„Transplantatversagen, wann muss das Transplantat raus?“

Nephrologisches Seminar Heidelberg
12. März 2021

Ingeborg A. Hauser
Med. Klinik III, FB Nephrologie
Universitätsklinikum Frankfurt

Conflict of Interest zum Vortragsthema : Keine

In den letzten 3 Jahren habe ich Reiseunterstützungen oder Beratungshonorare erhalten von folgenden Firmen:

Astellas Pharma GmbH, Biotest AG, CareDx Inc., MSD,

Novartis Pharma GmbH und Teva-Pharma GmbH

„Transplantatversagen, wann muss das Transplantat raus?“

- Transplantatnephrektomie: kontrovers diskutiert

- Guidelines unzureichend

- Was sagt die Literatur?
- Was sagt die eigene Erfahrung?

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Graft nephrectomy for people with a failed kidney transplant (Protocol)

Aung NN, Irish A, Swaminathan R, Burrows S, Fidler S, D'Orsogna L

Editorial group: Cochrane Kidney and Transplant Group.

This is a protocol for a Cochrane Review (Intervention).
The objectives are as follows:

The review aims to look at the immunological and clinical benefits and harms of graft nephrectomy for people with a failed kidney transplant.

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Graft nephrectomy for people with a failed kidney transpl
(Protocol)

Withdrawn from publication 2020 due to lack of progress

Aung NN, Irish A, Swaminathan R, Burrow

Editorial group: Cochran

Th ocol for a Cochrane Review (Intervention).

The objectives are as follows:

The review aims to look at the immunological and clinical benefits and harms of graft nephrectomy for people with a failed kidney transplant.

„Transplantatversagen, wann muss das Transplantat raus?“

- **Fallvorstellungen** aus unserm Zentrum
  - mit Nichtfunktion im 1. Jahr nach NTX
  - mit NTX-Versagen im LZ-Verlauf und erneuter Dialysepflicht

- **Literaturdaten** zu den
  - Indikationen
  - OP-Techniken
  - Risiken
    - chirurgisch und perioperativ
    - immunologisch

- **Zusammenfassung und eigene Empfehlung** zum Vorgehen

1. Fallvorstellung:
Patient mit Transplantatversagen postoperativ

- 50j. männlicher Patient
- GE: Schrumpfnieren unklarer Genese; CIHD von 1992-2001
- 1.NTX 2001- 11/2009
- Chron. TX-Versagen und erneute CIHD seit 2009; graft in situ; Komorbidität Z. n. zweifacher TVT
- 2.NTX 6/2020; postmortal gespendete Niere über ET
- HLA-MM 1-0-2-1; Vorimmunisierung ja, Crossmatch negativ; Keine CMV-Hochrisikokonstellation D+/R+;
- Immunsuppression mit ATG, Steroiden, Tac und MMF plus Plasmaseparationen und ivIG wegen Nachweis im Verlauf von DSA anti-DP11

1. Fallvorstellung:
Patient mit Transplantatversagen postoperativ

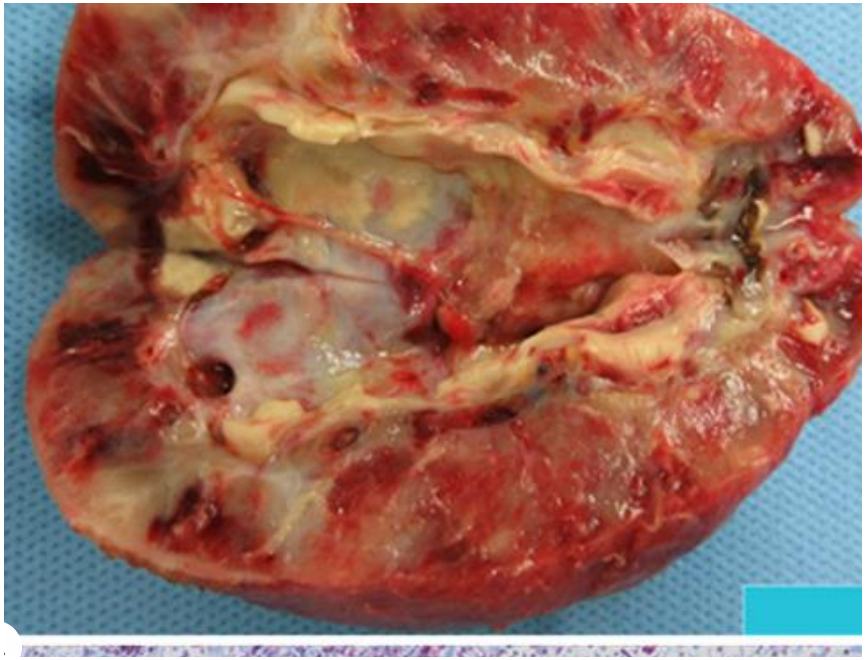
- Zahlreiche Komplikationen: Revisionsop. bei mangelnder Perfusion, DGF, Hämatom, interstitielle und humorale Rejektion im Verlauf, Lymphocele, Infektion und Stau der TX-Niere, BKV-Infektion, Leukopenie, Problematik Antikoagulation bei Z.n. TVT und Minderperfusion der TX-Niere
- Vorübergehend GFR ca. 15ml/min, dann erneute Nichtfunktion;
- seit 8/2020 CIHD und Entlassung mit reduzierter Immunsuppression;
- 9/2020 weiter keine Transplantatfunktion, weitere Reduktion der Immunsuppression
- 10/2020 allgemeine Schwäche, CRP Erhöhung trotz beibehaltener niedriger Steroiddosis und sehr niedrig dosiertem Tacrolimus
- Entschluss zur Nephrektomie bei Inflammationszeichen und Schwäche des Patienten

