

Het falende niertransplantaat

Richtlijn namens het Landelijk Overleg NierTransplantatie (LONT)

Werkgroep:

Dr. J. van de Wetering, internist-nefroloog, Erasmus MC Rotterdam

Dr. K.L.W. Bunthof, internist-nefroloog, Bravis Ziekenhuis

Drs. B. Jonkers, internist-nefroloog, Erasmus MC Rotterdam

Versie 5 (nov 2024)

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken. De richtlijn is in eerste instantie als concept becommentarieerd en geaccordeerd door het LONT, de NVN en door de richtlijnencommissie NFN. Vervolgens is het concept ter becommentariëring voorgelegd aan de klinische leden van de NFN. De definitieve richtlijn is uiteindelijk tot stand gekomen na eventuele aanpassing n.a.v. het binnengekomen commentaar

Colofon

RICHTLIJN Het falende niertransplantaat.

© 2023

Landelijk Overleg Niertransplantatie (LONT) van de Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV)

Email: secretariaat@transplantatievereniging.nl

Het falende niertransplantaat

Inhoud

1. Inleiding	3
2. Transplantaatfalen; Oorzaken en mogelijke behandeling	4
3. Immunosuppressieve medicatie bij transplantaatfalen.....	6
4. Indicaties, techniek en risico's van transplantectomie na falen.....	11
5. Voorbereiding op retransplantatie/nierfunctie vervangende therapie....	16
6. Psychosociale aspecten van transplantaatfalen	19
7. Lijst van afkortingen	20
Referenties	21

1. Inleiding

Reden van het opstellen van deze richtlijn

Per jaar falen er in Nederland gemiddeld 200-250 niertransplantaten. Slechts 13% is binnen 1 jaar opnieuw getransplanteerd. Dit maakt dat er een aanzienlijk deel van deze patiënten voor korte of langere tijd zullen moeten dialyseren.

Daarnaast is er per jaar een aantal patiënten die het stadium van CKD 4-5 bereiken of nooit een goede transplantaatfunctie hebben behaald. Gemiddeld hebben 350 niertransplantatie patiënten per jaar in Nederland een serum creatinine van > 300 $\mu\text{mol/l}$.

Transplantaatfalen (CKD stadium 4-5) gaat gepaard met een hogere mortaliteit en morbiditeit vergeleken met chronisch nierfalen patiënten welke niet eerder getransplanteerd zijn[1-5].

In deze groep patiënten is er een aantal specifieke onderwerpen die aandacht behoeft, zoals:

- oorzaak en behandelen van transplantaatfalen
- het wel of niet continueren van immunosuppressieve medicatie
- voorbereiding op, timing en keuze van nierfunctie vervangende therapie
- het wel of niet verwijderen van het transplantaat

In 2014 is er de richtlijn “Management of the Failing Kidney Transplant” van de British Transplant Society (BTS) en in 2018, 2021 en 2022 zijn er reviews verschenen in respectievelijk Transplantation Reviews, American Journal of transplantation (AJT) en de Clinical Journal of the American Society of Nephrology (CJASN) [6-9].

De aanbevelingen zoals in deze artikelen geformuleerd zijn grotendeels overgenomen en waar nodig voorzien van commentaar en/of aangevuld met de gegevens uit de recente literatuur.

Betekenis van deze adviezen

Deze adviezen zijn bedoeld als een leidraad bij de behandeling van patiënten met (pre-) terminaal niertransplantaatfalen. *De beslissing om deze adviezen wel of niet in uit tevoren dient vanzelfsprekend samen met de patiënt genomen te worden.* Richtlijnen zijn geen harde voorschriften en adviezen kunnen veranderen over de tijd. In individuele gevallen kan het nodig of wenselijk zijn van de richtlijnen af te wijken. *Om die reden dient voorafgaande aan de uitvoering van onderstaande adviezen, met name m.b.t. het nemen van een biopsie, het eventuele afbouwen van de immuunsuppressieve medicatie, het wel of niet verrichten van een transplantectomie en de mogelijkheid/timing van een eventuele retransplantatie altijd overleg plaats te vinden met het transplantatie centrum.*

Alhoewel is geprobeerd om fouten in de tekst te voorkomen kunnen de schrijvers niet aansprakelijk worden gesteld voor onjuistheden in de tekst en eventuele gevolgen daarvan.

2. Transplantaatfalen; Oorzaken en mogelijke behandeling

Aanbevelingen

1. Een nierbiopt lijkt zinvol bij $> 2\text{ml}/\text{min}/\text{jaar}$ nierfunctieverlies en/of nieuwe/toename van proteïnurie. Zeker bij voorgenomen re-transplantatie en patiënten met een onbekend basislijden
2. Een belangrijke oorzaak van laat transplantaatfalen is (chronisch actieve) antistof gemedieerde reëctie (caABMR). Behandeling met methylprednison/immuunglobulinen kan transplantaatfunctieverlies mogelijk vertragen. Eventueel kan Rituximab worden toegevoegd. Deze adviezen kunnen niet worden ondersteund met grote randomized controlled trails, maar komen voort uit observationele studies en expert opinions.

Nierbiopt bij laat transplantaatfalen

Bij veel patiënten is de achteruitgang van transplantaatfunctie zeer geleidelijk en blijft de oorzaak van hun transplantaatfalen onduidelijk doordat er nooit een nierbiopt genomen is. Indien dit wel verricht is, zijn de meest gestelde diagnoses:

- chronische reëctie (T-cel-, antilichaam gemedieerde of gemengde reëctie)
- terugkeer van oorspronkelijke ziekte
- de novo glomerulonefritis
- tubulo-interstitiële nefritis
- medicatie gerelateerde nefrotoxiciteit zoals calcineurine-toxiciteit
- BK-virus nefropathie
- diabetische nefropathie
- intimaïfrose/tubulaire atrofie / transplantglomerulopathie

Bovenstaande mogelijke oorzaken van transplantaatfalen behoeven soms een tegenstrijdige behandeling, zoals handhaven/intensiveren dan wel afbouw van immunosuppressiva (IS).

Een deel van de getransplanteerde patiënten hebben een onbekend basislijden. Ook bij hen is het van belang om te bioteren bij (langzame) achteruitgang van hun transplantaatfunctie om zo mogelijk alsnog achter hun oorspronkelijke nierziekte te komen en een goed advies te kunnen geven over de behandel mogelijkheden, prognose en mogelijkheden/risico's op recidief oorspronkelijk lijden bij eventuele re-transplantatie.

Naast het oorspronkelijk lijden is het van belang om bij een mogelijke re-transplantatie te weten wat de oorzaak is van het eerdere transplantaatfalen, omdat het beloop bij de eerste transplantatie een associatie heeft met het beloop van volgende niertransplantaties ten aanzien van bijvoorbeeld graft overleving en terugkeer van primaire nierziekte [10].

Een biopt van het niertransplantaat wordt in ieder geval geadviseerd bij:

- (de novo of progressieve) proteïnurie van $> 1\text{ gr}/24\text{h}$
- Persisterend onverklaard nierfunctieverlies van $> 10\%$ in acute situatie of tussen 2 metingen in de routine controle follow-up
- chronisch progressief nierfunctieachteruitgang zich uitend in meer dan $2\text{ml}/\text{min}/\text{jaar}$ eGFR verlies
- achteruitgang van transplantaatfunctie en onbekend basislijden [11, 12].

Overleg bij (mogelijke) indicatie voor biopt of twijfel laagdrempelig met het samenwerkend transplantatiecentrum.

Antilichaam gemedieerde rejectie (ABMR)

