



# Handreiking: Infecties na niertransplantatie, met nadruk op viraal

Versie mei 2023

*Handreiking namens het Landelijk Overleg Niertransplantatie  
Gebaseerd op KDIGO guidelines  
Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients  
Am J Transplant, 2009; 9(S3) (1)*

## **Auteur:**

Dr. A.A.E de Joode (internist-nefroloog, UMCG) in nauwe samenwerking met

- Het Landelijk Overleg Niertransplantatie (LONT)

---

*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**

Handreiking: Infecties na niertransplantatie, met nadruk op viraal

© 2023 Landelijk Overleg Niertransplantatie (LONT) van de Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV) Email: [secretariaat@transplantatievereniging.nl](mailto:secretariaat@transplantatievereniging.nl)



## Disclaimer

### ‘GRADE for practice guidelines’ (UptoDate 2021)

#### GRADE for practice guidelines

Grade of recommendation*	Clarity of risk/benefit	Quality of supporting evidence	Implications
1A Strong recommendation High quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Consistent evidence from well performed randomized, controlled trials or overwhelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1B Strong recommendation Moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Evidence from randomized, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other form. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate.	Strong recommendation, likely to apply to most patients
1C Strong recommendation Low quality evidence	Benefits appear to outweigh risk and burdens, or vice versa	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomized, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.	Relatively strong recommendation; might change when higher quality evidence becomes available
2A Weak recommendation High quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens	Consistent evidence from well performed randomized, controlled trials or overwhelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients or societal values
2B Weak recommendation Moderate quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens, some uncertainty in the estimates of benefits, risks and burdens	Evidence from randomized, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other form. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate.	Weak recommendation, alternative approaches likely to be better for some patients under some circumstances
2C Weak recommendation Low quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burdens; benefits may be closely balanced with risks and burdens	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomized, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.	Very weak recommendation; other alternatives may be equally reasonable

\* GRADE can be implemented with either three or four levels of quality of evidence. UpToDate implements three levels and uses numbers and letters to represent strength of recommendation and quality of evidence respectively.

Graphic 90325 Version 2.0

Dit document is gebaseerd op een verzameling van beschikbare literatuur, bijgewerkt tot najaar 2021. Daarnaast werd gebruik gemaakt van reeds bestaande lokale handleidingen, behandelvoorkeuren en expert opinion vanuit de verschillende transplantatiecentra. Het is daarmee een poging om te komen tot een grote gemene deler, die vooral dient als een eerste naslagwerk met beknopte informatie over de meest voorkomende infecties na niertransplantatie met overweging en suggestie voor behandeling. Vanwege het ontbreken van randomised controlled trials en internationale richtlijnen is de handreiking, volgens bovenstaande GRADE-methode, geschreven met gebruikmaking van artikelen van level 2B/2C; met nadruk moet gesteld worden dat alternatieve behandelwijzen en keuzes mogelijk zijn.

De meeste transplantatie programma’s binnen het LONT gebruiken een triple immuunsuppressief onderhoudsregime, gebaseerd op tacrolimus, mycofenolaat mofetil en prednisolon. In zowel inductiebehandeling, afbouwschema en onderhoudsregime bestaan uiteraard regionale verschillen van kleinere of grotere omvang. Daarnaast ontstaan gedurende behandeling variaties in immuunsuppressie per individuele patiënt, mede afhankelijk van de op dat moment beschikbare middelen en/of bestaande protocollen in lokale situaties. Dit maakt dat steeds de unieke situatie in ogenschouw genomen moet worden en deze handreiking dus niet als leidend beschouwd moet worden.

Verdere aanpassingen kunnen uiteraard te zijner tijd gewenst zijn op geleide van nieuwe richtlijnen of nadere onderbouwing vanuit de wetenschappelijke literatuur.



## Inhoudsopgave

1. Inleiding	p 5
2. Cytomegalovirus (CMV)	p 7
2.1 Diagnose	p 7
2.2 Profylaxe	p 7
2.3 Monitoren	p 7
2.4 Behandeling	p 7
2.5 Milde ziekte zonder orgaanbetrokkenheid	p 8
2.6 CMV ziekte met orgaanbetrokkenheid	p 8
2.7 Referenties	p 8
2.8 Achtergrond	p 9
3. Epstein Barr virus (EBV)	p 10
3.1 Diagnose	p 10
3.2 Profylaxe	p 10
3.3 Behandeling	p 10
3.4 Referenties	p 10
3.5 Achtergrond	p 11
4. Polyomavirussen – BK-virus	p 12
4.1 Diagnose	p 12
4.2 Monitoren	p 12
4B. Polyomavirussen – JC-virus	p 12
4.4 Referenties	p 12
4.5 Achtergrond	p 13
5. Herpes simplex virus type 1 en 2 (HSV1/HSV2)	p 14
5.1 Diagnose	p 14
5.2 Behandeling	p 14
5.3 Referenties	p 14
5.4 Achtergrond	p 14
6. Varicella zoster virus (VZV)	p 15
6.1 Diagnose	p 15
6.2 Profylaxe	p 15
6.3 Behandeling	p 15
6.4 Referenties	p 15
6.5 Achtergrond	p 16
7. Influenza	p 17
7.1 Diagnose	p 17
7.2 Profylaxe	p 17
7.3 Behandeling	p 17
7.4 Referenties	p 17
7.5 Achtergrond	p 17
8. Hepatitis E virus (HEV)	p 18
8.1 Diagnose	p 18
8.2 Profylaxe	p 18
8.3 Behandeling	p 18
8.4 Monitoring na start ribavirine	p 18
8.5 Resistentiebepaling	p 18
8.6 Referentie	p 18



8.7 Achtergrond	p 19
9. Hepatitis HBB/HCV	p 20
9.1 Diagnose	p 20
9.2 Profylaxe	p 20
9.3 Monitoren	p 20
9.4 Behandeling	p 20
9.5 Referenties	p 20
9.6 Achtergrond	p 21
10. overige infecties (HIV/TBC/Candida, algemene opmerkingen)	p 22
10.1 Humaan immunodeficiency virus/HIV	p 22
10.2 Tuberculose/TBC	p 22
10.3 Candida	p 22
10.4 Referenties	p 22
11. Pneumocystis jirovecci (PJP/PCP)	p 24
11.1 Diagnose	p 24
11.2 Profylaxe	p 24
11.3 Behandeling PJP-pneumonie	p 24
11.4 Referenties	p 24
11.5 Achtergrond	p 24
12. Urineweginfecties na niertransplantatie	p 25
12.1 Achtergrond	p 25
12.2 Asymptomatische bacteriurie	p 25
12.3 Interventie urinewegen	p 25
12.4 Advies	p 25
12.5 Recidiverende urineweginfecties	p 26
12.6 Referenties	p 26
13. Transplantatie-patient op de intensive care	p 28
13.1 Referenties	p 28
14. Sars-CoV-2/COVID-19	p 29
14.1 Diagnose	p 29
14.2 Profylaxe	p 29
14.3 Behandeling	p 29



## 1. Inleiding

Patiënten met nierinsufficiëntie staan bloot aan diverse medische problemen; een verhoogd risico op infecties is daar een van. Na een niertransplantatie leveren technische problemen rondom de chirurgische interventie, waaronder seroom, urinoom en in situ kunstmateriaal, extra infectie foci op maar vooral leidt het gebruik van immuunsuppressieve middelen tot een groter infectierisico.

Virale infecties na transplantatie ontstaan veelal als reactivatie van pre-existent latent aanwezige virussen, soms vanuit donororigine; het al dan niet reacteren wordt bepaald door de aard van het virus, het betrokken orgaan en de immuunrespons. De immuunrespons wordt o.a bepaald door de keuze van immuunsuppressie, waarvan intensiteit en keuze in de tijd wisselt. Meest gebruikte bij inductie-behandeling is ATG of IL2-receptorblokker, gecombineerd met maintenance triple therapie tacrolimus/MMF/prednisolon. Deze laatste worden in de eerste 3-12 maanden na transplantatie stapsgewijs afgebouwd, op geleide van beoogde spiegels afhankelijk van het getransplanteerde orgaan. Dit stapsgewijs afbouwen leidt over het algemeen tot een bepaald patroon in infectierisico en is niet zonder meer te generaliseren naar andere immuunsuppressieve regimes. Het overall infectierisico bestaat dan ook uit een optelsom van individuele patiënt-gebonden factoren, de lokale situatie van het getransplanteerde orgaan, het specifieke micro-organisme en de intensiteit van de immuunsuppressie (1-3).

Grofweg echter kan men het risico op infecties na transplantatie in drie fases onderscheiden: de eerste maand, maand 1-6 en de periode nadien(2-5).

**In de eerste maand na transplantatie** is weliswaar het risico op postoperatieve infecties door in situ zijnde kunstmaterialen (drains, centraal veneuze catheter, blaascatheter, dubbel J) ten opzichte van algemene chirurgische populaties verhoogd, maar is het soort optredende infecties in meer dan 90% van de gevallen gelijk aan infecties in chirurgische patiënten zonder immuunsuppressie. Eventuele chirurgische re-interventies bij complicaties zoals urinoom dragen uiteraard bij aan hoger infectierisico, maar infecties zijn zelden afkomstig van het donororgaan en nauwelijks gerelateerd aan de immuunsuppressieve middelen.

