

Aandacht voor het falend transplantaat

Stefan P. Berger



11-oktober-2019

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



1

Disclosures

- Stefan P. Berger, UMCg
- Adviesraden: geen
- Honoraria: Novartis, Chiesi
- Onderzoeksubsidies: Chiesi, Novartis.

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



2

De patient met een falend transplantaat

The Forgotten Child of Transplantation



BY LEMONNIER

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



3

Overleving aan de dialyse na transplantaatfalen in het VK



UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



4

Transplantaatfalen

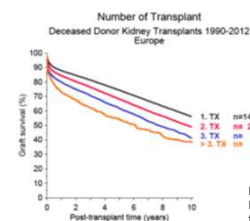
- In de VS nr 5 oorzaak van nierfalen
- 4% van de dialysepopulatie heeft transplantaatfalen.
- Hoge mortaliteit aan de dialyse (RR 4.2). 4 jaars overleving <20%
- Maar 15 % ondergaat retransplantatie in de VS, 50% in VK
- In Engeland gemiddeld 250 dagen na transplantaatfalen weer op lijst. Wachtijd tot re-tx: living: 300 dagen, postmortaal: 976 dagen

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



5

Graft survival after retransplantation ET



UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



6

Role of pre-emptive retransplantation

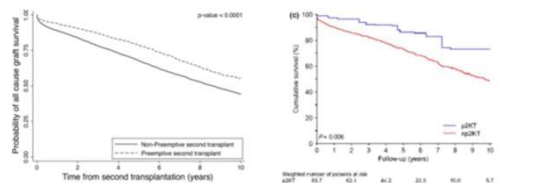


FIGURE 1. Time to all-cause graft loss.

Transplantation • Volume 35, Number 5, March 15, 2013

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



7

Wat is de kwaliteit van nefrologische zorg voor patiënten met een falend transplantaat?

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



8

Patients with a failing transplant receive poor care.

Table 4. Analysis of prevalent transplant and dialysis patients according to KDIGO guidelines

	Stage 1-2T (n=10)	Stage 2T (n=20)	Stage 4T (n=20)	Stage 5T (n=10)	Stage 5D (n=10)	p-Value ^a	p-Trans ^b
Number of patients	2260	5496	1501	296	12 589		
% of patients	22.7	57.5	15.7	3.1			
Systolic BP (% ≥ 130 mmHg)	68.2	68.4	72.3	73.9	52.8	<0.0001	0.002 (J)
Diastolic BP (% ≥ 90 mmHg)	51.8	54.1	56.8	68.4	30.2	<0.0001	0.005 (J)
Hb (% < 11 g/dL)	4.4	11.1	20.5	51.5	20.9	<0.0001	<0.0001 (N)
Total cholesterol (% ≥ 200 mg/dL)	34	36.4	38.8	34	16.8	<0.0001	0.05 (J)
Phosphate (mg/dL) ^c							
% < 4.0	0.7	2.2	15.1	—	—	0.45	<0.0001 (N)
% > 5.5	0	0.2	2.8	33.8	31.4	0.52	0.01 (J)
Corrected calcium (% < 8.4 mg/dL)	20.3	13.4	16.7	17.9	18.7	0.14	<0.0001 (N)
pH (mmHg) ^d	0.9	1.1	3.2	7.1	4.9		
% < 7.35	58.4	64.9	—	—	—		
% > 100	—	—	62.3	—	—		
% > 300	4.7	6.5	20.7	42.1	36.3	0.29	<0.0001 (N)
Cal + Phos (mmol & 100 mg) ^e	28.5 ± 6.4	30.8 ± 6.5	35.9 ± 8.1	48.2 ± 13	48.2 ± 14.1		
Cal + Phos (% > 55 mg/dL) ^f	0.1	0.1	1.6	25.5	26.1	0.43	<0.0001 (N)
Albumin (g/L) (% < 4 g/dL) ^g	22.7	26.3	43.7	57.6	58.7	0.75	<0.0001 (N)
Bicarbonate (% < 22 mEq/L)	9.7	14.5	32.1	49.1	38.4	<0.0001	<0.0001 (N)

American Journal of Transplantation 2017; 17:1161-1170

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



9

Hoe nu verder met deze patiënt?

- Transplantatievoorbereiding?
- Wat doen met immuunsuppressie
- Nefrectomie?
- Welke informatie hebben wij nodig?

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



10

Reductie van immuunsuppressie na transplantaatfalen

Pro

- Minder infecties
- Mogelijk lager risico op maligniteiten
- Minder metabole bijwerkingen
- Betere bloeddruk
- Minder CNI toxiciteit
- Klaring van latente infecties

Con

- Mogelijk versneld verlies van restfunctie
- Risico op acute rejectie
- Mogelijke noodzaak van (spoed) nefrectomie
- HLA immunisatie

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



11

Immuunsuppressie na transplantaatfalen

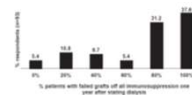


Fig. 1. Approximately what percentage of your center's patients with failed grafts is still on immunosuppression one year after starting on dialysis?