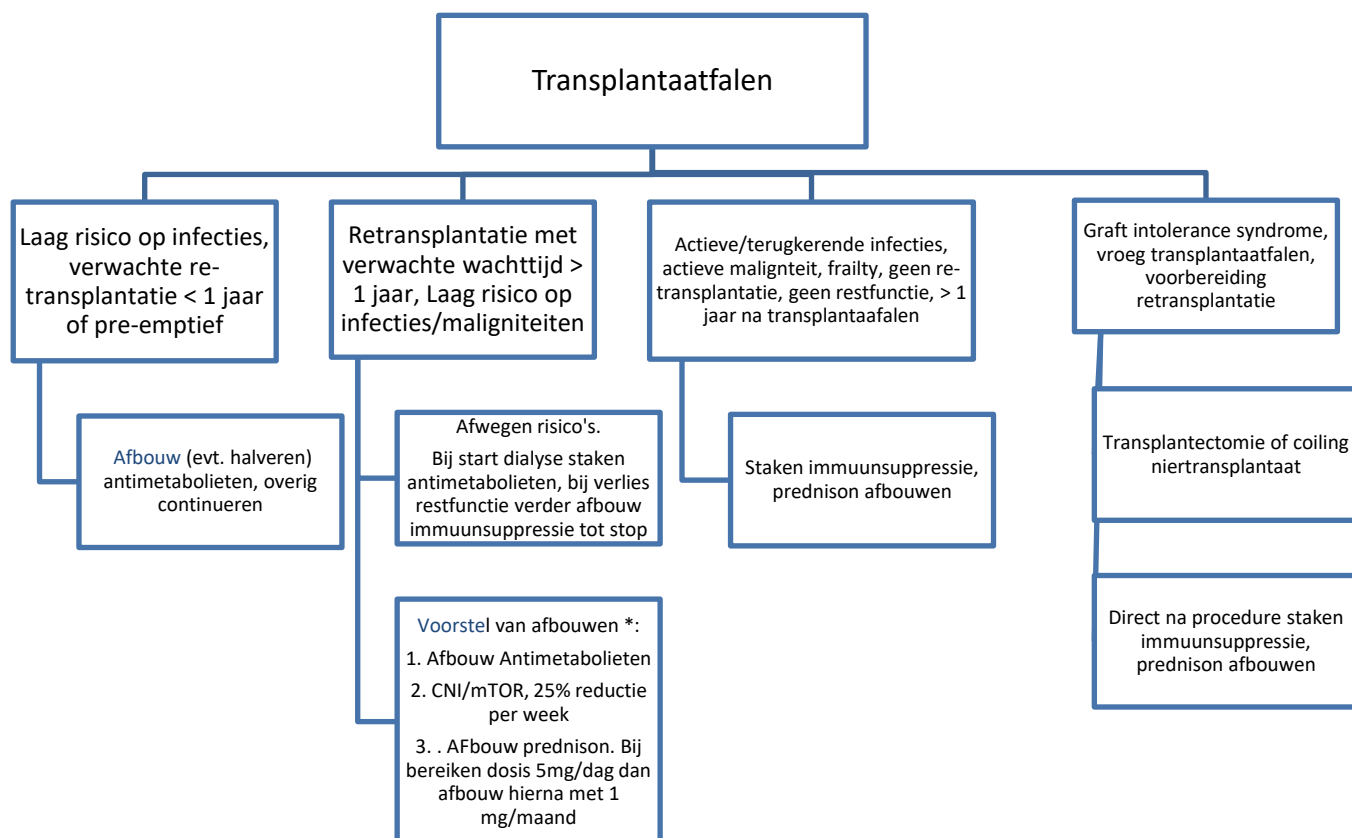
Van de biopt bewezen rejectie als oorzaak van transplantaatfalen is **chronisch actieve** antilichaam gemedieerde rejectie (**caABMR**) het meest voorkomend. Ondanks het tot nu toe ontbreken van grote klinische gerandomiseerde studies naar de behandeling van late actieve (C4d positief of negatief)- of chronische antilichaam gemedieerde rejectie lijken steeds meer transplantatie centra in Europa en Amerika positieve ervaringen te hebben met de behandelcombinatie van solumedrol en Intraveneus immuunglobuline (IVIg) met of zonder Rituximab. Diverse behandelstrategieën zijn onderzocht voor chronische actieve ABMR met beperkt succes[13]. Beperkte data zijn bekend over mogelijk een gunstig effect van IL-6 blokkade door Tocilizumab of Clazakinumab[13-19].

Eén van de ongunstige prognostische factoren voor graftsurvival bij antilichaam gemedieerde rejectie is de mate van chronische schade[20, 21]. Een biopt vroeg in het beloop van ABMR met bijhorende behandeling kan mogelijk het optreden van chronische schade verminderen en lijkt om die reden zinvol.

3. Immuunsuppressieve medicatie bij transplantaatfalen

Aanbevelingen

1. Bij de beoordeling voor het continueren of afbouw van immuunsuppressie bij een falend niertransplantaat moeten de volgende zaken meegewogen worden:
 - a. De mate van restfunctie/-diurese
 - b. De mogelijkheid en timing van eventuele re-transplantatie
 - c. Risico op allosensibilisatie
 - d. Klinische conditie van de patiënt
 - e. De aanwezigheid van en het risico op lange termijn complicaties van immuunsuppressie zoals infecties, maligniteiten en hart- en vaatziekten
2. Immuunsuppressie wordt bij voorkeur stapsgewijs afgebouwd, waarbij gestart kan worden met antimetaboliëten (mycofenolaat mofetil/azathioprine), gevolgd door calcineurine inhibitors en tot slot de corticosteroiden.
3. Bij patiënten die in aanmerking komen voor een re-transplantatie of op transplantabele urgentie staan, **wordt geadviseerd** na significante reductie van immuunsuppressie screening op anti-HLA antistoffen te verrichten.



Op basis van BTS/advies, naar analogie van managing failing graft (CIASN 2022 Scott Davis)

Er zijn geen publicaties over de optimale snelheid waarmee afbouw moet plaats vinden.

(non) HLA-sensibilisatie na transplantatie

Een groot gedeelte van de patiënten die opnieuw op de wachtlijst komen voor een transplantaat zijn gesensibiliseerd tegen (non) HLA-antigenen wat het vinden van een compatibele donor bemoeilijkt en soms onmogelijk maakt. Over het algemeen ontwikkelt men die anti-HLA antistoffen pas nadat men opnieuw op de transplantatie wachtlijst is geplaatst. Dit lijkt samen te gaan met het afbouwen of stoppen van de IS [22-25].

Na het stoppen van IS en transplantectomie treedt juist vaker sensibilisatie op tegen HLA-antigenen vergeleken met patiënten waarbij het transplantaat in situ wordt gelaten[26](zie ook bij punt 4 Indicaties, techniek en risico's van transplantectomie na falen). Het wel of niet handhaven van de immunosuppressieve medicatie na het falen van het transplantaat is een punt van discussie en er is weinig literatuur beschikbaar over dit onderwerp.

In tabel 1 de voors en tegens van het continueren van Immunosuppressieve medicatie.

Tabel 1: Voor- en nadelen van het continueren van immunosuppressieve medicatie

Voordelen	Nadelen
Behoud van restfunctie/restdiurese	Verhoogd risico infecties
Voorkómen van allosensitisatie	Cardiovasculaire complicaties
Voorkómen van “graft intolerance syndrome”	Metabole complicaties (DM, hypertensie, dyslipidemie)
Voorkómen van steroïd onttrekkingsklachten	Lange termijn complicaties: -steroid geassocieerd (osteoporose, cataract, myopathie, avasculaire botnecrose) -maligniteiten

Bron tabel: K.L.W. Bunthof et al. / *Transplantation Reviews* 32 (2018) 178–186

Voordelen van continueren IS

- **Behouden van transplantaat restfunctie**

Behoud van restnierfunctie gaat o.h.a. gepaard met een betere patiënt overleving voor zowel de patiënten behandeld middels HD als PD [27-29]. Daarnaast geeft het behoud van restfunctie meer vrijheid in de vochtintake, wat op zich tot verbetering van kwaliteit van leven zou kunnen leiden. In theorie zou het behoud van transplantaatrestfunctie eveneens kunnen leiden tot een betere kwaliteit van leven en een betere patiënt overleving. Op dit moment zijn er onvoldoende adequate studies naar dit onderwerp verricht en is er zodoende onvoldoende bewijs voor deze theorie in de literatuur.

- **Voorkómen van allosensitisatie:**

Een deel van de patiënten die voor re-transplantatie in aanmerking wil komen is gesensibiliseerd tegen HLA-antigenen. Velen van deze patiënten zijn hoog-geïmmuniseerd waardoor de kans op het vinden van een compatibele graft klein tot zeer klein is. Deze HLA sensibilisatie blijkt voornamelijk te ontstaan nadat men opnieuw op de wachtlijst voor een nieuw transplantaat is komen te staan. Dit valt samen met de periode van afbouwen of complete onttrekking van IS[23-25, 30, 31].

- **Voorkómen van “graft intolerance syndrome”**

“Graft intolerance syndrome” kan gepaard gaan met algehele malaise, koorts, lokale zwelling en pijn van het transplantaat, hematurie, refractaire anemie en verhoogd CRP. Het treedt op in 40-81% van de patiënten, mediaan 11 ± 8 mnd. na transplantaatfalen en het afbouwen/onttrekken van IS [32-35]. Naast een heel duidelijk “graft intolerance syndrome” kan na het afbouwen van IS bij een falend

transplantaat ook een mildere vorm bestaan t.g.v. een chronische inflammatie van het transplantaat, waarbij bijvoorbeeld alleen een milde erythropoëtine resistentie of klachten van vermoeidheid voorkomen. Continueren of minimaliseren van IS of zou een graft intolerance syndrome kunnen voorkomen. Ook hier dient rekening gehouden te worden met wel of niet retransplantieren, de termijn van retransplantatie, de leeftijd en de comorbiditeit van de ontvanger.

Nadelen van continueren IS

a. Verhoogd risico op infecties

Continueren van IS na het falen van een transplantaat leidt tot een verhoogde incidentie van infecties. Het percentage patiënten dat opgenomen wordt tgv een infectie is 2x zo hoog in de groep die IS door gebruikt na falen van hun transplantaat vergeleken met patiënten waar de IS gestaakt is (35 vs. 17%). Dit betreft zowel virale als bacteriële infecties; opportunistische infecties en (dialyse)lijngelateerde infecties komen het meest voor. Tevens is de infectie gerelateerde mortaliteit hoger in de groep die IS door gebruikt na transplantaatfalen[33, 35].

b. Cardiovasculaire complicaties

Het risico op een cardiovasculair event onder gebruik van IS na transplantaatfalen is significant verhoogd met een mortaliteit die 4,9 keer groter lijkt te zijn, met name ten gevolge van een myocardinfarct [35].

c. Metabole complicaties

De metabole effecten en bijwerkingen van de diverse IS medicamenten zijn uitgebreid bekend. Studies in patiënten met reumatoïde artritis hebben laten zien dat deze effecten afhankelijk zijn van dosis en duur van het gebruik. Er zijn geen studies bekend waarin deze metabole effecten in nierfalen patiënten met en zonder doorgebruik van IS medicatie worden vergeleken. De mate van de mogelijke verergering van deze metabole problemen door IS zijn dus niet in maat en getal uit te drukken.

d. Maligniteiten

Zowel bij (pre-terminaal) nierfalen, onder dialyse als na transplantatie en/of gebruik van immuunsuppressie (IS) is er een verhoogde incidentie van kanker. Onder IS blijkt de incidentie van kanker echter nog hoger te zijn dan gerapporteerd in de groep met alleen (ES)RD [36]. Tevens neemt het risico op kanker af na het stoppen van IS bij patiënten die na transplantaatfalen moeten dialyseren[36-41].

