

Protocol rejectie behandeling

Richtlijn namens het Landelijk Overleg NierTransplantatie (LONT)

Auteurs:

Dr. M.C. Baas

Dr. J.C. van den Born

Dr. J.S.F. Sanders

Dr. A. de Weerd

Versie 3 (februari 2025)

De KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) richtlijn "clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients" uit 2009 is gebruikt als leidraad voor dit protocol. Daarnaast is het aangevuld met literatuur en consensus papers van meer recent (2009 tot 2023).

Bijlage:

Banff 2022 classificatie

Colofon

RICHTLIJN Protocol rejectie behandeling.

© 2023

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

Email: secretariaat@transplantatievereniging.nl

Protocol rejectie behandeling

Inhoud

1.	T-cel gemedieerde rejectie	3
2.	Antistof-gemedieerde rejectie (ABMR)	4
3.	Behandeling ABMR	5
4.	Chronische actieve antistof-gemedieerde afstoting (ca ABMR)	6
5.	Behandeling bij chronische actieve ABMR	7
6.	Afkortingen	8
7.	Referenties.....	9

1. T-cel gemedieerde rejectie

De diagnose T-cel gemedieerde rejectie (TCMR) wordt gesteld op basis van de Banff classificatie (laatst gepubliceerde update in 2019). De ernst kan worden onderverdeeld in borderline TCMR, graad IA, graad IB, graad IIA, graad IIB, of graad III.

Behandeling bij actieve TCMR:

Advies om Borderline rejectie te behandelen als er een indicatie was voor het nierbiopt. Met name bij achteruitgaande nierfunctie of (toenemende) proteinurie.

Bij protocol biopt bij stabiele nierfunctie overwegen om Borderline TCMR niet te behandelen.

1^e lijns behandeling:

- Methylprednison
 - 1dd1000mg intraveneus gedurende 3 opeenvolgende dagen. (evt. dosering verlagen tot 3x 1dd500mg bij laag lichaamsgewicht)

Indien rejectie niet of onvoldoende reageert op 1^e lijns behandeling, of als er sprake is van snelle terugkeer van rejectie, dan overwegen om te escaleren naar 2^e lijns behandeling.

2^e lijns behandeling:

- Toevoegen T-cel depletie volgens lokale protocol
 - Rabbit ATG (thymoglobuline) intraveneus
 - Alemtuzumab (is ook B-cel depleterend) eenmalig 30mg subcutaan

Bij ernstige TCMR (Banff graad IIA of hoger), kan worden overwogen om direct methylprednison te combineren met T-cel depletie

Start profylaxe na T-cel depletie therapie

- Cotrimoxazol 1dd480mg (dosering ogv nierfunctie)
- Valganciclovir profylaxe (dosering ogv nierfunctie), (tenzij CMV IgG d- / o-)
- Duur profylaxe: voor 6 maanden of op geleide van T-cellen (profylaxe zo lang T-cellen $<200 \times 10^6$ / L zijn)

Na doorgemaakte rejectie overwegen om onderhoudsdosering immuunsuppressie te intensiveren naar triple immuunsuppressie met tacrolimus, mycophenolaat mofetil en steroïden.

2. Antistof-gemedieerde rejectie (ABMR)

Diagnose

Actieve antistof-gemedieerde rejectie (aABMR) wordt op basis van de Banff 2022 criteria gediagnosticeerd. De criteria bestaan uit de trias van histologische schade passend bij microvasculaire inflammatie, de aanwezigheid van C4d in de biopsie en aantoonbare donor-specifieke antistoffen (DSA) in het bloed. Na ABO-incompatibele niertransplantatie wordt C4d-positiviteit frequent gezien, en wijst dit in afwezigheid van microvasculaire inflammatie niet op antistof-gemedieerde rejectie. De verdenking op antistof-gemedieerde rejectie bij vroege functieverlechtering na transplantatie wordt in belangrijke mate door het immunologische risico bepaald. Transplantatie van kinderen naar moeder, van mannelijke naar vrouwelijke partner (na zwangerschappen), een herhaalde mismatch, aanwezigheid van DSA (evt. in historische sera) of ABO-incompatibele transplantatie zijn argumenten om extra alert te zijn op ABMR. In dit geval dient laagdrempelig een nierbiopsie te worden verricht en serum voor DSA bepaling afgenomen te worden.

Vaak presenteert ABMR zich als een incompleet fenotype. In de Banff 2022 classificatie zijn deze incomplete fenotypes opgenomen.

Dit betreft histologisch microvasculaire inflammatie (MVI), waarbij c4d negatief is en er geen DSA aantoonbaar zijn. Daarnaast is er een categorie van 'problable' ABMR, waarbij er actieve en/of chronische laesies zijn suggestief voor ABMR, maar onvoldoende voor de diagnose, in aanwezigheid van C4d positiviteit en er geen DSA aantoonbaar zijn.

