal dysplasia	G1: induction therapy: alemtuzumab induction 0.5 mg/kg single dose i.v. (max. 30 mg) G2: induction therapy: daclizumab induction 1 mg/kg for 2 days i.v. G3: induction therapy: ATG (thymoglobulin) induction 1.5 mg/kg per day for 5 days Comments: All patients received three boluses of methylprednisolone. Maintenance therapy protocols: AZA, TAC, and steroids (61.5% n=16); CsA, AZA, and steroids: (23.1%; n=6); TAC, MMF, and steroid (n=2), CsA, MMF, and steroids (n=1), MMF only (n=1) (patient died during the first post-transplantation month due to sepsis) Dosages: TAC: 0.08-0.15 mg per kg per day p.o. every 12 hours target concentrations 3-7 ng/ml; AZA: 2 mg/kg/day p.o.; MMF: 600 mg/m ² / p.o. b.i.d.;	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival Incidence of biopsy proven acute rejection malignancy Overall infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G3: NR Deceased donor: Overall: 96.2% G1: NR G2: NR G3: NR Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	Overall: 11.5% G1: NR G2: NR G3: NR FSGS Overall: 11.5% G1: NR G2: NR G3: NR Posterior urethral valves Overall: 11.5% G1: NR G2: NR G3: NR Unknown Overall: 19.2% G1: NR G2: NR G3: NR Nephropathy through reflux Overall: 23.1% G1: NR G2: NR G3: NR	Steroid: - In the daclizumab and ATG group 1mg/kg/d and dose tapering to max 2.5 mg every other day, - Alemtuzumab group received 10 mg day and dose tapering	
mTOR inhibitors vs. antimetabolites							
RCTs							
Tönshoff et al., 2021 ⁽⁷⁰⁾ NCT01544491 Companion	Open Label RCT, CRADLE, Multicountry,	N=106 G1: conversion to EVR and reduced dose Tac after 4-6 weeks with	Key inclusion criteria: Patients with a first or second kidney transplant at the age of ≥1 and <18 years, GFR >40 ml/min/1.73 m ² and IS with Tac, MMF and steroids	Age in years: Overall: NR G1: 10.2 G2: 10.3 1-<11 years:	Renal hypoplasia/dysplasia G1: 28.8% G2: 35.2% Obstructive disorder/reflux	G1: Conversion from MMF to EVR overnight 4-6 weeks after transplantation, initiated at a dose of 2 mg/m²/dose twice daily, 25 on the morning after the last evening dose of MMF, adjusted from day 4 after	Primary study endpoint: incidence of composite efficacy failure (biopsy-proven

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
studies: Tönshoff et al., 2019⁽⁷¹⁾ Industry Caution note: This RCT randomized patients four to six weeks after kidney transplantation to an intervention group with early conversion to Everolimus at four to six weeks, reduced dose tacrolimus, and additional steroid withdrawal six months after transplantation or a control group of continuation of MMF, standard dose tacrolimus, and steroids. As such the methods team judged that the	3 years (12 months⁽⁷¹⁾) High	additional steroid withdrawal at 6 months posttransplant G2: continuation of MMF, standard dose Tac and steroids G1: 52 G2: 54	Key exclusion criteria: Nongenetic FSGS, donor aged >60 years or donors with known renal disease, donor positive for hepatitis B surface antigen or HCV, cold ischemia time >24 hours, multiorgan transplant or previous nonrenal transplant recipients, HLA-identical living-related donation, ABO incompatible allograft or positive T-cell cross-match, elevated PRA (>20% by a complement dependent cytotoxicity-based assay or >50% by a flow cytometry or enzyme linked immunosorbent based assay), assessment by the investigator as being at high risk for antibody-mediated rejection (eg, presence of preformed DSA, or severe liver disease Exclusion criteria at time of randomization: Treatment for acute rejection within the previous two weeks, steroid-resistant acute rejection, BPAR of Banff grade ≥IB or any AMR prior to randomization, high risk for AMR (e.g. de novo HLA-DSA or histological suspicion of AMR), ongoing wound healing problems, a clinically significant wound infection requiring continued therapy or other severe surgical complications,	G1: 50.0% G2: 50.0% 11-<18 years: G1: 50.0% G2: 50.0% Age at transplantation: NR Female: Overall: 43.4%* G1: 44.2%* G2: 42.6%* Ethnicity: Non-white: Overall: 16.0%* G1: 19.2%* G2: 13.0%* Source of allograft: Live related donor: Overall: 43.4%* G1: 44.2% G2: 42.6% Live unrelated donor: Overall: 1.9%* G1: 0% G2: 3.7% Deceased donor: Overall: 54.7%* G1: 55.8%* G2: 53.7%*	G1: 17.3% G2: 13.0% Polycystic kidney diseases G1: 15.4% G2: 9.3% Glomerulonephritis/ glomerular disease G1: 15.4% G2: 22.2% Systemic disorders Including vasculitis G1: 9.6% G2: 3.7% Tubular disorders G1: 3.9% G2: 5.5% Other G1: 9.6% G2: 11.1%	conversion to target a trough level of 3–8 ng/mL, AND Reduced TAC when the EVR steady-state trough concentration was >3 ng/ml, targeting a TAC trough level of 4 to 6 ng/ml until the 4th month posttransplant and 2 to 4 ng/ml thereafter, AND Steroid tapering and withdrawal started during month 5 and completed by month 6. G2: TAC, target trough level 7 to 10 ng/ml from point of randomization, then 5 to 8 ng/ml from month 4 posttransplant, AND MMF, maximum dose of 900 mg/m²/day, AND Steroid therapy, 0.10 mg/kg once daily. For both groups: Induction therapy: no induction therapy, OR Basiliximab (2 doses of 10 mg each in patients weighing <35 kg or 20 mg each in patients weighing ≥35 kg, on days 0 and 4 posttransplant. Methylprednisolone at a dose of 10 mg/kg (300 mg/m²), with a total maximum dose of 500 mg, was given once on the day of transplant. Initial maintenance regimen: TAC, target trough level 8 to 12 ng/ml, AND MMF, initial maximum 1200 mg/m²/day, reduced from week 2 to 4 posttransplant to ≤900 mg/m²/day, AND Steroids, prednisone or equivalent, reducing stepwise from 1.5 mg/kg twice daily on day 1 to 0.3 mg/kg once daily after day 22 and 0.10 mg/kg once daily from month 3 onward Comment: Induction with Basiliximab:	acute rejection [BPAR], graft loss, or death) at 12 months and 3 years Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence, timing and severity of biopsy proven acute rejection serious adverse events malignancy Overall infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
study did not fulfil the a priori defined eligibility criteria for an initial immunosuppressive regimen. However, after discussion with the guideline development group it was agreed to include this RCT in the evidence synthesis. Because of this change it cannot be guaranteed that similar studies weren't missed during the study selection process. Members of the guideline development group are not aware of other RCTs comparing mTOR inhibitors to antimetabolites in children with a first renal transplant.			proteinuria in the nephrotic range (protein:creatinine ratio ≥ 2.0 mg/mg or 200 mg/mmol), severe uncontrolled hypercholesterolemia, or white blood cell count $\leq 3000/\text{mm}^3$, neutrophils $< 1000/\text{mm}^3$ or platelet count $\leq 75,000/\text{mm}^3$.	Immunological risk: Peak PRA $< 20\%$ G1: 86.5% G2: 85.2% Peak PRA $\geq 20\%$ G1: 3.8% G2: 3.7% HLA mismatch < 3 G1: 32.7% G2: 35.2% HLA mismatch ≥ 3 G1: 67.3% G2: 64.8% eGFR at baseline: G1: 74.1 (29.4) G2: 81.0 (40.3) Additional treatment: Mandatory CMV prophylaxis with donor or recipient CMV seropositivity for a minimum of 14 weeks. In seronegative donor/recipient pairs CMV prophylaxis per local practice. PCP prophylaxis for all patients for at least 3 months.		G1: 90.4% G2: 92.6% Drug discontinuation after 1 year: G1: 34.6%* G2: 13.0%* Drug discontinuation after 3 years: G1: 42.3% G2: 25.9% Drug discontinuation due to adverse events at 3 years: G1: 34.6% G2: 16.7% Steroid use after 1 year: G1: 3.2%* G2: 100% Steroid use after 3 years: G1: 0% G2: 77.5%	

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
NRSIs							
Billing et al., 2013 ⁽²⁶⁾ NR Companion studies: no NR Foundation/no n-profit professional organization	Prospective controlled cohort study NR Germany 24 months Serious	N=28 G1: EVR+Basiliximab G2: MMF G1: 14 G2: 14	Key inclusion criteria: Children receiving a renal transplant either treated with EVR or MMF, who were off steroids for at least 2 years. Key exclusion criteria: Primary diseases that may severely interfere with growth (e.g. syndromic diseases or infantile nephropathic cystinosis), bone age ≥ 13 years in girls and ≥ 15 years in boys, unstable clinical condition during follow-up because of severe intercurrent diseases, poor metabolic control, poor or dubious adherence to treatment, multiorgan transplant, and treatment with recombinant human growth hormone.	Age in years: Overall: NR G1: 7.9 G2: 9.1 Age at transplantation: Overall: NR G1: 6.9 G2: 7.8 Female: Overall: 21.4%* G1: 21.4%* G2: 21.4%* Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor related: Overall: 28.6%* G1: 28.6%* G2: 28.6%* Deceased donor: Overall: 71.4%* G1: 71.4%* G2: 71.4%* Immunological risk: NR eGFR at baseline: G1: 69.3 (23.4) G2: 66.9 (17.1)	NR	G1: induction therapy: Basiliximab on day 0 and 4 post-transplant, 20 mg in children with a weight > 35 kg, 10 mg in those weighing < 35 kg. Maintenance therapy: CsA microemulsion, initial dose of 400 mg/m ² /day with target trough levels of 200–250 ng/ml. Two weeks post-transplant: target trough levels of 75–100 ng/ml. Six months post-Rx: target trough levels of 50–75 ng/ml, AND EVR at 2 weeks post-transplant: 0.8 mg/m ² two times/d, target trough levels of 4–6 µg/l. Target trough levels were reduced to 3–5 µg/l at 6 months post-transplant, AND Prednisolone (300 mg/m ²) was administered during transplant surgery and in the first week post-transplant (60 mg/m ² /day), then decreased every 7 days. In the absence of subclinical rejection 6 months post-transplant, prednisolone was set to an alternate day scheme and then discontinued 3 months later. G2: no induction therapy maintenance therapy: CNI: standard-dose CsA (5–10 mg/kg/day), divided in 2 or 3 doses, target trough level of 70–140 lg/l, AND MMF, 1200 mg/m ² BSA/ d, divided in 2 doses, OR CNI: TAC, initially 0.3 mg/kg in 2 doses postoperatively, trough level ranges: 10–12 µg/l for days 0–21, 8–10 µg/l for days 22–183 and 5–10 µg/l from day 183 onwards, AND MMF dose was 1200 mg/m ² , 2 doses for first 2 weeks, then daily dose was 600 mg/m ² in 2 doses, AND Prednisolone 5 mg/m ² BSA per day (or the equivalent of 4 mg/m ² BSA methyl- prednisolone per	Primary study endpoint: Longitudinal growth Reported outcomes of interest: eGFR Incidence of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Additional treatment: NR		day). Eventually steroids were tapered over 12-week period (i.e. 0.35 mg/m ² BSA/week or 0.7 mg/m ² BSA/2 weeks) until cessation. Comment: The mean time point of steroid withdrawal (EVR group, 1.0 ± 0.2 years; MMF group, 1.2 ± 0.8 years) was comparable between the two groups.	
Brunkhorst et al., 2015 ⁽²⁷⁾ NR Companion studies: no NR Industry	Retrospective controlled cohort study NR Germany 48 months Moderate	N=105 G1: EVR+CsA+Bas+steroids G2: CNI (CsA or TAC)+MMF+steroids G1: 35 G2: 70	Key inclusion criteria: All children and adolescents with a 4 year follow-up who received a first or second ABO-compatible renal allograft. Patients with potentially Recurring primary renal diseases (FSGS (FSGS)) (n=2) or MPGN (n=1) were included in the EVR group as well as in the control group (FSGS, n=1). Key exclusion criteria: NR	Age in years: NR Age at transplantation: Overall: NR G1: 10.7 G2: 9.8 Female: Overall: 36.3%* G1: 37%* G2: 36%* Ethnicity: NR Source of allograft: Living-related: Overall: 47%* G1: 57% G2: 42% Deceased donor: Overall: 53%* G1: 43% G2: 58% Immunological risk: Number of HLA mismatches:	Renal hypo-/dysplasia Overall: 30.5%* G1: 31.4%* G2: 30.0%* Obstructive uropathy Overall: 11.4%* G1: 17.1%* G2: 8.6%* Nephronophthisis Overall: 11.4%* G1: 14.3%* G2: 10.0%* Autosomal recessive polycystic kidney disease Overall: 8.6%* G1: 8.6%* G2: 8.6%* Rapidly progressive glomerulonephritis Overall: 6.7%* G1: 8.6%* G2: 5.7%* CNS Overall: 8.6%* G1: 5.7%*	G1: induction therapy: Basiliximab (33/35 patients) No induction (2/25 patients) Maintenance therapy: Prednisolone, 300 mg/m ² BSA i.v. at transplantation followed by, 25 ± 7.8 mg/m ² BSA daily at 1 month and 6.0±2.5 mg/m ² BSA daily at 6 months. Discontinued in 29/35 (83%) at 10.3 ± 1.9 months post-transplant, AND CsA, target trough levels 50–100 µg/l in the first 6 months post-transplant, and 25–75 µg/l thereafter, AND EVR, target trough levels were 3–6 ng/ml Mean dosages and measure through levels: Month 1 CsA dose [mg/m ² /day]; 270 ± 56 CsA-C0 [µg/l]; 221 ± 60 Month 12 CsA dose [mg/m ² /day]; 103 ± 26 CsA-C0 [µg/l]; 55 ± 87 EVR dose [mg/m ² /day]; 1.4 ± 0.6 EVR-C0 [µg/l]; 4.2 ± 1.3 Month 48 CsA dose [mg/m ² /day]; 102 ± 16 CsA-C0 [µg/l]; 54 ± 25 EVR dose [mg/m ² /day]; 1.3 ± 0.6 EVR-C0 [µg/l]; 4.6 ± 1.9	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival eGFR Incidence, timing and severity of biopsy proven acute rejection malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				0 Overall: 6.3%* G1: 9% G2: 5% 1 Overall: 21%* G1: 23% G2: 20% 2 Overall: 36%* G1: 26% G2: 41% 3 Overall: 30%* G1: 34% G2: 28% 4 Overall: 3%* G1: 5% G2: 2% 5 Overall: 2.3%* G1: 3% G2: 2% Number of HLA-DR mismatches: 0 Overall: 27.3%* G1: 34% G2: 24% 1 Overall: 23.3%* G1: 66% G2: 2% 2 Overall: 6.7%* G1: 0%	G2: 10.0%* FSGS Overall: 2.9%* G1: 2.9%* G2: 2.9%* MPGN type 2 Overall: 1.0%* G1: 2.9%* G2: 0.0%* Infantile nephropathic cystinosis Overall: 1.9%* G1: 2.6%* G2: 1.4%* Hemolytic uremic syndrome Overall: 3.8%* G1: 2.9%* G2: 4.3%* CKD of unknown cause Overall: 5.7%* G1: 0.0%* G2: 8.6%* Reflux nephropathy Overall: 1.9%* G1: 0.0%* G2: 2.9%* Other Overall: 5.7%* G1: 2.9%* G2: 7.1%*	G2: induction therapy: Basiliximab (4/70 patients) No induction (66/70 patients) Maintenance therapy: Prednisolone, 300 mg/m ² BSA i.v. at transplantation, further dosages NR, steroids withdrawn in 27/70 patients (39%) at 17 ± 15 months post-transplant, AND MMF, 1200 mg/m ² BSA for the first 2 weeks (divided in 2 doses), followed by 600 mg/m ² BSA for TAC and 1200 mg/m ² BSA for CsA (divided in 2 doses), AND TAC (n=56), initial dose 0.3 mg/kg body weight (divided in 2 doses), followed by target trough levels 10–12 µg/l (days 0–21), 8–10 µg/l (days 22–183) and 5–10 µg/l (day 183 onwards), OR CsA (n=14), initial dose 400 mg/m ² BSA (divided in 2 doses), followed by target trough levels 140–200 µg/l (days 0–183) and 70–140 µg/l (from day 183 onwards) Mean dosages and measure through levels: Month 1 TAC dose [mg/m ² /day]; 9.2 ± 2.9 TAC-C0 [µg/l]; 9.2 ± 4.4 MMF dose [mg/m ² /day]; 756 ± 492 Month 12 TAC dose [mg/m ² /day]; 4.4 ± 2.6 TAC-C0 [µg/l]; 6.4 ± 2.0 MMF dose [mg/m ² /day]; 579 ± 217 Month 48 TAC dose [mg/m ² /day]; 3.8 ± 2.0 TAC-C0 [µg/l]; 6.7 ± 5.5 MMF dose [mg/m ² /day]; 521 ± 184 Comment: The percentage of patients undergoing steroid withdrawal in the EVR group was higher than in the MMF group (83% vs. 39%, p<0.001).	

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G2: 10% eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Höcker et al., 2016 ⁽⁷²⁾ NR Companion studies: no Industry, Foundation/no n-profit professional organization	Retrospective controlled cohort study, NR, Multicountry: 14 study centers in Europe, 12 months Serious	N=301 G1: EVR G2: Control cohort G1: 59 G2: 242	Key inclusion criteria: Renal transplant recipients ≤21 years old at the time of transplantation, immunosuppression with either EVR and low-dose CNI-based therapy or standard-dose CNI-based therapy with MMF/AZA for at least 1 year without switch of their immunosuppressive regimen, only patients with accurate CMV nucleic acid testing and/or the pp65 antigenemia assay. Key exclusion criteria: Different immunosuppressive regimens, acyclovir, valganciclovir or ganciclovir chemoprophylaxis of less than 80 days or longer than 140 days duration were excluded.	Age in years: Overall: 10.7 G1: NR G2: NR Age at transplantation: see above Female: Overall: 42.9%* G1: NR G2: NR Ethnicity: Non-white: Overall: 8.6%* G1: NR G2: NR Source of allograft: Live donor related Overall: 41.5% G1: NR G2: NR Immunological risk: HLA mismatch Overall: 2.4 (1.1) G1: NR G2: NR	CAKUT Overall: 43.9% G1:NR G2: NR FSGS Overall: 12.0% G1:NR G2: NR Nephronophthisis Overall: 9.6% G1:NR G2: NR Unknown Overall: 8.9% G1:NR G2: NR HUS or MPGN Overall: 7.0% G1:NR G2: NR IgA nephropathy or vasculitis-associated nephropathy Overall: 6.0% G1:NR	G1: induction therapy: IL-2RA: 100.0% maintenance therapy: EVR, started 2-4 weeks post-transplantation, mean trough concentration at 3 months, 1, 2, 3 years post-transplant: 4.5±1.3, 4.2±1.3, 4.6±1.3, 4.3±1.7 µg/l, AND CsA, mean trough concentration at 3 months, 1, 2, 3 years post-transplant: 70.9±20.8, 55.6±16.2, 56.8±18.5, 49.1±17.3 µg/l, AND With or without corticosteroids G2: induction therapy: IL-2RA: 33.3% Maintenance therapy CsA, mean through concentration at 3 months, 1, 2, 3 years post-transplant: 132±48.9, 108±37.2, 86.9±32.6, 91.6±36.1 µg/l, OR TAC, mean through concentration at 3 months, 1, 2, 3 years post-transplant: 7.4±2.4, 6.1±2.2, 5.7±2.0, 5.8±2.3 µg/l AND MMF mean through concentration at 3 months, 1, 2, 3 years post-transplant: 2.4±1.9, 2.6±1.7, 3.3±2.5, 3.2±2.1 mg/l, OR AZA (dosage NR) AND With or without steroids	Primary study endpoint: risk of CMV disease, replication and antiviral chemoprophylaxis Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival (Incidence biopsy proven acute in a subgroup of CMV high-risk patients)

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				eGFR at baseline: Overall: 82.1 (28.7) G1: NR G2: NR Additional treatment: NR	G2: NR ARPKD Overall: 5.3% G1:NR G2: NR Syndrome-related renal disease Overall: 4.3% G1:NR G2: NR Renal insufficiency due to metabolic disorders Overall: 3.0% G1:NR G2: NR	Induction therapy for both groups: IL-2RA or ATG (thymoglobulin) was administered according to center practice	
Kanzelmeyer et al., 2010 ⁽⁷³⁾ NR Companion studies: no NR	Prospective controlled cohort study, NR, Germany, 42 months (3.5 years) Critical	N=108 G1: protocol biopsy G2: no protocol biopsy G1: 57 G2: 51	Key inclusion criteria: Renal transplantation, age between one and 18 years, and all immunosuppressive regimens Control group: anticoagulation therapy, kidney biopsy technically impossible, patients seen in other centers and therefore not available for biopsy, and psychiatric disorders Key exclusion criteria: NR	Age in years: NR Age at transplantation: Overall: NR G1: 9.5 G2: 11 Female: Overall: 41.7%* G1: 47.4%* G2: 35.3%* Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 51.9%* G1: 50.9%*	NR	G1: protocol biopsies six months after renal transplantation G2: no protocol biopsies Immunosuppressive therapy for all groups: Induction therapy: Basiliximab G1: 40/57 (70.2%*) G2: 11/51 (21.6%) Conventional IS regimen G1: 37/57 (64.9%*) G2: 45/51 (88.2%*) CNI: CsA, 200 mg/m ² b.i.d., adjusted to target trough levels of 200–250 ng/ml in the first four wk after transplantation, 150–200 ng/ml in the first year and 100–150 ng/ml thereafter; OR TAC, 2 mg/m ² b.i.d., adjusted to target trough levels	Primary study endpoint: that interventions based on protocol biopsies lead to future stabilization of graft function Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence and severity of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G2: 52.9%* Deceased donor: Overall: 48.1%* G1: 49.1%* G2: 47.1%* Immunological risk: 0 HLA-mismatches Overall: 11.1%* G1: 15.8%* G2: 5.9%* 1 HLA-mismatches Overall: 12.0%* G1: 8.8%* G2: 15.7%* 2 HLA-mismatches Overall: 31.5%* G1: 33.3%* G2: 29.4%* 3 HLA-mismatches Overall: 31.5%* G1: 31.6 %* G2: 31.4%* 4 HLA-mismatches Overall: 6.5%* G1: 7.0%* G2: 5.9%* 5 HLA-mismatches Overall: 4.6%* G1: 0.0%* G2: 9.8%* 6 HLA-mismatches Overall: 2.8 %* G1: 3.5%* G2: 2.0%* eGFR at baseline:		of 10–15 ng/ml in the first four wk after transplantation, 8–12 ng/ml in the first year and 5–8 ng/ml thereafter, AND MMF (600 mg/m² b.i.d. when combined with CsA or 300 mg/m² when combined with TAC), AND prednisolone (stepwise reduction from 300 to 3 mg/m² within the first four weeks after transplantation) New IS regimen G1: 20/57 (35.1%*) G2: 6/51 (11.8%*) mTOR inhibitor: EVR (G1: 19, G2: 5) 0.8 mg/m² b.i.d., OR SRL (G1: 1, G2: 1), AND Low-dose CNI: CsA, 100 mg/m² b.i.d., adjusted to target trough levels of 100–150 ng/ml in the first four weeks after transplantation, 75–100 ng/ml in the first year and 50–75 ng/ml thereafter, AND Prednisolone Comment: Protocol biopsies at 6 months led to a change in treatment in 19/57 (33%) patients increased CNI dose (n=4) i.v. steroid pulses (n=9) plus increased CNI dose (n=5) or switch of CNI (n=4) decreased CNI dose (n=6)	Serious adverse events

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				NR Additional treatment: NR			
Early steroid withdrawal, steroid avoidance or steroid free regimens vs. steroid maintenance							
RCTs							
Grenda et al., 2010 ⁽⁷⁴⁾ NR Companion studies: Webb et al., 2015 ⁽⁷⁵⁾ Industry	Open Label RCT, TWIST, Multicountry, 6 months (24 months ⁽⁷⁵⁾) Some concerns (High ⁽⁷⁵⁾)	N=200 G1: early steroid withdrawal with daclizumab induction G2: steroid maintenance with no induction G1: 98 G2: 98 Comment: Two patients of either group were not transplanted and/or received no study medication. At 2 years ⁽⁷⁵⁾ n=106 (G1: 53, G2: 53)	Key inclusion criteria: Patients aged 2-18 years, end stage renal disease, primary renal transplant or re-transplantation from living or deceased donor, ABO compatible transplantation, skeletal age <=17 for boys and <=15 for girls Key exclusion criteria: PRA grade ≥50% within the past 6 months, re-transplantation due to organ rejection	Age in years: Overall: NR G1: 10.8 G2: 11.3 2-5 years: G1: 16.3% G2: 11.2% 6-11 years: G1: 27.6% G2: 35.7% >=12 years: G1: 56.1% G2: 53.1% Age at transplantation: see above Female: Overall: 36.2%* G1: 32.7%* G2: 39.8%* Ethnicity: Non-white: Overall: 13.8%* G1: 19.4%* G2: 8.2%*	NR	G1: Induction therapy: daclizumab 1.0 mg/kg on day 1 and on day 14 Maintenance therapy: TAC, 0.3 mg/kg, trough level 10-20 ng/m (days 0-21) and 5-15 ng/ml (days 22-183), AND MMF, initially 600 mg/m ² , 1200 mg/m ² (weeks 1-2), then 600 mg/m ² in two doses, AND Corticosteroids: Day 0: 300-600 mg/m ² i.v., Day 1: 60 mg/m ² , Day 2: 40 mg/m ² , Day 3: 30 mg/m ² , Day 4: 20 mg/m ² , Day 5: discontinued G2: no induction therapy Maintenance therapy: TAC, 0.3 mg/kg, trough level 10-20 ng/m (days 0-21) and 5-15 ng/ml (days 22-183), AND MMF, initially 600 mg/m ² , 1200 mg/m ² (weeks 1-2), then 600 mg/m ² in two doses Corticosteroids: Day 0: 300-600 mg/m ² i.v., Day 1: 60 mg/m ² , Days 2-7: 40 mg/m ² , Then reduced in decrements of 10 mg/m ² per week to <10 mg/m ² on days 43-183	Primary study endpoint: mean (SD) change in height SDS at 6 months Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence and severity of biopsy proven acute rejection malignancy Overall infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Source of allograft: Live donor: Overall: 28.6%* G1: 31.6% G2: 25.5% Deceased donor: Overall: 71.4%* G1: 68.4% G2: 74.5% Immunological risk: AB0 identical Overall: 89.3%* G1: 84.7% G2: 93.9% eGFR at baseline: NR Additional treatment: recombinant human growth hormone: G1: 24.5% G2: 25.5% For year 2 follow-up ⁽⁷⁵⁾ (n=106): Mean Overall: NR 2-5 years: Overall: 13/106 (12.3%*) G1: 8/53 (14.1%) G2: 5/53 (9.4%) 6-11 years: Overall: 33/106 (31.1%*) G1: 15/53 (28.3%) G2: 18/53 (34%)			

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				>=12 years: Overall: 60/106 (56.6%*) G1: 30/53 (56.6%) G2: 30/53 (56.6%) Female: Overall: 35.9%* G1: 32.1%* G2: 39.6%* Ethnicity: Non-white: Overall: 13.2%* G1: 18.5%* G2: 7.5%* Source of allograft: Live donor: Overall: 30.2%* G1: 34.0% G2: 26.4% Deceased donor: Overall: 69.8%* G1: 66.0% G2: 73.6% ABO incompatible transplant Overall: 10.4%* G1: 17.0%* G2: 3.8%*			
Mericq et al., 2013 ⁽⁷⁶⁾ NCT00707759 Companion studies: no	Open Label RCT, NR, Chile,	N=30 G1: early steroid withdrawal G2: steroid control	Key inclusion criteria: Kidney allograft recipients of a first transplant, aged <16 years with a bone age ≤ 15 years in boys and ≤ 13 years in girls Key exclusion criteria:	Age in years: Overall: 7.8 G1: 6.0 G2: 6.4 Age at transplantation: see above	Dysplasia/hypoplasia G1: 58.3%* G2: 25.0%* Uropathy G1: 16.7%* G2: 41.7%*	G1: induction therapy: basiliximab 20 mg/m ² at day 0 and day 4, Maintenance therapy: TAC, 0.15 mg/kg twice daily, basal levels 10-15 ng/ml until day 30, afterwards 5-7 ng/ml, AND MMF, 800 mg/ m ² /day until day 30, then 600 mg/m	Primary study endpoint: longitudinal growth, insulin sensitivity, and body composition

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Government	12 months Some concerns	G1: 14 G2: 16	Patients receiving recombinant human growth hormone and/or bisphosphonate treatment	Female: Overall: 46.0%* G1: 50.0%* G2: 42.0%* Ethnicity: NR Source of allograft: NR Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	Hereditary G1: 16.7%* G2: 16.7%* Vascular G1: 0.0% G2: 16.7%* Reflux nephropathy G1: 8.3%* G2: 0.0%	2 /day until month 3 and 400 mg/m ² /day afterwards, AND Steroids, decreasing from day 1 and stopping at day 6: 2 mg/kg/day methylprednisolone followed by 2 mg/kg/day prednisone and tapering to 1, 0.5, and 0.25 before stopping prednisone after day 6 G2: induction therapy: basiliximab 20 mg/m ² at day 0 and day 4, Maintenance therapy: TAC, 0.15 mg/kg twice daily, basal levels 10-15 ng/ml until day 30, afterwards 5-7 ng/ml, AND MMF, 800 mg/ m ² /day until day 30, then 600 mg/m ² /day until month 3 and 400 mg/m ² /day afterwards, AND Steroids, continuous treatment with initially 2 mg/kg/day methylprednisolone followed by 2 mg/kg/day prednisone and tapering over approx. 3 months (dosage: 1.5, 1, and 0.25) and eventually continuing with 0.12 mg/kg/day	Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival Incidence of biopsy proven acute rejection
Sarwal et al., 2012 ⁽⁷⁷⁾ NCT00141037 Companion studies: Naesens et al., 2012 ⁽⁷⁸⁾ and Chaudhuri et al., 2013 ⁽⁷⁹⁾ Government Industry	Open Label RCT, NIH-SNSO1, U.S., 36 months (24 months ⁽⁷⁹⁾) Some concerns	N=130 G1: steroid-free immunosuppression, with extended dose daclizumab and concomitant TAC and MMF G2: steroid-based immunosuppression with standard dose daclizumab and concomitant TAC and MMF G1: 60 G2: 70	Key inclusion criteria: Pediatric subjects, age 0 to 21 years, who received a primary kidney transplant from a deceased or living donor Key exclusion criteria: Treatment with steroids within the 6 months prior to transplantation, en-bloc kidney transplantation, high PRA levels (>20%), pregnancy, transplantation of a solid organ or bone marrow or hematopoietic stem cell transplant in addition to a kidney, HIV positivity/AIDS,	Age in years: Overall: NR G1: 11.8 G2: 11.9 Age at transplantation: see above Female: Overall: NR G1: 33% G2: 40% Ethnicity: Overall: NR G1: 45%* G2: 50%*	Glomerulonephritis G1: 8% G2: 10% Polycystic kidney disease G1: 3% G2: 1% Dysplasia G1: 18% G2: 16% Reflux nephropathy G1: 2% G2: 11% Obstructive uropathy	G1: induction therapy: prolonged daclizumab (2 mg/kg pre-transplant followed by 1 mg/kg) induction until the sixth month post-transplant Maintenance therapy: A steroid-free immunosuppression regimen with TAC, 0.1 mg/kg/dose or 0.15 mg/kg/dose one or two preoperatively doses; 0.07 mg/kg/dose b.i.d. postoperatively, AND MMF, 600–900 mg/m ² /day in 2 divided doses G2: induction therapy: standard daclizumab induction until the second month post-transplant (2 mg/kg pre-transplant followed by 1 mg/kg) Maintenance therapy: Steroid-based immunosuppression regimen with	Primary study endpoint: Growth at 3 years Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence, timing and severity of biopsy proven acute rejection Serious adverse events, hospitalization,

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
			hypersensitivity to study drugs, and the inability to measure height accurately. Donor kidney exclusion criteria included donor age >55 years, non-heart beating donor kidneys, cold ischemia time >20 hours for simple cold storage, and expected maximum cold ischemia time >30 hours for perfusion preservation.	Source of allograft: Living Related Donor: Overall: 37%* G1: 40% G2: 34% Immunological risk: Mean (SD) HLA match Living Related Donor: G1: 2.5 (1.9) G2: 1.9 (1.4) Mean (SD) HLA match deceased Donor: G1: 0.6 (0.9) G2: 0.7 (0.8) eGFR at baseline: G1: 14.2 (9.6) G2: 13.8 (8.1) Additional treatment: Anti-viral prophylaxis for 100 days and trimethoprim/ sulfamethoxazole for 6 months.	G1: 12% G2: 11% FSGS G1: 15% G2: 9% CNS G1: 3% G2: 9% Others G1: 38% G2: 33%	prednisone 10 mg/kg peri-operatively followed by 1.5-2 mg/kg/day, AND TAC, 0.1 mg/kg/dose or 0.15 mg/kg/dose one or two preoperatively doses; 0.07 mg/kg/dose b.i.d. postoperatively, AND MMF, 600–900 mg/m²/day in 2 divided doses	malignancy Overall infections
NRSIs							
Bhakta et al., 2008⁽⁸⁰⁾ NR Companion studies: no	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S.,	N=49 G1: steroid-free protocol G2: steroid maintenance	Key inclusion criteria: Pediatric renal transplant recipients Inclusion criteria for a Corticosteroid-free regimen included: Compliance with medication regimen; History of	Age in years: Age at transplantation: Overall: NR G1: 12.9 G2: 12.4 Female:	Dysplasia Overall: 25.6%* G1: 21.1%* G2: 30.0%* Posterior urethral valves/obstruction Overall: 19.6%*	G1: induction therapy: Daclizumab 1 mg/kg per dose at time of transplant, 2, 4, 5, 8, 11, 14, 18 and 22 weeks Maintenance therapy: TAC, 0.2 mg/kg/day b.i.d, target levels 8-10ng/dl for the first 6 months, afterwards 7-9 ng/dl, AND MMF 1000mg/m²/day b.i.d steering according to	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
NR	12 months Moderate	G1: 19 G2: 30	consistent follow-up with medical care; A first renal transplantation Key exclusion criteria: Exclusion criteria for a Corticosteroid-free regimen: Diseases that required maintenance corticosteroid for remission (e.g., SLE, MPGN type I and II); Patient with FSGS who could not receive pre-transplant plasmapheresis; Patients receiving a second renal transplant; Combined solid organ transplant (i.e., combined heart kidney or liver–kidney transplantation)	Overall: 54.7%* G1: 52.6%* G2: 56.7%* Ethnicity: NR Source of allograft: Live related donor: Overall: 79.5%* G1: 78.9%* G2: 80.0%* Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR	G1: 15.8%* G2: 23.3%* FSGS Overall: 12.2%* G1: 21.1%* G2: 3.3%* Other/unknown Overall: 33.2%* G1: 26.3%* G2: 40%* BOR Overall: 7.9%* G1: 15.8%* G2: 0.0%*	side-effect profile G2: induction therapy: Daclizumab 1 mg/kg per dose at time of transplant, 2, 4, 7, and 10 weeks Maintenance therapy: TAC, 0.2 mg/kg/day b.i.d, target levels 8-10 ng/dl for the first 6 months followed by 7-9 ng/dl, AND MMF 1000mg/m ² /day b.i.d , steering according to side-effect profile, AND Corticosteroids 10mg/kg intraoperative dose, then 3 months post-operatively dose weaned to 0.1 mg/kg/day, then 1 mg/kg/day; the final dose at 0.5 mg/kg/day. Comment: The paper clearly states the trough levels as ng/dl but that seems to be an error.	Incidence of biopsy proven acute rejection
Delucchi et al., 2006 ⁽⁸¹⁾ NR Companion studies: Delucchi et al., 2011 ⁽⁸²⁾ NR	Prospective controlled cohort study, NR, Chile, 18 months Critical	N=56 G1: steroids withdrawal G2: steroid-based regimen G1: 28 G2: 28 Comment: patients with follow-up at 12 months G1: 12 G2: 23 Patients with follow-up at 18	Key inclusion criteria: Patients between 1-18 years, with first renal transplant, living or cadaveric donor and low immunological risk, without history of previous steroid use and without autoimmune disease. Key exclusion criteria: Acute tubular necrosis	Age in years: Overall: NR G1: 7.5 G2: 8.2 Age at transplantation: see above Female: Overall: 51.8%* G1: 64.3%* G2: 39.3%* Ethnicity: NR Source of allograft: Deceased donor: Overall: 80.4%*	Hypo/dysplasia Overall: 35.7%* G1: 32.1%* G2: 39.3%* Obstructive uropathy Overall: 7.1%* G1: 7.1%* G2: 7.1%* Reflux nephropathy Overall: 7.1%* G1: 3.6%* G2: 10.7%* Glomerulopathy Overall: 26.8%* G1: 25%* G2: 28.6%*	G1: induction therapy: basiliximab (2 doses - at transplant and at day 4) Maintenance therapy: TAC, 0.15 mg/kg/d (trough level 10-15 ng/ml) for the first month and afterwards 0.10 mg/kg/d (trough level 5-7 ng/ml); AND MMF, 800 mg/m ² /d for the first month, 600 mg/m ² /d month 2-5 and 400 mg/m ² /d month 6 and after; AND Early steroid withdrawal, 2 mg/kg/d “MP” for 2 days, then “PDN” 2 mg/kg/d for 2 days then 1, 0.5, and 0.25 tapering until day 6 G2: induction therapy: basiliximab (2 doses - at transplant and at day 4) Maintenance therapy: Steroids, “MP” 2 mg/kg/d for 2 days, then “PDN” 2	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence, timing and severity of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
		months G1: 8 G2: 16 Comment: Some patients may also be analyzed in Delucchi et al., 2011 ⁽⁸²⁾ .		G1: 92.9%* G2: 67.9%* Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	Unknown/others Overall: 23.2%* G1: 32.1%* G2: 14.3%*	mg/kg/d for 2 days, then 1.5 mg/kg/d for the first month, then tapering to 0.12; AND CsA, 10 mg/kg/d (C2 level 1000-2500 for the first month, C2 800-1000 until month 6 and afterwards C2 600-800); AND AZA, 2 mg/kg/d OR Induction therapy: basiliximab (2 doses - at transplant and at day 4) Maintenance therapy: Steroids, "MP" 2 mg/kg/d for 2 days, then "PDN" 2 mg/kg/d for 2 days, then 1.5 mg/kg/d for the first month, then tapering to 0.12; AND TAC, 0,15 mg/kg/d (trough level 10-15 ng/ml) for the first month and afterwards 0,10 mg/kg/d (trough level 5-7 ng/ml); AND MMF 800 mg/m ² /d for the first month, 600 mg/m ² /d month 2-5 and 400 mg/m ² /d month 6 and after; Comment: Abbreviations not explained in the publication.	
Delucchi et al., 2011 ⁽⁸²⁾ NR Companion studies: Delucchi et al., 2006 ⁽⁸¹⁾ Government	Prospective controlled cohort study, NR, Chile, 60 months Critical	N=96 G1: steroid withdrawal G2: steroid control G1: 55 G2: 41 Comment: Some patients may also be analyzed in	Key inclusion criteria: Kidney allograft recipients aged between 1 and 16 years old with end-stage renal with primary or second renal transplantation, living or deceased kidney donation, compatible ABO blood type, and bone age for boys ≤15 and ≤13 years for girls Key exclusion criteria: Patients with a PRA grade ≥50% within 6 months pre-transplant, receiving immunosuppression other than TAC, MMF, and	Age in years: Overall: NR G1: 8.0 G2: 8.6 Age at transplantation: see above Female: Overall: 54.2%* G1: 58.2%* G2: 48.8%* Ethnicity: NR	Dysplasia/hypoplasia Overall: 56.5%* G1: 54.5%* G2: 58.5%* Uropathy Overall: 14.6%* G1: 14.5%* G2: 14.6%* Glomerulopathy Overall: 17.3%* G1: 20.0%* G2: 14.6%*	G1: induction therapy: basiliximab 20 mg/m ² , Maintenance therapy: TAC, started at 0.15 mg/kg twice per day, AND MMF, 800 mg/m ² /day until day 30 and then 600 mg/m ² /day until month 3, and 400 mg/m ² /day afterwards, AND Steroid dose decreased, progressively stopping at Day 6. G2: induction therapy: basiliximab 20 mg/m ² , Maintenance therapy: TAC, was started at 0.15 mg/kg twice per day, AND MMF, 800 mg/m ² /day until day 30 and then 600	Primary study endpoint: Growth at 5 years Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence of biopsy proven acute rejection malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
		Delucchi et al., 2006 ⁽⁸¹⁾ .	steroids prescribed in this protocol, growth hormone therapy, noncompliance and irreversible acute rejection episode from a former transplant	Source of allograft: Deceased donor: Overall: 82.7%* G1: 87.3% G2: 78.1% Immunological risk: Mean total HLA mismatch Overall: NR G1: 2.5 G2: 2.8 eGFR at baseline: GFR: G1: 85.0 (20.8) G2: 87.4 (29.0) Additional treatment: NR	Reflux nephropathy Overall: 11.6%* G1: 10.9%* G2: 12.2%*	mg/m ² /day until month 3, and 400 mg/m ² /day afterwards, AND Steroids were administered daily and decreased to 10 mg/m ² within 2 months post-transplant	
Li et al., 2008 ⁽⁸³⁾ NR Companion studies: Li et al., 2009 ⁽⁸⁴⁾ NR	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 12 months Serious	N=158 G1: steroid-free immunosuppression G2: steroid-based immunosuppression. G1: 89 G2: 69 Comment: Some patients may also be analyzed in Li et al., 2009⁽⁸⁴⁾.	Key inclusion criteria: Consecutive primary pediatric renal transplants aged 10 months to 22 years Key exclusion criteria: Patients with combined organ transplant, prior transplant, early disease recurrence within the first week post-transplant, or intraoperative vascular compromise	Age in years: Overall: 10.4 G1: 10.6 G2: 10.1 Age at transplantation: see above Female: Overall: 38.6%* G1: 33.7%* G2: 43.5%* Ethnicity: NR Source of allograft:	Glomerulonephritis Overall: 34%* G1: 24% G2: 44%	G1: induction therapy: daclizumab Maintenance therapy: TAC, AND MMF G2: induction therapy: daclizumab or ATG Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND Prednisone, 10 mg/kg preoperatively followed by 2 mg/kg/day, tapering to 0.4 mg/kg/day by week 2 and 0.1 mg/kg/day by month 4 post-transplantation.	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Deceased donor Overall: 16%* G1: 12% G2: 20% Immunological risk: NR eGFR at baseline: G1: 14.7 G2: 14 Additional treatment: NR			
Li et al., 2009⁽⁸⁴⁾ NR Companion studies: Li et al., 2008⁽⁸³⁾ Government	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 60 months Moderate	N=186 G1: steroid-free immunosuppression G2: steroid-based immunosuppression G1: 129 G2: 57 Comment: Some patients may also be analyzed in Li et al., 2008⁽⁸³⁾	Key inclusion criteria: Pediatric (0–21 years of age) kidney transplant recipients Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: NR G1: 11.0 G2: 12.5 Age at transplantation: see above Female: Overall: 47%* G1: 39% G2: 55% Ethnicity: Non-white: Overall: 47%* G1: 46%* G2: 48%* Source of allograft: Live donor related: Overall: NR G1: 79% G2: 68%	Glomerulonephritis G1: 32% G2: 35% Polycystic Kidney Disease G1: 10% G2: 6% Dysplasia G1: 16% G2: 2% Reflux Nephropathy G1: 13% G2: 8% Obstructive Uropathy G1: 18% G2: 12% FSGS G1: 5% G2: 5%	G1: induction therapy: extended daclizumab induction for 6 months for a total 10mg/kg Maintenance therapy: TAC, AND MMF G2: induction therapy: extended daclizumab induction for 6 months for a total 5 mg/kg Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND Prednisone 10 mg/kg was given perioperatively followed by 2 mg/ kg/day in subjects weighing <40 kg and 1.5 mg/kg/day in subjects weighing >40 kg Comment: In case of MMF intolerance within 6 months: change to AZA and MMF re-challenge prior to 6 months post-transplant. In case of continued MMF intolerance after 6 months, change to SRL (maintenance dose 2–8mg/day depended on patient	Primary study endpoint: NR (patient and graft outcomes) Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival Incidence and timing of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Immunological risk: Mean (SD) HLA match live donor related: G1: 2.8 (1.4) G2: 2.8 (1.3) Mean HLA (SD) match deceased donor G1: 1.6 (0.9) G2: 2.0 (1.7) eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	Others G1: 6% G2: 32%	weight, trough level of 5–8 ng/dl for the first year post-transplantation and 3–5 ng/dl the year after). Comment: The paper clearly states the trough levels as ng/dl but that seems to be an error.	
Mosaad et al., 2012⁽⁸⁵⁾ NR Companion studies: no None	Retrospective controlled cohort study NR Egypt Mean follow-up duration after transplantation was 74.2 ± 52.8 months (range 1.1-231.5 months) Critical	N=63 G1: steroid+CsA G2: steroid+CsA+AZA G3: basiliximab+steroid+TAC+MMF G4: basiliximab+TAC+MMF G1: 11 G2: 27 G3: 5 G4: 20	Key inclusion criteria: Children receiving a living donor renal transplant with a bodyweight between 15 and 25 kg at Urology and Nephrology Center Mansoura University, Egypt, between December 1984 and March 2009. Key exclusion criteria: NR	Age in years: mean: Overall: 8.9 G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Age at transplantation: NR Female: Overall: 28.6% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Ethnicity: NR	Reflux nephropathy Overall: 20.6% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Glomerular causes: Overall: 15.9% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Developmental disease: Overall: 4.8% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR	G1: Prednisolone, AND CsA G2: triple therapy regimen: prednisolone, AND CsA, AND AZA G3: basiliximab induction, prednisolone, AND TAC, AND MMF G4: basiliximab induction, TAC, AND MMF Comments: Dosages NR Approx. half of participants needed a secondary IS (mainly due to resistant rejection), secondary IS mainly based on TAC, MMF or both.	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival Incidence of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Source of allograft: Live donor related: Overall: 58 (92.1%*) G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Live donor unrelated: Overall: 5 (7.9%) G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	Hereditary nephritis Overall: 3.2% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Cystic kidney disease Overall: 4.8% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Oxalosis Overall: 3.2% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Chronic pyelonephritis Overall: 14.3% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR		
Nehus et al., 2012⁽⁸⁶⁾ NR Companion studies: no Government	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 60 months	N=4627 G1: Steroid avoidance G2: Steroid based G1: 1276 G2: 3351 Comment:	Key inclusion criteria: Patients were less than 18 years of age who received a kidney transplant from 2002 through 2009 in the OPTN database. Key exclusion criteria: Multiorgan transplants, those not receiving both TAC and MMF at hospital discharge	Median age in years: Overall: NR G1: 13 G2: 13 Age at transplantation: NR Female: Overall: 41.2%*	NR	G1: induction therapy: Lymphocyte depleting agent: 47.5% IL-2 receptor antibody: 43.0% Maintenance therapy: TAC, AND MMF, Without maintenance steroids	Primary study endpoint: graft survival within 6 months of transplant development of biopsy proven acute rejection within 6 months

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
	Moderate	Some patients may also be analyzed in Nehus et al., 2017 ⁽⁸⁷⁾ .		G1: 41.1%* G2: 41.2%* Ethnicity: Non-White: Overall: 48.6%* G1: 44.7%* G2: 50.1%* Source of allograft: Deceased donor: Overall: 56.4%* G1: 50.8% G2: 58.6% Immunological risk: HLA match category 0 mismatch Overall: 3.9%* G1: 3.6% G2: 3.9% 1–5 mismatch Overall: 84.4%* G1: 85.0% G2: 84.2% 6 mismatch Overall: 11.8%* G1: 11.4% G2: 12.0% eGFR at baseline (n=4192): G1: 71.8 (35.2) G2: 72.3 (38.8) Additional treatment: NR		G2: induction therapy: Lymphocyte depleting agent: 33.1% IL-2 receptor antibody: 49.1% Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND Steroids	of transplant Reported outcomes of interest: Graft survival GFR

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Nehus et al., 2017 ⁽⁸⁷⁾ NR Companion studies: no Government	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 60 months Moderate	N=3248 G1: steroid-avoidance protocol G2: steroid based immunosuppression (matched cohort) G1: 1624 G2: 1624 Comment: Some patients may also be analyzed in Nehus et al., 2012 ⁽⁸⁶⁾ .	Key inclusion criteria: Pediatric kidney transplant recipients (<18 years of age) at centers that averaged at least one transplant per year, OPTN database from July 2004 to June 2014 Key exclusion criteria: multi-organ transplant recipients, children who did not survive beyond discharge, with a functioning graft or remained in the hospital for > 180 days after transplantation, and children who were not prescribed both mycophenolate and TAC at discharge	Age in years: Median (IQR) Overall: 12 (7–15)* G1: 12 (7–15) G2: 12(7–15) Age at transplantation: see above Female: Overall: 39.8%* G1: 39.4%* G2: 40.2%* Ethnicity: Non-white: Overall: 17.5%* G1: 18.2% G2: 16.7% Source of allograft: Deceased donor type Overall: 60.4%* G1: 61.8% G2: 59.0% Immunological risk: Complete HLA mismatch Overall: 14.2%* G1: 14.4% G2: 14.0% eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	NR	G1: steroid-avoidance protocol Induction therapy: lymphocyte depleting agent: 55.6% IL-2RA: 33.2% G2: steroid based immunosuppression Induction therapy: lymphocyte depleting agent: 56.7% IL-2RA: 33.1%	Primary study endpoint: Graft failure at 60 months Reported outcomes of interest: Graft survival

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Riad et al., 2021a ⁽⁴¹⁾ NR Companion studies: no Academic, Foundation/no n-profit professional organization	Retrospective cohort study, NR, U.S., Follow-up: 10 years Serious	N=3111 G1: Alemtuzumab G2: r-ATG G3: IL-2RA G1: 289 G2: 1197 G3: 1625	Key inclusion criteria: Patients of the SRTR/OPTN registry, pediatric (age < 18) primary live-donor kidney transplant recipients from January 1, 2000, through December 12, 2018 Key exclusion criteria: Patients with missing, obsolete, or unusual induction regimens; patients receiving other non-renal solid organ transplants before kidney transplantation; subjects who received maintenance immunosuppression regimens other than tac and mycophenolate with or without steroids	Age in years: NR Age at transplantation: Recipient age in years, median: Overall: NR G1: 11.2 G2: 12.0 G3: 12.1 Female: Overall: 40.7%* G1: 40.5%* G2: 41.5%* G3: 40.1%* Ethnicity: White: Overall: 67.7%* G1: 80.6% G2: 68.4% G3: 64.8% None-White: Overall: 32.3%* G1: 19.4%* G2: 31.6%* G3: 35.2%* Source of allograft: Live donor related: Overall: 16.6%* G1: 18.3% G2: 20.6% G3: 13.4% Live donor unrelated:	Glomerular Overall: 31.1%* G1: 27.3% G2: 31.6% G3: 31.3% CAKUT Overall: 51.5%* G1: 51.9% G2: 51.5% G3: 51.4% Other Overall: 17.5%* G1: 20.8% G2: 17.0% G3: 17.3%	G1: Induction therapy: alemtuzumab, Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids G2: Induction therapy: rATG Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids G3: Induction with IL-2RA Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids	Primary study endpoint: Recipient and death-censored kidney graft survival at 10 years Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR hospitalization, malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Overall: 83.4%* G1: 81.7%** G2: 79.4%* G3: 86.6%* Immunological risk: HLA mismatches: 0-1: Overall: 11.8%* G1: 13.4% G2: 11.1% G3: 12.3% 2-3: Overall: 66.7%* G1: 62.7% G2: 65.5% G3: 69.8% 4-6: Overall: 20.3%* G1: 23.9% G2: 23.4% G3: 18.0% eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Riad et al., 2021b⁽⁴²⁾ NR Companion studies: no	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S.,	N=4576 G1: Alemtuzumab G2: r-ATG G3: IL-2RA G1: 320 G2: 2091	Key inclusion criteria: Patients of the SRTR/OPTN registry, pediatric (age < 18) deceased donor kidney transplant recipients from January 1, 2000, through December 31, 2018	Age in years: NR Age at transplantation: Median age: Overall: NR G1: 13.5 G2: 13.8	Glomerular Overall: 36.7%* G1: 38.1 % G2: 38.6 % G3: 34.8 % Tubulo-interstitial Disease/Congenital	G1: induction therapy: alemtuzumab Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids G2: induction therapy: rATG	Primary study endpoint: Death-censored kidney graft survival and recipient survival at 6 months and 1 year

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Academic	12months Serious	G3: 2165	Key exclusion criteria: Patients with missing, obsolete, or unusual induction regimens; patients receiving other non-renal solid organ transplants before kidney transplantation; subjects who received maintenance immunosuppression regimens other than TAC and mycophenolate with or without steroids	G3: 13.4 Female: Overall: 42.3%* G1: 35.9%* G2: 42.8%* G3: 42.8%* Ethnicity: White G1: 43.4% G2: 38.4 % G3: 36.7% Non-white: Overall: 62.1%* G1: 56.6%* G2: 61.6%* G3: 63.3%* Source of allograft: Deceased donor: Overall:100%* G1: 100%* G2: 100%* G3: 100%* Immunological risk: 0-1 HLA Mismatches: Overall: 1.9%* G1: 1.9 % G2: 1.5 % G3: 2.3 % 2-3 HLA Mismatches: Overall: 13.3%* G1: 10.0 % G2: 12.3 %	Anomalies of Kidney and Urinary Tract Overall: 47.2%* G1: 46.9 % G2: 45.6 % G3: 48.9 % Other Overall: 16.0%* G1: 15.0 % G2: 15.8 % G3: 16.4 %	Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids G3: induction therapy: IL-2RA Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND With or without steroids	Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR hospitalization malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G3: 14.8 % 4-6 HLA Mismatches: Overall: 84.8%* G1: 88.1 % G2: 86.2 % G3: 82.9 % eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Verghese et al., 2020⁽⁸⁸⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 12 months Critical	N=200 (modified ITT=197) G1: steroid avoidance G2: steroid inclusive G1: 123 G2: 74 Comment: 3 patients had graft loss/death during the initial hospital admission and were excluded from analysis.	Key inclusion criteria: All pediatric kidney transplant recipients transplanted between 2006 and 2016 Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: 9.9* G1: NR G2: NR Age at transplantation: see above Female: Overall: 42.6%* G1: NR G2: NR Ethnicity: Non-white: Overall: 22.3%* G1: NR G2: NR Source of allograft: Live donor related: Overall: 45.7%* G1: NR G2: NR	CAKUT Overall: 54.8%* G1: NR G2: NR Glomerular disease Overall: 35.0%* G1: NR G2: NR Unknown Overall: 7.6%* G1: NR G2: NR	G1: Maintenance therapy: MMF (in 95% of patients), AND CsA (in 50% of patients), OR TAC (in 50% of patients) No prednisone G2: Maintenance therapy: AZA (in 66% of patients), OR MMF (in 34% of patients), AND TAC (in 30% of patients), OR CsA (in 70% of patients), AND Prednisone	Primary study endpoint: re-hospitalization rates within 1 year of transplant early (<30 days) and late (>30 days) re-hospitalization after transplant, impact of re-hospitalizations on patient and graft survival Reported outcomes of interest: hospitalization