3.1 Advies m.b.t. wel of niet handhaven van immuunsuppressieve medicatie bij transplantaatfalen

a. Immuunsuppressieve medicatie bij het falende transplantaat (CNS G4/5)

Onttrekken van calcineurineblokkers (CNI):

Gezien de mogelijkheid van het bestaan van calcineurinetoxiciteit zouden sommige patiënten met transplantaatfalen en biopt bewezen CNI toxiciteit voordeel kunnen hebben van een dosisreductie of totaal stoppen van hun CNI.

In de 'creeping creatinine' studie, een gerandomiseerde, gecontroleerde studie in 143 patiënten met een langzame achteruitgang van hun transplantaatfunctie, werd de CNI vervangen door mycophenolaat mofetil (MMF). Dit leidde tot enige verbetering van de transplantaatfunctie zonder acute reëctie of ernstige bijwerkingen na 12 mnd. follow up [42]. Een kleinere studie in

een groep van 38 patiënten liet zien dat CNI veilig onttrokken kon worden aan een regime waarbij MMF en prednison onderhoud gehandhaafd werd. Bij een follow up van 32 weken is er een significante verbetering van nierfunctie beschreven[43]. De “Reference studie “ liet zien dat, in patiënten met een chronische achteruitgang van transplantaatfunctie waarbij de Cs dosering werd gehalveerd en MMF werd gestart, er een behoud van nierfunctie optrad vergeleken met een controle groep waarbij de oorspronkelijke CsA dosis werd gecontinueerd. Bij een subgroep analyse met 3 jaar follow-up werd dit effect behouden [44].

Helaas ontbreken er studies met lange termijn follow-up. Het is dan ook onduidelijk of de verbetering in serum kreatinine ook leidt tot een betere graft en patiënt overleving.

Meer recente studies laten, in tegenstelling tot bovenstaande onderzoeken, juist meer C4d aankleuring zien in het falende transplantaat, suggererend dat ook chronisch transplantaatfalen meer een immunologisch proces is, wat juist weer meer zou pleiten voor continueren van de IS [45].

Eén van de mogelijkheden bij het falende transplantaat en CNI gebruik, is het vervangen van de CNI door belatacept. Hierbij kan er enige verbetering of stabilisatie van nierfunctie en metabole parameters plaats vinden, met misschien minder de novo DSA vorming[46-48].

Lopende studies zullen laten zien of handhaven of intensiveren van IS dan juist gunstiger is voor transplantaatfunctie en behoud.

b. Immunosuppressieve medicatie na start dialyse met gefaalde transplantaat in situ

Op dit moment is ons advies om het risico op of de reeds aanwezige bijwerkingen van de IS en de comorbiditeit (zoals DM, cardiovasculaire complicaties, maligniteiten en eventuele infecties) van de patiënt af te zetten tegen het mogelijke voordeel van behoud van *restfunctie*, maar op zijn minst de IS af te bouwen en dus niet de volledige dosis te handhaven.

Bij het wel of niet onttrekken van IS na transplantaatfalen is het van belang het risico op complicaties af te zetten tegen het risico op en de gevolgen van *HLA-sensibilisatie*. Dit is m.n. van belang bij kinderen of jonge patiënten waarbij meerdere transplantaties te verwachten zijn gedurende hun leven. Hierbij dient men tevens rekening te houden met de termijn waarop retransplantatie te verwachten is.

Ons advies is indien retransplantatie binnen 1 jr. na start dialyse te verwachten is (bv in het geval van een beschikbare levende donor of een patiënt op de PM wachtlijst met een bloedgroep waarbij de te verwachten wachttijd rond de 1 jr. is), de IS te continueren (zie schema “transplantaatfalen” hierboven).

Indien retransplantatie op langere termijn (bv indien men opteert voor een nier van een postmortale donor) of helemaal niet lijkt te gaan plaats te vinden, dan lijkt continueren van de IS onwenselijk te zijn. Ook in het geval van IS gerelateerde complicaties, zoals recidiverende/opportunistische infecties of maligniteiten, is het advies de IS te staken.

Manier van afbouwen van immuunsuppressie

Het lijkt het meest veilig de IS stapsgewijs te verminderen. Er zijn geen studies beschikbaar over de optimale manier of snelheid van afbouwen. Een recente studie laat zien dat de snelheid van afbouwen (< 90 dagen, 90-180 dagen of > 180 dagen) geen verschil laat zien in het risico op allosensibilisatie. Wel is er een licht verhoogd risico op transplantectomie met snel afbouwen versus langzaam. Een andere prospectieve observationele studie toont geen verschil bij

patiënten die > 1 jaar na transplantaatfalen nog immuunsuppressieva gebruiken ten aanzien van mortaliteit of opname vanwege infecties; maar ook geen voordeel ten aanzien van minder allosensibilisatie.

Een mogelijk schema voor afbouwen is als volgt:

- Halveer antiproliferatieve medicamenten (Azathioprine, Mycofenolaat mofetyl). 1 week later in zijn geheel stop van deze medicamenten.
- nadien wekelijks 25% reductie van de oorspronkelijke CNI of mTOR inhibitor dosis tot stop.
- Tot slot geleidelijke afbouw van steroïden. Bij tekenen van steroïdonttrekking is het advies terug te gaan naar de laatste dosis waarbij geen klachten optraden en dan langzamer afbouwen[49, 50].

Acute reëctie na afbouwen/stoppen immuunsuppressie

Het afbouwen of stoppen van de immuunsuppressie kan leiden tot het ontstaan van een acute of chronische reëctie van de graft. Deze inflammatie wordt Graft Intolerance Syndrome (GIS) genoemd en is beschreven in 30-50% van de patiënten binnen 1 jaar na start dialyse tgv graft falen. Symptomen passend bij GIS kunnen zijn koorts, hematurie, toename in grootte en/of pijn van het transplantaat, malaise, trombocytopenie, erythropoëtine resistente anemie, verhoogde infectie parameters (CRP, BSE, ferritine).

Bij het ontstaan van een acute reëctie na het afbouwen of stoppen van de IS adviseren wij te starten met steroïden of de dosis op te hogen tot 30-40 mg Prednison en een transplantectomie te verrichten zodra de acute inflammatoire fase tot rust is gekomen[22, 51]. (1D)

c. Immuunsuppressieve medicatie na transplantectomie

Na transplantectomie is er geen reden meer voor het geven van IS om acute reëctie te voorkomen of om transplantaatrestfunctie te behouden. Zoals hierboven beschreven is er echter wel een groot risico op het ontstaan van anti-HLA antistoffen na transplantectomie. Er zijn geen goede data beschikbaar over het beste moment om de IS te stoppen.

Wij adviseren om, op de steroïden na, alle IS te stoppen direct na de transplantectomie. Hierna kunnen de steroïden geleidelijk worden afgebouwd.

3.2 Monitoren van anti-HLA antistoffen na afbouwen, stoppen van IS of na transplantectomie

Bij patiënten met een falend transplantaat en die in aanmerking komen voor retransplantatie, maar (nog) niet op transplantabele urgentie op de Eurotransplant wachtlijst staan, wordt dringend geadviseerd minstens 1x per jaar screening op anti-HLA antistoffen te verrichten. M.n. tijdens de afbouw van immuunsuppressie of na het verrichten van een transplantectomie/embolisatie van het oude transplantaat.

De vorming van DSAs en late ABMR 'lijkt geassocieerd met therapie ontrouw en immuunsuppressie reductie om andere redenen, zoals BK nefropathie, maligniteit en CMV ziekte (o.a. Am J Transplant. 2012;12(5):1157-67 en O'Leary JG et al. Transplantation. 2016;100(1):39) , Bij het ontstaan van anti-HLA antistoffen bij bovenstaande patiënten categorie waar het transplantaat nog in situ is, lijkt het om die reden niet verstandig om de IS verder te verlagen.

4. Indicaties, techniek en risico's van transplantectomie na falen

Er is geen consensus over of, hoe en wanneer een niertransplantaat na falen verwijderd moet worden. Het wel of niet uitvoeren van transplantectomie na falen van het transplantaat varieert sterk en hangt erg af van het gangbare beleid per centrum. De gerapporteerde percentages variëren van 9,2-74% [52-55].

4.1 Indicaties voor transplantectomie

Door het ontbreken van goede prospectieve studies over het wel of niet verwijderen van het transplantaat na hervatten van de dialyse, zal het besluit om het transplantaat te verwijderen moeten worden gemaakt op individuele basis. De voor- en nadelen van het niet verwijderen van een gefaald transplantaat zullen per patiënt tegen elkaar moeten worden afgewogen.

Mogelijke voordelen:

- het behouden van eventuele restfunctie
- het vermijden van eventuele morbiditeit en mortaliteit van de operatie
- de mogelijke immunisatie door het verwijderen van het transplantaat

Mogelijke nadelen:

- De eventuele noodzaak tot het continueren van de IS en het risico van de daarbij horende bijwerkingen.
- Het risico van het ontstaan van een acute rejectie bij afbouw van IS (met daarbij het risico van een spoed transplantectomie).

Het transplantaat kan een focus zijn van infectie of een bron van immunoreactiviteit met daarbij lokale pijn, hematurie of systemische effecten van chronische ontsteking (zoals erythropoëtine resistentie, risico op hart en vaatziekte, slechte voedingstoestand). Verwijderen van het transplantaat kan leiden tot het verbeteren van het serum hemoglobine en albumine gehalte, daling van het CRP en een verminderde behoefte aan erythropoëtine[56-58].