Uitzondering op bovenstaande is de weinig voorkomende candidemie van donor origine; bij verdenking hierop bestaat een hoger risico op chirurgische complicaties zoals mycotisch aneurysma of ruptuur van de vaatanastomose (2). Als in deze eerste periode toch infecties optreden met atypische pathogenen, moet vaak de oorzaak gezocht worden in pre-transplantatie aanwezige factoren met immuunmodulerende invloed, zoals pre-existent gebruik van immuunsuppressie of reeds eerder bestaande (latente) infectie (CMV, EBV, HIV). Zo nodig zal analyse daarnaar ingezet moeten worden.

**In maand 1-6** wordt immuunsuppressie over het algemeen geleidelijk stapsgewijs afgebouwd van ruimere doseringen tot voor de termijn beoogde onderhoud. In deze maanden dient men bedacht te zijn op opportunistische infecties, met name in aanwezigheid van eventueel latent aanwezige (immuunmodulerende) virussen naast de meer seizoensgebonden RSV, influenza en andere luchtweg- of darm-pathogenen.

Infecties uit de eerste maand kunnen recidiveren of refractair aanwezig blijven onder voortzetten van immuunsuppressie; er wordt aangenomen dat steroïden hierin een belangrijke rol hebben.



Atypische verwekkers als *Nocardia*, *Listeria*, *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*, *Cryptococci*, maar ook *Strongyloides* (na tropen verleden) en *Toxoplasma* komen ondanks profylaxe nog geregeld voor. Specifiek microbiologisch onderzoek is vaak noodzakelijk, waardoor bij klinische verdenking de kweek-aanvraag bij voorkeur gepaard gaat met specifieke details (termijn na transplantatie, immuunsuppressie, profylaxe). Voor diagnostiek en behandeling van deze specifieke atypische micro-organismen wordt verwezen naar de betreffende SWAB-richtlijnen.

**Na 6 maanden** neemt het infectie-risico over het algemeen af vanwege de lagere dosering onderhouds-immuunsuppressie. In de groep waarbij de transplantatie een ongecompliceerd beloop kent, voeren influenza, luchtweg en urineweginfecties de boventoon (2-4).

Ongeveer 10 % van de posttransplantatie-patiënten is vanwege uiteenlopende problemen ingesteld op hogere doseringen onderhoudstherapie bijvoorbeeld na uitgebreide anti-rejectie therapie. Hierdoor is deze groep onderhevig aan een hoger risico op met name virale infecties, maar is deze ook het meest at risk om opportunistische infecties te ontwikkelen met zeldzamere pathogenen waaronder ook bovengenoemde schimmels en gisten.

De optimale strategie voor infectie na transplantatie is uiteraard preventie. Ontvanger en zo mogelijk de donor worden in de pre-transplantatie periode uitvoerig gescreend om risicofactoren voor infectie te determineren en zo mogelijk te elimineren. Daarvoor wordt verwezen naar de LONT richtlijn: "[Pretransplantatie screening potentiële ontvanger niertransplantatie.](#)" ([Richtlijn vaccinatie pre-niertransplantatie \(4-3-2022\) 0.pdf \(transplantatievereniging.nl\)](#))

Voorts gelden in deze periode vaccinatie-adviezen ter voorkomen van infecties en risico-reductie: daarvoor wordt verwezen naar de LONT richtlijn "[Vaccinatie pre-niertransplantatie](#)".

Ondanks deze zorgvuldige screening en geadviseerde vaccinaties, komt een aantal infecties veelvuldig voor bij niertransplantatiepatiënten. Om deze infecties tijdig te onderkennen, voldoende te behandelen en zo mogelijk (re-)infectie te voorkomen, is deze handreiking opgesteld.

In de handreiking wordt nauwelijks tot geen uitspraak gedaan over therapie-keuze noch doseringsadviezen. Hiervoor wordt verwezen naar algemene richtlijnen (o.a SWAB richtlijnen), lokale antibiotica-protocollen en naslagwerken als o.a Renal Drug Handbook 5ed, 2020 .

#### Referenties

1. Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant, 2009; 9(S3); S44-58
2. Long-Term Infectious Complications after Kidney Transplantation. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 4: Epub.
3. Characterizing the landscape and impact following kidney transplantation. Jackson KR, Motter JD, Bae S et al. Am J Transplantation, 2021(1); 198-207.
4. Infections in solid-organ transplant recipients. Patel R and Paya CV. Clinical Microbiology Reviews, 1997, 86-124
5. Infection in Organ-transplant recipients. Fishman JA, Rubin RH. NEJM, 1998; 24, 1741-1751



## 2. Cytomegalovirus (CMV)

### 2.1 Diagnose

(2,3,6-10)

- \* CMV-PCR op volbloed of plasma
- \* CMV-PCR of pathologisch onderzoek op biopt

### 2.2 Profylaxe

(2,3,5-7, 11), grade 2B

- \* D-/R- behoeft geen profylaxe.
- \* D-/R+ en D+/R+ kan gekozen worden voor profylaxe gedurende 3 maanden.
- \* D+/R- tenminste 6 maanden.
- \* valganciclovir per os is eerste keuze, overweeg monitoren valganciclovir spiegels in geval van DGF. (Noot1)
- \* na behandeling met anti-T-cel therapie (inductie en anti-rejectie als ATG/alemtuzumab) wordt profylaxe gestart/hervat voor een periode van 3-6 maanden; voorts kan overwogen worden profylaxe te geven onder monitoring van T-cellen (totaal aantal lymfocyten, CD4+ cellen), waarbij de afkapwaarden voor discontinueren van profylaxe nog onderwerp van onderzoek is (indien T-cellen > 200-250x10<sup>6</sup>.)

### 2.3 Monitoren

(3,5,8), grade 2B/2C

(ivm tot op heden nog onvoldoende kosten-baten analyse is onderstaande ter overweging)

- \* D+/R- vanwege hoog risico op resistentie ontwikkelen (ondanks of juist onder profylaxe) te overwegen start monitoren 4-6 weken na transplantatie of einde van termijn profylaxe, voorstel gedurende half jaar 1x/4-6 wkn, frequentie wordt over het algemeen aangepast aan frequentie van poli-bezoeken
- \* D+/R+ en D-/R+ start monitoren 4-6 weken na transplantatie of eind van profylaxe, voorstel gedurende half jaar 1x/4-6 wkn, frequentie wordt over het algemeen aangepast aan frequentie van poli-bezoeken
- \* D-/R- geen standaard monitoring, slechts op indicatie en/of na behandeling
- \* indien binnen 6 maanden monitoren geen CMV-infectie is opgetreden, is de kans dat dit nog gaat gebeuren erg klein en kan de monitoring gestaakt worden.
- \* herstart profylaxe en monitoren volgens eerder schema na anti-T-cel therapie

### 2.4 Behandeling

(2,3,7, 11,12), grade 2B/C

- \* in het geval van asymptomatische reactivatie: er kan gekozen worden voor verminderen immuunsuppressie, in eerste instantie halveren tot staken MMF of verminderen steroïden op geleide van virale respons; bij uitblijven respons of stijgen CMV-load start behandeling met orale antivirale middelen.
- \* primo infectie: verminder immuunsuppressie, in eerste instantie halveren tot staken MMF, minimaliseren steroïden en verminderen CNI tot streefspiegel op ondergrens van normaal EN start antivirale behandeling.
- \* onder gebruik van CMV-profylaxe neemt het risico op resistentie toe. Bij uitblijvend respons moet resistentie overwogen worden en dient evt overlegd te worden met viroloog tbv analyse naar mutaties. (Noot2)



## 2.5 Milde ziekte zonder orgaanbetrokkenheid

Start met orale antivirale therapie (valganciclovir is effectief voor milde CMV-ziekte; bij uitblijven respons, intolerantie orale middelen of aanwijzingen voor slechte gastro-intestinale resorptie kan gekozen worden voor ganciclovir intraveneus.

Persisterende viremie bij einde behandeling is geassocieerd met groter recidief-risico; er kan voor gekozen worden de behandeling voort te zetten tot seroconversie in het geval van primo CMV en CMV-PCR tweemaal achtereenvolgens <100 copies/ml met tenminste 1 week tussenliggende duur (dwz tenminste twee weken voortbehandelen -opinion based) .

Aanhoudend low grade CMV-viremie onder behandeling komt in sommige gevallen langdurig voor; in dat geval kan overwogen worden om de valganciclovir te staken en over te gaan op de pre-emptieve strategie met monitoren van kliniek en evt de CMV-load elke 2-3 weken. Bij evidente seroconversie en aanhoudend onmeetbare viral load kan desgewenst de oorspronkelijke immuunsuppressieve behandeling stapsgewijs hervat worden.

