

Gäller för: Transplantationscentrum

Giltig från: 2025-03-18

Innehållsansvar: Marie Felldin, (marfe13), Överläkare

Giltig till: 2027-03-18

Godkänd av: Niclas Kvarnström, (nickv1), Verksamhetschef

Vårdprogram njurtransplantation; Diagnostik och handläggning av kronisk rejektion och transplantatsvikt

Allmänt

Diagnosen kronisk rejektion baseras numera på PAD/histopatologisk analys, oftast i kombination med analys av donorspecifika antikroppar (DSA). För detaljer om uppdaterade diagnoskriterier - se artikel om Banff-kriterier. Den typ som klassificeras som kroniskt aktiv antikroppsmedierad rejektion, oftast med påvisad DSA, innebär en särskilt ökad risk för sviktande transplantatfunktion. Kronisk avstötning innebär, till skillnad från akut rejektion, oftast en mer eller mindre långsam försämring av transplantatets funktion och uppkommer då flera månader/år efter transplantationen. Det kan dock även ha ett snabbare och tidigare förlopp och ibland ses i biopsianalyserna blandformer med både akuta och kroniska inslag.

Förutom kronisk rejektion finns flera andra orsaker till kroniskt sviktande transplantatfunktion som också måste uteslutas och behandlas, såsom exempelvis; återkomst av grundsjukdom, BK-virusnefrit, läkemedelspåverkan/CNI-tox, avflödes hinder, artärstenos, diabetesnefropati, m.m.

Observera att även en långsamt försämrad njurfunktion (s.k. ”krypande kreatinin”) kan vara ett tecken på en pågående kronisk avstötning, och att man då bör bedriva diagnostik, ff.a. med DSA analys och biopsi, på vida indikationer. Även patienter med till synes stabila Kreatinin-nivåer, men med påvisad DSA, har i biopsier visat sig ha en ökad risk för s.k. subklinisk kroniskt aktiv antikroppsmedierad rejektion, med försämrad transplantatöverlevnad. Vi rekommenderar därför numera screening/analys av DSA, ev. i kombination med transplantatbiopsi, enligt riktlinjerna nedan.

Diagnostiska metoder

- **Ultraljudsundersökning av transplantatet**
Görs främst för att utesluta andra orsaker till försämrad transplantatfunktion, ex. avflödeshinder, artärstenos, AV-fistel
- **Biopsi av transplantatet**
Görs med frågeställningarna:
 - Akut eller kronisk rejektion?
 - C4d?
 - Återkomst av grundsjukdom?
 - Fibros-atrofi?
 - Läkemedelspåverkan?
 - BK-virusnefrit?
- **Analysera förekomst av Donatorspecifika antikroppar (DSA)**
Denna analys utförs stegvis eller direkt, beroende på om patienten sen tidigare har kända HLA-antikroppar eller inte:
 - 1. LabScreen Mix** är en **screening**undersökning som främst ger svar på frågan om patienter har HLA-antikroppar eller inte. Undersökningen, som är billigare och mindre resurskrävande, används som första steg för patienter utan tidigare kända HLA-antikroppar.
 - 2. Singel-antigen analys** visar specificiteten hos patientens samtliga HLA-antikroppar. Med ledning av detta, i kombination med donatorns HLA-typ, kan förekomsten av DSA analyseras. Undersökningen, som är mer kostsam och resurskrävande, används som nästa steg när LabScreen Mix är positiv eller direkt när prov från patienter med redan tidigare kända HLA-antikroppar skall undersökas.

Handläggning av olika patientgrupper

Patienter med försämrad transplantatfunktion och/eller nydebuterad proteinuri

Följande diagnostik och fortsatt handläggning rekommenderas för patienter med klart försämrad transplantatfunktion och/eller nydebuterad/stigande proteinuri – eller alb/krea-kvot>30. Det gäller även att uppmärksamma en långsamt stigande kreatinin-nivå (s.k ”krypande kreatinin”) eller minskat GFR (>3 ml/min inom ett år utan annan förklaring.

Diagnostik görs enligt ovan beskriven metodik, med ultraljud, biopsi och analys av ev. DSA, och beroende på resultaten med följande fortsatta handläggning:

- Om biopsin inte visar rejektion eller annan patologi och inga DSA påvisats, betrakta då detta den nya basnivån för P-Kreatinin/GFR. Gör inga förändringar i immunsuppressionen.