Over het algemeen worden onderstaande indicaties aangehouden voor het verrichten van een transplantectomie (zie tabel 2).

Tabel 2: Indicaties voor transplantectomie na falen

Indicatie	Toelichting
Vroeg transplantaatfalen	Definities variëren van < 6 tot < 12 mnd. na transplantatie
Risico op ruptuur van het transplantaat	Ernstige acute rejectie niet reagerend op IS Vena renalis trombose Arteria renalis trombose (zeldzaam)
Retransplantatie	Om ruimte te creëren voor een volgend transplantaat
Infectieuze complicaties	Recidiverende urineweginfecties vanuit transplantaat of abcesvorming na falen
Graft intolerantie syndroom	Griepachtige verschijnselen: malaise, koorts Pijn in het transplantaat Biochemische markers: refractaire anemie, verhoogde ontstekingsparameters Slechte voedingstoestand
Maligniteit in de graft	Post transplant lymphoproliferative disease (PTLD) in de transplantaatnier Renaalcelcarcinoom Urotheelcelcarcinoom (bv ureter van graft)

In eerder retrospectief onderzoek in een groot USRDS cohort, waarbij in 31,5% van de patiënten het transplantaat werd verwijderd, liet een mogelijk voordeel zien van het verwijderen. Echter, de groep waarbij het transplantaat verwijderd werd was gemiddeld 4,6 jr. jonger en hadden minder comorbiditeit dan de groep waarbij het transplantaat in situ werd gelaten. Na correctie voor mogelijke confounders en het uitvoeren van een propensity score, leidde transplantectomie tot een reductie in mortaliteit van 32 % [55].

Een ander retrospectief onderzoek liet zien dat transplantectomie uitgevoerd in een groep met vroeg transplantaatfalen juist gepaard gaat met een toename in morbiditeit en mortaliteit (m.n. door cardiovasculair lijden en sepsis). In de groep met laat transplantaatfalen (na 12 mnd.) leek er juist een betere survival te zijn [54].

Dit verschil zou veroorzaakt kunnen worden door o.a. bias by indication/de fase waarin het falen van de graft zich presenteert, waarbij vroeg transplantaatfalen en transplantectomie mogelijk in een meer spoed setting noodzakelijk kan zijn.

4.2 Risico's van transplantectomie

Chirurgische morbiditeit en mortaliteit:

De mortaliteit en morbiditeit na transplantectomie in de literatuur beschreven is aanzienlijk. Dit betreft voornamelijk retrospectieve studies. Ayus et al rapporteert in een review van 2005 een mortaliteit variërend van de 0 en 39% met een overall mortaliteit van 6% [51].

In een Nederlandse serie wordt door Alberts et al een groep van 143 patiënten beschreven waarin 157 transplantectomiën verricht zijn. In 32 (20%) van de nefrectomiën was er een complicatie waarvoor in de helft van de gevallen een re-interventie noodzakelijk was. De mortaliteit binnen 30 dagen na operatie was 3,2 % [59]. Bloeding en infecties zijn de meest voorkomende complicaties na nefrectomie.

Bij spoed transplantectomiën zijn de uitkomsten nog slechter. In een cohort van 91 allograft-nefrectomiën was het complicatiepercentage tweemaal hoger bij urgente allograft-nefrectomiën vergeleken met niet-urgente procedures en was de mortaliteit in de peri-operatieve periode tot 13 keer verhoogd [53]. Om die reden heeft een goed geplande transplantectomie de voorkeur boven een afwachtend beleid wanneer de noodzaak tot transplantectomie voorspelbaar is.

Chirurgische techniek

Na extraperitoneale niertransplantatie raakt het kapsel van de allograft geleidelijk meer verkleefd met de omliggende weefsels en peritoneum. Wanneer een niertransplantaat binnen 3-6 weken na implantatie moet worden verwijderd, is het meestal mogelijk om de nier, de bloedvaten, de ureter en het kapsel volledig te verwijderen; de extracapsulaire techniek. Vroeg na transplantatie heeft een extracapsulaire techniek dus de voorkeur. Na dit punt wordt het onderscheiden van het kapsel en het peritoneum steeds moeilijker en is de nierhilus moeilijk te identificeren. Wel is het nog steeds mogelijk om het allograft te verwijderen door het nierparenchym van het kapsel te scheiden; de intracapsulaire techniek [60].

Langer na transplantatie wordt dus bij voorkeur de intracapsulaire techniek gebruikt. Hierbij scheidt men het kapsel van het peritoneum en prepareert men de vaten en de urineleider afzonderlijk uit. Extracapsulaire transplantectomie heeft theoretische voordelen ten opzichte van de intracapsulaire techniek omdat een groter volume allogeen materiaal wordt verwijderd. Voor volledige verwijdering van donorweefsel is het echter noodzakelijk patches te plaatsen ter hoogte van de vasculaire anastomose, wat aanzienlijk bijdraagt aan de complexiteit en potentiële morbiditeit van de operatie.

Er zijn geen prospectieve trials verricht die beide technieken vergelijken en er zijn slechts een beperkt aantal retrospectieve trials verricht in de huidige tijd met de moderne IS schema's. Touma et al vergeleken retrospectief de postoperatieve uitkomsten van 67 transplantectomiën die meer dan een maand na transplantatie werden uitgevoerd (44 extracapsulair en 23 intracapsulair)[61]. De veranderingen in het percentage panel reactieve antilichamen (PRA) waren zeer vergelijkbaar tussen de twee groepen, hoewel de post-nefrectomie IS niet werd beschreven en de auteurs niet vermeldden of hun extracapsulaire techniek verwijdering van al het allogene materiaal en plaatsing van vasculaire patches omvatte. Het geschatte bloedverlies was hoger met de extracapsulaire techniek (483 ml versus 226 ml; $p < 0,05$), maar er was geen verschil in morbiditeit. Meerdere studies vergeleken de resultaten na transplantectomie met behulp van de twee technieken. Echter deze artikelen combineerden vroege en late transplantaatnefrectomie [52, 62]. Deze benadering maakt een zinvolle vergelijking moeilijk omdat de indicaties voor chirurgie, intra-operatief bloedverlies en post-operatieve morbiditeit kunnen variëren met de tijd na transplantatie. In latere fasen is er geen sterk bewijs in het voordeel van een van beide technieken.

Allosensibilisatie na een transplantectomie:

Diverse studies hebben aangetoond dat transplantectomie gepaard gaat met een hoger risico op het vormen of aantoonbaar worden van anti-HLA antistoffen dan het afbouwen van IS waarbij het transplantaat in situ blijft. Ook in de huidige tijd, waar er meer sensitieve technieken zoals de Luminex® single antigeen techniek om donor specifieke antilichamen (DSA) aan te tonen voorhanden zijn, wordt er een toename beschreven van anti-HLA antistoffen na transplantectomie. Del Bello et al. onderzocht het verschijnen van DSA na transplantaatfalen met behulp van de meer gevoelige Luminex® single-antigeen test. Zij beschreven dat na stopzetting van IS, de novo DSA vaker verschenen bij patiënten die een transplantectomie hadden ondergaan (83,1%) in vergelijking met patiënten die geen transplantectomie hadden ondergaan (47,6%). Een recent review liet zien dat bij patiënten die geen transplantectomie hebben ondergaan het percentage PRA tussen de 10-55% lag, terwijl dit tussen de 20-72% was bij patiënten die wel een transplantectomie hadden ondergaan[26, 63].

Het verschijnen van deze DSA na transplantectomie wordt vaak verklaard door de twee onderstaande oorzaken:

1. Het verdwijnen van de "spons" functie van het transplantaat. Men gaat ervan uit dat zolang het transplantaat in situ is eventueel gevormde DSA worden geabsorbeerd door het transplantaat en daardoor niet aantoonbaar zijn in het serum. Deze theorie wordt onderbouwd door de tijd tussen transplantectomie en het aantoonbaar worden van de novo DSA. Deze kunnen reeds binnen 5 dagen na transplantectomie in het serum van de patiënt meetbaar zijn [26]. Daarnaast is aangetoond dat in het eluaat van het transplantectomie preparaat DSA aantoonbaar zijn terwijl die niet aantoonbaar waren in het serum van de patiënt op het moment van transplantectomie[64, 65].
2. Transplantectomie op zichzelf veroorzaakt schade en activeert het immuunsysteem. Dit, naast het achterblijven van restweefsel van de donor thv de oude vaat- en ureteranastomose, met daarbij het acuut stoppen van de immuunsuppressie, zou dan kunnen leiden tot de synthese van HLA-antilichamen.

Retransplantatie na transplantectomie

Gezien de mogelijkheid van het ontstaan, dan wel verschijnen, van anti-HLA antistoffen na transplantectomie wordt geadviseerd, voor mensen die voor retransplantatie opgaan, gedurende het eerste halfjaar maandelijks te screenen op anti-HLA antistoffen en ten tijde van een nieraanbod een prospectieve (overweeg CDC i.p.v. virtuele) kruisproef te verrichten. Na dit half jaar dient de screening op anti-HLA antistoffen zoals te doen gebruikelijk, nl 1x per 3 mnd voortgezet te worden.

De timing van een retransplantatie na transplantectomie dient mede i.o.m. de transplantatie chirurg plaats te vinden.

De resultaten beschreven in de literatuur van retransplantatie na eerdere transplantectomie variëren sterk. Men zou verwachten dat het identificeren van anti-HLA antistoffen na transplantectomie de selectie van een nieuwe donor, voorafgaande aan een retransplantatie, zou verbeteren en dat daardoor de resultaten in deze groep patiënten beter zouden zijn. In onderstaande tabel een overzicht van retrospectieve studies naar de resultaten na retransplantatie. In deze studies is geen voordeel aangetoond van transplantectomie op de incidentie van acute rejectie of graft survival na retransplantatie.