## 2.6 CMV ziekte met orgaanbetrokkenheid:

Bij orgaanbetrokkenheid zoals colitis moet overwogen worden of het snel op spiegel brengen middels ganciclovir i.v. de voorkeur heeft, waarbij bloedbeeld gecontroleerd moeten worden ivm beenmerg-depressie als belangrijkste bijwerking. Op basis van dalspiegel op dag 2 kan doordosering worden bepaald/aangepast tot klinische verbetering en daling CMV-load, met uitbehandeling middels orale middelen.

*Noot 1:* Therapeutic drug monitoring (TDM) kan, indien lokaal mogelijk, overwogen worden om doorbraakinfecties en resistentie-ontwikkeling onder gebruik van profylaxe resp behandeling tegen te gaan (profylaxe resp behandeling-target: dalspiegel 1-2 en 2-4 mg/L ). TDM kan tevens van aanvullende waarde zijn bij veranderende nierfunctie in aansluiting op een recente transplantatie (8).

*Noot 2:* In geval van aangetoonde resistentie wordt behandeling middels foscarnet of cidovofir geadviseerd; sinds maart 2023 is tevens maribavir (beschikbaar voor zowel refractaire ziekte en resistentie) in een dosering van 2x daags 400 mg. (12A)

Megalotect (CMV-specifiek IgG) kan als alternatief worden toegepast (opinion-based) Voor foscarnet is belangrijkste bijwerking achteruitgang nierfunctie en elektrolytstoornissen (hypoMg, -K en -Ca) waardoor tijdens behandeling voldoende hydratatie en standaard suppletie kalium en magnesium wordt geadviseerd.

## 2.7 Referenties

6. Cytomegalovirus infection after organ transplantation. Paya C, Razonable R.

Transplant infections, 2nd ed. Lippincott.

7. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients- guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplantation, 2019; 33: e13512

8. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid organ transplants: a systematic review of randomized controlled trials. Hodson EM, Jones CA, Webster AC et al. The Lancet, 2005, 365 (9477): 2105-2115.

9. Therapeutic Drug Monitoring of Ganciclovir: where are we? Mårtson AG, Edwina A, Kim HY et al. Ther Drug Monit, 2022, 44(1): 138-147.

10. Antiviral resistant CMV infections in SOT in the Netherlands. E. van Leer-Buter, de Voogd DWK, Blokzijl H et al. J. Antimicrob Chemother 2019; 74(8); 2370-76.

11. Absolute lymphocyte count: a predictor of recurrent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Clin Inf Dis. 2018; 67(9): 1395-1402.





12. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A et al. Am J Transplant. 2015 Oct;15(10):2655-64. doi: 10.1111/ajt.13327. Epub 2015 May 18.

12.A. Maribavir for refractory Cytomegalovirus Infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. Avery R.K, Alain S, Alexander B.D et al. Clin Inf Dis. 2022 sept;75(4):690-701

## 2.8 Achtergrond

Cytomegalovirus, CMV, behoort tot de herpesvirussen (HHV5) en heeft een geschatte incidentie van 8-32% in de niertransplantatie-populatie (3,6). Bij circa 60-70% van de bevolking is het virus latent aanwezig, maar het kan tevens overgedragen worden via een getransplanteerd orgaan of geïnfecteerde bloedproducten. Actieve infectie kwam voorheen het meest voor tussen 1-3 maanden na transplantatie, echter het gebruik van standaard CMV-profylaxe heeft het optreden naar later in het eerste jaar na transplantatie doen verschuiven (2,3,6-8).

CMV-ziekte wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van klinisch passende symptomen en positieve CMV diagnostiek, inmiddels vrijwel overal d.m.v. CMV-PCR. Deze symptomen kunnen variëren van aspecifiek, met malaise en koorts, tot passend bij weefselinvasie zoals hepatitis, colitis en pneumonitis. Er is een verhoogd risico op CMV-gerelateerde ziekte bij gebruik van immuunsuppressie, met een aanzienlijke morbiditeit en tevens mortaliteit (2,3). Seronegativiteit wordt gedefinieerd als CMV IgM en IgG negativiteit, terwijl seropositiviteit wordt gedefinieerd als IgG positief; de aanwezigheid van passieve antistoffen verkregen door bijvoorbeeld plasmaferese met plasma of behandeling middels IVIG kan, hoewel weinig frequent, vals positieve uitslagen verklaren (3,6,7).

Het risico op CMV-infectie is afhankelijk van de donor/ontvanger-combinatie, waarbij de CMV positieve ontvangers risico lopen op CMV-reïnfectie of reactivatie, maar de D+/R-combinatie het grootste risico heeft op een primo CMV-infectie en gerelateerde ziekte tot 50% (2,3). Profylaxe met valganciclovir oraal levert in deze hoog risicogroep een risicoreductie op van 60% (5).

Het risico op CMV-ziekte bij D-/R- combinatie is <5 % (6,7).

Voorheen was surveillance van viral load in combinatie met pre-emptieve behandeling een veelvoorkomende strategie om het risico op CMV-ziekte te voorkomen. Inmiddels is echter duidelijk dat profylaxe met valganciclovir niet alleen het risico op CMV verkleint, maar tevens gepaard gaat met lagere incidentie van acute resectie en overall mortaliteit. De surveillance en pre-emptieve strategie wordt dan ook afgeraden in geval van inductie en gebruik van triple immuunsuppressie (1,5-7).



## 3. Epstein-Barr virus (EBV)

### 3.1 Diagnose

\*EBV-PCR (voorkeur in plasma, alternatief volbloed)

### 3.2 Profylaxe

(13,14, 16-20), 2C

\* alleen aanbevolen voor EBV-seronegatieve patiënten, met name voor D+/R- combinatie.

\* tijdstip van monitoren is arbitrair, suggestie elke 4-6 weken gedurende het eerste half jaar na transplantatie én na significante uitbreiding immuunsuppressie en/of anti-T-cel therapie

### 3.3 Behandeling

(13-15,18)2B

\* Indien EBV-PCR bij herhaling positief is of significant stijgt ( $> 1$  log) in plasma, is het raadzaam om de immuunsuppressie te verminderen, voorkeur in eerste instantie halveren/staken MMF, minimaliseren van steroïden, gevolgd door verminderen CNI streefspiegel tot ondergrens van normaal (13,14).

\* pre-emptieve antivirale therapie middels aciclovir of ganciclovir bij stijgende EBV-load is niet effectief (20).

\* bij stijging van de virale load, met herhaaldelijk  $> 1000$  copies/ml in plasma, LDH-stijging en/of passend anamnese en lichamelijk onderzoek dient laagdrempelig onderzoek naar PTLD verricht te worden en o.a. PET-scan overwogen te worden. Een pre-emptieve gift rituximab kan worden overwogen (zie noot 2).

*Noot 1:* EBV-positieve PTLD heeft in observationele studies een mortaliteit tot 50%

Ongeveer 3/4 van de patiënten met snel stijgende EBV-load (polyclonale fase) lijkt te responderen op reductie van de immuunsuppressie waardoor de kansen op progressie tot PTLD afnemen (17,18).

De kans op respons is kleiner bij optreden PTLD langer dan 1 jaar na transplantatie en bij bewezen EBV-negatief lymfoom (16,17).

*Noot 2:* Stijging van EBV-load lijkt meer gecorreleerd met PTLD dan EBV-load alleen. In enkele centra wordt om die reden bij snelle replicatie (logstijging,  $> 1000$  copies/ml) reeds pre-emptief gestart met rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> onder controle van EBV-DNA 2x per week, uiteraard in combinatie met vermindering van immuunsuppressie (20).

### 3.4 Referenties

13. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.1. Cancer risk after renal transplantation. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): prevention and treatment. EBPG Expert Group, NDT 2002, 17(4): 31-3, 35-6

14. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in adults. Dierickx D, Habermann T.M, NEJM2018, 378(6), 549-562.

15. Epstein-Barr virus related post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. San-Juan R, Caillard S, Moulin B et al. Clin Microbiol Infect 2014; 20(7): 109-118..

16. Subclinical Epstein-Barr virus viremia among adult renal transplant recipients: incidence and consequences. Bamoulid J, Courivaud C, Coaquette A et al. Am J Transplant. 2013 Mar;13(3):656-62. doi: 10.1111/ajt.12009. Epub 2013 Jan 17.

17. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR et al. Am J Transplant. 2011; 11(2): 336-347.



18. Post-transplant lymfoproliferative disorders. Singavi AK, Harrington AM, Fenske TS. *Cancer Treat Res* 2015; 165: 305-27.
19. Epstein-Barr virus and posttransplant lymfoproliferative disorder in solid organ transplantation. Allen UD, Preiksaitis JK, AST Infectious Diseases Community of Practice. *Am J Transplant* 2013; 13(S4): 107-20.
20. Adapted treatment of Epstein-Barr virus infection to prevent posttransplant lymfoproliferative disorder after heart transplantation. Choquet S, Varnous S, Deback C et al. *Am J. Transplant* 2014; 14(4): 857-66.