Men om kreatinin därefter fortsätter upp/GFR minskar eller ev proteinuri ökar - gör ny biopsi och screening av HLA-ak.

- Om biopsin inte visar rejektion eller annan patologi, men DSA påvisas, betraktas patienten i fortsättningen som immunologisk ”högrisk”. Ingen omedelbar ändring av immunsuppressionen rekommenderas, men försök utesluta ev. dålig följsamhet. Var mer uppmärksam på ev. ytterligare funktionsförsämring/tilltagande proteinuri och gör då ny biopsi. DSA analyseras årligen enligt riktlinjerna för ”högrisk” patienter ovan.
- Om biopsin visar kronisk rejektion ges behandling enligt riktlinjerna nedan.
- Om biopsin visar annan patologi (ex. akut rejektion, recurrence av grundsjukdom, CNI-tox, BK virusnefrit) ges behandling enligt särskilda riktlinjer för detta.

Patienter med stabil transplantatfunktion utan nydebuterad proteinuri

Som ovan nämnts kan även patienter med till synes stabila nivåer av S-Kreatinin, och utan proteinuri, ha tecken till subklinisk antikroppsmedierad rejektion. Vissa faktorer kan också öka risken för detta. Vi rekommenderar därför monitorering/screening av DSA, med ovan beskriven metodik, och därefter handläggning enligt följande riktlinjer:

- **Screeninganalys av DSA**

Patientgrupp:	Tidpunkt för screening/analys:
Immunologisk ”högrisk” - Tidigare HLA-ak och/eller DSA pre/post tx - Anamnes på tidiga/svåra rejektioner - Efter kraftig reduktion av immunsuppressionen - Misstänkt dålig följsamhet - Kombinerad njur-/pankreatrpl	6 mån, 1 år och sen årligen efter tx. Om upprepade negativa DSA utglesas kontrollerna, men återupptas om signifikant minskad immunsuppression.
Immunologisk ”lågrisk”	1, 3 och 5 år efter tx

- **Om analysen visar nyttillkommen DSA utförs biopsi.** Om denna visar kronisk rejektion, i detta fall subklinisk sådan, ges behandling enligt riktlinjerna nedan

Behandling

De kroniska rejektionerna är svårbehandlade tillstånd, men man bör alltid göra ett försök att optimera immunsuppressionen. En individuell bedömning måste då göras av varje patient, då man, förutom histopatologi/typ av rejektion, tar hänsyn till faktorer såsom; njurfunktion, ålder, övrigt hälsotillstånd, infektionsbenägenhet, följsamhet och tolerans av olika immunsuppressiva läkemedel. Det är ofta svåra överväganden och vi rekommenderar att man gärna kontaktar och diskuterar detta med Transplantationsenheten. Flera kliniska studier pågår också, där man prövar nya behandlingsalternativ vid främst kroniskt aktiv antikroppsmedierad rejektion.

Följande behandlingsriktlinjer gäller beroende på histopatologisk diagnos:

Kronisk aktiv T-cellsmedierad rejektion:

- Optimera basal immunsuppression genom dosökning och ev. tillägg av/byte till andra immunsuppressiva läkemedel (ex. steroider, everolimus?)
- Observera att det kan förekomma blandbilder med starkt inslag av akut cellulär rejektion. I dessa fall kan ytterligare behandling övervägas (se Rutin: Vårdprogram njurtransplantation; Akut rejektion)

Kronisk aktiv antikroppsmedierad rejektion:

- Optimera basal immunsuppression genom dosökning och ev. tillägg av/byte till andra immunsuppressiva läkemedel (ex. steroider, everolimus?)
- Erbjud deltagande i pågående behandlingsstudie (f.n. INTERCEPT-studien), kontakta Transplantationsenheten för mer information.

Sammanfattning

Principerna för uppföljning/screening, diagnostik och fortsatt handläggning/behandling av kronisk rejektion kan sammanfattas i ett flödesschema (fig. 1).

Fig 1. Flödesschema för uppföljning, screening, diagnostik och behandling av kronisk rejektion och transplantatsvikt efter njurtransplantation.