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Live donor unrelated: Overall: 17.3%* G1: NR G2: NR Deceased donor: Overall: 37.1%* G1: NR G2: NR Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Weaver et al., 2016⁽⁸⁹⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 36 months Serious	N=138 G1: steroid avoidance G2: steroid based G1: 70 G2: 68	Key inclusion criteria: Functioning allograft at 1 year post-transplant, age <21 years at time of transplant, and use of a steroid-avoidant-based immunosuppression protocol (patients did not receive any corticosteroids, received intravenous pulses immediately post-transplant, or <2 weeks of oral steroids) Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: NR G1: 11.4 G2: 11.7 Age at transplantation: see above Female: Overall: 31.5%* G1: 28% G2: 35% Ethnicity: Non-white: Overall: 40.0%* G1: 38%* G2: 42%* Source of allograft:	Glomerulonephritis Overall: 35.5%* G1: 32% G2: 39% Congenital Overall: 49.5% G1: 50% G2: 49% Other Overall: 15%* G1: 18% G2: 12%	G1: Induction therapy: Thymoglobulin 52%, OR Daclizumab 46%, OR Basiliximab 2% Maintenance therapy: Steroid use: patients did not receive any corticosteroids, received intravenous pulses immediately post-transplant only, or <2 weeks of oral steroids, AND TAC and MMF 76%, OR CsA and SRL 14%, OR CsA and MMF 7%, OR TAC and SRL 1%, OR TAC 1%, OR CsA and EVR 1% G2: Induction therapy: Thymoglobulin 40%, OR	Primary study endpoint: prevalence of cardiovascular risk factors at 3 years Reported outcomes of interest: GFR

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				NR Immunological risk: NR eGFR at baseline: GFR pre-transplantation: G1: 9.1 (6.3) G2: 11.2 (4.3) Additional treatment: NR		Daclizumab 52%, OR Basiliximab 8% Maintenance therapy: Chronic corticosteroid therapy, mean dosage: 2.6 (1.2) mg/kg/weeks with a range of 0.2–7.5 mg/kg/weeks, AND TAC and MMF 82%, OR CsA and SRL 3%, OR CsA and MMF 13%, OR TAC and SRL 1%, OR TAC 1%, OR CsA and EVR 0% Comment: A total of 25% of patients were converted to steroid-containing immunosuppression at a mean of 12.5 months. Reasons were acute rejection or recurrence of disease.	
Various maintenance regimens (steroids and CsA vs. steroids and CsA and AZA vs.basiliximab and steroids and TAC and MMF vs. basiliximab and TAC and MMF)							
Mosaad et al., 2012 ⁽⁸⁵⁾ NR Companion studies: no None	Retrospective controlled cohort study NR Egypt Mean follow-up duration after transplantation was 74.2 ± 52.8 months (range 1.1-231.5 months) Critical	N=63 G1: steroid+CsA G2: steroid+CsA+AZA G3: basiliximab+steroid+TAC+MMF G4: basiliximab+TAC+MMF G1: 11 G2: 27 G3: 5 G4: 20	Key inclusion criteria: Children receiving a living donor renal transplant with a bodyweight between 15 and 25 kg at Urology and Nephrology Center Mansoura University, Egypt, between December 1984 and March 2009. Key exclusion criteria: NR	Age in years: mean: Overall: 8.9 G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Age at transplantation: NR Female: Overall: 28.6% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR	Reflux nephropathy Overall: 20.6% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Glomerular causes: Overall: 15.9% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Developmental disease: Overall: 4.8% G1: NR G2: NR	G1: Prednisolone, AND CsA G2: triple therapy regimen: prednisolone, AND CsA, AND AZA G3: basiliximab induction, prednisolone, AND TAC, AND MMF G4: basiliximab induction, TAC, AND MMF Comments: Dosages NR Approx. half of participants needed a secondary IS (mainly due to resistant rejection), secondary IS mainly based on TAC, MMF or both.	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival Incidence of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor related: Overall: 58 (92.1%*) G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Live donor unrelated: Overall: 5 (7.9%) G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	G3: NR G4: NR Hereditary nephritis Overall: 3.2% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Cystic kidney disease Overall: 4.8% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Oxalosis Overall: 3.2% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR Chronic pyelonephritis Overall: 14.3% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR		

Abbreviations: µg: microgram, ARPKD: autosomal recessive polycystic kidney disease, ATG: anti-thymocyte globulin, AUC: area under the curve, AZA: azathioprine, b.i.d.: twice per day, BOR: branchio-oto-renal syndrome, BSA: body surface area, CO: trough concentration/pre-dose concentration, CAKUT: congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CD: cluster of differentiation, CKD: chronic kidney disease, CMV: cytomegalovirus, CNI: calcineurin inhibitor, CNS: congenital nephrotic syndrome, CsA: cyclosporine A, DSA: donor-specific antibodies, e.g.: for example, EBV: Epstein–Barr virus, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESRD: end stage renal disease, EVR: Everolimus, FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, g: gram, G: group, h: hour, HBV: hepatitis B virus, HCV: hepatitis C virus, HIV: human immunodeficiency virus, HLA: human leukocyte antigen, HUS: hemolytic–uremic syndrome, i.v.: intravenous, IgA: immunoglobulin A, IL-2RA: Interleukin 2 receptor antibody, IS: immunosuppression, ITT: intention to treat, kg: kilogram, KQ: key question, l: litre, m: meter, mg: milligram, ml: millilitre, mm: millimetre, MMF: mycophenolate mofetil, MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis, mTOR: mammalian target of rapamycin, N/n: number, NAPRTCS: North American pediatric renal trials and collaborative studies, ng: nanogram, NR: not reported, NRSI: non-randomized studies of interventions, OPTN: organ procurement and transplantation network, PRA: panel-reactive antibody, rATG: rabbit anti-thymocyte globulin, RCT: randomized controlled trial, SD: standard deviation, SDS: standard deviation score, SLE: systemic lupus erythematosus, SRL: sirolimus, SRTR: scientific registry of transplant recipients, TAC: tacrolimus, vs.: versus; values marked with * were self-calculated

7.11.3 KQ2: Change of immunosuppressive regimen

Table S 9: Study and population characteristics for KQ2

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Late steroid withdrawal vs. steroid maintenance to reduce steroid-associated side effects							
RCTs							
Benfield et al., 2010 ⁽⁹⁰⁾ NR Companion studies: McDonald et al., 2008 ⁽⁹¹⁾ Government, Industry	RCT (double-blinded), NR, Multicountry: US and Mexico, 12 months Some concerns Comment: The study was permanently terminated due to an unanticipated high incidence of PTLT.	N=132 G1: steroid withdrawal G2: steroid maintenance G1: 73 G2: 59	Key inclusion criteria: Patients between 0 and 20 years of age, with no clinical or histologic evidence of rejection 6 months after receiving their first living related, living unrelated or deceased donor renal transplant Key exclusion criteria: NR	Age in years: NR (6 months after transplant, age see below) Age at transplantation: Overall: 11.6 (5.3) G1: 11.4 (4.9) G2: 11.9 (5.7) Female: Overall: 40.9% G1: 43.8% G2: 37.3% Ethnicity: non-white: Overall: 25.0% G1: 28.8% G2: 20.3% Source of allograft: Live donor related: Overall: 63.6% G1: 60.3% G2: 67.8% Live donor unrelated: Overall: 3.0% G1: 4.1% G2: 1.7% Deceased donor: Overall: 30.3%	NR	G1: induction therapy: basiliximab, (1x pre-operatively and 1x day 4) Maintenance therapy: SRL, starting day 1: 6 mg/m ² , trough level 10-20 ng/ml, AND CsA, trough TDx monoclonal level of 175–400 ng/ml 2 weeks after transplantation, tapered to trough level of 175–300 ng/ml from week 3 to month 3, and 50–250 ng/ml from month 3 through the end of the study at month 36, OR TAC, trough level 10-15 ng/ml (4 weeks after transplantation), thereafter 5-10 ng/ml. AND Methylprednisolone: 10 mg/kg i.v. peri-operatively and day 1. Then Prednisone p.o. on day 2 at 2 mg/kg/day tapering to 0.15 mg/kg/day by day 74. With: Complete steroid withdrawal within 6 months post-transplant G2: induction therapy: basiliximab, (1x pre-operatively and 1x day 4) Maintenance therapy: SRL, starting day 1: 6 mg/m ² , trough level 10-20 ng/ml, AND CsA, trough TDx monoclonal level of 175–400 ng/ml 2 weeks after transplantation, tapered to trough level of 175–300 ng/ml from week 3 to month 3, and 50–250 ng/ml from month 3 through the end of the study at	Primary study endpoint: Change in standardized height z score at 12 months Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G1: 31.5% G2: 28.8% Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: Pneumocystis jiroveci prophylaxis: trimethoprim/sulfamethoxazole for 6 months. All recipients of a kidney from a CMV positive donor: center-specific anti-cytomegalovirus therapy.		month 36, OR TAC, trough level 10-15 ng/ml (4 weeks after transplantation), thereafter 5-10 ng/ml. AND Methylprednisolone: 10 mg/kg i.v. peri-operatively and day 1. Then Prednisone p.o. on day 2 at 2 mg/kg/day tapering to 0.15 mg/kg/day by day 74. With: Steroid maintenance at 0.15 mg/kg/day	
Höcker et al., 2009 ⁽⁹²⁾ NCT00309218 Companion studies: Höcker et al., 2010 ⁽⁹³⁾ Industry	Open Label RCT, NR, Germany, 15 months (27 months⁽⁹³⁾) High	N=42 G1: steroid withdrawal G2: steroid maintenance G1: 23 G2: 17* Comment: Two patients withdrew their consent after randomization to the control group.	Key inclusion criteria: Patients under the age of 18 years, 12 to 24 months after first or second kidney transplant (living or deceased donor) with a bone age <=15 years for boys and <=13 years for girls and a triple immunosuppression with CsA, MMF and steroids. Key exclusion criteria: Irreversible acute rejection episode of a previous graft, PRA level more than 80% within 12 months before study entry, any previous steroid-resistant acute	Age in years: Overall: 10.3 G1: 9.8 G2: 11.0 Age at transplantation: Overall: NR G1: 8.0 G2: 9.4 Female: Overall: 33.3%* G1: 34.8%* G2: 31.6%* Ethnicity: White: Overall: 97.6%* G1: 100.0%* G2: 94.7%* Asian:	CAKUT: G1: 52.2% G2: 42.1% Steroid-resistant nephrotic syndrome: G1: 17.4% G2: 0% Nephronophthisis: G1: 0% G2: 15.8% Vasculitis-associated renal insufficiency: G1: 13.0% G2: 10.5% Syndrome-related kidney disease G1: 8.7% G2: 15.8%	G1: Maintenance therapy: CsA, 5–10 mg/kg/d, divided into 2–3 single doses, target trough level 70 –140 µg/l, AND MMF, 1200 mg/m² BSA per day, divided into two single doses, AND Prednisone, 5 mg/m² BSA/day or methylprednisolone, 4 mg/m² BSA/day With: Corticosteroid dose slowly tapered during a period of 12 weeks (i.e., 0.35 mg/m² BSA per week or 0.7 mg/m² BSA per 2 weeks) G2: Maintenance therapy: CsA, 5–10 mg/kg/d, divided into 2–3 single doses, target trough level 70 –140 µg/l, AND MMF, 1200 mg/m² BSA per day, divided into two single doses, AND Prednisone, 5 mg/m² BSA/day or methylprednisolone, 4 mg/m² BSA/day	Primary study endpoint: standardized longitudinal growth Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence, timing and severity of biopsy proven acute rejection Opportunistic infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
			rejection episode or more than 1 acute rejection episode within the last 6 months or more than 2 acute rejections episodes ever, GFR less than 40 ml/min per 1.73 m ² , serum creatinine increase more than 20% within the last 6 months before study entry, biopsy-proven chronic rejection, noncompliance, Immunosuppressants other than CSA, MMF, or steroids, growth hormone therapy	Overall: 2.4%* G1: 0.0%* G2: 5.3%* Source of allograft: Live donor: Overall: 26.2%* G1: 21.7%* G2: 31.6%* Deceased donor: Overall: 73.8%* G1: 78.3%* G2: 68.4%* Immunological risk: HLA mismatches: mean (SE) Overall: NR G1: 3.0 (0.1) G2: 3.1 (0.2) eGFR at baseline: G1: 97.2 (25.9*) G2: 94.8 (24.0*) Additional treatment: NR	Renal failure due to hemorrhagic shock: G1: 4.3% G2: 10.5% Unknown: G1: 4.3% G2: 5.3%		
McDonald et al., 2008 ⁽⁹¹⁾ NR Companion studies: Benfield et al., 2010 ⁽⁹⁰⁾ Government, Industry	RCT (double-blinded), NR, Multicountry: US and Mexico, 18 months Some concerns	N=274 (132 were later randomized ⁽⁹⁰⁾) G1: steroid withdrawal G2: steroid maintenance G3: not randomized G1: 73 G2: 59	Key inclusion criteria: Patients between 0 and 20 years of age, with a first living related, living unrelated or deceased donor renal transplant Key exclusion criteria: NR	Age in years: NR Age at transplantation: Overall: NR G1: 11.4 (4.9) G2: 11.9 (5.7) G3: 11.8 (4.9) Female: Overall: 41.6%* G1: 43.8% G2: 37.3%	NR	G1: induction therapy: basiliximab, (1x pre-operatively and 1x day 4) Maintenance therapy: SRL, starting day 1: 6 mg/m ² , trough level 10-20 ng/ml, AND CsA, trough TDx monoclonal level of 175–400 ng/ml 2 weeks after transplantation, tapered to trough level of 175–300 ng/ml from week 3 to month 3, and 50–250 ng/ml from month 3 through the end of the study at month 36, OR TAC, trough level 10-15 ng/ml (4 weeks after transplantation), thereafter 5-10 ng/ml.	Primary study endpoint: analysis of PTLT cases Reported outcomes of interest: malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
		G3: 142		G3: 42.3% Ethnicity: non-white: Overall: 23.7%* G1: 28.8%* G2: 20.3%* G3: 22.5%* Source of allograft: Live donor related: Overall: 63.4%* G1: 60.3%* G2: 67.8%* G3: 47.9%* Live donor unrelated: Overall: 4.1%* G1: 4.1% G2: 1.7% G3: 4.9% Deceased donor: Overall: 32.5%* G1: 31.5% G2: 28.8% G3: 34.5% Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: Pneumocystis jiroveci prophylaxis: trimethoprim/sulfamethoxazole for 6 months.		AND Methylprednisolone: 10 mg/kg i.v. peri-operatively and day 1. Then Prednisone p.o. on day 2 at 2 mg/kg/day tapering to 0.15 mg/kg/day by day 74. With: Complete steroid withdrawal within 6 months post-transplant G2: induction therapy: basiliximab, (1x pre-operatively and 1x day 4) Maintenance therapy: SRL, starting day 1: 6 mg/m², trough level 10-20 ng/ml, AND CsA, trough TDx monoclonal level of 175–400 ng/ml 2 weeks after transplantation, tapered to trough level of 175–300 ng/ml from week 3 to month 3, and 50–250 ng/ml from month 3 through the end of the study at month 36, OR TAC, trough level 10-15 ng/ml (4 weeks after transplantation), thereafter 5-10 ng/ml. AND Methylprednisolone: 10 mg/kg i.v. peri-operatively and day 1. Then Prednisone p.o. on day 2 at 2 mg/kg/day tapering to 0.15 mg/kg/day by day 74. With: Steroid maintenance at 0.15 mg/kg/day G3: same IS therapy but not randomized to steroid maintenance or withdrawal	

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				All recipients of a kidney from a CMV positive donor: center-specific anti-cytomegalovirus therapy.			
NRSIs							
Chakrabarti et al., 2000 ⁽⁹⁴⁾ NR Companion studies: Shapiro et al., 1996 ⁽⁹⁵⁾ (not included) Shapiro et al., 1999 ⁽⁹⁶⁾ (not included) NR	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., Mean (SD) follow-up: 59 (23) months Critical	N=80 G1: steroid withdrawal G2: resumed steroids after withdrawal G3: steroid maintenance G1: 56 G2: 18 G3: 6	Key inclusion criteria: Pediatric patients receiving their first or second renal transplant in a hospital in Pittsburgh. Key exclusion criteria: Patients with graft losses within 3 weeks of transplantation.	Age in years: NR Age at transplantation: Overall: 10.5 (5.1) G1: 10.3 (5.6) G2: 10.1 (3.9) G3: 13.3 (3.8) Female: Overall: NR G1: 29% G2: 39% G3: 67% Ethnicity: Non-Caucasian: Overall: 15% G1: 16% G2: 11% G3: 17% Source of allograft: Living related: Overall: 42% G1: 46% G2: 33% G3: 33% Deceased donor: Overall: 58% G1: 54% G2: 67% G3: 67%	Obstructive uropathy Overall: 17% G1: NR G2: NR G3: NR Congenital dysplasia Overall: 15% G1: NR G2: NR G3: NR MPGN Overall: 10% G1: NR G2: NR G3: NR FSGS Overall: 9% G1: NR G2: NR G3: NR Polycystic kidney disease Overall: 5% G1: NR G2: NR G3: NR Hemolytic-uremic syndrome Overall: 4% G1: NR	G1: steroid taper (idealized tapering schedule) in mg/kg/day 2-3 weeks: 0.25–0.75 3 month: 0.13–0.1 6 months: 0 G2: steroid taper (idealized tapering schedule) in mg/kg/day 2-3 weeks: 0.25–0.75 3 month: 0.13–0.1 6 months: 0 BUT: resumed steroids after withdrawal at median 14.8 months after steroid withdrawal due to rising serum creatinine with biopsy-proven acute rejection. G3: steroid maintenance Maintenance therapy for all groups at start of the study: TAC, AND Steroids, AND AZA (n=18)	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Immunological risk: Total HLA mismatches: Overall: 3.0 (1.3) G1: 2.8 (1.4) G2: 3.5 (1.2) G3: 2.8 (1.3) eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	G2: NR G3: NR Prune belly syndrome Overall: 4% G1: NR G2: NR G3: NR Congenital hypoplasia: Overall: 4% G1: NR G2: NR G3: NR Ureteral reflux Overall: 4% G1: NR G2: NR G3: NR Chronic glomerulonephritis Overall: 2% G1: NR G2: NR G3: NR Interstitial nephritis Overall: 2% G1: NR G2: NR G3: NR Pyelonephritis Overall: 2% G1: NR G2: NR G3: NR		

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
					Alport's syndrome Overall: 2% G1: NR G2: NR G3: NR Cystinosis Overall: 2% G1: NR G2: NR G3: NR Hereditary nephritis Overall: 2% G1: NR G2: NR G3: NR Undetermined Overall: 14% G1: NR G2: NR G3: NR		
Ellis et al., 2000 ⁽⁹⁷⁾ NR Companion studies: Ellis D (1995) ⁽⁹⁸⁾ (not included) NR	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 60 months Critical	N=76 G1: Steroid withdrawal G2: Steroid maintenance G1: 68 G2: 8	Key inclusion criteria: Children with renal transplantation with TAC based IS Key exclusion criteria: Loss of allograft during the first 5 months after transplantation	Age in years: NR Age at transplantation: NR Female: NR Ethnicity: NR Source of allograft: NR Immunological risk: NR	NR	G1: Maintenance therapy: TAC-based IS, target levels after 2 months 5-9 ng/ml, AND MMF or AZA, AND Prednisone tapered over 30 weeks G2: Maintenance therapy: TAC-based IS, target levels after 2 months 5-9 ng/ml, AND MMF or AZA, AND Prednisone tapered over 30 weeks but without complete withdrawal Comment: Of the 68 patients with steroid withdrawal 48 (71%) had rapid steroid withdrawal (complete withdrawal 4-6	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence, timing and severity of biopsy proven acute rejection Serious adverse events, hospitalization,

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR		months post transplantation) and 20 (29%) slow steroid withdrawal (6-12 months post transplantation). At 3 years steroid withdrawal was not successful in 9 patients, 5 of which resulted in graft dysfunction.	malignancy Overall infections, opportunistic infections
Höcker et al., 2004 ⁽⁹⁹⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study, NR, Germany, Mean (SD) follow-up: 46 (2.3) months (range: 25–76) Moderate	N=40 G1: steroid withdrawal G2: steroid maintenance G1: 20 G2: 20	Key inclusion criteria: Pediatric kidney transplant recipients receiving CsA and MMF therapy from three pediatric nephrology centers in Germany, (G1: patients who underwent steroid withdrawal, between 1997 and 2001, G2: matched cohort) Key exclusion criteria: Patients with steroid withdrawal that was initiated and later discontinued (e.g. restarted). Patients with low-dose steroid therapy that did not meet the matching criteria.	Age in years: Overall: 11.4 (4.9) G1: 11.7 (5.0) G2: 11.2 (4.8) Age at transplantation: Overall: NR G1: 10.1 (4.9) G2: 10.2 (4.5) Female: Overall: 35%* G1: 40%* G2: 30%* Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 20%* G1: 15%* G2: 25%* Deceased donor: Overall: 80%* G1: 85%* G2: 75%* Immunological risk: Number of HLA mismatches G1: 2.6 (0.8) G2: 2.8 (0.9)	NR	G1: maintenance therapy: CsA, after 3 months 12-hr trough levels of 100-200 ng/ml, AND MMF, 600 mg/m ² BSA/twice daily, AND Prednisone 4.3 (1.0) mg/m ² BSA/day with Prednisone withdrawal over a period mean (SD) 4.3 (1.5) months G2: maintenance therapy: CsA, after 3 months 12-hr trough levels of 100-200 ng/ml, AND MMF, 600 mg/m ² BSA/twice daily, AND Prednisone 4.3(1.0) mg/m ² BSA/day Comment: The decision for steroid withdrawal was made on an individual basis by the covering physician.	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: GFR Incidence and severity of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				eGFR at baseline: G1: 94.5 (27.7) G2: 97.5 (27.3) Additional treatment: NR			
Laube et al., 2007 ⁽¹⁰⁰⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study, NR, Switzerland, NR Critical	N=47 G1: selective late steroid withdrawal G2: steroid maintenance G1: 30 G2: 17 Comment: 56 patients enrolled, but 8 left center (adult) and 1 died	Key inclusion criteria: Pediatric patients undergoing their first renal transplant in Zurich between 1995 and 2004. Key exclusion criteria: NR	Age in years (median [range]): Overall: NR G1: 13.5 (4.5–18.5) G2: NR Age at transplantation (median [range]): Overall: NR G1: 11.2 (2–16) G2: NR Female: Overall: NR G1: 72.4%* G2: NR Ethnicity: NR Source of allograft: Living donor: Overall: NR G1: 58.6%* G2: NR Deceased donor: Overall: NR G1: 31.4%* G2: NR Immunological risk: HLA mismatch median (range) Overall: NR G1: 3 (2–6)	Inherited Overall: 40.4%* G1: NR G2: NR Congenital Overall: 36.2%* G1: NR G2: NR Acquired Overall: 23.4%* G1: NR G2: NR	G1: Prednisone withdrawal: Start: 1 mg/kg/ day (max. 75 mg) 2 months: 0.5 mg/kg/ day 3 months: 0.1 mg/kg/ day 7–12 months: 10 mg/m ² / alternate day (min. 10 mg; max. 20 mg); slow tapering to minimal dose of 2.5 mg 12 months: steroid withdrawal G2: steroid maintenance Induction therapy for both groups: Basiliximab (n=6, 2h before and 4 days after transplant, body weight <35 kg: 10 mg per dose; body weight >35 kg: 20 mg per dose) Maintenance therapy for both groups: CsA, trough levels of 180–250 ng/ml for the first 6 months and 80–120 ng/ml thereafter, AND AZA (n=7; 1 mg/kg per day) until 1997, OR MMF (n=40; 1200 mg/m ² BSA per day) since 1998, AND Prednisone (initial dosage of 1 mg/kg per day) Switches in therapy: CsA to TAC in 12/47 patients due to biopsy-proven steroid-resistant acute rejection (n=10 on MMF; n=2 on AZA) and in one girl with hypertrichosis with a reduction in MMF to 900 mg/m ² BSA. MMF was replaced by AZA in six children.	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence and timing of biopsy proven acute rejection Malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G2: NR eGFR at baseline (1 months after renal transplantation): G1: mean (range): 86 (71–132) G2: NR Additional treatment: NR			
Additional information on change of steroid regimens							
Sutherland et al., 2009 ⁽¹⁰¹⁾ NR Companion studies: Sarwal et al., 2001 ⁽¹⁰²⁾ (not included) Sarwal et al., 2003 ⁽¹⁰³⁾ (not included) Government	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., mean follow-up: 5 years Critical	N=129 G1: maintaining steroid avoidance protocol G2: conversion to a steroid based protocol G1: 112 G2: 17 Comment: The study was not added to the evidence tables for late steroid withdrawal.	Key inclusion criteria: Patients between 0 and 21 years with low immunologic risk (<20% PRA) receiving their first renal transplant, between November 1999 and October 2007 at Stanford University, utilizing a Stanford steroid-free IS protocol. Key exclusion criteria: NR	Age in years: NR Age at transplantation: Overall: 11.1 G1: 10.9 G2: 12.5 Female: Overall: 38.8%* G1: 37.5% G2: 47.1% Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 76.7%* G1: 78.6% G2: 64.7% Deceased donor: Overall: 23.3%* G1: 21.4% G2: 35.3% Immunological risk: NR	Glomerulonephritis Overall: 21.7% G1: NR G2: NR Renal dysplasia Overall: 20.2% G1: NR G2: NR Obstructive uropathy Overall: 16.3% G1: NR G2: NR	G1: induction therapy: extended daclizumab Maintenance therapy: TAC, AND MMF, Without steroids G2: induction therapy: extended daclizumab Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND Conversion to IS including steroids Comment: Reasons for conversion: Acute rejections (n=9) (within 3 months after transplant, not fully responsive to pulse therapy, or recurrent), recurrence of primary disease (n=6) De novo auto-immune disease (n=1) PTLD (n=1) Mean time (SD) of switch to steroid based protocol: 10.0 (9.07*) months	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			
Conversion to SRL vs. continuation of MMF in patients with chronic renal allograft injury							
Blydt-Hansen et al., 2010 ⁽¹⁰⁴⁾ NCT00188955 Companion studies: no Industry	Open Label RCT, NR, Canada, 24 months High	N=20* G1: Conversion to SRL G2: Continuation of MMF G1: 10 G2: 10 Comment: 24 subjects were randomized, two withdrew prior to starting treatment, and two withdrew within one month after starting therapy. The authors excluded these 4 patients from analysis.	Key inclusion criteria: Pediatric renal transplant recipients (5–17 years), >1-year post-renal transplant with mild or moderate IF/TA demonstrated on protocol biopsy (according to Banff criteria) Key exclusion criteria: Acute changes in renal biopsy such as rejection or recurrent disease, history of post-transplant lymphoproliferative disease, BKV infection, or persistent EBV viremia	Age in years: Overall: NR G1: 15.3 (3.5) G2: 11.8 (3.4) Age at transplantation: NR Female: Overall: 55.0%* G1: 60.0%* G2: 50.0%* Ethnicity: NR Source of allograft: NR Immunological risk: "All patients had a negative current flow-crossmatch at the time of transplantation." eGFR at baseline: G1: 78.8 (17.2) G2: 106.3 (49.4) Additional treatment: Pneumocystis jirovecii prophylaxis with trimethoprim/sulfamethoxazole	NR	G1: Discontinuation of MMF and start of SRL Induction therapy: ATG or IL2-RA Maintenance therapy: TAC, trough levels between 3 and 5 ng/ml, AND SRL, every 12 h, starting dose 1 mg/m ² /day orally and was adjusted to maintain 12-h trough levels between 8 and 12 ng/ml, AND Prednisone G2: Continuation of MMF Induction therapy: ATG or IL2-RA Maintenance therapy: TAC, 12h trough levels between 3 and 5 ng/ml, AND MMF, 1200 mg/m ² /day orally, divided doses (600 mg/m ² /dose) every 12 h, to achieve minimum 12-h trough MPA levels of >2.0 lg/ml, AND Prednisone	Primary study endpoint: the evolution of histological changes that indicate chronic renal allograft injury Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Overall: 50%* G1: 100%* G2: 0%* Antihypertensive medication Overall: 95.0%* G1: NR G2: NR Additional comment: Mean years post transplantation: G1: 4.2 (2.5) G2: 3.6 (2.0)			
Conversion to deflazacort vs. maintenance with methylprednisolone to reduce steroid-associated side effects							
Ferraris et al., 2000⁽¹⁰⁵⁾ NR Companion studies: no Government Industry	Open Label RCT, NR, Argentina, 1 year Some concerns	N=27 G1: conversion to deflazacort G2: maintenance with methylprednisone G1: 13 G2: 14	Key inclusion criteria: Patients were prepubertal, at least 6 months after kidney transplantation, with at least 6 months of stable kidney function, and not on lipid-lowering therapy. Key exclusion criteria: Second living relative or cadaver donor transplants were excluded.	Age in years: at start of study: Overall: NR G1: 9.4 G2: 8.9 Age at transplantation: Overall: NR G1: 7.4 G2: 6.2 Female: Overall: 25.9%* G1: 38.5%* G2: 14.3%* Ethnicity: NR Source of allograft: NR Immunological risk: NR	NR	G1: Maintenance therapy CsA, AND AZA, OR MMF, AND Methylprednisone, mean maintenance dose 0.20 mg/kg per day (range 0.13–0.38 mg/kg per day) with Methylprednisone changed to deflazacort, mean dose of 0.3 mg/kg per day (range 0.18–0.46 mg/kg per day) G2: Maintenance therapy: CsA, AND AZA, OR MMF, AND Methylprednisone, mean maintenance dose 0.23 mg/kg per day (range 0.15–0.4 mg/kg per day) Comment: AZA (n=22) MMF (n=5)	Primary study endpoint: growth, body composition, lipid profile, and bone mass Reported outcomes of interest: GFR (Creatinine clearance)

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Creatinine Clearance at baseline: G1: 68.6 (10.8*) G2: 66.3 (15.0*) Additional treatment: NR comment: Creatinine Clearance was calculated using 24h urine samples.			
Conversion to SRL vs. CNI minimization in patients with chronic CNI-induced nephrotoxicity							
Höcker et al., 2006⁽¹⁰⁶⁾ NR Companion studies: no NR	Prospective study (matched historical control cohort), NR, Germany, 12 months Critical	N=19 G1: conversion to SRL G2: CNI minimization G1: 10 G2: 9	Key inclusion criteria: Biopsy-proven moderate to severe CNI-induced nephrotoxicity as defined by arteriolar hyaline deposits (ah2 and ah3 according to Banff 97), presence of striped interstitial fibrosis and/or tubular calcifications, time period of at least 12 months post-transplant prior to study entry. Key exclusion criteria: GFR lower than 35 ml/min/ 1.73 m², proteinuria above 1.0 g/m²/day, hyperlipidemia, Banff grade I rejection in the renal biopsy at study entry	Age in years: Overall: NR G1: 17.1 G2: 13.9 Age at transplantation: NR Female: NR Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 15.8%* G1: 0.0%* G2: 33.3%* Deceased donor: Overall: 84.2%* G1: 100.0%* G2: 66.7%* Immunological risk: number of HLA mismatches:	NR	G1: Conversion to SRL: SRL, loading doses 5-7 mg/m²/day, followed by 2-4 mg/m²/day, target trough concentration (with MMF) 5-10 ng/ml or (without MMF) 8-12 ng/ml. CNI tapered weekly by 50%, discontinued after four weeks. MMF dose lowered by 50%. During study: Mean SRL trough concentration of 8.6 ± 0.4 ng/ml (range, 3.2– 19 ng/ml) was reached by a mean SRL dose of 2.8 ± 0.1 mg/m²/day (range, 1.3–6.2 mg/m²/day) After study entry, all but two patients received MMF, the remaining two received AZA. Mean MPA pre-dose concentrations three months after study entry: 3.1 ± 0.4 mg/l; 12 months after study entry: 3.0 ± 0.8 mg/l. Pre-study maintenance therapy: CNI-based regimen: CsA (n=9), TAC (n=1), AND Antiproliferative agent: MMF (n=7), AZA (n=2), no antiproliferative agent (n=1), AND Methylprednisolone at a mean dose of 3.2 mg/m² BSA per day G2: CNI minimization:	Primary study endpoint: efficacy and safety profile of an SRL-based, CNI- free immunosuppressive regimen in conjunction with MMF and corticosteroids vs. CNI minimization in pediatric kidney allograft recipients with biopsy-proven moderate or severe CNI-induced nephrotoxicity. Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Overall: NR G1: 2.1 (0.95*) G2: 2.3 (0.9*) eGFR at baseline: G1: 48.0 (7.87*) G2: 63.8 (17.94*) p<0.05 Additional treatment: NR		CNI dose was lowered by a mean of $39 \pm 8.9\%$ to achieve CsA trough levels between 40 and 80 ng/ml and TAC trough levels between 3.0 and 5.0 ng/ml During study: CsA 12-h trough levels dropped from 122 ± 14 ng/ml (range, 65–167 ng/ml) at study entry to 64 ± 6 ng/ml (range, 40–79 ng/ml) after 12 months of observation. TAC trough levels decreased from 8.4 ± 1.2 ng/ml (range, 7.2–9.5 ng/ml) at study entry to 3.7 ± 0.5 ng/ml (range, 3.2–4.1 ng/ml) after 12 months of observation. After study entry, all patients received MMF. Mean MPA pre-dose concentrations three months after study entry: 3.1 ± 0.6 mg/l; 12 months after study entry: 2.9 ± 0.7 mg/l Pre-study maintenance therapy: CNI-based regimen: CsA (n=7), TAC (n=2), AND Antiproliferative agent: MMF (n=5), AZA (n=4), AND Methylprednisolone at a mean dose of 3.2 mg/m² BSA per day	GFR Incidence and severity of biopsy proven acute rejection Opportunistic infections
Discontinuation of MMF vs. continuation of MMF in a general pediatric renal transplant population due to infection or adverse events like leukopenia and diarrhea							
Moudgil et al., 2024⁽¹⁰⁷⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., 24 months Critical	N=288 G1: MMF discontinuation G2: MMF continuation G1: 93 G2: 195	Key inclusion criteria: All kidney transplant recipients <21 years of age who received a kidney transplant between October 2011 and October 2016 and received MMF as part of their initial maintenance immunosuppression and had follow-up data for 2 years post-transplant. Key exclusion criteria: Multiorgan transplants	Age in years: Overall: NR G1: 10.5 G2: 11.5 Age at transplantation: Overall: 11.2 <6 years: 24% 6-12 years: 24% >12 years: 52%* Female: Overall: 36%* G1: 37%* G2: 36%* Ethnicity:	CAKUT Overall: 48.2%* G1: 57% G2: 44% p=0.04 others: Overall: 51.8%* G1: 43% G2: 56%	G1: MMF discontinuation, and substituted with: - AZA: 39/93 (42%) - MMF, enteric coated: 18/93 (19%) - none: 14/93 (15%) - SRL: 12/93 (13%) - Leflunomide: 10/93 (11%) G2: MMF continuation, dosage NR IS regimens for both groups: Induction immunosuppression with ATG or alemtuzumab in 87% of patients Steroid maintenance G1: 61% G2: 55%	Primary study endpoint: alloimmunity, viral replications, hospitalizations, change in eGFR at 24 months, prevalence, timing, and reasons for MMF discontinuation Reported outcomes of interest:

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				Non-white: Overall: 61.7%* G1: 59%* G2: 63%* Source of allograft: Living donor: Overall: 40.0%* G1: 38% G2: 41% Immunological risk: HLA mismatch mean (SD): Overall: NR G1: 2.1 (0.7) G2: 3.9 (2.8) p<0.00001 eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR		Comments: Timing of MMF discontinuation (months after transplantation): <6 months: 61/93 (65.6%*) 6-12 months: 17/93 (18.3%*) >12 months: 12/93 (12.9%*) unknown: 3/93 (3.2%*) Reasons for MMF discontinuation: Infection: 31/93 (33.3%*) Diarrhea: 29/93 (31.2%*) Leukopenia: 13/93 (14.0%*) Other reasons: 16/93 (17.2%*) Unknown: 4/93 (4.3%*)	GFR Hospitalization

Abbreviations: µg: microgram, ARPKD: autosomal recessive polycystic kidney disease, ATG: anti-thymocyte globulin, AZA: azathioprine, BSA: body surface area, CAKUT: congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CKD: chronic kidney disease, CMV: cytomegalovirus, CNI: calcineurin inhibitor, CsA: cyclosporine A, DSA: donor-specific antibodies, e.g.: for example, EBV: Epstein-Barr virus, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESRD: end stage renal disease, FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, g: gram, G: group, h: hour, HLA: human leukocyte antigen, i.v.: intravenous, IL-2RA: Interleukin 2 receptor antibody, IS: immunosuppression, kg: kilogram, KQ: key question, l: litre, m: meter, max.: maximum, mg: milligram, ml: millilitre, mm: millimetre, MMF: mycophenolate mofetil, MPA: mycophenolic acid, MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis, mTOR: mammalian target of rapamycin, N/n: number, ng: nanogram, NR: not reported, NRSI: non-randomized studies of interventions, p.o.: per os, PRA: panel-reactive antibody, PTLD: post-transplant lymphoproliferative disorder, RCT: randomized controlled trial, SD: standard deviation, SRL: sirolimus, TAC: tacrolimus, vs.: versus; values marked with * were self-calculated

7.11.4 KQ3: Steering/dosing of immunosuppression

Table S 10: Study and population characteristics for KQ3

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Tvis steering in combination with trough level steering vs. trough level steering alone							
Ahlenstiel-Grunow et al., 2021 ⁽¹⁰⁸⁾ ISRCTN89806912 Companion studies: no Government Industry	Open Label RCT, IVIST, Germany, 2 years Some concerns	N=64 G1: Tvis and trough level steering G2: trough level steering G1: 31 G2: 33	Key inclusion criteria: Patients aged 0-16 years, first or second kidney transplantation Key exclusion criteria: History of malignancy, highly sensitized patients (PRA >50%)	Age in years: Overall: 10.8 G1: 11.0 G2: 10.7 Age at transplantation: Overall: 10.8 G1: 11.0 G2: 10.7 Female: Overall: 42.2% G1: 41.9% G2: 42.4% Ethnicity: Non-white (asian): Overall: 10.9% G1: 22.6% G2: 0.0% Source of allograft: Live donor: Overall: 23.4% G1: 16.1% G2: 30.3% Deceased donor: Overall: 76.6%* G1: 83.9%* G2: 69.7%* Immunological risk: HLA mismatches at locus A:	CAKUT Overall: 31.3% G1: 29.0% G2: 33.3% ARPKD Overall: 6.3% G1: 6.5% G2: 6.1% Nephronophthisis Overall: 18.8% G1: 25.8% G2: 12.1% Nephropathic cystinosis Overall: 7.8% G1: 6.5% G2: 9.1% FSGS Overall: 7.8% G1: 6.5% G2: 9.1% HUS Overall: 7.8% G1: 6.5% G2: 9.1% CNS Overall: 4.7% G1: 3.2% G2: 6.1% Unknown origin Overall: 1.6% G1: 3.2% G2: 0.0% Other Overall: 14.1%	G1: Steering of immunosuppression by Virus-specific T cells (Tvis) against adenovirus, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in addition to trough level steering Maintenance therapy: After 4 weeks: EVR 1.6 mg/m ² in two doses, target trough level 3-6 µg/l, AND CsA, target trough level 50-100 µg/l After 6 months: EVR, target trough level 2-5 µg/l, AND CsA, target trough level 30-75 µg/l Additionally within those limits: Tvis number < 2 cells/µL drugs were decreased by 10-15%, Tvis number > 10 cells/µL immunosuppression was increased. If the trough levels of CsA or EVR reached the lower target levels given above, no adaptation of CsA or EVR doses according to Tvis number was performed. G2: Steering of immunosuppression by trough level steering After 4 weeks: EVR 1.6 mg/m ² in two doses, target trough level 3-6 µg/l, AND CsA, target trough level 50-100 µg/l After 6 months: EVR, target trough level 2-5 µg/l, AND	Primary study endpoint: eGFR 2 years after transplantation (calculated with serum cystatin C as defined by Sharma et al., 2011 ⁽¹⁰⁹⁾) Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence and severity of biopsy proven acute rejection Serious adverse events Overall infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				0: Overall: 32.8% G1: 38.7% G2: 27.3% 1: Overall: 53.1% G1: 51.6% G2: 54.6% 2: Overall: 14.1% G1: 9.7% G2: 18.2% HLA mismatches at locus B: 0: Overall: 15.6% G1: 19.4% G2: 12.1% 1: Overall: 45.3% G1: 35.5% G2: 54.6% 2: Overall: 39.1% G1: 45.2% G2: 33.3% HLA mismatches at locus DR: 0: Overall: 28.1% G1: 29.0% G2: 27.3% 1: Overall: 56.3% G1: 51.6% G2: 60.6% 2: Overall: 15.6%	G1:12.9% G2: 15.2%	CsA, target trough level 30-75 µg/l Immunosuppressive regimen (KQ3-5): Induction therapy: basiliximab Maintenance therapy: CsA, AND Glucocorticoids, AND EVR, initiated four weeks after transplantation, 1.6mg/m² per day in two doses After 9 months: Withdrawal of low-dose glucocorticoids if the protocol biopsy at month 6 showed no acute rejection BANFF >= IA	

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				G1: 19.4% G2: 12.1% eGFR at baseline: eGFR (Schwarz-Method) G1: 62.7 (15.8) G2: 66.6 (22.1) eGFR (Filler-Method) G1: 55.0 (17.5) G2: 61.5 (21.3) Additional treatment: CMV prophylaxis: Overall: 37.5% G1: 38.7% G2: 36.4%			
Concentration-controlled MMF dosing vs. fixed dose MMF							
Höcker et al., 2011 ⁽⁵⁶⁾ NCT00166244 Companion studies: vanGelder et al., 2008 ⁽⁵⁷⁾ (not included: doesn't report children separately), vanGelder et al., 2010 ⁽⁵⁸⁾ (not included), van Schaik et al., 2009 ⁽⁵⁹⁾ (not included)	RCT (double-blinded), FDCC, Multicountry: Europe, South America, Canada, Asia and Australia, 12 months Critical	N=62 G1: concentration-controlled MMF G2: fixed dose MMF G1: 31 G2: 31	Key inclusion criteria: Adult and pediatric patients, aged ≥2 years, ABO-compatible single-organ renal transplant from a living or deceased donor (here reported only pediatric patients reported) Key exclusion criteria: Prohibited immunosuppressants, active or history of malignancy, hematological abnormalities, HIV or HBV infection, panel-reactive antibodies (PRA) >50% within 6 months prior to study entry, liver disorder	Age in years: NR Age at transplantation: NR Female: Overall: 48.4% G1: NR G2: NR Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 14.5% G1: NR G2: NR	NR	G1: MMF 600 mg/m ² BSA, then AUC 20-60 mg/h/l G2: MMF 600 mg/m ² BSA twice daily for 30 days, afterwards: center-defined maintenance dose Immunosuppressive therapy: 82.3% of patients had induction therapy Maintenance therapy: TAC (35.5%) or CsA (64.5%), AND MMF, AND Corticosteroids	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Incidence of biopsy proven acute rejection malignancy

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Industry			and active peptic ulcer disease	Deceased donor: Overall: 85.5% G1: NR G2: NR Immunological risk: History peak of PRA <10% Overall: 83.9% G1: NR G2: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			

Abbreviations: µg: microgram, ARPKD: autosomal recessive polycystic kidney disease, ATG: anti-thymocyte globulin, AUC: area under the curve, AZA: azathioprine, BSA: body surface area, CAKUT: congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CMV: cytomegalovirus, CNI: calcineurin inhibitor, CNS: congenital nephrotic syndrome, CsA: cyclosporine A, e.g.: for example, EBV: Epstein–Barr virus, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESRD: end stage renal disease, EVR: Everolimus, FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, g: gram, G: group, h: hour, HBV: hepatitis B virus, HIV: human immunodeficiency virus, HLA: human leukocyte antigen, HUS: hemolytic–uremic syndrome, i.v.: intravenous, IL-2RA: Interleukin 2 receptor antibody, IS: immunosuppression, kg: kilogram, KQ: key question, l: litre, m: meter, mg: milligram, mm: millimetre, MMF: mycophenolate mofetil, N/n: number, NR: not reported, PRA: panel-reactive antibody, RCT: randomized controlled trial, SD: standard deviation, SRL: sirolimus, TAC: tacrolimus, Tvis: virus-specific T cells, vs.: versus; values marked with * were self-calculated

7.11.5 KQ4: Protocol biopsies

Table S 11: Study and population characteristics for KQ4

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
Protocol biopsies vs. no protocol biopsies							
Birk et al., 2007 ⁽¹¹⁰⁾ NR Companion studies: no Academic	Retrospective controlled cohort study, NR, Canada, 5 years Critical	N=43 patients with a total of 131 outpatient renal allograft biopsies G1: protocol biopsies G2: biopsies of cause G3: follow-up biopsies G1: 89 G2: 18 G3: 24	Key inclusion criteria: Pediatric renal transplant patients with low-risk (primary allograft, short ischemia times, and low levels of sensitization) and normal blood pressure, normal hemoglobin and platelet count, no evidence of a bleeding diathesis, urinary tract infection, cardiopulmonary disease, morbid obesity or previously detected arteriovenous fistula; a competent care-giver; and housing within the metropolitan area for a period of 24 h following the biopsy Key exclusion criteria: NR	Age in years: Overall: 12.1 G1: NR G2: NR G3: NR Age at transplantation: NR Female: Overall: 44% G1: NR G2: NR G3: NR Ethnicity: NR Source of allograft: NR Immunological risk: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR	NR	G1: protocol biopsy (at one, three, six, and 12 months post-transplantation and yearly thereafter) G2: biopsy of cause (to determine the etiology of acute and chronic renal allograft dysfunction) G3: follow-up biopsy (in the case of biopsy proven acute rejection, to monitor the efficacy of rejection therapy at one month posttreatment) Immunosuppressive therapy for all groups: antibodies, prednisone, TAC, and MMF (dosages NR)	Primary study endpoint: safety Reported outcomes of interest: Serious adverse events
Kanzelmeyer et al., 2010 ⁽⁷³⁾ NR Companion	Prospective controlled cohort study, NR,	N=108 G1: protocol biopsy G2: no protocol biopsy	Key inclusion criteria: Renal transplantation, age between one and 18 years, and all immunosuppressive regimens	Age in years: NR Age at transplantation: Overall: NR G1: 9.5	NR	G1: protocol biopsies six months after renal transplantation G2: no protocol biopsies Immunosuppressive therapy for all groups:	Primary study endpoint: that interventions based on protocol biopsies lead to future

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
studies: no NR	Germany, 42 months (3.5 years) Critical	G1: 57 G2: 51	Control group: anticoagulation therapy, kidney biopsy technically impossible, patients seen in other centers and therefore not available for biopsy, and psychiatric disorders Key exclusion criteria: NR	G2: 11 Female: Overall: 41.7%* G1: 47.4%* G2: 35.3%* Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 51.9%* G1: 50.9%* G2: 52.9%* Deceased donor: Overall: 48.1%* G1: 49.1%* G2: 47.1%* Immunological risk: 0 HLA-mismatches Overall: 11.1%* G1: 15.8%* G2: 5.9%* 1 HLA-mismatches Overall: 12.0%* G1: 8.8%* G2: 15.7%* 2 HLA-mismatches Overall: 31.5%* G1: 33.3%* G2: 29.4%* 3 HLA-mismatches Overall: 31.5%* G1: 31.6%* G2: 31.4%*		Induction therapy: Basiliximab G1: 40/57 (70.2%*) G2: 11/51 (21.6%) Conventional IS regimen G1: 37/57 (64.9%*) G2: 45/51 (88.2%*) CNI: CsA, 200 mg/m ² b.i.d., adjusted to target trough levels of 200–250 ng/ml in the first four weeks after transplantation, 150–200 ng/ml in the first year and 100–150 ng/ml thereafter; or TAC, 2 mg/m ² b.i.d., adjusted to target trough levels of 10–15 ng/ml in the first four weeks after transplantation, 8–12 ng/ml in the first year and 5–8 ng/ml thereafter, AND MMF (600 mg/m ² b.i.d. when combined with CsA or 300 mg/m ² when combined with TAC), AND Prednisolone (stepwise reduction from 300 to 3 mg/m ² within the first four weeks after transplantation) New IS regimen G1: 20/57 (35.1%*) G2: 6/51 (11.8%*) mTOR inhibitor: EVR (G1: 19, G2: 5) 0.8 mg/m ² b.i.d., or SRL (G1: 1, G2: 1), AND Low-dose CNI: CsA, 100 mg/m ² b.i.d., adjusted to target trough levels of 100–150 ng/ml in the first four weeks after transplantation, 75–100 ng/ml in the first year and 50–75 ng/ml thereafter, AND	stabilization of graft function Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence and severity of biopsy proven acute rejection Serious adverse events

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				4 HLA-mismatches Overall: 6.5%* G1: 7.0%* G2: 5.9%* 5 HLA-mismatches Overall: 4.6%* G1: 0.0%* G2: 9.8%* 6 HLA-mismatches Overall: 2.8 %* G1: 3.5%* G2: 2.0%* eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR		Prednisolone Comment: Protocol biopsies at 6 months led to a change in treatment in 19/57 (33%) patients: Increased CNI dose (n=4) i.v. steroid pulses (n=9) plus increased CNI dose (n=5) or switch of CNI (n=4) Decreased CNI dose (n=6)	
Vidhun et al., 2003 ⁽¹¹¹⁾ NR Companion studies: no NR	Retrospective controlled cohort study, NR, U.S., Critical	N=123 patients with 328 biopsies G1: protocol biopsies G2: clinically indicated biopsies G1: 143 G2: 185	Key inclusion criteria: All renal allograft biopsies of adult sized kidneys performed between March 1995 and December 2002. Key exclusion criteria: Open biopsies	Age in years: Overall: 14.3 (range 1.04-23.2) G1: NR G2: NR Age at transplantation: NR Female: NR Ethnicity: NR Source of allograft: NR Immunological risk: NR	NR	G1: protocol biopsies (0, 3, 6, and 12 months post-transplantation and yearly thereafter) G2: clinically indicated biopsies were performed when there was a greater than 20% increase in serum creatinine to diagnose acute rejection Immunosuppressive therapy for all groups: NR	Primary study endpoint: safety Reported outcomes of interest: Serious adverse events (transfusions)

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of interventions	Reported outcomes
				eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR			

Abbreviations: b.i.d.: twice per day, CD: cluster of differentiation, CNI: calcineurin inhibitor, CsA: cyclosporine A, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESRD: end stage renal disease, EVR: Everolimus, g: gram, G: group, h: hour, HLA: human leukocyte antigen, i.v.: intravenous, IL-2RA: Interleukin 2 receptor antibody, IS: immunosuppression, kg: kilogram, KQ: key question, l: litre, m: meter, mg: milligram, ml: millilitre, mm: millimetre, MMF: mycophenolate mofetil, mTOR: mammalian target of rapamycin, N/n: number, ng: nanogram, NR: not reported, SD: standard deviation, SRL: sirolimus, TAC: tacrolimus, vs.: versus; values marked with * were self-calculated

7.11.6 KQ5: Interventions based on detection of de novo donor specific human leukocyte antigen antibodies (HLA-DSAs)

Table S 12: Study and population characteristics for KQ5

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
Unmodified IS regimen in combination with antihumoral therapy vs. CNI conversion with or without high-dose steroids in combination with antihumoral therapy							
Billing et al., 2012 ⁽¹¹²⁾ NR Companion studies: no None	Prospective controlled cohort study, NR, Germany, 24 months Critical	N=20 G1: IS regimen unmodified + antihumoral therapy G2: CsA to TAC ± high-dose methylprednisolone + antihumoral therapy G1: 11 G2: 9	Key inclusion criteria: Pediatric renal transplant recipients with chronic AMR according to Banff '05 criteria, clinical evidence of slowly deteriorating graft function, deposition of the complement split product C4d in peritubular capillaries as an immunological footprint of complement activation and anti-donor humoral activity, serological evidence for donor-specific	Age in years: Overall: 15 G1: NR G2: NR Age at transplantation: NR Female: Overall: 35% G1: NR G2: NR	NR	G1: maintenance IS regimen unmodified AND Antihumoral therapy: Four weekly doses of IVIG (1 g/kg body weight per dose), Followed by a single dose of rituximab (375 mg/m ² BSA) 1 week after the last IVIG infusion G2: CsA switched to TAC ± course of high-dose methylprednisolone before antihumoral therapy (n=4/9) Antihumoral therapy: Four weekly doses of IVIG (1 g/kg body weight per dose),	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Graft survival GFR

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
			anti-HLA antibodies (anti-HLA DSA) at the time of index biopsy, and informed consent for treatment with IVIG and rituximab by the parents or guardians. Key exclusion criteria: NR	Ethnicity: NR Source of allograft: Live donor Overall: 19% G1: NR G2: NR Deceased donor: Overall: 81% G1: NR G2: NR Immunological risk: mean (SD) HLA mismatch Overall: 2.0 (0.2) G1: NR G2: NR eGFR: 6 months prior to antihumoral therapy: Overall median (IQR): 43.0 (28.7–49.6) G1: NR G2: NR Baseline: Overall median (IQR): 30.6 (27.6–40.3) G1: NR G2: NR Additional treatment: NR		Followed by a single dose of rituximab (375 mg/m² BSA) 1 week after the last IVIG infusion Initial immunosuppressive therapy for both groups: Induction therapy: IL-2 receptor antagonist 0/20 (0%) Maintenance therapy: TAC, (9/20 (45%)), dose 6.0 ± 0.7 mg/m²/day, pre-dose level 5.6 ± 1.0 ng/ml, OR CsA (11/20 (55%)), dose 150 ± 0.9 mg/m²/day, predose level 51.0 ± 5.5 ng/ml, AND MMF (19/20 (95%)), dose 633 ± 73.6 mg/m²/day, MPA-AUC 60.5 ± 7.6 µg*h/ml, AND Methylprednisolone (16/20 (80%)), dose 2.8 ± 0.2 mg/m²/day Comment: In G2 all patients had concomitant borderline cellular infiltrates, and 4/9 patients had interstitial inflammation in the index biopsy and received high-dose methylprednisolone.	