### 3.5 Achtergrond

Epstein Barr-virus, EBV, behoort tot de herpesvirussen (HHV4); bijna 90% van de bevolking heeft een EBV-infectie doorgemaakt voor de volwassen leeftijd en heeft dan ook antistoffen (3,14).

Symptomatologie ontstaat vrijwel alleen bij primo-infectie en zal in het geval van EBV negatieve ontvangers meestal veroorzaakt zijn door virusreactivatie vanuit donor-origine (2).

EBV-gerelateerde ziekte wordt gedefinieerd als passende klinische symptomen bij positieve EBV-PCR in volbloed, maar specifiek in plasma (13-15). Deze symptomen kunnen variëren van specifiek met malaise en koorts tot evidente orgaanbetrokkenheid en het ontwikkelen van posttransplantatie-lymfoproliferatieve ziekte (PTLD) met bij volwassenen een incidentie 1-3 % na niertransplantatie (3,13,14). EBV-seronegatieve patiënten hebben een 10-50x hoger risico op het ontwikkelen van EBV-gerelateerde ziekte dan EBV-positieve patiënten, inclusief PTLD (16,17). Het risico op een primo-EBV infectie is het grootst 1-6 maanden posttransplantatie; een 'vroeg PTLD' ontwikkelt zich meestal in eerste 2 jaar (80%) met tweede incidentie-piek ('late' PTLD) 7-10 jaar na niertransplantatie (14-17). Voorkeurslocatie in eerste periode meestal het transplantaat voor de +/- combinatie, nadien CZS en gastro-intestinaal (14,15). Risicofactoren voor vroege-PTLD zijn primo-infectie en uitgebreid en hoog gedoseerd immuunsuppressie, voor late PTLD zijn de risicofactoren veel minder goed gedefinieerd, maar hogere leeftijd (> 60 jr) en mate van onderhouds-immuunsuppressie worden als belangrijkste factoren verondersteld.

## 4. Polyomavirussen – BK-virus

### 4.1 Diagnose

(21-24)

\* BK-PCR op plasma

\* BK-nefropathie via nier-biopsie en positieve SV-40 kleuring; cave vals-negatief in 10-30% (21)

### 4.2 Monitoren

(21-24), grade 2B/C.

Er zijn aanwijzingen dat BK nefropathie kan worden voorkomen als BK viremie tijdig wordt gedetecteerd, echter er is geen bewijs voor frequentie hiervan.

\* advies het eerste jaar na transplantatie standaard te screenen op BKV, voorstel is 6 en 12 weken na transplantatie, 6 mnd en 1 jaar. Op indicatie, zoals bij een positieve BKV load eventueel vaker.

\* Bij verdenking op BK-nefropathie, met name bij achteruitgang nierfunctie in combinatie met significante/stijgende BK-load, wordt een nierbiopt aanbevolen met specifieke aanvraag op SV40 kleuring (in acht nemen vals negatieve uitslag 10-30%).

### 4.3 Behandeling

(21-27), grade 2B/C

\* BK-PCR bij herhaling toenemend of hoger dan 4 log copies/ml, advies immuunsuppressie te minderen, voorkeur halveren tot staken van MMF.

\* Bij stijging BK-load of uitblijven van respons steroïden verminderen en overwegen stapsgewijs de CNI tot ondergrens van targetrange te reduceren afhankelijk van beloop serologische respons.

\* histologisch aangetoonde BK-nefropathie, reduceren CNI tot ondergrens van normale target-range. NB hoog-risico transplantatie, met voorkeur voortzetten triple therapie, kan als eerste stap in plaats van reductie van immuunsuppressie een switch van MMF naar mTorinhibitoren overwogen worden.

*Noot 1:* KDIGO guidelines stellen dat BK-screening tot 5 jaar na transplantatie 3-maandelijks kan worden voortgezet, evenals screening na uitbreiding immuunsuppressie of anti-rejectie therapie (1). Ons inziens is hiervoor te weinig bewijs en kan tot BK-PCR bepaling besloten worden op indicatie.

*Noot 2:* Screening van urine op BK of decoy-cellen wordt afgeraden (1, 21,23,24).

## 4B. Polyomavirussen – JC-virus

Het JC-polyomavirus wordt geassocieerd met progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML), slechts in casuïstiek ook met nefropathie(21). Klassieke uiting is een beeld van progressieve multifocale witte stof afwijkingen, maar ook enkelvoudige laesies en milde neurologische symptomen worden beschreven. Bij onverklaarde neurologische verschijnselen dient derhalve aan JC-virus gedacht te worden. Gouden standaard is een hersenbiopt; MRI cerebrum kan een beeld vormen van uitgebreidheid van de cerebrale laesies. Vanwege lage incidentie kan geen algemeen advies over aanpassing immuunsuppressie gegeven worden (21, 27, 28).

### 4.4 Referenties

21. BK-polyomavirus: clinical aspects, Immune regulation and Emerging therapies. Clin Microbio Rev 2017; 30(2): 503-528



22. European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation. Hirsch HH, Babel N, Comoli P. Clin Microbiol and Inf 2014, 20(7): 74-88.
23. The human polyomavirus Bk (BKPyV): virological background and clinical implications. APMIS 2013; 121: 728-745.
24. Polyomavirus associated nephropathy in renal transplantation; interdisciplinary analyses and recommendations. Hirsch HH, Brennan DC Drachenberg Cb et al. Transplantation 2005; 79: 1277-1286.
25. Does reduction in immunosuppression in viremic patients prevent Bk-virus nephropathy in de novo renal transplant recipients. Almeras C, Foulonge V, Garrigue V et al. Transplantation 2008; 85: 1099-1104
26. BK polyomavirus nephropathy in kidney transplantation: balancing rejection and infection. Shen CL, Wu BS, Yang AH, Yang CH. Viruses 2021, 13(3): 487.
27. Pretransplantation donor-recipient pair seroreactivity against BK polyomavirus predicts viremia and nephropathy after kidney transplantation. Am J Transplantation 2017, 17(1); 161-172
28. Impact of donor Bk polyomavirus replication on recipient infections in living donor transplantation. Grellier J, Hirsch HH, Mengelle C et al. Transpl Inf Dis, 2018, 20(4), e12917

#### 4.5 Achtergrond

BK-virus, een van de humane polyoma-virussen, komt bij ongeveer 80% van de bevolking voor (21). Primo-infectie verloopt over het algemeen subklinisch zonder specifieke symptomen, ook onder gebruik van immunosuppressiva (21). Transmissie-route is onduidelijk hoewel in eerst instantie respiratoir het meest waarschijnlijk lijkt. Na primo-infectie blijft het Bk-virus latent aanwezig in urotheel en epitheliale cellen van o.a nier. Het mechanisme van latent aanwezig blijven en de omstandigheden waarin reactivatie optreedt, zijn tot op heden onvoldoende duidelijk. Reactivatie leidt onder normale omstandigheden tot asymptomatische virurie; echter, onder gebruik van immuunsuppressie kan BK-viremie > 3 log copies/ml na niertransplantatie leiden tot BK-nefropathie, met bij ernstig beloop risico op transplantaatfalen in 1-14% (21,22). Risicofactoren zijn ontvanger-gerelateerd (man, leeftijd, titer BK-antistoffen), donor-gerelateerd (BK-exposure, HLA-MM, postmortale transplantatie) en transplantaat-gerelateerd (ischemie-reperfusie schade, ureter-stents, anti-T-cel inductie, acute reëctie, retransplantatie na eerder BK-nefropathie)(21).

Bk-viremie kan zowel vanuit donor-origine als van ontvanger-origine ontstaan.

Er wordt een mogelijke relatie beschreven tussen ontwikkelen van BK-viremie van donororigine en ernstiger beloop met hoger risico op Bk-nefropathie; hiervoor is echter nog geen overeenstemming in recente literatuur gevonden. (27,28)

Bij patiënten die BK-viremie ontwikkelen, is 50% van de incidentie in de eerste 3 maanden posttransplantatie terwijl 95% van de BK-nefropathie ontstaat in de eerste 2 jaar. Het risico op dit laatste is aanwezig vanaf 5 log, met hoger risico bij hogere BK viral load (>7 log 10 copies/ml PPV 93% specificiteit op aanwezigheid).

## 5. Herpes Simplex Virus type 1 en 2 (HSV-1/2)

### 5.1 Diagnose

(29)

\* HSV-PCR op blaasjesvocht of uitstrijk, liquor bij verdenking HSV-meningitis/encefalitis  
NB herpes-keratitis is een klinische diagnose door spleetlamponderzoek van de oogarts.

### 5.2 Behandeling

(29,30) grade 2B/C

\* laagdrempelig ook al bij slechts milde cutane laesie zonder uitbreiding start topicale lokale applicatie.  
\* voorkeur valaciclovir per os, alternatieven aciclovir of famciclovir, al dan niet in combinatie met aciclovir-crème als topicale applicatie.  
\* Bij ernstige systemische infecties: aciclovir i.v.

### 5.3 Referenties

29. Herpes simplex infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of practice. *Clinical transplant* 2019; 33(9): e13526  
30. Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation: HHV-6, HHV-7, HHV-8, HSV-1 and -2, VZV. *Am J Transplant* 2004; 4: 66–71.  
31. Miller GG, Dummer JS> Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. *Am J Transplant.* 2007; 7(4): 741-47.

