

Protocol “Desensibilisatie voor HLA-incompatibele niertransplantatie met een nierdonor bij leven”

1. Introductie

De aanwezigheid van antistoffen tegen HLA –antigenen die leiden tot een positieve kruisproef met de beoogde donor is een contra-indicatie voor niertransplantatie. Circa 10% van de patiënten die in Nederland voorbereid wordt met een nierdonor hebben dergelijke antistoffen. Ondanks het Eurotransplant Acceptable Mismatch (AM) programma en het Nederlandse cross-over programma blijkt slechts de helft van deze patiënten na 2 jaar getransplanteerd te zijn. Desensibilisatie programma's gericht op het verwijderen van HLA-antistoffen kunnen transplantatie met een HLA-incompatibele donor mogelijk maken. In de Verenigde Staten en enkele Europese landen bestaan sinds 20 jaar verschillende desensibilisatie programma's (1-6). Transplantatie na desensibilisatie met een nierdonor bij leven heeft een betere patiëntoverleving dan postmortale niertransplantatie (7).

Sinds 2017 wordt desensibilisatie voor HLA-incompatibele niertransplantatie met een nierdonor bij leven vergoed door de zorgverzekeraar. Het Erasmus Medisch Centrum (MC) is het landelijke referentiecentrum voor deze vorm van niertransplantatie.

2. HLA-incompatibiliteit

Het doel van desensibilisatie is het verwijderen van donor-specifieke antistoffen (DSA). Er is geen eenduidige definitie van HLA-incompatibiliteit: in de meest strikte zin betekent het de aanwezigheid van DSA vastgesteld door middel van de complement- dependent cytotoxic (CDC) kruisproef. De CDC kruisproef wordt positief indien het serum van de patiënt voldoende complement bindende antistoffen met voldoende affiniteit cq. aviditeit bevat tegen donor leucocyten. De minder specifieke testen zoals flowcytometrie (FACS: fluorescence-activated cell sorting) en de single antigen bead (SAB) (Luminex) assay zijn sensitiever, maar minder specifiek (8). SAB, FACS en respectievelijk CDC positiviteit in desensibilisatie programma's zijn geassocieerd met een oplopend risico op zowel transplantaatverlies als overlijden (9). Alleen voor CDC-positiviteit is er consensus dat desensibilisatie noodzakelijk is om (hyper)acute resectie te voorkomen. Voor de categorie patiënten met een 'current' negatieve CDC maar andere immunologische risicofactoren zoals een positieve FACS-kruisproef zal er op individuele basis een beslissing genomen worden of de intensiteit van de desensibilisatie en daarmee de mate van immuunsuppressie opweegt tegen het te verwachten immunologische voordeel. Hierbij valt ook te denken aan een patiënt van wie de current CDC-kruisproef negatief is, maar de historische CDC-kruisproef positief. In het landelijke desensibilisatie programma is het doel van desensibilisatie het negatief worden van een current positieve CDC kruisproef.

3. Desensibilisatie protocollen

De verschillende componenten van de desensibilisatie procedure zijn te verdelen in:

- verwijderen van circulerende antilichamen
- inductie therapie om acute resectie te voorkomen middels mono- of polyclonale antilichamen
- onderhoudsimmuunsuppressie

3.1 Verwijderen van circulerende antilichamen

De eerste HLA-incompatibele patiënten werden gedesensibiliseerd volgens twee verschillende schema's, te weten hoge dosering intraveneuze immunoglobulines (IVIG) (10, 11) of lage dosering IVIG gecombineerd met plasma exchange (PE) (dat wil zeggen plasmaferese gevolgd door substitutie van plasma) (1). De werking van IVIG wordt onder andere toegeschreven aan de remming van complement activatie, apoptose inductie van B-cellen en binding aan Fcγ-receptoren op leucocyten (12). Resectie kwam minder vaak voor na behandeling met PE met lage dosering IVIG in de enige studie die deze modaliteit binnen één centrum vergeleek met hoge doseringen IVIG (13). Er zijn twee mogelijkheden om antilichamen te verwijderen middels plasma scheiding:

1. Plasma exchange (PE) met vervanging van plasma door een substitutie vloeistof .
2. Immunoadsorptie (IA) (5, 6, 14). Bij IA wordt door middel van plasmaferese het plasma gescheiden van de bloedcellen en daarna langs een adsorptie kolom gevoerd. Omdat vervolgens het eigen plasma teruggegeven wordt is toediening van een substitutievloeistof niet nodig. Een ander voordeel van IA is een grotere effectiviteit in het verwijderen van IgG, naast ook de mogelijkheid grotere plasma volumina te behandelen (15).