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
Plasmapheresis and low dose IVIG and rituximab vs. high dose IVIG and rituximab alone							
Cioni et al., 2019 ⁽¹¹³⁾ NR Companion studies: no Government, Academic, Foundation/no n-profit professional organization	Non-controlled study, NR, Italy, Median 3.6 years follow-up Critical	N=36 G1: clinical AMR due to dnDSAs G2: subclinical AMR due to dnDSAs G3: no AMR but dnDSAs positive G1: 13 G2: 11 G3: 12	Key inclusion criteria: 24 consecutive patients, among 128 non-sensitized recipients undergoing a complement dependent cytotoxicity-negative first kidney graft at the Genova Transplant Center between 07/2002 and 12/2014, who were positive for dnDSA post-transplant [and diagnosed with late AMR (defined as an active or chronic AMR due to de novo DSAs, occurring beyond the first post-transplant year)] Key exclusion criteria: NR	Age in years: NR Age at transplantation: Overall: NR G1+2: median 14 G3: median 17 Female: Overall: 44.4%* G1+2: 37.5%* G3: 58.3%* Ethnicity: NR Source of allograft: Deceased donor: Overall: 94.4%* G1+2: 91.7%* G3: 100%* Live donor: Overall: 5.6%* G1+2: 8.3%* G3: 0%* Immunological risk: total HLA mismatches: mean (SD) G1+2: 4.39 (1.03) G3: 4.36 (1.29) eGFR at baseline: GFR at treatment baseline:	NR	G1: clinical AMR due to dnDSAs 2 treatment courses within 3 months of: High dose IVIG (2 g/kg) OR Plasmapheresis (four procedures + low dose IVIG (100 mg/kg) after each procedure) AND Rituximab 375 mg/m ² BSA G2: subclinical AMR due to dnDSAs 1 treatment course of: High dose IVIG (2 g/kg) OR Plasmapheresis (four procedures + low dose IVIG (100 mg/kg) after each procedure) AND Rituximab 375 mg/m ² BSA G3: preemptive cohort: dnDSAs in the absence of histological and clinical signs of AMR Treatment: Plasmapheresis + low-dose IVIG (four patients) OR High IVIG (four patients) OR Both (four patients) Immunosuppressive therapy for all groups: Induction therapy: Basiliximab Maintenance therapy: triple drug regimen (CNI, MMF, Prednisone) CNI: G1+2: 83.3% CsA, 16.7%* TAC G3: 25%* CsA, 75%* TAC Standard immunosuppression was modified to include TAC in all dnDSA-positive patients, aiming at	Primary study endpoint: predictors of graft outcome, including dnDSA removal Reported outcomes of interest: Graft survival GFR

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
				G1+2: 69 G3: NR Additional treatment: NR		a trough level range between 5 and 7 ng/ml. Comment: 6 patients had transient dnDSAs 44 patients had consistently positive dnDSAs 24/44 patients were diagnosed with late AMR	
Carfilzomib							
Cody et al., 2023 ⁽¹¹⁴⁾ NR Companion studies: no NR	Case report, NR, U.S., 12 months Critical	N=2 G1: case one G2: case two G1: 1 G2: 1	Key inclusion criteria: Carfilzomib-based AMR therapy following renal transplantation in patients who developed dose limiting bortezomib toxicities Key exclusion criteria: NR	Age in years: G1: 2 years G2: 17 years Age at transplantation: G1: 2 years G2: 14 years Female: G1: 100% G2: 100% Ethnicity: NR Source of allograft: Deceased donor: G1: 100% G2: 0% Live unrelated donor: G1: 0% G2: 100% Immunological risk: 4/6 HLA mismatch: G1: 100% G2: 100% eGFR at baseline:	G1: renal dysplasia G2: nephronophthisis	G1: Post-transplant day 36: i.v. methylprednisolone (10 mg/kg) and 7 days of ATG (1.5 mg/kg/dose) Post-transplant day 45: rituximab (375 mg/m ²) and IVIG (1 gm/kg) Post-transplant day 52: four treatments of therapeutic plasma exchange (1.5 volume exchange) and bortezomib (1.3 mg/m ² /dose) Post-transplant days 79-81: 3x therapeutic plasma exchange Followed by three consecutive daily doses of i.v. methylprednisolone (15 mg/kg) follow by six doses of carfilzomib (20 mg/m ²) given on post-transplant days 83, 84, 90, 91, 100, 101. Fluids and N-acetylcystein pre- and post-carfilzomib. G2: 3 years post-transplant: High dose methylprednisolone (1gm i.v. × 3 doses) and ATG (1.5 mg/kg) for 8 days. Followed by therapeutic plasma exchange on day 8 post biopsy followed by bortezomib (1.3 mg/m ²) and rituximab (375 mg/m ²) - because of adverse events plasmapheresis was administered without bortezomib.	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival Timing and severity of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
				NR Additional treatment: NR		20 days post biopsy: 1 cycle of carfilzomib 20mg/m² on two consecutive days + 600 mg N-acetylcysteine and 500 ml i.v. fluid pre- and post-therapy. Immunosuppressive therapy: G1: induction therapy: basiliximab Initial maintenance therapy: TAC, initial target trough levels 10–15 ng/ml, AND MMF, 600 mg/m²/dose b.i.d., AND prednisone (1.5 mg/kg/day). TAC was discontinued after 1 month due to neurotoxicity, switched to EVR target trough level 8-12 ng/ml. After AMR treatment: Tag (target trough 3–6 ng/ml), EVR (target trough 7–10 ng/ml), MMF dose based on pharmacokinetic testing for goal AUC 30–45 mg*h/l, and prednisone (0.1 mg/kg). G2: NR	
C1q immunostaining for risk stratification							
Sigurjonsdottir et al., 2022⁽¹¹⁵⁾ NR Companion studies: no Academic, Foundation/no n-profit	Non-controlled study, NR, U.S., Mean follow-up time 45 months (range: 9-108) Serious	N=233 G1: no dnDSA detected G2: standard dnDSA+ G3: Standard dnDSA+ and C1q-dnDSA+ with elimination of standard and C1q-dnDSAs	Key inclusion criteria: Pediatric patients with kidney transplantation at Stanford University from January 1st, 2010 to March 1st, 2018 Key exclusion criteria: Less than 12 months of follow-up, multiorgan transplant, inconclusive DSA data	Age in years: NR Age at transplantation: Overall: median 12.3 G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR G5: NR Female:	Overall: Renal aplasia/hypoplasia/dysplasia: 22.3% Glomerulonephritis: 14.2% Congenital obstructive uropathy: 11.2% Chronic pyelonephritis (reflux nephropathy): 8.6% FSGS: 6.0% Polycystic kidney disease: 4.7%	G1: no dnDSAs detected G2: standard dnDSA+ Median peak iDSA MFI: 1,755 (IQR 2,052) Patients who formed standard dnDSA only were not treated. G3: Standard dnDSA+ and C1q-dnDSA+ Median peak iDSA MFI: 13,665 (IQR 11,317) Median time of 3.8 years (IQR, 1.3) until their first detection	Primary study endpoint: The purpose of this study was to assess the performance of our individualized risk stratification using systematic DSA monitoring, including their complement-

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
professional organization		G4: Standard dnDSA+ and C1q-dnDSA+ with elimination of C1q-dnDSAs and persistence of standard dnDSAs G5: Standard dnDSA+ and C1q-dnDSA+ with persistence of standard and C1q-dnDSAs G1: 115 G2: 66 G3: 16 G4: 15 G5: 21		Overall: 46.8% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR G5: NR Ethnicity: Non-white: Overall: 63.1%* G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR G5: NR Source of allograft: Live donor: Overall: 24.5% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR G5: NR Immunological risk: Overall: HLA match: 0–1: 3.6% 2–3: 39.9% 4–6: 6.4% PRA, median (IQR): 7.0 (33.0) G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR	Medullary cystic kidney disease: 3.9% Cortical necrosis: 3.4% HUS: 2.1% Cystinosis: 1.7% Familial nephritis: 1.7% CNS: 6.0% Other: 6.9% Unknown: 7.3% G1: NR G2: NR G3: NR G4: NR G5: NR	After treatment: Standard dnDSA- and C1q-dnDSA- Median peak iDSA MFI: 8,522 (IQR 12,400) G4: Standard dnDSA+ and C1q-dnDSA+ Median peak iDSA MFI: 13,665 (IQR 11,317) Median time of 3.8 years (IQR, 1.3) until their first detection After treatment: Standard dnDSA+ and C1q-dnDSA- Median peak iDSA MFI: 14,356 (IQR 13,295) G5: Standard dnDSA+ and C1q-dnDSA+ Median peak iDSA MFI: 13,665 (IQR 11,317) Median time of 3.8 years (IQR, 1.3) until their first detection After treatment: Standard dnDSA+ and C1q-dnDSA+ Median peak iDSA MFI: 15,357 (IQR 9,515) Immunosuppressive therapy for all groups: Induction: r-ATG Maintenance therapy: TAC, AND MMF, AND ± prednisone (based on immunologic risk) Comment: Standard dnDSA+ and C1q-dnDSA+: • Treatment initiated if complement-binding donor-specific antibodies with MFI ≥1,000 and/or if positive C4d staining on biopsy • Concurrent cellular rejection treated with corticosteroid if Banff borderline or 1a.	binding capacity, in addition to the standard approach Reported outcomes of interest: Graft survival

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
				G5: NR eGFR at baseline: NR Additional treatment: NR		Thymoglobulin considered for Banff 1b or 2 • Management - TAC target trough levels increased to 7–10 ng/ml and MMF to 4–6 µg/ml for 2–3 months - IVIG 2 g/kg, administered initially and then every month for minimum of 3 months. Discontinued when C1q--dnDSA MFI <1,000 (defined as disappeared) - DSA levels are obtained prior to IVIG infusion (data used in study) and immediately after infusion is complete - If C1q-dnDSA persist, can consider continuing IVIG monthly - If the C1q-dnDSA do not respond to IVIG at all after 8 months, discontinuation of treatment should be considered. If MFI levels are decreasing, treatment is continued until disappearance - Rituximab 500 mg/m² administered within 2 weeks of first dose of IVIG. - Plasmapheresis added if severe graft dysfunction - Bortezomib if graft dysfunction is resistant to IVIG and/or plasmapheresis • After C1q-binding dnDSA detection, DSA levels are monitored at a minimum of every 3 months until eliminated. If they do not disappear, DSA levels are followed at least every 3 months for 12 months. C1q-binding dnDSA then is monitored based on risk, but at least every 12 months.	

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
Daratumumab							
Zhu et al., 2023 ⁽¹¹⁶⁾ NR Companion studies: no Foundation/no n-profit professional organization	Case report, NR, China, 455 days Critical	N=1 Plasmapheresis, IVIG, daratumumab G1: 1	Key inclusion criteria: One 15 year old boy with increased serum creatinine and an anti-DQ7 dnDSA at an MFI value of 8,875. Key exclusion criteria: NR	Age in years: NR Age at transplantation: G1: 15 Female: G1: 0% Ethnicity: NR Source of allograft: Deceased donor: G1: 100% Immunological risk: HLA-A, -B, -DR, -DQ mismatch grade was 4 pre-transplant PRA and CDC were both negative eGFR at baseline: GFR: 38 Additional treatment: NR	NR	G1: anti-rejection treatment: Rituximab 200 mg, five plasmapheresis/IVIG (15 g/each time) sessions (every 3-5 days), splenic irradiation (five times, 50 cGy each) Then sepsis occurred and therapy was suspended followed by Daratumumab monotherapy (400 mg i.v. 1x/week for 4 weeks) followed by Daratumumab + plasmapheresis/IVIG (20 g, 1x/week on the day before daratumumab infusion) for 5 weeks followed by Daratumumab monotherapy every 4 weeks for 4 months followed by daratumumab every, 400 mg 4-6 weeks Initial immunosuppressive therapy: Induction therapy: Anti-CD25 mAb Maintenance therapy: TAC-based triple maintenance IS therapy Comment: after approx. 1 year serum creatinine increased again, a biopsy revealed TCMR and active AMR. Rescue therapy was initiated: pulse methylprednisolone (400 mg/day for 3 days), then plasmapheresis/IVIG+daratumumab 1x/week, then another biopsy then confirmed chronic active AMR. At latest follow-up (455 days) antibody removal therapy was stopped.	Primary study endpoint: NR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence, timing and severity of biopsy proven acute rejection
Studies of the additional search in adults							

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
High-dose IVIG and rituximab vs. rituximab alone							
Kim et al., 2023 ⁽¹¹⁷⁾ NCT04033276 Companion studies: no Industry	Open label RCT NR South Korea 12 months Some concerns	N=50 G1: high-dose IVIG and rituximab G2: rituximab alone G1: 25 G2: 25 Comment: 4 patients did not complete the study and were excluded from analysis by the study authors	Key inclusion criteria: Age ≥19 years, eGFR >20 ml/min/1.73m ² , MFI ≥1000 of the DR or DQ DSA Key exclusion criteria: Age <19 years, multi organ transplant, active malignant disease within last five years, allergy to rituximab, active infection, i.v. antibiotic therapy within the last four weeks, pregnancy or breastfeeding, acute eGFR decline, abnormal hematologic or liver function tests, rejections classified Banff 2015 criteria grade ≥ I within 1-3 months, psychiatric illness, and alcohol or drug misuse within 1–6 months, IS without TAC	Mean age: Overall: 48.9 G1: 46.1 G2: 51.4 Mean age at transplantation: Overall: 41.4. G1: 38.0 G2: 44.5 Female: Overall: 30.4% G1: 22.7% G2: 37.5% Ethnicity: NR Source of allograft: Deceased donor: Overall: 6.5% G1: 9.1% G2: 4.2% Live donor related: Overall: 73.9% G1: 63.6% G2: 83.3% Live donor unrelated: Overall: 19.6% G1: 27.3% G2: 12.5% Immunological risk:	Glomerulonephritis: Overall: 28.3% G1: 27.3% G2: 29.2% Diabetic nephropathy: Overall: 15.2% G1: 9.1% G2: 20.8% Hypertension: Overall: 6.5% G1: 4.5% G2: 8.3% Other: Overall: 21.7% G1: 36.4% G2: 8.3% Unknown: Overall: 28.3% G1: 22.7% G2: 33.3%	G1: Rituximab, 375 mg/m ² (maximum 500 mg) on day 0, AND High-dose IVIG, 2 g/kg after rituximab infusion G2: Rituximab, 375 mg/m ² (maximum 500 mg) on day 0 Maintenance IS regimen: Steroids: Overall: 95.7% G1: 90.0% G2: 100% TAC: Overall: 100% G1: 100% G2: 100% MMF: Overall: 76.1% G1: 72.7% G2: 79.2% Mizorbine: Overall: 21.7% G1: 27.3% G2: 16.7%	Primary study endpoint: change in dnDSA titer at 3 and 12 months after preemptive treatment Reported outcomes of interest: GFR Incidence of BPAR Incidence of SAE

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
				HLA A mismatch: 0: Overall: 23.9% G1: 31.8% G2: 16.7% HLA A mismatch: 1: Overall: 60.9% G1: 50.0% G2: 70.8% HLA A mismatch: 2: Overall: 15.2% G1: 18.2% G2: 12.5% HLA B mismatch: 0: Overall: 4.3% G1: 9.1% G2: 0% HLA B mismatch: 1: Overall: 69.6% G1: 59.1% G2: 79.2% HLA B mismatch: 2: Overall: 26.1% G1: 31.8% G2: 20.8% HLA DR mismatch: 0:			

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
				Overall: 6.5% G1: 9.1% G2: 4.2% HLA DR mismatch: 1: Overall: 73.9% G1: 77.3% G2: 70.8% HLA DR mismatch: 2: Overall: 19.6% G1: 13.6% G2: 25.0% HLA DQ mismatch: 0: Overall: 6.5% G1: 9.1% G2: 4.2% HLA DQ mismatch: 1: Overall: 43.5% G1: 40.9% G2: 45.8% HLA DQ mismatch: 2: Overall: 17.4% G1: 9.1% G2: 25.0% Class I cPRA %, median (IQR): Overall: 0.0 (0.0 to 13.0) G1: 0.0 (0.0 to 13.0)			

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
				G2: 0.0 (0.0 to 13.0) Class II cPRA %, median (IQR) Overall: 68.0 (48.0 to 81.0) G1: 68.0 (58.0 to 81.0) G2: 58.5 (27.5 to 81.0) eGFR at baseline: Overall: 66.7 (16.3) G1: 68.6 (18.4) G2: 65.0 (14.3) Additional treatment: Induction therapy with basiliximab: Overall: 80.4% G1: 77.3% G2: 83.3%			
Ecilizumab vs. no ecilizumab							
Kulkarni et al., 2017 ⁽¹¹⁸⁾ NCT01327573 Companion: no Academic, Industry	Open label RCT NR USA 12 months Some concerns	N=16 G1: ecilizumab G2: no ecilizumab G1: 11 G2: 5 Comment: One patient from G1, who had severe recurrent FSGS and was treated accordingly, was excluded from the study.	Key inclusion criteria: Patients aged 18-65, more than 6 months from a first renal transplant with de novo DSA MFI > 1100, 20% reduction in eGFR during the 12 months prior to enrollment, stable CNI or mTOR levels over the 3 months prior to randomization, biopsy within 2 months Key exclusion criteria: Diffuse irreversible end-stage organ injury, evidence of T cell-mediated rejections, history of cytomegalovirus, polyoma	Median age: Overall: NR G1: 44 G2: 38 Age at transplantation: NR Female: Overall: 40%* G1: 30% G2: 60% Ethnicity: Non-white: Overall: 46.7%*	NR	G1: ecilizumab, induction dosed at 600 mg per week for 4 weeks followed by 900 mg every 2 weeks for a total of 26 weeks G2: no ecilizumab Maintenance IS: NR	Primary outcome: change of eGFR Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence of BPAR Serious adverse events

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
			virus, herpesvirus or recurrent bacterial infections	G1: 40.0%* G2: 60.0%* Source of allograft: NR Immunological risk: Baseline DSA MFI, median (range): Overall: NR G1: 5000 (2900-13400) G2: 3100 (1100-6000) HLA-DQ serotype: Overall: 80%* G1: 70% G2: 100% eGFR at baseline, mean (95% CI): Overall: NR G1: 30.04 (23.77-36.31) G2: 30.04 (23.77-36.31) Additional treatment: Meningococcal vaccination: Overall: NR G1: 100% G2: NR			
Biomarker led care vs. standard care							
Stringer et al., 2023 ⁽¹¹⁹⁾ EudraCT (2012-004308-36), ISRCTN	Open label RCT OuTSMART United Kingdom	N=198 G1: biomarker led care G2: standard care	Key inclusion criteria: Renal transplant recipients aged 18–75 years, >12 months post-transplantation, with a sufficient grasp of English and an eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m2	Mean age: Overall: NR G1: 46.8 G2: 48.1	Diabetes mellitus: Overall: 7.1%* G1: 8.0% G2: 6.0% Glomerulonephritis:	G1: stepwise treatment for HLA antibodies: 1) Interview to improve medication adherence 2) Change to maximum tolerated doses of MMF and TAC (target 12-h post-dose levels of 4-8 µg/l)	Primary endpoint: time to graft failure

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
(46157828) Companion: Stringer et al., 2023 ⁽¹²⁰⁾ Government, Industry	Minimum follow-up: 32 months Median follow-up: 3.9 years High	G1: 106 G2: 92 Comment: This is the subgroup of patients with positive DSAs after screening and re-screening, of those >75% had dnDSAs.	Key exclusion criteria: Cross match positive transplants requiring HLA desensitization, known HLA AB and previous specific treatment for that AB, additional solid organ transplants, history of non-skin limited malignancy within 5 years, known positive test for hepatitis B, C or HIV, history of acute rejection requiring treatment in previous 6 months, enrolled in any other studies involving Investigational Medicinal Product (IMPs), known hypersensitivity to the IMPs, known hereditary disorders of carbohydrate metabolism, pregnancy or breastfeeding, pre-menopausal patients who refused to consent to using suitable contraception throughout.	Years since transplantation: Overall: NR G1: 6.7 G2: 5.9 Female: Overall: 23%* G1: 19%* G2: 28%* Ethnicity: Non-white: Overall: 25%* G1: 26%* G2: 28%* Source of allograft: NR Immunological risk: Previous transplants: 1: Overall: 19%* G1: 19% G2: 19% 2: Overall: 2%* G1: 0.9% G2: 3.3% 3: Overall: 0.2%* G1: 0.4% G2: 0% eGFR at baseline: Overall: NR G1: 56.16 (18.01) G2: 52.93 (15.23)	Overall: 34%* G1: 34% G2: 34% Polycystic kidney disease: Overall: 13.1%* G1: 14% G2: 12% Hypertension: Overall: 8.2%* G1: 8.0% G2: 8.4% Congenital: Overall: 13.3%* G1: 11% G2: 16% Obstructive: Overall: 16.6%* G1: 18% G2: 15% Other: Overall: 8.0%* G1: 6.7% G2: 9.6%	3) Steroid boost, p.o. prednisolone 20 mg daily for two weeks, reducing by 5 mg every two weeks down to their previous maintenance dose or 5 mg G2: blinded to HLA AB Screening Baseline maintenance IS: TAC: Overall: 64%* G1: 64% G2: 64% CsA: Overall: 24.3%* G1: 21% G2: 28% MMF: Overall: 61.1%* G1: 59% G2: 64% AZA: Overall: 22.7%* G1: 25% G2: 20.1%* SRL: Overall: 4.0%* G1: 5.7% G2: 2.2% Prednisolone: Overall: 58.1%* G1: 59% G2: 58% Combination of TAC/MMF/Prednisolone: Overall: 21.7%* G1: 23% G2: 21%	Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence of biopsy proven acute rejection Malignancy Overall Infections

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
				Additional treatment: NR		Comment: In G1 the proportion of patients taking TAC rose from 64% at time of DSA detection to 82% at the last visit, those taking MMF rose from 59% to 73%, and those taking prednisolone rose from 59% to 76%. There were no changes in proportions taking either TAC, MMF or prednisolone in the G2 group.	
IVIG vs. no IVIG							
Knight et al., 2021 ⁽¹²¹⁾ NR Companion: no NR	Retrospective cohort study NR USA Median follow-up from transplantation: 83 months Critical	N=36 G1: IVIG G2: no IVIG G1: 12 G2: 24 Comment: Patients who declined IVIG treatment or when IVIG treatment was not approved by insurance provider were treated as controls.	Key inclusion criteria: Renal transplant recipients with dnDSAs, confirmed by at least 2 consecutive tests, MFI>2000, without signs of biopsy proven rejection Key exclusion criteria: Acute or chronic rejection	Median age: NR Age at transplantation: Overall: 48 G1: 50 G2: 48 Female: Overall: 56% G1: 67% G2: 50% Ethnicity: Non-white: Overall: 72%* G1: 67%* G2: 75%* Source of allograft: Deceased donor: Overall: 67% G1: 67% G2: 67% Immunological risk: Retransplant: Overall: 11% G1: 17%	NR	G1: IVIG, 1 g/kg monthly for 6 months G2: No IVIG IS regimen for both groups: Induction therapy: ATG, in high immunological risk patients (69% of all patients), 1.5 mg/kg/d for 3 days, OR Basiliximab, 20 mg on days 0 and 3. Maintenance therapy: TAC, target trough level 8 to 10 ng/mL for the first 3 months posttransplant and tapered to 5 to 8 ng/mL thereafter, AND MMF, 1000 mg twice daily, AND Prednisone: Methylprednisolone (250 mg) on the day of transplantation, tapered to 25 mg by day 5, and then to 5 mg by 6 months posttransplant Comment: In G1 1 patient only received 5 treatments because of a flu-like reaction.	Primary outcome: elimination of dnDSAs Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
				G2: 8% Median Peak PRA (IQR): Overall: 25 (0-68) G1: 62 (1-81) G2: 17 (0-57) Median HLA mismatch (IQR): Overall: 5 (3-6) G1: 4.5 (3-5.5) G2: 5 (4-6) Median GFR at baseline (IQR): Overall: 66.0 (49.0-78.5) G1: 67.5 (38.0-80.0) G2: 61.5 (49.5-77.0) Additional treatment: Induction with ATG: Overall: 69% G1: 67% G2: 71%			
Matignon et al., 2017 ⁽¹²²⁾ NR Companion: no No funding	Cohort study with historical control cohort NR France 12 months Critical	N=20 G1: IVIG G2: control G1: 11 G2: 9	Key inclusion criteria: Renal transplant recipients with dnDSAs within 1 year after transplantation, normal allograft biopsy at time of DSA detection Key exclusion criteria: NR	Mean age: NR Mean age at transplant: Overall: 47 G1: 45 G2: 50 Female: Overall: 40% G1: 45% G2: 33% Ethnicity: NR Source of allograft: Deceased donor:	Glomerular: Overall: 40% G1: 55% G2: 28% Genetic: Overall: 5% G1: 9% G2: 0% Other: Overall: 55% G1: 45% G2: 66%	G1: high-dose IVIG, 2 g/kg at 0, 1 and 2 months G2: no IVIG therapy Maintenance therapy for both groups: Steroids Overall: 100%* G1: 100% G2: 100% TAC: Overall: 55%* G1: 64% G2: 44% CsA:	Primary outcome: incidence of acute AMR after 12 months Reported outcomes of interest: Patient survival Graft survival GFR Incidence, timing and severity of biopsy proven acute rejection

Author, Year, Registration, Companion studies, Funding	Design, Trial name, Country, Duration, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N per group	Inclusion and exclusion criteria	Mean age, mean age at transplantation, Female, Ethnicity, Source of allograft, Immunological risk, eGFR at baseline (mean[SD]), additional treatment	Cause of ESRD	Description of groups	Reported outcomes
				Overall: 85% G1: 81% G2: 66% Immunological risk: Mean (SD) HLA class I mismatch: Overall: 3 (1) G1: 3 (1) G2: 3 (1) Mean (SD) HLA class II mismatch: Overall: 2 (1) G1: 2 (1) G2: 3 (1) eGFR at baseline: Overall: NR G1: 63 (20) G2: 53 (15) Additional treatment: Induction therapy: ATG: Overall: 55% G1: 64% G2: 43% IL-2RA: Overall: 45% G1: 36% G2: 57%		Overall: 45%* G1: 36% G2: 55% MMF: Overall: 100%* G1: 100% G2: 100% Comment: Patients with acute rejection were treated with steroid pulses, plasmapheresis, rituximab, and four monthly courses of high dose IVIG.	

Abbreviations: µg: microgram, A(B)MR: antibody mediated rejection, ATG: anti-thymocyte globulin, AUC: area under the curve, AZA: azathioprine, b.i.d.: twice per day, BPAR: biopsy proven acute rejection, BSA: body surface area, C1q: specific protein complex that is part of the complement system in the immune system, C4d: a split product of C4, a component of the classical complement pathway, CD: cluster of differentiation, CNi: calcineurin inhibitor, CNS: congenital nephrotic syndrome, cPRA: calculated panel-reactive antibody, CsA: cyclosporine A, dnDSA: de novo donor-specific antibody, DSA: donor-specific antibodies, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESRD: end stage renal disease, EVR: Everolimus, FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, g: gram, G: group, h: hour, HIV: human immunodeficiency virus, HLA: human leukocyte antigen, HR: hazard ratio, HUS: hemolytic uremic syndrome, i.v.: intravenous, iDSA: immunodominant donor-specific antibody, IL-2RA: Interleukin 2 receptor antibody, IMP: Investigational Medicinal Product, IQR: interquartile range, IS: immunosuppression, IVIG: intravenous immunoglobulin, kg: kilogram, KQ: key question, l: litre, m: meter, mAb: monoclonal antibody, MFI: mean fluorescent intensity, mg: milligram, min: minute, ml: millilitre, MMF: mycophenolate mofetil, MPA: mycophenolic acid, N/n: number, ng: nanogram, NR: not reported, p.o.: per os, p: p-value, PCR: polymerase chain reaction, PRA: panel-reactive antibody, r-ATG: rabbit anti-thymocyte globulin, RCT: randomized controlled

trial, SAE: serious adverse events, SD: standard deviation, SRL: sirolimus, TAC: tacrolimus, TCMR: T-cell mediated rejection, vs.: versus;
values marked with * were self-calculated

7.12 Studienresultate

7.12.1 KQ1: Initial immunosuppressive regimen: induction therapy

Table S 13: Results for KQ1 (induction therapy)

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
IL-2RA vs. no induction								
RCTs								
Grenda et al., 2006 ⁽²¹⁾ Open Label RCT, 6 months, G1: Basiliximab G2: no induction, N=192 Webb et al., 2009 ⁽²²⁾ follow-up report, 24 months	6 months G1: 99/99 (100%*) G2: 93/93 (100%*) Death at 6 months: OR (95% CI): not estimable Death at 2 years G1: 0/99 (0%*) G2: 1/93 (1.1%*) p=0.3 HR (95% CI): 0.13 (0.00 to 6.35)*	6 months G1: 94.9% G2: 94.6% Graft loss at 6 months: G1: 5*/99 (5.1%*) G2: 5*/93 (5.4%*) OR (95% CI): 0.94 (0.26 to 3.34)* Graft loss between 6 and 24 months: G1: 0/94 (0%*) G2: 4/88 (4.5%*) Kaplan-Meier estimate of survival free of graft loss at 2 years: G1: 94.9% G2: 89.6% HR (95% CI): 0.52 (0.17 to 1.54) log rank test: p=0.23	Median eGFR at 6 months: G1: 77.6 (NR) G2: 79.4 (NR) 2 years G1: 66.7 (NR) G2: 65.8 (NR) MD (95% CI): 0.9 (-5.6 to 7.5)*	6 months G1: 19/99 (19.2%) G2: 19/93 (20.4%) OR (95% CI): 0.92 (0.45 to 1.88)* Timing and severity: Median time to acute rejection: G1: 41 days (2-176 days) G2: 43 days (1-150 days) Banff grade 1: G1: 15 (15.2%*) G2: 11 (11.8%*) Banff grade 2: G1: 3 (3.0%*) G2: 7 (7.5%*) Banff grade 3: G1: 1 (1.0%*) G2: 1 (1.1%*) Between 6 months and 2 years G1: 4/84 G2: 8/80 p=0.44 Kaplan–Meier estimates	NR	6 months Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 0/99 G2: 2/93 OR (95% CI): 0.18 (0.01 to 3.88)* 1 year Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 1/84 G2: 2/80 OR (95% CI): 0.46 (0.04 to 5.21)*	Overall infections: NR Opportunistic infections: NR	Subgroups by age: Children (<12 years) and adolescents (>= 12 years) G1: 46 children + 53 adolescents G2: 42 children + 51 adolescents BPAR 6 months: Children: G1: 6/46 (13%) G2: 4/42 (9.5%) OR (95% CI): 1.43 (0.37 to 5.45)* Adolescents: G1: 13/53 (24.5%) G2: 15/51 (29.4%) OR (95% CI): 0.78 (0.33 to 1.86)*

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
				of survival free from rejection at 2 years: G1: 75.2% G2: 68.7% (HR 0.81; 95% CI 0.46 to 1.40) Timing and severity after 6 months: NR				
Offner et al., 2008 ⁽²³⁾ RCT (double-blinded), 12 months, G1: Basiliximab G2: Placebo, N=202 Modified ITT population: 192 Safety population: G1: n=109 G2: n=93	Death at 6 months: G1: 2/100 (1.9%*) G2: 0/92 (0%*) p=0.14 HR (95% CI): 8.07 (0.50 to 129.16)* Comment: both deaths caused by pneumonia	Graft loss at 6 months: G1: 1/100 (1.0%) G2: 1/92 (1.1%) p=0.822 HR (95% CI): 0.73 (0.05 to 11.64)*	6 months: G1: 80 (27) G2: 87 (29) MD (95% CI): -7.00 (- 14.79 to 0.79)* 9 months: G1: 79 (22) G2: 89 (31) 12 months: G1: 79 (23) G2: 82 (24) MD (95% CI): -3.00 (-9.53 to 3.53)*	6 months G1: 11/100 (11%) G2: 18/92 (19.6%) p=0.059 OR (95% CI): 0.53 (0.23 to 1.18)* Timing: NR Severity at month 6: Grade IA: G1: 8 (8%) G2: 9 (9.8%) Grade IB: G1: 3 (3%) G2: 1 (1.1%) Grade IIA: G1: 0 G2: 8 (8.7%) Grade IIB: G1: 0 G2: 0 Grade III: G1: 0 G2: 0 Borderline BPAR:	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 3/109 (2.8%*) G2: 5/93 (5.4%) OR (95% CI): 0.55 (0.13 to 2.38)* Posttransplant lymphoproliferative disorder: G1: 2 (1.8%) G2: 5 (5.4%) Carcinoma: G1: 1 (0.9%) G2: 0	1 year Overall infections: G1: 104/109 (95.4%) G2: 84/93 (90.3%) OR (95% CI): 35.86 (2.11 to 610.01)* Opportunistic infections: NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
				G1: 13 (13.0%) G2: 8 (8.7%) Presumptive acute rejection: G1: 5 (5%) G2: 5 (5.4%) Comment: in protocol biopsies at 6 months (n=124) there was a higher incidence of BPAR in the basiliximab group compared to the placebo group.				
Shemshadi et al., 2020 ⁽²⁴⁾ RCT (double-blinded), 12 months, G1: basiliximab G2: no induction, N=28	1 year G1: 14*/14* (100%) G2: 14*/14* (100%) Death at 1 year: OR (95% CI): not estimable	1 year G1: 93% G2: 86% p=0.54 Graft loss at 1 year: G1: 1/14 (7.1%*) G2: 2/14 (14.3%*) HR (95% CI): 0.49 (0.05 to 4.74)*	6 months: G1: 107.8 (8.8) G2: 102.7 (6.4) 1 year: G1: 87.8 (8.4) G2: 85.2 (5.8) MD (95% CI): 2,60 (-3.01 to 8.21)	NR	NR	1 year Serious adverse events: G1: 0/14 (0%) G2: NR/NR Hospitalization: NR Malignancy: NR	NR	No
NRSIs								
Baron et al., 2008 ⁽²⁵⁾ Retrospective controlled cohort study, 1 year, G1: ATG G2: Basiliximab G3: No antibody induction, N=88	1 year G1: 12/12 (100%) G2: 29/29 (100%) G3: 47/47 (100%) At 12 months, all patients were alive Death at 1 year: OR (95% CI): not estimable	1 year G1: 91.7% G2: 100% G3: 97.9% Graft loss at 1 year: G1: 1/12 (8.3%*) G2: 0/29 (0.0%*) G3: 1/47 (2.1%*) G1 vs. G3: OR (95% CI): 4.18 (0.24 to 72.21)*	At discharge G1: 56.1 (NR) G2: 76.1 (NR) G3: 77.9 (NR) 6 months G1: 51.2 (20.9) G2: 84.6 (46.4) G3: 72.2 (NR) 1 year G1: 42.4 (25.9)	1 year G1: 0/12 (0%) G2: 6/29 (20.7%*) G3: 5/47 (10.6%*) G1 vs. G3: OR (95% CI): 0.31 (0.02 to 5.98)* G2 vs. G3: OR (95% CI): 2.19 (0.60 to 7.97)* G1 vs. G2 OR (95% CI): 0.14 (0.01 to 2.78)*	NR	1 year Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 0/12 (0%) G2: 0/29 (0%) G3: 2/47 (4%)	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
		G2 vs. G3: OR (95% CI): 0.53 (0.02 to 13.33)* G1 vs. G2 OR (95% CI): 7.70 (0.29 to 202.96)*	G2: 78.3 (27.2) G3: 66 (28.3) G1 vs. G3: MD (95% CI): -23.60 (-40.7 to -6.5)* G2 vs. G3: MD (95% CI): 12.30 (-0.70 to 25.30)* G1 vs. G2: MD (95% CI): -35.90 (54.15 to 17.65)*	6 months G1: 0/12 (0%) G2: 5/29 (17.2%) G3: 3/47 (6.4%) 6-12 months G1: 0/12 (0%) G2: 1/29 (3.4%) G3: 2/47 (4.3%) Timing and severity: NR		G1 vs. G3: OR (95% CI): 0.73 (0.03 to 16.16)* G2 vs. G3: OR (95% CI): 0.31 (0.01 to 6.66)* G1 vs. G2 OR (95% CI): not estimable		
Billing et al., 2013 ⁽²⁶⁾ Prospective controlled cohort study, 24 months, G1: EVR+Basiliximab G2: MMF, N=28	NR	NR	Baseline: G1: 69.3 (23.4) G2: 66.9 (17.1) p=0.76 1 year: G1: 62.7 (21.7) G2: 64.8 (16.2) p=0.76 2 years: G1: 55.5 (18.8) G2: 60.6 (19.6) p=0.70 MD (95% CI): -5.10 (- 20.02 to 9.82)* Mean difference in change from baseline: G1: -13.8 (NR) G2: -6.3 (NR) p=0.097	Timepoint: NR Graft biopsies because of deterioration in kidney function: G1: 5/14 (35.7%*) G2: 4/14 (28.6%*) Of those biopsies with borderline changes: G1: 2/14 (14.3%*) G2: 0/14 (0%*) OR (95% CI): 5.80 (0.25 to 132.57)*	NR	NR	NR	No
Brunkhorst et al., 2015 ⁽²⁷⁾ Retrospective controlled cohort study, 48 months, G1: EVR+CsA+Bas+steroids	Death at 4 years: G1: 0/35 (0%*) G2: 1/70 (1.4%*) OR (95% CI): 0.65 (0.03 to 16.43)*	4 years: G1: 35/35 (100%) G2: 70/70 (100%) OR (95% CI): not estimable	Baseline: NR 4 years post-transplant: G1: 56 (33) G2: 63 (22) MD (95% CI): -7.00 (-19.23 to 5.23)*	1 year G1: 2/35 (5.7%*) G2: 8/70 (11.4%*) OR (95% CI): 0.47 (0.09 to 2.34)* Timing and severity:	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR	Timepoint: NR Rate per year for infection: Overall: NR G1: 1 (0-3)	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
G2: CNI (CsA or TAC)+MMF+steroids, N=105				1 year BANFF greater or equal to IA: Overall: 10/105 (9.5%*) G1: 2/35 (5.7%*) G2: 8/70 (11.4%*) p=0.49 BPAR including treated borderline findings: Overall: 30/105 (28.6%*) G1: 6/35 (17.1%*) G2: 24/70 (34.3%*) p=0.07		Malignancy: G1: 1/35 (2.9%*) G2: 3/70 (4.3%*) OR (95% CI); 0.66 (0.07 to 6.55)* Rate per year for hospitalization: Overall: NR G1: 0.6 (range 0–3) G2: 0.59 (range 0-3) p=0.93	G2: 1 (0–4) p=0.82	
Duzova et al., 2003 ⁽²⁸⁾ Retrospective controlled cohort study, Median 27 months, range 3–80 months, G1: Basiliximab group G2: No induction group, N=43	Median observation: 27 months (range: 3-80 months) G1: 20/20 (100%) G2: 22/23 (95.7%) Death at median Observation: 27 months (range: 3-80 months): OR (95% CI): 0.37 (0.01 to 9.49)*	Graft loss at 6 months: G1: 0/20 (0%) G2: 1/23 (4.3%*) Graft loss at 6-12 months: G1: 0/14 (0%) G2: 2/23 (8.7%*) Graft loss at 1 year: OR (95% CI): 0.14 (0.01 to 2.94)*	1 year: G1: 98 (21) G2: 75 (33) MD (95% CI): 23.00 (6.18 to 39.82)*	1 month: G1: 0/20 (0%) G2: 4/23 (17.4%) 3 month: G1: 0/20 (0%) G2: 6/23 (26.1%) 6 month: G1: 0/17 (0%) G2: 6/23 (26.1%) 1 year G1: 1/14 (7.1%) G2: 6/23 (26.1%) OR (95% CI): 0.07 (0.00 to 1.25) Timing and severity: NR	NR	NR	Overall infections: NR Opportunistic infections G1: 0/20 (0%) G2: 0/23 (0%) OR (95% CI): not estimable	No
Martinez-Mier et al., 2013 ⁽²⁹⁾ Retrospective controlled cohort study, 12 months, G1: basiliximab	1 year: Overall: 55*/57 (96%) G1: NR G2: NR 3 years: Overall: 51*/57 (90%)	1 year: Overall: 85% G1: NR G2: NR 3 years: Overall: 72%	1 year: Overall: 82.5 (24.8) G1: NR G2: NR 3 years: Overall: 64.7 (24.1)	NR	NR	NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
G2: no basiliximab, N=57	G1: NR G2: NR 5 years: Overall: 50*/57 (88%) G1: NR G2: NR	G1: NR G2: NR 5 years: Overall: 65% G1: 10*/10 (100%) G2: 29*/47 (61%) Graft loss at 5 years: OR (95% CI): 0.08 (0.00 to 1.37)*	G1: NR G2: NR 5 years: Overall: 67 (27.5) G1: NR G2: NR					
Michael et al., 2016 ⁽³⁰⁾ Retrospective controlled cohort study, 120 months, G1: steroid free with extended daclizumab induction G2: steroid based with daclizumab induction G3: steroid based without induction, N=208 Comment: Because maintenance therapies were very different in G1, this group was not considered for evidence synthesis.	Patient survival (% 95% CI) 1 year: G1: 15*/15 (100, 100- 100) G2: 91*/97 (94, 87-97) G3: 96*/96 (100, 100- 100) 3 years: G1: 15*/15 (100, 100- 100) G2: 91*/97 (94, 87-97) G3: 96*/96 (100, 100- 100) 5 years: G1: 15*/15 (100, 100- 100) G2: 91*/97 (94, 87-97) G3: 94*/96 (98, 89-100) 10 years: G1: NR G2: 81*/97 (84, 62-94) G3: 92*/96 (96, 83-99) Death at 5 years:	Graft survival (% 95% CI) 1 year: G1: 15*/15 (100, 100- 100) G2: 94*/97 (97, 90-99) G3: 93*/96 (97, 90-99) 3 years: G1: 15*/15 (100, 100- 100) G2: 86*/97 (89, 80-94) G3: 85*/96 (89, 80-94) 5 years: G1: 15*/15 (100, 100- 100) G2: 80*/97 (82, 72-89) G3: 70*/96 (73, 62-82) 10 years: G1: NR G2: 60*/97 (62, 45-75) G3: 45*/96 (47, 34-59) Graft loss at 5 years: G2 vs. G3: OR (95% CI): 0.57 (0.29 to 1.14)*	Median (1 st quartile, 3 rd quartile) 1 year: G1: 84 (72,100) G2: 68 (54,90) G3: 70 (52,91) 3 years: G1: 82 (71,107) G2: 66 (44,76) G3: 61 (47,80) 5 years: G1: 81 (71,103) G2: 60 (38,76) G3: 56 (43,69) G2 vs. G3:MD (95% CI): 1.89 (-5.06 to 8.83)*	Acute rejection (biopsy confirmed in 80% of cases) < 1 year G1: 2/15 (13%) G2: 39/95 (41%) G3: 41/94 (44%) G2 vs. G3: OR (95% CI): 0.90 (0.51 to 1.60)* Timing and severity: NR	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 0/15 (0%*) G2: 2/97 (2.1%*) G3: 3/96 (3.1%*) G2 vs. G3: OR (95% CI): 0.65 (0.11 to 4.00)*	Timing: NR Overall infections: NR Opportunistic infections G1: 0/15 (0%*) G2: 7/97 (7.2%*) G3: 0/96 (0%*) G2 vs. G3: OR (95% CI): 0.26 (0.06 to 1.12)*	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
	G2 vs. G3: OR (95% CI): 3.10 (0.61 to 15.75)*							
Mincham et al., 2017 ⁽³¹⁾ Retrospective controlled cohort study, Median follow-up: 5.5 years, G1: induction with basiliximab G2: no induction, N=658	Death at median follow- up of 5.5 year: G1: 11/461 (2.4%) G2: 10/197 (5.1%) p=0.072 All-cause mortality: Adjusted HR (95%): 0.72 (0.29 to 1.77); p = 0.471	Graft loss at median follow-up of 5.5 year: G1: 75/461 (16.3%) G2: 53/197 (26.9%) p=0.002 Overall graft loss: adjusted HR 0.89 (95% CI, 0.61-1.31, P = 0.570)	1 year (n=559) G1: 119.5 (103.5) G2: 101.5 (87.3) p=0.210 Adjusted β -coefficient: 4.8 (95% CI, -5.2 to 19.3; P = 0.342) MD (95% CI): 18.00 (2.55 to 33.45)* 5 years: (n=296) G1: mean (SD): 79.4 (50.1) G2: mean (SD): 74.4 (42.2) p=0.178 Adjusted β -coefficient: 2.7 (95% CI, -3.3 to 9.8; P = 0.221)	NR	NR	Median follow-up 5.5 years Serious adverse events: NR Hospitalizations: NR Malignancy: G1: 8/461 (1.7%*) G2: 10/197 (5.1%*) Adjusted HR: 0.59 (95% CI, 0.22-1.57; P = 0.291)	NR	No
Moudgil et al., 2010 ⁽³²⁾ Cross-sectional study, 3 years, Only 1 cohort, N=8438	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Type of induction therapy: None (n=4036), OKT3 (n=722), polyclonal AB (n=2314), IL2-RA (n=1366) Type of initial immunosuppression: TAC (n=1528) vs. CsA (n=6273) Induction therapy: eGFR at 1 month (MD [95% CI]): No Induction vs. anti- IL2RA: -6.0 mL/min/1.73 m ² (-8.6 to -3.5), p<0.001 OKT3 vs. IL-2RA: -6.3 mL/min/1.73 m ² (-9.9 to - 2.7), p<0.001

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
								Polyclonal AB vs. IL-2RA: -3.8 mL/min/1.73 m² (-6.7 to -0.8), p=0.011 eGFR at 3 years (MD [95% CI]): No Induction vs. anti-IL2RA: -1.4 mL/min/1.73 m² (-3.2 to 0.4), p=0.120 OKT3 vs. IL-2RA: -2.3 mL/min/1.73 m² (-4.8 to 0.2), p=0.071 Polyclonal AB vs. IL-2RA: -0.8 mL/min/1.73 m² (-2.9 to 1.2), p=0.406 Initial Immunosuppression: eGFR at 1 month (MD [95% CI]): TAC vs. CsA: +0.4 mL/min/1.73 m² (-2.0 to 2.9), p= 0.729 eGFR at 3 years (MD [95% CI]): TAC vs. CsA: +10.2 mL/min/1.73 m² (8.5 to 11.9), p < 0.001
Ojogho et al., 2005 ⁽³³⁾ Retrospective controlled cohort study, 6 months, G1: Basiliximab G2: no induction, N=41	1 year: G1: 16/16 (100%) G2: 25/25 (100%) Death at 1 year: OR (95% CI): not estimable	1 year G1: 16/16 (100%) G2: 25/25 (100%) Graft loss at 1 year: OR (95% CI): not estimable	eGFR at 6 months: G1: 108.3 (45.8) G2: 110.1 (60) p = 0.663 MD (95% CI): -1.80 (-35.35 to 31.75)*	6 months G1: 4/16 (25%) G2: 4/25 (16%) OR (95% CI): 1.75 (0.37 to 8.30)* Timing: NR Severity: Banff grade 1A G1: 1	NR	NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
				G2: 4 Banff grade 1B G1: 3 G2: 0				
Pape et al., 2002 ⁽³⁴⁾ Non-randomized controlled trial, 36 months, G1: basiliximab G2: no induction, N=77	1 year G1: 48/48 (100%) G2: NR/29	1 year G1: 46*/48 (95%) G2: 27*/29 (93%) Living related donor graft survival at 1 year: G1: 100% G2: 92% Deceased donor graft survival at 1 year: G1: 92% G2: 93% Graft loss at 1 year: OR (95% CI): 0.59 (0.08 to 4.41)*	4-6 weeks: G1: 51 (14) G2: 66 (35) 1 year: G1: 58 (21) G2: 52 (19) MD (95% CI): 6.00 (-3.27 to 15.27)*	During first year G1: 7/48 (15%) G2: NR/NR From day 7 to 2 years: G1: NR/NR G2: 10/29 (34%) Acute rejections in first year of deceased donors: G1: 16% G2: NR/NR Acute rejections in first year of living related donors: G1: 13% G2: NR/NR Timing and severity: All rejections in G1 occurred within 3-14 weeks All rejections in G2 occurred from day 7 to 2 years	NR	1 year Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 0/48 G2: 0/29 OR (95% CI): not estimable	NR	No
Sampaio et al., 2010 ⁽³⁵⁾ Retrospective controlled cohort study, 36 months, G1: IL-2RA G2: ATG G3: no induction, N=2925	1 year Overall: 99% G1: NR G2: NR G3: NR 3 years Overall: 96% G1: NR G2: NR G3: NR	6 months: Overall: NR G1: 1252*/1265 (99%) G2: 1039*/1060 (98%) G3: 582*/600 (97%) 1 year: Overall: NR G1: 1227*/1265 (97%) G2: 1018*/1060 (96%)	NR	NR	NR	NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
		G3: 564*/600 (94%) 3 years: Overall: NR G1: 1088/1265 (86%) G2: 912*/1060 (86%) G3: 510*/600 (85%) 6 months: Adjusted HR (95% CI) G2 vs. G3: 0.62 (0.33 to 1.15) Adjusted HR (95% CI) G1 vs. G3: 0.40 (0.20 to 0.78) 1 year: Adjusted HR (95% CI) G2 vs. G3: 0.72 (0.45 to 1.14) Adjusted HR (95% CI) G1 vs. G3: 0.51 (0.31 to 0.84) 3 years: Adjusted HR (95% CI) G2 vs. G3: 0.84 (0.61 to 1.16) Adjusted HR (95% CI) G1 vs. G3: 0.78 (0.56 to 1.08)						
Sharifian et al., 2014 ⁽³⁶⁾ Retrospective controlled cohort study, 3 years follow-up, G1: IL2-RAs G2: no induction, N=214 eligible, 186 included in analysis	Death at 1 year: G1: 0/36 (0%) G2: 4/150 (2.7*%) OR (95% CI): 0.45 (0.02 to 8.47)*	Graft loss: G1: 3/36 (8.3%) G2: 14/150 (9.3%) OR (95% CI): 0.88 (0.24 to 3.25)*	At time of last visit (time not specified) G1: 65.3 (29.6) G2: 59.7 (31.7) p=0.32 MD (95% CI): 5.60 (-5.39 to 16.59)*	NR	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy:	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
						G1: 0/36 (0%) G2: 0/150 (0%) OR (95% CI): not estimable		
Polyclonal antibodies vs. no induction								
NRSIs								
Baron et al., 2008 ⁽²⁵⁾ Retrospective controlled cohort study, 1 year, G1: ATG G2: Basiliximab G3: No antibody induction, N=88	1 year G1: 12/12 (100%) G2: 29/29 (100%) G3: 47/47 (100%) At 12 months, all patients were alive Death at 1 year: OR (95% CI): not estimable	1 year G1: 91.7% G2: 100% G3: 97.9% Graft loss at 1 year: G1: 1/12 (8.3%*) G2: 0/29 (0.0%*) G3: 1/47 (2.1%*) G1 vs. G3: OR (95% CI): 4.18 (0.24 to 72.21)* G2 vs. G3: OR (95% CI): 0.53 (0.02 to 13.33)* G1 vs. G2 OR (95% CI): 7.70 (0.29 to 202.96)*	At discharge G1: 56.1 (NR) G2: 76.1 (NR) G3: 77.9 (NR) 6 months G1: 51.2 (20.9) G2: 84.6 (46.4) G3: 72.2 (NR) 1 year G1: 42.4 (25.9) G2: 78.3 (27.2) G3: 66 (28.3) G1 vs. G3: MD (95% CI): -23.60 (-40.7 to -6.5)* G2 vs. G3: MD (95% CI): 12.30 (-0.70 to 25.30)* G1 vs. G2: MD (95% CI): -35.90 (54.15 to 17.65)*	1 year G1: 0/12 (0%) G2: 6/29 (20.7%*) G3: 5/47 (10.6%*) G1 vs. G3: OR (95% CI): 0.31 (0.02 to 5.98)* G2 vs. G3: OR (95% CI): 2.19 (0.60 to 7.97)* G1 vs. G2 OR (95% CI): 0.14 (0.01 to 2.78)* 6 months G1: 0/12 (0%) G2: 5/29 (17.2%) G3: 3/47 (6.4%) 6-12 months G1: 0/12 (0%) G2: 1/29 (3.4%) G3: 2/47 (4.3%) Timing and severity: NR	NR	1 year Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 0/12 (0%) G2: 0/29 (0%) G3: 2/47 (4%) G1 vs. G3: OR (95% CI): 0.73 (0.03 to 16.16)* G2 vs. G3: OR (95% CI): 0.31 (0.01 to 6.66)* G1 vs. G2 OR (95% CI): not estimable	NR	No
Mota et al., 2010 ⁽³⁷⁾ Retrospective controlled cohort study, 15 years follow-up (mean follow-up 10.4±5.2 years), G1: ATG G2: no ATG, N=98	Patient survival rate at 1, 5, 10 and 15 years Overall: 99% G1: NR G2: NR	1 year G1: 80*/86 (93%) G2: 10*/12 (83.3%) HR (95% CI): 0.30 (0.04 to 2.52)* 5 years: G1: 77*/86 (89.1%) G2: 8*/12 (66.7%)	NR	NR	NR	Malignancies at 15 years Overall: 1.0% G1: NR G2: NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
		10 years: G1: 68*/86 (79%) G2: 7*/12 (55.6%) 15 years: G1: 54*/86 (62.4%) G2: NR p=0.27						
Puliyanda et al., 2007 ⁽³⁸⁾ Retrospective controlled cohort study, 2 years follow-up, G1: polyclonal AB G2: monoclonal AB G3: no antibody induction N=2942	NR	Graft loss at 2 years: G1+G2: 10.4% G3: 9.5% P=0.33	NR	NR	NR	NR	2 years Overall infections (hospital admission for infections): G1 vs. G3: OR (95% KI): 1.45 (1.17 to 1.79) G2 vs. G3: OR (95% KI): 1.39 (1.15 to 1.67) Opportunistic infections: NR	No
Sampaio et al., 2010 ⁽³⁵⁾ Retrospective controlled cohort study, 36 months, G1: IL-2RA G2: ATG G3: no induction, N=2925	1 year Overall: 99% G1: NR G2: NR G3: NR 3 years Overall: 96% G1: NR G2: NR G3: NR	6 months: Overall: NR G1: 1252*/1265 (99%) G2: 1039*/1060 (98%) G3: 582*/600 (97%) 1 year: Overall: NR G1: 1227*/1265 (97%) G2: 1018*/1060 (96%) G3: 564*/600 (94%) 3 years: Overall: NR G1: 1088/1265 (86%)	NR	NR	NR	NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
		G2: 912*/1060 (86%) G3: 510*/600 (85%) 6 months: Adjusted HR (95% CI) G2 vs. G3: 0.62 (0.33 to 1.15) Adjusted HR (95% CI) G1 vs. G3: 0.40 (0.20 to 0.78) 1 year: Adjusted HR (95% CI) G2 vs. G3: 0.72 (0.45 to 1.14) Adjusted HR (95% CI) G1 vs. G3: 0.51 (0.31 to 0.84) 3 years: Adjusted HR (95% CI) G2 vs. G3: 0.84 (0.61 to 1.16) Adjusted HR (95% CI) G1 vs. G3: 0.78 (0.56 to 1.08)						
Polyclonal antibodies vs. IL-2RA								
NRSIs								
Baron et al., 2008 ⁽²⁵⁾ Retrospective controlled cohort study, 1 year, G1: ATG G2: Basiliximab G3: No antibody induction, N=88	1 year G1: 12/12 (100%) G2: 29/29 (100%) G3: 47/47 (100%) At 12 months, all patients were alive Death at 1 year: OR (95% CI): not estimable	1 year G1: 91.7% G2: 100% G3: 97.9% Graft loss at 1 year: G1: 1/12 (8.3%*) G2: 0/29 (0.0%*) G3: 1/47 (2.1%*)	At discharge G1: 56.1 (NR) G2: 76.1 (NR) G3: 77.9 (NR) 6 months G1: 51.2 (20.9) G2: 84.6 (46.4) G3: 72.2 (NR) 1 year	1 year G1: 0/12 (0%) G2: 6/29 (20.7%*) G3: 5/47 (10.6%*) G1 vs. G3: OR (95% CI): 0.31 (0.02 to 5.98)* G2 vs. G3: OR (95% CI): 2.19 (0.60 to 7.97)* G1 vs. G2 OR (95% CI): 0.14 (0.01 to 2.78)*	NR	1 year Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 0/12 (0%) G2: 0/29 (0%) G3: 2/47 (4%)	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
		G1 vs. G3: OR (95% CI): 4.18 (0.24 to 72.21)* G2 vs. G3: OR (95% CI): 0.53 (0.02 to 13.33)* G1 vs. G2 OR (95% CI): 7.70 (0.29 to 202.96)*	G1: 42.4 (25.9) G2: 78.3 (27.2) G3: 66 (28.3) G1 vs. G3: MD (95% CI): -23.60 (-40.7 to -6.5)* G2 vs. G3: MD (95% CI): 12.30 (-0.70 to 25.30)* G1 vs. G2: MD (95% CI): -35.90 (54.15 to 17.65)*	6 months G1: 0/12 (0%) G2: 5/29 (17.2%) G3: 3/47 (6.4%) 6-12 months G1: 0/12 (0%) G2: 1/29 (3.4%) G3: 2/47 (4.3%) Timing and severity: NR		G1 vs. G3: OR (95% CI): 0.73 (0.03 to 16.16)* G2 vs. G3: OR (95% CI): 0.31 (0.01 to 6.66)* G1 vs. G2 OR (95% CI): not estimable		
Erez et al., 2023 ⁽³⁹⁾ Retrospective controlled cohort study, 5 years, G1: IL-2RA G2: ATG/ALG G3: alemtuzumab, N=830	1 year G1: 260*/260 (100%) G2: 419*/419 (100%) G3: 151*/151 (100%) OR (95% CI): not estimable	1 year: Overall: 815*/830 (98.2%*) G1: 259*/260 (99.6%*) G2: 408*/419 (97.4%*) G3: 148*/151 (98%*) G2 vs. G1: OR (95% CI): 6.98 (0.90 to 54.41)* G3 vs. G1: OR (95% CI): 5.25 (0.54 to 50.93)* G2 vs. G3: OR (95% CI): 1.33 (0.37 to 4.83)* 3 years: Overall: 795*/830 (95.8%*) G1: 258*/260 (99.2%*) G2: 395*/419 (94.3%*) G3: 142*/151 (94%*) 5 years: Overall: 787*/830 (94.8%*) G1: 254*/260 (97.7%*) G2: 392*/419 (93.6%*) G3: 141*/151 (93.4%*)	Median eGFR at 1 year (IQR) Overall: 79 (61-100) G1: 79 (63-102) G2: 75 (59-94) G3: 86 (67-119) G2 vs. G1: MD (95% CI): -5.40 (-9.74 to -1.07)* G3 vs. G1: MD (95% CI): 9.46 (2.30 to 16.62)* G2 vs. G3: MD (95% CI): -14.87 (-21.57 to -8.17)* Median eGFR at 3 years (IQR) Overall: 71 (58-92) G1: 72 (58-90) G2: 69 (56-90) G3: 75 (61-94) Median eGFR at 5 years (IQR) Overall: 69 (53-88) G1: 70 (52-87) G2: 67 (52-88) G3: 72 (55-91)	NR	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: Overall: 7/830 (0.8%) G1: 1/260 (0.4%) G2: 3/419 (0.7%) G3: 3/151 (2.0%) G2 vs. G1: OR (95% CI): 1.87 (0.19 to 18.05)* G3 vs. G1: OR (95% CI): 5.25 (0.54 to 50.93)* G2 vs. G3: OR (95% CI): 0.36 (0.07 to 1.78)*	NR	No
Moudgil et al., 2010 ⁽³²⁾ Cross-sectional study,	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Type of induction therapy: None (n=4036), OKT3