### 5.4 Achtergrond

herpes simplex virus-infecties kunnen zowel superficieel (huid en slijmvliezen) als systemisch voorkomen. Onder gebruik van immuunsuppressie is de incidentie hoger en is het effect van therapie in vergelijking tot immunocompetente personen (2, 29) trager. Hoewel het risico op systemisch uitbreiden zeldzaam is, komt het voor onder hogere dosering immuunsuppressie in de eerste periode na transplantatie en aansluitend op antirejectie-therapie, met name na anti-rejectie therapie middels anti-T cel antilichamen.

Als veilig en effectieve profylaxe voor disseminatie wordt dan ook aangeraden elke milde superficiële uiting van een herpesvirus-infectie, onafhankelijk van de termijn na transplantatie, maar in ieder geval in de eerste 6 maanden nadien, te behandelen middels lokale applicatie totdat er geen nieuwe laesies meer ontstaan (29-31).



## 6. Varicella zoster virus (VZV en HZV resp waterpokken en herpes zoster)

### 6.1 Diagnose

(33)

\* VZV-PCR in blaasjesvocht, uitstrijk of bloed, liquor bij verdenking VZV encephalitis NB houdt rekening met de kans op een VZV-infectie zonder blaasjes, de zogenaamde *Zoster sine herpette*, waarop men bij neurologische symptomen bedacht moet zijn.

### 6.2 Profylaxe

(32-34)

\* Vaccinatie.

### 6.3 Behandeling

(1,30,32,33) grade 2B/c

\* laagdrempelig start orale valaciclovir per os.

\* overweeg immuunsuppressie te minderen, afhankelijk van ernst en uitgebreidheid van infectie in eerste instantie halveren tot staken van MMF.

\* aciclovir iv bij generaliseerde infectie (waterpokken of gegeneraliseerde zoster), bij ernstig ziek zijn, bij oogbetrokkenheid, bij CZS betrokkenheid en bij (andere) orgaanbetrokkenheid.

\* behandelen totdat geen nieuwe blaasjes meer ontstaan en de blaasjes ingedroogd zijn, met een minimale behandelduur van 10 dagen.

*Noot1:* in geval van herpes zoster ophthalmicus of herpes zoster oticus kan niet volstaan worden met orale therapie in verband met risico op permanente schade of verlies visus en zal direct gekozen moeten worden voor intraveneuze behandeling.

*Noot 2:* (1,30,32)grade 2B/C

*NB wisselende adviezen in Amerikaanse en Engelse literatuur evenals verschil met richtlijn LCI*

Post-exposure profylaxe middels VZV immunoglobuline (Variquin 600 IE of VariZig 625 IE) kan overwogen worden bij IgG negatieve patiënten die blootstelling hebben gehad aan VZV en zich <96 uur na de blootstelling presenteren.

(Nb nieuwere Amerikaanse cdc-richtlijnen suggereren zelfs tot 10 dagen na expositie)

Alternatief, en zeker als j consult > 96 uur na blootstelling is orale profylaxe met valganciclovir te starten, gedurende 7 dagen 3x 1000 mg of behandelduur tot uiterlijk 14<sup>e</sup> dag na expositie , tweede keus aciclovir 4x daags 800 mg.

### 6.4 Referenties

32. Varicella zoster virus in solid organ transplantation; Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of practice. Clinical transplant 2019; 33(9): e13622

33. Herpes Zoster and Immunogenicity and Safety of Zoster Vaccines in Transplant Patients: A Narrative Review of the Literature. Wang L, Verschuuren EAM, van Leer-Buter CC et al. Front Immunol 2018 ; 16(9):1632.

34. Succesfull vaccination against varicella zoster virus prior to kidney transplantation. Geel A, Zuidema W, van Gelder T et al. Transplant Proc 2005; 37: 952-53

35. Kurokawa I, Murakawa K, Kumano K. The change in zoster-associated pain treated with oral valaciclovir in immunocompetent patients with acute herpes zoster. Int J Clin Pract 2007; 61:1223–1229.



36. Varicella-zoster virus post-exposure management and prophylaxis: a review. Lachiewicz AM, Srinivas ML. Preventive Medicine Reports 2019; 16:

### 6.5 Achtergrond

Varicella zoster virus komt veelvuldig voor bij immuungecompromitteerden, met voor primo-infectie (waterpokken) een sterk verhoogd mortaliteitsrisico (1, 30, 32). Primo-infectie wordt opgelopen door direct contact met blaasjesvocht of door respiratoire druppelinfectie (32); het virus blijft latent aanwezig in hersenzenuw- basale ganglia en kan op onwillekeurige tijdstippen reactiveren (herpes zoster, gordelroos). In westerse landen is meer dan 90% van de populatie seropositief, echter het percentage seropositieve potentiële niertransplantatie ontvangers uit niet-westerse landen is veel kleiner (32). Seronegatieve VZV-ontvangers worden aanbevolen zich pre-transplantatie te laten vaccineren om een primo VZV-infectie na transplantatie te voorkomen (1-3, 32-34) (zie ook LONT-richtlijn vaccinaties)

Herpes zoster komt veelvuldig voor in immuungecompromitteerde patiënten, 8-11% gedurende eerste 4 jaar posttransplantatie (32). Beloop kan ongecompliceerd, gelimiteerd lokaal zijn maar ook gecompliceerd. Van een gecompliceerde/gedissemineerde/gegeneraliseerde infectie wordt gesproken als er meer dan 1 dermatoom betrokken is of bij presentatie met orgaanbetrokkenheid. Minder voorkomend zijn echter ook herpes zoster ophthalmicus, oticus, neurologische manifestaties en viscerale zoster (zoster sine herpete). Het risico op gecompliceerde infectie is positief gecorreleerd met dosering immuunsuppressie (31-35). Immuungecompromitteerde hebben daarnaast een hoger risico op post-herpetische neuralgie en ernstiger lokale cutane infecties (32); het vroegtijdig gebruik van (val)aciclovir of famciclovir heeft op beide uitingen een remmend effect.





## 7. Influenza

### 7.1 Diagnose

(37,40)

\* moleculaire sneltest of routine PCR

### 7.2 Profylaxe

\* jaarlijkse vaccinatie

### 7.3 Behandeling

(38-40) grade 2B/C

\* oseltamivir en zanamivir tonen geen duidelijke meerwaarde boven een symptomatische behandeling en de jaarlijkse griepvaccinatie in het ziektebeloop van influenza.

**\*Behandeling kan wel overwogen worden** voor patiënten bij wie opname noodzakelijk is als gevolg van influenza, patiënten met verhoogd risico op complicaties na anti-T cel therapie en wanneer kan worden gestart met behandeling binnen 48 uur na start symptomen (38).

Voor eventuele behandeling wordt verwezen naar LCI richtlijn Influenza.

### 7.4 Referenties

37. LCI richtlijnen Influenza

38. LCI Richtlijn Influenza - Richtlijn klinische behandeling met antivirale therapie van opgenomen patiënt met influenza, 2011.

39. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. Kumar D, Michaels MG, Morris MI et al. Lancet infectious disease 2010 aug, 10(8); 521-6

40. IDSA Clinical Practice Guideline: 2018 Update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. Uyeki TM, Bernsteun HH, Bradley JSet al., CID 2019, 68(10): 1790

### 7.5 Achtergrond

Hoewel door de grote besmettelijkheid ook de gezonde populatie tijdens het influenza-seizoen risico heeft op influenza-infectie, is de incidentie het hoogst in 0-4 jarigen, ouderen > 65 jaar en bij immunogecompromitteerden, die tevens een verhoogd risico hebben op een gecompliceerd verloop (37,39,40). Jaarlijkse vaccinatie wordt dan ook sterk aanbevolen voor transplantatie patiënten in elke leeftijdscategorie, zowel in pre- als posttransplantatie perioden (38,39). De lagere luchtwegen zijn het meest gevoelig voor infectie, hoewel sommigen subtypen ook voorkeur kunnen hebben voor hogere luchtwegen (37,38).



## 8. Hepatitis E virus (HEV)

### 8.1 Diagnose

(44)

\* HEV-PCR in plasma en faeces (NB serologie niet voldoende sensitief )

### 8.2 Profylaxe

\* zie voedingsadvies RIVM /[Voedingsadvies\\_hepatitis.pdf](#) ([voedingscentrum.nl](#))

### 8.3 Behandeling

(43, 48-50, grade 2C)

Aangezien HEV nog maar kort bekend is als ziekteverwekker, kan slechts op basis van case reports en extrapolatie vanuit andere patiëntenpopulatie een advies gegevens worden.

\* verwijzing naar MDL of infectioloog afhankelijk van centrumafspraken .

\* indien mogelijk in eerste instantie verminderen immuunsuppressie, voorkeur reductie of staken MMF

\* indien start ribavirine, dan behandelduur vaak tenminste 3 maanden, maar vanuit andere populatie geëxtrapoleerd is de ervaring dat de ribavirine kan worden gestaakt zodra zowel plasma als faeces negatief zijn voor HEV-RNA.