1. Fallvorstellung:
Patient mit Transplantatversagen postoperativ

- **Komplikationslose TX-Nephrektomie** trotz Antikoagulation bei Z. n. TVT, mit intrakapsulärem Zugang zur Nephrektomie; perioperative Antibiose, low dose Steroide weiter
- 11/2020 ambulante Vorstellung, Wohlbefinden, Steroide ausgeschlichen über 2 Wochen postop.
- Vorbereitung für die Warteliste geplant im nächsten Jahr frühestens 6 Monate nach TX-Nephrektomie
- Option zur Lebendspende ist leider nicht vorhanden
- Wartezeit wurde voll angerechnet

Makroskopisches Bild eines Nephrektomiepräparates

mit Nekrosen, Fibrose, Hämorrhaghien, Infiltration



Aus Case report: Masahiro Tomonaria A. Nephron 2020;144(suppl 1):102–107

Transplantatverlust im 1. Jahr (ca.5-10%)

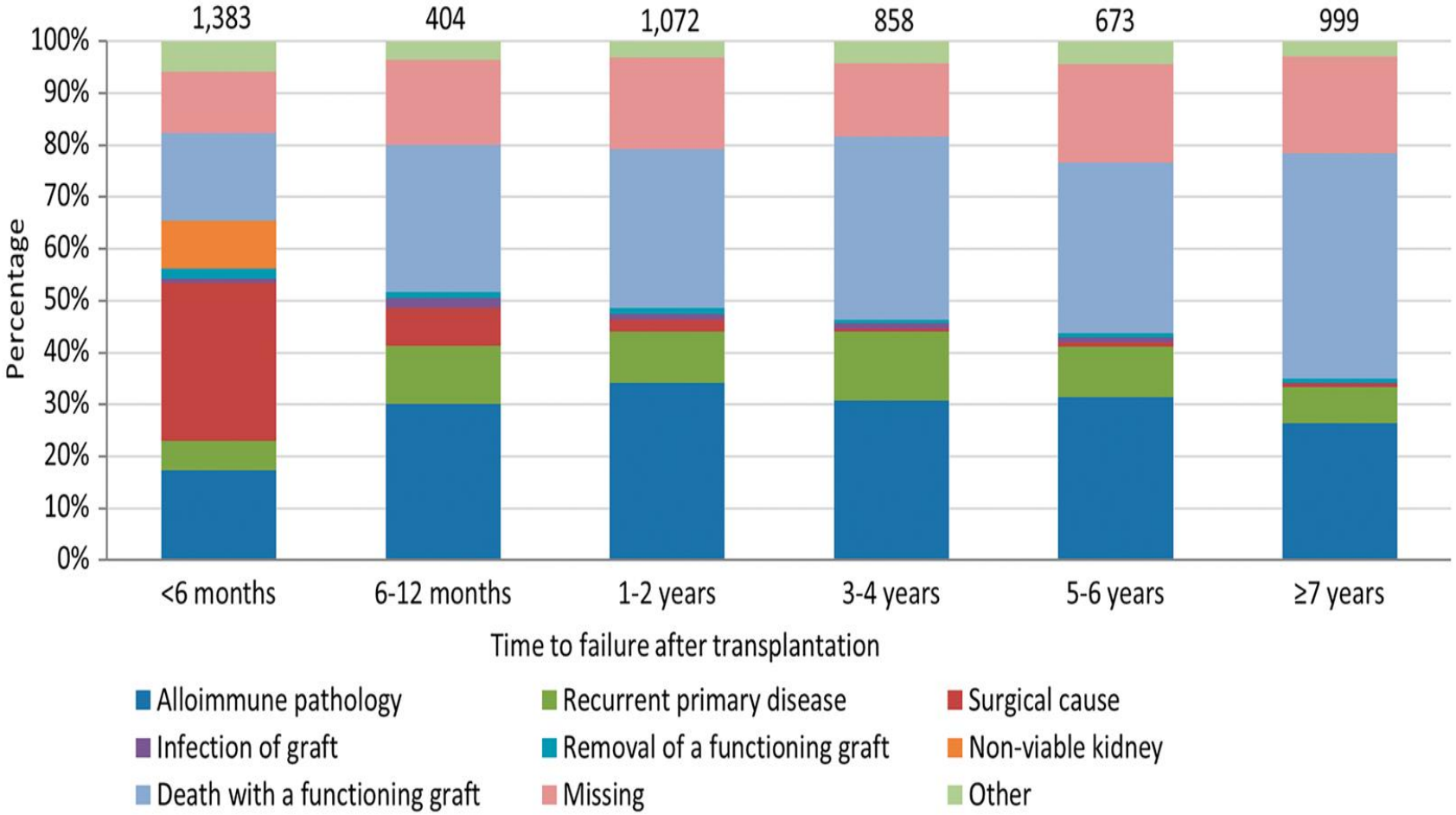
von internistischer Seite Patient zur OP optimal vorbereiten

- **Indikation zur Nephrektomie besteht häufig wegen Symptomen:**
  - Hyperakuter oder akuter Rejektion selten
  - Akuter Blutung
  - Gefäßthrombose arteriell oder venös -akut
  - Persistierende Infektion, operative Probleme;
  - bei Nichtfunktion und Inflammationssymptomen nach Reduktion der Immunsuppression (CRP erhöht, Albumin niedrig, TX-Schmerz, Fieber, Hämaturie, Anämie, Schwäche, Rejektionszeichen)
  - Tumor selten

Akhoa JA. World J Transplant 2011 December 24; 1(1): 4-12 ISSN 2220-3230 (online)

Ursachen des Transplantatverlusts:

0,5 - >7 Jahre nach Nierentransplantation
jährliche Transplantatverlustrate 3-5%



Nephrol Dial Transplant, Volume 34, Issue 2, February 2019, Pages 355–364, https://doi.org/10.1093/ndt/gfy168

The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.