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
3 years, Only 1 cohort, N=8438								(n=722), polyclonal AB (n=2314), IL2-RA (n=1366) Type of initial immunosuppression: TAC (n=1528) vs. CsA (n=6273) Induction therapy: eGFR at 1 month (MD [95% CI]): No Induction vs. anti-IL2RA: -6.0 mL/min/1.73 m² (-8.6 to -3.5), p<0.001 OKT3 vs. IL-2RA: -6.3 mL/min/1.73 m² (-9.9 to -2.7), p<0.001 Polyclonal AB vs. IL-2RA: -3.8 mL/min/1.73 m² (-6.7 to -0.8), p=0.011 eGFR at 3 years (MD [95% CI]): No Induction vs. anti-IL2RA: -1.4 mL/min/1.73 m² (-3.2 to 0.4), p=0.120 OKT3 vs. IL-2RA: -2.3 mL/min/1.73 m² (-4.8 to 0.2), p=0.071 Polyclonal AB vs. IL-2RA: -0.8 mL/min/1.73 m² (-2.9 to 1.2), p=0.406 Initial Immunosuppression: eGFR at 1 month (MD [95% CI]): TAC vs. CsA: +0.4 mL/min/1.73 m² (-2.0 to 2.9), p= 0.729

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
								eGFR at 3 years (MD [95% CI]): TAC vs. CsA: +10.2 mL/min/1.73 m ² (8.5 to 11.9), p < 0.001
Ranch et al., 2024 ⁽⁴⁰⁾ Prospective controlled cohort study, 9 months, G1: Basiliximab G2: rATG, N=61	NR	NR	Baseline Overall: 60.7 G1: NR G2: NR At time of biopsy Overall: 63.4 G1: NR G2: NR After biopsy Overall: 63.1 G1: NR G2: NR Median time to biopsies was 3.2 months for protocol biopsies and 23.6 months for biopsies of cause.	Timing: NR G1: 27/38 (71.1%*) G2: 8/23 (34.8%*) G2 vs. G1: OR (95% CI): 0.22 (0.07 to 0.66)* AMR rejection: Overall: 10 (16.4%) G1: NR G2: NR ACR rejection: Overall: 18 (29.5%) G1: NR G2: NR AMR and ACR rejection: Overall: 7 (11.5%) G1: NR G2: NR Timing and severity: NR	NR	NR	NR	No
Riad et al., 2021a ⁽⁴¹⁾ Retrospective cohort study, Follow-up 10 years, G1: Alemtuzumab G2: r-ATG G3: IL-2RA, N=3111	Patient survival at 5 years: G1: 283*/289 (97.8% CI (95.7-100)) G2: 1175*/1197 (98.2% CI (97.3-99.1)) G3: 1588*/1625 (97.7% CI (96.9-98.5)) Patient survival at 10 years:	Death censored graft survival at 5 years: G1: 258*/289 (89.3% CI (85.1-93.8)) G2: 1069*/1197 (89.3% CI (87.3-91.4)) G3: 1452*/1625 (89.4% CI (87.7-91.4)) Death censored graft survival at 10 years:	Median eGFR at 1 year (IQR) G1: 72.7 (60.6-93.0) G2: 67.9 (55.8-85.1) G3: 69.5 (55.6-86.7) MD (95% CI): G1 vs. G3: 4.92 (1.92 to 7.92)* G2 vs. G1: -5.89 (-8.94 to -2.84)*	NR	NR	1 year Serious adverse events: NR Hospitalization: G1: 138/289 (47.8%*) G2: 682/1197 (57.0%*) G3: 843/1625 (51.9%*)	NR	Discharged with steroid maintenance (n=1854) vs. no steroid maintenance (n=1257) patient survival (steroid Maintenance vs. no steroid maintenance): adjusted HR (95% CI):

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
	G1: 275*/289 (95.1% CI (90.9-99.5)) G2: 1124*/1197 (93.9% CI (91.5-96.4)) G3: 1508*/1625 (92.8% CI (90.9-94.7)) Death (timepoint not reported) G1: 6/289 (2.1%*) G2: 30/1197 (2.5%*) G3: 61/1625 (3.8%*) Adjusted HR (95% CI): G1 vs. G3: 1.130 (0.449 to 2.841) G2 vs. G3: 1.002 (0.629 to 1.595) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.21 (0.50 to 2.94)*	G1: 205*/289 (71% CI (62.7-80.4)) G2: 848*/1197 (70.8% CI (66.8-75.1)) G3: 1175*/1625 (72.3% CI (69.4-75.3)) Graft loss (timepoint not reported) G1: 39/289 (13.5%*) G2: 175/1197 (14.6%*) G3: 275/1625 (16.9%*) Adjusted HR (95% CI): G1 vs. G3: 1.466 (0.998 to 2.153) G2 vs. G3: 1.146 (0.931 to 1.411) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.10 (0.76 to 1.59)*	G2 vs. G3: -0.97 (-2.64 to 0.70)*			OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.45 (1.12 to 1.87)* G1 vs. G3: 0.85 (0.66 to 1.09)* G2 vs. G3: 1.23 (1.06 to 1.43)* Malignancy: G1: 2/289 (0.7%*) G2: 24/1197 (2.0%*) G3: 15/1625 (0.9%*) OR (95% CI): G2 vs. G1: 2.94 (0.69 to 12.49)* G1 vs. G3: 0.75 (0.17 to 3.29)* G2 vs. G3: 2.20 (1.15 to 4.20)*		1.506 (0.908-2.499) Graft survival (death censored graft loss - steroid maintenance vs. no steroid maintenance): adjusted HR (95% CI): 1.279 (1.025-1.596)
Riad et al., 2021b⁽⁴²⁾ Retrospective controlled cohort study, 12months, G1: Alemtuzumab G2: r-ATG G3: IL-2RA, N=4576	Timing: NR G1: 312*/320 G2: 2012*/2091 G3: 2069*/2165 Adjusted HR (95% CI): G1 vs. G3: 1.061 (0.489 to 2.303) G2 vs. G3: 1.033 (0.743 to 1.438) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.53 (0.73 to 3.20)*	Timing: NR G1: 270*/320 G2: 1670*/2091 G3: 1690*/2165 Adjusted HR (95% CI): G1 vs. G3: 1.179 (0.851 to 1.634) G2 vs. G3: 1.099 (0.946 to 1.276) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.36 (0.99 to 1.87)*	Median eGFR at 1 year (IQR) G1: 75.0 (58.3, 96.4) G2: 71.4 (58.0, 87.9) G3: 72.6 (58.2, 90.2) MD (95% CI): G1 vs. G3: 2.93 (-0.34 to 6.19)* G2 vs. G1: -4.16 (-7.41 to -0.91)* G2 vs. G3: -1.23 (-2.62 to 0.15)*	NR	NR	1 year Serious adverse events: NR Hospitalization: G1: 154/320 (48.1%*) G2: 1190/2091 (56.9%*) G3: 1175/2165 (54.3%*) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.42 (1.12 to 1.80)* G1 vs. G3: 0.78 (0.62 to 0.99)* G2 vs. G3: 1.11 (0.99 to 1.26)*	NR	Discharged with steroid maintenance (n=3130) vs. no steroid maintenance (n=1446) Patient survival (steroid maintenance vs. no steroid maintenance): adjusted HR (95% CI): 1.264 (0.858-1.863) Graft survival (death censored graft failure - steroid maintenance vs. no steroid maintenance): adjusted HR (95% CI): 1.120 (0.948-1.322)

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
						Malignancy: G1: 2/320 (0.9%*) G2: 24/2091 (1.1%*) G3: 24/2165 (1.1%*) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.85 (0.43 to 7.85)* G1 vs. G3: 0.56 (0.13 to 2.39)* G2 vs. G3: 1.04 (0.59 to 1.83)*		
Velez et al., 2011 ⁽⁴³⁾ Retrospective controlled cohort study, follow-up 1-48 months, G1: alemtuzumab G2: daclizumab G3: ATG, N=26	1 year G1: 16/16 (100%*) G2: 4*/5 (80%*) G3: 4*/5 (80%*) Death at 1 year: OR (95% CI): G3 vs. G1: 11.00 (0.38 to 318.61)* G1 vs. G2: 0.09 (0.00 to 2.63)* G3 vs. G2: 1.00 (0.05 to 22.18)*	1 year G1: 14/16 (87.5%) G2: 4/5 (80%) G3: 4/5 (80%) Graft loss at 1 year: OR (95% CI): G3 vs. G1: 1.75 (0.12 to 24.65)* G1 vs. G2: 0.57 (0.04 to 8.05)* G3 vs. G2: 1.00 (0.05 to 22.18)*	NR	1 year G1: 3/16 (18.75%) G2: 2/5 (40%) G3: 1/5 (20%) OR (95% CI): G3 vs. G1: 1.08 (0.09 to 13.54)* G1 vs. G2: 0.35 (0.04 to 3.08)* G3 vs. G2: 0.38 (0.02 to 6.35)* Timing and severity: NR	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 0/16 (0%*) G2: 0/5 (0%*) G3: 1/5 (20%*) OR (95% CI): G3 vs. G1: 11.00 (0.38 to 318.61)* G1 vs. G2: not estimable G3 vs. G2: 1.87 (0.19 to 18.05)*	Timing: NR Overall infections: G1: 7/16 (43.7%) G2: 1/5 (20%) G3: 2/5 (40%) OR (95% CI): G3 vs. G1: 0.86 (0.11 to 6.62)* G1 vs. G2: 3.11 (0.28 to 34.42)* G3 vs. G2: 2.67 (0.16 to 45.14)* Opportunistic infections: NR	G1: TAC-AZA-steroids (n=16) G2: TAC-MMF-steroids (n=2) G3: CsA-AZA-steroids (n=6) G4: CsA-MMF-steroids (n=1) Mortality (timing NR) G1: 0/100 (0%) G2: 1/2 (50%) G3: 0/6 (0%) G4: 0/1 (0%) Death: OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 1.29 (0.05 to 35.31)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 27.00 (0.85 to 856.53)* Graft survival at 1 year G1: 16/16 (100%) G2: 1/2 (50%) G3: 2/6 (33.3%) G4: 1*/1 (100%)

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
								Graft loss at 1 year: OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 0.04 (0.00 to 0.54)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 2.25 (0.16 to 31.33)* BPAR at 1 year G1: 2/16 (12.5%) G2: 2/2 (100%) G3: 2/6 (33.3%) G4: 0/1 (0%) OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 0.71 (0.10 to 5.18)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 9.00 (0.65 to 125.32)* Overall infections (timing NR) G1: 5/16 (31.1%) G2: 1/2 (50%) G3: 3/6 (50%) G4: 0/1 (0%) OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 0.67 (0.11 to 3.99)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 0.88 (0.07 to 11.24)*
Alemtuzumab vs. IL-2RA								
NRSIs								

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
Erez et al., 2023 ⁽³⁹⁾ Retrospective controlled cohort study, 5 years, G1: IL-2RA G2: ATG/ALG G3: alemtuzumab, N=830	1 year G1: 260*/260 (100%) G2: 419*/419 (100%) G3: 151*/151 (100%) OR (95% CI): not estimable	1 year: Overall: 815*/830 (98.2%*) G1: 259*/260 (99.6%*) G2: 408*/419 (97.4%*) G3: 148*/151 (98%*) G2 vs. G1: OR (95% CI): 6.98 (0.90 to 54.41)* G3 vs. G1: OR (95% CI): 5.25 (0.54 to 50.93)* G2 vs. G3: OR (95% CI): 1.33 (0.37 to 4.83)* 3 years: Overall: 795*/830 (95.8%*) G1: 258*/260 (99.2%*) G2: 395*/419 (94.3%*) G3: 142*/151 (94%*) 5 years: Overall: 787*/830 (94.8%*) G1: 254*/260 (97.7%*) G2: 392*/419 (93.6%*) G3: 141*/151 (93.4%*)	Median eGFR at 1 year (IQR) Overall: 79 (61-100) G1: 79 (63-102) G2: 75 (59-94) G3: 86 (67-119) G2 vs. G1: MD (95% CI): -5.40 (-9.74 to -1.07)* G3 vs. G1: MD (95% CI): 9.46 (2.30 to 16.62)* G2 vs. G3: MD (95% CI): -14.87 (-21.57 to -8.17)* Median eGFR at 3 years (IQR) Overall: 71 (58-92) G1: 72 (58-90) G2: 69 (56-90) G3: 75 (61-94) Median eGFR at 5 years (IQR) Overall: 69 (53-88) G1: 70 (52-87) G2: 67 (52-88) G3: 72 (55-91)	NR	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: Overall: 7/830 (0.8%) G1: 1/260 (0.4%) G2: 3/419 (0.7%) G3: 3/151 (2.0%) G2 vs. G1: OR (95% CI): 1.87 (0.19 to 18.05)* G3 vs. G1: OR (95% CI): 5.25 (0.54 to 50.93)* G2 vs. G3: OR (95% CI): 0.36 (0.07 to 1.78)*	NR	No
Riad et al., 2021a ⁽⁴¹⁾ Retrospective cohort study, Follow-up 10 years, G1: Alemtuzumab G2: r-ATG G3: IL-2RA, N=3111	Patient survival at 5 years: G1: 283*/289 (97.8% CI (95.7-100)) G2: 1175*/1197 (98.2% CI (97.3-99.1)) G3: 1588*/1625 (97.7% CI (96.9-98.5)) Patient survival at 10 years: G1: 275*/289 (95.1% CI (90.9-99.5)) G2: 1124*/1197 (93.9%	Death censored graft survival at 5 years: G1: 258*/289 (89.3% CI (85.1-93.8)) G2: 1069*/1197 (89.3% CI (87.3-91.4)) G3: 1452*/1625 (89.4% CI (87.7-91.4)) Death censored graft survival at 10 years: G1: 205*/289 (71% CI (62.7-80.4)) G2: 848*/1197 (70.8% CI	Median eGFR at 1 year (IQR) G1: 72.7 (60.6-93.0) G2: 67.9 (55.8-85.1) G3: 69.5 (55.6-86.7) MD (95% CI): G1 vs. G3: 4.92 (1.92 to 7.92)* G2 vs. G1: -5.89 (-8.94 to -2.84)* G2 vs. G3: -0.97 (-2.64 to 0.70)*	NR	NR	1 year Serious adverse events: NR Hospitalization: G1: 138/289 (47.8%*) G2: 682/1197 (57.0%*) G3: 843/1625 (51.9%*) OR (95% CI):	NR	Discharged with steroid maintenance (n=1854) vs. no steroid maintenance (n=1257) patient survival (steroid Maintenance vs. no steroid maintenance): adjusted HR (95% CI): 1.506 (0.908-2.499) Graft survival (death

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
	CI (91.5-96.4)) G3: 1508*/1625 (92.8% CI (90.9-94.7)) Death (timepoint not reported) G1: 6/289 (2.1%*) G2: 30/1197 (2.5%*) G3: 61/1625 (3.8%*) Adjusted HR (95% CI): G1 vs. G3: 1.130 (0.449 to 2.841) G2 vs. G3: 1.002 (0.629 to 1.595) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.21 (0.50 to 2.94)*	(66.8-75.1)) G3: 1175*/1625 (72.3% CI (69.4-75.3)) Graft loss (timepoint not reported) G1: 39/289 (13.5%*) G2: 175/1197 (14.6%*) G3: 275/1625 (16.9%*) Adjusted HR (95% CI): G1 vs. G3: 1.466 (0.998 to 2.153) G2 vs. G3: 1.146 (0.931 to 1.411) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.10 (0.76 to 1.59)*				G2 vs. G1: 1.45 (1.12 to 1.87)* G1 vs. G3: 0.85 (0.66 to 1.09)* G2 vs. G3: 1.23 (1.06 to 1.43)* Malignancy: G1: 2/289 (0.7%*) G2: 24/1197 (2.0%*) G3: 15/1625 (0.9%*) OR (95% CI): G2 vs. G1: 2.94 (0.69 to 12.49)* G1 vs. G3: 0.75 (0.17 to 3.29)* G2 vs. G3: 2.20 (1.15 to 4.20)*		censored graft loss - steroid maintenance vs. no steroid maintenance): adjusted HR (95% CI): 1.279 (1.025-1.596)
Riad et al., 2021b⁽⁴²⁾ Retrospective controlled cohort study, 12months, G1: Alemtuzumab G2: r-ATG G3: IL-2RA, N=4576	Timing: NR G1: 312*/320 G2: 2012*/2091 G3: 2069*/2165 Adjusted HR (95% CI): G1 vs. G3: 1.061 (0.489 to 2.303) G2 vs. G3: 1.033 (0.743 to 1.438) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.53 (0.73 to 3.20)*	Timing: NR G1: 270*/320 G2: 1670*/2091 G3: 1690*/2165 Adjusted HR (95% CI): G1 vs. G3: 1.179 (0.851 to 1.634) G2 vs. G3: 1.099 (0.946 to 1.276) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.36 (0.99 to 1.87)*	Median eGFR at 1 year (IQR) G1: 75.0 (58.3, 96.4) G2: 71.4 (58.0, 87.9) G3: 72.6 (58.2, 90.2) MD (95% CI): G1 vs. G3: 2.93 (-0.34 to 6.19)* G2 vs. G1: -4.16 (-7.41 to -0.91)* G2 vs. G3: -1.23 (-2.62 to 0.15)*	NR	NR	1 year Serious adverse events: NR Hospitalization: G1: 154/320 (48.1%*) G2: 1190/2091 (56.9%*) G3: 1175/2165 (54.3%*) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.42 (1.12 to 1.80)* G1 vs. G3: 0.78 (0.62 to 0.99)* G2 vs. G3: 1.11 (0.99 to 1.26)* Malignancy: G1: 2/320 (0.9%*)	NR	Discharged with steroid maintenance (n=3130) vs. no steroid maintenance (n=1446) Patient survival (steroid maintenance vs. no steroid maintenance): adjusted HR (95% CI): 1.264 (0.858-1.863) Graft survival (death censored graft failure - steroid maintenance vs. no steroid maintenance): adjusted HR (95% CI): 1.120 (0.948-1.322)

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
						G2: 24/2091 (1.1%*) G3: 24/2165 (1.1%*) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.85 (0.43 to 7.85)* G1 vs. G3: 0.56 (0.13 to 2.39)* G2 vs. G3: 1.04 (0.59 to 1.83)*		
Velez et al., 2011 ⁽⁴³⁾ Retrospective controlled cohort study, follow-up 1-48 months, G1: alemtuzumab G2: daclizumab G3: ATG, N=26	1 year G1: 16/16 (100%*) G2: 4*/5 (80%*) G3: 4*/5 (80%*) Death at 1 year: OR (95% CI): G3 vs. G1: 11.00 (0.38 to 318.61)* G1 vs. G2: 0.09 (0.00 to 2.63)* G3 vs. G2: 1.00 (0.05 to 22.18)*	1 year G1: 14/16 (87.5%) G2: 4/5 (80%) G3: 4/5 (80%) Graft loss at 1 year: OR (95% CI): G3 vs. G1: 1.75 (0.12 to 24.65)* G1 vs. G2: 0.57 (0.04 to 8.05)* G3 vs. G2: 1.00 (0.05 to 22.18)*	NR	1 year G1: 3/16 (18.75%) G2: 2/5 (40%) G3: 1/5 (20%) OR (95% CI): G3 vs. G1: 1.08 (0.09 to 13.54)* G1 vs. G2: 0.35 (0.04 to 3.08)* G3 vs. G2: 0.38 (0.02 to 6.35)* Timing and severity: NR	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 0/16 (0%*) G2: 0/5 (0%*) G3: 1/5 (20%*) OR (95% CI): G3 vs. G1: 11.00 (0.38 to 318.61)* G1 vs. G2: not estimable G3 vs. G2: 1.87 (0.19 to 18.05)*	Timing: NR Overall infections: G1: 7/16 (43.7%) G2: 1/5 (20%) G3: 2/5 (40%) OR (95% CI): G3 vs. G1: 0.86 (0.11 to 6.62)* G1 vs. G2: 3.11 (0.28 to 34.42)* G3 vs. G2: 2.67 (0.16 to 45.14)* Opportunistic infections: NR	G1: TAC-AZA-steroids (n=16) G2: TAC-MMF-steroids (n=2) G3: CsA-AZA-steroids (n=6) G4: CsA-MMF-steroids (n=1) Mortality (timing NR) G1: 0/100 (0%) G2: 1/2 (50%) G3: 0/6 (0%) G4: 0/1 (0%) Death: OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 1.29 (0.05 to 35.31)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 27.00 (0.85 to 856.53)* Graft survival at 1 year G1: 16/16 (100%) G2: 1/2 (50%) G3: 2/6 (33.3%) G4: 1*/1 (100%) Graft loss at 1 year: OR (95%CI):

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
								Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 0.04 (0.00 to 0.54)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 2.25 (0.16 to 31.33)* BPAR at 1 year G1: 2/16 (12.5%) G2: 2/2 (100%) G3: 2/6 (33.3%) G4: 0/1 (0%) OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 0.71 (0.10 to 5.18)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 9.00 (0.65 to 125.32)* Overall infections (timing NR) G1: 5/16 (31.1%) G2: 1/2 (50%) G3: 3/6 (50%) G4: 0/1 (0%) OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 0.67 (0.11 to 3.99)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 0.88 (0.07 to 11.24)*
Polyclonal Antibodies vs. alemtuzumab								
NRSIs								
Erez et al., 2023 ⁽³⁹⁾ Retrospective controlled cohort study, 5 years,	1 year G1: 260*/260 (100%) G2: 419*/419 (100%) G3: 151*/151 (100%)	1 year: Overall: 815*/830 (98.2%*) G1: 259*/260 (99.6%*)	Median eGFR at 1 year (IQR) Overall: 79 (61-100) G1: 79 (63-102)	NR	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
G1: IL-2RA G2: ATG/ALG G3: alemtuzumab, N=830	OR (95% CI): not estimable	G2: 408*/419 (97.4%*) G3: 148*/151 (98%*) G2 vs. G1: OR (95% CI): 6.98 (0.90 to 54.41)* G3 vs. G1: OR (95% CI): 5.25 (0.54 to 50.93)* G2 vs. G3: OR (95% CI): 1.33 (0.37 to 4.83)* 3 years: Overall: 795*/830 (95.8%*) G1: 258*/260 (99.2%*) G2: 395*/419 (94.3%*) G3: 142*/151 (94%*) 5 years: Overall: 787*/830 (94.8%*) G1: 254*/260 (97.7%*) G2: 392*/419 (93.6%*) G3: 141*/151 (93.4%*)	G2: 75 (59-94) G3: 86 (67-119) G2 vs. G1: MD (95% CI): -5.40 (-9.74 to -1.07)* G3 vs. G1: MD (95% CI): 9.46 (2.30 to 16.62)* G2 vs. G3: MD (95% CI): -14.87 (-21.57 to -8.17)* Median eGFR at 3 years (IQR) Overall: 71 (58-92) G1: 72 (58-90) G2: 69 (56-90) G3: 75 (61-94) Median eGFR at 5 years (IQR) Overall: 69 (53-88) G1: 70 (52-87) G2: 67 (52-88) G3: 72 (55-91)			Hospitalization: NR Malignancy: Overall: 7/830 (0.8%) G1: 1/260 (0.4%) G2: 3/419 (0.7%) G3: 3/151 (2.0%) G2 vs. G1: OR (95% CI): 1.87 (0.19 to 18.05)* G3 vs. G1: OR (95% CI): 5.25 (0.54 to 50.93)* G2 vs. G3: OR (95% CI): 0.36 (0.07 to 1.78)*		
Puliyanda et al., 2020 ⁽⁴⁴⁾ Prospective controlled cohort study, 1 year follow-up, G1: ATG G2: alemtuzumab, N=36	1 year G1: 13*/13 (100%) G2: 23*/23 (100%) HR (95% CI): not estimable	1 year G1: 13/13 (100%) G2: 23/23 (100%) HR (95% CI): not estimable	Day 30 median (IQR) G1: 54.9 (23.7-182.2) G2: 82.3 (42.8-260.2) Day 90 median (IQR) G1: 81 (37.8-125.3) G2: 85.1 (28.5-166.8) Day 180 median (IQR) G1: 75.5 (37.8-132.7) G2: 89.4 (32.6-153) Day 365 median (IQR) G1: 63.1 (37.8-121.1) G2: 97.2 (20.7-152.8) MD (95% CI): -14.67 (-73.38 to 44.03)	1 year G1: 1/13 (7.7%*) G2: 2/23 (8.7%*) OR (95% CI): 0.88 (0.07 to 10.69)* Time to acute rejection (months) G1: 9.2 months G2: 5 months Severity: NR	NR	NR	1 year Overall infections (admission for infections): G1: 2/13 (15.4%*) G2: 10/23 (43.5%*) OR (95% CI): 0.24 (0.04 to 1.32)* Opportunistic infections: NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
Riad et al., 2021a ⁽⁴¹⁾ Retrospective cohort study, Follow-up 10 years, G1: Alemtuzumab G2: r-ATG G3: IL-2RA, N=3111	Patient survival at 5 years: G1: 283*/289 (97.8% CI (95.7-100)) G2: 1175*/1197 (98.2% CI (97.3-99.1)) G3: 1588*/1625 (97.7% CI (96.9-98.5)) Patient survival at 10 years: G1: 275*/289 (95.1% CI (90.9-99.5)) G2: 1124*/1197 (93.9% CI (91.5-96.4)) G3: 1508*/1625 (92.8% CI (90.9-94.7)) Death (timepoint not reported) G1: 6/289 (2.1%*) G2: 30/1197 (2.5%*) G3: 61/1625 (3.8%*) Adjusted HR (95% CI): G1 vs. G3: 1.130 (0.449 to 2.841) G2 vs. G3: 1.002 (0.629 to 1.595) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.21 (0.50 to 2.94)*	Death censored graft survival at 5 years: G1: 258*/289 (89.3% CI (85.1-93.8)) G2: 1069*/1197 (89.3% CI (87.3-91.4)) G3: 1452*/1625 (89.4% CI (87.7-91.4)) Death censored graft survival at 10 years: G1: 205*/289 (71% CI (62.7-80.4)) G2: 848*/1197 (70.8% CI (66.8-75.1)) G3: 1175*/1625 (72.3% CI (69.4-75.3)) Graft loss (timepoint not reported) G1: 39/289 (13.5%*) G2: 175/1197 (14.6%*) G3: 275/1625 (16.9%*) Adjusted HR (95% CI): G1 vs. G3: 1.466 (0.998 to 2.153) G2 vs. G3: 1.146 (0.931 to 1.411) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.10 (0.76 to 1.59)*	Median eGFR at 1 year (IQR) G1: 72.7 (60.6-93.0) G2: 67.9 (55.8-85.1) G3: 69.5 (55.6-86.7) MD (95% CI): G1 vs. G3: 4.92 (1.92 to 7.92)* G2 vs. G1: -5.89 (-8.94 to -2.84)* G2 vs. G3: -0.97 (-2.64 to 0.70)*	NR	NR	1 year Serious adverse events: NR Hospitalization: G1: 138/289 (47.8%*) G2: 682/1197 (57.0%*) G3: 843/1625 (51.9%*) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.45 (1.12 to 1.87)* G1 vs. G3: 0.85 (0.66 to 1.09)* G2 vs. G3: 1.23 (1.06 to 1.43)* Malignancy: G1: 2/289 (0.7%*) G2: 24/1197 (2.0%*) G3: 15/1625 (0.9%*) OR (95% CI): G2 vs. G1: 2.94 (0.69 to 12.49)* G1 vs. G3: 0.75 (0.17 to 3.29)* G2 vs. G3: 2.20 (1.15 to 4.20)*	NR	Discharged with steroid maintenance (n=1854) vs. no steroid maintenance (n=1257) patient survival (steroid Maintenance vs. no steroid maintenance): adjusted HR (95% CI): 1.506 (0.908-2.499) Graft survival (death censored graft loss - steroid maintenance vs. no steroid maintenance): adjusted HR (95% CI): 1.279 (1.025-1.596)
Riad et al., 2021b ⁽⁴²⁾ Retrospective controlled cohort study, 12months, G1: Alemtuzumab G2: r-ATG G3: IL-2RA, N=4576	Timing: NR G1: 312*/320 G2: 2012*/2091 G3: 2069*/2165 Adjusted HR (95% CI): G1 vs. G3: 1.061 (0.489 to 2.303)	Timing: NR G1: 270*/320 G2: 1670*/2091 G3: 1690*/2165 Adjusted HR (95% CI): G1 vs. G3: 1.179 (0.851 to 1.634)	Median eGFR at 1 year (IQR) G1: 75.0 (58.3, 96.4) G2: 71.4 (58.0, 87.9) G3: 72.6 (58.2, 90.2) MD (95% CI):	NR	NR	1 year Serious adverse events: NR Hospitalization: G1: 154/320 (48.1%*) G2: 1190/2091	NR	Discharged with steroid maintenance (n=3130) vs. no steroid maintenance (n=1446) Patient survival (steroid maintenance vs. no steroid maintenance):

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
	G2 vs. G3: 1.033 (0.743 to 1.438) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.53 (0.73 to 3.20)*	G2 vs. G3: 1.099 (0.946 to 1.276) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.36 (0.99 to 1.87)*	G1 vs. G3: 2.93 (-0.34 to 6.19)* G2 vs. G1: -4.16 (-7.41 to -0.91)* G2 vs. G3: -1.23 (-2.62 to 0.15)*			(56.9%*) G3: 1175/2165 (54.3%*) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.42 (1.12 to 1.80)* G1 vs. G3: 0.78 (0.62 to 0.99)* G2 vs. G3: 1.11 (0.99 to 1.26)* Malignancy: G1: 2/320 (0.9%*) G2: 24/2091 (1.1%*) G3: 24/2165 (1.1%*) OR (95% CI): G2 vs. G1: 1.85 (0.43 to 7.85)* G1 vs. G3: 0.56 (0.13 to 2.39)* G2 vs. G3: 1.04 (0.59 to 1.83)*		maintenance): adjusted HR (95% CI): 1.264 (0.858-1.863) Graft survival (death censored graft failure - steroid maintenance vs. no steroid maintenance): adjusted HR (95% CI): 1.120 (0.948-1.322)
Velez et al., 2011 ⁽⁴³⁾ Retrospective controlled cohort study, follow-up 1-48 months, G1: alemtuzumab G2: daclizumab G3: ATG, N=26	1 year G1: 16/16 (100%*) G2: 4*/5 (80%*) G3: 4*/5 (80%*) Death at 1 year: OR (95% CI): G3 vs. G1: 11.00 (0.38 to 318.61)* G1 vs. G2: 0.09 (0.00 to 2.63)* G3 vs. G2: 1.00 (0.05 to 22.18)*	1 year G1: 14/16 (87.5%) G2: 4/5 (80%) G3: 4/5 (80%) Graft loss at 1 year: OR (95% CI): G3 vs. G1: 1.75 (0.12 to 24.65)* G1 vs. G2: 0.57 (0.04 to 8.05)* G3 vs. G2: 1.00 (0.05 to 22.18)*	NR	1 year G1: 3/16 (18.75%) G2: 2/5 (40%) G3: 1/5 (20%) OR (95% CI): G3 vs. G1: 1.08 (0.09 to 13.54)* G1 vs. G2: 0.35 (0.04 to 3.08)* G3 vs. G2: 0.38 (0.02 to 6.35)* Timing and severity: NR	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 0/16 (0%*) G2: 0/5 (0%*) G3: 1/5 (20%*) OR (95% CI): G3 vs. G1: 11.00 (0.38 to 318.61)* G1 vs. G2: not estimable	Timing: NR Overall infections: G1: 7/16 (43.7%) G2: 1/5 (20%) G3: 2/5 (40%) OR (95% CI): G3 vs. G1: 0.86 (0.11 to 6.62)* G1 vs. G2: 3.11 (0.28 to 34.42)*	G1: TAC-AZA-steroids (n=16) G2: TAC-MMF-steroids (n=2) G3: CsA-AZA-steroids (n=6) G4: CsA-MMF-steroids (n=1) Mortality (timing NR) G1: 0/100 (0%) G2: 1/2 (50%) G3: 0/6 (0%) G4: 0/1 (0%) Death: OR (95%CI):

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
						G3 vs. G2: 1.87 (0.19 to 18.05)*	G3 vs. G2: 2.67 (0.16 to 45.14)* Opportunistic infections: NR	Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 1.29 (0.05 to 35.31)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 27.00 (0.85 to 856.53)* Graft survival at 1 year G1: 16/16 (100%) G2: 1/2 (50%) G3: 2/6 (33.3%) G4: 1*/1 (100%) Graft loss at 1 year: OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 0.04 (0.00 to 0.54)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 2.25 (0.16 to 31.33)* BPAR at 1 year G1: 2/16 (12.5%) G2: 2/2 (100%) G3: 2/6 (33.3%) G4: 0/1 (0%) OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 0.71 (0.10 to 5.18)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 9.00 (0.65 to 125.32)* Overall infections (timing NR) G1: 5/16 (31.1%) G2: 1/2 (50%)

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
								G3: 3/6 (50%) G4: 0/1 (0%) OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 0.67 (0.11 to 3.99)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 0.88 (0.07 to 11.24)*
Eculizumab and alemtuzumab vs. alemtuzumab alone								
RCTs								
Kaabak et al., 2018 ⁽⁴⁵⁾ Open Label RCT, 36 months, G1: eculizumab G2: control group, N=57	3 years G1: 28/29 (96.6%*) G2: 28/28 (100%*) Death at 3 years: OR (95% CI): 3.00 (0.12 to 76.79)* Kaplan-Meier actuarial 3-year patient survival G1: 97% G2: 100% p = NR	3 years G1: 25*/29 (86.2%*) G2: 27*/28 (96.4%*) OR (95% CI): 4.32 (0.45 to 41.31)* Kaplan-Meier actuarial graft survival at 1 year G1: 83% G2: 100% Kaplan-Meier actuarial graft survival at 3 years G1: 83% G2: 96% p = ns	eGFR modified Schwartz at day 1: Overall: NR G1: 82 (55) G2: 49 (21) eGFR modified Schwartz at day 2: Overall: NR G1: 117 (66) G2: 71 (31) eGFR modified Schwartz at last follow-up: Overall: NR G1: 112 (30) G2: 101 (28) MD (95% CI): 11.00 (-4.40 to 26.40)*	G1: 2/29 (7%) G2: 5/28 (18%) OR (95% CI): 0.34 (0.06 to 1.93)* Timing: Eculizumab group: 1x subclinical rejection at day 362 1x clinical rejection at day 93 Control group: 2x subclinical rejection at days 373 and 445 3x clinical rejection at days 233, 246 (with graft loss on day 907), and 272 Severity: "The degree of rejection according to Banff 97 score was between borderline and 1A."	NR	NR	NR	No
OKT3 vs. CsA								
RCTs								

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
Benfield et al., 2005 ⁽⁴⁶⁾ Open Label RCT, 48 months, G1: OKT3 induction G2: CsA induction, N=287	Death at 4 years G1: 8/147 (5.4%*) G2: 4/140 (2.9%*) p=0.27 HR (95% CI): 1.89 (0.61 to 5.86)*	Graft loss at 4 years G1: 39/147 (27%) G2: 27/140 (19%) p=0.154 HR (95% CI): 1.42 (0.88 to 2.30)* One year graft survival G1: 89.1 (3% s.e.) G2: 89.2 (3% s.e.) p=0.19 Multivariate analysis: adjusted RR (95% CI): 1.4 (0.8-2.2); p=0.22	NR	Over 4 years G1: 74/147 (50.3%*) G2: 68/140 (48.6%*) OR (95% CI): 1.07 (0.68 to 1.71) Timing: time to first rejection was shorter for patients receiving OKT3 induction Severity: NR	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: G1: 129/147 (87.8%*) G2: 125/140 (89.3%*) OR (95% CI): 0.86 (0.42 to 1.78) Malignancy: G1: 5/147 (3.4%*) G2: 3/140 (2.1%*) OR (95% CI): 1.61 (0.38 to 6.86)	NR	Age (0-11.9, 12-18 years Children under 6 years of age treated with OKT3 had a nominally inferior graft survival (p = 0.05, unadjusted for multiple comparisons)
OKT3 vs. IL-2RA								
NRSIs								
Moudgil et al., 2010 ⁽³²⁾ Cross-sectional study, 3 years, Only 1 cohort, N=8438	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Type of induction therapy: None (n=4036), OKT3 (n=722), polyclonal AB (n=2314), IL2-RA (n=1366) Type of initial immunosuppression: TAC (n=1528) vs. CsA (n=6273) Induction therapy: eGFR at 1 month (MD [95% CI]): No Induction vs. anti- IL2RA: -6.0 mL/min/1.73 m ² (-8.6 to -3.5), p<0.001 OKT3 vs. IL-2RA: -6.3 mL/min/1.73 m ² (-9.9 to - 2.7), p<0.001 Polyclonal AB vs. IL-2RA: -

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
								3.8 mL/min/1.73 m² (-6.7 to -0.8), p=0.011 eGFR at 3 years (MD [95% CI]): No Induction vs. anti-IL2RA: -1.4 mL/min/1.73 m² (-3.2 to 0.4), p=0.120 OKT3 vs. IL-2RA: -2.3 mL/min/1.73 m² (-4.8 to 0.2), p=0.071 Polyclonal AB vs. IL-2RA: -0.8 mL/min/1.73 m² (-2.9 to 1.2), p=0.406 Initial Immunosuppression: eGFR at 1 month (MD [95% CI]): TAC vs. CsA: +0.4 mL/min/1.73 m² (-2.0 to 2.9), p= 0.729 eGFR at 3 years (MD [95% CI]): TAC vs. CsA: +10.2 mL/min/1.73 m² (8.5 to 11.9), p < 0.001
Different induction regimens vs. no induction								
NRSIs								
Bunchman et al., 2001 ⁽⁴⁷⁾ Prospective controlled cohort study, 12 months, G1: induction therapy G2: no induction therapy, N=100	NR	Graft loss at 1 year Overall: 5/100 (5%*) G1: 2/73 (2.7%*) G2: 3/27 (11.1%*) OR (95% CI): 0.23 (0.04 to 1.43)* Comment: unclear if	NR	3 years G1: 19/73 (26.0%*) G2: 11/27 (40.7%*) p=0.21 OR (95% CI): 0.51 (0.20 to 1.30)* Timing and severity: Banff grade at 3 years	NR	NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
Höcker et al., 2005 ⁽⁴⁸⁾ follow-up report, 3 years		over all 12 months or just months 6-12		Overall: 30/100 (30%) Borderline: 7/100 (7%) Grade I: 14/100 (14%) Grade II A: 6/100 (6%) Grade II B: 2/100 (2%) Grade III: 1/100 (1%) G1: NR G2: NR 6 months: (2 were presumptive rejections) G1: 15/73 (20.5%*) G2: 10/27 (37.0%*) p=0.11				
Martinez-Mier et al., 2019 ⁽⁴⁹⁾ Retrospective controlled cohort study with a historical control cohort, NR, G1: induction therapy G2: no induction therapy, N=99	10 years G1: 47*/47 (100%) G2: 47*/52 (89.6%) p=0.09 HR (95% CI): 0.22 (0.04 to 1.27)*	5 years G1: 35*/47 (74.8%) G2: 35*/52 (68%) p=0.5 HR (95% CI): 0.78 (0.38 to 1.61)*	eGFR at 1 year Overall: 76.4 (25.6) G1: NR G2: NR	NR	NR	NR	NR	no
Mohapatra et al., 2021 ⁽⁵⁰⁾ Retrospective controlled cohort study with a historical control cohort, Median duration of follow-up: 56.5 months (range 0-206 months), G1: induction therapy G2: no induction, N=139	10 years: G1: 84.0% G2: 91.4% p= 0.739 Death at median follow- up 56.5 months: G1: 4/48 (8.3%) G2: 12/91 (13.2%) HR (95% CI): 0.84 (0.30 to 2.35)*	Death censored graft survival at 10 years: G1: 90.0% G2: 81.3% p=0.365 Graft loss at median follow-up 56.5 months G1: 3/48 (6.3%) G2: 22/91 (24.2%) HR (95% CI): 0.68 (0.30 to 1.56)*	NR	1 year G1: 12/48 (25%) G2: 13/91 (14.3%) OR (95% CI): 2.00 (0.83 to 4.81)* <3 months overall: 18 (12.9%) G1: 8 (16.7%) G2: 10 (11%) 3-6 months overall: 0 G1: 0 G2: 0	NR	NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
				6-12 months overall: 7 (5%) G1: 4 (8.3%) G2: 3 (3.3%) >1 year overall: 14 (10.1%) G1: 1 (2.1%) G2: 13 (14.3%) Timing: Median time to occurrence: 240 days Severity: NR				
Ojogho et al., 2002 ⁽⁵¹⁾ Retrospective controlled cohort study with a historical control cohort, M inimum follow-up of 12 months, G1: MMF without induction therapy G2: AZA with induction therapy, N=73	1 year G1: 43/43 (100%*) G2: 30/30 (100%*) p=0.999 HR (95% CI): not estimable	1 year G1: 42/43 (97.7%*) G2: 27/30 (90.0%*) p=0.299 G2 vs. G1: HR (95% CI): 2.87 (0.39 to 21.06)	NR	6 months G1: 6/43 (14.0%*) G2: 11/30 36.7%*) p=0.024 OR (95% CI): 0.28 (0.09 to 0.87)* Timing and severity: NR	NR	Timepoint: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 1/43 G2: 0/30 p=0.999 G2 vs. G1: OR (95% CI): 0.46 (0.02 to 11.79)*	NR	No

Abbreviations: ACR: acute cellular rejection, ALG: anti-lymphocyte globulin, AMR: antibody mediated rejection, ATG: anti-thymocyte globulin, BPAR: biopsy proven acute rejection, CI: confidence interval, CNI: calcineurin inhibitor, CsA: cyclosporine A, eGFR: estimated glomerular filtration rate, EVR: Everolimus, FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, G: group, h: hour, HR: hazard ratio, IL-2RA: Interleukin 2 receptor antibody, IQR: interquartile range, IS: immunosuppression, ITT: intention to treat, IVIG: intravenous immunoglobulin, KQ: key question, m: meter, mAb: monoclonal antibody, MMF: mycophenolate mofetil, N/n: number of participants, noIND: no induction, NR: not reported, OR: odds ratio, PTLD: post-transplant lymphoproliferative disorder, r-ATG: rabbit anti-thymocyte globulin, RCT: randomized controlled trial, RR: risk ratio, s.e.: standard error, SD: standard deviation, SRL, TAC: tacrolimus, vs.: versus; values marked with * were self-calculated

7.12.2 KQ1: Initial immunosuppressive regimen: maintenance therapy

Table S 14: Results for KQ1 (maintenance therapy)

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
TAC vs. CsA								
RCTs								
Trompeter et al., 2002⁽⁵²⁾ Open Label RCT, 6 months, follow-up 1 year, G1: TAC G2: CsA, N=204 Filler et al., 2002⁽⁵³⁾ follow-up 2 years, Filler et al., 2005⁽⁵⁴⁾ follow-up 4 years,	Kaplan-Meier estimates 6 months G1: 97.0% G2: 96.8% p=0.738 2 years⁽⁵³⁾ G1: 97.1% G2: 95.4% p=0.882 4 years⁽⁵⁴⁾ G1: 94% G2: 92% p=0.8595 Death at 6 months: G1: 3/105 (2.9%*) G2: 3/99 (3.0%*) HR (95% CI): 0.76 (0.15 to 3.77)* Death at 2 years: G1: 3/105 (2.9%*) G2: 4/99 (4.0%*) HR (95% CI): 0.89 (0.20 to 3.93)* Death at 4 years: G1: 5/105 (4.8%*) G2: 4/99 (4.0%*) HR (95% CI): 1.12 (0.30 to 4.16)*	Kaplan-Meier estimates 6 months G1: 92.2% G2: 86.0% p=0.076 1 year⁽⁵³⁾ G1: 90.3% G2: 81.7% p=0.06 2 years⁽⁵³⁾ G1: 90.3% G2: 79.6% p=0.037 4 years⁽⁵⁴⁾ G1: 86% G2: 69% p=0.0479 Graft loss at 6 months G1: 8/105 (7.6%*) G2: 15/93 (16.1%*) HR (95% CI): 0.48 (0.21 to 1.08)* Graft loss at 2 years G1: 10/105 (9.5%*) G2: 19/99 (19.2%*) HR (95% CI): 0.46 (0.22 to 0.95)* Graft loss at 4 years G1: 11/105 (10.5%*) G2: 20/93 (21.5%*)	6 months G1: 66.5 (19.9) G2: 61.2 (15.8) MD (95% CI): 5.30 (0.35 to 10.25)* 1 year G1: 62.5 (20.1) G2: 56.4 (20.8) 2 years⁽⁵³⁾ G1: 64.9 (19.8) G2: 51.7 (20.3) MD (95% CI): 13.20 (7.66 to 18.74)* 3 years⁽⁵⁴⁾ G1 (n=81): 66.7 (26.4) G2 (n=53): 53.0 (23.3) 4 years⁽⁵⁴⁾ G1 (n=51): 71.5 (22.9) G2 (n=44): 53.0 (21.6) MD (95% CI): 18.50 (12.36 to 24.64)*	6 months G1: 17/94 (18.1%*) G2: 37/86 (43.0%*) p=0.001 OR (95% CI): 0.32 (0.17 to 0.63)* Timing and severity: NR	NR	6 months Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 2/103 (1.9%*) G2: 2/93 (2.2%*) OR (95% CI): 0.94 (0.13 to 6.82)* 4 years⁽⁵⁴⁾ Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 3/103 (2.9%*) G2: 3/93 (3.2%*) OR (95% CI): 0.94 (0.19 to 4.78)*	6 months Overall infections: G1: 71*/103 (68.9%*) G2: 60*/93 (64.5%*) OR (95% CI): 1.36 (0.76 to 2.41)* Opportunistic infections: NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
		HR (95% CI): 0.49 (0.24 to 0.99)*						
NRSIs								
Aoun et al., 2013 ⁽⁵⁵⁾ Prospective controlled cohort study, 1 year follow-up, G1: TAC G2: CsA, N=36	NR	NR	NR	6 months G1: 0/10 (0%*) G2: 9/26 (34.6%*) OR (95% CI): 0.09 (0.00 to 1.67)* Between 9-12 months G1: 0/10 (0%*) G2: 2/26 (7.7%*) Timing: NR Severity: at 6 months: Banff grade II G1: 0/10 (0%) G2: 5/26 (19.2%*) Note: borderline rejections included	NR	NR	NR	No
Höcker et al., 2011 ⁽⁵⁶⁾ Subgroup-analysis of an RCT (double-blinded), 12 months, G1: TAC G2: CsA, N=62 Companion studies: van Gelder et al., 2008 ⁽⁵⁷⁾ (not included: doesn't report children separately), Van Gelder et al., 2010 ⁽⁵⁸⁾ (not included),	1 year G1: 39/40 (97.5%) [CI 86.8–99.9] G2: 22/22 (100.0%) [CI 84.6–100] Death at 1 year: OR (95% CI): 1.71 (0.07 to 43.73)*	1 year G1: 35/40 (87.5%) [CI 73.2–95.8] G2: 21/22 (95.5%) [CI 77.2–99.9] Graft loss at 1 year: OR (95% CI): 3.00 (0.33 to 27.46)*	NR	1 year G1: 4/40 (10.0%) G2: 4/22 (18.2%) OR (95% CI): 0.50 (0.11 to 2.23)* Timing: NR Severity: Mild: G1: 1/40 (2.5%*) G2: 3/22 (13.6%*) Moderate: G1: 2/40 (5%*) G2: 1/22 (4.5%*) Severe:	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 0/40 (0%) G2: 0/22 (0%) OR (95% CI): not estimable	Timing: NR Overall infections: NR Opportunistic infections: Overall: 21/62 (33.9%) [CI 22.3–47.0] G1: NR G2: NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
van Schaik et al., 2009 (59) (not included)				G1: 1/40 (2.5%*) G2: 0/22 (0.0%*)				
Kizilbash et al., 2017 ⁽⁶⁰⁾ Retrospective controlled cohort study, 12 months follow-up, G1: TAC G2: CsA, N=96	1 year G1: 38*/38 (100%) G2: 57*/58 (98%) p=0.42 Mortality at 1 year: HR (95% CI): 0.19 (0.00 to 10.58)*	1 year G1: 36*/38 (95%) G2: 56*/58 (97%) p=0.65 Graft loss at 1 year: HR (95% CI): 1.59 (0.21 to 11.80)*	NR	NR	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 1/38 (2.6%*) G2: 0/58 OR (95% CI): 4.68 (0.19 to 117.93)*	NR	No
Lancia et al., 2018 ⁽⁶¹⁾ Retrospective controlled cohort study, mean follow-up 2.6 ± 0.7 years, G1: TAC G2: CsA, N=125	NR	NR	NR	NR	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 5/91 (5.5%*) G2: 1/34 (2.9%*) OR (95% CI): 1.92 (0.22 to 17.04)*	NR	
Moudgil et al., 2010 ⁽³²⁾ Cross-sectional study, 3 years, Only 1 cohort, N=8438	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Type of induction therapy: None (n=4036), OKT3 (n=722), polyclonal AB (n=2314), IL2-RA (n=1366) Type of initial immunosuppression: TAC (n=1528) vs. CsA (n=6273) Induction therapy: eGFR at 1 month (MD [95% CI]): No Induction vs. anti-