Een recente studie van Loupy et al. liet een verhoogd risico op graft loss zien in patiënten met ABMR (2.7; 95% CI 2.2-3.3), maar ook in patiënten met MVI (HR 2.1 95% CI 1.5-3.1). In patiënten met problable ABMR was er geen statistisch significant verschil in graft loss (HR 1.3, 95% CI 0.8-2.1). Ten opzichte van de patiënten met ABMR (verhoogd risico) en zonder ABMR (referentie) hadden de patiënten met problable ABMR en MVI een intermediair risico op het ontwikkelen van ABMR.

De behandelconsequenties van MVI en problable ABMR zijn vooralsnog niet duidelijk, maar gezien het verhoogde risico op ABMR en graft loss lijken intensievere follow-up, heroverweging van de immuunsuppressieve behandeling, en laagdrempelig herbiopsie aangewezen.

3. Behandeling ABMR

1^e lijns behandeling:

- Methylprednison
 - 1dd1000mg intraveneus gedurende 3 opeenvolgende dagen (evt. dosering verlagen tot 3x 1dd500mg bij laag lichaamsgewicht)
- Plasmaferese/plasmafiltratie (TPE)
 - 5 – 7 sessies (evt. op geleide van DSA uitslag), te verwijderen volume: 1,5x plasmavolume.
- IVIg
 - Cumulatief 2g/kg BW
 - Verdeeld over 2 giften van 1g/kg BW na volledig afronden plasmaferese/plasmafiltratie(TPE) behandeling
 - Of verdeeld over meerdere giften na iedere plasmaferese/plasmafiltratie (TPE) behandeling.
 - Met een maximum van 80g per gift
- In geval van gecombineerde TCMR en ABMR, kan worden overwogen eerst TCMR behandeling te starten en bij goede respons ABMR niet te behandelen; of ABMR behandeling uit te breiden met 2^e lijns TCMR behandeling (T-cel depletie):
- Toevoegen T-cel depletie volgens lokale protocol
 - Rabbit ATG (thymoglobuline) intraveneus
 - Alemtuzumab (is ook B-cel depleterend) eenmalig 30mg subcutaan. Overwogen kan worden een lagere dosering van bijvoorbeeld 15 mg mits lymfocytedepletie wordt vervolgd.
- NB: na toediening ATG / alemtuzumab tenminste 24 uur geen plasmaferese/plasmafiltratie (TPE) i.v.m. verwijderen medicatie door plasmaferese/filtratie.
- Een kleinschalige gerandomiseerde fase 2 trial met feltarizamab (monoclonaal anti-CD38) ten opzichte van standard of care in 22 patiënten met ABMR gedurende 6 maanden toonde acceptabele veiligheid en bijwerkingen. Daarnaast was er een verbetering van het histologische beeld en een langzamere achteruitgang van de eGFR in de feltarizamab groep ten opzichte van de placebo groep. In Nederland is feltarizamab niet beschikbaar en zou daratumumab een mogelijk alternatief zijn. Voor verdere toepassing bij ABMR zijn echter meer klinische data noodzakelijk.

Start profylaxe na T-cel depletie therapie

- Cotrimoxazol 1dd480mg (dosering ogv nierfunctie)
- Valganciclovir profylaxe (dosering ogv nierfunctie), (tenzij CMV IgG d- / o-)
- Duur profylaxe: voor 6 maanden of op geleide van T-cellen (profylaxe zo lang T-cellen $<200 \times 10^6$ / L zijn)

Na doorgemaakte resectie overwogen om onderhoudsdosering immuunsuppressie te intensiveren naar triple immuunsuppressie met tacrolimus, mycophenolaat mofetil en steroïden.

4. Chronische actieve antistof-gemedieerde afstoting (ca ABMR)

Diagnose

Chronische actieve antistof-gemedieerde rejectie (ca ABMR) wordt op basis van de Banff 2019 criteria gediagnosticeerd. Ook hier zijn de criteria gebaseerd op een trias, maar waarbij chroniciteit meer tot uiting komt. Er moet sprake zijn van chronische microvasculaire inflammatie/schade zoals transplant glomerulopathie (cg; met kenmerkende dubbelcontouren van de capillairlussen in de glomeruli) en/of meerlagigheid (multilayering) van de basaalmembraan van de peritubulaire capillairen (ptcml, dit behoeft elektronen microscopie). Daarnaast positiviteit van C4d in de peritubulaire capillairen, en aantoonbare donor-specifieke antistoffen (DSA) in het bloed. Ook hier kan tenminste matige microvasculaire inflammatie (MVI) wijzen op ca ABMR bij negatieve C4d kleuring. En ook bij positieve C4d kleuring met MVI zonder aantoonbare DSA mag de diagnose ca ABMR worden gesteld.

Het is van belang het onderscheid tussen actieve ABMR en chronische actieve ABMR te maken. Hierbij speelt de context een rol (hoe lang na transplantatie, snelheid van nierfunctie achteruitgang), maar vooral ook de histologie. In het nierbiopt worden argumenten verzameld voor hoe actief de inflammatie is (mild, moderate, severe) en hoe sterk de chroniciteit is (mate van transplant glomerulopathie; cg, interstitiële fibrose; ci, en tubulaire atrofie; ct).