3.2 Inductie therapie

- Type inductie therapie

De diversiteit in toegepaste inductietherapie is groot. Vergelijkende studies laten geen significante verschillen zien tussen anti-CD25 en anti-CD3 inductie therapie (4). Anti-CD20 is zowel ingezet vòòr transplantatie om antistof productie te remmen (13, 16) als rondom de operatie als inductietherapie (17). Een vergelijkende studie tussen HLA-incomaptibele patiënten behandeld met en zonder rituximab inductie liet weliswaar een afname zien van DSA na rituximab, echter zonder effect op aantal rejections of transplantaat overleving (18). Derhalve wordt afgezien van rituximab voorgaand aan HLA-incompatibele niertransplantatie, mede omdat rituximab de interpretatie van de kruisproeven kan verstoren.

- Timing van inductie therapie

Anti-CD3 is behalve als inductie ook ingezet als desensibilisatie behandeling door tijdens preoperatieve PE deze te combineren met 5 dagen rabbit antithymocyten globuline (rATG), gecombineerd met anti-CD20 voorafgaand aan PE (13). Het reeds pre- of intraoperatief starten van inductie therapie vergeleken met postoperatieve toediening lijkt vanuit immunologisch oogpunt rationeel. Intraoperatieve ATG versus postoperatieve ATG liet in een studie bij postmortale nierdonatie minder delayed graft function (DGF), een betere nierfunctie en een trend naar minder rejections zien (19). Inductietherapie reeds vóór het bekend worden van de kruisproeven brengt echter het risico met zich mee dat een deel van patiënten inductietherapie krijgt, terwijl de operatie vervolgens geannuleerd zou kunnen worden als de kruisproef positief zou blijven. Het is ongewenst dat patiënten lymfocyten-depleet retour dialyse zouden gaan. Een ander aspect van de timing is dat inductie therapie kan interfereren met de interpretatie van de kruisproeven. Rituximab bijvoorbeeld kan een vals-positieve kruisproef geven (20). Daarom wordt rATG gegeven de middag/ avond voor de niertransplantatie, na het bekend worden van de kruisproef.

3.3 Onderhoudsimmuunsuppressie

De onderhoudsimmuunsuppressie bestaat in de gepubliceerde case series uit tacrolimus, mycofenolaat mofetil en steroïden in wisselende doseringen, merendeels te starten bij aanvang van de PE.

Samenvattend is er behoudens PE in combinatie met lage dosis IVIG in plaats van alleen hoge dosis IVIG bij CDC-positieve patiënten geen bewezen voordeel voor één van de specifieke componenten van de diverse desensibilisatie protocollen. De ervaring van het centrum zal daarom ook een rol spelen in de keuze van de desensibilisatie techniek en inductie therapie.

Desensibilisatie in het nationale desensibilisatieprogramma voor HLA-incompatible niertransplantatie bestaat uit:

- PE of, al naar gelang de beschikbaarheid, immunoadsorptie
- lage dosis IVIG
- inductie T-cel depletende therapie,
 - rATG i.v.
 - alemtuzumab s.c. als alternatief in de volgende situaties:
 - ABO-incompatibiliteit
 - antistoffen tegen konijnen (Rapa)
 - ernstige reactie op rATG in het verleden

4. Selectie patiënten

- eindstadium nierfalen, waarvoor voorbereid en goedgekeurd voor niertransplantatie
- 18 jaar of ouder
- gekoppeld aan HLA-incompatibele nierdonor bij leven, die bij voorkeur, maar niet noodzakelijk, bloedgroep-compatibel is
- niet-succesvolle participatie in 4 rondes van het landelijke cross-over programma of 2 jaar participatie in het AMprogramma
- current positieve complement dependent cytotoxic (CDC) kruisproef
- patiënten met bijvoorbeeld alleen een historisch positieve CDC, dan wel positieve FACS kruisproef komen in overleg eventueel in aanmerking voor desensibilisatie (9, 13).