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
								IL2RA: -6.0 mL/min/1.73 m² (-8.6 to -3.5), p<0.001 OKT3 vs. IL-2RA: -6.3 mL/min/1.73 m² (-9.9 to -2.7), p<0.001 Polyclonal AB vs. IL-2RA: -3.8 mL/min/1.73 m² (-6.7 to -0.8), p=0.011 eGFR at 3 years (MD [95% CI]): No Induction vs. anti-IL2RA: -1.4 mL/min/1.73 m² (-3.2 to 0.4), p=0.120 OKT3 vs. IL-2RA: -2.3 mL/min/1.73 m² (-4.8 to 0.2), p=0.071 Polyclonal AB vs. IL-2RA: -0.8 mL/min/1.73 m² (-2.9 to 1.2), p=0.406 Initial Immunosuppression: eGFR at 1 month (MD [95% CI]): TAC vs. CsA: +0.4 mL/min/1.73 m² (-2.0 to 2.9), p= 0.729 eGFR at 3 years (MD [95% CI]): TAC vs. CsA: +10.2 mL/min/1.73 m² (8.5 to 11.9), p < 0.001
Neu et al., 2003 ⁽⁶²⁾ Retrospective controlled cohort study, 24 months, G1: TAC	Death (timepoint NR): G1: 4/220 (1.8%) G2: 4/766 (0.5%) Mortality at 1 year	Graft loss (timepoint NR): G1: 18/220 (8.0%) G2: 55/766 (7.2%) Graft survival rates at 1	1 year: G1: 89.1 (39.2*) G2: 78.6 (29.6*) p<0.0001 MD (95% CI): 10.50 (4.91 to 16.90)*	NR	NR	1 year Serious adverse events: NR Hospitalization: NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
G2: CsA, N=986	Adjusted RR (95% CI): 3.76 (0.895-15.812)	year: G1: 96.8% (SE 1.3%) G2: 97.9% (SE 0.5%) p=0.607 Graft survival at 2 years: G1: 91.4% (SE 2.3%) G2: 95.1% (SE 0.8%) p=0.151 Risk of graft failure at 1 year: CsA vs. TAC: Adjusted RR (95% CI): 0.988 (0.64-1.928) TAC vs. CsA: HR (95% CI): 1.29 (0.48 to 3.45)* Risk of graft failure at 2 years: CsA vs. TAC: aRR (95% CI): 0.702 (0.461-1.762)	2 years: G1: 96.7 (29.2*) G2: 73.2 (29.3*) p<0.0001			Malignancy: G1: 3/220 (1.4%*) G2: 15/766 (2.0%*) Adjusted RR (95% CI): 0.97 (0.192-2.613)		
Velez et al., 2011 ⁽⁴³⁾ Retrospective controlled cohort study, follow-up 1-48 months, G1: alemtuzumab G2: daclizumab G3: ATG, N=26	1 year G1: 16/16 (100%*) G2: 4*/5 (80%*) G3: 4*/5 (80%*) Death at 1 year: OR (95% CI): G3 vs. G1: 11.00 (0.38 to 318.61)* G1 vs. G2: 0.09 (0.00 to 2.63)* G3 vs. G2: 1.00 (0.05 to 22.18)*	1 year G1: 14/16 (87.5%) G2: 4/5 (80%) G3: 4/5 (80%) Graft loss at 1 year: OR (95% CI): G3 vs. G1: 1.75 (0.12 to 24.65)* G1 vs. G2: 0.57 (0.04 to 8.05)* G3 vs. G2: 1.00 (0.05 to 22.18)*	NR	1 year G1: 3/16 (18.75%) G2: 2/5 (40%) G3: 1/5 (20%) OR (95% CI): G3 vs. G1: 1.08 (0.09 to 13.54)* G1 vs. G2: 0.35 (0.04 to 3.08)* G3 vs. G2: 0.38 (0.02 to 6.35)* Timing and severity: NR	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 0/16 (0%*) G2: 0/5 (0%*) G3: 1/5 (20%*) OR (95% CI): G3 vs. G1: 11.00 (0.38 to 318.61)* G1 vs. G2: not estimable G3 vs. G2: 1.87 (0.19 to 18.05)*	Timing: NR Overall infections: G1: 7/16 (43.7%) G2: 1/5 (20%) G3: 2/5 (40%) OR (95% CI): G3 vs. G1: 0.86 (0.11 to 6.62)* G1 vs. G2: 3.11 (0.28 to 34.42)* G3 vs. G2: 2.67 (0.16 to 45.14)*	G1: TAC-AZA-steroids (n=16) G2: TAC-MMF-steroids (n=2) G3: CsA-AZA-steroids (n=6) G4: CsA-MMF-steroids (n=1) Mortality (timing NR) G1: 0/100 (0%) G2: 1/2 (50%) G3: 0/6 (0%) G4: 0/1 (0%) Death: OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 1.29 (0.05 to 35.31)*

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
							Opportunistic infections: NR	MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 27.00 (0.85 to 856.53)* Graft survival at 1 year G1: 16/16 (100%) G2: 1/2 (50%) G3: 2/6 (33.3%) G4: 1*/1 (100%) Graft loss at 1 year: OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 0.04 (0.00 to 0.54)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 2.25 (0.16 to 31.33)* BPAR at 1 year G1: 2/16 (12.5%) G2: 2/2 (100%) G3: 2/6 (33.3%) G4: 0/1 (0%) OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 0.71 (0.10 to 5.18)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 9.00 (0.65 to 125.32)* Overall infections (timing NR) G1: 5/16 (31.1%) G2: 1/2 (50%) G3: 3/6 (50%) G4: 0/1 (0%) OR (95%CI):

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
								Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 0.67 (0.11 to 3.99)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 0.88 (0.07 to 11.24)*
MMF vs. AZA								
NRSIs								
Almasi-Hashiani et al., 2012 ⁽⁶³⁾ Retrospective controlled cohort study, 120 months (10 years), G1: MMF G2: AZA G3: AZA and MMF, N=164	NR	1 year graft survival rate: G1: 74*/76 (97.2%) G2: 78*/80 (97.44%) G3: 1*/1 (100%) 3 year graft survival rate: G1: 66*/76 (86.8%) G2: 74*/80 (92.1%) G3: 1*/1 (100%) 5 year graft survival rate: G1: 60*/76 (79.43%) G2: 68*/80 (84.72%) G3: NR 7 year graft survival rate: G1: 38*/76 (49.43%) G2: 63*/80 (78.65%) G3: NR 10 year graft survival rate: G1: NR G2: 63*/80 (78.65%) G3: NR p=0.8 G1 vs. G2: Graft loss at 1 year:	NR	NR	NR	NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
		OR (95% CI): 1.05 (0.14 to 7.68)* Graft loss at 3 years: OR (95% CI): 1.87 (0.64 to 5.42)* Graft loss at 5 years: OR (95% CI): 1.51 (0.66 to 3.45)* Graft loss at 7 years: OR (95% CI): 3.71 (1.84 to 7.46)*						
Cransberg et al., 2005 ⁽⁶⁴⁾ Retrospective controlled cohort study with a historical control cohort, Mean follow-up 20 months, all patients follow-up at least 1 year, G1: MMF G2: AZA, N=303	1 year G1: 96*/96 (100%) G2: 200*/207 (96%) p=0.07 Mortality at 1 year: HR (95% CI): 0.23 (0.05 to 1.13)*	1 year G1: 88*/96 (92%) G2: 151*/207 (73%) p<0.0001 Adjusted RR (95% CI); 0.33 (NR) p=0.003	G1: 63 (NR) G2: 63 (NR) MD (95% CI): not estimable	1 year: G1: 21/96 (21.9%*) G2: 118/207 (57.0%*) OR (95% CI): 0.21 (0.12 to 0.37)*	NR	2 years Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 1/96 (1.0%*) G2: 1/207 (0.5%*) OR (95% CI): 2.17 (0.13 to 35.04)*	NR	no
Garcia et al., 2002 ⁽⁶⁵⁾ Retrospective controlled cohort study with a historical control cohort, G1: TAC, AZA, and prednisone G2: CsA, MMF, and prednisone, N=24	Timing: NR G1: 12*/12 (100%) G2: 12*/12 (100%) OR (95% CI): not estimable	Timing: NR G1: 12*/12 (100%*) G2: 11*/12 (91.7%*) OR (95% CI): 0.31 (0.01 to 8.31)*	NR	3 months G1: 1/12 (8.3%*) G2: 2/12 (16.7%*) OR (95% CI): 2.20 (0.17 to 28.14)* Timing: NR Severity: Banff grade IA G1: 0/12 (0%) G2: 2/12 (16.7%*) Banff grade III G1: 1/12 (8.3%*) G2: 0/12 (0%)	NR	NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
Ojogho et al., 2002 ⁽⁵¹⁾ Retrospective controlled cohort study with a historical control cohort, Minimum follow-up of 12 months, G1: MMF without induction therapy G2: AZA with induction therapy, N=73	1 year G1: 43/43 (100%*) G2: 30/30 (100%*) p=0.999 HR (95% CI): not estimable	1 year G1: 42/43 (97.7%*) G2: 27/30 (90.0%*) p=0.299 G2 vs. G1: HR (95% CI): 2.87 (0.39 to 21.06)	NR	6 months G1: 6/43 (14.0%*) G2: 11/30 (36.7%*) p=0.024 OR (95% CI): 0.28 (0.09 to 0.87)* Timing and severity: NR	NR	Timepoint: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 1/43 G2: 0/30 p=0.999 G2 vs. G1: OR (95% CI): 0.46 (0.02 to 11.79)*	NR	No
Otukesh et al., 2005 ⁽⁶⁶⁾ Retrospective controlled cohort study, 84 months, G1: MMF G2: AZA, N=216	NR	Graft survival at 1 year post-transplant: G1: 100% G2: 100% Graft survival at 3 years post-transplant: G1: 92.5% G2: 75% Graft survival at 5 years post-transplant: G1: 80% G2: 50% Graft survival at 7 years post-transplant: G1: 70% G2: 19% p=0.0001 Graft failure (timing NR) G1: 10/100 (10%) G2: 60/116 (52%) p<0.001	NR	NR	NR	NR	NR	Subgroup analysis of the MMF/AZA groups according to time of MMF initiation after transplantation: Immediate initiation G1: 29 G2: 35 Graft loss (timing NR) G1: 1/29 (3%) G2: 20*/35 (57%) p<0.05 OR (95% CI): 0.03 (0.00 to 0.22)* Graft survival at 1 year G1: 27*/29 (94%) G2: 27*/35 (77.6%) p<0.05 Graft survival at 3 years: G1: 27*/29 (92.8%) G2: 21*/35 (60%) p<0.05

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
		Comment: MMF initiation not always at time of transplantation CAVE: Numbers for graft survival for whole population and for subgroups don't coincide!						
Staskewitz et al., 2001⁽⁶⁷⁾ Prospective open label historically controlled cohort study, Follow-up: at least 6 months, G1: MMF G2: AZA, N=119 Jungraithmayr et al., 2003⁽⁶⁹⁾ 3 years, N=140 Jungraithmayr et al., 2007⁽⁶⁸⁾ 5 years, N=140	1 year G1: 100% G2: 94.4%* 3 years⁽⁶⁹⁾ G1: 98.8% G2: 94.4% p=ns 5 years⁽⁶⁸⁾ G1: 98.8% G2: 94.4% p=ns Death within 3 years⁽⁶⁹⁾ G1: 1/86 (1.2%*) G2: 3/54 (5.6%*) OR (95% CI): 0.20 (0.02 to 1.97)* Death within 5 years⁽⁶⁸⁾: G1: 1/86 (1.2%*) G2: 3/54 (5.6%*) OR (95% CI): 0.20 (0.02 to 1.97)*	3 years⁽⁶⁹⁾: G1: 98% G2: 80% p<0,001 Cumulative long term graft survival at 5 years (n=78)⁽⁶⁸⁾ G1: 90.7% G2: 68.5% Graft loss at 5 years⁽⁶⁸⁾: G1: 7/86 (8.1%*) G2: 14/54 (25.9%*) OR (95% CI): 0.25 (0.09 to 0.68)*	Mean (SEM) 3 months: G1: 98.3 (3.7) G2: 86.3 (3.6) 6 months: G1: 93.2 (2.9) G2: 83.1 (3.8) 1 year: G1: 87.7 (3.43) G2: 83.0 (5.04) MD (95% CI): 4.70 (-7.37 to 16.77)* 1 year (n=84)⁽⁶⁹⁾: G1: 86.2 (3.07) G2: 83.0 (5.58) 2 years (n=80)⁽⁶⁹⁾: G1: 78.3 (3.21) G2: 70.5 (5.13) 3 years (n=59)⁽⁶⁹⁾: G1: 74.1 (3.73) G2: 67.7 (4.93) MD (95% CI): 6.40 (-5.82 to 18.62)*	6 months G1: 10/65 (15.4%*) G2: 14/54 (25.9%*) p<0.05 OR (95% CI): 0.52 (0.21 to 1.29)* Timing: NR Severity: Mild rejection: G1: 6/65 (9.2%*) G2: 2/54 (3.7%*) Moderate rejection: G1: 4/65 (6.2%*) G2: 5/54 (9.3%*) Severe rejection: G1: 0/65 (0.0%*) G2: 4/54 (7.4%*) Hyperacute rejection: G1: 0/65 (0.0%*) G2: 1/54 (1.9%*) 3 years⁽⁶⁹⁾: G1: 22*/86 (25.6%*) G2: 9*/54 (16.7%*)	NR	1 year Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 1/58 (1.7%*) G2: NR 3 years⁽⁶⁹⁾ Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 2/44 (4.5%*) G2: NR 4th and 5th year post-transplant⁽⁶⁸⁾ Serious adverse events: NR	4th and 5th year post- transplant⁽⁶⁸⁾ Overall infections: NR Opportunistic infections G1: 17/78 (21.8%*) G2: NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
			5 years (n=NR) ⁽⁶⁸⁾ : G1: 66.7 (2.5) G2: 58.6 (5.1) MD (95% CI): 8.10 (-3.13 to 19.33)*	OR (95% CI): 1.72 (0.72 to 4.08)* (presumed or BPAR ⁽⁶⁹⁾ : G1: 38/86 (44.2%*) G2: 32/54 (59.3%*) p<0.05) 5 years ⁽⁶⁸⁾ G1: 42/86 (48.8%*) G2: 34/54 (63.0%*) OR (95% CI): 0.56 (0.28 to 1.13)* Comment ⁽⁶⁸⁾ : unclear if rejections were biopsy proven		Hospitalization: NR Malignancy: G1: 0/44 (0.0%*) G2: NR		
Velez et al., 2011 ⁽⁴³⁾ Retrospective controlled cohort study, follow-up 1-48 months, G1: alemtuzumab G2: daclizumab G3: ATG, N=26	1 year G1: 16/16 (100%*) G2: 4*/5 (80%*) G3: 4*/5 (80%*) Death at 1 year: OR (95% CI): G3 vs. G1: 11.00 (0.38 to 318.61)* G1 vs. G2: 0.09 (0.00 to 2.63)* G3 vs. G2: 1.00 (0.05 to 22.18)*	1 year G1: 14/16 (87.5%) G2: 4/5 (80%) G3: 4/5 (80%) Graft loss at 1 year: OR (95% CI): G3 vs. G1: 1.75 (0.12 to 24.65)* G1 vs. G2: 0.57 (0.04 to 8.05)* G3 vs. G2: 1.00 (0.05 to 22.18)*	NR	1 year G1: 3/16 (18.75%) G2: 2/5 (40%) G3: 1/5 (20%) OR (95% CI): G3 vs. G1: 1.08 (0.09 to 13.54)* G1 vs. G2: 0.35 (0.04 to 3.08)* G3 vs. G2: 0.38 (0.02 to 6.35)* Timing and severity: NR	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 0/16 (0%*) G2: 0/5 (0%*) G3: 1/5 (20%*) OR (95% CI): G3 vs. G1: 11.00 (0.38 to 318.61)* G1 vs. G2: not estimable G3 vs. G2: 1.87 (0.19 to 18.05)*	Timing: NR Overall infections: G1: 7/16 (43.7%) G2: 1/5 (20%) G3: 2/5 (40%) OR (95% CI): G3 vs. G1: 0.86 (0.11 to 6.62)* G1 vs. G2: 3.11 (0.28 to 34.42)* G3 vs. G2: 2.67 (0.16 to 45.14)* Opportunistic infections: NR	G1: TAC-AZA-steroids (n=16) G2: TAC-MMF-steroids (n=2) G3: CsA-AZA-steroids (n=6) G4: CsA-MMF-steroids (n=1) Mortality (timing NR) G1: 0/100 (0%) G2: 1/2 (50%) G3: 0/6 (0%) G4: 0/1 (0%) Death: OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 1.29 (0.05 to 35.31)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 27.00 (0.85 to 856.53)*

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
								Graft survival at 1 year G1: 16/16 (100%) G2: 1/2 (50%) G3: 2/6 (33.3%) G4: 1*/1 (100%) Graft loss at 1 year: OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 0.04 (0.00 to 0.54)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 2.25 (0.16 to 31.33)* BPAR at 1 year G1: 2/16 (12.5%) G2: 2/2 (100%) G3: 2/6 (33.3%) G4: 0/1 (0%) OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 0.71 (0.10 to 5.18)* MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 9.00 (0.65 to 125.32)* Overall infections (timing NR) G1: 5/16 (31.1%) G2: 1/2 (50%) G3: 3/6 (50%) G4: 0/1 (0%) OR (95%CI): Tac (G1+G2) vs. CsA (G3+G4): 0.67 (0.11 to 3.99)*

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
								MMF (G2+G4) vs. AZA (G1+G3): 0.88 (0.07 to 11.24)*
mTOR inhibitors vs. antimetabolites								
RCTs								
Tönshoff et al., 2021 ⁽⁷⁰⁾ , Open Label RCT, 3 years, G1: early conversion to EVR and reduced dose Tac with steroid withdrawal at 6 months posttransplant G2: continuation of MMF, standard dose Tac and steroids, N=106 (Tönshoff et al., 2019 ⁽⁷¹⁾ , 12 months)	Death at 3 years: G1: 0/52 G2: 0/54 OR (95% CI): not estimable Death at 1 year ⁽⁷¹⁾ : G1: 0/52 G2: 0/54 OR (95% CI): not estimable	Graft loss at 3 years: G1: 1/52 (1.9%*) G2: 2/54 (3.7%*) OR (95% CI): 0.51 (0.04 to 5.80)* Graft loss at 1 year ⁽⁷¹⁾ : G1: 0/52 G2: 0/54 OR (95% CI): not estimable	3 years: G1: 68.1 (NR) G2: 67.3 (NR) MD (80%CI): 0.8 (-5.5 to 7.2) p=0.864 1 year mean (SE) ⁽⁷¹⁾ : G1: 76.2 (4.1) G2: 72.5 (3.6) MD (80%CI): 3.8 (-3.3 to 10.8) p=0.49	BPAR at 3 years: G1: 5/52 (9.6%*) G2: 5/54 (9.3%*) OR (95% CI): 1.04 (0.28 to 3.84)* Severity at 3 years: T cell-mediated acute rejection: Grade IA G1: 3/52 (5.8%) G2: 1/54 (1.9%) Grade IB G1: 2/52 (3.8%) G2: 0/54 (0%) Grade IIA G1: 0/52 (0%) G2: 1/54 (1.9%) Grade IIB G1: 0/52 (0%) G2: 1/54 (1.9%) Grade III G1: 0/52 (0%) G2: 1/54 (1.9%) Borderline changes: G1: 0/52 (0%) G2: 2/54 (3.7%) Acute ABMR: G1: 0/52 (0%) G2: 2/54 (3.7%) Subclinical rejection: G1: 1/52 (1.9%) G2: 0/54 (0%)	NR	3 years Serious adverse events: G1: 43/52 (82.7%) G2: 41/54 (75.9%) OR (95% CI): 1.51 (0.58 to 3.92)* Hospitalization: NR Malignancy: G1: 2/52 (3.8%*) G2: 1/54 (1.9%*) OR (95% CI): 1.72 (0.15 to 19.63)* 1 year ⁽⁷¹⁾ Serious adverse events: G1: 34*/52 (65.4%) G2: 31*/54 (57.4%) OR (95% CI): 1.40 (0.64 to 3.07)* Hospitalization: NR Malignancy: G1: 1/52 (1.9%) G2: 0/54 (0%) OR (95% CI): 3.17 (0.13 to 79.72)*	3 years Overall infections: G1: 44/52 (84.6%) G2: 43/54 (79.6%) OR (95% CI): 1.41 (0.52 to 3.84)* Opportunistic infections: NR 1 year ⁽⁷¹⁾ Overall infections: G1: 35*/52 (67.3%) G2: 35*/54 (64.8%) OR (95% CI): 1.12 (0.50 to 2.50)* Opportunistic infections: NR	Difference in eGFR from randomization to month 36 by age subgroups <6 years (n=11) G1: -26.0 (65.42) G2: -35.0 (41.68) p=0.7971 6 to <13 years (n=32) G1: -14.9 (26.51) G2: -2.5 (28.95) p=0.2198 ≥13 years (n=28) G1: -3.7 (28.8) G2: 0.1 (33.03) p=0.7510

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
				BPAR at 1 year⁽⁷¹⁾: G1: 5*/52 (9.6%) G2: 3/54 (5.6%) OR (95% CI): 1.81 (0.41 to 7.99)* Severity at 1 year⁽⁷¹⁾: T cell-mediated acute rejection: Grade IA G1: 3/52 (5.8%) G2: 1/54 (1.9%) Grade IB G1: 1/52 (1.9%) G2: 0/54 (0%) Grade IIA G1: 0/52 (0%) G2: 2/54 (3.7%) Acute ABMR: G1: 1/52 (1.9%) G2: 1/54 (1.9%) Timing⁽⁷¹⁾: BPAR between 6 and 12 months: G1: 1/52 (1.9%*) G2: 1/54 (1.9%*) Comment: one patient in G2 had both T cell- mediated rejection and ABMR				
NRSIs								
Billing et al., 2013 ⁽²⁶⁾ Prospective controlled cohort study, 24 months, G1: EVR+Basiliximab	NR	NR	Baseline: G1: 69.3 (23.4) G2: 66.9 (17.1) p=0.76	Timepoint: NR Graft biopsies because of deterioration in kidney function: G1: 5/14 (35.7%*)	NR	NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
G2: MMF, N=28			1 year: G1: 62.7 (21.7) G2: 64.8 (16.2) p=0.76 2 years: G1: 55.5 (18.8) G2: 60.6 (19.6) p=0.70 MD (95% CI): -5.10 (- 20.02 to 9.82)* Mean difference in change from baseline: G1: -13.8 (NR) G2: -6.3 (NR) p=0.097	G2: 4/14 (28.6%*) Of those biopsies with borderline changes: G1: 2/14 (14.3%*) G2: 0/14 (0%*) OR (95% CI): 5.80 (0.25 to 132.57)*				
Brunkhorst et al., 2015 ⁽²⁷⁾ Retrospective controlled cohort study, 48 months, G1: EVR+CsA+Bas+steroids G2: CNI (CsA or TAC)+MMF+steroids, N=105	4 years G1: 100% G2: 98.6%* Deaths at 4 years: G1: 0/35 (0%*) G2: 1/70 (1.4%*) OR (95% CI): 0.65 (0.03 to 16.43)*	4 years: G1: 100% G2: 100% OR (95% CI): not estimable	Baseline: NR 4 years post-transplant: G1: 56 (33) G2: 63 (22) MD (95% CI): -7.00 (-19.23 to 5.23)*	1 year G1: 2/35 (5.7%*) G2: 8/70 (11.4%*) OR (95% CI): 0.47 (0.09 to 2.34)* Timing and severity: 1 year BANFF greater or equal to IA: Overall: 10/105 (9.5%*) G1: 2/35 (5.7%*) G2: 8/70 (11.4%*) p=0.49 BPAR including treated borderline findings: Overall: 30/105 (28.6%*) G1: 6/35 (17.1%*) G2: 24/70 (34.3%*) p=0.07	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 1/35 (2.9%*) G2: 3/70 (4.3%) OR (95% CI); 0.66 (0.07 to 6.55)* Rate per year for hospitalization: Overall: NR G1: 0.6 (range 0–3) G2: 0.59 (range 0-3) p=0.93	Timepoint: NR Rate per year for infection: Overall: NR G1: 1 (0–3) G2: 1 (0–4) p=0.82	No
Höcker et al., 2016 ⁽⁷²⁾ Retrospective controlled	1 year: Overall: 100%	1 year: Overall: 100%	NR	NR	NR	NR	NR	CMV high-risk (D+/R-) patients (n=88)

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
cohort study, 12 months, G1: EVR G2: Control cohort, N=301	G1: NR G2: NR 3 years: Overall: 99.5% G1: NR G2: NR	G1: NR G2: NR Graft survival: 3 years: Overall: 99.0% G1: NR G2: NR						G1: n=25 G2: n=63 Characteristics: Age at transplantation Overall: 9.8 G1: 10.7 G2: 9.4 Female Overall: 44.3%* G1: 56.0%* G2: 39.7%* Living donor related: Overall: 38.6% G1: 40.0% G2: 38.1% HLA mismatch Overall: NR G1: 2.4 (1) G2: 2.4 (1.2) GFR at baseline Overall: 83.8 (31.4) G1: 80.8 (22.5) G2: 85.0 (34.4) Results: BPAR at 1 year: Overall: 18/88 (20.5%) G1: 6/25 (24.0%) G2: 12/63 (19.0%) OR (95% CI): 1.34 (0.44 to 4.08)*

Abbreviations: AR: acute rejection, aRR: adjusted risk ratio, ATG: anti-thymocyte globulin, BPAR: biopsy proven acute rejection, CI: confidence interval, CMV: cytomegalovirus, CNl: calcineurin inhibitor, CsA: cyclosporine A, D: donor, eGFR: estimated glomerular filtration rate, EVR: Everolimus, FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, G: group, h: hour, HLA: human leukocyte antigen, HR: hazard ratio, IL-2RA: Interleukin 2 receptor antibody, IQR: interquartile range, IS: immunosuppression, ITT: intention to treat, IVIG: intravenous immunoglobulin, KQ: key question, m: meter, mAb: monoclonal antibody, MMF: mycophenolate mofetil, N/n: number of participants, NR: not reported, OR: odds ratio, R: recipient, RCT: randomized controlled trial, RR: risk ratio, SD: standard deviation, SE: standard error, SRL: sirolimus, TAC: tacrolimus, vs.: versus; values marked with * were self-calculated

7.12.3 KQ2: Change of immunosuppressive regimen

Table S 15: Results for KQ2

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
Late steroid withdrawal vs. steroid maintenance to reduce steroid-associated side effects								
RCTs								
Benfield et al., 2010 ⁽⁹⁰⁾ RCT (double-blinded), 12 months, G1: steroid withdrawal G2: steroid maintenance, N=132 Companion studies: McDonald et al., 2008 ⁽⁹¹⁾	Death at 3 years post- transplantation: Overall: 6/132 (4.6%*) G1: 1/73 (1.4%*) G2: 5/59 (8.5%*) OR (95% CI): 0.15 (0.02 to 1.32)*	Graft failure at 3 years: Overall: 4/132 (3.0%*) G1: 0/73 (0%*) G2: 4/59 (6.8%*) OR (95% CI): 0.08 (0.00 to 1.59)*	1 year post-randomization (= 18 months post-transplantation) G1: 81.7 (26.2) G2: 88.9 (27.1) MD (95% CI): -7.20 (-16.45 to 2.05)*	Timing: NR G1: 4/73 (5.5%*) G2: 9/59 (15.3%*) p=0.081 OR (95% CI): 0.32 (0.09 to 1.10)* Timing and severity: NR	NR	NR	NR	No
Höcker et al., 2009 ⁽⁹²⁾ Open Label RCT, 15 months, G1: steroid withdrawal G2: steroid maintenance, N=42 Hoecker et al., 2010 ⁽⁹³⁾ 27 months	3 months G1: 23/23 (100%*) G2: 17/17 (100%*) 15 months G1: 18/18 (100%*) G2: 16/16 (100%*) 27 months ⁽⁹³⁾ G1: 16/16 (100%*) G2: 15/15 (100%*) OR (95% CI): not estimable	3 months G1: 23/23 (100%*) G2: 17/17 (100%*) 15 months G1: 18/18 (100%*) G2: 16/16 (100%*) OR (95% CI): not estimable	Baseline: G1: 97.2 (25.9*) G2: 94.8 (22.7*) 9 months: G1: 98.3 (29.3*) G2: 93.6 (18.5*) MD (95% CI): 4.70 (-10.65 to 20.05)* 15 months: G1: 97.1 (27.3*) G2: 90.5 (24.7*) MD (95% CI): 6.60 (-10.16 to 23.36)*	15 months G1: 0/23 (0%*) G2: 1/19 (5.3%*) OR (95% CI): 0.23 (0.01 to 6.11)* 27 months ⁽⁹³⁾ G1: 0/23 (0%*) G2: 2/19 (10.5%*) OR (95% CI): 0.13 (0.01 to 2.94)* Timing: Time to biopsy proven acute rejection	NR	NR	15 months Overall infections: NR Opportunistic infections G1: 4/23 (17.4%*) G2: 5/17 (29.4%*) OR (95% CI): 0.51 (0.11 to 2.27)* 27 months ⁽⁹³⁾	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
			27 months ⁽⁹³⁾ : G1: 95.5 (23.98*) G2: 94.4 (28.45*) MD (95% CI): 1.10 (-16.15 to 18.35)*	G1: no BPAR G2: BPAR at 9 and 21 months Severity: Borderline rejection Overall: 1/42 (2.4%) G1: 0 (0%) G2: 1/19 (5.3%) Comment: There was 1 assumed rejection in G1: 1/23 (4.3%) 1 year after study entry.			Overall infections: NR Opportunistic infections G1: 4/23 (17.4%*) G2: 6/17 (35.3%*) OR (95% CI): 0.39 (0.09 to 1.67)*	
McDonald et al., 2008 ⁽⁹¹⁾ RCT (double-blinded), 18 months, G1: steroid withdrawal G2: steroid maintenance G3: not randomized, N=274 (132 were later randomized ⁽⁹⁰⁾)	NR	NR	NR	NR	NR	Time point: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 7/73 (9.6%*) G2: 2/59 (3.4%*) G3: 10/142 (7.0%*) G1 vs. G2: OR (95% CI): 3.02 (0.60 to 15.14)* Median time to PTLD diagnosis: 7.2 months after transplantation (range 2.6–33.0 months) PTLD event rate 6 months: 2.7% (95% CI: 0.6%, 4.8%) 1 year: 7.4% (95% CI: 3.6%, 11.1%)	NR	Relative hazard (RH) for PTLD Age: ≤ 5 vs. >12 years: RH 5.3; 95% CI: 1.9 to 14.7; p = 0.0017 Age: 6–11 versus >12 years: RH = 1.9; 95% CI: 0.5 to 6.7; p = 0.33 EBV seronegative recipient vs. EBV positive recipient: RH: 4.7 (95% CI: 1.8 to 12.4); p = 0.02 EBV negative subjects with an EBV positive donor vs other subjects: RH: 6.1

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
								(95% CI: 2.4 to 15.2); p = 0.0001
NRSIs								
Chakrabarti et al., 2000 ⁽⁹⁴⁾ Retrospective controlled cohort study, Mean (SD): 59 (23) months, G1: steroid withdrawal G2: resumed steroids after withdrawal G3: steroid maintenance, N=80 Companion studies: Shapiro et al., 1996 ⁽⁹⁵⁾ (not included) Shapiro et al., 1999 ⁽⁹⁶⁾ (not included)	1 year G1: 100% G2: 100% G3: 100% 3 years: G1: 98% G2: 100% G3: 83% 5 years: G1: 96% G2: 100% G3: 83% Death (timing: 1.3-3.2 years after transplantation) G1: 2/56 (3.6%*) G2: 0/18 (0.0%*) G3: 1/6 (16.7%*) OR (95% CI): G1+2 vs. G3: 0.14 (0.01 to 1.81)*	1 year G1: 100% G2: 100% G3: 100% 3 years: G1: 95% G2: 89% G3: 50% 5 years: G1: 82% G2: 83% G3: 33% Graft loss (timing: 1.2- 6.6 years after transplantation): G1: 6/56 (10.7%*) G2: 4/18 (22.2%*) G3: 5/6 (83.3%*) OR (95% CI): G1+2 vs. G3: 0.02 (0.00 to 0.23)*	NR	NR	NR	NR	No	
Ellis et al., 2000 ⁽⁹⁷⁾ Retrospective controlled cohort study, 60 months, G1: steroid withdrawal G2: steroid maintenance, N=76 Companion studies: Ellis D (1995) ⁽⁹⁸⁾	Death at 3 years: G1: NR G2: 1/8 (12.5%*)	Graft loss at 3 years: G1: 2/68 (2.9%*) G2: 2/8 (25.0%*) OR (95% CI): 0.09 (0.01 to 0.77)* Graft loss at 5 years: G1: 8/68 (11.8%*) G2: 5/8 (62.5%*) OR (95% CI): 0.08 (0.02 to 0.40)*	G1 (n=52): 86.5±26.68* G2 (n=11): 69.6±18.57* MD (95% CI): 16.90 (2.32 to 31.48)* Comment: Population of eGFR calculation very unclear: G1: additional criteria: age at transplantation under 17 years, steroid withdrawal by about 1 year after transplantation, a minimum follow-up time of 2 years, a	NR	NR	NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
			functioning allograft for 2 years, and availability of growth data. G2: probably 8 from G2 + 3 from G1 that permanently returned to steroids					
Höcker et al., 2004 ⁽⁹⁹⁾ Retrospective controlled cohort study, Mean (SD) follow-up: 46 (2.3) months (range: 25– 76), G1: steroid withdrawal G2: steroid maintenance, N=40	NR	NR	Baseline: G1: 94.5 (27.7) G2: 97.5 (27.3) Mean difference in change from baseline (mean follow-up 46 months): G1: NR G2 mean (SE): -17.5 (4.2) Significant decrease in eGFR in patients who continued taking steroids (at 1 year p<0.05 vs. baseline, at 24 and 46 months p<0.01 vs. baseline).	Mean 46 (2.3) months G1: 0/20 (0.0%*) G2: 4/20 (20%*) OR (95% CI): 0.09 (0.00 to 1.78)* Timing: NR Severity: Banff grade I G1: 0/20 (0%) G2: 1/20 (5%*) Borderline rejection G1: 0/20 (0%) G2: 3/20 (15%*)	NR	NR	NR	No
Laube et al., 2007 ⁽¹⁰⁰⁾ Retrospective controlled cohort study, NR, G1: selective late steroid withdrawal G2: steroid maintenance, N=47	Timing: NR G1: 29/29 (100%) G2: NR/NR	Timing: NR G1: 29/29 (100%) G2: NR/NR	1 month after transplantation (median [range]): G1: 86 (71–132) G2: NR 1 year after transplantation (median [range]): G1: 86 (53–125) G2: NR 1 year after steroid withdrawal (median [range]): G1: 85 (52–122) G2: NR	Before steroid withdrawal G1: 11 (in 9 patients)/29 G2: NR/17 Timing: G1: all within 2 months after renal transplantation G2: NR Severity: NR	NR	Timing: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 1/29 (3.4%*) G2: 1/17 (5.9%*) OR (95% CI): 0.55 (0.03 to 9.43)*	NR	No
Additional information on change of steroid regimens								
Sutherland et al., 2009 ⁽¹⁰¹⁾ Retrospective controlled	Mean follow-up 5 years G1: 108*/112 (96.4%*) G2: 16*/17 (94.1%*)	Mean follow-up 5 years G1: 107*/112 (95.5%)	1 year	1 year G1: 17/112 G2: NR/NR	NR	NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
cohort study, mean follow-up: 5 years, G1: maintaining steroid avoidance protocol G2: conversion to a steroid based protocol, N=129 Sarwal et al., 2001 ⁽¹⁰²⁾ (not included) Sarwal et al., 2003 ⁽¹⁰³⁾ (not included)	p=0.65 Death at mean follow-up 5 years OR (95% CI): 0.59 (0.06 to 5.64)*	G2: 13*/17 (76.5%*) p= 0.004 Graft loss at mean follow-up 5 years OR (95% CI): 0.15 (0.04 to 0.64)*	G1: 111.0 (29.63*) G2: 89.5 (19.38*) p=0.003 MD (95% CI): 21.50 (10.78 to 32.22)* 2 years G1: 105.7 (29.63*) G2: 81.6 (35.46*) p=0.002 MD (95% CI): 24.10 (6.37 to 41.83)*	Timing and severity: NR				Comment: The study was not added to the evidence tables for late steroid withdrawal.
Conversion to SRL vs. continuation of MMF in patients with chronic renal allograft injury								
Blydt-Hansen et al., 2010 ⁽¹⁰⁴⁾ Open Label RCT, 24 months, G1: SRL G2: MMF, N=20* (mITT population)	2 years G1: 10*/10 (100%*) G2: 10*/10 (100%*) OR (95% CI): not estimable	2 years G1: 10*/10 (100%*) G2: 10*/10 (100%*) OR (95% CI): not estimable	Baseline: G1: 78.8 (17.2) G2: 106.3 (49.4) Mean change in eGFR at 2 years G1: -11.8/year G2: -12.3/year MD (95% CI): not estimable	2 years G1: 2/10 (20.0%*) G2: 1/10 (10.0%*) OR (95% CI): 2.25 (0.17 to 29.77)* Timing and severity: NR	NR	NR	NR	No
Conversion to deflazacort vs. maintenance with methylprednisolone to reduce steroid-associated side effects								
Ferraris et al., 2000 ⁽¹⁰⁵⁾ Open Label RCT, 1 year, G1: conversion to deflazacort G2: maintenance with methylprednisone, N=27	NR	NR	Creatinine Clearance Baseline: G1: 68.6 (10.8*) G2: 66.3 (15.0*) 1 year: G1: 65.5 (14.8*) G2: 58.3 (16.1*) P<0.025 MD (95% CI): 7.2 (-5.09 to 19.49)* Comment: Creatinine Clearance was calculated using 24h urine samples.	NR	NR	NR	NR	No
Conversion to SRL vs. CNI minimization in patients with chronic CNI-induced nephrotoxicity								

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
Höcker et al., 2006 ⁽¹⁰⁶⁾ Prospective study with matched historical control group, 12 months, G1: conversion to SRL G2: CNi minimization, N=19	1 year G1: 10/10 (100%*) G2: 9/9 (100%*) OR (95% CI): not estimable	1 year G1: 10/10 (100%*) G2: 9/9 (100%*) OR (95% CI): not estimable	Mean difference (study entry to 12 months after CNi withdrawal/reduction): G1: +10.3 (9.49*) G2: +17.7 (21.3*)	NR G1: 2/10 (20%*) G2: 0/9 (0%*) OR (95% CI): 5.59 (0.23 to 133.61) Timing: NR Severity: Borderline: G1: 2/10 G2: 0/9	NR	NR	1 year Overall infections: NR Opportunistic infections G1: 0/10 (0%*) G2: 0/9 (0%*) OR (95% CI): not estimable	No
Discontinuation of MMF vs. continuation of MMF in a general pediatric renal transplant population due to infection or adverse events like leukopenia and diarrhea								
Moudgil et al., 2024 ⁽¹⁰⁷⁾ Retrospective controlled cohort study, 24 months post- transplant, G1: MMF discontinuation G2: MMF continuation, N=288	NR	NR	Median difference in change from baseline to 24 months: G1: -7.2 G2: -1.0 p=0.05 Comment: Time was calculated from transplantation and not from MMF discontinuation.	NR	NR	24 months Serious adverse events: NR Hospitalization: G1: 76/93 (81.7%*) G2: 131/195 (67.2%*) p=0.01 OR (95% CI): 2.18 (1.19 to 4.00)* Malignancy: NR Comment: MMF was discontinued before the hospitalization in 29/76 (38%), after the hospitalization in 38/76 (50%), and discontinued during the admission in the remaining 9 patients.	NR	No

Abbreviations: BPAR: biopsy proven acute rejection, CI: confidence interval, CNi: calcineurin inhibitor, CsA: cyclosporine A, EBV: Epstein–Barr virus, eGFR: estimated glomerular filtration rate, EVR: Everolimus, FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, G: group, h: hour, HR: hazard ratio, IL-2RA: Interleukin 2 receptor antibody, IQR: interquartile range, IS: immunosuppression, IVIG: intravenous

immunoglobulin, kg: kilogram, KQ: key question, m: meter, MMF: mycophenolate mofetil, N/n: number of participants, NR: not reported, OR: odds ratio, PTLD: post-transplant lymphoproliferative disorder, RCT: randomized controlled trial, RH: relative hazard, RR: risk ratio, SD: standard deviation, SRL: sirolimus, TAC: tacrolimus, vs.: versus; values marked with * were self-calculated

7.12.4 KQ3: Steering/dosing of immunosuppression

Table S 16: Results for KQ3

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
Tvis steering in combination with trough level steering vs. trough level steering alone								
Ahlenstiël-Grunow et al., 2021 ⁽¹⁰⁸⁾ Open Label RCT, 2 years, G1: Tvis + trough level G2: trough level, N=64	Death Overall: 1/64 (1.6%) G1: 0/31 (0%) G2: 1/33 (3.0%) (at month 10 due to drowning) p=1.00 OR (95% CI): 0.34 (0.01 to 8.76)*	Graft loss: Overall: 1/64 (1.6%*) G1: 1/31 (3.2%*) (at month 12) G2: 0/33 (0%*) OR (95% CI): 3.30 (0.13 to 83.97)*	eGFR (Schwarz-Method) Baseline: G1: 62.7 (15.8) G2: 66.6 (22.1) 24 months: G1: 64.4 (23.6) G2: 65.1 (21.1) MD (SD) in change from baseline: G1: 1.7 (22.0) G2: -1.4 (29.9) MD (SD) intervention minus control: 3.2 (26.4) p=0.63 eGFR (Filler-Method) Baseline: G1: 55.0 (17.5) G2: 61.5 (21.3) 24 months: G1: 60.7 (22.8) G2: 59.6 (22.3) MD (SD) in change from baseline: G1: 5.6 (21.3) G2: -1.9 (32.5) MD (SD) intervention minus control: 7.5 (27.6) p=0.28 Covariance model including baseline eGFR, CMV prophylaxis, and study site:	2 years: G1: 9/31 (29.0%*) G2: 16/33 (48.5%*) p=0.11 OR (95% CI): 0.43 (0.15 to 1.22)* 1 year: G1: 5/31 (16.1%) G2: 12/33 (36.4%) p=0.07 OR (95% CI): 0.34 (0.10 to 1.11)* Timing: NR Severity: Borderline Overall: 8/64 (12.5%*) G1: 1/31 (3.2%*) G2: 7/33 (21.2%*) Banff type IA Overall: 5/64 (7.8%*) G1: 3/31 (9.7%*) G2: 2/33 (6.1%*) Banff type IB Overall: 11/64 (17.2%*) G1: 4/31 (12.9%*) G2: 7/33 (21.2%*) Banff type IIA	NR	24 months Serious adverse events: G1: 25/31 (80.6%*) G2: 28/33 (84.8%*) p=0.66 OR (95% CI): 0.74 (0.20 to 2.74)* Hospitalization: NR Malignancy: NR	24 months Overall infections: G1: 20/31 (64.5%*) G2: 17/33 (51.5%*) OR (95% CI): 1.71 (0.63 to 4.67)* Opportunistic infections: NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
			eGFR (Schwarz-Method) 24 months: G1 mean (95% CI): 69.2 (53.1-85.3) G2 mean (95% CI): 68.8 (53.4-84.2) Adjusted MD (95% CI): 0.4 (-11.2 to 12.0), p=0.95 eGFR (Filler-Method) 24 months: G1 mean (95% CI): 61.8 (45.3 to 78.2) G2 mean (95% CI): 60.1 (44.1 to 76.0) Adjusted MD (95% CI): 1.7 (-10.2 to 13.6), p=0.77	Overall: 4/64 (6.3%*) G1: 3/31 (9.7%*) G2: 1/33 (3.0%*) Banff type IIB Overall: 1/64 (1.6%*) G1: 0/31 (0.0%*) G2: 1/33 (3.0%*) Banff type III Overall: 1/64 (1.6%*) G1: 0/31 (0.0%*) G2: 1/33 (3.0%*) Comment: Some patients had more than one BPAR.				
Concentration-controlled MMF dosing vs. fixed dose MMF								
Höcker et al., 2011 ⁽⁵⁶⁾ RCT (double-blinded), 12 months, G1: concentration-controlled MMF G2: fixed dose MMF, N=62	NR	NR	NR	"No significant difference was observed in the rate or severity of BPAR between pediatric patients receiving fixed-dose MMF and those on concentration-controlled MMF (data not shown)."⁽⁵⁶⁾ Timing and severity: NR	NR	Timepoint: NR Serious adverse events: NR Hospitalization: NR Malignancy: G1: 0/31 (0%) G2: 0/31 (0%) OR (95% CI): not estimable	NR	No

Abbreviations: BPAR: biopsy proven acute rejection, CI: confidence interval, eGFR: estimated glomerular filtration rate, G: group, MD: mean difference, MMF: mycophenolate mofetil, N/n: number of participants, NR: not reported, OR: odds ratio, RCT: randomized controlled trial, SD: standard deviation, Tvis: virus-specific T cells; values marked with * were self-calculated

7.12.5 KQ4: Protocol biopsies

Table S 17: Results for KQ4

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
Protocol biopsies vs. no protocol biopsies								
Birk et al., 2007 ⁽¹¹⁰⁾ Retrospective controlled cohort study, 5 years, G1: protocol biopsies G2: biopsies of cause G3: follow-up biopsies, N=43 patients with a total of 131 outpatient renal allograft biopsies	NR	NR	NR	NR	NR	Timepoint: NR Serious adverse events: G1: 0/89 (0%*) G2: 0/18 (0%*) G3: 0/24 (0%*) OR (95% CI): not estimable Hospitalization: NR Malignancy: NR	NR	No
Kanzelmeyer et al ⁽⁷³⁾ , 2010 Prospective controlled cohort study, 42 months (3.5 years), G1: protocol biopsy G2: no protocol biopsy, N=108	2.5 years after transplant G1: 57/57 (100%) G2: 51/51 (100%) OR (95% CI): not estimable	2.5 years after transplant G1: 57/57 (100%) G2: 51/51 (100%) OR (95% CI): not estimable	1.5 years after transplant: G1: 62 (17) G2: 58 (16) MD (95% CI): 4.00 (-2.30 to 10.30)* 2.5 years after transplant: G1: 53 (15) G2: 54 (15) MD (95% CI): -1.00 (-6.73 to 4.73)* 3.5 years after transplant G1: 58 (17) G2: 46 (20) MD (95% CI): 12.00 (4.88 to 19.12)*	6 months after transplantation: borderline: G1: 7% G2: NR Banff grade Ia G1: 15.8% G2: NR	NR	Timepoint: NR Serious adverse events: G1: 0/57 (0%) G2: NR/NR Hospitalization: NR Malignancy: NR	NR	G1: mTOR inhibitor and low-dose CNI G2: regular-dose CNI and MMF BPAR at 6 months G1: 0/20 (0%*) G2: 9/37 (24.3%*) p=0.02 OR (95% CI): 0.07 (0.00 to 1.33)*
Vidhun et al., 2003 ⁽¹¹¹⁾ Retrospective controlled cohort study,	NR	NR	NR	NR	NR	Timepoint: NR Serious adverse	NR	No

G1: protocol biopsies G2: clinically indicated biopsies, N=123 patients with 328 biopsies						events (transfusions): G1: 2/143 (1.4%*) G2: 0% p=0.158 OR (95% CI): 6.55 (0.31 to 137.61)* Hospitalization: NR Malignancy: NR		

Abbreviations: BPAR: biopsy proven acute rejection, CNI: calcineurin inhibitor, eGFR: estimated glomerular filtration rate, G: group, MMF: mycophenolate mofetil, mTOR: mammalian target of rapamycin, N/n: number, NR: not reported, SD: standard deviation; values marked with * were self-calculated

7.12.6 KQ5: Interventions based on detection of de novo donor specific human leukocyte antigen antibodies (HLA-DSAs)

Table S 18: Results for KQ5

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
Unmodified IS regimen in combination with antihumoral therapy vs. CNI conversion with or without high-dose steroids in combination with antihumoral therapy								
Billing et al., 2012 ⁽¹¹²⁾ Prospective controlled cohort study, 24 months, G1: IS regimen unmodified + antihumoral therapy	NR	Graft loss within a 24 month follow-up period: Overall: 3/20 (15%*) G1: NR G2: NR	6 months prior to anti- humoral therapy: Overall median (IQR): 43.0 (28.7–49.6) G1: NR G2: NR	NR	NR	NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
G2: CsA to TAC +/- high-dose methylprednisolone + antihumoral therapy, N=20		Timing: 6 months (n=2), 18 months (n=1)	Baseline: Overall median (IQR): 30.6 (27.6–40.3) G1: NR G2: NR 6 months: Overall median (IQR): 30.3 (24.1–36.6) G1: NR G2: NR 1 year: Overall median (IQR): 27.5 (19.3–35.1) G1: NR G2: NR Change 6 months before to baseline: Overall median (IQR): -7.6 (29.2 to 1.9) G1 mean (SD): -22.0 (15.4) G2 mean (SD): -11.2 (12.7) p=0.10 Change baseline to 6 months: Overall median (IQR): -2.1 (15.1 to 7.6) G1 mean (SD): -9.8 (11.2) G2 mean (SD): -0.18 (13.5) p=0.11 MD (95% CI): -9.62 (-20.65 to 1.41)*					
Plasmapheresis and low dose IVIG and rituximab vs. high dose IVIG and rituximab alone								
Cioni et al., 2019 ⁽¹¹³⁾ Non-controlled study, median 3.6 year follow-	NR	Graft loss at median follow-up of 36 months: G1: 10/13 (76.9%*)	GFR 1 year prior to anti- humoral therapy G1+2: 84	NR	NR	NR	NR	Within G1+2: Plasmapheresis (n=18) vs. no

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
up, G1: clinical AMR due to dnDSAs G2: subclinical AMR due to dnDSAs G3: no AMR but dnDSAs positive, N=36		G2: 0/11 (0%) G3: NR	G3: NR GFR at treatment baseline G1+2: 69 G3: NR Mean (SD) difference in change from 1 year prior: G1+2: -15 (21) G3: NR Mean (SD) difference in change from 1 year prior to 1 year post-AMR therapy: G1+2: -21 (24) G3: NR Mean (SD) difference in change from 1 year prior to 24 months post-AMR therapy: G1+2: -15 (33) G3: NR Mean (SD) difference in change from 1 year prior to 36 months post-AMR therapy: G1+2: -19(36) G3: NR					plasmapheresis (n=6) Graft loss: HR (95% CI): 0.11 (0.02-0.46) p=0.003
Carfilzomib								
Cody et al., 2023 ⁽¹¹⁴⁾ Case report, 12 months, G1: case one G2: case two, N=2	1 year G1: 1/1 G2: 1/1	1 year G1: 1/1 G2: 1/1	G1: 40 days after carfilzomib completion the patient's creatinine levels returned to baseline at 0.3 to 0.4 mg/dl.	G1: on post-transplant day 36 mixed acute rejection with a Banff grade 1B acute TCMR (t3, i2) and histological evidence of AMR on biopsy with a new DSA (DQ antibody (4100 MFI)) G2: 3 years post-transplant AMR with	NR	NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
			G2: After 1 year the patient had stable creatinine levels at 1.2 to 1.3 mg/dl.	glomerular capillaritis and positive peritubular C4d staining				
C1q immunostaining for risk stratification								
Sigurjonsdottir et al., 2022 ⁽¹¹⁵⁾ Non-controlled study, mean follow-up time 45 months (range: 9-108), G1: no dnDSA detected G2: standard dnDSA+ G3: standard dnDSA+ and C1q-dnDSA+ with elimination of standard and C1q-dnDSAs G4: standard dnDSA+ and C1q-dnDSA+ with elimination of C1q- dnDSAs and persistence of standard dnDSAs G5: standard dnDSA+ and C1q-dnDSA+ with persistence of standard and C1q-dnDSAs, N=233	NR	Graft loss: Median follow-up of 45 months (range: 9-108) G1: 2/115 (1.7%*) G2: 0/66 (0%) G3: 0/16 (0%) G4: 0/15 (0%) G5: 14/21 (66.7%*) Graft loss for treated vs. not treated because of C1q status: Treated with pos. C1q status: 14/52 (26.9%*) Not treated with neg. C1q status: 0/66 (0%*) OR (95% CI): 50.09 (2.91 to 863.41)* Persistent C1q-dnDSA were significantly associated with higher risk of graft failure: Adjusted HR (95% CI): 45.46 (11.7 to 177.4)	NR	NR	NR	NR	NR	No
Daratumumab								
Zhu et al., 2023 ⁽¹¹⁶⁾ Case report, 455 days, plasmapheresis, IVIG, daratumumab, N=1	455 days G1: 1/1	455 days G1: 1/1	Baseline: 38 after 4 weeks of daratumumab treatment initiation: 46 approximately day 137: 51 day 455: 27	day 346 after daratumumab treatment initiation G1: 1/1 Severity: confirmed acute TCMR of grade IA (i1, t2) at day 346 of daratumumab treatment with pathological features of active AMR	NR	NR	NR	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
Studies of the additional search in adults								
High-dose IVIG and rituximab vs. rituximab alone								
Kim et al., 2023 ⁽¹¹⁷⁾ RCT, 12 months, High-dose IVIG and rituximab vs. rituximab alone N=46	NR	NR	Baseline: Overall: 66.7 (16.3) G1: 68.6 (18.4) G2: 65.0 (14.3) eGFR difference at 3 months: Overall: NR G1: 0.1 (6.3) G2: -0.9 (8.6) p=1.000 eGFR difference at 1 year: Overall: NR G1: -3.5 (6.3) G2: -2.2 (6.7) p=0.988	AMR at 1 year: Overall: 0/46 (0.0%) G1: 0/22 (0.0%) G2: 0/24 (0.0%) OR (95% CI): not estimable Timing and severity: NR	NR	1 year SAE: Overall: 0/46 (0.0%) G1: 0/22 (0.0%) G2: 0/24 (0.0%) OR (95% CI): not estimable Hospitalization: NR Malignancies: NR	NR	No Comment: dnDSA titers decreased at 3- and 12-months post treatment in both groups, but there was no significant difference between the two groups. Compared to a not-treated retrospective control cohort the reduction rate in the titer of class II immune- dominant dnDSAs was significantly higher in the treated cohort after 1 year.
Eculizumab vs. no eculizumab								
Kulkarni et al., 2017 ⁽¹¹⁸⁾ RCT, 12 months, eculizumab vs. no eculizumab N=15	Death at 1 year: Overall: 0/15 (0.0%) G1: 0/10 (0.0%) G2: 0/5 (0.0%) OR (95% CI): not estimable	Graft failure at 1 year: Overall: 3*/15 (20%*) G1: 2/10 (20.0%*) G2: 1/5 (20.0%*)	Mean (95% CI) Baseline: Overall: NR G1: 30.04 (23.77 to 36.31) G2: 30.04 (23.77 to 36.31) Month 2:	1 year: Overall: 0/15 (0.0%) G1: 0/10 (0.0%) G2: 0/5 (0.0%) OR (95% CI): not estimable	NR	1 year: SAE: NR Hospitalizations: Overall: 4/15 (26.7%*)	Bacterial infections: Overall: 2*/15 (13.3%*) G1: 1/10 (10.0%)	No