OXFORD UNIVERSITY PRESS

2. Fallvorstellung:
Patient mit Transplantatversagen im LZ-Verlauf

- 54j. männlicher Patient
- GE Hypertensive Nephropathie; CAPD von 2009-2014
- 1.NTX 4/2014 Angebot von ET;
- HLA-MM 1-1-1; keine Vorimmunisierung, Keine CMV-Hochrisikokonstellation;
- Immunsuppression mit Basiliximab, CsA, MMF, Steroiden; **primäre Funktionsaufnahme**; bei Entlassung S-Krea 1,5mg%;
- 8/2014 Interstitielle und humorale schwere Rejektion bei de novo donorspezifischen HLA-AK Klasse I und II bei niedrigen CSA Spiegeln;
- Behandlung mit Steroidstoss, Switch auf Tacrolimus und Plasmaseparation

2. Fallvorstellung:
Patient mit Transplantatversagen im LZ-Verlauf

- Erholung der Nierenfunktion mit Restschaden nach Rejektion mit Serumkreatinin von 2,1mg%, aber persistierende Proteinurie
- Chron. TX-Versagen nach ca. 6 Jahren 3/2020; hydrope Dekompensation, konservative Therapie mit Diuretika, Reduktion der Immunsuppression;
- 8/2020 Andialyse CIHD über Demerskatheter, Ausschleichen der Immunsuppression
- 11/2020 allgemeine Schwäche, CRP Erhöhung trotz niedriger Steroiddosis, Transplantatschmerz, leichtes Fieber
- Entschluss zur Nephrektomie bei Graftintoleranzsyndrom
- Postoperativ komplikationsarmer Verlauf, Patient wünschte langfristig CAPD

Indikationen zur TX- Nephrektomie

im 1. Jahr nach NTX

- Früher Transplantatverlust
- Transplantatgefäßthrombose
- Hyperakute bzw. schwere akute Rejektion
- Primäre Nichtfunktion verschiedener Ursache

- Rezidivierende Harnwegsinfektionen, Urosepsis oder Sepsis bei Wundinfektion

> 1 Jahr seit NTX

- Zeichen der chron. Inflammation
  - mit CRP Erhöhung, Epo-Resistenz..
  - selten therapierestistente Hypertonie
- Transplantatintoleranzsyndrom

- Rezidivierende Harnwegsinfektionen oder Urosepsis mit Harnstau
- Malignom im Transplantat
- Chron. BK-Virus- Nephropathie mit hoher BK-Virämie ?
- Platzmangel bei Retransplantation

Nach M. Fiorentino et al., Clinical Kidney Journal 2021, vol.14, no1, 98 -106
Nach Pham PT et al., World J Nephrol. 2015: 148-159

Singlecenterstudie zur Indikation einer Transplantatnephrektomie und deren Komplikationen

Indikationen:

• Transplantat-Intoleranzsyndrom	47,2%
• Sepsis	22,2%
• Gefäßthrombose	15,5%
• Tumor	8,3%
• Andere	6,8%

Komplikationen:

• Bluttransfusionen	50%
• Morbidität	38%
• Mortalität	3%

Chowaniec Y. et al., Int. Urol. Nephrol. 2018;
(Nantes, France: n=180/2822 renal transplants)

Morbidität und Mortalität nach TX- Nephrektomie
Vergleich mit weiteren Single-Centerstudien

	Morbidität %	Mortalität %
Bonilla et al. [15] ($n=70$)	61	11
Alberts et al. [16] ($n=160$)	20	3
Secin et al. [2] ($n=91$)	48	7
Lechevallier [17] ($n=91$)	26	0.7
Our series ($n=180$)	38	3

Chowaniec Y. et al., Int. Urol. Nephrol. 2018;
(Nantes, France: n=180/2822 renal transplants)