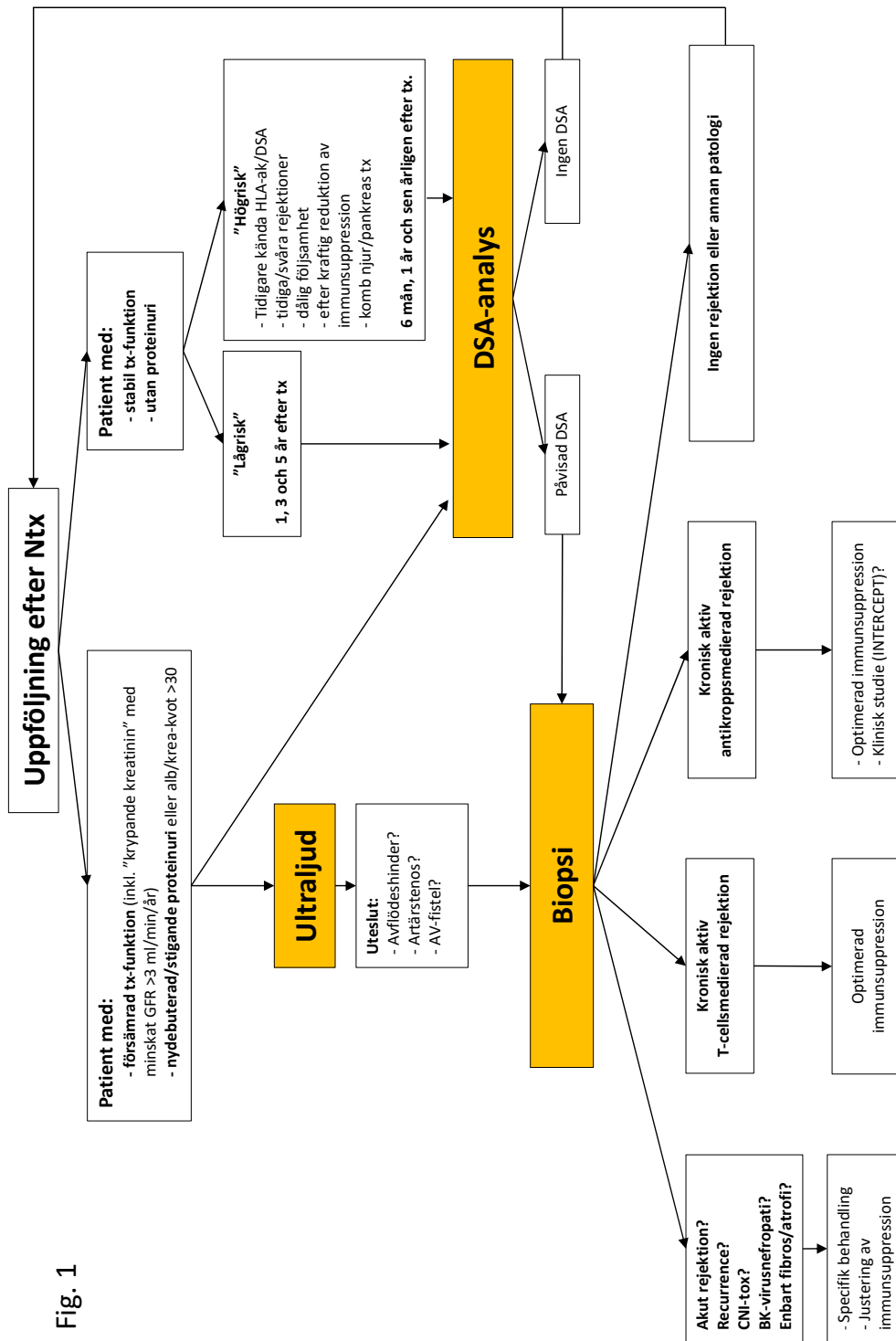


Fig. 1

Information om handlingen

Handlingstyp: Rutin

Gäller för: Transplantationscentrum

Innehållsansvar: Marie Felldin, (marfe13), Överläkare

Godkänd av: Niclas Kvarnström, (nickv1), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9805-1593997-255

Version: 4.0

Giltig från: 2025-03-18

Giltig till: 2027-03-18