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
		OR (95% CI): 1.00 (0.07 to 14.64)*	Overall: NR G1: 29.34 (26.61 to 32.07) G2: 31.34 (27.45 to 35.24) Group difference: 2.00 (-2.77 to 6.77) Month 3: Overall: NR G1: 29.56 (26.56 to 32.55) G2: 30.68 (26.43 to 34.93) Group difference: 1.12 (-4.09 to 6.33) Month 4: Overall: NR G1: 29.78 (26.43 to 33.13) G2: 30.02 (25.29 to 34.75) Group difference: 0.24 (-5.56 to 6.04) Month 5: Overall: NR G1: 29.99 (26.23 to 33.76) G2: 29.35 (24.06 to 34.65) Group difference: -0.64 (-7.14 to 5.86) Month 6: Overall: NR G1: 30.21 (25.98 to 34.44) G2: 28.69 (22.77 to 34.61) Group difference: -1.52 (-8.80 to 5.76)	Timing and severity: NR		G1: 2/10 (20.0%) G2: 2/5 (40.0%) OR (95% CI): 0.38 (0.04 to 4.00)* Malignancies: NR	G2: 1/5 (20.0%) OR (95% CI): 0.44 (0.02 to 9.03)* Viral infections: Overall: 2*/15 (13.3%*) G1: 2/10 (20.0%) G2: 1/5 (20.0%*) OR (95% CI): 1.00 (0.07 to 14.64)*	
Biomarker led care vs. standard care								
Stringer et al., 2023 ⁽¹¹⁹⁾ Minimum follow-up: 32 months Biomarker led care vs. standard care	Death: Overall: 9*/197 (4.7%*) G1: 6/106 (5.7%*) G2: 3/91 (3.3%*)	Graft failure: Overall: 31*/197 (15.7%*) G1: 19/106 (17.9%*) G2: 12/91 (13.0%*)	32 months: Overall: NR G1: 53.1 (19.8) G2: 56.1 (22.7)	32 months: Overall: 16*/198 (8.1%*) G1: 5/106 (4.7%) G2: 11/92 (10.9%)	NR	SAE: NR Hospitalizations: NR	Overall infections: Overall: 113*/198 (57.1%*)	no

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
N=198	HR (95% CI): 2.33 (0.57 to 9.57)	HR (95% CI): 1.54 (0.72 to 3.30)	MD (95% CI): 0.91 (-2.83 to 4.65) p=0.65	OR (95% CI): 0.35 (0.10 to 1.17) Severity: NR		Malignancies: Overall: 16*/198 (8.1%) G1: 10/106 (9.4%) G2: 6/92 (6.5%) OR (95% CI): 1.08 (0.36 to 3.28)	G1: 65/106 (61.3%) G2: 48/92 (52.2%) Overall infections (confirmed by culture or PCR): Overall: 53*/198 (26.8%*) G1: 32/106 (30.2%*) G2: 21/92 (22.8%*) OR (95% CI): 1.75 (0.89 to 3.44) Opportunistic infections: NR	
IVIG vs. no IVIG								
Knight et al., 2021 ⁽¹²¹⁾ Median follow-up after transplantation: 83 months IVIG vs. control N=36	Death: Overall: 0/36 (0.0%) G1: 0/12 (0.0%) G2: 0/24 (0.0%) OR (95% CI): not estimable	Graft loss: Overall: 6*/36 (16.7%*) G1: 2/12 (16,7%*) G2: 4/24 (16,7%*) OR (95% CI): 1.00 (0.16 to 6.42)* Kaplan-Meier graft survival at 9 years: Overall: NR G1: 76.4% G2: 78.2% p=0.84	Median eGFR at last follow-up (IQR): Overall: NR G1: 50 (33-83) G2: 49 (38-68) P=0.71 Median change in eGFR from first DSA to last follow-up (IQR): Overall: NR G1: 1.5 (-16 to 7) G2: -7 (-16.5 to 5.5) p=0.58	Incidence: Overall: 11*/36 (30.1%*) G1: 1/12 (8%) G2: 10/24 (42%) P=0.06 OR (95% CI): 0.13 (0.01 to 1.15)* Severity: Borderline: G1: 0/1 (0%) G2: 2/10 (20%) 1A: G1: 0/1 (0%)	NR	NR	NR	No Comment: freedom from dnDSAs: Overall: 39% G1: 27% G2: 46% p=0.48

Author, Year Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Patient survival	Graft survival	Graft function (eGFR in mL/min/1.73 m ² reported as mean [SD])	Incidence, timing and severity of biopsy-proven acute rejection (BPAR)	Quality of Life	Serious adverse events, hospitalizations, malignancies	Infections (overall and opportunistic infections)	Subgroup analysis
				G2: 2/10 (20%) 1B: G1: 0/1 (0%) G2: 2/10 (20%) 2A: G1: 0/1 (0%) G2: 1/10 (10%) 2B: G1: 0/1 (0%) G2: 1/10 (10%) Mixed: G1: 1/1 (100%) G2: 2/10 (20%) Timing: NR				
Matignon et al., 2017 ⁽¹²²⁾ Cohort study with historic control cohort 12 months IVIG vs. control N=20	Death at last follow-up: Overall: 0/20 (0.0%) G1: 0/11 (0.0%) G2: 0/9 (0.0%) OR (95% CI): not estimable	Graft loss at last follow-up: Overall: 0/20 (0.0%) G1: 0/11 (0.0%) G2: 0/9 (0.0%) OR (95% CI): not estimable	GFR at last follow-up: Overall: NR G1: 58 (25) G2: 53 (20) p=0.60	At 1 year: Overall: 2*/20 (10.0%*) G1: 2/11 (18.2%*) G2: 0/9 (0.0%*) OR (95% CI): 5.00 (0.21 to 118.66)* Timing and severity: G1: 1x acute ABMR (g1, cpt1 and C4d positive) 4 months after dnDSA detection 1x acute AMR (g2) 7 months after dnDSA detection G2: 1x missed acute rejection (i1, t1, cpt2, C4d negative) 14 months after dnDSA detection	NR	NR	NR	No

Abbreviations: AMR: antibody mediated rejection, BPAR: biopsy proven acute rejection, C1q: specific protein complex that is part of the complement system in the immune system, C4d: a split product of C4, a component of the classical complement pathway, CI: confidence interval, CsA: cyclosporine A, dnDSA: de novo donor-specific antibody, eGFR: estimated glomerular filtration rate, G: group, HR: hazard ratio, IQR: interquartile range, IS: immunosuppression, IS: immunosuppression, IVIG: intravenous immunoglobulin, MFI: mean fluorescent intensity, N/n: number, NR: not reported, p: p-value, PCR: polymerase chain reaction, PTLD: post-transplant lymphoproliferative disorder, RCT: randomized controlled trial, SAE: serious adverse events, SD: standard deviation, TAC: tacrolimus, TCMR: T-cell mediated rejection, vs.: versus;
values marked with * were self-calculated

7.13 Summary of Findings Tabellen

7.13.1 KQ1: IL-2 receptor antibodies (IL-2RA) versus no induction

Summary of Findings for IL-2 receptor antibodies versus no induction for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			no induction	IL-2 receptor antibodies	Difference		
Patient mortality, time to death Follow-up: range 6 months to 2 years	394 (2 RCTs) ^{(22, 23),a}	Offner et al., 2008 (n=202) at 6 months: 1.9% vs. 0% (HR 8.07; 95%CI 0.50 to 129.16) Webb et al., 2009 (n=192) at 2 years: 0% vs. 1.1% (HR 0.13; 95%CI 0.00 to 6.35)				⊕○○○ Very low ^{b,c,d}	The evidence is very uncertain about the effect of IL-2 receptor antibodies on patient mortality.
Graft loss, time to graft loss Follow-up: range 6 months to 2 years	422 (3 RCTs) ^{(22-24),e}	Offner et al., 2008 (n=202) at 6 months: 1.0% vs. 1.0% (HR 0.73; 95%CI 0.05 to 11.64) Shemshadi et al., 2020 (n=28) at 12 months: 7.1% vs. 14.3% (HR 0.49; 95%CI 0.05 to 4.74) Webb et al., 2009 (n=192) at 24 months: n=192 (HR 0.52; 0.17 to 1.54)				⊕⊕○○ Low ^{d,f}	IL-2 receptor antibodies may result in a slight reduction in graft loss.
Graft function, GFR Follow-up: range 1 years to 2 years	422 (3 RCTs) ^{(22-24),g}	Offner et al., 2008 (n=202): at 1 year MD -3.00; 95%CI -9.53 to 3.53 Shemshadi et al., 2020 (n=28): at 1 year MD 2.60; 95%CI -3.01 to 8.21 Webb et al., 2009 (n=192): at 2 years MD 0.90; 95%CI -5.6 to 7.5				⊕⊕⊕○ Moderate ^h	IL-2 receptor antibodies probably results in little to no difference in graft function.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies	394 (2 RCTs) ^{(22, 23),i}	Offner et al., 2008 (n=202): follow-up not reported 2.9% vs. 5.1% (OR 0.55; 95%CI 0.13 to 2.38) Webb et al., 2009 (n=192): at 1 year 1.0% vs. 2.0% (OR 0.46; 95%CI 0.04 to 5.21)				⊕⊕○○ Low ⁱ	IL-2 receptor antibodies may result in a slight reduction in incidence of malignancies.
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) Follow-up: 1 years	202 (1 RCT) ⁽²³⁾	OR = 35.86 (2.11 to 610.01)	86 per 100	100 per 100 (93 to 100)	14 more per 100 (from 7 more to 14 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^k	IL-2 receptor antibodies probably increase incidence of infection (including opportunistic infections) slightly.

Summary of Findings for IL-2 receptor antibodies versus no induction for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			no induction	IL-2 receptor antibodies	Difference		
Incidence of opportunistic infections (follow-up: not reported)	236 (2 non-randomised studies) ^(28, 30)	Michael et al., 2016 (n=193): IL-2 receptor antibody group: 7/97 vs. no induction group: 0/96; OR 15.99; 95%CI 0.90 to 284.09 Duzova et al., 2003 (n=43): no cases of opportunistic infections				⊕○○○ Very low ^{l,m}	The evidence is very uncertain about the effect of IL-2 receptor antibodies on incidence of opportunistic infections compared to no induction.
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: range 6 months to 2 years	394 (2 RCTs) ^{(22, 23), n}	Offner et al., 2008 (n=202): at 6 months 10.6% vs. 18.4% (OR 0.53; 95%CI 0.23 to 1.18) Webb et al., 2009 (n=192): at 2 years 23.2% vs. 29.0% (OR 0.74; 95%CI 0.39 to 1.41)				⊕⊕○○ Low ^a	IL-2 receptor antibodies may reduce incidence of biopsy-proven acute rejection slightly compared to no induction.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; OR: odds ratio

- a. Another RCT by Shemshadi et al. (2020)⁽²⁴⁾ and two cohort studies by Baron et al. (2008)⁽²⁵⁾ and Ojogho et al. (2005)⁽³³⁾ reported no deaths after 1 year. A cohort study by Mincham et al. (2017)⁽³¹⁾ reported all-cause mortality (adjusted HR 0.72; 95%CI 0.29 to 1.77). A cohort study by Sharifian et al. (2014)⁽³⁶⁾ reported patient deaths after 1 year (OR 0.45; 95%CI 0.02 to 8.47). A cohort study by Brunkhorst et al. (2015)⁽²⁷⁾ reported patient deaths after 4 years (OR 0.65; 95%CI 0.03 to 16.43). A cohort study by Michael et al. (2016)⁽³⁰⁾ reported patient deaths after 5 years (OR 3.10; 95%CI 0.61 to 15.75). A cohort study by Duzova et al. (2003)⁽²⁸⁾ reported patient deaths after a median observation of 27 months (OR 0.37; 95%CI 0.01 to 9.49).
- b. One study suggests a benefit, the other suggests harm; downgraded 1 step for inconsistency.
- c. Optimal information size not met; ratio of upper to lower CI > 2.5; downgraded 2 steps for imprecision.
- d. Assessment based on the largest study by Offner et al. (2008)⁽²³⁾.
- e. The same RCT reported a similar graft survival between the basiliximab group and the no induction group at 6 months (94.9% vs. 94.6%, OR 0.94; 95%CI 0.26 to 3.34) (Grenda et al., 2006)⁽²¹⁾. One cohort study reported adjusted HRs for graft loss at 6 months (aHR 0.40; 95%CI 0.20 to 0.78), 1 year (aHR 0.51; 95%CI 0.31 to 0.84), and 3 years (aHR 0.78; 95%CI 0.56 to 1.08) (Sampaio et al., 2010)⁽³⁵⁾. A cohort study reported adjusted HR for graft loss at median follow up of 5.5 years (aHR 0.89; 95%CI 0.61 to 1.31) (Mincham et al., 2017)⁽³¹⁾.
- f. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 0.5% per 6 months on both sides, downgraded 2 for imprecision. 0 fewer per 100 (from 1 fewer to 10 more).
- g. Ten cohort studies report similar findings at various timepoints^(25-28, 30-34, 36).
- h. 5% per year considered as important benefit/harm. The interval of the largest study by Offner et al. (2008)⁽²³⁾ crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision. (-3.6%; 95%CI -11.6% to 4.3%)
- i. The same study reported malignancy after 6 months (OR 0.18; 95%CI 0.01 to 3.88) (Grenda et al., 2006)⁽²¹⁾. Four cohort studies report malignancies: at 12 months OR 0.31; 95% CI 0.01 to 6.66 (Baron et al., 2008)⁽²⁵⁾, at median follow up of 5.5 years adjusted HR 0.59; 95%CI 0.22 to 1.57 (Mincham et al., 2017)⁽³¹⁾, and at no specified time point OR 0.65; 95%CI 0.11 to 4.00 (Michael et al., 2016)⁽³⁰⁾ and 0.66; 95%CI 0.07 to 6.55 (Brunkhorst et al., 2015)⁽²⁷⁾.
- j. 0.5% per year considered as important benefit/harm. The interval of the larger study by Offner et al. (2008)⁽²³⁾ crosses the threshold on both sides; downgraded 2 steps for imprecision. (2 fewer per 100, 95%CI from 4 fewer to 6 more)
- k. 10% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision.
- l. The studies had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for critical risk of bias.
- m. Optimal information size of larger study by Michael et al. (2016)⁽³⁰⁾ not met; ratio of upper to lower CI > 2.5; downgraded 2 steps for imprecision.
- n. The same study reported incidence of biopsy proven acute rejections (BPAR) after 6 months (OR 0.92; 95% 0.45 to 1.88) (Grenda et al. 2006)⁽²¹⁾. The RCT by Offner et al. (2008)⁽²³⁾ also reported incidence of borderline rejections at 6 months 13.0% vs. 8.7% (OR 1.57; 95%CI 0.62 to 3.98). A cohort study by Duzova et al. (2003)⁽²⁸⁾ reported incidence of BPAR after 3 months (HR 0.07; 95%CI 0.00 to 1.25). A cohort study by Ojogho et al. (2005)⁽³³⁾ reported incidence of BPAR after 6 months (OR 1.75; 95%CI 0.37 to 8.30). Three cohort studies reported incidence of BPAR after 1 year: OR 0.90; 95%CI 0.51 to 1.60 (Michael et al., 2016)⁽³⁰⁾, OR 0.47; 95%CI 0.09 to 2.34 (Brunkhorst et al., 2015)⁽²⁷⁾, OR 2.19; 95%CI 0.60 to 7.97 (Baron et al., 2008)⁽²⁵⁾. One cohort study reported incidence of borderline rejections without specifying a timepoint (OR 5.80; 95%CI 0.25 to 132.57) (Billing et al., 2013)⁽²⁶⁾.
- o. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval of the larger study by Offner et al. (2008)⁽²³⁾ crosses the threshold of 2.5% per 6 months on both sides (8 fewer per 100, 95%CI from 13 fewer to 3 more); downgraded 2 steps for imprecision.

Summary of Findings for IL-2 receptor antibodies Versus no induction for children at time of first kidney transplantation (short- and long-term)

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			no induction	IL-2 receptor antibodies	Difference		
Patient mortality, time to death Follow-up: 6 months	394 (2 RCTs) ^(21, 23)	Offner et al., 2008 at 6 months (n=202): HR 8.07; 95%CI 0.50 to 129.16 Grenda et al., 2006 at 6 months (n=192): no deaths, HR non-calculable				⊕⊕○○ Low ^{a,b}	IL-2 receptor antibodies may result in little to no difference in patient mortality after 6 months.
Patient mortality, time to death Follow-up: 2 years	192 (1 RCT) ^{(22)c}	HR = 0.13 (0.00 to 6.35) [Patient mortality]	Low 1 per 100	0 per 100 (0 to 7)	1 fewer per 100 (from -- to 6 more)	⊕⊕○○ Low ^d	IL-2 receptor antibodies may result in little to no difference in patient mortality after 2 years.
Graft loss, time to graft loss Follow-up: 6 months	394 (2 RCTs) ^{(21, 23)e}	Offner et al., 2008 at 6 months (n=202): HR 0.73; 95%CI 0.05 to 11.64 Grenda et al., 2006 at 6 months (n=192): HR non-calculable; OR 0.94; 95%CI 0.26 to 3.34				⊕⊕○○ Low ^f	IL-2 receptor antibodies may result in little to no difference in graft loss after 6 months.
Graft loss, time to graft loss Follow-up: range 12 months to 2 years	220 (3 RCTs) ^{(22, 24)g}	Webb et al., 2009 at 24 months (n=192): HR 0.52; 0.17 to 1.54 Shemshadi et al., 2020 at 12 months (n=28): HR 0.49; 95%CI 0.05 to 4.74)				⊕⊕○○ Low ^{h,i}	IL-2 receptor antibodies may result in a slight reduction in graft loss after 1 to 2 years.
Graft function, GFR Follow-up: 6 months	394 (2 RCTs) ^(21, 23)	Offner et al., 2008 (n=202): MD -7.00; 95%CI -14.79 to 0.79) Grenda et al., 2006 (n=192): 77.6 vs. 79.4 ml/min/1.73m ² (MD non-calculabe)				⊕⊕⊕○ Moderate ⁱ	IL-2 receptor antibodies probably reduce graft function slightly after 6 months.
Graft function, GFR Follow-up: range 1 years to 2 years	422 (3 RCTs) ^{(22-24)k}	Offner et al., 2008 (n=202): at 1 year MD -3.00; 95%CI -9.53 to 3.53 Webb et al., 2009 (n=192): at 2 years MD 0.90; 95%CI -5.6 to 7.5 Shemshadi et al., 2020 (n=28): at 1 year MD 2.60; 95%CI -3.01 to 8.21				⊕⊕⊕○ Moderate ⁱ	IL-2 receptor antibodies probably result in little to no difference in graft function after 1 to 2 years.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies Follow-up: 6 months	192 (1 RCT) ⁽²¹⁾	OR = 0.18 (0.01 to 3.88)	2 per 100	0 per 100 (0 to 8)	2 fewer per 100 (from 2 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ Low ^m	IL-2 receptor antibodies may result in a slight reduction in incidence of malignancies after 6 months.
Incidence of malignancies (follow-up: >6 months)	394 (2 RCTs) ^{(22, 23)n}	Offner et al., 2008 (n=202): follow-up not reported 2.9% vs. 5.1% (OR 0.55; 95%CI 0.13 to 2.38) Webb et al., 2009 (n=192): at 1 year 1.0% vs. 2.0% (OR 0.46; 95%CI 0.04 to 5.21)				⊕⊕○○ Low ^o	IL-2 receptor antibodies may result in a slight reduction in incidence of malignancies after a follow up >6 months.

Summary of Findings for IL-2 receptor antibodies Versus no induction for children at time of first kidney transplantation (short- and long-term)

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			no induction	IL-2 receptor antibodies	Difference		
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) Follow-up: 1 years	202 (1 RCT) ⁽²³⁾	OR = 35.86 (2.11 to 610.01)	86 per 100	100 per 100 (93 to 100)	14 more per 100 (from 7 more to 14 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	IL-2 receptor antibodies probably increase incidence of infection (including opportunistic infections) slightly.
Incidence of opportunistic infections (follow-up: not reported)	236 (2 non-randomised studies) ^(28, 30)	Michael et al., 2016 (n=193): IL-2 receptor antibody group: 7/97 vs. no induction group: 0/96; OR 15.99; 95%CI 0.90 to 284.09 Duzova et al., 2003 (n=43): no cases of opportunistic infections				⊕○○○ Very low ^{a,r}	The evidence is very uncertain about the effect of IL-2 receptor antibodies on incidence of opportunistic infections compared to no induction.
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 6 months	394 (2 RCTs) ^{(21, 23),s}	Offner et al., 2008 (n=202): 10.6% vs. 18.4% (OR 0.53; 95%CI 0.23 to 1.18) Grenda et al., 2006 (n=192): 19.2% vs. 20.4% (OR 0.92; 95%CI 0.45 to 1.88)				⊕⊕○○ Low ^t	IL-2 receptor antibodies may reduce incidence of biopsy-proven acute rejection slightly after 6 months.
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 2 years	192 (1 RCT) ^{(22),u}	OR = 0.74 (0.39 to 1.41)	29 per 100	23 per 100 (14 to 37)	6 fewer per 100 (from 15 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^v	IL-2 receptor antibodies likely result in little to no difference in incidence of biopsy-proven acute rejection after 2 years.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. Optimal information size not met; ratio of upper to lower CI>2.5; downgraded 2 steps for imprecision.

b. Assessment based on the largest study by Offner et al., 2008⁽²³⁾.

c. Another RCT by Shemshadi et al. 2020⁽²⁴⁾ and two cohort studies by Baron et al., 2008⁽²⁵⁾ and Ojogho et al., 2005⁽³³⁾ reported no deaths after 1 year. A cohort study by Mincham et al., 2017⁽³¹⁾ reported all-cause mortality (adjusted HR 0.72; 95%CI 0.29 to 1.77). A cohort study by Sharifian et al., 2014⁽³⁶⁾ reported patient deaths after 1 year (OR 0.45; 95%CI 0.02 to 8.47). A cohort study by Brunkhorst et al., 2015⁽²⁷⁾ reported patient deaths after 4 years (OR 0.65; 95%CI 0.03 to 16.43). A cohort study by Michael et al., 2016⁽³⁰⁾ reported patient deaths after 5 years (OR 3.10; 95%CI 0.61 to 15.75). A cohort study by Duzova et al., 2003⁽²⁸⁾ reported patient deaths after a median observation of 27 months (OR 0.37; 95%CI 0.01 to 9.49).

d. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 2% per 2 years on both sides, downgraded 2 for imprecision.

e. One cohort study reported adjusted HRs for graft loss at 6 months (aHR 0.40; 95%CI 0.20 to 0.78) (Sampaio et al., 2010)⁽³⁵⁾.

f. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 0.5% per 6 months on both sides, downgraded 2 for imprecision. 0 fewer per 100 (from 1 fewer to 10 more).

g. One cohort study reported adjusted HRs for graft loss at 1 year (aHR 0.51; 95%CI 0.31 to 0.84), and 3 years (aHR 0.78; 95%CI 0.56 to 1.08) (Sampaio et al., 2010)⁽³⁵⁾. A cohort study reported adjusted HR for graft loss at median follow up of 5.5 years (aHR 0.89; 95%CI 0.61 to 1.31) (Mincham et al., 2017)⁽³¹⁾.

- h. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 2% per 2 years on both sides; downgraded 2 for imprecision. 5 fewer per 100 (from 8 fewer to 5 more)
- i. Assessment based on the larger study by Webb et al. (2009)⁽²²⁾.
- j. 5% per year considered as important benefit/harm. The interval of the largest study by Offner et al. (2008)⁽²³⁾ crosses the threshold of 2.5% per 6 months on one side; downgraded 1 step for imprecision. (-8.0%; 95%CI -17.0 to 0.9%)
- k. Ten cohort studies report similar findings at various timepoints^(25-28, 30-34, 36).
- l. 5% per year considered as important benefit/harm. The interval of the largest study by Offner et al. (2008)⁽²³⁾ crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision. (-3.6%; 95%CI -11.6 to 4.3%)
- m. 0.5% per year considered as important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 0.25% per 6 months on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.
- n. Four cohort studies report malignancies: at 12 months OR 0.31; 95% CI 0.01 to 6.66 (Baron et al., 2008)⁽²⁵⁾, at median follow up of 5.5 years adjusted HR 0.59; 95%CI 0.22 to 1.57 (Mincham et al., 2017)⁽³¹⁾, and at no specified time point OR 0.65; 95%CI 0.11 to 4.00 (Michael et al., 2016)⁽³⁰⁾ and 0.66; 95CI 0.07 to 6.55 (Brunkhorst et al., 2015)⁽²⁷⁾.
- o. 0.5% per year considered as important benefit/harm. The interval of the larger study by Offner et al. (2008)⁽²³⁾ crosses the threshold on both sides; downgraded 2 steps for imprecision. (2 fewer per 100, 95%CI from 4 fewer to 6 more)
- p. 10% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision.
- q. The studies had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for critical risk of bias.
- r. Optimal information size of larger study by Michael et al. (2016)⁽³⁰⁾ not met; ratio of upper to lower CI>2.5; downgraded 2 steps for imprecision.
- s. A cohort study by Duzova et al., 2003⁽²⁸⁾ reported incidence of BPAR after 3 months (HR 0.07; 95%CI 0.00 to 1.25). A cohort study by Ojogho et al., 2005⁽³³⁾ reported incidence of BPAR after 6 months (OR 1.75; 95%CI 0.37 to 8.30).
- t. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval of the larger study by Offner et al. (2008)⁽²³⁾ crosses the threshold of 2.5% per 6 months on both sides (8 fewer per 100, 95%CI from 13 fewer to 3 more); downgraded 2 steps for imprecision.
- u. A cohort study by Mincham et al., 2017⁽³¹⁾ reports an adjusted estimate for BPAR after a median follow up of 5.5 years (adjusted OR 0.56; 95%CI 0.37 to 0.86). Three cohort studies reported incidence of BPAR after 1 year: OR 0.90; 95%CI 0.51 to 1.60 (Michael et al., 2016)⁽³⁰⁾, OR 0.47; 95%CI 0.09 to 2.34 (Brunkhorst et al., 2015)⁽²⁷⁾, OR 2.19; 95%CI 0.60 to 7.97 (Baron et al., 2008)⁽²⁵⁾.
- v. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 10% per 2 years on one side; downgraded 1 step for imprecision.

7.13.2 KQ1: Polyclonal antibodies versus no induction

Summary of Findings for polyclonal antibodies Versus no induction for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			no induction	polyclonal antibodies	Difference		
Patient mortality, time to death Follow-up: 1 year	59 (1 non-randomised study) ⁽²⁵⁾	not estimable	0 per 100	0 per 100 (-- to --)		⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of polyclonal antibodies on patient mortality compared with no induction.
Graft loss, time to graft loss Follow-up: range 1 year to 3 years	1758 (2 non-randomised studies) ^{(35, 37)c}	Sampaio et al., 2010 (n=1660) at 3 years: adjusted HR 0.84; 95%CI 0.61 to 1.16 Mota et al., 2010 (n=98) at 1 year: HR 0.30; 95%CI 0.04 to 2.52				⊕⊕⊕○ Moderate ^{d,e,f}	Polyclonal antibodies probably result in little to no difference in graft loss compared to no induction.
Graft function, GFR Follow-up: 1 years	59 (1 non-randomised study) ⁽²⁵⁾	-	66.0 ml/min/1.73m ²	42.4 ml/min/1.73m²	-23.6 (-40.7 to -6.5)	⊕○○○ Very low ^{a,g}	The evidence is very uncertain about the effect of polyclonal antibodies on graft function at 12 months compared with no induction.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for polyclonal antibodies Versus no induction for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			no induction	polyclonal antibodies	Difference		
Incidence of malignancies Follow-up: 1 year	59 (1 non-randomised study) ⁽²⁵⁾	OR = 0.73 (0.03 to 16.16)	4 per 100	3 per 100 (0 to 42)	1 fewer per 100 (from 4 fewer to 38 more)	⊕○○○ Very low ^{a,h}	The evidence is very uncertain about the effect of polyclonal antibodies on incidence of malignancies compared with no induction.
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) (follow up: 2 years)	(1 non-randomised study) ⁽³⁸⁾	OR = 1.45 (1.17 to 1.79)	34 per 100	43 per 100 (38 to 48)	9 more per 100 (from 4 more to 14 more)	⊕⊕○○ Low ^{a,i}	Polyclonal antibodies may result in little to no difference in incidence of infection (including opportunistic infections) compared to no induction. (The magnitude of effect does not reach the predefined threshold for a clinically important harm.)
Incidence of opportunistic infection - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 1 year	59 (1 non-randomised study) ^{(25),j}	OR = 0.31 (0.02 to 5.98)	11 per 100	4 per 100 (0 to 42)	7 fewer per 100 (from 10 fewer to 31 more)	⊕○○○ Very low ^{a,k}	The evidence is very uncertain about the effect of polyclonal antibodies on incidence of biopsy-proven acute rejection compared with no induction.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. The study had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias.

b. Optimal information size not met; downgraded 2 steps for imprecision

c. The larger cohort study reported adjusted HR for six months (aHR 0.62; 95%CI 0.33 to 1.15) and 1 year (aHR 0.72; 95%CI 0.45 to 1.14).

d. The larger study had a moderate risk of bias, no downgrading for risk of bias. (The smaller study had critical concerns for risk of bias.)

e. Assessment for risk of bias and imprecision based on the larger study by Sampaio et al., 2010⁽³⁵⁾.

f. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 3% in three years on one side; downgraded 1 step for imprecision. (2 fewer per 100; 95%CI from 6 fewer to 2 more)

g. <30% of optimal information size, downgraded 2 steps for imprecision.

h. 0.5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.

i. 10% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval doesn't cross the threshold of 20% in two years on either side; ratio of upper to lower CI <2.5. Not downgraded for imprecision.

j. The same study reported incidence of biopsy proven acute rejections at 6 months: 0% vs. 6.4% (OR 0.51; 95%CI 0.02 to 10.51) (Baron et al., 2008).

k. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.

7.13.3 KQ1: Polyclonal antibodies versus IL-2RA

Summary of Findings for polyclonal antibodies Versus IL-2RA for children at time of first kidney transplantation							
Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			IL-2RA	polyclonal antibodies	Difference		
Patient mortality (follow-up: not reported)	7078 (2 non-randomised studies) ^(41, 42)	The larger study by Riad et al. 2021b (n=4256) reported 3.8% versus 4.4% (adjusted HR 1.03, 95% CI 0.74 to 1.44) incidence of patient mortality. The second study by Riad et al. 2021a (n=2822) reported similar results (adjusted HR 1.00, 95% CI 0.63 to 1.59).				⊕⊕○○ Low ^{a,b,c}	Polyclonal antibodies may result in little to no difference in patient mortality.
Graft loss (follow-up: not reported)	7078 (2 non-randomised studies) ^(41, 42)	The larger study by Riad et al. 2021b (n=4256) reported 20.1% versus 21.9% (adjusted HR 1.10, 95% CI 0.95 to 1.28) incidence of graft loss. The second study by Riad et al. 2021a (n=2822) reported similar results (adjusted HR 1.15, 95% CI 0.93 to 1.41).				⊕⊕○○ Low ^{a,c,d}	The evidence suggests polyclonal antibodies increases graft loss slightly.
Graft function, GFR Follow-up: 12 months	7798 (4 non-randomised studies) ^{(25, 39, 41, 42),e}	The larger study by Riad et al. 2021b (n=4256) reported a MD in GFR of -1.23 (95% CI -2.62 to 0.15). The second study by Riad et al. 2021a (n=2822) reported a MD in GFR of -0.97 (95%CI -2.64 to 0.70). The study by Erez et al. 2023 (n=679) reported a MD in GFR of -5.40 (95% CI -9.74 to -1.07). One smaller cohort study by Baron et al. 2008 (n=41) indicated a statistically significant result favoring the IL-2RA group (MD -35.9; 95%CI -54.15 to -17.65).				⊕⊕○○ Low ^{c,f,g}	Polyclonal antibodies may result in little to no difference in graft function compared to IL-2RAs.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies Follow-up: 12 months	7078 (2 non-randomised studies) ^{(41, 42),h}	The larger study by Riad et al. 2021b (n=4256) reported 1.1% versus 1.1% (OR 1.04, 95% CI 0.59 to 1.83). The second study by Riad et al. 2021a (n=2822) reported 2.0% versus 0.9% (OR 2.20, 95%CI 1.15 to 4.20).				⊕○○○ Very low ^{c,i,j,k}	The evidence is very uncertain about the effect of polyclonal antibodies on incidence of malignancies compared to IL-2RAs.
Incidence of hospitalisation Follow-up: 12 months	7078 (2 non-randomised studies) ^(41, 42)	The larger study by Riad et al. 2021b (n=4256) reported 56.9% versus 54.3% (OR 1.11, 95% CI 0.99 to 1.26). The second study by Riad et al. 2021a (n=2822) reported 57.0% versus 51.9% (OR 1.23 95%CI 1.06 to 1.43).				⊕○○○ Very low ^{c,i,l}	The evidence is very uncertain about the effect of polyclonal antibodies on incidence of hospitalisation compared to IL-2RAs.
Incidence of infection (including opportunistic infections) (follow-up: not reported)	10 (1 non-randomised study) ⁽⁴³⁾	OR = 2.67 (0.16 to 45.14)	20 per 100	40 per 100 (4 to 92)	20 more per 100 (from 16 fewer to 72 more)	⊕○○○ Very low ^{m,n}	The evidence is very uncertain about the effect of polyclonal antibodies on incidence of infection (including opportunistic infections) compared to IL-2RAs.

Summary of Findings for polyclonal antibodies Versus IL-2RA for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			IL-2RA	polyclonal antibodies	Difference		
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection (follow-up: not reported)	112 (3 non-randomised studies) ^(25, 40, 43)	The larger study by Ranch et al. 2024 (n=61) reported 34.8% versus 71.1% (OR 0.22, 95% CI 0.07 to 0.66) incidence of biopsy-proven acute rejection but no time to follow-up was reported. Two smaller cohort studies by Velez et al. 2011 (n=10) and Baron et al. 2008 (n=41) reported similar results at 12 months follow-up, but the confidence interval indicated both benefits and harm (OR 0.38 95% CI 0.02 to 6.35, and OR 0.14 95% CI 0.01 to 2.78 respectively).				⊕○○○ Very low ^{o,p}	The evidence is very uncertain about the effect of polyclonal antibodies on incidence of biopsy-proven acute rejection compared to IL-2RAs.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; OR: odds ratio

- Studies had serious concerns for risk of bias; downgraded 1 step for risk of bias.
- 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on one side; downgraded 1 step for imprecision. (0 fewer per 100; 95%CI from 1 fewer to 2 more)
- Assessment based on the larger study by Riad et al., 2021b⁽⁴²⁾ (n=4256)
- 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on one side; downgraded 1 step for imprecision. (2 more per 100; 95%CI from 1 fewer to 5 more)
- A subgroup analysis of a cohort study reported statistically significant short term increase in GFR in the IL-2RA group with little to no difference after 3 years (Moudgil et al., 2010)⁽³²⁾.
- Most studies had critical concerns for risk of bias for this outcome; downgraded 2 steps for risk of bias. One study had serious concerns for risk of bias.
- 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval doesn't cross the threshold on either side. (-1.7%; 95%CI -3.6% to 0.2%)
- Three additional studies assessed the outcome but no time to follow-up was reported. The study by Erez et al. 2023⁽³⁹⁾ (n=679) reported 0.7% versus 0.4% (OR 1.87, 95% CI 0.19 to 18.05) incidence of malignancies. The study by Velez et al. 2011⁽⁴³⁾ (n=10) reported 20.0% versus 0.0% (OR 3.67, 95% CI 0.12 to 113.73) incidence. The study by Baron et al. 2008⁽²⁵⁾ reported 0.0% incidence in both groups.
- The studies had critical concerns for risk of bias for this outcome; downgraded 2 steps for risk of bias.
- One study indicated no statistically significance between groups, the other a statistically significant result; downgraded 1 step for inconsistency.
- 0.5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision. (0 fewer per 100; 95%CI from 0 fewer to 1 more)
- 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on one side; downgraded 1 step for imprecision. (3 more per 100; 95%CI from 0 fewer to 6 more)
- The study had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias.
- 10% considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.
- Studies had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias.
- 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on both sides; downgraded 2 steps for imprecision. (36 fewer per 100, from 56 fewer to 9 fewer)

7.13.4 KQ1: Alemtuzumab versus IL-2RA

Summary of Findings for alemtuzumab Versus IL-2RA for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			IL-2RA	alemtuzumab	Difference		
Patient mortality (follow-up: not reported)	4399 (2 non-randomised studies) ^(41, 42)	The larger study by Riad et al. 2021b (n=2485) reported 2.5% versus 4.4% (adjusted HR 1.06, 95% CI 0.49 to 2.30) incidence of patient mortality. The second study by Riad et al. 2021a (n=1914) reported similar results (adjusted HR 1.13, 95% CI 0.45 to 2.84).				⊕○○○ Very low ^{a,b,c}	The evidence is very uncertain about the effect of alemtuzumab on patient mortality compared to IL-2RAs.
Graft loss (follow-up: not reported)	4399 (2 non-randomised studies) ^(41, 42)	The larger study by Riad et al. 2021b (n=2485) reported 15.6% versus 21.9% (adjusted HR 1.18, 95% CI 0.85 to 1.63) incidence of graft loss. The second study by Riad et al. 2021a (n=1914) reported similar results (adjusted HR 1.47, 95% CI 1.00 to 2.15).				⊕○○○ Very low ^{a,c,d}	The evidence is very uncertain about the effect of alemtuzumab on graft loss compared to IL-2RAs.
Graft function, GFR Follow-up: 12 months	4810 (3 non-randomised studies) ^(39, 41, 42)	The larger study by Riad et al. 2021b (n=2485) reported a MD in GFR of 2.93 (95% CI -0.34 to 6.19). The second study by Riad et al. 2021a (n=1914) reported a MD in GFR of 4.92 (95% CI 1.92 to 7.92). The study by Erez et al. 2023 reported a MD in GFR of 9.46 (95% CI 2.30 to 16.62).				⊕○○○ Very low ^{c,e,f}	The evidence is very uncertain about the effect of alemtuzumab on graft function compared to IL-2RAs.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies Follow-up: 12 months	4399 (2 non-randomised studies) ^{(41, 42),g}	The larger study by Riad et al. 2021b (n=2485) reported 0.6% versus 1.1% (OR 0.56, 95% CI 0.13 to 2.39) incidence of malignancies. The second study by Riad et al. 2021a (n=1914) reported 0.7% versus 0.9% (OR 0.75, 95% CI 0.17 to 3.29) incidence of malignancies.				⊕○○○ Very low ^{c,h,i}	The evidence is very uncertain about the effect of alemtuzumab on incidence of malignancies compared to IL-2RAs.
Incidence of hospitalisation Follow-up: 12 months	4399 (2 non-randomised studies) ^(41, 42)	The larger study by Riad et al. 2021b (n=2485) reported 48.1% versus 54.3% (OR 0.78, 95% CI 0.62 to 0.99) incidence of hospitalisation. The second study by Riad et al. 2021a (n=1914) reported 47.8% versus 51.9% (OR 0.85, 95% CI 0.66 to 1.09) incidence of hospitalisation.				⊕○○○ Very low ^{c,h,j}	The evidence is very uncertain about the effect of alemtuzumab on incidence of hospitalisation compared to IL-2RAs.
Incidence of infection (including opportunistic infections) (follow-up: not reported)	21 (1 non-randomised study) ⁽⁴³⁾	OR = 3.11 (0.28 to 34.42)	20 per 100	44 per 100 (7 to 90)	24 more per 100 (from 13 fewer to 70 more)	⊕○○○ Very low ^{k,l}	The evidence is very uncertain about the effect of alemtuzumab on incidence of infection (including opportunistic infections) compared to IL-2RAs.

Summary of Findings for alemtuzumab Versus IL-2RA for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			IL-2RA	alemtuzumab	Difference		
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 12 months	21 (1 non-randomised study) ⁽⁴³⁾	OR = 0.35 (0.04 to 3.08)	40 per 100	19 per 100 (3 to 67)	21 fewer per 100 (from 37 fewer to 27 more)	 Very low ^{k,m}	The evidence is very uncertain about the effect of alemtuzumab on incidence of biopsy-proven acute rejection compared to IL-2RAs.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. Studies had serious concerns for risk of bias; downgraded 1 step for risk of bias.

b. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on both sides; downgraded 2 steps for imprecision. (0 fewer per 100; 95%CI from 2 fewer to 5 more)

c. Assessment based on the larger study by Riad et al. 2021b⁽⁴²⁾ (n=2485)

d. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on both sides; downgraded 2 steps for imprecision. (3 more per 100; 95%CI from 3 fewer to 11 more)

e. The two larger studies had critical concerns for risk of bias for this outcome. The smaller study had serious concerns for risk of bias. Downgraded 2 steps for risk of bias.

f. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on one side; downgraded 1 step for imprecision. (4.0% higher; 95%CI 0.5% lower to 8.4% higher)

g. The results from one additional cohort study by Erez et al. 2023⁽³⁹⁾ numerically favoured the IL-2RA but the confidence interval indicated both benefits and harms (OR 5.25 95% CI 0.54 to 50.93), but no time to follow-up was reported. Another small cohort study by Velez et al. 2011⁽⁴³⁾ reported no events in both groups (OR not estimable), but no time to follow-up was reported.

h. The studies had critical concerns for risk of bias for this outcome; downgraded 2 steps for critical risk of bias.

i. 0.5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on both sides; downgraded 2 steps for imprecision. (0 fewer per 100; 95%CI from 1 fewer to 2 more)

j. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision. (6 fewer per 100; 95%CI from 12 fewer to 0 fewer)

k. Study rated as critical risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias.

l. 10% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.

m. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.

7.13.5 KQ1: Polyclonal antibodies versus alemtuzumab

Summary of Findings for polyclonal antibodies Versus alemtuzumab for children at time of first kidney transplantation							
Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			alemtuzumab	polyclonal antibodies	Difference		
Patient mortality (follow-up: not reported)	4524 (5 non-randomised studies) ^(39, 41-44)	The study by Puliyaanda et al. 2020 (n=36) and Erez et al. 2023 (n=570) reported 0% patient mortality after 1 year. The study by Velez et al. 2011 (n=21) reported one death in the polyclonal antibodies group after 1 year (OR 11.00; 95%CI 0.38 to 318.61). The larger study by Riad et al. 2021b (n=2411) reported 3.8% versus 2.5% incidence (OR 1.53, 95% CI 0.73 to 3.20) but no time to follow-up was mentioned. The smaller study by Riad et al. 2021a (n=1486) reported 2.5% vs. 2.0% incidence (OR 1.21, 95% CI 0.5 to 2.94) but no time of follow-up was mentioned.				⊕○○○ Very low ^{a,b,c}	The evidence is very uncertain about the effect of polyclonal antibodies on patient mortality compared to alemtuzumab.
Graft loss (follow-up: not reported)	4524 (5 non-randomised studies) ^(39, 41-44)	The study by Puliyaanda et al. 2020 (n=36) reported 0% overall graft loss after 1 year. Erez et al. 2023 (n=570) reported an incidence of 20% versus 12.5% (OR 1.75, 95% CI 0.12 to 24.65) at 1 year. Velez et al. 2011 (n=21) reported 2.6% versus 2.0% after 1 year (OR 1.33, 95% CI 0.37 to 4.83). The larger study by Riad et al. 2021b (n=2411) reported 20.1% versus 15.6% incidence (OR 1.36, 95% CI 0.99 to 1.87) but no time to follow-up was mentioned. The smaller study by Riad et al. 2021a (n=1486) reported 16.6% vs. 13.5% incidence (OR 1.10, 95% CI 0.76 to 1.59) but no time of follow-up was mentioned.				⊕○○○ Very low ^{a,c,d}	The evidence is very uncertain about the effect of polyclonal antibodies on graft loss compared to alemtuzumab.
Graft function, GFR Follow-up: 12 months	4503 (4 non-randomised studies) ^(39, 41, 42, 44)	Studies reported similar results, with mean difference ranging across the studies from -4.16 (95% CI -7.41 to -0.91) to -14.87 (95% CI -21.57 to -8.17).				⊕○○○ Very low ^{a,c,e}	The evidence is very uncertain about the effect of polyclonal antibodies on graft function compared to alemtuzumab.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies Follow-up: 12 months	3897 (2 non-randomised studies) ^{(41, 42),f}	The larger study by Riad et al. 2021b (n=2411) reported 1.1% versus 0.6% incidence of malignancies (OR 1.85, 95%CI 0.43 to 7.85) at 1 year. Another smaller study by Riad et al. 2021a (n=1486) reported 2.0% versus 0.7% incidence (OR 2.94, 95%CI 0.69 to 12.49) at 1 year.				⊕○○○ Very low ^{c,g,h}	The evidence is very uncertain about the effect of polyclonal antibodies on incidence of malignancies compared to alemtuzumab.
Incidence of hospitalisation Follow-up: 12 months	3897 (2 non-randomised studies) ^(41, 42)	The larger study by Riad et al. 2021b (n=2411) reported 56.9% versus 48.1% incidence of hospitalization (OR 1.42, 95%CI 1.12 to 1.80). Another smaller study by Riad et al. 2021a (n=1486) reported 57.0% versus 47.8% incidence (OR 1.45, 95%CI 1.12 to 1.87).				⊕○○○ Very low ^{c,g,i}	The evidence is very uncertain about the effect of polyclonal antibodies on incidence of hospitalisation compared to alemtuzumab.

Summary of Findings for polyclonal antibodies Versus alemtuzumab for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			alemtuzumab	polyclonal antibodies	Difference		
Incidence of infection (including opportunistic infections) Follow-up: 12 months	36 (1 non-randomised study) ^{(44),j}	OR = 0.24 (0.04 to 1.32)	43 per 100	16 per 100 (3 to 50)	28 fewer per 100 (from 40 fewer to 7 more)	⊕○○○ Very low ^{k,l}	The evidence is very uncertain about the effect of polyclonal antibodies on incidence of infection (including opportunistic infections) compared to alemtuzumab.
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 12 months	57 (2 non-randomised studies) ^(43, 44)	The larger study by Pulynda et al. 2020 (n=36) reported 7.7% versus 8.7% incidence of biopsy-proven acute rejection (OR 0.88, 95%CI 0.07 to 10.69). Another smaller study by Velez et al. 2011 (n=21) reported 20.0% versus 18.8% incidence (OR 1.08, 95%CI 0.09 to 13.54).				⊕○○○ Very low ^{m,n,o}	The evidence is very uncertain about the effect of polyclonal antibodies on incidence of biopsy-proven acute rejection compared to alemtuzumab.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio

- a. Most of the studies were rated as critical risk of bias for this comparison; downgraded 2 steps for risk of bias.
b. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision. (1 more per 100, 95%CI from 1 fewer to 6 more)
c. Assessment based on the larger study by Riad et al., 2021b⁽⁴²⁾ (n=2411)
d. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision. (4 more per 100, 95%CI from 0 fewer to 10 more)
e. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side, downgraded 1 step for imprecision. (5.4% lower; 95%CI 9.7% lower to 1.2% higher)
f. Other small cohort study by Velez et al. (2011)⁽⁴³⁾ reported similar results (OR 11.00 95% CI 0.38 to 318.61) but no time to follow-up was mentioned. Another study by Erez et al. (2023)⁽³⁹⁾ had an OR 0.36; 95% CI 0.07 to 1.78.
g. The studies were rated as critical risk of bias for this comparison; downgraded 2 steps for risk of bias.
h. 0.5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision. (1 more per 100; 95%CI from 0 fewer to 4 more)
i. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision. (9 more per 100; 95%CI from 3 more to 14 more)
j. Another cohort study by Velez et al. (2011)⁽⁴³⁾ indicated similar results (OR 0.86 95% CI 0.11 to 6.62) but no time to follow-up was reported.
k. Study rated as critical risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias.
l. 10% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision.
m. The studies had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for critical risk of bias.
n. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on both sides; downgraded 2 steps for imprecision. (1 fewer per 100; 95% CI from 8 fewer to 42 more)
o. Assessment based on the larger study by Pulyanda et al. (2024)⁽⁴⁴⁾ (n=36)

7.13.6 KQ1: Eculizumab in combination with alemtuzumab induction versus alemtuzumab induction alone

Summary of Findings for eculizumab in combination with alemtuzumab induction Versus alemtuzumab induction alone for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			alemtuzumab induction alone	eculizumab in combination with alemtuzumab induction	Difference		
Patient mortality Follow-up: 3 years	57 (1 RCT) ⁽⁴⁵⁾	OR = 3.00 (0.12 to 76.79)	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ Low ^a	Eculizumab in combination with alemtuzumab induction may result in little to no difference in patient mortality.
Graft loss Follow-up: 3 years	57 (1 RCT) ^{(45),b}	OR = 4.32 (0.45 to 41.31)	4 per 100	14 per 100 (2 to 60)	10 more per 100 (from 2 fewer to 57 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	Eculizumab in combination with alemtuzumab induction probably increases graft loss slightly compared to alemtuzumab induction alone.
Graft function, GFR Follow-up: mean 3 years	57 (1 RCT) ^{(45),d}	-	101 ml/min/1.73m ²	112 ml/min/1.73m²	11 (-4.4 to 26.4)	⊕⊕⊕○ Moderate ^e	Eculizumab in combination with alemtuzumab induction probably results in little to no difference in graft function compared to alemtuzumab induction alone.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of opportunistic infection - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: mean 3 years	57 (1 RCT) ⁽⁴⁵⁾	OR = 0.34 (0.06 to 1.93)	18 per 100	7 per 100 (1 to 30)	11 fewer per 100 (from 17 fewer to 12 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^f	Eculizumab in combination with alemtuzumab induction probably results in little to no difference in incidence of biopsy-proven acute rejection compared to alemtuzumab induction alone.

Summary of Findings for eculizumab in combination with alemtuzumab induction Versus alemtuzumab induction alone for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			alemtuzumab induction alone	eculizumab in combination with alemtuzumab induction	Difference		
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio

- a. Optimal information size not met; ratio of upper to lower CI > 2.5; downgraded 2 steps for imprecision.
b. The same study reported graft survival at 1 year (eculizumab group 83% vs. control group 100%).
c. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 3% in 3 years on one side; downgraded 1 step for imprecision.
d. The same study reported early graft function at 1 day (eculizumab group: 82 ± 55 vs. control group: 49 ± 21 ml/min/1.73m²) and at 2 days (eculizumab group: 117 ± 66 vs. control group: 71 ± 31) (Kaabak et al., 2018).
e. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 15% in 3 years on one side, downgraded 1 step for imprecision. (MD 10.9%; 95%CI 4.3% lower to 26.1% higher)
f. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 15% in 3 years on one side; downgraded 1 step for imprecision.

7.13.7 KQ1: OKT3 induction versus cyclosporine A induction

Summary of Findings for OKT3 induction Versus cyclosporine A induction for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			cyclosporine A induction	OKT3 induction	Difference		
Patient mortality, time to event Follow-up: 4 years	287 (1 RCT) ⁽⁴⁶⁾	HR = 1.89 (0.61 to 5.86) [Patient mortality]	Low 3 per 100	5 per 100 (2 to 16)	3 more per 100 (from 1 fewer to 13 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	OKT3 induction likely results in little to no difference in patient mortality compared to cyclosporine A induction.
Graft loss, time to event Follow-up: 4 years	287 (1 RCT) ^{(46),b}	HR = 1.42 (0.88 to 2.30) [Graft loss]	Low 19 per 100	26 per 100 (17 to 39)	7 more per 100 (from 2 fewer to 20 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	OKT3 induction probably increases graft loss slightly compared to cyclosporine A induction.
Graft function - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for OKT3 induction Versus cyclosporine A induction for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			cyclosporine A induction	OKT3 induction	Difference		
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies Follow-up: 4 years	287 (1 RCT) ⁽⁴⁶⁾	OR = 1.61 (0.38 to 6.86)	2 per 100	3 per 100 (1 to 13)	1 more per 100 (from 1 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	OKT3 induction probably results in little to no difference in incidence of malignancies compared to cyclosporine A induction.
Incidence of hospitalization Follow-up: 4 years	287 (1 RCT) ⁽⁴⁶⁾	OR = 0.86 (0.42 to 1.78)	89 per 100	88 per 100 (78 to 94)	2 fewer per 100 (from 12 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕⊕ High ^d	OKT3 induction results in little to no difference in incidence of hospitalization compared to cyclosporine A induction.
Incidence of infection (including opportunistic infections) - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 4 years	287 (1 RCT) ⁽⁴⁶⁾	OR = 1.07 (0.68 to 1.71)	49 per 100	50 per 100 (39 to 62)	2 more per 100 (from 9 fewer to 13 more)	⊕⊕⊕⊕ High ^d	OKT3 induction results in little to no difference in incidence of biopsy-proven acute rejection compared to cyclosporine A induction.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; OR: odds ratio

a. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision.

b. The same study reported one-year graft survival was similar (89.1±3% (s.e.) in the OKT3 group and 89.2±3% (s.e.) in the cyclosporine A group) (Benfield et al., 2005)⁽⁴⁶⁾.

c. 0.5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 2% in 4 years on one side; downgraded 1 step for imprecision.

d. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval doesn't cross the threshold of 20% in 4 years on either side.