### 8.4 Monitoring na start ribavirine

(48)grade 2C

(\* centrumafhankelijk door nefroloog,MDL of infectioloog)

\* advies dalspiegel-bepaling dag 7 na start, streefspiegel 2-3.5 mg/L (43,44).

\* evaluatie respons en bijwerking ribavirine op geleide van behandel-effect maar gezien beenmergtoxiciteit advies teminste op week 1 en 2 na start behandeling, nadien te overwegen week 4 e vervolgens elke 4 weken: Hb leverenzymen en HEV virale load in plasma.

\* als plasma negatief is geworden, de monitoring vervolgen in faeces.

\* als de faeces twee keer negatief is getest met PCR, dan ribavirine staken en controle faeces PCR 1 maand later.

### 8.5 Resistentie-bepaling

(47,48)

Indicaties

\* na 3 maanden ribavirine uitblijven van respons

\* na 6 maanden ribavirine persisterend HEV-PCR aantoonbaar in plasma en/of faeces

\* HEV-PCR plasma opnieuw positief onder ribavirine, nadat eerder negatief (en faeces in de tussentijd nog positief)

### 8.6 Referentie

41. LCI richtlijnen Hepatitis E 2019

42. RIVM richtlijn hepatitis E 2019

43. Treatment of hepatitis E virus. Dalton HR and Kamar N. Curr Opin Infect Dis 2016; 29: 639-644.

44. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F et al. Am J Transplant 2013; 13: 1935-1936.

45. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. Kamar N, Izopet J, Tripon S et al. N Engl J Med 2014; 370: 1111-1120.

46. An early viral response predicts the virological response to ribavirin in hepatitis E virus organ transplant patients. Kamar N, Lhomme S, Abravanel S et al. Transplantation 2015; 99: 2124-2131.



47. Protracted fecal shedding of HEV during ribavirin therapy predicts treatment relapse. Abravanel F, Homme S, Rostaing L et al. Clin Inf Dis 2015; 60: 96-99.
48. Usefulness of monitoring ribavirin plasma concentrations to improve treatment response in patients with chronic hepatitis C. Morello J, Rodriguez S, Jimenez I et al. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 1174-1180.
49. Ribavirin pharmacokinetics in renal and liver transplant patients: evidence that it depends on renal function. Kamar N, Chatelut E, Manolis E et al. Am J Kidney Dis 2004; 43: 140-146.

### 8.7 Achtergrond

Hepatitis E virus (HEV) kan bij immuun-gecompromitteerde patiënten leiden tot een chronische infectie, met name in geval van genotype 3. Symptomen kunnen variëren van aspecifiek met malaise, koorts en gastro-intestinale klachten tot icterus (41,42). Het verlagen van de immuunsuppressieve therapie zorgt er in 30-40% voor dat het virus geklaard wordt, maar in 60-70% is na 3 maanden nog HEV aantoonbaar in plasma als uiting van chronische infectie. Bij 10% van deze patiënten zal dit binnen 2-5 jaar leiden tot levercirrose (43,44).

Antivirale therapie met ribavirine is bewezen effectief tegen HEV, met een response rate van respectievelijk 75% na 3 maanden en 85% na 6 maanden behandeling (43,45). HEV-PCR (plasma) is meestal binnen een maand negatief (mediaan 30 dagen, range 10-60 dagen); een snelle respons van 0.5 log daling in de eerste week is prognostisch gunstig (46). Het is prognostisch ongunstig om bij het staken van de therapie nog HEV positief te zijn in feces wat tevens sterk geassocieerd is met een hoger recidief-risico (47).



## 9. Hepatitis B en C virus infectie (HBV/ HCV)

(50-57)

### 9.1 Diagnose

(56)

- \* HBsAg en anti-HBc pos > verschillend per centrum door infectieziekten of MDL voor verder analyse
- \* HBsAg negatief, anti-HBcore pos, anti-HBs pos of neg > risico op reactivatie > monitoring HBsAg en leverenzymen
- \* anti-HCV pos > HCV-RNA aanvragen om onderscheid te maken tussen actieve en doorgemaakte infectie.

### 9.2 Profylaxe

- \* Hepatitis B: vaccinatie
- \* Hepatitis C: geen

### 9.3 Monitoren

(\* centrumafhankelijk door nefroloog, MDL of infectioloog)

#### Hepatitis B

\* screening wachtlijst op chronische hepatitis B virus: als HBsAg en/of HBV-PCR positief, dan verwijzing naar MDL/infectieziekten en post-transplantatie elke 12 maanden echografie en controle alfa-foetoproteïne i.v.m. risico ontwikkelen HCC. Ook bij patiënten zonder cirrose!

Bij anti-HBc positieve ontvangers (51):

- \* ivm vals negatieve uitslag: bij twijfel of discrepante uitslagen anti-HBc te herhalen ter bevestiging.
- \* controle HBsAg of PCR en leverenzymen tot 12 maanden posttransplantatie, evenals bij nieuw ontstane of verergerende leverproefstoornissen of bij rejectie- behandeling.
- \* indien anti-rejectie behandeling middels anti-T cel therapie , dan dient gelijktijdig gestart te worden met entecavir profylaxe gedurende minstens 6 maanden, in samenspraak met de MDL/infectieziekten/viroloog.

#### Hepatitis C

\* Screening wachtlijst op chronische hepatitis C virus infectie , als anti-HCV positief, dan HCV- PCR. en verwijzing naar MDL of infectiologie voor behandeling.

\* bekende hepatitis C posttransplantatie zonder behandeling (1,50 ):

> In principe bestaat een behandelindicatie voor iedere hepatitis C positieve patiënt, bespreek dan ook verwijzing hepatologie/MDL/infectieziekten.

### 9.4 Behandeling

(\* centrumafhankelijk door nefroloog, MDL of infectioloog)

#### Hepatitis B

Alle HBsAg-positieve ontvangers: transplantatie- en behandelplan/ follow up in samenspraak met de MDL/infectieziekten

#### Hepatitis C

Alle patiënten met een hepatitis C virus infectie kunnen via de MDL/infectieziekten worden behandeld.

### 9.5 Referenties

50. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease.

Kidney Int 2008; (Suppl 109): S1–S99.



51. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD et al. *Kidney Int* 2003; 63: 2222–2229.
52. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity. European Consensus Group on Hep B immunity. *Lancet* 2000; 355; 561-565
53. Richtlijn behandeling van chronische hepatitis B; Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm- Leverartsen
54. Richtlijn Hepatitis C monoïnfectie 2011; Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm- Leverartsen
55. Richtsnoer behandeling hepatitis C infectie; <https://hcvrichtsnoer.nl> ; update 2019
56. LCI richtlijnen Hepatitis B en C; 2019
57. <https://easl.eu>; EASL guidelines on hepatitis B and C

## 9.6 Achtergrond

Hoewel in westerse landen vrijwel alle CKD5 patiënten in aanloop naar nierfunctie vervangende therapie worden gevaccineerd tegen hepatitis B virus, is dit percentage onder potentiële ontvangers uit niet- westerse landen veel lager. Ook bij potentiële ontvangers in het pre-emptieve transplantatietraject dient hierop nauwgezet gecontroleerd te worden. Bij afwezige of onvolledige vaccinatie en negatieve serologie dient deze uiteraard alsnog uitgevoerd of voltooid te worden.

Bij positieve/afwijkende hepatitis B serologie (positieve uitslagen anders dan alleen anti-HBs) zal in de meeste centra verwijzing naar MDL/hepatologie/infectieziekten geschieden ter beoordeling van een eventuele actieve of latente infectie en indicatie voor behandeling.

Voor alle HBsAg-positieve ontvangers (chronische HepB) geldt dat zij voor transplantatie in aanmerking kunnen komen mits gevorderde levercirrose (Child-Pugh B/C) is uitgesloten. Inductie noch onderhoudstherapie hebben aanpassingen nodig bij gebruik van antivirale therapie.

*Noot 1: Een HBsAg positieve donor is acceptabel voor een HBsAg-positieve ontvanger.*

*Noot 2: Speciale aandacht moet worden geschonken aan de postmortale of levende donor met een doorgemaakte hepatitis B. De donor die anti-HBcore positief, HBsAg negatief en anti-HBs positief of negatief is, kan doneren maar alleen aan een ontvanger met een goede anti-HBs titer > 10 IE/L (na succesvolle vaccinatie).*

Hepatitis C virus positieve ontvangers hebben een verlaagde overall patiënt- en transplantatoeverleving. Aangezien onder recentelijk geregistreerde HCV-behandeling het succespercentage in alle CKD-stadia > 90% is geworden, wordt geadviseerd HCV positieve ontvangers te verwijzen naar de MDL/hepatologie ter beoordeling start behandeling voorafgaand aan transplantatie.