Table 2. Immunosuppression regimens

	MMF/aza %	Tacrolimus %	Sirolimus %	Prothionine %	None %
What drugs do you use in your standard immunosuppression regimen? n = 93	95.78 ± 6	96.71 ± 2	15.1	74.2	NA
If a patient's transplant fails, which drug do you wean off first? n = 92	57.6	38.0	0.0	4.3	0
Which drug do you usually wean next? n = 93	20.5	55.9	2.2	6.5	0
Which drugs do you leave patients on indefinitely after graft failure and return to dialysis? n = 92*	5.4	5.4	0.0	21.5	71.0

Clin Transplant 2013; 27: 895-906 DOI: 10.1111/ctr.12214

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



12

Immunosuppression should be stopped in patients with renal allograft failure

Clin Transplant 2001; 15: 397-401

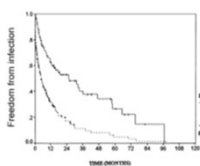


Table 4. Cause of death after renal allograft failure in patients per patient year in time periods with (group A) and without (low-dose maintenance immunosuppression group B)

	Group A	Group B	P
Cardiovascular disease	19	5	0.001
Mucoridial	17	3	
Cerebral	5	2	
Other	2	0	
Infectious disease	15	7	0.03
Sepsis	6	4	
Opportunistic	3	1	
Other	6	2	
Malignancies	1	0	
Other	4	3	
Total	39	15	<0.0001

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



13

Rol van restfunctie na transplantatie bij peritoneaal dialyse

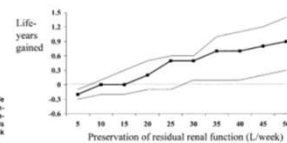


Fig 2. Graph shows life expectancy gains with increasing levels of preservation of GFR_{res} (heavy line). CIs are shown by the thin black lines.

American Journal of Kidney Diseases, Vol 40, No 1 (July), 2002, pp 179-183

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



14

Transplant nefrectomie en antistoffen?

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



15

Donor-Directed HLA Antibodies Before and After Transplantectomy Detected by the Luminex Single Antigen Assay

Evy V.A. Billen,¹ Maarten H.L. Christians,² Jar-Ho Lee,³ and Ella M. van den Berg-Loonen^{1,4}

Transplantation • Volume 87, Number 4, February 27, 2009

Before tx 53 of 56 no DSA

Before txtomy 7/43 (16%) DSA

After txtomy 43/53 (81%) DSA

Txtomy 6 wk 37% DSA
Txtomy 6 mth 100% DSA

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



17

Het transplantaat als spons voor DSA?

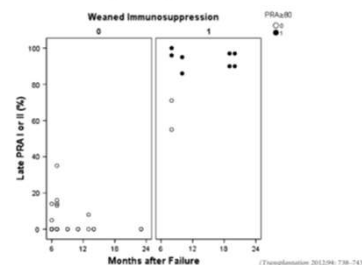


UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



18

Independent of Nephrectomy, Weaning Immunosuppression Leads to Late Sensitization After Kidney Transplant Failure



UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



19

Independent of Nephrectomy, Weaning Immunosuppression Leads to Late Sensitization After Kidney Transplant Failure

TABLE 2. Univariate and multivariate logistic regression analyses for panel reactive antibody class I or II of 80% or more (highly sensitized) by late panel reactive antibody at 6 to 24 months after transplant failure

Variables	Univariate Model			Multivariate Model ^a		
	Odds Ratio	95% CI	P	Odds Ratio	95% CI	P
Age at failure (per year)	0.974	0.946-1.004	0.090	0.965	0.928-1.004	0.078
Female	0.979	0.470-2.039	NS			
African American	3.226	2.203-12.395	<0.001	3.110	1.011-9.567	0.048
HLA mismatch	1.390	1.093-1.768	0.007	1.803	1.257-2.587	0.001
Living donor	1.822	0.788-4.214	NS			
Allograft survival (per month)	0.993	0.987-0.999	0.030	1.000	0.992-1.008	NS
KP transplantation	0.120	0.038-0.383	<0.001	0.299	0.050-1.789	NS
Weaned immunosuppression	25.336	5.620-116.035	<0.001	14.342	2.334-88.144	0.004
Transplant nephrectomy	4.761	1.943-11.665	0.001	1.893	0.594-6.036	NS

^aP<0.05.

CI, confidence interval; HLA, human leukocyte antigen; KP, kidney pancreas; NS, not significant.