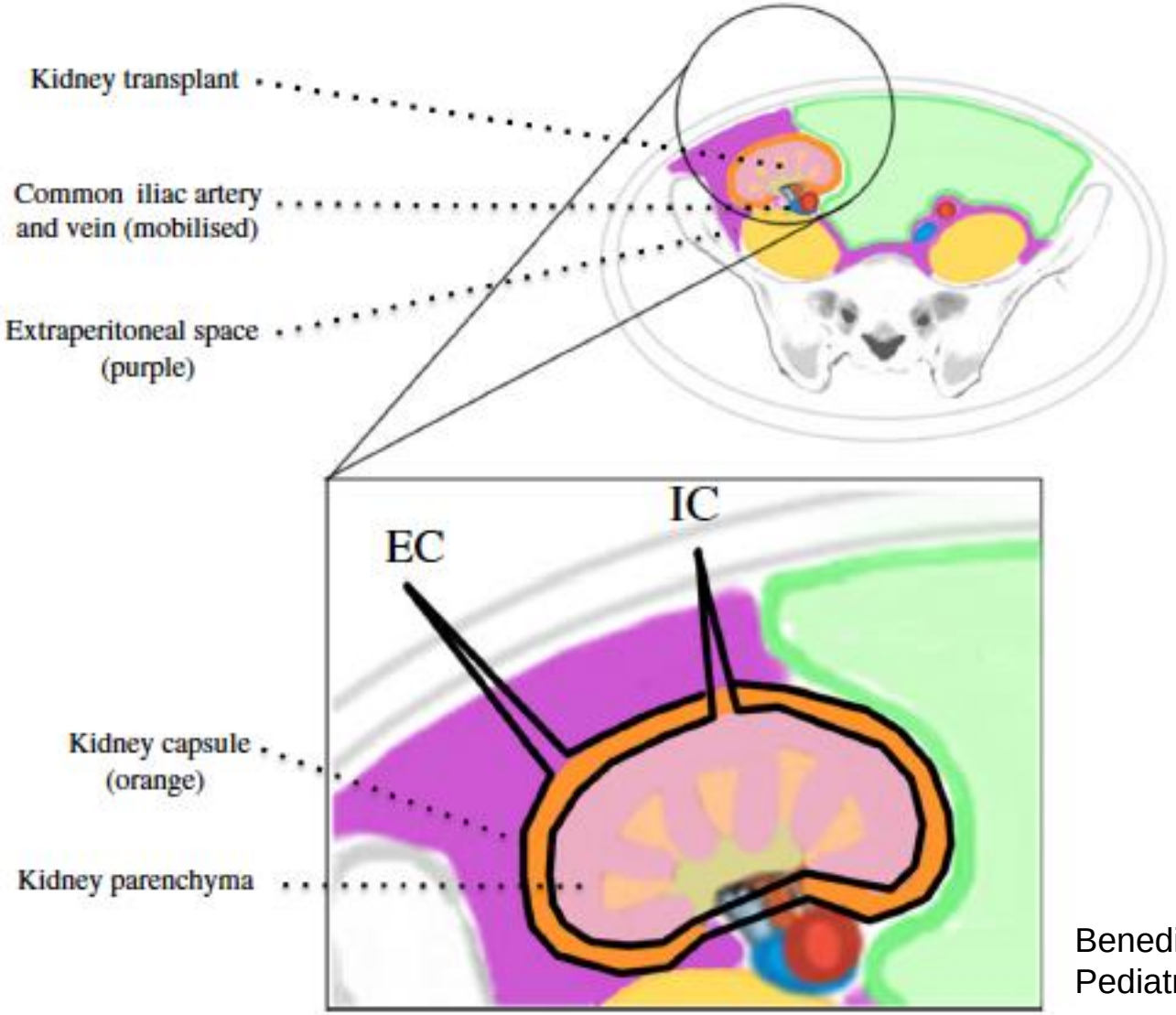
Komplikationen einer Transplantatnephrektomie (ca.25%)

Table 2. Complications after transplant nephrectomy (N=157).

Complications	
All complications	39 (25%)
Surgical complications	32 (20%)
Wound infection	14 (9%)
Post-operative bleeding and/or hematoma	22 (14%)
Iatrogenic perforation of colon	2 (1%)
Systemic complications	7 (5%)
Pneumonia	5 (3%)
Atrial fibrillation	4 (3%)
Surgical re-intervention after transplant nephrectomy	16 (10%)
Intervention of bleeding and/or debulking of hematoma	15 (10%)
Repair of colonic perforation	1 (1%)
Days between transplant nephrectomy and re-intervention (median ±SD)	4.5±14.3
Mortality within 30 days after transplant nephrectomy	5 (3%)
Some patients had more than one complication	

Alberts V. P. et al.,
Ann. Transplant., 2013: 18: 174-81

Der operative Zugang zur Transplantatnephrektomie



Benedict L. Philips,
Pediatr. Nephrol. 2018; 33: 947-955

Intrakapsuläre Nephrektomietechnik mit verminderter Blutungsneigung und Komplikationen

Eigene Beobachtung: Im UKF seit ca. 5 Jahren intrakapsuläre Nephrektomie mit wenig operativen Komplikationen; systematische Auswertung geplant