Tabel 3: Studies on outcomes of retransplantation following a previous allograft nephrectomy

Study	Allograft nephrectomy	Peak PRA before transplantation	≥1 acute rejection	Graft survival
Sumrani, 1992	Yes: 35 No: 52	>30% in 57% >30% in 33%	Similar	Worse after AN
Abouljoud, 1995	Early: 123 Late: 27 ^a No: 42 ^b	>10% in 63% >10% in 78% >10% in 33%	Similar	Worse after AN
Lair, 2005	Yes: 83 No: 157	≥80% in 25.3% ≥80% in 18.3%	17% 14% (NS)	Similar
Ahmad, 2009	Yes: 68 No: 21	Mean: 37.4% Mean: 29.3%	49% 31.2% (NS)	Similar
Schleicher, 2011	Yes: 121 No: 45	>30%: 16% >30%: 2%	29.7% 13.3%	Worse after AN
Surga, 2013	Yes: 43 No: 48	Mean: 30.6% Mean: 20.7%	5 patients 12 patients	Similar
Dinis, 2014	Yes: 76 No: 50	Mean: 38% Mean: 10%	18.4% 6%	Similar
Tittelbach-Helmrich, 2014	Yes: 245 No: 60	Mean: 29.7% Mean: 22.5% (NS)	- -	Similar
Fadli, 2014	Yes: 52 No: 94	>80%: 14% >80%: 21% (NS)	19% 17% (NS)	Similar
Sánchez-González, 2016	Yes: 21 No: 42	Mean: 72% Mean: 54.8%	25% 17.4% (NS)	Similar

AN=allograft nephrectomy. NS= not significantly different.

^a Early: at graft failure, late=after some time on dialysis.

^b 42 patients with pre-emptive retransplantation.

Bron tabel: K.L.W. Bunthof et al. / *Transplantation Reviews* 32 (2018) 178–186

Concluderend is er geen schadelijke of gunstige invloed van transplantectomie van het oude transplantaat voorafgaande aan een retransplantatie, m.b.t. risico op rejectie of transplantaat overleving van het nieuwe niertransplantaat, aantoonbaar[66-74].

Embolisatie van het transplantaat i.p.v. transplantectomie

Vasculaire embolisatie is een minder invasieve techniek om bv een niet te controleren bloeding of graft intolerance syndroom van een transplantaat te behandelen.

Een verscheidenheid aan verschillende materialen is gebruikt om transplantaattrombose te induceren, waaronder ethanol, polyvinylalcoholmicrosferen, roestvrijstalen coils en combinaties van het bovenstaande. Kleine, retrospectieve case reports zijn gepubliceerd waarin die post-embolisatie uitkomsten worden beschreven, maar er zijn geen prospectieve studies gepubliceerd waarin transplantectomie en de embolisatie werden vergeleken

De gerapporteerde kansen op een succesvolle behandeling van het graft intolerance syndroom met embolisatie varieert tussen de 65-100%. Bij sommige patiënten met aanhoudende klachten passend bij graft intolerance werd een tweede poging met embolisatie uitgevoerd, maar in de meeste van deze gevallen was verwijdering van het transplantaat uiteindelijk vereist. Na embolisatie van het transplantaat treedt vaak een voorbijgaand embolisatiesyndroom op, voornamelijk gekenmerkt door koorts en lokale pijn. Het vereist alleen een symptomatische behandeling en kan uiteindelijk worden voorkomen door een korte behandeling met steroïden. Afgezien van deze klachten worden geen belangrijke complicaties gerapporteerd [32, 75-79].

In theorie kan embolisatie en daaropvolgende transplantaatnecrose leiden tot een verhoogd risico op allosensibilisatie, maar dit is nauwelijks onderzocht.

Onlangs vergeleek een Franse groep de werkzaamheid en veiligheid van embolisatie als eerstelijnsbehandeling (n = 32) met chirurgische verwijdering (n = 40) in een retrospectief cohort [75]. Het algemene succespercentage van embolisatie was 84,4% en slechts 5 patiënten hadden vervolgens chirurgische transplantaatverwijdering nodig. Na embolisatie vertoonden twee patiënten (6,25%) milde (Clavien-Dindo graad 1) complicaties (hematomen op de punctieplaats), terwijl 14 patiënten (35%) in de chirurgische verwijderingsgroep één of meer complicaties ervoeren. Ze beschreven een vergelijkbaar aantal de novo sensibilisaties voor HLA en de vorming van een PRA >20% in beide groepen.

Samenvattend is de plaats van embolisatie als behandeling van het falende of de mislukte niertransplantaat nog niet bepaald. Embolisatie kan een keus zijn bij patiënten met een hoog operatief risico, maar complicaties na embolisatie komen veel voor. Patiënten met een hoog risico op intra-operatieve bloedingen die transplantectomie nodig hebben, kunnen geschikt zijn voor embolisatie gevolgd door onmiddellijke open chirurgie. Wanneer er sprake is van een actieve urineweginfectie/transplantpyelonefritis of het vermoeden bestaat van transplantaatmaligniteit, is embolisatie alleen vanzelfsprekend gecontra-indiceerd.

5. Voorbereiding op retransplantatie/nierfunctie vervangende therapie

Aanbevelingen:

1. bij transplantaatfalen dienen de overige bekende problemen bij eindstadium nierfalen op dezelfde manier beschouwd en volgens de richtlijnen behandeld te worden als bij niet getransplanteerde patiënten met nierfalen.
2. Indien retransplantatie de nierfunctie vervangende therapie van keuze is en mogelijk lijkt te zijn dan is pre-emptieve retransplantatie te verkiezen is boven transplantatie na een periode van dialyse.
3. Indien re-transplantatie op relatief korte termijn te realiseren lijkt, overweeg dan om de immuunsuppressieve medicatie te continueren om het risico op HLA-sensibilisatie zo klein mogelijk te houden .
4. Wij adviseren *ten minste* te starten met de voorbereiding voor retransplantatie zodra de nierfunctie daalt tot < 20 ml/min en/of als retransplantatie binnen 1 jaar te verwachten is. Zie ook de richtlijn Zorg bij eindstadium nierfalen”.

Een slechte transplantaatfunctie is geassocieerd met een verhoogd risico op overlijden. Dit risico neemt toe naarmate de noodzaak tot starten van dialyse nadert en wordt grotendeels verklaard door hogere percentages van cardiovasculaire en infectieuze sterfte[80, 81].

Er zijn talloze onderzoeken uitgevoerd waarin de sterftcijfers werden vergeleken voor niertransplantatie patiënten die terugkeerden naar dialyse tegen andere dialysepatiënten, met wisselende resultaten. Er is een inherent probleem met de controlegroep, maar een Amerikaanse studie vergeleek de mortaliteit van niertransplantatie patiënten die terugkeerden naar dialyse met dialysepatiënten die actief op de niertransplantatiewachtlijst stonden en vond een mortaliteitsverschil van 78%, waarvan de meeste overlijdens optraden in de eerste twee maanden na herstart van de dialyse [82]. Een ander Amerikaans onderzoek vergeleek de mortaliteit van niertransplantatiepatiënten die terugkeerden naar dialyse met patiënten met slecht functionerende transplantaat en toonde een mortaliteit van één jaar van 16% en een mortaliteit van drie jaar van 33% voor patiënten die terugkeren aan dialyse na gefaald transplantaat [2].

Een vergelijkbaar onderzoek uitgevoerd in de United Kingdom (UK) toonde een hazard ratio voor overlijden in het eerste jaar van 4,2 aan voor patiënten met een eerste transplantaatfalen vergeleken met patiënten die dialyse hadden gestart als initiële nierfunctie vervangende therapie en die op de wachtlijst stonden voor transplantatie. Dit verhoogde risico bleef ten minste 5 jaar na transplantaatfalen aanhouden. Zelfs wanneer retransplantatie werd overwogen (dus voor de fittere patiënt) bleef het risico op oversterfte bestaan met een hazard ratio van 3,1 in het eerste jaar welke daalde tot 1,5 in jaren 3-5[83].

De risicofactoren op overlijden voor patiënten na transplantaatfalen lijken te zijn: het blanke ras, vrouwelijk geslacht, perifere vaatziekte, congestief hartfalen, diabetes en een lange levensduur van het transplantaat [2, 84].

Buiten de transplantatie specifieke problemen bij transplantaatfalen dienen de overige bekende problemen bij eindstadium nierfalen op dezelfde manier beschouwd en behandeld te worden als bij niet getransplanteerde patiënten met nierfalen. Hiervoor verwijzen wij naar de diverse richtlijnen gepubliceerd door de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NfN), https://publicatie.nefro.nl/richtlijnenoverzicht/?_categories=chronische-nierschade

Ook bij patiënten met een falend transplantaat heeft voor de meeste patiënten retransplantatie de voorkeur boven dialyse als nierfunctie vervangende therapie, waarbij pre-emptieve retransplantatie te verkiezen is boven transplantatie na een periode van dialyse.