(Transplantation 2012;94:738-743)

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



20

IS onttrekking en HLA antistoffen

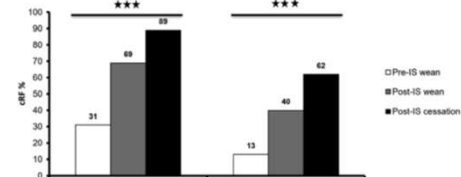


FIGURE 1. Change in cPRA as IS is withdrawn in patients undergoing nephrectomy and in those whose graft remains in situ.

Nimmo et al Transplant Direct 2018

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



21

Timing of 2nd transplant and risk of death

TABLE 4. Risk of DWFG by the duration of dialysis exposure between first and second transplantation

Duration of dialysis between first and second transplantation	Hazard of increasing dialysis duration between first and second transplantation compared with reference group: preemptive second transplantation
Preemptive second transplantation	1.00
<7 days dialysis after first transplant failure	
Dialysis 7 days to 0.9 yr	1.16 (1.00-1.35)
Dialysis 1-1.9 yr	1.28 (1.10-1.52)
Dialysis 2-2.9 yr	1.39 (1.16-1.67)
Dialysis 3-4.9 yr	1.56 (1.33-1.82)
Dialysis >5 yr	2.22 (1.78-2.78)

DWFG, death with a functioning graft.

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®

Transplantation • Volume 95, Number 5, March 15, 2013



22

patient: A3 A26 B35 B45 DR1 DQ5
nler 2005: A23 B44 DR7 DR53 DQ2 Incomp
altruist: B13 B60 DR13 DR52 DQ6 Incomp

	13-3-2014	21-5-2014	30-9-2014	30-6-2015	14-9-2015
B13	NT		203	1432	2918
B60	NT		271	5340	6828
DR13	697		934	3143	4977
DRB3*03:01	489		155	8963	13857
DQB1*06:04	1326		1264	913	532
lom DSA	2512		2827	19791	29112
CDC kruisproef	neg		neg	pos	pos

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



23

Geaccepteerde indicaties voor nefrectomie:

- Lokale klachten (pijn, infectie, bloeding)
- Gebrek aan ruimte voor retransplantatie
- Noodzaak voor staken van immuunsuppressie
- Maligniteit in transplantaat
- refractaire anemie met hoog CRP
- Chronische infectie

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



24

Transplantaat verwijderen om HLA antistoffen te detecteren?

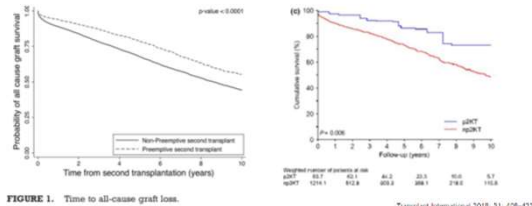
- Geen bewijs dat prognose verbetert door transplantaatnefrectomie
- Veel bewijs dat reductie van immuunsuppressie en nefrectomie gepaard gaat met toename aan HLA antistoffen en transplantaties onmogelijk kan maken.

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



25

Role of pre-emptive retransplantation



UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



26

Hoe omgaan met immuunsuppressie bij falend transplantaat?

- Oorzaak en tijdsbeloop transplantaatfalen
- Wat zijn de mogelijkheden voor re-transplantatie?
- Indien geen uitzichten voor re-transplantatie op korte termijn
 - Vraag naar bijwerkingen: Huidkanker, hypertensie, anemie, hyperlipidemie
 - Restfunctie?

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



27

Hoe omgaan met immuunsuppressie bij falend transplantaat

- Indien levende donor of korte wachttijd op ET lijst
 - HLA antistoffen bepalen
 - Indien geen aanwijzingen voor reëctie of antistoffen voorzichtig reëctie van IS (MPA staken)
 - Additionele immunisatie voorkomen
 - Nefrectomie alleen indien technisch noodzakelijk
 - Overwegen immuunsuppressie voor een beperkte duur ook na nefrectomie door te zetten.

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



28

Conclusies

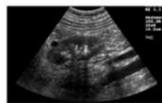
- De patiënt met een falen transplantaat heeft een hoog risico op morbiditeit en mortaliteit
- Een (bij voorkeur preëmptieve) re-transplantatie verbeterd de prognose aanzienlijk
- De transplantatie patiënt met een falend transplantaat heeft recht op goede nefrologische zorg
- Wees beducht voor late immunisatie
- Transplantnefrectomie alleen wanneer strikt noodzakelijk

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



29

UNITED KINGDOM GUIDELINES
MANAGEMENT OF THE FAILING KIDNEY TRANSPLANT



Compiled by a Working Party of
The British Transplantation Society
May 2014

UMC Groningen Transplantatie Centrum
Shared care for shared organs®



30