4. Aanmelding patiënten

- a. Patiënten die 4 x niet-succesvol in de landelijke cross-over hebben geparticipeerd worden door de Nederlandse Transplantatie Stichting gerapporteerd aan de behandelend transplantatie nefroloog en aan de coördinator van het landelijke HLAi programma van het Erasmus MC.
- b. Patiënt en hun donor worden door de behandelend transplantatie nefroloog aangemeld bij de pretransplantatie polikliniek van het Erasmus MC:
coördinatoren.niertransplantatie@erasmusmc.nl
Het verwijzend centrum stuurt daarbij een verwijsbrief met uitslagen van de screening van zowel donor als ontvanger aan de pre-transplantatie poli van het Erasmus MC. (Benodigde screening: zie voorbereidingsprotocol donor en ontvanger van het Erasmus MC in bijlage 1). In het geval van meerdere potentiële donoren hoeft alleen van de beoogde donor de voorbereiding compleet te zijn.
- c. Voor een goede immunologische beoordeling bevat de verwijsbrief tevens de volgende informatie:
 - Ontvanger:
Luminex (meest recente) uitslagen op volgorde van MFI (met afkapwaarde verwijzend laboratorium).
Unacceptable antigens (dan wel op basis van MFI dan wel op basis van immuniserende events in het verleden).
CDC uitslagen current en historisch met alle geteste donoren.
Indien uitgevoerd T en B cel FACS current en historisch met alle geteste donoren.
 - Alle donoren die getest en eventueel nog in beeld zijn:
Bloedgroep.
HLA typering op A, B, DR, DQ en indien mogelijk op DP.
- d. De pre-transplantatie nefroloog van het Erasmus MC doet samen met de immunoloog (LUMC) een papieren beoordeling van patiënt en donor(en) en vraagt zo nodig om ontbrekende of aanvullende onderzoeken.
- e. De immunoloog van het LUMC kan in het kader van het landelijke desensibilisatie programma voor HLA-incompatibele niertransplantatie gebruik maken van zijn ET bevoegdheden om ENIS data te bekijken van patenten die niet staan ingeschreven in Rotterdam.
- f. Na de desensibilisatiescreening zullen patiënt en donor koppel door het Erasmus MC besproken worden met de immunoloog van het LUMC en in het pretransplantatie overleg.

- g. Nadat alle uitslagen beoordeeld zijn worden patiënt en donor opgeroepen voor beoordeling door de pre-transplantatie nefroloog, de chirurg en de anesthesist van het Erasmus MC. Hierbij worden de volgende materialen afgenomen:
- Ontvanger:
 - anti-konijnen IgG (Radboud Nijmegen)
 - 10 ml stolbloed en 40 ml heparine bloed van patiënt voor desensibilisatie screening in het LUMC
 - IgA
 - Donor:
 - 40 ml heparine bloed (LUMC) voor desensibilisatie screenings kruisproeven
- d. Na goedkeuring voor desensibilisatie volgt een afspraak voor poliklinische beoordeling met de coördinator van het landelijke HLAi programma (Annelies de Weerd) waarbij zij hen zal beoordelen en de desensibilisatie procedure aan het koppel verder zal toelichten.

De contactgegevens worden onder paragraaf 9 vermeld.

7.2 Plasma-exchange (PE)

Pre-transplantatie:

- Week 1: 5x PE preoperatief:
 - start donderdag voorafgaand aan OK
 - te verwijderen volume: $1,5 \times \text{plasmavolume} (0,07 \times G(\text{kg}) \times (1 - Ht))$ met een maximum van 5L.
 - donderdag, zaterdag, maandag en dinsdag GPO (gepasteuriseerde plasma-eiwit oplossing)
 - woensdag FFP (fresh frozen plasma)
 - antistolling: heparine
 - bloedflow: 150-200 ml/min.
 - GPO toediening 1400 ml/u.
 - FFP toediening 1000 ml/u.
- PE kan gecombineerd worden op dialysedagen met hemodialyse (Fresenius met Prismaflex).
- Indien kruisproef positief blijft na 4 PE/IA: nogmaals 5 PE/IAs conform schema week 1.

Posttransplantatie:

- standaard 3 PE/IA op zaterdag, maandag en woensdag postoperatief
- zaterdag FFP
- maandag en woensdag keuze substitutie op indicatie

7.2.1 Aandachtspunten substitutie vloeistoffen

- GPO minimaal een dag van te voren bij de apotheek bestellen en toedienen in hetzelfde volume als het verwijderde plasma volume.
- FFP wordt minimaal een dag van te voren bij het transfusie laboratorium besteld. 1 liter FFP infusie wordt gecombineerd met 20 ml calciumgluconaat 10% infusie. Bij ernstige klachten zoals koorts, koude rillingen, rugpijn, dyspnoe en huiduitslag moet de toediening onderbroken en een arts gewaarschuwd worden.