In een recente Franse multicenter studie werden de graft en patiënt overleving bij patiënten met een pre-emptieve 2^{de} niertransplantatie dan wel een 2^{de} niertransplantatie na een periode van dialyse met elkaar vergeleken. Hierbij maakte zij gebruik van een propensity score matching om de invloed van factoren die de toegang tot pre-emptieve transplantatie bepalen een zo klein mogelijke invloed te laten hebben op de uitkomsten bij de vergelijking van de groepen. Hun belangrijkste bevindingen zijn dat pre-emptieve retransplantatie geassocieerd is met zowel een betere death-sensored (HR= 0.36 [0.16–0.81], P = 0.014) als non-sensored graftsurvival (HR= 0.39 [0.20–0.76], P = 0.006), waarbij er een belangrijk schadelijk dosiseffect van tijd op dialyse op de overleving van het transplantaat is aangetoond. Pre-emptieve retransplantatie heeft daarbij een meer uitgesproken gunstige effect op de graft survival in de groep patiënten met retransplantatie met een nier van een overleden donor in vergelijking met een nier van een levende donor. De patiëntoverleving was niet significant verschillend in beide groepen (HR = 0.47 [0.17–1.26], P = 0.13)[85].

Ook in een Amerikaanse analyse van de USRDS data werd een betere graftsurvival gezien na pre-emptieve transplantatie. Het risico op transplantaatfalen varieerde echter met de duur van de overleving van het eerste transplantaat. In de subgroep met een eerste transplantaatoverleving van <1 jaar, was pre-emptieve retransplantatie geassocieerd met een 34% verhoogd risico op death sensed graft failure[86].

Gezien bovenstaande adviseren wij patiënten tijdig te informeren over en voor te bereiden op retransplantatie. Indien re-transplantatie op relatief korte termijn te realiseren lijkt, overweeg dan om de immuunsuppressieve medicatie te continueren.

Mede gezien het grotere risico is op HLA-sensibilisatie na een eerdere transplantatie kan het vinden van een passende donor meer tijd in beslag nemen dan bij een 1^{ste} transplantatie. Daarnaast kan het nodig zijn het oude transplantaat eerst te verwijderen.

Wij adviseren *ten minste* te starten met de voorbereiding voor retransplantatie zodra de nierfunctie daalt tot < 20 ml/min en/of als retransplantatie binnen 1 jaar te verwachten is. Zie ook de richtlijn Zorg bij eindstadium nierfalen”.

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/zorg_bij_eindstadium_nierfalen/timing_bij_eindstadium_nierfalen/moment_screening_voor_transplantatie_bij_eindstadium_nierfalen.html

peciale aandachtspunten bij retransplantatie

Terugkeer van primaire ziekte in het transplantaat

Patiënten met een glomerulonefritis (GN) lopen het risico op terugkeer van deze GN in hun niertransplantaat [87]. Transplantaatverlies t.g.v. een snelle terugkeer van bv (primaire) FSGS of MPGN in het eerste transplantaat geeft een groot risico op vroege terugkeer van deze ziekte na retransplantatie [88, 89].

Met de huidige behandelmogelijkheden voor trombotische micro-angiopathie (TMA) is aHUS als oorspronkelijk lijden niet langer een contra-indicatie voor retransplantatie [90-92].

Bij patiënten met transplantaatfalen als gevolg van recidiverende primaire ziekte moet het risico van een nieuw recidief worden afgewogen tegen de voordelen van retransplantatie. De tijd tussen transplantatie en terugkeer van de primaire ziekte plus de aard van de oorspronkelijke ziekte moeten in deze overweging worden meegenomen.

Herhaalde HLA-mismatches

Hoewel eerdere studies een nadelig effect van herhaalde mismatches op de uitkomst meldden, toont een recente studie aan dat met de komst van meer gevoelige antilichaamdetectiemethoden, alleen bij patiënten met aantoonbare panel reactive antibodies (PRA) en/of status na transplantectomie voorafgaande aan retransplantatie, herhaalde mismatches van klasse II geassocieerd waren met een iets slechtere overleving van het volgende transplantaat en niet klasse 1 [93].

In een retrospectieve Nederlandse studie werd aangetoond dat bij de aanwezigheid van zowel klasse I als II DSA pretransplantatie met een negatieve kruisproef voorafgaande aan transplantatie de overleving van het transplantaat significant korter was in vergelijking met patiënten zonder HLA-antilichamen en patiënten met niet-DSA-antilichamen [94]. Rekening houden met herhaalde HLA-mismatches op klasse 2 antigenen lijkt o.b.v. bovenstaande bevindingen te verdedigen. Men moet echter het uitsluiten van retransplantatie op deze gronden afwegen tegen de risico's van langer wachten op een nieuw transplantaat zonder herhaalde mismatches en de langere dialyseuduur voor de patiënt.

BK-virus nefropathie

Succesvolle retransplantaties na transplantaatverlies door BK-virusnefropathie (BKVN) zijn gepubliceerd. De gerapporteerde recidiefpercentages van BKVN variëren van 7 tot 20% [95-97]. De rol van virale klaring en allograft nefrectomie voorafgaand aan retransplantatie blijft controversieel [98, 99]. Het wordt aanbevolen om de afwezigheid van virale replicatie of op zijn minst een significante afname van de BKV-belasting te bevestigen vóór retransplantatie, maar succesvolle retransplantaties bij patiënten met een hoge mate van viremie zijn gemeld [100, 101]. Allograft nefrectomie om het virale reservoir te verwijderen lijkt niet systematisch BKVN-recidief te voorkomen, maar moet worden overwogen bij patiënten met persistente viremie [96, 99, 102]. Na transplantatie moet bij deze patiënten routinematig een vroege herhaalde screening op BK-viremie worden uitgevoerd

Post Transplantatie Lymfoproliferatieve Ziekte (PTLD)

Niertransplantatie na PTLD wordt voornamelijk gemeld bij kinderen en de resultaten lijken acceptabel te zijn [103-105]. Uit een recent Frans cohortonderzoek bij volwassenen blijkt een terugkeer van PTLD na retransplantatie bij slechts 1 van 52 patiënten, wat bevestigt dat recidief van PTLD kan worden beschouwd als een zeldzame gebeurtenis [106]. Er is geen bewijs voor een veilige latentieperiode tussen PTLD en retransplantatie, maar binnen de meeste series wordt een ziektevrij interval van ten minste 2-3 jaar gerapporteerd. De meeste PTLD's zijn gerelateerd aan het Epstein-Barr-virus (EBV) en de meting van de EBV-virale load vóór retransplantatie kan helpen bij het bepalen van de optimale timing voor retransplantatie.

6. Psychosociale aspecten van transplantaatfalen

Aanbeveling:

1. **Transplantaatfalen verdient eenzelfde multidisciplinaire benadering als nierfalen zonder niertransplantatie, waarbij ook psychologische en maatschappelijke aspecten van belang zijn.**

Er zijn niet veel publicaties die de psychologische aspecten van transplantaatfalen na niertransplantatie beschrijven. Vanuit de praktijk weten we dat transplantaatverlies grote psychosociale impact kan hebben, zelfs leidend tot depressie en suïcidale gedachten, voor de patiënt, maar ook voor diens familie/naasten. Zeker in het geval van een falend transplantaat van een levende donor, kunnen schuldgevoelens en het gevoel gefaald te hebben een rol spelen, zowel bij de patiënt als bij zijn of haar donor.

Daarnaast is er vaak een psychologische weerstand bij zowel de patiënt als de arts om te accepteren dat een transplantatie mislukt, wat een belemmering vormt voor tijdige planning voor terugkeer naar RRT of conservatief management.

Veel voorkomende emoties geassocieerd met transplantaatfalen zijn rouw, schuldgevoel, woede, verlies van zelfvertrouwen en angst.

Herinneringen aan hoe het is om dialyse te ondergaan, kunnen uitvergroot en zeer negatief worden, hoe goed de patiënt zich ook de eerste keer aan de behandeling heeft aangepast. Zeker als patiënten lang geleden getransplanteerd zijn geweest, kan hun kennis over de huidige nierfunctie vervangende behandelingen verouderd zijn en moet actuele informatie over beschikbare behandelingsmodaliteiten op tijd gegeven worden om hen te helpen bij eventuele misvattingen op basis van hun eerdere ervaringen en het maken van een keuze.

Bezorgdheid over praktische zaken zoals de impact van een terugkeer naar dialyse op werk en privéleven kan ook een grote psychologische impact hebben.

Artsen moeten zich bewust zijn van de psychologische impact van transplantaatfalen op de patiënt en hun gezin, met bijzondere aandacht voor het potentieel voor depressie en suïcidaliteit. Passende psychosociale ondersteuning moet beschikbaar zijn voor- en aangeboden worden aan patiënten met falende transplantaties, met voortdurende ondersteuning bij retransplantatie, terugkeer naar dialyse of conservatieve behandeling [107-109].