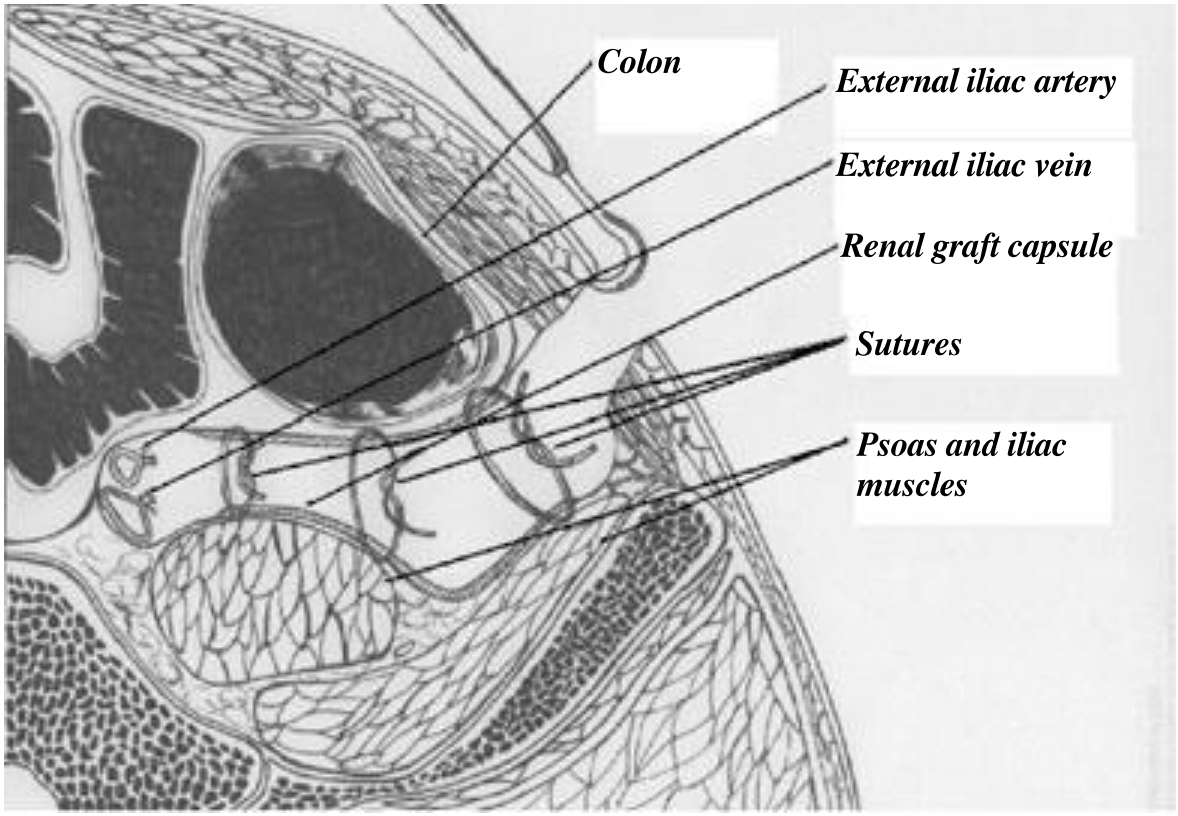


Fig. 1 The obliteration of the two faces of the renal capsule with three running sutures prevents the postoperative bleeding.

D. Ghinolfi et al., *International Journal of Urology* (2005) **12,** 522–524

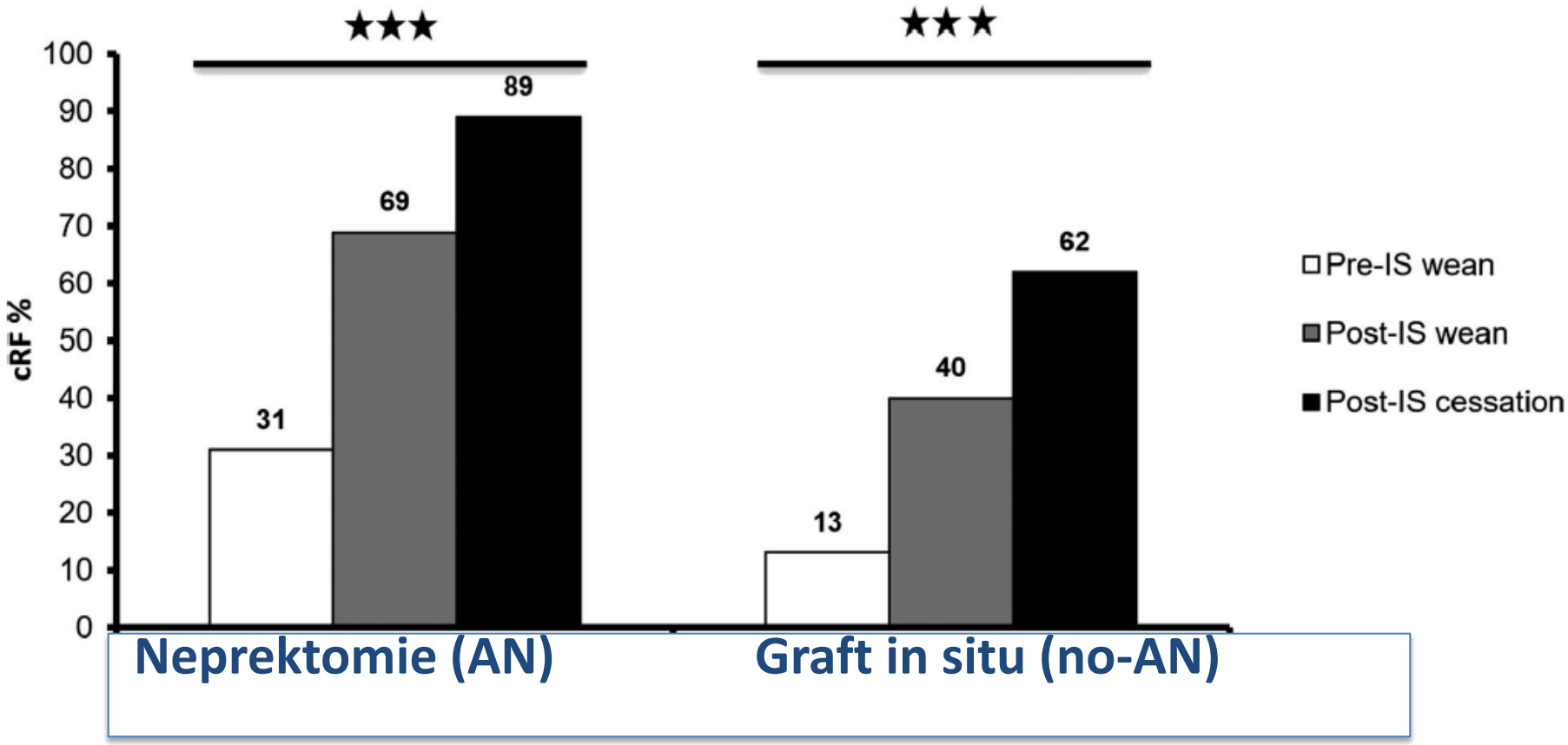
Nachteile der TX-Nephrektomie nach Transplantatversagen