7.13.8 KQ1: OKT3 induction versus IL-2RA

Summary of Findings for OKT3 induction Versus IL-2RA for children at time of first kidney transplantation							
Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			IL-2RA	OKT3 induction	Difference		
Patient mortality - not reported	-	No evidence				-	
Graft loss - not reported	-	No evidence				-	
Graft function, GFR Follow-up: 3 years	2088 (1 non-randomised study) ^{(32),a}	-	NR	-	-2.3 (-4.8 to 0.2)	 Low ^b	OKT3 induction may result in little to no difference in graft function compared to IL-2RA induction.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of hospitalization - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for OKT3 induction Versus IL-2RA for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			IL-2RA	OKT3 induction	Difference		
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; NR: not reported; OR: odds ratio

a. The same study reported GFR at 1 month follow-up, MD was -6.30 95% CI -9.90 to -2.70 (Moudgil et al. 2010).

b. Study had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias

7.13.9 KQ1: Different induction regimens versus no induction

Summary of Findings for different induction regimens Versus no induction for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			no induction	different induction regimens	Difference		
Patient mortality, time to death	311 (3 non-randomised studies) ^{(49-51),a}	Ojogho et al., 2002 (n=73): at 1 year no deaths occurred in either group; Mohapatra et al, 2021 (n=139): at 5 years HR 0.84; 95%CI 0.30 to 2.35; Martinez-Mier et al., 2019 (n=99): at 10 years HR 0.22; 95%CI 0.04 to 1.27;				⊕○○○ Very low ^{b,c}	The evidence is very uncertain about the effect of different induction regimens on patient mortality compared with no induction.
Graft loss, time to graft loss	311 (3 non-randomised studies) ^{(49-51),a}	Ojogho et al., 2002 (n=73): at 1 year HR 2.87; 95%CI 0.39 to 21.06; Mohapatra et al, 2021 (n=139): at 5 years HR 0.68; 95%CI 0.30 to 1.56; Martinez-Mier et al., 2019 (n=99): at 10 years HR 0.78; 95%CI 0.38 to 1.61;				⊕○○○ Very low ^{b,d}	The evidence is very uncertain about the effect of different induction regimens on graft loss compared with no induction.
Graft function - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for different induction regiments Versus no induction for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			no induction	different induction regiments	Difference		
Incidence of malignancies Follow-up: 1 years	73 (1 non-randomised study) ^{(51),e}	OR = 0.46 (0.02 to 11.79)	2 per 100	1 per 100 (0 to 22)	1 fewer per 100 (from 2 fewer to 20 more)	 Very low ^{b,f}	The evidence is very uncertain about the effect of different induction regimens on incidence of malignancies compared with no induction.
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) (follow up: not reported) - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of opportunistic infection - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 3 years	100 (1 non-randomised study) ^{(47),a,g}	OR = 0.51 (0.20 to 1.30)	41 per 100	26 per 100 (12 to 47)	15 fewer per 100 (from 29 fewer to 6 more)	 Very low ^{b,i}	The evidence is very uncertain about the effect of different induction regimens on incidence of biopsy-proven acute rejection compared with no induction.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. The studies included different induction regimens consisting of IL-2RAs, polyclonal antibodies, and monoclonal anti-CD3 antibodies in the induction group.

b. The studies had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for critical risk of bias.

c. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval of the absolute risk difference in the largest study by Mohapatra et al. (2021)⁽⁵⁰⁾ crosses the threshold of 5% in 5 years on one sides (8 fewer, 95%CI 10 fewer to 3 more); downgraded 1 step for imprecision.

d. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval of the absolute risk difference in the largest study by Mohapatra et al. (2021)⁽⁵⁰⁾ crosses the threshold of 5% in 5 years on both sides (7 fewer, 95%CI 16 fewer to 11 more); downgraded 2 steps for imprecision.

e. The study included different induction regimens consisting of polyclonal antibodies and monoclonal anti-CD3 antibodies in the induction group.

f. 0.5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.

g. The same study reported incidence of biopsy proven acute rejection after 6 months (induction group: 15/73 (20.5%) vs. no induction group: 10/27 (37.0%); OR 0.44; 95%CI .17 to 1.15) (Bunchman et al., 2001) ⁽⁴⁷⁾

h. The study had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for critical risk of bias.

i. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 15% in 3 years on one; downgraded 1 step for imprecision.

7.13.10 KQ1: Tacrolimus versus cyclosporine A

Summary of Findings for tacrolimus Versus cyclosporine A for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			cyclosporine A	tacrolimus	Difference		
Patient mortality, time to death Follow-up: 4 years	204 (1 RCT) ^{(54),a,b}	HR = 1.12 (0.30 to 4.16) [Patient mortality]	Low 8 per 100	9 per 100 (2 to 29)	1 more per 100 (from 6 fewer to 21 more)	⊕⊕○○ Low ^c	Tacrolimus may result in little to no difference in patient mortality.
Graft loss, time to graft loss Follow-up: 4 years	204 (1 RCT) ^{(54),a,d}	HR = 0.49 (0.24 to 0.99) [Graft loss]	Moderate 31 per 100	17 per 100 (9 to 31)	14 fewer per 100 (from 22 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate ^e	Tacrolimus likely reduces graft loss.
Graft function, GFR Follow-up: 4 years	204 (1 RCT) ^{(54),f}	-	53.0 ml/min	71.5 ml/min	18.5 (12.36 to 24.64)	⊕⊕⊕○ Moderate ^g	Tacrolimus likely increases graft function.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies Follow-up: 4 years	204 (1 RCT) ^{(54),h}	OR = 0.94 (0.19 to 4.78)	3 per 100	3 per 100 (1 to 13)	0 fewer per 100 (from 2 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ⁱ	Tacrolimus likely results in little to no difference in incidence of malignancies.
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) Follow-up: 6 months	204 (1 RCT) ^{(52),j}	OR = 1.36 (0.76 to 2.41)	61 per 100	68 per 100 (54 to 79)	7 more per 100 (from 7 fewer to 18 more)	⊕⊕○○ Low ^k	Tacrolimus may increase incidence of infection (including opportunistic infections) slightly.

Summary of Findings for tacrolimus Versus cyclosporine A for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			cyclosporine A	tacrolimus	Difference		
Incidence of opportunistic infection - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 6 months	204 (1 RCT) ^{(52),i}	OR = 0.32 (0.17 to 0.63)	37 per 100	16 per 100 (9 to 27)	21 fewer per 100 (from 28 fewer to 10 fewer)	 Low ^m	Tacrolimus may reduce incidence of biopsy-proven acute rejection.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. HR for time to death/graft loss; HR <1 in favour of intervention group, HR >1 in favour of control group

b. The same study reported patient mortality after 6 months (HR 0.76; 95%CI 0.15 to 3.77) (Trompeter et al. 2002)⁽⁵²⁾ and 2 years (HR 0.89; 0.20 to 3.93) (Filler et al. 2002)⁽⁵³⁾. A cohort study by Kizilbash et al. 2017⁽⁶⁰⁾ reported patient mortality after 1 year (HR 0.19; 95%CI 0.00 to 10.58).

c. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.

d. The same study reported graft loss after 6 months (HR 0.48; 95%CI 0.21 to 1.08) (Trompeter et al. 2002)⁽⁵²⁾ and 2 years (HR 0.46; 95%CI 0.22 to 0.95) (Filler et al. 2002)⁽⁵³⁾. Two cohort studies reported graft loss after 1 year: HR 1.59; 95%CI 0.21 to 11.58 (Kizilbash et al. 2017)⁽⁶⁰⁾ and HR 1.29; 95%CI 0.48 to 3.45 (Neu et al. 2003)⁽⁶²⁾.

e. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision.

f. The same study reported GFR at 6 months (MD 5.30, 95%CI 0.35 to 10.25) (Trompeter et al. 2002)⁽⁵²⁾ and at 24 months (MD 13.20; 95%CI 7.66 to 18.74) (Filler et al. 2002)⁽⁵³⁾. Cohort studies reported GFR at 1 month (MD 0.40, 95%CI -2.00 to 2.90) and 3 years (MD 10.20, 95%CI 8.50 to 11.90) (Moudgil et al. 2010)⁽³²⁾, as well as 1 year (MD 10.50, 95%CI 4.91 to 16.90) (Neu et al. 2003)⁽⁶²⁾.

g. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. 34.9% (23.3% to 46.5%), interval doesn't cross the threshold of 20% after 4 years but optimal information size not met, downgraded 1 step for imprecision.

h. The same study reported incidence of malignancies after 6 months (OR 0.94, 95%CI 0.13 to 6.82) (Trompeter et al. 2002)⁽⁵²⁾. Cohort studies reported incidence of malignancies after 12 months (OR 0.69, 95%CI 0.20 to 2.41) (Neu et al. 2003)⁽⁶²⁾ or without time point (no events, Hoecker et al. 2011)⁽⁵⁶⁾; OR 1.92, 95%CI 0.22 to 17.04, Lancia et al. 2018⁽⁶¹⁾; OR 4.48, 95%CI 0.19 to 117.93, Kizilbash et al. 2017⁽⁶⁰⁾.

i. 0.5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision.

j. A cohort study reported incidence of infections without time point (OR 0.67, 95%CI 0.11 to 3.99) (Velez et al. 2011)⁽⁴³⁾.

k. 10% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.

l. Cohort studies reported acute biopsy-proven rejections at 6 months (OR 0.09, 95%CI 0.00 to 1.67) (Aoun et al. 2013)⁽⁵⁵⁾ and 12 months (OR 0.50, 95%CI 0.11 to 2.23, Hoecker et al. 2011)⁽⁵⁶⁾ and OR 0.71, 95%CI 0.10 to 5.18, Velez et al. 2011⁽⁴³⁾.

m. Optimal information size not met; ratio of upper to lower CI >2.5, downgraded 2 steps for imprecision.

7.13.11 KQ1: MMF versus azathioprine

Summary of Findings for MMF Versus azathioprine for children at time of first kidney transplantation							
Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			azathioprine	MMF	Difference		
Patient mortality, time to death Follow-up: 12 months	303 (1 non-randomised study) ^{(64),a}	HR = 0.23 (0.05 to 1.13) [Patient mortality]	4 per 100	1 per 100 (0 to 5)	3 fewer per 100 (from 4 fewer to 1 more)	⊕○○○ Very low ^{b,c}	The evidence is very uncertain about the effect of MMF on patient mortality compared to azathioprine.
Graft loss Follow-up: 7 years	156 (1 non-randomised study) ^{(63),d}	OR = 3.71 (1.84 to 7.46)	21 per 100	50 per 100 (33 to 67)	29 more per 100 (from 12 more to 46 more)	⊕○○○ Very low ^{b,e}	The evidence is very uncertain about the effect of MMF on graft loss compared to azathioprine.
Graft function, GFR Follow-up: 5 years	140 (1 non-randomised study) ^{(68),f}	-	58.6 ml/min/1.73m ²	66.7 ml/min/1.73m ²	8.1 (-3.13 to 19.33)	⊕○○○ Very low ^{b,g}	The evidence is very uncertain about the effect of MMF on graft function compared to azathioprine.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies Follow-up: 2 years	376 (2 non-randomised studies) ^(51, 64)	Cransberg et al., 2005 (n=303) at 2 years: 1.0% vs. 0.5% (OR 2.17; 95%CI 0.13 to 35.04), Ojogho et al., 2002 (n=73) at 1 year: 2.3% vs. 0% (OR 2.15; 95%CI 0.08 to 54.66).				⊕○○○ Very low ^{b,h}	The evidence is very uncertain about the effect of MMF on incidence of malignancies compared to azathioprine.
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infections (including opportunistic infections) (follow-up: not reported)	25 (1 non-randomised study) ⁽⁴³⁾	OR = 0.88 (0.07 to 11.24)	36 per 100	33 per 100 (4 to 87)	3 fewer per 100 (from 33 fewer to 50 more)	⊕○○○ Very low ^{b,i}	The evidence is very uncertain about the effect of MMF on incidence of infections (including opportunistic infections) compared to azathioprine.
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for MMF Versus azathioprine for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			azathioprine	MMF	Difference		
Incidence of biopsy-proven acute rejection	544 (5 non-randomised studies) ^(43, 51, 64, 65, 67)	Cransberg et al., 2005 (n=303) reported biopsy proven acute rejection (BPAP) at 12 months: 21.9% vs. 57.0% (OR 0.21, 95%CI 0.12 to 0.37). Garcia et al., 2002 (n=24) at 3 months: 16.7% vs. 8.3% (OR 2.20, 95%CI 0.17 to 28.14). Staskewitz et al., 2001 (n=119) at 6 months: 15.4% vs. 25.9% (OR 0.52, 95%CI 0.21 to 1.29). Ojogho et al. 2002 (n=73) at 6 months: 14.0% vs. 36.7% (OR 0.28, 95%CI 0.09 to 0.87). Velez et al., 2011 reported subgroup results (n=25) at 12 months: 66.7% vs. 18.2% (OR 9.00, 95%CI 0.65 to 125.32).				⊕○○○ Very low ^{i,k}	The evidence is very uncertain about the effect of MMF on incidence of biopsy-proven acute rejection compared to azathioprine.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; MMF: mycophenolate mofetil; OR: odds ratio

- a. 3 other cohort studies reported death without HR: Ojogho et al. 2002⁽⁵¹⁾ (n=74): no deaths within 12 months. Garcia et al. 2002⁽⁶⁵⁾ (n=24): no deaths during follow up (timing not reported). Staskewitz et al. 2001⁽⁶⁷⁾ (n=119): at 12 months OR 0.11 (0.01 to 2.22) and the same study at 3 and 5 year follow-up (Jungraithmayr et al. 2003 and 2007)^(68, 69) OR 0.20 (0.02 to 1.97). One study reported death for MMF and azathioprine subgroups: Velez et al. 2011⁽⁴³⁾ (n=25): OR 27.00 (0.85 to 856.53).
- b. The study had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for critical risk of bias.
- c. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision.
- d. The same study reported deaths at 1 year (OR 1.05; 95% CI 0.14 to 7.68), at 3 years (OR 1.87; 95%CI 0.64 to 5.42), and at 5 years (OR 1.51; 95%CI 0.66 to 3.45). Two additional studies reported death for MMF vs. azathioprine subgroups: Velez et al. 2011⁽⁴³⁾ (n=25): at 12 months OR 2.25; 95%CI 0.16 to 31.33) and Otukesh et al 2005⁽⁶⁶⁾ (n=64): timing not reported OR 0.03; 95%CI 0.03 to 0.22).
- e. Optimal information size not met; ratio of upper to lower CI>2.5, downgraded 2 steps for imprecision.
- f. The same study reported GFR at 1 year (MD 4.70, 95%CI -7.37 to 16.77) (Staskewitz et al. 2001)⁽⁶⁷⁾ and 3 years (MD 6.40, 95%CI -5.82 to 18.62) (Jungraithmayr et al. 2003)⁽⁶⁹⁾.
- g. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. 13.8% (-5.3% to 33.0%), the interval crosses the threshold of 25% in 5 years on one side, downgraded 1 step for imprecision.
- h. 0.5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval of the larger study by Cransberg et al. 2005⁽⁶⁴⁾ crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision.
- i. 10% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.
- j. The studies had critical concerns for risk of bias, downgraded 2 steps for imprecision.
- k. Optimal information size by largest study (Cransberg et al. 2005) not met; ratio of upper to lower CI>2.5, downgraded 2 steps for imprecision.

7.13.12 KQ1: mTOR inhibitors versus antimetabolites

Summary of Findings for mTOR inhibitors Versus antimetabolites for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			antimetabolites	mTOR inhibitors	Difference		
Patient mortality Follow-up: 3 years	106 (1 RCT) ^{(70),a}	not estimable	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		⊕○○○ Very low ^{b,c}	The evidence is very uncertain about the effect of mTOR inhibitors on patient mortality compared to antimetabolites.

Summary of Findings for mTOR inhibitors Versus antimetabolites for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			antimetabolites	mTOR inhibitors	Difference		
Graft loss Follow-up: 3 years	106 (1 RCT) ^{(70),d}	OR = 0.51 (0.04 to 5.80)	4 per 100	2 per 100 (0 to 18)	2 fewer per 100 (from 4 fewer to 15 more)	⊕○○○ Very low ^{b,e}	The evidence is very uncertain about the effect of mTOR inhibitors on graft loss compared to antimetabolites.
Graft function, GFR Follow-up: 3 years	106 (1 RCT) ^{(70),f}	-	67.3 ml/min/1.73	68.1 ml/min/1.73	0.8 (-5.5 to 7.2)	⊕⊕○○ Low ^{b,g}	mTOR inhibitors may result in little to no difference in graft function compared to antimetabolites.
Incidence of serious adverse events Follow-up: 3 years	106 (1 RCT) ^{(70),h}	OR = 1.51 (0.58 to 3.92)	76 per 100	83 per 100 (65 to 93)	7 more per 100 (from 11 fewer to 17 more)	⊕○○○ Very low ^{b,i}	The evidence is very uncertain about the effect of mTOR inhibitors on the incidence of serious adverse events compared to antimetabolites.
Incidence of malignancy Follow-up: 3 years	106 (1 RCT) ^{(70),j}	OR = 1.72 (0.15 to 19.63)	2 per 100	3 per 100 (0 to 27)	1 more per 100 (from 2 fewer to 25 more)	⊕○○○ Very low ^{b,k}	The evidence is very uncertain about the effect of mTOR inhibitors on the incidence of malignancy compared to antimetabolites.
Incidence of hospitalization - not reported	-					-	
Incidence of infection (including opportunistic infection) Follow-up: 3 years	106 (1 RCT) ^{(70),l}	OR = 1.41 (0.52 to 3.84)	80 per 100	85 per 100 (67 to 94)	5 more per 100 (from 13 fewer to 14 more)	⊕⊕○○ Low ^{b,m}	mTOR inhibitors may result in little to no difference in incidence of infection (including opportunistic infection) compared to antimetabolites.
Incidence of opportunistic infection - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 3 years	106 (1 RCT) ^{(70),n}	OR = 1.04 (0.28 to 3.84)	9 per 100	10 per 100 (3 to 28)	0 fewer per 100 (from 6 fewer to 19 more)	⊕⊕○○ Low ^{b,o}	mTOR inhibitors may result in little to no difference in incidence of biopsy-proven acute rejection compared to antimetabolites.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. Two non-randomized studies report patient survival: The study by Hoecker et al. 2016⁽⁷²⁾ (n=301) reported 100% overall survival after 1 year and 99.5% overall survival after 3 years (no group data provided). The study by Brunkhorst et al. 2015⁽²⁷⁾ (n=105) reported 100% survival in both groups after 4 years, but one child in the antimetabolite group died shortly after.

- b. The study was rated as high risk of bias; downgraded 1 step for risk of bias.
- c. Optimal information size not met; downgraded 2 steps for imprecision.
- d. The same study reported no graft losses after one year (Tönshoff et al., 2019⁽⁷¹⁾). Two non-randomized studies report graft survival: The study by Hoecker et al. 2016⁽⁷²⁾ (n=301) reported 100% overall graft survival in both groups after 1 year and 99.0% overall graft survival after 3 years (no group data provided). The study by Brunkhorst et al. 2015⁽²⁷⁾ (n=105) reported 100% graft survival in both groups without mentioning the time point.
- e. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 3% in 3 years on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.
- f. The same study reported a MD in GFR of 3.8 (80%CI -3.3 to 10.8) at 1 year (Tönshoff et al., 2019⁽⁷¹⁾). Two non-randomized studies reported graft function: The study by Billing et al. 2013⁽²⁶⁾ (n=28) reported a MD in GFR of -5.10 (95%CI -20.02 to 9.82) at 2 years of follow-up. The study by Brunkhorst et al. 2015⁽²⁷⁾ (n=105) reported a MD in GFR of -7.00 (95%CI -19.23 to 5.23) at 4 years of follow-up.
- g. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. +0.9% (from 8.2 lower to 10.7 higher). The confidence interval doesn't cross thresholds of 15% in 3 years on either side. Optimal information size not met; downgraded 1 step for imprecision
- h. The same study reported incidence of serious adverse events at 1 year (65.4% vs. 57.4%, OR 1.40, 95%CI 0.64 to 3.07; Tönshoff et al., 2019⁽⁷¹⁾).
- i. 2.5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 7.5% in 3 years on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.
- j. The same study reported incidence of malignancies after 1 year (1.9% vs. 0%, OR 3.17, 95%CI 0.13 to 79.72; Tönshoff et al., 2019⁽⁷¹⁾). One non-randomized study reported malignancies: The study by Brunkhorst et al. 2015⁽²⁷⁾ (n=105) reported 2.9% vs. 4.3% incidence of malignancy (OR 0.66, 95%CI 0.07 to 6.55) without specifying a timepoint.
- k. 0.5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 1.5% in 3 years on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.
- l. The same study reported incidence of overall infections at 1 year (67.3% vs. 64.8%, OR 1.12, 95%CI 0.50 to 2.50; Tönshoff et al., 2019⁽⁷¹⁾).
- m. 10% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval doesn't cross the threshold of 30% in 3 years. Optimal information size not met; downgraded 1 step for imprecision
- n. The same study reported incidence of biopsy-proven acute rejection at 1 year (9.6% vs. 5.6%, OR 1.81, 95%CI 0.41 to 7.99, Tönshoff et al., 2019⁽⁷¹⁾). Four non-randomized studies/subgroup analyses reported incidence of biopsy-proven rejection: The study by Brunkhorst et al. 2015⁽²⁷⁾ (n=105) reported 5.7% vs. 11.4% incidence of biopsy-proven acute rejection (OR 0.47, 95%CI 0.44 to 4.08) at 1 year. The study by Billing et al. 2013⁽²⁶⁾ (n=28) reported 14.3% vs. 0% incidence of borderline rejections without specifying a timepoint (OR 5.80; 95%CI 0.25 to 132.57). The study by Hoecker et al. 2016⁽⁷²⁾ (n=88) reported 24.0% vs. 19.0% incidence of biopsy-proven acute rejection (OR 1.34, 95%CI 0.44 to 4.08) in a CMV high-risk subgroup. The study by Kanzelmeyer et al. 2010⁽⁷³⁾ (n=57) reported in a subgroup analysis 0% vs. 24.3% incidence of biopsy-proven acute rejection (OR 0.07, (95%CI 0.00 to 1.33) at 6 months.
- o. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 15% in 3 years on one side; downgraded 1 step for imprecision.

7.13.13 KQ1: Early steroid withdrawal, steroid avoidance or steroid free immunosuppressive regimen versus steroid maintenance

Summary of Findings for Early steroid withdrawal, steroid avoidance or steroid free Versus steroid maintenance for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			steroid maintenance	Early steroid withdrawal, steroid avoidance or steroid free	Difference		
Patient mortality	356 (3 RCTs) ^(74, 76, 77) a	The study by Grenda et al.2010 (n=196) reported 1.0% versus 0.0% (OR 3.03, 95% CI 0.12 to 75.31) incidence of patient mortality at 6 months follow-up. The studies by Mericq et al. 2013 (n=30) and Sarwal et al. 2012 (n=130) reported 0% patient mortality in both groups at 12 and 36 months respectively.				⊕⊕○○ Low ^{b,c}	Early steroid withdrawal, steroid avoidance or steroid free may result in little to no difference in patient mortality.
Graft loss, time to event Follow-up: 3 years	130 (1 RCT) (77) ^d	HR = 0.52 (0.15 to 1.80)	10 per 100	5 per 100 (2 to 17)	5 fewer per 100 (from 8 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ Low ^e	Early steroid withdrawal, steroid avoidance or steroid free may reduce graft loss slightly.

Summary of Findings for Early steroid withdrawal, steroid avoidance or steroid free Versus steroid maintenance for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			steroid maintenance	Early steroid withdrawal, steroid avoidance or steroid free	Difference		
Graft function, GFR	326 (2 RCTs) ^{(74, 77),f}	The study by Grenda et al. 2010 (n=196) reported a MD in GFR of -1.60 (95% CI -10.01 to 6.81) at 6 months follow-up. The study by Sarwal et al. 2012 (n=130) reported a MD in GFR of 2.40 (95% CI -7.90 to 12.70) at 36 months follow-up.				⊕⊕○○ Low ^{c,g}	Early steroid withdrawal, steroid avoidance or steroid free may result in little to no difference in graft function.
Incidence of serious adverse events Follow-up: 3 years	130 (1 RCT) ⁽⁷⁷⁾	OR = 1.08 (0.40 to 2.95)	86 per 100	87 per 100 (71 to 95)	1 more per 100 (from 15 fewer to 9 more)	⊕⊕○○ Low ^h	Early steroid withdrawal, steroid avoidance or steroid free may result in little to no difference in incidence of serious adverse events.
Incidence of malignancies	326 (2 RCTs) ^{(74, 77),i}	The study by Grenda et al. 2010 (n=196) reported 2.0% versus 0.0% (OR 5.10, 95% CI 0.24 to 107.69) at 6 months follow-up. The study by Sarwal et al. 2012 (n=130) reported no malignancies in both groups at 36 months follow-up.				⊕⊕○○ Low ^{b,c}	Early steroid withdrawal, steroid avoidance or steroid free may result in little to no difference in incidence of malignancies.
Incidence of hospitalization Follow-up: 3 years	130 (1 RCT) ^{(77),j}	OR = 0.67 (0.27 to 1.67) ^k	86 per 100	80 per 100 (62 to 91)	6 fewer per 100 (from 24 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^l	Early steroid withdrawal, steroid avoidance or steroid free likely results in little to no difference in incidence of hospitalization.
Incidence of infection (including opportunistic infections)	326 (2 RCTs) ^(74, 77)	The study by Grenda et al. 2010 (n=196) reported 63.3% versus 58.2% (OR 1.24, 95% CI 0.70 to 2.20) incidence of infection at 6 months follow-up. The study by Sarwal et al. 2012 (n=130) reported 73.3% versus 67.1% (OR 1.35, 95% CI 0.63 to 2.87) at 36 months follow-up.				⊕⊕○○ Low ^{c,m}	Early steroid withdrawal, steroid avoidance or steroid free may result in little to no difference in incidence of infection (including opportunistic infections).
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection	356 (3 RCTs) ^{(74, 76, 77),n}	The study by Grenda et al. 2010 (n=196) reported 10.2% versus 7.1% (OR 1.48, 95% CI 0.54 to 4.05) incidence of biopsy-proven acute rejection at 6 months follow-up. The study by Mericq et al. 2013 (n=30) reported 21.4% versus 31.3% (OR 0.60, 95% CI 0.11 to 3.15) incidence of biopsy-proven acute rejection at 12 months follow-up. Sarwal et al. 2012 (n=130) reported 16.7% versus 17.1% (OR 0.97, 95% CI 0.39 to 2.43) at 36 months follow-up.				⊕⊕○○ Low ^{c,o}	Early steroid withdrawal, steroid avoidance or steroid free may result in little to no difference in incidence of biopsy-proven acute rejection.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; OR: odds ratio

- a. Three cohort studies reported patient mortality: Li et al. 2009⁽⁸⁴⁾ at 5 years (n=186) HR 2.19; 95%CI 0.33 to 14.64. Riad et al., 2021a⁽⁴¹⁾: timing not reported (n=3111) aHR 0.66; 95%CI 0.40 to 1.10. Riad et al., 2021b⁽⁴²⁾: timing not reported (n=4576) aHR 0.79; 95%CI 0.54 to 1.17.
- b. Optimal information size not met; ratio of upper to lower CI>2.5; downgraded 2 steps for imprecision.
- c. Assessment based on the larger study by Grenda et al. 2010⁽⁷⁴⁾ (n=196)
- d. Two other RCTs reported graft losses without HR: Grenda et al., 2010⁽⁷⁴⁾ at 6 months (n=196) OR 1.00; 95%CI 0.20 to 5.08 and Merciq et al., 2013⁽⁷⁶⁾ at 21 months (n=30) reported no graft losses. Five non-RCTs reported similar results at various follow-ups (24 to 120 months; 2 studies did not report the follow-up time) ^(41, 42, 82, 84, 87)
- e. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.
- f. Five cohort studies reported GFR at various timepoints. Delucchi et al. 2006⁽⁸¹⁾ (n=56) at 6 months follow-up (MD -3.10; 95% CI -14.62 to 8.42). Weaver et al. 2016⁽⁸⁹⁾ (n=138) at 3 years follow-up (MD -5.00; 95% CI -8.72 to -1.28). Nehus et al. 2012⁽⁸⁶⁾ (n=2598/4627) at 1 year (MD 3.10; 95%CI 1.49 to 4.71). Li et al. 2008⁽⁸³⁾ (n=158) at 1 year (MD 15.2; 95%CI 7.00 to 23.40). Delucci et al., 2011⁽⁸²⁾ (n=96) at 5 years (MD -2.50; 95%CI -13.27 to 8.27).
- g. 5% per year per year considered as important benefit/harm. 1.6% (95%CI -10.1% to 6.9%) The interval crosses the threshold of 2.5% per 6 months on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.
- h. 2.5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.
- i. One cohort study by Delucchi et al. 2011⁽⁸²⁾ reported similar results at 60 months (OR 1.51; 95%CI 0.13 to 17.24).
- j. One cohort study by Verghese et al. 2020⁽⁸⁸⁾ reported similar results at 12 months (OR 0.72; 95%CI 0.35 to 1.50).
- k. One cohort study by Verghese et al. 2020⁽⁸⁸⁾ reported similar results at 12 months follow-up.
- l. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision.
- m. 10% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 5% per 6 months on both sides; downgraded 2 step for imprecision. (5 more per 100 (from 9 fewer to 17 more)
- n. Five cohort studies reported similar results at various timepoints of follow-up^(80-82, 84, 85).
- o. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval of the largest study by Grenda et al. 2010⁽⁷⁴⁾ crosses the threshold of 2.5% per 6 months on both sides, downgraded 2 steps for imprecision (3 more per 100; 95% CI from 3 fewer to 17 more)

7.13.14 KQ1: Additional comparisons of various maintenance immunosuppressive regimens

Summary of Findings for basiliximab, steroid, Tac, MMF Versus Steroid, CSA for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			Steroid, CSA	basiliximab, steroid, Tac, MMF	Difference		
Patient mortality - not reported	-	No evidence				-	
Graft loss - not reported	-	No evidence				-	
Graft function - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for basiliximab, steroid, Tac, MMF Versus Steroid, CSA for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			Steroid, CSA	basiliximab, steroid, Tac, MMF	Difference		
Incidence of malignancies - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of hospitalization - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: range 1.1 months to 231.5 months	16 (1 non-randomised study) ⁽⁶⁵⁾	OR = 0.21 (0.02 to 2.52)	55 per 100	20 per 100 (2 to 75)	34 fewer per 100 (from 52 fewer to 21 more)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of a basiliximab, steroid, Tac, MMF regimen on incidence of biopsy-proven acute rejection compared to steroid, CSA regimen.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; OR: odds ratio

a. Study rated as critical risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias

b. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on two sides; downgraded 2 steps for imprecision.

Summary of Findings for basiliximab, steroid, Tac, MMF Versus Steroid, CSA,AZA for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			Steroid, CSA,AZA	basiliximab, steroid, Tac, MMF	Difference		
Patient mortality - not reported	-	No evidence				-	
Graft loss - not reported	-	No evidence				-	
Graft function - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of hospitalization - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: range 1.1 months to 231.5 months	32 (1 non-randomised study) ⁽⁶⁵⁾	OR = 0.13 (0.01 to 1.29)	67 per 100	21 per 100 (2 to 72)	46 fewer per 100 (from 65 fewer to 5 more)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of a basiliximab, steroid, Tac, MMF regimen on incidence of biopsy-proven acute rejection compared to a steroid, CSA, AZA regimen.

Summary of Findings for basiliximab, steroid, Tac, MMF Versus Steroid, CSA,AZA for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			Steroid, CSA,AZA	basiliximab, steroid, Tac, MMF	Difference		
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; OR: odds ratio

a. Study rated as critical risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias

b. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision.

Summary of Findings for Steroid, CSA Versus basiliximab, Tac, MMF for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			basiliximab, Tac, MMF	Steroid, CSA	Difference		
Patient mortality - not reported	-	No evidence				-	
Graft loss - not reported	-	No evidence				-	
Graft function - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of hospitalization - not reported	-	No evidence				-	

Summary of Findings for Steroid, CSA Versus basiliximab, Tac, MMF for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			basiliximab, Tac, MMF	Steroid, CSA	Difference		
Incidence of infection (including opportunistic infections) - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: range 1.1 months to 231.5 months	31 (1 non-randomised study) ⁽⁶⁵⁾	OR = 4.80 (0.95 to 24.14)	20 per 100	55 per 100 (19 to 86)	35 more per 100 (from 1 fewer to 66 more)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of a steroid, CSA regimen on incidence of biopsy-proven acute rejection compared to a basiliximab, Tac, MMF regimen.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; OR: odds ratio

a. Study rated as critical risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias

b. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision.

Summary of Findings for Steroid, CSA,AZA Versus basiliximab, Tac, MMF for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			basiliximab, Tac, MMF	Steroid, CSA,AZA	Difference		
Patient mortality - not reported	-	No evidence				-	
Graft loss - not reported	-	No evidence				-	
Graft function - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for Steroid, CSA,AZA Versus basiliximab, Tac, MMF for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			basiliximab, Tac, MMF	Steroid, CSA,AZA	Difference		
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of hospitalization - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: range 1.1 months to 231.5 months	47 (1 non-randomised study) ⁽⁶⁵⁾	OR = 8.00 (2.06 to 31.07)	20 per 100	67 per 100 (34 to 89)	47 more per 100 (from 14 more to 69 more)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of a steroid, CSA, AZA regimen on incidence of biopsy-proven acute rejection compared to a basiliximab, Tac, MMF regimen.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; OR: odds ratio

a. Study rated as critical risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias

b. Optimal information size not met; ratio of upper to lower CI>2.5; downgraded 2 steps for imprecision.

Summary of Findings for Steroid, CSA,AZA Versus Steroid, CSA for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			Steroid, CSA	Steroid, CSA,AZA	Difference		
Patient mortality - not reported	-	No evidence				-	
Graft loss - not reported	-	No evidence				-	
Graft function - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of hospitalization - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: range 1.1 months to 231.5 months	38 (1 non-randomised study) ⁽⁶⁵⁾	OR = 1.67 (0.40 to 6.97)	55 per 100	67 per 100 (32 to 89)	12 more per 100 (from 22 fewer to 35 more)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of a steroid, CSA, AZA regimen on incidence of biopsy-proven acute rejection compared to a steroid, CSA regimen.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for Steroid, CSA,AZA Versus Steroid, CSA for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			Steroid, CSA	Steroid, CSA,AZA	Difference		

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; OR: odds ratio

a. Study rated as critical risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias

b. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on two sides; downgraded 2 steps for imprecision.

7.13.15 KQ2: Late steroid withdrawal versus steroid maintenance to reduce steroid-associated side effects

Summary of Findings for late steroid withdrawal Versus steroid maintenance for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			steroid maintenance	late steroid withdrawal	Difference		
Patient mortality	172 (2 RCTs) ^{(90, 93),a}	The study by Hoecker et al. 2010 (n=40) reported no deaths in both groups after 27 months. The study by Benfield et al. 2010 (n=132) reported 1.4% vs. 8.5% (OR 0.15, 95%CI 0.02 to 1.32) after 3 years.				⊕⊕○○ Low ^{b,c,d}	Late steroid withdrawal may reduce patient mortality compared to steroid maintenance.
Graft loss	172 (2 RCTs) ^{(90, 93),e}	The study by Hoecker et al. 2010 (n=40) reported no graft losses in both groups after 27 months. The study by Benfield et al. 2010 (n=132) reported 0% vs. 6.8% (OR 0.08, 95%CI 0.00 to 1.59) after 3 years.				⊕○○○ Very low ^{b,d,f}	The evidence is very uncertain about the effect of late steroid withdrawal on graft loss.
Graft function, GFR	172 (2 RCTs) ^{(90, 93),g}	The study by Hoecker et al. 2010 (n=40) reported a MD in GFR of 1.10 (95%CI -16.15 to 18.35) at 27 months of follow-up. The study by Benfield et al. 2010 (n=132) reported a MD in GFR of -7.20 (95%CI -16.45 to 2.05) at 12 months of follow-up.				⊕○○○ Very low ^{b,d,h,i}	The evidence is very uncertain about the effect of late steroid withdrawal on graft function.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies Follow-up: 1005 days	132 (1 RCT) ^{(91),j}	OR = 3.02 (0.60 to 15.14)	3 per 100	10 per 100 (2 to 35)	6 more per 100 (from 1 fewer to 31 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^k	Late steroid withdrawal probably increases incidence of malignancies slightly compared to steroid maintenance.

Summary of Findings for late steroid withdrawal Versus steroid maintenance for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			steroid maintenance	late steroid withdrawal	Difference		
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infections (including opportunistic infections) - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of opportunistic infections Follow-up: 27 months	40 (1 RCT) ^(92, 93)	OR = 0.39 (0.09 to 1.67)	35 per 100	18 per 100 (5 to 48)	18 fewer per 100 (from 31 fewer to 12 more)	 Very low ^{i,m}	The evidence is very uncertain about the effect of late steroid withdrawal on incidence of opportunistic infections compared to steroid maintenance.
Incidence of biopsy-proven acute rejection	172 (2 RCTs) ^{(90, 93),n}	They study by Hoecker et al. 2010 (n=40) reported 0% vs. 11.8% biopsy-proven acute rejections after 27 months (OR 0.13, 95%CI 0.01 to 2.94). The study by Benfield et al. 2010 (n=132) reported 5.5% vs. 15.3% biopsy-proven acute rejections (OR 0.32, 95%CI 0.09 to 1.10) without reporting the timepoint.			 Low ^{b,d,o}	Late steroid withdrawal may reduce incidence of biopsy-proven acute rejection compared to steroid maintenance.	
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. A cohort study by Chakrabarti et al. 2000⁽⁹⁴⁾ reported no deaths after 1 year.

b. One study had high concerns for risk of bias, the other study had some concerns for risk of bias; downgraded 1 step for risk of bias.

c. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval of the absolute risk difference in the larger study crosses the threshold of 3% in 3 years on one side (7 fewer per 100, 95%CI from 8 fewer to 2 more); downgraded 1 step for imprecision.

d. Assessment for imprecision based on the larger study by Benfield et al. 2010⁽⁹⁰⁾.

e. A cohort study by Chakrabarti et al. 2000⁽⁹⁴⁾ reported no graft losses after 1 year. A cohort study by Ellis et al. 2000⁽⁹⁷⁾ reported 2.9% vs. 25% graft losses (OR 0.09, 95%CI 0.01 to 0.77) after 3 years.

f. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval of the absolute risk difference in the larger study crosses the threshold of 3% in 3 years on both sides (6 fewer per 100, 95%CI from -- to 4 more); downgraded 2 steps for imprecision.

g. They study by Hoecker et al. 2009⁽⁹²⁾ and 2010⁽⁹³⁾ also reported MD in GFR at 9 months (4.70; 95%CI -10.65 to 20.05) and at 15 months (6.60; 95%CI -10.16 to 23.36) respectively. A cohort study by Ellis et al. 2000 reported a MD in GFR at 12 months (16.90; 95%CI 2.32 to 31.48)⁽⁹⁷⁾.

h. Effect sizes of both studies show in different directions; downgraded 1 step for inconsistency.

i. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval of the absolute risk difference in the larger study crosses the threshold on one side (8% lower; 95%CI 18.5% lower to 2.3% higher); downgraded 1 step for imprecision.

j. A cohort study by Laube et al. 2007⁽¹⁰⁰⁾ reported incidence of malignancies (OR 0.55, 95%CI 0.03 to 9.43) without reporting the timepoint.

k. 0.5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 1.4% in 2.75 years on one side; downgraded 1 step for imprecision.

l. The study had high concerns for risk of bias; downgraded 1 step for risk of bias.

m. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 11.25% after 27 months on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.

n. The study Hoecker et al. 2009⁽⁹²⁾ also reported biopsy-proven acute rejections after 15 months (OR 0.23, 95%CI 0.01 to 6.11). A cohort study by Hoecker et al. 2004⁽⁹⁹⁾ reported incidence of biopsy-proven acute rejections with late steroid withdrawal (OR 0.09, 95%CI 0.00 to 1.78) without reporting the timepoint.

o. 5% considered as threshold for important benefit/harm. The interval of the absolute risk difference in the larger study crosses the threshold on one side (10 fewer per 100, 95%CI from 14 fewer to 1 more); downgraded 1 step for imprecision.

7.13.16 KQ2: Conversion to sirolimus versus continuation of MMF in patients with chronic renal allograft injury

Summary of Findings for conversion to sirolimus Versus continuation of MMF for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			continuation of MMF	conversion to sirolimus	Difference		
Patient mortality Follow-up: 2 years	20 (1 RCT) ⁽¹⁰⁴⁾	not estimable	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of conversion to sirolimus on patient mortality compared to continuation of MMF.
Graft loss Follow-up: 2 years	20 (1 RCT) ⁽¹⁰⁴⁾	not estimable	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of conversion to sirolimus on graft loss compared to continuation of MMF.
Graft function, GFR	20 (1 RCT) ⁽¹⁰⁴⁾	Mean change in GFR (ml/min/1.73m ²): sirolimus group: -11.8/year vs. MMF group: -12.3 /year				⊕○○○ Very low ^{a,c}	The evidence is very uncertain about the effect of conversion to sirolimus on graft function compared to continuation of MMF.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infections (including opportunistic infections) - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for conversion to sirolimus Versus continuation of MMF for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			continuation of MMF	conversion to sirolimus	Difference		
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 2 years	20 (1 RCT) ⁽¹⁰⁴⁾	OR = 2.25 (0.17 to 29.77)	10 per 100	20 per 100 (2 to 77)	10 more per 100 (from 8 fewer to 67 more)	 Very low ^{a,d}	The evidence is very uncertain about the effect of conversion to sirolimus on incidence of biopsy-proven acute rejection compared to continuation of MMF.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; OR: odds ratio

a. The study had high concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias.

b. Optimal information size not met; downgraded 2 steps for imprecision.

c. Optimal information size not met (n=506); downgraded 2 steps for imprecision.

d. 5% considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 10% in 2 years on one side; downgraded 1 steps for imprecision.

7.13.17 KQ2: Conversion to deflazacort versus maintenance with methylprednisolone to reduce steroid-associated side effects

Summary of Findings for conversion to deflazacort Versus maintenance with methylprednisolone for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			maintenance with methylprednisolone	conversion to deflazacort	Difference		
Patient mortality - not reported	-	-	-	-	-	-	
Graft loss - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for conversion to deflazacort Versus maintenance with methylprednisolone for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			maintenance with methylprednisolone	conversion to deflazacort	Difference		
Graft function, Creatinine clearance Follow-up: 1 years	27 (1 RCT) ⁽¹⁰⁵⁾	-	58.3 ml/min/1.73 m ²	65.5 ml/min/1.73 m ²	7.2 (-5.09 to 19.49)	 Low ^b	Conversion to deflazacort may increase graft function slightly compared to methylprednisolone maintenance.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection - not reported	-	-	-	-	-	-	
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. 1% considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.

b. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on both sides; downgraded 2 steps for imprecision. (12.3% higher; 95%CI 8.7% lower to 33.4% higher)

c. 5% considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision.

7.13.18 KQ2: Conversion to sirolimus versus calcineurin inhibitor minimization in patients with chronic CNl-induced nephrotoxicity

Summary of Findings for conversion to sirolimus Versus calcineurin inhibitors minimization for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			calcineurin inhibitors minimization	conversion to sirolimus	Difference		
Patient mortality Follow-up: 12 months	19 (1 non-randomised study) ⁽¹⁰⁶⁾	not estimable	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of conversion to sirolimus on patient mortality compared to calcineurin inhibitors minimization.
Graft mortality Follow-up: 12 months	19 (1 non-randomised study) ⁽¹⁰⁶⁾	not estimable	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of conversion to sirolimus on graft mortality compared to calcineurin inhibitors minimization.
Graft function, GFR	19 (1 non-randomised study) ⁽¹⁰⁶⁾	Mean difference (SD) (study entry to 12 months after CNl withdrawal/reduction) in GFR (ml/min/1.73m ²): +10.3 (9.49) vs. +17.7 (21.3); (n=19).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of conversion to sirolimus on graft function compared to calcineurin inhibitors minimization.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for conversion to sirolimus Versus calcineurin inhibitors minimization for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			calcineurin inhibitors minimization	conversion to sirolimus	Difference		
Incidence of opportunistic infections Follow-up: 12 months	19 (1 non-randomised study) ⁽¹⁰⁶⁾	not estimable	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of conversion to sirolimus on incidence of opportunistic infections compared to calcineurin inhibitors minimization.
Incidence of biopsy-proven acute rejection (follow-up: not reported)	19 (1 non-randomised study) ⁽¹⁰⁶⁾	OR = 5.59 (0.23 to 133.61)	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of conversion to sirolimus on incidence of biopsy-proven acute rejection compared to calcineurin inhibitors minimization.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; OR: odds ratio

a. The study had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias.

b. Optimal information size not met; downgraded 2 steps for imprecision.

c. 1% considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.

d. 5% considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on one side; downgraded 1 step for imprecision.

7.13.19 KQ2: Discontinuation of MMF versus continuation of MMF in a general pediatric renal transplant population due to infection or adverse events like leukopenia and diarrhea

Summary of Findings for mycophenolate mofetil discontinuation Versus mycophenolate mofetil continuation for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			mycophenolate mofetil continuation	mycophenolate mofetil discontinuation	Difference		
Patient survival - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for mycophenolate mofetil discontinuation Versus mycophenolate mofetil continuation for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			mycophenolate mofetil continuation	mycophenolate mofetil discontinuation	Difference		
Graft survival - not reported	-	-	-	-	-	-	
Graft function, GFR	288 (1 non-randomised study) ⁽¹⁰⁷⁾	Median difference in GFR change from baseline to 24 months: discontinuation group: -7.2 vs. continuation group: -1.0, p=0.05 (n=288).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of mycophenolate mofetil discontinuation on graft function compared to mycophenolate mofetil continuation.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of hospitalization Follow-up: 2 years	288 (1 non-randomised study) ⁽¹⁰⁷⁾	OR = 2.18 (1.19 to 4.00)	67 per 100	82 per 100 (71 to 89)	15 more per 100 (from 4 more to 22 more)	⊕○○○ Very low ^{a,c}	The evidence is very uncertain about the effect of mycophenolate mofetil discontinuation on incidence of hospitalization compared to mycophenolate mofetil continuation.
Incidence of infections (including opportunistic infections) - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection - not reported	-	-	-	-	-	-	
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for mycophenolate mofetil discontinuation Versus mycophenolate mofetil continuation for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			mycophenolate mofetil continuation	mycophenolate mofetil discontinuation	Difference		

CI: confidence interval; OR: odds ratio

a. The study had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias.

b. Optimal information size not met; downgraded 2 steps for imprecision.

c. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 10% in 2 years on one side; downgraded 1 step for imprecision.

7.13.20 KQ3: Tvis steering in combination with trough level steering versus trough level steering alone

Summary of Findings for Tvis, trough level steering Versus trough level steering for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			trough level steering	Tvis, trough level steering	Difference		
Patient mortality Follow-up: 24 months	64 (1 RCT) ⁽¹⁰⁸⁾	OR = 0.34 (0.01 to 8.76)	3 per 100	1 per 100 (0 to 21)	2 fewer per 100 (from 3 fewer to 18 more)	⊕⊕○○ Low ^a	Tvis in combination with trough level steering may result in little to no difference in patient mortality.
Graft loss Follow-up: 24 months	64 (1 RCT) ⁽¹⁰⁸⁾	OR = 3.30 (0.13 to 83.97)	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ Low ^b	Tvis in combination with trough level steering may result in little to no difference in graft loss.
Graft function, GFR Follow-up: 24 months	64 (1 RCT) ⁽¹⁰⁸⁾	-	60.1 ml/min/1.73m ²	61.8 ml/min/1.73m²	1.7 (-10.2 to 13.6)	⊕⊕○○ Low ^c	Tvis in combination with trough level steering may result in little to no difference in graft function.
Incidence of serious adverse events Follow-up: 24 months	64 (1 RCT) ⁽¹⁰⁸⁾	OR = 0.74 (0.20 to 2.74)	85 per 100	81 per 100 (53 to 94)	4 fewer per 100 (from 32 fewer to 9 more)	⊕⊕○○ Low ^d	Tvis in combination with trough level steering may result in little to no difference in incidence of serious adverse events.
Incidence of malignancies - not reported	-	No evidence				-	

Summary of Findings for Tvis, trough level steering Versus trough level steering for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			trough level steering	Tvis, trough level steering	Difference		
Incidence of hospitalization - not reported	-	No evidence				-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) Follow-up: 24 months	64 (1 RCT) ⁽¹⁰⁸⁾	OR = 1.71 (0.63 to 4.67)	52 per 100	64 per 100 (40 to 83)	13 more per 100 (from 11 fewer to 32 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	Tvis in combination with trough level steering likely results in little to no difference in incidence of infection (including opportunistic infections).
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 24 months	64 (1 RCT) ^{(108),f}	OR = 0.43 (0.15 to 1.22) ^g	48 per 100	29 per 100 (12 to 53)	20 fewer per 100 (from 36 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^h	Tvis in combination with trough level steering likely reduces incidence of biopsy-proven acute rejection slightly.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.

b. Optimal information size not met; downgraded 2 steps for imprecision.

c. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on both sides; downgraded 2 steps for imprecision. (2.8% more; 95%CI 17.0% lower to 22.6% higher)

d. 2.5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 5% in 2 years on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.

e. 10% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 20% in 2 years on one side; downgraded 1 step for imprecision.

f. The same study reported incidence of biopsy proven acute rejections at 12 months: 16.1% vs. 36.4% (OR 0.34; 95%CI 0.10 to 1.11) (Ahlenstiel-Grunow et al., 2021).

g. Same study reported numerically more participants with biopsy-proven acute rejection at 12 months follow-up in the trough level steering group (16.1% versus 36.4%, p=0.07).

h. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 10% in 2 years on one side; downgraded 1 step for imprecision.

7.13.21 KQ3: Concentration-controlled MMF versus fixed dose MMF

Summary of Findings for concentration-controlled MMF Versus fixed dose MMF for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			fixed dose MMF	concentration-controlled MMF	Difference		
Patient mortality - not reported	-	-	-	-	-	-	
Graft loss - not reported	-	-	-	-	-	-	
Graft function - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies Follow-up: 1 years	62 (1 RCT) ⁽⁵⁶⁾	not estimable	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of concentration-controlled MMF on incidence of malignancies compared to fixed dose MMF.
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infections (including opportunistic infections) (follow-up: not reported) - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 1 years	62 (1 RCT) ⁽⁵⁶⁾	No significant difference was observed in the rate or severity of BPAR between pediatric patients receiving fixed-dose MMF and those on concentration-controlled MMF (n=62).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of concentration-controlled MMF on incidence of biopsy-proven acute rejection compared to fixed dose MMF.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for concentration-controlled MMF Versus fixed dose MMF for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			fixed dose MMF	concentration-controlled MMF	Difference		

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. The study had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for critical risk of bias.

b. Optimal information size not met; downgraded 2 steps for imprecision.

7.13.22 KQ4: Protocol biopsies

Summary of Findings for protocol biopsies Versus no protocol biopsies for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			no protocol biopsies	protocol biopsies	Difference		
Patient mortality Follow-up: 30 months	108 (1 non-randomised study) ⁽⁷³⁾	not estimable	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of protocol biopsies on patient mortality.
Graft loss Follow-up: 30 months	108 (1 non-randomised study) ⁽⁷³⁾	not estimable	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of protocol biopsies on graft loss.
Graft function, GFR Follow-up: 42 months	108 (1 non-randomised study) ^{(73),c}	-	46 ml/min/1.73m ²	58 ml/min/1.73m²	12 (4.88 to 19.12)	⊕○○○ Very low ^{a,d}	The evidence is very uncertain about the effect of protocol biopsies on graft function.
Incidence of serious adverse events (follow-up: not reported)	328 (1 non-randomised study) ^{(111), e}	OR = 6.55 (0.31 to 137.61)	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ Very low ^{f,g,h}	The evidence is very uncertain about the effect of protocol biopsies on incidence of serious adverse events.
Incidence of malignancies - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for protocol biopsies Versus no protocol biopsies for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			no protocol biopsies	protocol biopsies	Difference		
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infections (including opportunistic infections) - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection - not reported	-	-	-	-	-	-	
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. The study had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias.

b. Optimal information size not met; downgraded 2 steps for imprecision.

c. The same study reported GFR at 18 months (MD 4.00, 95%CI -2.30 to 10.30) and 30 months (MD -1.00, 95%CI -6.73 to 4.73).

d. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 17.5% in 3.5 years on one side; downgraded 1 step for imprecision. (26.1% higher; 95%CI 10.6% higher to 41.6% higher)

e. Another cohort study by Birk et al., 2007⁽¹¹⁰⁾ reported no serious adverse events without specifying a time-point.

f. Both studies had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias.

g. Optimal information size not met; ratio of upper to lower CI>2.5; downgraded 2 steps for imprecision.

h. Assessment based on the study by Vidhun et al., 2003.

7.13.23 KQ5: Unmodified immunosuppressive regimen in combination with antihumoral therapy versus CNl conversion with or without high-dose steroids in combination with antihumoral therapy

Summary of Findings for an unmodified IS regimen in combination with antihumoral therapy Versus CNl conversion +/- high-dose steroids in combination with antihumoral therapy for children with kidney transplantation and presence dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			CNI conversion +/- high-dose steroids in combination with antihumoral therapy	an unmodified IS regimen in combination with antihumoral therapy	Difference		
Patient mortality - not reported	-	-	-	-	-	-	
Graft loss - not reported	-	-	-	-	-	-	
Graft function, GFR Follow-up: 180 days	20 (1 non-randomised study) ⁽¹¹²⁾	-	NR	-	-9.62 (-20.65 to 1.41)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of an unmodified IS regimen in combination with antihumoral therapy on graft function compared to CNl conversion with or without high-dose steroids in combination with antihumoral therapy.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infections (including opportunistic infections) (follow-up: not reported) - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for an unmodified IS regimen in combination with antihumoral therapy Versus CNI conversion +/- high-dose steroids in combination with antihumoral therapy for children with kidney transplantation and presence dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			CNI conversion +/- high-dose steroids in combination with antihumoral therapy	an unmodified IS regimen in combination with antihumoral therapy	Difference		
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection - not reported	-	-	-	-	-	-	
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; NR: not reported; OR: odds ratio

a. The study had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias.

b. Optimal information size not met; downgraded 2 steps for imprecision.

7.13.24 KQ5: Plasmapheresis and low dose IVIG and rituximab versus high dose IVIG and rituximab alone

Summary of Findings for plasmapheresis+low dose IVIG+rituximab Versus high dose IVIG+rituximab alone for children with kidney transplantation and presence of dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			high dose IVIG+rituximab alone	plasmapheresis+low dose IVIG+rituximab	Difference		
Patient mortality - not reported	-	-	-	-	-	-	
Graft loss Follow-up: median 3 years	24 (1 non-randomised study) ^{(113),b}	HR = 0.11 (0.02 to 0.46) [Graft loss]	High 42 per 100	6 per 100 (1 to 22)	36 fewer per 100 (from 41 fewer to 20 fewer)	⊕○○○ Very low ^{a,c}	The evidence is very uncertain about the effect of plasmapheresis+low dose IVIG+rituximab on graft loss compared to high dose IVIG+rituximab.