7.3 IVIG

- IVIG op de dialyse afdeling toedienen na elke PE/IA.
- dosering: 0.1 gr/kg met een maximum van 10 gram.
- De maximale dosering van 10 gram kan in 100 minuten gegeven worden.
- Eventuele bijwerkingen tijdens toediening: hypo- of hypertensie, misselijkheid, huiduitslag en koorts. Bij het optreden van klachten moet de infusiesnelheid verlaagd worden totdat de klachten verdwijnen en moet de patiënt door een arts beoordeeld worden.

7.4 Inductie therapie

7.4.1 rATG

- toedienen over een groene venflon of een centraal veneuze catheter
- dosering:
 - dag -1 (middag/ avond na bekend worden kruisproef): 1 mg/kg
 - dag 1 t/m 4: 1.5 mg/kg per dag
- op PE dagen wordt rATG na PE toegediend
- bij klachten zoals koorts, malaise, tensiedaling: infusiesnelheid verlagen
- bij anafylaxie: adrenaline 0.5 mg im, clemastine 2 mg iv, O₂, NaCl 0.9%, 100 mg hydrocortison iv.
- T-cel monitoring via Transplantatie Laboratorium voorafgaand aan gift, op dag na gift, na laatste dag inductie rATG en verder zolang T-cellen < 200 x 10⁶/L blijven.
- premedicatie : clemastine 4 mg iv, prednison 50 mg iv en paracetamol 1000 mg oraal.

7.4.2 Alemtuzumab

- alternatief voor rATG
- premedicatie met clemastine 4 mg iv, prednison 50 mg iv en paracetamol 1000 mg oraal.
- eenmalig 30 mg subcutaan
- T-cel monitoring voorafgaand aan gift en verder elke 3 maanden zolang T-cellen < 200 x 10⁶/L blijven.

7.5 Onderhoudsimmuunsuppressie

- start op dag van eerste PE:
 - tacrolimus 2 dd 0.1 mg/kg , dalspiegel postoperatief 8-12 µg/L en onderhoud 5-8 µg/L
 - mycophenolate mofetil 2 dd 1000 mg, dalspiegel 1.5-3 mg/L
 - spiegelcontrole beide voorafgaand aan operatie
- start op de dag van OK:
 - prednison pre- en post-reperfusie 50 mg prednisolon iv
- dag 1 en 2 postoperatief prednisolon 2x50 mg i.v.
- vanaf dag 4: 20 mg prednison per os
- poliklinisch verminderen tot onderhoud 5 mg per dag.

7.6 CMV en PJP profylaxe

- Cotrimoxazol en valganciclovir te starten vanaf dag eerste plasmaferese.

8. Rejectie

Bij een onvoldoende verbeterende nierfunctie of bij een nierfunctie achteruitgang zonder andere verklaring zal een nierbiopsie verricht worden. Ten tijde van de nierbiopsie zal serum afgenomen worden voor DSA bepaling in het LUMC. De beoordeling van dit biopt en de classificatie van een eventuele rejectie zullen conform de Banff classificatie revisie 2017 plaatsvinden (21).

8.1 Behandeling rejectie

- Cellulaire rejectie: methylprednisolon 1000 mg/d voor 3 dagen
- Steroïd-refractaire rejectie: toevoegen T-cel depleterende therapie, te weten alemtuzumab 30 mg s.c.
- Acute antistof-gemedieerde rejectie:
 - methylprednisolon 1000 mg/d voor 3 dagen
 - plasmaferese van 1.5 x het plasmavolume gedurende 5 dagen om de dag
 - IVIG 0.1 g/kg na elke PE en na laatste PE aanvullen tot totaal 2 g/kg.
 - bij onvoldoende respons T-cel depleterende therapie, te weten alemtuzumab 30 mg s.c.

De KDIGO bespreekt het gebrek aan klinische studies over de behandeling van antistof-gemedieerde rejectie en benoemt plasmaferese en T-cel depleterende therapie als behandelingsmogelijkheden (22). Er is evenals bij desensibilisatie geen wetenschappelijke consensus welke T-cel depleterende therapie in te zetten als anti-rejectie therapie. Het standaard Erasmus MC protocol kiest voor alemtuzumab met rATG als alternatief. Hierbij speelt de ervaring met dit middel in het Erasmus MC, de beschikbaarheid via het Campath Access Program en de goede tolerantie van het middel tijdens toediening een rol.

Bij onvoldoende resolutie van acute dan wel chronische antistof-gemedieerde rejectie op bovenstaande behandeling inclusief depleterende therapie, zou tocilizumab een optie kunnen zijn. Dit monoclonale antilichaam gericht tegen de IL6 receptor werd als rescue therapie toegepast door Choi et al (23). De dosering bedraagt 8 mg/kg (maximaal 800 mg) 1 x per maand, gedurende minimaal 6 maanden. Momenteel is er nog geen financiële regeling voor het off-label gebruik van dit medicijn bij HLA-incompatibele niertransplantatie.