- Perioperative Komplikationen, v.a. Bluttransfuionen
- Verlust der Restfunktion und Diurese
- Vermehrte HLA-Antikörperbildung nach Transplantatnephrektomie

Nach:
Ghyselen L, Naesens M, Indications, risks and impact of failed allograft nephrectomy, Transplant Rev (2018)
V.Gomez-Dos-Santos; Current Urology reports (2020),21: 4

Transplantatnephrektomie vs. Transplantat in situ

Immunsierung gemessen am Nachweis von HLA-Antikörpern im Serum
(dargestellt als cRF% = calculated reaction frequency)
vor und nach Absetzen der Immunsuppression (IS)



Nimmo et al., Transplantation Direct, 2018

Ähnliche Art, Anzahl und Stärke donorspezifischer HLA-Antikörper im Serum und im Transplantat zum Zeitpunkt der Nephrektomie

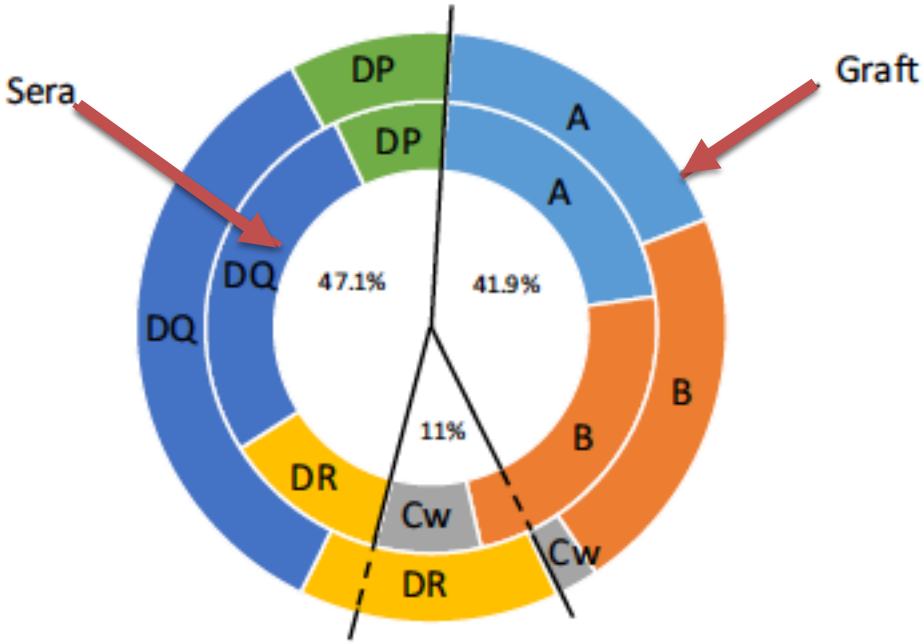
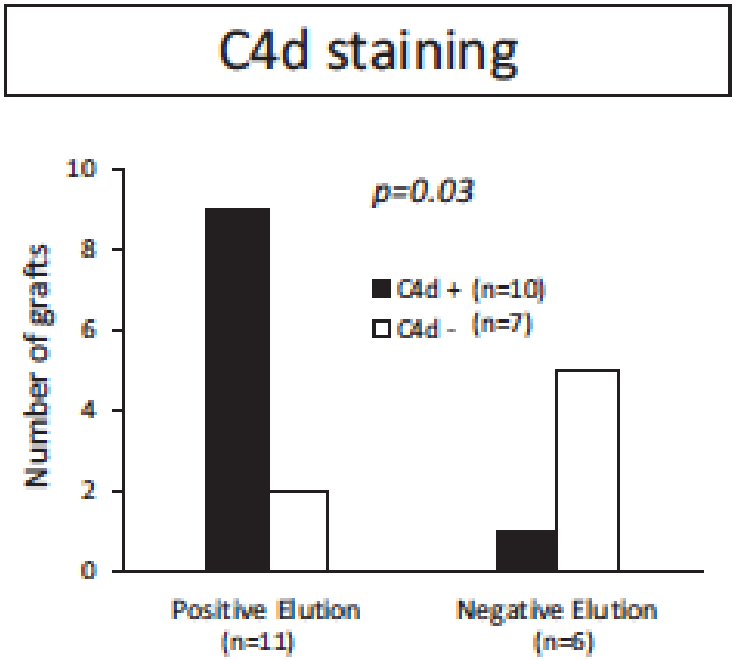


Figure 1: The distribution of anti–class I and II HLA antibodies in sera and grafts. HLA, human leukocyte antibody.