Wat betreft de niertransplantatie hebben conventionele inductie en onderhoudstherapie op geleide van spiegels eventuele aanpassing nodig . Ook voor bekende HCV positieve ontvangers bestaat post-transplantatie een indicatie tot behandeling van de chronische HCV infectie. Tenminste moet dan ook worden overwogen HCV-seropositieve donoren te accepteren ook voor HCV-seronegatieve ontvangers.

## 10. Overige infecties, algemene opmerkingen

### 10.1 Humaan immunodeficiency virus / HIV

(58-60)

goed gesupprimeerde HIV-infectie, HIV-DNA ondetecteerbaar is en CD4+ getallen bij herhaling > 200, is geen contra-indicatie meer voor immuunsuppressie; een van de grootste aandachtspunten is echter het risico op drug-drug interactie met invloed op spiegels van zowel combinatie antiretrovirale therapie als de immuunsuppressie. Dit maakt begeleiding van zowel de HIV-infectie als het transplantaat in een gespecialiseerd centrum en bij voorkeur een multidisciplinair team noodzakelijk.

### 10.2 Tuberculose/TBC

(61-64)

- Tevens wordt verwezen naar SWAB richtlijnen

Behandeling van latente TBC, waarvan de verdenking volgens de NIV/NVALT richtlijn op basis van combinatie van anamnese naar risicofactoren en Mantoux/quantiferon wordt gesteld, verlaagt het risico op ontwikkeling van actieve TB substantieel.

Analyse en behandeling dient te geschieden volgens de genoemde nieuwe NIV/NVALT-richtlijn, waarin hoofdzakelijk gekozen zal worden voor 4 maanden isoniazide/rifampicine of 9 maanden isoniazide monotherapie. Behandeling dient bij voorkeur te geschieden voorafgaand aan transplantatie vanwege de bekende interactie tussen rifampicine en immuunsuppressie. Echter, indien gedurende de wachttijd geregeld landen met endemisch voorkomen worden bezocht of geregeld contact is met mensen uit endemisch gebied, is bovenstaand regime niet passend. Als behandeling en transplantatie om die reden parallel gepland zijn, dan is het advies om tenminste twee maanden na start preventieve LTBI-behandeling te transplanteren en door te behandelen tot 9 maanden isoniazide zijn afgerond.

NB pyridoxine 20 mg als profylaxe voor neuropathie (Farmacotherapeutisch Kompas).

### 10.3 Candida

(65-67) grade 2B/C

- Tevens wordt verwezen naar SWAB richtlijnen

Niertransplantatie-ontvangers hebben, mede vanwege de ruime dosering orale steroïden, een hoger risico op ontwikkelen van orale en/of oesofageale candida gedurende de eerste maanden posttransplantatie en na anti-rejectie therapie.

Er is onvoldoende bewijs voor standaard profylaxe; voor behandeling heeft bij orale candida de voorkeur te starten met nystatine gedurende 7-10 dagen of amfotericine B (indien voldoende leverbaar). Bij (uitbreiding tot) oesofageale candida heeft starten van fluconazol de voorkeur; vanwege interactie wordt dosisverlaging tot circa 40% van initiële dosering CNI geadviseerd.

Candidurie komt veelvuldig voor na niertransplantatie bij ruim aanwezige predisponerende factoren, maar blijft meestal asymptomatisch of wordt als asymptomatische bijkomstigheid naast andere uropathogen gevonden. Behandeling is zelden noodzakelijk; uiteraard wordt bij positieve urinekweek geadviseerd aanwezig kunstmateriaal te verwijderen en urinekweken te vervolgen. Echografie van de urinewegen dient verricht te worden bij verdenking obstructie (fungusbal) of aneurysmata (67).

Uitzondering hierop is candidurie in de direct postoperatieve fase na niertransplantatie en na anti-T cell therapie; in verband met verhoogd risico op complicaties moet dan overwogen worden tot behandeling op basis van kweekresultaten. Behandeling advies fluconazol gedurende 2 weken tot opheffen obstructie. Cave fluconazolresistentie, dan overwegen amfotericine B blaasspoelingen.

### 10.4 Referenties

58. HIV in dialysis population: current issues and future directions. Boyle SM, Lee DH, Wyatt CM. *Semin Dial* 2017; 30(5): 430–37



59. Renal Transplantation in patients with HIV. Fransetto LA, Tan-Tam C, Stock PG. *Nat rev Nephrol* 2009; 5(10): 582-9.
60. Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update. Trullas JC, Cofan F, Tuset M et al. *Kidney Int* 2011; 79(8): 825-42.
61. Latent tuberculosis infection and renal transplantation- diagnosis and management. Krishnamoorthy S, Kumaresan N, Zumla A. *Int J Infect Dis* 2019; 80S: S73-76
62. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systemic review of clinical practice guidelines. Hasan T, Au E, Chen S et al. *BMJ open* 2018; 8(9): e022445
63. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I et al. *Eur Respir J* 2015; 46(6): 1536-76.
64. NVALT/NIV richtlijn tuberculose-screening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie 2019
65. The epidemiology and outcomes of invasive candida infections among organ transplant recipients in the United States; results of the Transplant-associated infection surveillance network (TRANSNET). Andes DR, Safdar N, Baddley JW. *Transplant Infect Dis* 2016; 18(6): 921-31.
66. Fungal infections in renal transplant patients. Khan A, El Charabaty E, El Sayegh S. *J Clin Med Res* 2015; 7(6): 371-8.
67. Candiduria in kidney transplant recipients: is antifungal therapy useful? Denis B, Chopin D, Piron P et al. *Mycoses* 2018, 61(5): 298-304.

## 11. Pneumocystis jiroveci pneumonie (PJP/PCP)

### 11.1 Diagnose

\* PJP PCR op BAL

### 11.2 Profylaxe

\* Eerste keuze co-trimoxazol 3x/per week 960 mg of 1x daags 480mg, behandelduur tenminste 6 maanden na transplantatie.

\* voortzetten of hervatten in aansluiting op anti-T cel therapie en/of bij significante intensivering immuunsuppressie.

\* alternatief in geval van allergie, hyperkaliëmie of beenmergdepressie zijn atovaquon, of pentamidine-inhalaties.

*Noot 1* : profylaxe duur kan langer zijn dan 6 maanden, afhankelijk van onderhoudsdosering steroïden (> 20 mg gedurende > 3 wkn) of na antirejectie therapie met anti-T cel therapie (68).

*Noot 2*: Overwogen kan worden na anti-rejectie therapie PjP profylaxe te starten of te verlengen geleide van monitoring T-cellen, waarbij profylaxe gediscontinueerd wordt indien T-cellen > 200x10<sup>6</sup>.

### 11.3 Behandeling PJP-pneumonie

\* zie SWAB richtlijnen.

### 11.4 Referenties

68. Pneumocystis jirovecii pneumonia in kidney transplantation. Goto N, Oka S. Transplant Inf Dis 2011; 13 (6): 551-8

69. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: Clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO et al. Am J Med 1990; 89: 255–274.

70. Atovaquone versus trimethoprim-sulfamethoxazole as Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis following renal transplantation. Gabardi S, Millen P, Hurwitz S et al. Clin Transplant 2012; 26(3): E184-90.

### 11.5 Achtergrond

PJP (of PCP) is een opportunistische schimmelinfectie die vooral bekend is vanwege het risico op een PJP-pneumonie met hoge morbiditeit en mortaliteit. Het risico op het ontwikkelen is het grootst voor patiënten in de eerste fase na intensiever inductie-regimen en triple onderhoud immuunsuppressie en treedt dan ook vooral op in de eerste maanden na transplantatie, typisch 6-8 weken na start immuunsuppressie (68). Na introductie van co-trimoxazol profylaxe is het voorkomen uitgesteld en ook langjarig na transplantatie of na anti-rejectie behandeling is het optreden niet uitgesloten.





## 12. Urineweginfecties na niertransplantatie

### 12.1 Achtergrond

- Zie tevens SWAB guidelines for antimicrobial therapy of urinary tract infections in adults dec 2020. Symptomatische urineweginfecties zijn de meest voorkomende infecties na niertransplantatie (71-74), met als potentieel risico (partieel) verlies van transplantaatfunctie bij (recidiverend) pyelonefritis of door nefrotoxische medicatie. Prevalentie varieert tussen 7-80% en is van verschillende factoren afhankelijk. In wisselende getallen wordt een relatie met rejectie beschreven, echter dit risico lijkt vooral samen te hangen met aanpassing immuunsuppressie. Urologische interventies en kunstmateriaal in situ (drains, catheters), gecombineerd met hogere dosering immuunsuppressie, maken de eerste maanden het meest risicovol; desalniettemin maakt een groot deel van niertransplantatie-patienten op een willekeurig tijdstip na transplantatie een urineweginfectie door. De in de eerste maanden gegeven PJP-profylaxe, co-trimoxazol, heeft deels een gunstig effect op het voorkomen, echter brengt tegelijkertijd het risico op resistentie-ontwikkeling met zich mee (72,74-76).