Summary of Findings for plasmapheresis+low dose IVIG+rituximab Versus high dose IVIG+rituximab alone for children with kidney transplantation and presence of dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			high dose IVIG+rituximab alone	plasmapheresis+low dose IVIG+rituximab	Difference		
Graft function - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infections (including opportunistic infections) (follow-up: not reported) - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection - not reported	-	-	-	-	-	-	
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; OR: odds ratio; RR: risk ratio

a. The study had critical concerns for risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias.

b. In the same study it was reported that 10/13 grafts with clinical AMR were lost, whereas 0/11 patients with subclinical AMR lost their graft.

c. Optimal information size not met; ratio of upper to lower CI>2.5; downgraded 2 steps for imprecision.

7.13.25 KQ5: Carfilzomib

Summary of Findings for Carfilzomib-based antibody mediated rejection therapy for children with kidney transplantation and presence of dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Carfilzomib-based antibody mediated rejection therapy	Difference		
Patient mortality, time to death Follow-up: 1 years	2 (1 non-randomised study) ⁽¹¹⁴⁾	After 12 months both patients were still alive.				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about a carfilzomib-based antibody mediated rejection therapy.
Graft loss Follow-up: 1 years	2 (1 non-randomised study) ⁽¹¹⁴⁾	After 12 months both patients still had a functioning graft.				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about a carfilzomib-based antibody mediated rejection therapy.
Graft function Follow-up: 1 years	2 (1 non-randomised study) ⁽¹¹⁴⁾	Case 1: 40 days after carfilzomib completion the patient's creatinine levels returned to baseline at 0.3 to 0.4 mg/dl. Case 2: After 12 months the patient had stable creatinine levels at 1.2 to 1.3 mg/dl.				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about a carfilzomib-based antibody mediated rejection therapy.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infections (including opportunistic infections) (follow-up: not reported) - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for Carfilzomib-based antibody mediated rejection therapy for children with kidney transplantation and presence of dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Carfilzomib-based antibody mediated rejection therapy	Difference		
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection - not reported	-	-	-	-	-	-	
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. Case reports: downgraded 2 steps for risk of bias.

b. Optimal information size not met; downgraded 3 steps for imprecision.

7.13.26 KQ5: C1q immunostaining for risk stratification

Summary of Findings for C1q-dnDSAs and standard dnDSAs Versus standard dnDSAs only for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			standard dnDSAs only	C1q-dnDSAs and standard dnDSAs	Difference		
Patient mortality - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for C1q-dnDSAs and standard dnDSAs Versus standard dnDSAs only for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			standard dnDSAs only	C1q-dnDSAs and standard dnDSAs	Difference		
Graft loss Follow-up: median 45 months	118 (1 non-randomised study) ^{(115),a}	OR = 50.09 (2.91 to 863.41)	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	 Very low ^{b,c}	The evidence is very uncertain about the effect of using c1q-dnDSAs for risk stratification on graft loss in children with kidney transplantation and presence of dnDSAs.
Graft function - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infections (including opportunistic infections) (follow-up: not reported) - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection - not reported	-	-	-	-	-	-	
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for C1q-dnDSAs and standard dnDSAs Versus standard dnDSAs only for children at time of first kidney transplantation

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			standard dnDSAs only	C1q-dnDSAs and standard dnDSAs	Difference		

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; OR: odds ratio; RR: risk ratio

- a. The C1q-dnDSAs persisted in 21 of the 52 treated patients. All graft loss occurred in this group with persistent C1q-dnDSAs. Persistent C1q-dnDSA were significantly associated with higher risk of graft failure (adjusted HR, 45.46; 95% CI, 11.7 to 177.4).
- b. The study had serious concerns for risk of bias; downgraded 1 step for risk of bias.
- c. Optimal information size not met; ratio of upper to lower CI>2.5; downgraded 2 steps for imprecision.

7.13.27 KQ5: Daratumumab

Summary of Findings for Plasmapheresis, IVIG, and daratumumab for children with kidney transplantation and presence of dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Plasmapheresis, IVIG, and daratumumab	Difference		
Patient survival Follow-up: 455 days	1 (1 non-randomised study) ⁽¹¹⁶⁾	At the time of last follow-up (455 days after treatment initiation) the patient was still alive.				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of plasmapheresis, IVIG, and daratumumab in children with kidney transplantation and presence of dnDSAs.
Graft survival Follow-up: 455 days	1 (1 non-randomised study) ⁽¹¹⁶⁾	At the time of last follow-up (455 days after treatment initiation) the patient still had a functioning graft.				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of plasmapheresis, IVIG, and daratumumab in children with kidney transplantation and presence of dnDSAs.
Graft function, GFR Follow-up: 455 days	1 (1 non-randomised study) ⁽¹¹⁶⁾	Baseline: 38 ml/min/1.73m ² 4 weeks after treatment initiation: 46 ml/min/1.73m ² 137 days after treatment initiation: 51 ml/min/1.73m ² 455 days after treatment initiation: 27 ml/min/1.73m ²				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of plasmapheresis, IVIG, and daratumumab in children with kidney transplantation and presence of dnDSAs.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for Plasmapheresis, IVIG, and daratumumab for children with kidney transplantation and presence of dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Plasmapheresis, IVIG, and daratumumab	Difference		
Incidence of malignancies - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of hospitalization - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infections (including opportunistic infections) (follow-up: not reported) - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 455 days	1 (1 non-randomised study) ⁽¹¹⁶⁾	After the initial event there was another episode of BPAR (acute T cell-mediated rejection and pathological features of active AMR) on day 346 after treatment initiation.			⊕○○○ Very low ^{a,b}		The evidence is very uncertain about the effect of plasmapheresis, IVIG, and daratumumab in children with kidney transplantation and presence of dnDSAs.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. Case report; downgraded 2 steps for risk of bias.

b. Optimal information size not met; downgraded 3 steps for imprecision.

7.13.28 KQ5: High-dose IVIG and rituximab versus rituximab alone

Summary of Findings for IVIG plus rituximab Versus rituximab alone for children with kidney transplantation and dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			rituximab alone	IVIG plus rituximab	Difference		
Patient mortality - not reported	-	-	-	-	-	-	
Graft loss - not reported	-	-	-	-	-	-	
Graft function, GFR Follow-up: 12 months	46 (1 RCT) ⁽¹¹⁷⁾	mean (SD) eGFR difference from baseline (ml/min/1.73m ²): IVIG + rituximab (n=22): -3.5 (6.3) rituximab (n=24): -2.2 (6.7) p=0.988				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of IVIG plus rituximab on graft function.
Incidence of serious adverse events Follow-up: 12 months	50 (1 RCT) ⁽¹¹⁷⁾	not estimable	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of IVIG plus rituximab on incidence of serious adverse events.
Incidence of malignancies - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of hospitalisation - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 12 months	50 (1 RCT) ⁽¹¹⁷⁾	not estimable	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of IVIG plus rituximab on incidence of biopsy-proven acute rejection.

Summary of Findings for IVIG plus rituximab Versus rituximab alone for children with kidney transplantation and dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			rituximab alone	IVIG plus rituximab	Difference		
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. This study was performed on adult kidney transplant recipients.

b. Optimal information size not met; downgraded 2 steps for imprecision.

7.13.29 KQ5: Eculizumab versus no eculizumab

Summary of Findings for eculizumab Versus no eculizumab for children with kidney transplantation and dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			no eculizumab	eculizumab	Difference		
Patient mortality Follow-up: 12 months	15 (1 RCT) ⁽¹¹⁸⁾	not estimable	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of eculizumab on patient mortality.
Graft loss Follow-up: 12 months	15 (1 RCT) ⁽¹¹⁸⁾	OR = 1.00 (0.07 to 14.64)	20 per 100	20 per 100 (2 to 79)	0 fewer per 100 (from 18 fewer to 59 more)	⊕○○○ Very low ^{a,c}	The evidence is very uncertain about the effect of eculizumab on graft loss.
Graft function, GFR Follow-up: 6 months	15 (1 RCT) ⁽¹¹⁸⁾	-	28.69 ml/min/1.73m ²	30.21 ml/min/1.73m²	1.52 (-5.76 to 8.8)	⊕○○○ Very low ^{a,d}	The evidence is very uncertain about the effect of eculizumab on graft function.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for eculizumab Versus no eculizumab for children with kidney transplantation and dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			no eculizumab	eculizumab	Difference		
Incidence of malignancies - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of hospitalisation Follow-up: 12 months	15 (1 RCT) ⁽¹¹⁸⁾	OR = 0.38 (0.04 to 4.00)	40 per 100	20 per 100 (3 to 73)	20 fewer per 100 (from 37 fewer to 33 more)	 Very low ^{a,e}	The evidence is very uncertain about the effect of eculizumab on incidence of hospitalisation.
Incidence of infection (including opportunistic infections) - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 12 months	15 (1 RCT) ⁽¹¹⁸⁾	not estimable	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		 Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of eculizumab on incidence of biopsy-proven acute rejection.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. This study was performed on adult kidney transplant recipients.

b. Optimal information size not met; downgraded 2 steps for imprecision.

c. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.

d. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the thresholds of 2.5% per 6 months on both sides; downgraded 2 steps for imprecision. (5.3% higher; 95%CI 20.1% lower to 30.7% higher)

e. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.

7.13.30 KQ5: Biomarker led care vs. standard care

Summary of Findings for biomarker led care Versus standard care for children with kidney transplantation and dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			standard care	biomarker led care	Difference		
Patient mortality Follow-up: 32 months	197 (1 RCT) ⁽¹¹⁹⁾	HR = 2.33 (0.57 to 9.57) [Patient mortality]	Low 3 per 100	8 per 100 (2 to 27)	4 more per 100 (from 1 fewer to 24 more)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}	The evidence is very uncertain about the effect of biomarker led care on patient mortality.
Graft loss Follow-up: 32 months	197 (1 RCT) ⁽¹¹⁹⁾	HR = 1.54 (0.72 to 3.30) [Graft loss]	Low 13 per 100	19 per 100 (10 to 37)	6 more per 100 (from 3 fewer to 24 more)	⊕○○○ Very low ^{a,b,d}	The evidence is very uncertain about the effect of biomarker led care on graft loss.
Graft function, GFR Follow-up: 32 months	198 (1 RCT) ⁽¹¹⁹⁾	-	56.1 ml/min/1.73m ²	57.01 ml/min/1.73m²	0.91 (-2.83 to 4.65)	⊕○○○ Very low ^{a,b,e}	The evidence is very uncertain about the effect of biomarker led care on graft function.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies Follow-up: 32 months	198 (1 RCT) ⁽¹¹⁹⁾	OR = 1.49 (0.52 to 4.28)	7 per 100	9 per 100 (4 to 23)	3 more per 100 (from 3 fewer to 16 more)	⊕○○○ Very low ^{a,b,f}	The evidence is very uncertain about the effect of biomarker led care on incidence of malignancies.
Incidence of hospitalisation - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) Follow-up: 32 months	198 (1 RCT) ⁽¹¹⁹⁾	OR = 1.45 (0.83 to 2.56)	52 per 100	61 per 100 (48 to 74)	9 more per 100 (from 5 fewer to 21 more)	⊕○○○ Very low ^{a,b,g}	The evidence is very uncertain about the effect of biomarker led care on incidence of infection (including opportunistic infections).

Summary of Findings for biomarker led care Versus standard care for children with kidney transplantation and dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			standard care	biomarker led care	Difference		
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: 32 months	198 (1 RCT) ⁽¹¹⁹⁾	OR = 0.36 (0.12 to 1.09)	12 per 100	5 per 100 (2 to 13)	7 fewer per 100 (from 10 fewer to 1 more)	 Very low ^{a,b,h}	The evidence is very uncertain about the effect of biomarker led care on incidence of biopsy-proven acute rejection.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MD: mean difference; OR: odds ratio

- a. The study was rated as high risk of bias; downgraded 1 step for risk of bias.
- b. This study was performed on adult kidney transplant recipients.
- c. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 2.7% per 2.7 years (32 months) on one side; downgraded 1 step for imprecision.
- d. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 2.7% per 2.7 years (32 months) on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.
- e. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval doesn't cross the thresholds of 13.5% per 2.7 years (32 months) on either side; (1.6% higher; 95%CI 5.1% lower to 8.3% higher); optimal information size not met, downgraded 1 step for imprecision.
- f. 0.5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 1.35% per 2.7 years (32 months) on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.
- g. 10% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval doesn't cross the thresholds of 27% in 2.7 years (32 months) on either side; optimal information size not met, downgraded 1 step for imprecision.
- h. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval doesn't cross the threshold of 13.5% in 2.7 years (32 months) on either side; optimal information size not met, downgraded 1 step for imprecision.

7.13.31 KQ5: IVIG vs. no IVIG

Summary of Findings for IVIG Versus no IVIG for children with kidney transplantation and dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			no IVIG	IVIG	Difference		
Patient mortality Follow-up: median 83 months	36 (1 non-randomised study) ^{(121),a}	not estimable	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		⊕○○○ Very low ^{b,c,d}	The evidence is very uncertain about the effect of IVIG on patient mortality.
Graft loss Follow-up: median 83 months	36 (1 non-randomised study) ^{(121),e}	OR = 1.00 (0.16 to 6.42)	17 per 100	17 per 100 (3 to 56)	0 fewer per 100 (from 14 fewer to 40 more)	⊕○○○ Very low ^{b,c,f}	The evidence is very uncertain about the effect of IVIG on graft loss.
Graft function, GFR Follow-up: median 83 months	36 (1 non-randomised study) ^{(121),g}	median (IQR) eGFR change from baseline: IVIG (n=12): 1.5 (-16 to 7) no IVIG (n=24): -7 (-16.5 to 5.5) p=0.71				⊕○○○ Very low ^{b,c,d}	The evidence is very uncertain about the effect of IVIG on graft function.
Incidence of serious adverse events - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of malignancies - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of hospitalisation - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of infection (including opportunistic infections) - not reported	-	-	-	-	-	-	

Summary of Findings for IVIG Versus no IVIG for children with kidney transplantation and dnDSAs

Outcome and follow-up	Patients (studies), N	Relative effect (95% CI)	Absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
			no IVIG	IVIG	Difference		
Incidence of opportunistic infections - not reported	-	-	-	-	-	-	
Incidence of biopsy-proven acute rejection Follow-up: median 83 months	36 (1 non-randomised study) ^{(121),h}	OR = 0.13 (0.01 to 1.15)	42 per 100	8 per 100 (1 to 45)	33 fewer per 100 (from 41 fewer to 3 more)	 Very low ^{b,c,i}	The evidence is very uncertain about the effect of IVIG on incidence of biopsy-proven acute rejection.
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	-	

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio

a. A historic cohort study also reported no deaths after 12 months (Matignon et al., 2017⁽¹²²⁾).

b. Study rated as critical risk of bias; downgraded 2 steps for risk of bias.

c. This study was performed on adult kidney transplant recipients.

d. Optimal information size not met; downgraded 2 steps for imprecision.

e. A historic cohort study reported no graft loss after 12 months (Matignon et al., 2017⁽¹²²⁾).

f. 1% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 6.9% in 6.9 years (83 months) on both sides; downgraded 2 steps for imprecision.

g. A historic cohort study reported no statistically significant difference in eGFR after 12 months (Matignon et al., 2017⁽¹²²⁾).

h. A historic cohort study reported an incidence of BPAR of 18.2% vs. 0.0% at 12 months (OR: 5.00; 95%CI: 0.21 to 118.66) (Matignon et al., 2017⁽¹²²⁾).

i. 5% per year considered as threshold for important benefit/harm. The interval crosses the threshold of 13.5% in 2.7 years (83 months) on one side; downgraded 1 step for imprecision.

8 REFERENZEN

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWM F). Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2025;Version 2.2.
2. Limesurvey GmbH. LimeSurvey: An Open Source survey tool Hamburg, Germany [Available from: <http://www.limesurvey.org>].
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;n71.
4. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4: Cochrane; 2023 [05.03.2024]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>.
5. Distiller SR, Version 2.35: DistillerSR Inc.; 2024 [05.03.2024]. Available from: <https://www.distillersr.com/>.
6. The EndNote Team. *EndNote*. EndNote 20 ed. Philadelphia, PA: Clarivate; 2013.
7. Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(8):CD005632.
8. Haasova M, Snowsill T, Jones-Hughes T, Crathorne L, Cooper C, Varley-Campbell J, et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in children and adolescents: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(61):1-324.
9. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1).
10. Ravanshad Y, Azarfar A, Ravanshad S, Naderi Nasab M, Ghasemi A, Golsorkhi M, et al. A comparison between tacrolimus and cyclosporine as immunosuppression after renal transplantation in children, a meta-analysis and systematic review. *Iran J Kidney Dis*. 2020;14(2):139-44.
11. Tsampalieros A, Knoll GA, Molnar AO, Fergusson N, Fergusson DA. Corticosteroid use and growth after pediatric solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2017;101(4):694-703.
12. Zhang H, Zheng Y, Liu L, Fu Q, Li J, Huang Q, et al. Steroid avoidance or withdrawal regimens in paediatric kidney transplantation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0146523.
13. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
14. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj*. 2016;355:i4919.
15. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual: The Joanna Briggs Institute*; 2017.
16. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Research Synthesis Methods*. 2020;n/a(n/a).

17. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing (Version 4.3.3) Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2024 [Available from: <https://www.r-project.org/>].
18. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
19. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]: McMaster University and Evidence Prime; 2024 [Available from: [gradepro.org](https://www.gradepro.org)].
20. Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, Mustafa RA, Murad MH, Iorio A, et al. GRADE Guidance 34: update on rating imprecision using a minimally contextualized approach. *J Clin Epidemiol*. 2022;150:216-24.
21. Grenda R, Watson A, Vondrak K, Webb NJ, Beattie J, Fitzpatrick M, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of tacrolimus-based therapy with or without basiliximab in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(7):1666-72.
22. Webb NJ, Prokurat S, Vondrak K, Watson AR, Hughes DA, Marks SD, et al. Multicentre prospective randomised trial of tacrolimus, azathioprine and prednisolone with or without basiliximab: two-year follow-up data. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(1):177-82.
23. Offner G, Toenshoff B, Hocker B, Krauss M, Bulla M, Cochat P, et al. Efficacy and safety of basiliximab in pediatric renal transplant patients receiving cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids. *Transplantation*. 2008;86(9):1241-8.
24. Shemshadi M, Hoseini R, Zareh R, Otukesh H. Use of basiliximab with the standard immunosuppressive protocol in pediatric renal transplantation: a double-blind randomized clinical trial. *Int*. 2020;11(1):8-14.
25. Baron PW, Ojogho ON, Yorgin P, Sahney S, Cutler D, Ben-Youssef R, et al. Comparison of outcomes with low-dose anti-thymocyte globulin, basiliximab or no induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a retrospective study. *Pediatr Transplant*. 2008;12(1):32-9.
26. Billing H, Burmeister G, Plotnicki L, Ahlenstiel T, Fichtner A, Sander A, et al. Longitudinal growth on an everolimus- versus an MMF-based steroid-free immunosuppressive regimen in paediatric renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2013;26(9):903-9.
27. Brunkhorst LC, Fichtner A, Hocker B, Burmeister G, Ahlenstiel-Grunow T, Krupka K, et al. Efficacy and safety of an everolimus- vs. mycophenolate mofetil-based regimen in pediatric renal transplant recipients. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0135439.
28. Duzova A, Buyan N, Bakkaloglu M, Dalgic A, Soylemezoglu O, Besbas N, et al. Triple immunosuppression with or without basiliximab in pediatric renal transplantation: acute rejection rates at one year. *Transplant Proc*. 2003;35(8):2878-80.
29. Martinez-Mier G, Enriquez-De Los Santos H, Mendez-Lopez MT, Avila-Pardo SF, Budar-Fernandez LF, Gonzalez-Velazquez F. Rejection is a strong graft survival predictor in live donor pediatric renal transplantation using cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids: 5-year outcomes in a single Mexican center. *Transplant Proc*. 2013;45(4):1442-4.
30. Michael M, Minard CG, Kale AS, Brewer ED. Outcomes of two-drug maintenance immunosuppression for pediatric renal transplantation: 10-yr follow-up in a single center. *Pediatr Transplant*. 2016;20(1):49-58.

31. Mincham CM, Wong G, Teixeira-Pinto A, Kennedy S, Alexander S, Larkins N, et al. Induction therapy, rejection, and graft outcomes in pediatric and adolescent kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2017;101(9):2146-51.
32. Moudgil A, Martz K, Stablein DM, Puliya DP. Variables affecting estimated glomerular filtration rate after renal transplantation in children: a NAPRTCS data analysis. *Pediatr Transplant*. 2010;14(2):288-94.
33. Ojogho O, Sahney S, Cutler D, Baron PW, Abdelhalim FM, James S, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation: non-induction vs. induction with basiliximab. *Pediatr Transplant*. 2005;9(1):80-3.
34. Pape L, Strehlau J, Henne T, Latta K, Nashan B, Ehrich JH, et al. Single centre experience with basiliximab in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(2):276-80.
35. Sampaio MS, Poommipanit N, Kuo HT, Reddy PN, Cho YW, Shah T, et al. Induction therapy in pediatric kidney transplant recipients discharged with a triple drug immunosuppressive regimen. *Pediatr Transplant*. 2010;14(6):770-8.
36. Sharifian M, Arad B, Simfroosh N, Basiri A, Otukesh H, Esfandiar N. Effects of interleukin 2 receptor blockers on patient and graft survival in renal-transplanted children. *Nephrourol Mon*. 2014;6(4):e18641.
37. Mota C, Martins L, Costa T, Dias L, Almeida M, Santos J, et al. Nineteen years of experience utilizing anti-T-Lymphocyte globulin induction in pediatric kidney transplantation. *Ann Transplant*. 2010;15(4):84-91.
38. Puliya DP, Stablein DM, Dharnidharka VR. Younger age and antibody induction increase the risk for infection in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS report. *Am J Transplant*. 2007;7(3):662-6.
39. Erez DL, Pizzo H, Rodig N, Richardson T, Somers M. Outcomes based on induction regimens in pediatric kidney transplantation: a NAPRTCS and PHIS collaborative study. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(10):3455-64.
40. Ranch D, Fei M, Kincade E, Piburn K, Hitchman K, Klein K. Utilization of donor-derived cell-free DNA in pediatric kidney transplant recipients: a single center study. *Pediatr Transplant*. 2024;28(1):e14582.
41. Riad S, Jackson S, Chinnakotla S, Verghese P. Primary pediatric live-donor-kidney transplant-recipients' outcomes by immunosuppression induction received in the United States. *Pediatr Transplant*. 2021;25(5):e13925.
42. Riad S, Jackson S, Chinnakotla S, Verghese P. Primary pediatric deceased-donor kidney transplant recipients outcomes by immunosuppression induction received in the United States. *Pediatr Transplant*. 2021;25(5):e13928.
43. Velez C, Zuluaga G, Ocampo C, Aristizabal A, Serna LM, Serrano Gayubo AK, et al. Clinical description and evolution of renal transplant pediatric patients treated with alemtuzumab. *Transplant Proc*. 2011;43(9):3350-4.
44. Puliya DP, Pizzo H, Rodig N, Somers MJG. Early outcomes comparing induction with antithymocyte globulin vs alemtuzumab in two steroid-avoidance protocols in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2020;24(3):e13685.

45. Kaabak M, Babenko N, Shapiro R, Zokoyev A, Dymova O, Kim E. A prospective randomized, controlled trial of eculizumab to prevent ischemia-reperfusion injury in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2018;22(2):03.
46. Benfield MR, Tejani A, Harmon WE, McDonald R, Stablein DM, McIntosh M, et al. A randomized multicenter trial of OKT3 mAbs induction compared with intravenous cyclosporine in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2005;9(3):282-92.
47. Bunchman T, Navarro M, Broyer M, Sherbotie J, Chavers B, Tonshoff B, et al. The use of mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(12):978-84.
48. Hocker B, Weber LT, Bunchman T, Rashford M, Tonshoff B. Mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal transplantation: three-year data from the tricontinental trial. *Pediatr Transplant*. 2005;9(4):504-11.
49. Martinez-Mier G, Mendez-Lopez MT, Soto-Miranda E, Moreno-Ley PI, Budar-Fernandez LF, Rizo-Velazquez CG, et al. Acute rejection is a strong negative predictor of graft survival in living-donor pediatric renal transplant: 10-year follow-up in a single Mexican center. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(2):170-6.
50. Mohapatra A, Valson AT, Annapandian VM, David VG, Alexander S, Jacob S, et al. Post-transplant complications, patient, and graft survival in pediatric and adolescent kidney transplant recipients at a tropical tertiary care center across two immunosuppression eras. *Pediatr Transplant*. 2021;25(6):e13973.
51. Ojogho ON, Sahney S, Cutler D, Baron PW, Abdelhalim FM, Hasan SM, et al. Mycophenolate mofetil without antibody induction in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1953-4.
52. Trompeter R, Filler G, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(3):141-9.
53. Filler G, Trompeter R, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, et al. One-year glomerular filtration rate predicts graft survival in pediatric renal recipients: a randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1935-8.
54. Filler G, Webb NJ, Milford DV, Watson AR, Gellermann J, Tyden G, et al. Four-year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs. cyclosporin microemulsion. *Pediatr Transplant*. 2005;9(4):498-503.
55. Aoun B, Decramer S, Vitkevici R, Wannous H, Bandin F, Azema C, et al. Protocol biopsies in pediatric renal transplant recipients on cyclosporine versus tacrolimus-based immunosuppression. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(3):493-8.
56. Hocker B, van Gelder T, Martin-Govantes J, Machado P, Tedesco H, Rubik J, et al. Comparison of MMF efficacy and safety in paediatric vs. adult renal transplantation: subgroup analysis of the randomised, multicentre FDCC trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):1073-9.
57. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, et al. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation*. 2008;86(8):1043-51.

58. van Gelder T, Tedesco Silva H, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Arns W, et al. Renal transplant patients at high risk of acute rejection benefit from adequate exposure to mycophenolic acid. *Transplantation*. 2010;89(5):595-9.
59. van Schaik RH, van Agteren M, de Fijter JW, Hartmann A, Schmidt J, Budde K, et al. UGT1A9 -275T>A/-2152C>T polymorphisms correlate with low MPA exposure and acute rejection in MMF/tacrolimus-treated kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(3):319-27.
60. Kizilbash SJ, Rheault MN, Bangdiwala A, Matas A, Chinnakotla S, Chavers BM. Infection rates in tacrolimus versus cyclosporine-treated pediatric kidney transplant recipients on a rapid discontinuation of prednisone protocol: 1-year analysis. *Pediatr Transplant*. 2017;21(4).
61. Lancia P, Aurich B, Ha P, Maisin A, Baudouin V, Jacqz-Aigrain E. Adverse events under tacrolimus and cyclosporine in the first 3 years post-renal transplantation in children. *Clin Drug Invest*. 2018;38(2):157-71.
62. Neu AM, Ho PL, Fine RN, Furth SL, Fivush BA. Tacrolimus vs. cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS study. *Pediatr Transplant*. 2003;7(3):217-22.
63. Almasi-Hashiani A, Rajaeefard A, Hassanzade J, Salahi H, Mehrabani D, Khedmati E. Graft survival rate in pediatric renal transplantation: a single center experience. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2012;28(5):9.
64. Cransberg K, Marlies Cornelissen EA, Davin JC, Van Hoeck KJ, Lilien MR, Stijnen T, et al. Improved outcome of pediatric kidney transplantations in the Netherlands -- effect of the introduction of mycophenolate mofetil? *Pediatr Transplant*. 2005;9(1):104-11.
65. Garcia CD, Schneider L, Barros VR, Guimaraes PC, Garcia VD. Pediatric renal transplantation under tacrolimus or cyclosporine immunosuppression and basiliximab induction. *Transplant Proc*. 2002;34(7):2533-4.
66. Otukesh H, Sharifian M, Basiri A, Simfroosh N, Hoseini R, Sedigh N, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(7):3012-5.
67. Staskewitz A, Kirste G, Tonshoff B, Weber LT, Boswald M, Burghard R, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation without induction therapy: results after 12 months of treatment. German Pediatric Renal Transplantation Study Group. *Transplantation*. 2001;71(5):638-44.
68. Jungraithmayr TC, Wiesmayr S, Staskewitz A, Kirste G, Bulla M, Fehrenbach H, et al. Five-year outcome in pediatric patients with mycophenolate mofetil-based renal transplantation. *Transplantation*. 2007;83(7):900-5.
69. Jungraithmayr T, Staskewitz A, Kirste G, Boswald M, Bulla M, Burghard R, et al. Pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil-based immunosuppression without induction: results after three years. *Transplantation*. 2003;75(4):454-61.
70. Tonshoff B, Tedesco-Silva H, Ettenger R, Christian M, Bjerre A, Dello Strologo L, et al. Three-year outcomes from the CRADLE study in de novo pediatric kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced tacrolimus and early steroid withdrawal. *Am J Transplant*. 2021;21(1):123-37.

71. Tonshoff B, Ettenger R, Dello Strologo L, Marks SD, Pape L, Tedesco-Silva H, Jr., et al. Early conversion of pediatric kidney transplant patients to everolimus with reduced tacrolimus and steroid elimination: results of a randomized trial. *Am J Transplant.* 2019;19(3):811-22.
72. Hocker B, Zencke S, Pape L, Krupka K, Koster L, Fichtner A, et al. Impact of everolimus and low-dose cyclosporin on cytomegalovirus replication and disease in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16(3):921-9.
73. Kanzelmeyer NK, Ahlenstiel T, Drube J, Froede K, Kreuzer M, Broecker V, et al. Protocol biopsy-driven interventions after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2010;14(8):1012-8.
74. Grenda R, Watson A, Trompeter R, Tonshoff B, Jaray J, Fitzpatrick M, et al. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J Transplant.* 2010;10(4):828-36.
75. Webb NJ, Douglas SE, Rajai A, Roberts SA, Grenda R, Marks SD, et al. Corticosteroid-free kidney transplantation improves growth: 2-year follow-up of the TWIST randomized controlled trial. *Transplantation.* 2015;99(6):1178-85.
76. Mericq V, Salas P, Pinto V, Cano F, Reyes L, Brown K, et al. Steroid withdrawal in pediatric kidney transplant allows better growth, lipids and body composition: a randomized controlled trial. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(2):88-96.
77. Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, et al. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2719-29.
78. Naesens M, Salvatierra O, Benfield M, Ettenger RB, Dharnidharka V, Harmon W, et al. Subclinical inflammation and chronic renal allograft injury in a randomized trial on steroid avoidance in pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2730-43.
79. Chaudhuri A, Ozawa M, Everly MJ, Ettenger R, Dharnidharka V, Benfield M, et al. The clinical impact of humoral immunity in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(4):655-64.
80. Bhakta N, Marik J, Malekzadeh M, Gjertson D, Ettenger R. Can pediatric steroid-free renal transplantation improve growth and metabolic complications? *Pediatr Transplant.* 2008;12(8):854-61.
81. Delucchi BA, Valenzuela AM, Ferrario BM, Lillo DA, Guerrero GJ, Rodriguez SE, et al. [Early steroid withdrawal in pediatric renal transplantation]. *Rev Med Chil.* 2006;134(11):1393-401.
82. Delucchi A, Valenzuela M, Lillo AM, Guerrero JL, Cano F, Azocar M, et al. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant: five years of follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(12):2235-44.
83. Li L, Weintraub L, Concepcion W, Martin JP, Miller K, Salvatierra O, et al. Potential influence of tacrolimus and steroid avoidance on early graft function in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2008;12(6):701-7.
84. Li L, Chang A, Naesens M, Kambham N, Waskerwitz J, Martin J, et al. Steroid-free immunosuppression since 1999: 129 pediatric renal transplants with sustained graft and patient benefits. *Am J Transplant.* 2009;9(6):1362-72.

85. Mosaad AM, Farouk Aziz Hamdy A, Abd El-Fattah Hassan NM, Ashraf Fouda M, Mahmoud KM, El-Sayed Salem M, et al. Evaluation of live-donor kidney transplant survival in low body weight Egyptian children: 25 year-experience. *Dialysis y Trasplante*. 2012;33(1):1-8.
86. Nehus E, Goebel J, Abraham E. Outcomes of steroid-avoidance protocols in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012;12(12):3441-8.
87. Nehus EJ, Liu C, Lu B, Macaluso M, Kim MO. Graft survival of pediatric kidney transplant recipients selected for de novo steroid avoidance-a propensity score-matched study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(8):1424-31.
88. Verghese PS, Chinnakotla S, Berglund D, Matas AJ, Chavers B. Re-hospitalization after pediatric kidney transplant: a single-center study. *Pediatr Transplant*. 2020;24(5):e13717.
89. Weaver DJ, Jr., Selewski D, Janjua H, Iorember F. Improved cardiovascular risk factors in pediatric renal transplant recipients on steroid avoidance immunosuppression: a study of the Midwest Pediatric Nephrology Consortium. *Pediatr Transplant*. 2016;20(1):59-67.
90. Benfield MR, Bartosh S, Ikle D, Warshaw B, Bridges N, Morrison Y, et al. A randomized double-blind, placebo controlled trial of steroid withdrawal after pediatric renal transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10(1):81-8.
91. McDonald RA, Smith JM, Ho M, Lindblad R, Ikle D, Grimm P, et al. Incidence of PTLD in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids. *Am J Transplant*. 2008;8(5):984-9.
92. Hocker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, et al. Prospective, randomized trial on late steroid withdrawal in pediatric renal transplant recipients under cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2009;87(6):934-41.
93. Hocker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, et al. Improved growth and cardiovascular risk after late steroid withdrawal: 2-year results of a prospective, randomised trial in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):617-24.
94. Chakrabarti P, Wong HY, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Ellis D, et al. Outcome after steroid withdrawal in pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 2000;70(5):760-4.
95. Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Gritsch HA, Ellis D, et al. Tacrolimus in pediatric renal transplantation. *Transplantation*. 1996;62(12):1752-8.
96. Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Ellis D, Lombardozzi-Lane S, et al. Pediatric renal transplantation under tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 1999;67(2):299-303.
97. Ellis D. Growth and renal function after steroid-free tacrolimus-based immunosuppression in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(7):689-94.
98. Ellis D. Clinical use of tacrolimus (FK-506) in infants and children with renal transplants. *Pediatr Nephrol*. 1995;9(4):487-94.
99. Hocker B, John U, Plank C, Wuhl E, Weber LT, Misselwitz J, et al. Successful withdrawal of steroids in pediatric renal transplant recipients receiving cyclosporine A and

- mycophenolate mofetil treatment: results after four years. *Transplantation*. 2004;78(2):228-34.
100. Laube GF, Falger J, Kemper MJ, Zingg-Schenk A, Neuhaus TJ. Selective late steroid withdrawal after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(11):1947-52.
 101. Sutherland S, Li L, Concepcion W, Salvatierra O, Sarwal MM. Steroid-free immunosuppression in pediatric renal transplantation: rationale for and [corrected] outcomes following conversion to steroid based therapy. *Transplantation*. 2009;87(11):1744-8.
 102. Sarwal MM, Yorgin PD, Alexander S, Millan MT, Belson A, Belanger N, et al. Promising early outcomes with a novel, complete steroid avoidance immunosuppression protocol in pediatric renal transplantation. *Transplantation*. 2001;72(1):13-21.
 103. Sarwal MM, Vidhun JR, Alexander SR, Satterwhite T, Millan M, Salvatierra O, Jr. Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Transplantation*. 2003;76(9):1331-9.
 104. Blydt-Hansen TD, Gibson IW, Birk PE. Histological progression of chronic renal allograft injury comparing sirolimus and mycophenolate mofetil-based protocols. A single-center, prospective, randomized, controlled study. *Pediatr Transplant*. 2010;14(7):909-18.
 105. Ferraris JR, Pasqualini T, Legal S, Sorroche P, Galich AM, Pennisi P, et al. Effect of deflazacort versus methylprednisone on growth, body composition, lipid profile, and bone mass after renal transplantation. The Deflazacort Study Group. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(7):682-8.
 106. Hocker B, Feneberg R, Kopf S, Weber LT, Waldherr R, Wuhl E, et al. SRL-based immunosuppression vs. CNi minimization in pediatric renal transplant recipients with chronic CNi nephrotoxicity. *Pediatr Transplant*. 2006;10(5):593-601.
 107. Moudgil A, Sgambat K, Benoit E, Seifert ME, Bharadwaj M, Jain A, et al. Prevalence of mycophenolate mofetil discontinuation and subsequent outcomes in pediatric kidney transplant recipients: a PNRC study. *Pediatr Transplant*. 2024;28(1):e14628.
 108. Ahlenstiel-Grunow T, Liu X, Schild R, Oh J, Taylan C, Weber LT, et al. Steering transplant immunosuppression by measuring virus-specific T cell levels: the randomized, controlled IVIST trial. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(2):502-16.
 109. Sharma AP, Yasin A, Garg AX, Filler G. Diagnostic accuracy of cystatin C-based eGFR equations at different GFR levels in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1599-608.
 110. Birk PE, Blydt-Hansen TD, Dart AB, Kaita LM, Proulx C, Taylor G. Low incidence of adverse events in outpatient pediatric renal allograft biopsies. *Pediatr Transplant*. 2007;11(2):196-200.
 111. Vidhun J, Masciandro J, Varich L, Salvatierra O, Jr., Sarwal M. Safety and risk stratification of percutaneous biopsies of adult-sized renal allografts in infant and older pediatric recipients. *Transplantation*. 2003;76(3):552-7.
 112. Billing H, Rieger S, Susal C, Waldherr R, Opelz G, Wuhl E, et al. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. *Transpl Int*. 2012;25(11):1165-73.

113. Cioni M, Nocera A, Tagliamacco A, Basso S, Innocente A, Fontana I, et al. Failure to remove de novo donor-specific HLA antibodies is influenced by antibody properties and identifies kidney recipients with late antibody-mediated rejection destined to graft loss - a retrospective study. *Transpl Int*. 2019;32(1):38-48.
114. Cody EM, Varnell C, Jr., Lazear D, VandenHeuvel K, Flores FX, Woodle ES, et al. Carfilzomib-based antibody mediated rejection therapy in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2023;27(7):e14534.
115. Sigurjonsdottir VK, Purington N, Chaudhuri A, Zhang BM, Fernandez-Vina M, Palsson R, et al. Complement-binding donor-specific anti-HLA antibodies: biomarker for immunologic risk stratification in pediatric kidney transplantation recipients. *Transpl Int*. 2022;35:10158.
116. Zhu L, Guo Z, Zhao D, Sa R, Zhao G, Guo H, et al. Case report: daratumumab for treatment of refractory late or chronic active antibody-mediated rejection in renal allograft recipients with high levels of de novo donor-specific antibodies. *Front*. 2023;13.
117. Kim HW, Lee J, Heo SJ, Kim BS, Huh KH, Yang J. Comparison of high-dose IVIG and rituximab versus rituximab as a preemptive therapy for de novo donor-specific antibodies in kidney transplant patients. *Sci*. 2023;13(1):7682.
118. Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, Formica RN, Moeckel G, Broecker V, et al. Eculizumab Therapy for Chronic Antibody-Mediated Injury in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2017;17(3):682-91.
119. Stringer D, Gardner L, Shaw O, Clarke B, Briggs D, Worthington J, et al. Optimized immunosuppression to prevent graft failure in renal transplant recipients with HLA antibodies (OuTSMART): a randomised controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2023;56:101819.
120. Stringer D, Gardner L, Shaw O, Clarke B, Briggs D, Worthington J, et al. Preventing kidney transplant failure by screening for antibodies against human leucocyte antigens followed by optimised immunosuppression: OuTSMART RCT. National Institute for Health and Care Research. 2023;09:09.
121. Knight RJ, Loucks-Devos J, Khan NA, Nguyen DT, Graviss EA, Eagar TN, et al. Long-Term Follow-Up of Renal Transplant Recipients Treated With IVIG for De Novo Donor-Specific Antibodies. *Transplant Proc*. 2021;53(6):1865-71.
122. Matignon M, Pilon C, Commereuc M, Grondin C, Leibler C, Kofman T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in kidney transplant recipients with de novo DSA: Results of an observational study. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0178572.

Veröffentlicht in:



Patienten- und Elternversion der AWMF-S3-Leitlinie: Immunsuppression nach Nierentransplantation bei Kindern

**(Immunsuppressive Behandlung nach
Nierentransplantation bei Kindern und Jugendlichen)**

Version 1 – Stand Januar 2026

AWMF-Register Nr. 166-007

Leitlinie verfügbar unter:

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-007>



DEUTSCHE
TRANSPLANTATIONS-
GESELLSCHAFT E. V.

Deutsche Gesellschaft
für Nephrologie



International Pediatric
Transplant Association



Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23007 gefördert.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	II
1 AUTOREN UND PATIENTENBETEILIGUNG	3
1.1 Leitlinienkoordinator / Ansprechpartner	3
1.2 Beteiligte medizinische Fachgesellschaften / Organisationen	3
1.3 Einbeziehung von Patienten / Öffentlichkeit	3
2 ERSTELLUNGSPROZESS DER LEITLINIE UND INTERESSENKONFLIKTMANAGEMENT	3
3 WARUM DIESES INFORMATIONSBLETT?.....	4
4 ZIEL DER BEHANDLUNG	4
5 GRUNDPRINZIP DER THERAPIE	5
6 WICHTIGE EMPFEHLUNGEN DER LEITLINIE	5
6.1 IL-2-Rezeptor-Antagonisten (Basiliximab).....	5
6.2 Polyklonale Antikörper (z. B. Antithymozytenglobulin, ATG)	5
6.3 Antiproliferative Medikamente	6
6.4 Calcineurin-Inhibitoren	6
6.5 Kortison-Reduktion	6
6.6 Überwachung der Behandlung	6
6.7 Protokollbiopsien.....	6
6.8 Behandlung bei neu gebildeten Antikörpern gegen den Spender	6
7 WAS ELTERN UND PATIENTEN SELBST TUN KÖNNEN (LEBEN NACH DER TRANSPLANTATION)	7

1 AUTOREN UND PATIENTENBETEILIGUNG

1.1 Leitlinienkoordinator / Ansprechpartner

Leiter der Leitlinie:

Prof. Dr. med. Lars Pape, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Pädiatrie II,
lars.pape@uk-essen.de

Leitliniensekretariat:

Dr. Stefanie Jeruschke, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Kinderheilkunde II,
stefanie.jeruschke@uk-essen.de

1.2 Beteiligte medizinische Fachgesellschaften / Organisationen

Für die Leitlinie wurde eine Gruppe gebildet, in der Vertreter:innen der relevanten medizinischen Fachgesellschaften und medizinische Expert:innen gemeinsam mitarbeiteten. Eine Expertin der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) unterstützte die Gruppe bei Fragen zur Methodik. Außerdem half das Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Universität Krems (Österreich): Es suchte gezielt nach wissenschaftlichen Studien und begleitete den gesamten Prozess bis hin zur Formulierung der Empfehlungen.

1.3 Einbeziehung von Patienten / Öffentlichkeit

An der Entwicklung der Leitlinie wirkte auch ein Patientenvertreter (Uwe Korst vom Bundesverband Niere BvN) mit, der bei den Entscheidungen gleichberechtigt mit abstimmen konnte und bei der Erstellung dieser Broschüre beteiligt war.

2 ERSTELLUNGSPROZESS DER LEITLINIE UND INTERESSENKONFLIKTMANAGEMENT

Die Leitlinie wurde nach den offiziellen Vorgaben der AWMF erstellt. Dafür hat eine Arbeitsgruppe aus Fachärzt:innen, Expert:innen und Patient:innenvertreter:innen die wichtigsten Fragen definiert, wissenschaftliche Studien gesammelt und bewertet und daraus Empfehlungen abgeleitet. Die Empfehlungen der Leitlinie wurden in einer zweitägigen Konferenz von Expert:innen und Patient:innenvertreter:innen gemeinsam besprochen und abgestimmt. Alle Vorschläge wurden genau geprüft, Fragen beantwortet und Änderungen diskutiert. Die Abstimmung erfolgte fair über ein sicheres Online-Tool, wobei Teilnehmende mit Interessenkonflikten ausgeschlossen wurden. Durch die Vielfalt der Gruppe, eine neutrale Moderation und klare Regeln wurde sichergestellt, dass die Empfehlungen zuverlässig und unabhängig erarbeitet wurden.

Für die Darlegung von Interessen und den Umgang von Interessenskonflikten wird auf den Leitlinienreport verwiesen, abrufbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-007>.

3 WARUM DIESES INFORMATIONSBLETT?

Bei Kindern mit einer schweren Nierenerkrankung ist eine Nierentransplantation die beste Möglichkeit, langfristig ohne Dialyse zu leben. Vor der Transplantation werden Kinder häufig über längere Zeit mit Dialyse (Peritoneal- oder Hämodialyse) behandelt, um die Funktion der geschädigten Nieren zu ersetzen. Sobald die medizinischen Voraussetzungen erfüllt sind, erfolgt die Aufnahme auf die Transplantations-Warteliste. Dort wird das Kind auf ein geeignetes Spenderorgan vorbereitet – entweder von einer verstorbenen Spenderniere oder einer Lebendspende, meist durch ein Elternteil. Die Operation erfolgt in einem spezialisierten Transplantationszentrum. Dabei wird die neue Niere in den Unterbauch eingesetzt und mit Blutgefäßen und Harnleiter verbunden. Nach der Operation beginnt sofort die immunsuppressive Behandlung, um das neue Organ zu schützen. Die Kinder bleiben zunächst im Krankenhaus, wo die Funktion der Niere und mögliche Abstoßungsreaktionen genau überwacht werden.

Wenn ein Kind eine neue Niere bekommt, muss das Immunsystem daran gehindert werden, das Organ als „fremd“ zu erkennen und abzustoßen. Dazu dienen Medikamente, die das Immunsystem bremsen (Immunsuppressiva). Diese Medikamente müssen regelmäßig (in der Regel 1–2-mal täglich) eingenommen werden – meist lebenslang.

Diese Information fasst die wichtigsten Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften bzgl. der immunsuppressiven Therapie, die in einer Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland in leicht verständlicher Form zusammen.

4 ZIEL DER BEHANDLUNG

- Ziel ist es, zu verhindern, dass die neue Niere vom Körper abgestoßen wird.
- Die Nierenfunktion soll möglichst lange gut erhalten bleiben.
- Nebenwirkungen der Medikamente sollen so gering wie möglich gehalten werden.

Die Behandlung wird individuell an jedes Kind angepasst, abhängig vom Alter, Gewicht, Gesundheitszustand und dem Risiko einer Abstoßung. In den Wochen und Monaten danach folgen regelmäßige Kontrollen, um Medikamente optimal einzustellen und Nebenwirkungen früh zu erkennen. Das langfristige Ziel ist, eine gute Nierenfunktion und Lebensqualität über viele Jahre zu sichern. Dazu gehört die enge Zusammenarbeit zwischen Transplantationszentrum, Kindernephrologie, Familie und – je nach Alter – auch dem Kind selbst.

5 GRUNDPRINZIP DER THERAPIE

Nach der Transplantation bekommen alle Kinder eine Kombination mehrerer Medikamente. Diese wirken auf verschiedene Weisen gegen die Abstoßung. Es gibt:

1. Calcineurin-Inhibitoren (z. B. Tacrolimus, seltener Cyclosporin A)
→ Hauptwirkstoffe zur Vermeidung von Abstoßungen
2. Antiproliferative Medikamente (z. B. Mycophenolatmofetil – kurz MMF – oder Azathioprin, oder sogenannte mTOR-Inhibitoren wie Everolimus und Sirolimus.)
→ hemmen bestimmte Immunzellen
3. Kortikosteroide (umgangssprachlich „Kortison“)
→ dämpft Entzündungen und das Immunsystem

Zusätzlich kann zu Beginn eine Induktionstherapie eingesetzt werden, um das Immunsystem direkt nach der Transplantation besonders gut zu schützen. Eine Induktionstherapie ist eine intensive Behandlung direkt nach der Transplantation, bei der spezielle Antikörper gegeben werden, um das Immunsystem vorübergehend stark zu unterdrücken. Sie soll verhindern, dass der Körper die neue Niere gleich in den ersten Tagen oder Wochen abstößt. Dabei werden spezielle Antikörper gegeben, z. B. Basiliximab (IL-2-Rezeptor-Antagonist) oder Antithymozytenglobulin (ATG) bei Kindern mit höherem Abstoßungsrisiko. Im Verlauf wird die Dosis der Medikamente durch den Kindernephrologen schrittweise angepasst, um die bestmögliche Balance zwischen Schutz des Transplantats und Vermeidung von Nebenwirkungen zu erreichen.

6 WICHTIGE EMPFEHLUNGEN DER LEITLINIE

Die aktuellen ärztlichen Empfehlungen (Stand 2025) lauten zusammengefasst:

6.1 IL-2-Rezeptor-Antagonisten (Basiliximab)

- Bei Kindern mit einer ersten Nierentransplantation, die Tacrolimus + MMF + Kortison erhalten, wird meist keine zusätzliche Gabe von Basiliximab empfohlen.
- Wenn Kortison sehr früh abgesetzt werden soll, sollte Basiliximab gegeben werden.

6.2 Polyklonale Antikörper (z. B. Antithymozytenglobulin, ATG)

- Können bei Kindern mit hohem Risiko für eine Abstoßung eingesetzt werden (z. B. wenn das Immunsystem vorher stark sensibilisiert ist, z.B. bei einer zweiten Transplantation).
- Auch möglich, wenn Kortison sehr früh weggelassen werden soll.
- Nicht empfohlen bei Standardtherapie mit Tacrolimus + MMF + Kortison.
- Achtung: ATG kann das Infektions- und Krebsrisiko erhöhen.

6.3 Antiproliferative Medikamente

- Empfehlung: Meist wird Mycophenolatmofetil (MMF) statt Azathioprin gegeben.
- Grund: MMF scheint besser vor akuter Abstoßung zu schützen.
- Nebenwirkungen sind bei beiden ähnlich (z. B. Durchfall, Infektionen).
- Eine Behandlung mit dem mTOR Inhibitor Everolimus statt MMF ist ungefähr gleichwertig.

6.4 Calcineurin-Inhibitoren

- Empfehlung: Tacrolimus wird gegenüber Cyclosporin A bevorzugt.
- Grund: Bessere langfristige Nierenfunktion und weniger akute Abstoßungen.
- Mögliche Nebenwirkungen: Zuckerstoffwechsel-Störungen, Zittern, Haarveränderungen.

6.5 Kortison-Reduktion

- Bei Kindern mit geringem Abstoßungsrisiko kann Kortison früh reduziert oder ganz weggelassen werden – aber nur in Kombination mit Tacrolimus, MMF (Everolimus) und mindestens einer Basiliximab-Induktion.
- Vorteil: Besseres Wachstum, weniger Nebenwirkungen wie Übergewicht oder Knochenprobleme.

6.6 Überwachung der Behandlung

- Neben der Messung der Medikamentenspiegel im Blut wird in manchen Zentren auch die Abwehr gegen Viren überprüft (z. B. gegen das Adenovirus), um festzustellen, wie stark das Immunsystem eingeschränkt ist.
- Ziel: Genug Unterdrückung des Immunsystems gegen Abstoßung, aber nicht zu viel (um Infektionen zu vermeiden).

6.7 Protokollbiopsien

- Das sind Gewebeproben aus der Niere zu festgelegten Zeitpunkten ohne konkreten Verdacht auf Abstoßung.
- Nicht regular empfohlen für alle Kinder, weil Nutzen und Risiko nicht eindeutig sind.

6.8 Behandlung bei neu gebildeten Antikörpern gegen den Spender

- Wenn sich nach der Transplantation spezielle Antikörper gegen die Spenderniere bilden und es zu einer Antikörper-vermittelten Abstoßung kommt, kann eine Kombination aus Immunglobulinen (IVIG) und Rituximab (ggf. mit einer speziellen Blutwäsche wie der Plasmapherese) helfen. Es gibt neuere Medikamente gegen die Abstoßung durch Antikörper, aber gibt es noch zu wenig Erfahrungen bei Kindern.

- Diese Antikörper sollten regelmäßig im Blut gemessen werden.

7 WAS ELTERN UND PATIENTEN SELBST TUN KÖNNEN (LEBEN NACH DER TRANSPLANTATION)

Eltern und Kinder spielen eine entscheidende Rolle für den Erfolg der Transplantation.

- Medikamente immer wie verordnet einnehmen – keine Dosis auslassen!
 - Medikamente müssen täglich und immer zur gleichen Zeit eingenommen werden.
 - Nie selbständig absetzen oder verändern – auch nicht bei Nebenwirkungen!
 - Bei Erbrechen oder vergessener Einnahme sofort das Transplantationsteam kontaktieren.
- Arzttermine und Blutkontrollen regelmäßig wahrnehmen.
 - Regelmäßige Kontrollen der Medikamentenspiegel und Laborwerte sind notwendig.
 - Infektionszeichen (Fieber, Müdigkeit, Husten, Hautausschläge) sollten frühzeitig gemeldet werden.
- Gesunde Lebensführung
 - Eine ausgewogene Ernährung und ausreichend Flüssigkeit helfen der neuen Niere. Hierzu empfehlen wir insbesondere Hygieneregeln, ausreichendes Trinken, ausgewogene Kost.
 - Sonnen- und Hautschutz sind wichtig, da einige Medikamente die Haut empfindlicher für Sonnenlicht machen und unter Immunsuppression eine erhöhte Hautkrebsgefahr besteht.
 - Impfungen nach ärztlicher Rücksprache durchführen (keine Lebendimpfstoffe unter Immunsuppression!).
- Psychosoziale Unterstützung
 - Der Umgang mit einer Transplantation kann belastend sein. Psychologische Begleitung oder Austausch mit anderen betroffenen Familien (z. B. über Selbsthilfegruppen oder Patientenorganisationen) kann helfen.
- Langzeitkontrollen
 - Regelmäßige Kontrolluntersuchungen beim Nephrologen (Blut, Ultraschall, Blutdruck)
 - Überwachung der Medikamentenspiegel
 - Früherkennung von Abstoßung, Infektion oder Nebenwirkungen (wie erkenne ich das als Patient)
 - Bedeutung eines stabilen Lebensrhythmus

**Diese Patientenleitlinie basiert auf der ärztlichen S3-Leitlinie
„Immunsuppression nach pädiatrischer Nierentransplantation“**

(AWMF-Nr. 166-007, Stand Januar 2026),

herausgegeben von der

**Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, der Deutschen Gesellschaft für
Nephrologie und weiteren Fachgesellschaften.**

Weitere Informationen finden Sie unter:

 <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-007>

Hinweis: Diese Information ersetzt nicht das Gespräch mit dem Arzt oder der Ärztin. Entscheidungen zur Therapie werden immer gemeinsam mit dem Transplantationsteam getroffen.