Milongo et al., Am J of Transplantation 2017;17: 420-431

Transplantatnephrektomie und HLA-AK-Bildung

- Transplantatnephrektomie steigert HLA-Antikörper im Serum (DSA), evtl. aggraviert durch notwendige Bluttransfusionen

- Reduziert damit möglicherweise die Chance zu einer erfolgreichen Retransplantation

- Ist assoziert mit schlechterem Outcome bei Retransplantation
  - Nicht einheitlich nachgewiesen in den Studien, viele Confounders;
  - kontrovers diskutiert, da DSA nach Absetzen der Immunsuppression auch ohne Transplantatnephrektomie vermehrt auftreten

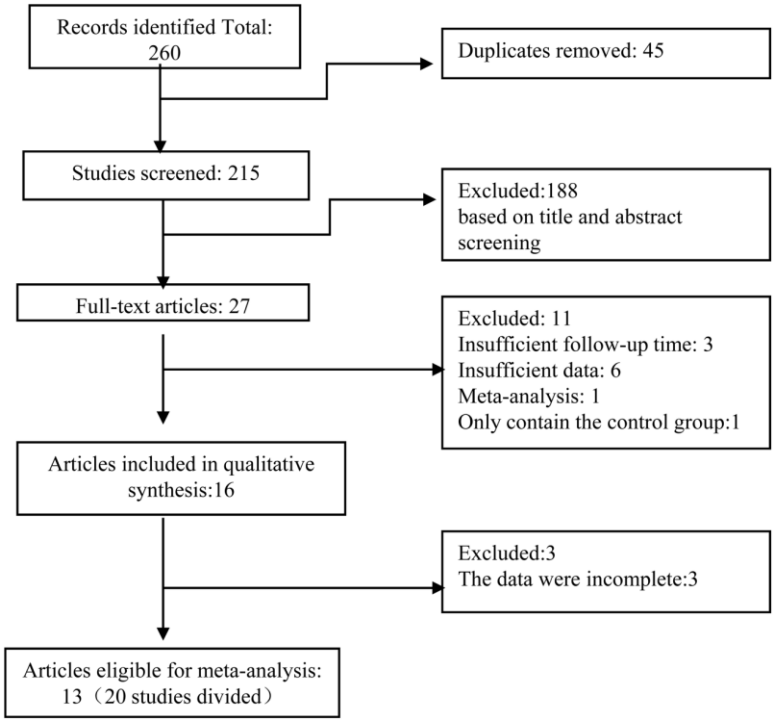
- Cave: kein abruptes Absetzen der Immunsuppression, falls zeitnah eine Lebendspende aktuell geplant ist

Transplantatnephrektomie und HLA-AK-Bildung

- Transplantatnephrektomie steigert HLA-Antikörper im Serum (DSA), evtl. aggraviert durch notwendige Bluttransfusionen
  - kontrovers diskutiert, da DSA nach Absetzen der Immunsuppression auch ohne Transplantatnephrektomie vermehrt auftreten
- Reduziert damit möglicherweise die Chance zu einer erfolgreichen Retransplantation
- Ist assoziert mit schlechterem Outcome bei Retransplantation
  - Nicht einheitlich nachgewiesen in den Studien, viele Confounders;
- Cave: kein abruptes Absetzen der Immunsuppression, falls zeitnah eine Lebendspende aktuell geplant ist

Metaanalyse zum Outcome einer Retransplantation bei vorausgegangener Transplantatnephrektomie basierend auf 13 Artikeln, die die Kriterien erfüllten

FIGURE 1 Flow diagram of studies identified and evaluated in the review in terms of intervention effects on kidney ...



J. Lin et al., Nephrol Dial Transplant (2018)33: 700-708

Metaanalyse zum Outcome einer Retransplantation bei vorausgegangener Transplantatnephrektomie (AN)

Table 2: Meta-analysis of AN vs. No-AN (AN=allograft nephrectomy)

Outcome of interest	Studies (*n*)	Patients (*n*)	OR/WMD (95% CI)	P-value	Heterogeneity P-value	I^2 (%)
1-year graft survival rate	17	1758	0.80 (0.50–1.29)	0.36	0.009	51
3-year graft survival rate	10	1030	0.48 (0.34–0.69)	0.001	0.30	16
5-year graft survival rate	16	1878	0.65 (0.44–0.97)	0.04	0.001	62
5-year patient survival rate	5	749	1.82 (1.14–2.90)	0.01	0.43	0
10-year graft survival rate	4	782	1.27 (0.70–2.31)	0.43	0.03	66
Rate of acute rejection	15	1388	1.59 (1.21–2.09)	0.0009	0.59	0
Rate of DGF	8	879	1.66 (1.20–2.30)	0.002	0.15	35
Rate of positive PRA (>10%) before retransplantation	12	1225	3.08 (2.08–4.56)	0.000	0.06	42
Serum creatinine (mg/dL)	6	671	−0.20 (−0.40–0.01)	0.06	0.002	74
Cold ischemic time (h)	7	919	1.84 (0.90–2.79)	0.0001	0.08	47
Time of hemodialysis before recent transplantation (months)	5	678	17.92 (−1.14–36.98)	0.07	0.000	94

The point estimate of the OR and WMD was considered statistically significant at the level of $P < 0.05$ if the 95% CI did not include the value one. If $I^2 < 50\%$ and $P > 0.1$, it may be considered to indicate no significant heterogeneity. WMD, weighted mean difference.

J. Lin et al., Nephrol Dial Transplant (2018)33: 700-708

Conclusions:

„We recommend allowing the failed graft to remain unless symptoms dictate the need for surgery. We also suggest donor-specific antibody dynamic monitoring and better human leukocyte antigen matching for improved long-term outcome of retransplantation."