7. Lijst van afkortingen

BK	polyomavirus (BK staat voor de initialen van de eerst patiënt waarbij dit virus in 1971 beschreven is)
C4d	Split product van Complementfactor C 4
IS	ImmunoSuppressieve medicatie
DSA	Donor Specifieke Antilichamen
FSGS	Focale Segmentale GlomeruloSclerose
GN	GlomeruloNefritis
HLA	Humaan Leucocyten Antigenen
MPGN	Membrano Proliferatieve GlomeruloNefritis
NfN	Nederlandse Federatie voor Nefrologie
PRA	Panel Reactieve Antilichamen
PTLD	Post Transplantatie Lymfoproliferatieve Ziekte
USRDS	United States Renal Data System



Referenties

1. Brar, A., et al., *Mortality after Renal Allograft Failure and Return to Dialysis*. Am J Nephrol, 2017. **45**(2): p. 180-186.
2. Gill, J.S., et al., *Mortality after kidney transplant failure: the impact of non-immunologic factors*. Kidney Int, 2002. **62**(5): p. 1875-83.
3. Kaplan, B. and H.U. Meier-Kriesche, *Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation*. Am J Transplant, 2002. **2**(10): p. 970-4.
4. Wolfe, R.A., et al., *Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant*. N Engl J Med, 1999. **341**(23): p. 1725-30.
5. Ying, T., et al., *Death after Kidney Transplantation: An Analysis by Era and Time Post-Transplant*. J Am Soc Nephrol, 2020. **31**(12): p. 2887-2899.
6. Andrews, P.A. and S. On behalf of the Standards Committee of the British Transplantation, *Summary of the British Transplantation Society Guidelines for Management of the Failing Kidney Transplant*. Transplantation, 2014. **98**(11): p. 1130-1133.
7. Bunthof, K.L.W., M. Hazzan, and L.B. Hilbrands, *Review: Management of patients with kidney allograft failure*. Transplant Rev (Orlando), 2018. **32**(3): p. 178-186.
8. Davis, S. and S. Mohan, *Managing Patients with Failing Kidney Allograft: Many Questions Remain*. Clin J Am Soc Nephrol, 2022. **17**(3): p. 444-451.
9. Lubetzky, M., et al., *The failing kidney allograft: A review and recommendations for the care and management of a complex group of patients*. Am J Transplant, 2021. **21**(9): p. 2937-2949.
10. Heaphy, E.L., et al., *Risk factors for retransplant kidney recipients: relisting and outcomes from patients' primary transplant*. Am J Transplant, 2014. **14**(6): p. 1356-67.
11. Betjes, M.G.H., et al., *Causes of Kidney Graft Failure in a Cohort of Recipients With a Very Long-Time Follow-Up After Transplantation*. Front Med (Lausanne), 2022. **9**: p. 842419.
12. Sellarés, J., et al., *Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence*. Am J Transplant, 2012. **12**(2): p. 388-99.
13. Schinstock, C.A., et al., *Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group*. Transplantation, 2020. **104**(5): p. 911-922.
14. Redfield, R.R., et al., *Current outcomes of chronic active antibody mediated rejection - A large single center retrospective review using the updated BANFF 2013 criteria*. Hum Immunol, 2016. **77**(4): p. 346-52.
15. Parajuli, S., et al., *Rituximab and Monitoring Strategies for Late Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation*. Transplant Direct, 2017. **3**(12): p. e227.
16. Choi, J., 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): p. 2381-2389.
17. Montgomery, R.A., A. Loupy, and D.L. Segev, *Antibody-mediated rejection: New approaches in prevention and management*. Am J Transplant, 2018. **18 Suppl 3**: p. 3-17.
18. Sablik, K.A., et al., *Treatment with intravenous immunoglobulins and methylprednisolone may significantly decrease loss of renal function in chronic-active antibody-mediated rejection*. BMC Nephrol, 2019. **20**(1): p. 218.
19. Doberer, K., et al., *A Randomized Clinical Trial of Anti-IL-6 Antibody Clazakizumab in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection*. J Am Soc Nephrol, 2021. **32**(3): p. 708-722.
20. Patri, P., et al., *Development and validation of a prognostic index for allograft outcome in kidney recipients with transplant glomerulopathy*. Kidney Int, 2016. **89**(2): p. 450-8.
21. Kamal, L., et al., *Clinical, Histological, and Molecular Markers Associated With Allograft Loss in Transplant Glomerulopathy Patients*. Transplantation, 2015. **99**(9): p. 1912-8.
22. Pham, P.T., et al., *Management of patients with a failed kidney transplant: Dialysis reinitiation, immunosuppression weaning, and transplantectomy*. World J Nephrol, 2015. **4**(2): p. 148-59.
23. Scornik, J.C. and H.U. Kriesche, *Human leukocyte antigen sensitization after transplant loss: timing of antibody detection and implications for prevention*. Hum Immunol, 2011. **72**(5): p. 398-401.



24. Augustine, J.J., et al., *Independent of nephrectomy, weaning immunosuppression leads to late sensitization after kidney transplant failure*. *Transplantation*, 2012. **94**(7): p. 738-43.
25. Del Bello, A., et al., *Anti-human leukocyte antigen immunization after early allograft nephrectomy*. *Transplantation*, 2012. **93**(9): p. 936-41.
26. Del Bello, A., et al., *Donor-specific antibodies after ceasing immunosuppressive therapy, with or without an allograft nephrectomy*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012. **7**(8): p. 1310-9.
27. Bargman, J.M. and T.A. Golper, *The importance of residual renal function for patients on dialysis*. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. **20**(4): p. 671-3.
28. Bargman, J.M., K.E. Thorpe, and D.N. Churchill, *Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study*. *J Am Soc Nephrol*, 2001. **12**(10): p. 2158-2162.
29. Shemin, D., et al., *Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients*. *Am J Kidney Dis*, 2001. **38**(1): p. 85-90.
30. Casey, M.J., et al., *Prolonged immunosuppression preserves nonsensitization status after kidney transplant failure*. *Transplantation*, 2014. **98**(3): p. 306-11.
31. Nimmo, A., et al., *The Impact of Withdrawal of Maintenance Immunosuppression and Graft Nephrectomy on HLA Sensitization and Calculated Chance of Future Transplant*. *Transplant Direct*, 2018. **4**(12): p. e409.
32. Delgado, P., et al., *Intolerance syndrome in failed renal allografts: incidence and efficacy of percutaneous embolization*. *Am J Kidney Dis*, 2005. **46**(2): p. 339-44.
33. Woodside, K.J., et al., *Fever, infection, and rejection after kidney transplant failure*. *Transplantation*, 2014. **97**(6): p. 648-53.
34. Singh, P., et al., *Sensitization, pathologic, and imaging findings comparing symptomatic and quiescent failed renal allografts*. *Clin Transplant*, 2014. **28**(12): p. 1424-32.
35. Smak Gregoor, P.J., et al., *Immunosuppression should be stopped in patients with renal allograft failure*. *Clin Transplant*, 2001. **15**(6): p. 397-401.
36. Vajdic, C.M., et al., *Cancer incidence before and after kidney transplantation*. *Jama*, 2006. **296**(23): p. 2823-31.
37. Inamoto, H., et al., *Incidence and mortality patterns of malignancy and factors affecting the risk of malignancy in dialysis patients*. *Nephron*, 1991. **59**(4): p. 611-7.
38. Maisonneuve, P., et al., *Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study*. *Lancet*, 1999. **354**(9173): p. 93-9.
39. Park, S., et al., *Risk of cancer in pre-dialysis chronic kidney disease: A nationwide population-based study with a matched control group*. *Kidney Res Clin Pract*, 2019. **38**(1): p. 60-70.
40. Lin, M.Y., et al., *Association of dialysis with the risks of cancers*. *PLoS One*, 2015. **10**(4): p. e0122856.
41. van Leeuwen, M.T., et al., *Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study*. *Bmj*, 2010. **340**: p. c570.
42. Dudley, 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): p. 466-75.
43. Suwelack, B., U. Gerhardt, and H. Hohage, *Withdrawal of cyclosporine or tacrolimus after addition of mycophenolate mofetil in patients with chronic allograft nephropathy*. *Am J Transplant*, 2004. **4**(4): p. 655-62.
44. Frimat, L., et al., *Long-Term Impact of Cyclosporin Reduction with MMF Treatment in Chronic Allograft Dysfunction: REFERENECE Study 3-Year Follow Up*. *J Transplant*, 2010. **2010**.
45. Mauiyyedi, S., et al., *Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries*. *J Am Soc Nephrol*, 2001. **12**(3): p. 574-582.
46. Gill, J.S., *Cause for Cautious Optimism: Belatacept for Patients With Impaired Kidney Allograft Function*. *Transplantation*, 2018. **102**(3): p. 347-348.
47. Schulte, K., et al., *Late conversion from tacrolimus to a belatacept-based immuno-suppression regime in kidney transplant recipients improves renal function, acid-base derangement and mineral-bone metabolism*. *J Nephrol*, 2017. **30**(4): p. 607-615.