Chronische actieve ABMR bevat dus een spectrum van afwijkingen, waarbij inflammatie activiteit en chroniciteit sterk van elkaar kunnen verschillen. Dit heeft consequenties voor de manier waarop behandeling wordt ingezet. In geval van veel inflammatie met weinig chroniciteit (vaak ook met snelle nierfunctie achteruitgang) zal eerder voor rejectie behandeling gekozen worden. Waar in geval van weinig inflammatie en met name chroniciteit er met name een plaats lijkt voor eventuele optimalisering van basale immuunsuppressie.. Het wordt aangemoedigd om de niertransplantatiebiopten te bespreken in collegiaal verband en gezamenlijk een behandelplan op te stellen mede daar wetenschappelijk bewijs grotendeels ontbreekt.

5. Behandeling bij chronische actieve ABMR

De context is sterk bepalend of en hoe chronische actieve ABMR behandeld zou moeten worden. Zoals hierboven benoemd is er een gebrek aan bewijs, derhalve kan onderstaand beleid afhankelijk van de snelheid van achteruitgang van de nierfunctie in combinatie met uitslag van het nierbiopt in overleg met de patiënt overwogen worden. Ook de prognose en kwetsbaarheid van de patiënt dienen in deze beslissing te worden meegenomen.

1^e lijns behandeling:

- Ophogen basale immuunsuppressie, overwogen triple therapie TAC/MMF/Prednisolon
 - Indien geen tacrolimus, maar ciclosporine of mTORi: switch naar tacrolimus (tenzij contra-indicatie)
 - Indien duo of mono-therapie (zonder anti-metabool): toevoegen MMF
 - Indien triple met AZA: switch AZA naar MMF (tenzij contra-indicatie)
 - Indien steroïdvrij immuunsuppressie regime, toevoegen prednison dagdosering (niet minder dan) 5mg

2^e lijns behandeling.

Indien forse en/of snelle achteruitgang nierfunctie, veel actieve inflammatie in het biopt en ophogen van basale immuunsuppressie als onvoldoende wordt geacht, kan aanvullend overwogen worden:

- Methylprednison
 - 1dd1000mg intraveneus gedurende 3 opeenvolgende dagen
- IVIg
 - Cumulatief 1-2g/kg BW, in 1 of 2 giften van 1g/kg BW
 - Met een maximum van 80g per gift

6. Afkortingen

cg: transplant glomerulopathie

ci: interstitiële fibrose

ct: tubulaire atrofie

cv: arteriële intima fibrose

DSA: donor-specifieke antistoffen

g: glomerulitis

i: interstitiële ontsteking

MVI: microvasculaire inflammatie

ptc: peritubulaire capillaritis

ptcml: multilayering van de basaalmembraan van de peritubulaire capillairen

t: tubulitis

TMA: trombotische microangiopathie

v: intima-, of transmurale arteritis

7. Referenties

1. 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
2. Loupy A, Haas M, Roufouse C, et al. *The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection*. Am J Transplant. 2020;00:1–14
3. Naesens M, Roufousse C, Haas M et al. The Banff 2022 Kidney Meeting Report: Reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics. Am J Transplant, 24 (3) (2024), pp. 338-349
4. Sablik M, Sannier A, Raynaud M, et al. Microvascular Inflammation of Kidney Allografts and Clinical Outcomes. NEJM 2025; 392: 763-776
5. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, et al. *Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group*. Transplantation 2020;104: 911–922
6. Schwab I, Nimmerjahn F. *Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system?* Nat Rev Immunol. 2013 Mar;13(3):176–89
7. Sablik, M, Sannier A, Raynaud M, et al. Microvascular Inflammation of Kidney Allografts and Clinical Outcomes. NEJM 2025; 392:763-776
8. Bailly E, Ville S, Blancho G, et al. *An extension of the RITUX-ERAH study, multicenter randomized clinical trial comparing rituximab to placebo in acute antibody-mediated rejection after renal transplantation*. Transplant International 2020; 33: 786–795
9. Sautenet B, Blancho G, Mathias Büchler M, 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: 391–399
10. Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. *A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection*. J Am Soc Nephrol. 2018 Feb;29(2):591-605
11. Caliskan Y, Mirioglu S, Dirim AB, et al. *A comparison of methods of plasmapheresis for the treatment of late antibody mediated rejection in kidney transplant recipients*. Ther Apher Dial. 2022; 1–7
12. Kamburova EG, Kardol-Hoefnagel T, Wisse BW, et al. *Development and Validation of a Multiplex Non-HLA Antibody Assay for the Screening of Kidney Transplant Recipients*. Front Immunol. 2018 Dec 19;9:3002. doi: 10.3389/fimmu.2018.03002
13. Mayer KA, Budde K, Jilma B, Doberer K, Böhmig GA. *Emerging drugs for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: a focus on phase II & III trials*. Expert Opinion On Emerging Drugs. w022, vol. 27, no. 2, 151–167
14. Messiaen PE, Cuyx S, Dejagere T, van der Hilst JC. The role of CD4 cell count as discriminatory measure to guide chemoprophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients: A systematic review. Transpl infect Dis. 2017 Apr;19(2). Doi: 10.1111