Indikation zur Transplantatnephrektomie

mit spätem Transplantatversagen nach NTX am UKF(n=32)

• Transplantat-Intoleranzsyndrom	21/32
• Infektion	1/32
• Gefäßthrombose	2/32
• Therapierefraktäre Hypertonie	2/32
• Tumor	5/32
• Andere: Rej. unter checkpoint Inhibitoren	1/32

Alter ca. 25-75 Jahre, ca. 30% Patientinnen
2-30 Jahre nach NTX, ca. 30% $\geq$10 Jahre nach NTX

Kein Patient ist perioperativ verstorben

Eigene unveröffentlichte vorläufige Daten; Übersicht: J. Lang, B. Koch, F. Mirrouche , U. Pession, IA Hauser

Vorgehen bei Patienten mit Transplantatversagen: was sollen wir tun?

Vorschlag eines Algorithmus zur Indikation TX-Nephrektomie und zum Weaning der Immunsuppression

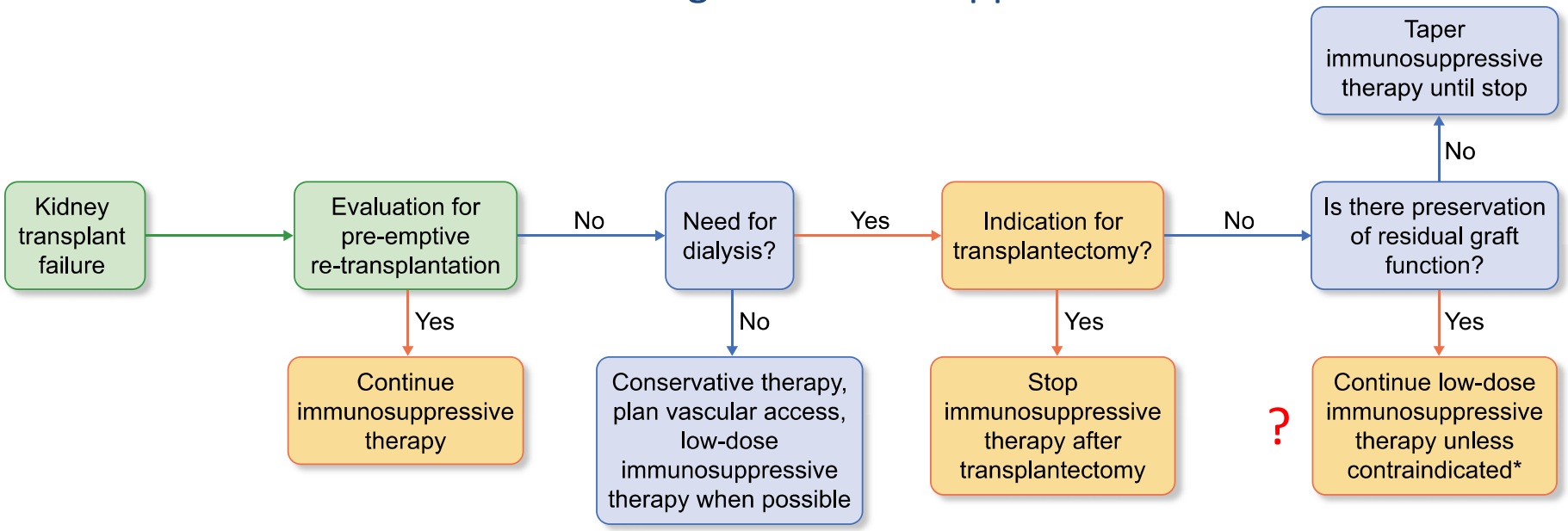


FIGURE 1: Suggested algorithm for the management of immunosuppressive therapy after kidney transplant failure.

Immunsuppressionsreduktion bei Transplantatversagen und Beginn der Dialyse, wenn TX in situ:
Absetzen von MMF, Reduktion der CNI-Dosis über 4-6 Wochen,
Langsame Reduktion der Steroiddosis über 3-6 Monate bis zum Absetzen der Steroide

Nach: M. Fiorentino et al., Clinical Kidney Journal 2021, vol.14, no1, 98 -106
Und nach Pham PT et al., World J Nephrol 2015; 4: 148-59

„Transplantatversagen, wann muss das Transplantat raus?“

- JA bei symptomatischem Patienten
  - Fieber, druckdolentes Transplantat, Hämaturie, allgemeine Schwäche
    - Inflammationszeichen, therapierefraktäre Anämie
    - Therapierefraktäre Hypertonie
    - Transplantatgefässthrombose (v.a. Venenthrombose), Blutung, akute Rejektion
    - Häufig bei frühem Transplantatverlust im ersten Jahr
    - Graftintoleranzsyndrom im LZ-Verlauf bei einem Teil der Patienten ca. 3-6 Monate nach Absetzen der Immunsuppression
- weitere Gründe:
  - Infektionen des Transplantats
  - Tumor im Transplantat
  - Platzmangel bei Retransplantation

„Transplantatversagen, wann muss das Transplantat raus?“

- obligat bei Transplantatversagen: NEIN
  - denn die Transplantatnephrektomie ist assoziiert mit
    - perioperativen Komplikationen und erhöhter Morbidität
    - Anstieg der donorspezifischen HLA-Antikörper
    - und im Mittel etwas schlechterem Outcome bei Retransplantation

- Systematische Erhebungen national /International fehlen

Danke Ihnen fürs Zuhören und

Dank an das Transplantations-Team Frankfurt UKF
(Nephrologie, Chirurgie, Immunologie...)
der TX-Ambulanz des KfH, dem TX-Büro und den
kooperierenenden Dialysezentren