### 12.2 Asymptomatische bacteriurie

Twee vrij recente prospectieve open label trials hebben inmiddels aangetoond dat behandelen van asymptomatische bacteriurie geen verschil oplevert in recidiveren van bacteriurische episoden, optreden van symptomatische urineweginfectie noch in nierfunctie tot 2 jaar na niertransplantatie. (71,78-80). Op basis hiervan wordt dan ook zowel seriële screening als behandeling van asymptomatische bacteriurie afgeraden.

### 12.3 Interventie urinewegen

Op basis van een grote meta-analyse via Cochrane library (22 RCT's, > 7500 patiënten) werd recent geconcludeerd dat antibiotica profylaxe voorafgaand aan interventie aan urinewegen wellicht een risico-reductie kan geven van symptomatische urineweginfecties (risk-ratio 0.49, CI 0.28-0.86), echter niet van optreden van systemische urineweginfecties (risk-ratio 1.12, CI 0.38-3.52). Als interventie aan de urinewegen middels cystoscopie wordt uitgevoerd, zoals vroegtijdig na niertransplantatie regelmatig voorkomt in verband met verwijderen ureter-stents, dan heeft het vroegtijdig verwijderen, tot max 3 weken posttransplantatie, een groter effect op voorkomen van urineweginfecties dan profylaxe (OR 0.4, p 0.0009) en het vroegtijdig verwijderen heeft dan ook voorkeur boven antibiotica profylaxe (74, 82-84). Mocht het kunstmateriaal pas later verwijderd (kunnen) worden, dan kan alsnog overwogen worden wel gerichte profylaxe voor te schrijven. NB dit advies geldt naast de standaard co-trimoxazol die gedurende de eerste maanden posttransplantatie wordt voorgeschreven ten behoeve van PJP-profylaxe.

Tot slot dient vermeldt te worden dat nieuwere ureterstents in ontwikkeling zijn; van systemen waarbij de ureter-stent verwijderd kan worden middels een magnetische catheter is vooral een effect gezien op vermindering pijnklachten maar verdere ontwikkelingen zijn meer gericht op tevens verminderen van risico op introductie micro-organismen door gebruik van specifieke materialen of coatings (84,86).

### 12.4 Advies

- korte termijn na transplantatie, zonder positief sediment en kweek : geen profylaxe bij cystoscopie tenzij om vigerende redenen op verzoek van uroloog
- korte termijn na transplantatie en eerdere asymptomatische bacteriurie met bekende verwekker: wel gerichte profylaxe, kortdurend.
- langere termijn na transplantatie, > 4 weken overwegen profylaxe.
- verwijderen dubbel J uit geïnfecteerd gebied, geen controle kweek; bij herplaatsen uiteraard wel



### 12.5 Recidiverende urineweginfecties

Over het algemeen:

1. uitsluiten/vaststellen functionele oorzaken
  - retentie-bepaling
  - urodynamisch onderzoek
2. uitsluiten/vaststellen anatomische oorzaken
  - focus-onderzoek middels beeldvorming (CT, PET)
  - analyse native nieren.
3. op indicatie:
  - evt cystoscopie.
  - gynaecologisch onderzoek

### 12.6 Referenties

71. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 Update by the infectious diseases society of America. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF et al. Clin Inf Dis 2019; 68: e83-75
72. Systemic review and meta-analysis of asymptomatic bacteriuria after renal transplantation: incidence, risk of complications and treatment outcomes. Transplant Inf Dis 2019; 29: e13221
73. Impact of asymptomatic bacteriuria incidence and management post-kidney transplantation. Bohn BC, Athans V, Kovacs CS et al. Clin Transplant 2019; 33(6): e13583
74. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. Hollyer I, Ison MG. Transplant Infect dis 2018; 20(2): e12828
75. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients : a systemic review and meta-analysis. Green H, Rahamimov R, Gafter U et al. Transplant Inf Dis 2011; 13: 441-7
76. The impact of trimethoprim-sulfamethoxazole as pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis on the occurrence of asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection among renal allograft recipients: a retrospective before-after study. Sigh R, Bemelman FJ, Hodiamont CJ et al. BMC Inf Dis 2016; 16: 90
77. Systemic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. Kidney Int 2010; 78: 774-81.
78. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. Moradi M, Abbasi M, Moradi A et al. Urol J 2005; 2: 32-5
79. Should asymptomatic bacteriuria be systemically treated in kidney transplant recipients? Results from a randomized controlled trial. Origuen J, Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M et al. Am. J. Transplant 2016; 16: 2943-53.
80. EAU Guidelines on urological infection. Bonkat G, Bartoletti RR, Bruyere F et al European association of urology 2019  
Uroweb.org
81. Antimicrobial agents for preventing urinary tract infections in adults undergoing cystoscopy. Cochrane library 21-02-2019
82. Timing of ureteric stent removal and occurrence of urological complications after kidney transplantation: a systemic review and meta-analysis. Visser IJ, van der Staij JPT, Muthusamy A et al. J. Clin Med 2019; 8(5): 689-
83. Antibiotic prophylaxis for ureteral stent removal after kidney transplantation. Lee JH, Muthukumar T, Kim J et al. Clin Transplant 2019; 33(3); e13491
84. Magnetic ureteral stent removal without cystoscopy: a randomized controlled trial. Rassweiler MC, Michel MS, Ritter M et al. J. Endouro 2017; 31(8): 762-766.
85. Quinolonen en urineweginfecties; SWAB-advies juli 2019

86. Ureteral stents: the good, the bad and the ugly. Ludeen CJ, Forbes CM, Wong VKF et al. *Curr opin Urol* 2019 dec
87. Updates on urinary tract infection in kidney transplantation. Fiorentino M, Pesce F, Schena A et al. *J Nephrol* 2019;32(5): 751-61
88. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients during the first-year influence long-term graft function: a single centre retrospective cohort study. Pesce F, Martino M, Fiorentino M et al. *J. Nephrol* 2019; 32(4): 661-8

## 13. Transplantatie-patiënt op de intensive care

Ongeveer 10% van de niertransplantatie-populatie wordt in de posttransplantatie periode vanwege medisch bedreigende aandoeningen op enig tijdstip opgenomen op de intensive care unit (89). Hoofdoorzaken zijn respiratoire insufficiëntie en sepsis, gevolgd door cardiovasculaire / hemodynamische problemen, AKI en (complicaties van) maligniteit (89).

Na niertransplantatie bestaat een hoger risico op AKI met 40% noodzaak tot nierfunctie-vervangende therapie (90-92) en 20% van populatie verliest uiteindelijk het transplantaat (93).

Andere risicofactoren die bijdragen aan de uitkomst van het transplantaat zijn uitgangsgFR, nefrotoxische medicatie, ischemie, hemodynamische/septische AKI (91,94) en de eventuele bijkomstige immunologische schade (vorming de novo antistoffen) bij verandering immuunsuppressie of na bloedtransfusie (93,94). In enkele artikelen wordt vooral het staken van de CNI geassocieerd met hoger risico op sterfte 'in het ziekenhuis' (IC of afdeling)(89).

Er is nauwelijks data over aanpassing immuunsuppressie tijdens opname IC, waardoor een standaard advies niet te geven is. Op basis van de weinige literatuur wordt voorgesteld:

- stress dosis steroïden conform het lokale protocol en daarna 1x per dag 20mg i.v.
- in geval van triple therapie, stop antimetabool en continueer CNI.
- in geval van duo-therapie, continueer duo-therapie of converteer naar prednisolon/CNI.
- in geval van monotherapie, continueer monotherapie.

### 13.1 Referenties

89. Outcomes of kidney transplant recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective study of 200 patients. Guinault D, Del Bello A, Lavayssiere L et al. BMC Anesthesiology 2019; 19:130-9

90. Longterm renal function and survival of renal transplant recipients admitted to the intensive care unit. Arulkumaran N, West N, Chan K et al. Clin Transpl 2012; 26: E24-31.

91. Severe infections requiring intensive care unit admission in kidney transplant recipients: impact on graft outcome. Bige N, Zafrani L, Lambert J et al. Transplant Inf Dis 2014; 16: 588-96

92. Renal function of renal transplantation patients after hospitalization in an intensive care unit. Badin J, Longuet H, Guillon A et al. Transplant Proc 2012; 44: 2792-4

93. Incidence and consequences of acute kidney injury in kidney transplant recipients. Mehrotra A, Rose C, Pannu N et al. Am J Kidney Dis 2012; 59: 558-65

94. Hospital admission following acute kidney injury in kidney transplant recipients is associated with a negative impact on graft function after 1 year. Filiponi TC, Requiao-Moura LR, Tonato EJ et al. Plos One 2015; 10: e0138944



## 14. Sars-CoV-2/ COVID 19

Wetenschappelijk ontwikkelingen mbt behandelen en profylaxe SARS-CoV-2 veranderden gedurende het opstellen van deze handreiking. Nieuwe resultaten van nieuwe studies zullen onderstaande adviezen wellicht doen veranderen.

### 14.1 Diagnose

\* Flocked neusswab op respiratoire virussen

NB terughoudendheid mbt BAL ivm risico op verspreiding van het virus

### 14.2 Profylaxe

\* vaccinatie

### 14.3 Behandeling

- Zie actuele SWAB richtlijnen