48. Dürr, M., et al., *Late Conversion to Belatacept After Kidney Transplantation: Outcome and Prognostic Factors*. *Transplant Proc*, 2017. **49**(8): p. 1747-1756 e1.
49. Knoll, G., et al., *Immunosuppressant Medication Use in Patients with Kidney Allograft Failure: A Prospective Multicenter Canadian Cohort Study*. *J Am Soc Nephrol*, 2022. **33**(6): p. 1182-1192.
50. Martin, K., et al., *Prolonged immunosuppression does not improve risk of sensitization or likelihood of retransplantation after kidney transplant graft failure*. *Transpl Int*, 2021. **34**(11): p. 2353-2362.
51. Ayus, J.C. and S.G. Achinger, *At the peril of dialysis patients: ignoring the failed transplant*. *Semin Dial*, 2005. **18**(3): p. 180-4.
52. Mazzucchi, E., et al., *Surgical complications of graft nephrectomy in the modern transplant era*. *J Urol*, 2003. **170**(3): p. 734-7.
53. Secin, F.P., et al., *Cumulative incidence, indications, morbidity and mortality of transplant nephrectomy and the most appropriate time for graft removal: only nonfunctioning transplants that cause intractable complications should be excised*. *J Urol*, 2003. **169**(4): p. 1242-6.
54. Johnston, O., et al., *Nephrectomy after transplant failure: current practice and outcomes*. *Am J Transplant*, 2007. **7**(8): p. 1961-7.
55. Ayus, J.C., et al., *Transplant nephrectomy improves survival following a failed renal allograft*. *J Am Soc Nephrol*, 2010. **21**(2): p. 374-80.
56. Gill, J.S., et al., *Opportunities to improve the care of patients with kidney transplant failure*. *Kidney Int*, 2002. **61**(6): p. 2193-200.
57. López-Gómez, J.M., et al., *Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(9): p. 2494-501.
58. Wanner, C. and T. Metzger, *C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2002. **17 Suppl 8**: p. 29-32; discussion 39-40.
59. Alberts, V.P., et al., *Transplant nephrectomy: what are the surgical risks?* *Ann Transplant*, 2013. **18**: p. 174-81.
60. Sutherland, D.E., et al., *Intracapsular technique of transplant nephrectomy*. *Surg Gynecol Obstet*, 1978. **146**(6): p. 950-2.
61. Touma, N.J., et al., *Extracapsular versus intracapsular allograft nephrectomy: impact on allosensitization and surgical outcomes*. *Can Urol Assoc J*, 2011. **5**(1): p. 49-52.
62. Vavallo, A., et al., *Allograft nephrectomy: what is the best surgical technique?* *Transplant Proc*, 2012. **44**(7): p. 1922-5.
63. Ghyselen, L. and M. Naesens, *Indications, risks and impact of failed allograft nephrectomy*. *Transplant Rev (Orlando)*, 2019. **33**(1): p. 48-54.
64. Bocrice, O., et al., *Distribution of donor-specific antibodies in the cortex and the medulla of renal transplants with chronic allograft nephropathy*. *Transpl Immunol*, 2007. **17**(3): p. 227-9.
65. Martin, L., et al., *Detection of donor-specific anti-HLA antibodies with flow cytometry in eluates and sera from renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy*. *Transplantation*, 2003. **76**(2): p. 395-400.
66. Sumrani, N., et al., *The influence of nephrectomy of the primary allograft on retransplant graft outcome in the cyclosporine era*. *Transplantation*, 1992. **53**(1): p. 52-5.
67. Abouljoud, M.S., et al., *Risk factors affecting second renal transplant outcome, with special reference to primary allograft nephrectomy*. *Transplantation*, 1995. **60**(2): p. 138-44.
68. Lair, D., et al., *The effect of a first kidney transplant on a subsequent transplant outcome: an experimental and clinical study*. *Kidney Int*, 2005. **67**(6): p. 2368-75.
69. Ahmad, N., K. Ahmed, and N. Mamode, *Does nephrectomy of failed allograft influence graft survival after re-transplantation?* *Nephrol Dial Transplant*, 2009. **24**(2): p. 639-42.
70. Schleicher, C., et al., *Impact of failed allograft nephrectomy on initial function and graft survival after kidney retransplantation*. *Transpl Int*, 2011. **24**(3): p. 284-91.
71. Sarga, N., et al., *Impact of renal graft nephrectomy on second kidney transplant survival*. *Int Urol Nephrol*, 2013. **45**(1): p. 87-92.



72. Dinis, P., et al., *Kidney retransplantation: removal or persistence of the previous failed allograft?* Transplant Proc, 2014. **46**(6): p. 1730-4.
73. Tittelbach-Helmrich, D., et al., *Impact of transplant nephrectomy on peak PRA levels and outcome after kidney re-transplantation.* World J Transplant, 2014. **4**(2): p. 141-7.
74. Sánchez-González, Á., et al., *Graft Survival in Patients Who Received Second Allograft, Comparing Those With or Without Previous Failed Allograft Nephrectomy.* Transplant Proc, 2016. **48**(9): p. 2895-2898.
75. Al Badaai, G., et al., *Renal graft intolerance syndrome in late graft failure patients: efficacy and safety of embolization as first-line treatment compared to surgical removal.* Transpl Int, 2017. **30**(5): p. 484-493.
76. Cofan, F., et al., *Percutaneous renal artery embolisation of non-functioning renal allografts with clinical intolerance.* Transpl Int, 2002. **15**(4): p. 149-55.
77. Delgado, P., et al., *Transvascular ethanol embolization: first option for the management of symptomatic nonfunctioning renal allografts left in situ.* Transplant Proc, 2003. **35**(5): p. 1684-5.
78. Pérez Martínez, J., et al., *[Embolization of non-functioning renal allograft: efficacy and control of systemic inflammation]. Embolización del injerto renal no funcionante: eficacia y control del estado inflamatorio crónico.* Nefrologia, 2005. **25**(4): p. 422-7.
79. Solinas, A., F. De Giorgi, and M. Frongia, *Ablation of non functioning renal allograft by embolization: a valid alternative to graft nephrectomy?* Arch Ital Urol Androl, 2005. **77**(2): p. 99-102.
80. Fuquay, R. and I. Teitelbaum, *Care of the patient after renal allograft failure: managing the present and planning for the future.* Am J Nephrol, 2012. **36**(4): p. 348-54.
81. Gill, J.S., et al., *The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients.* Kidney Int, 2007. **71**(5): p. 442-7.
82. Rao, P.S., et al., *Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients.* Am J Kidney Dis, 2007. **49**(2): p. 294-300.
83. Webb L, C.A., Tomson C, Ansell D, Maggs C, Ben-Shlomo Y. , *What happens to patients returning to dialysis after transplant failure? Data from the UK Renal Registry.* . 2016.
84. Perl, J., et al., *Impact of dialysis modality on survival after kidney transplant failure.* Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(3): p. 582-90.
85. Girerd, S., et al., *Preemptive second kidney transplantation is associated with better graft survival compared with non-preemptive second transplantation: a multicenter French 2000-2014 cohort study.* Transpl Int, 2018. **31**(4): p. 408-423.
86. Johnston, O., et al., *Risks and benefits of preemptive second kidney transplantation.* Transplantation, 2013. **95**(5): p. 705-10.
87. Choy, B.Y., T.M. Chan, and K.N. Lai, *Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation.* Am J Transplant, 2006. **6**(11): p. 2535-42.
88. Andresdottir, M.B., et al., *Recurrence of type I membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation: analysis of the incidence, risk factors, and impact on graft survival.* Transplantation, 1997. **63**(11): p. 1628-33.
89. Shimizu, A., et al., *Focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation.* Clin Transplant, 2011. **25 Suppl 23**: p. 6-14.
90. Duineveld, C., et al., *Living Donor Kidney Transplantation in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Series.* Am J Kidney Dis, 2017. **70**(6): p. 770-777.
91. Levi, C., et al., *Midterm Outcomes of 12 Renal Transplant Recipients Treated With Eculizumab to Prevent Atypical Hemolytic Syndrome Recurrence.* Transplantation, 2017. **101**(12): p. 2924-2930.
92. Matar, D., et al., *Atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation.* Transplantation, 2014. **98**(11): p. 1205-12.
93. Tinckam, K.J., et al., *Re-Examining Risk of Repeated HLA Mismatch in Kidney Transplantation.* J Am Soc Nephrol, 2016. **27**(9): p. 2833-41.
94. Otten, H.G., et al., *Pretransplant donor-specific HLA class-I and -II antibodies are associated with an increased risk for kidney graft failure.* Am J Transplant, 2012. **12**(6): p. 1618-23.



95. Dharnidharka, V.R., et al., *Retransplantation after BK virus nephropathy in prior kidney transplant: an OPTN database analysis*. Am J Transplant, 2010. **10**(5): p. 1312-5.
96. Geetha, D., et al., *Results of repeat renal transplantation after graft loss from BK virus nephropathy*. Transplantation, 2011. **92**(7): p. 781-6.
97. Mindlova, M., et al., *Kidney retransplantation following graft loss to polyoma virus-associated nephropathy: an effective treatment option in simultaneous pancreas and kidney transplant recipients*. Transpl Int, 2008. **21**(4): p. 353-6.
98. Hirsch, H.H., et al., *Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations*. Transplantation, 2005. **79**(10): p. 1277-86.
99. Hirsch, H.H., P. Randhawa, and A.S.T.I.D.C.o. Practice, *BK polyomavirus in solid organ transplantation*. Am J Transplant, 2013. **13 Suppl 4**: p. 179-88.
100. Huang, J., et al., *Kidney retransplantation for BK virus nephropathy with active viremia without allograft nephrectomy*. J Nephrol, 2015. **28**(6): p. 773-7.
101. Womer, K.L., et al., *Preemptive retransplantation for BK virus nephropathy: successful outcome despite active viremia*. Am J Transplant, 2006. **6**(1): p. 209-13.
102. Hirsch, H.H. and E. Ramos, *Retransplantation after polyomavirus-associated nephropathy: just do it?* Am J Transplant, 2006. **6**(1): p. 7-9.
103. Johnson, S.R., et al., *Retransplantation after post-transplant lymphoproliferative disorders: an OPTN/UNOS database analysis*. Am J Transplant, 2006. **6**(11): p. 2743-9.
104. Rouphael, B., et al., *Outcomes of kidney retransplantation in recipients with prior post-transplant lymphoproliferative disorder*. Clin Transplant, 2016. **30**(1): p. 60-5.
105. Karras, A., et al., *Successful renal retransplantation after post-transplant lymphoproliferative disease*. Am J Transplant, 2004. **4**(11): p. 1904-9.
106. Caillard, S., et al., *A French Cohort Study of Kidney Retransplantation after Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders*. Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(10): p. 1663-1670.
107. Ouellette, A., M.A. Achille, and M. Vachon, *Psychological impact of kidney graft failure and implications for the psychological evaluation of re-transplant candidates*. Dialysis & Transplantation, 2006. **35**(6): p. 354-361.
108. Nadel, C. and J.J. Clark, *Psychosocial adjustment after renal retransplants*. Gen Hosp Psychiatry, 1986. **8**(1): p. 41-8.
109. Viswanathan, R., *Helping Patients Cope with the Loss of a Renal Transplant*. Loss, Grief & Care, 1991. **5**(1-2): p. 103-113.