9. Monitoring

Patiënten worden de eerste 3 (en in overleg 6) maanden gecontroleerd in het Erasmus MC en daarna terugverwezen naar het verwijzende centrum. In het eerste jaar na niertransplantatie worden patiënten (minimaal) maandelijks terug gezien. Patiënten zullen uitgenodigd worden voor jaarcontroles in het Erasmus MC. Ten tijde van rejectie en op de tijdstippen 3,6, 12 en 24 maanden na transplantatie zal 10 ml stol- en 20 ml heparinebloed afgenomen voor immunologische monitoring in het LUMC..

10. Contactgegevens

Annelies de Weerd, internist-nefroloog

Coördinator landelijk desensibilisatie programma

Erasmus MC

a.deweerd@erasmusmc.nl

06-18834197/ 010-7040381

Jacqueline van de Wetering, internist-nefroloog

Medisch coördinator voorbereiding niertransplantatie en nierdonatie bij leven

Erasmus MC

j.vandewetering.1@erasmusmc.nl

06-81423351/010-7042415

Coördinatoren Niertransplantatie

coördinatoren.niertransplantatie@erasmusmc.nl

010-7030686

fax 010-7040177

11. Afkortingen

| | |
|--------|--|
| CDC-XM | complement dependent cytotoxic cross-match |
| DSA | donor specifieke antistoffen |
| EMC | Erasmus Medisch Centrum Rotterdam |
| FACS | fluorescence-activated cell sorting |
| FFP | fresh frozen plasma |
| GPO | gepasteuriseerde plasma-eiwit oplossing |
| HLA | human leucocyte antigen |
| HLAi | HLA-incompatibel |
| rATG | rabbit anti-thymocyten globuline |
| PE | plasmaferese (plasma exchange) |
| SAB | singel antigeen bead |

12. Referenties

1. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 2011;365(4):318-26.
2. Schweitzer EJ, Wilson JS, Fernandez-Vina M, Fox M, Gutierrez M, Wiland A, et al. A high panel-reactive antibody rescue protocol for cross-match-positive live donor kidney transplants. *Transplantation*. 2000;70(10):1531-6.
3. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med*. 2008;359(3):242-51.
4. Vo AA, Toyoda M, Peng A, Bunnapradist S, Lukovsky M, Jordan SC. Effect of induction therapy protocols on transplant outcomes in crossmatch positive renal allograft recipients desensitized with IVIG. *Am J Transplant*. 2006;6(10):2384-90.
5. Haas M, Bohmig GA, Leko-Mohr Z, Exner M, Regele H, Derfler K, et al. Peri-operative immunoadsorption in sensitized renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(8):1503-8.
6. Lorenz M, Regele H, Schillinger M, Kletzmayer J, Haidbauer B, Derfler K, et al. Peritransplant immunoadsorption: a strategy enabling transplantation in highly sensitized crossmatch-positive cadaveric kidney allograft recipients. *Transplantation*. 2005;79(6):696-701.
7. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med*. 2016;374(10):940-50.
8. Schinstock CA, Gandhi MJ, Stegall MD. Interpreting Anti-HLA Antibody Testing Data: A Practical Guide for Physicians. *Transplantation*. 2016;100(8):1619-28.
9. Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, Zachary AA, Montgomery JR, Van Arendonk KJ, et al. Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: a multicenter study. *Am J Transplant*. 2014;14(7):1573-80.
10. Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, Toyoda M, Peng A, Puliyananda D, et al. Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation*. 2003;76(4):631-6.
11. Tyan DB, Li VA, Czer L, Trento A, Jordan SC. Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitized transplant candidates and transplantation with a histoincompatible organ. *Transplantation*. 1994;57(4):553-62.
12. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):922-36.
13. Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoey S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant*. 2006;6(2):346-51.
14. Rostaing L, Karam B, Congy-Jolivet N, Hage V, Sallusto F, Esposito L, et al. Successful Transplantation in ABO- and HLA-Incompatible Living Kidney Transplant Patients: A Report on 12 Cases. *Ther Apher Dial*. 2016;20(5):507-16.
15. Belak M, Borberg H, Jimenez C, Oette K. Technical and clinical experience with protein A immunoadsorption columns. *Transfus Sci*. 1994;15(4):419-22.
16. Vo AA, Wechsler EA, Wang J, Peng A, Toyoda M, Lukovsky M, et al. Analysis of subcutaneous (SQ) alemtuzumab induction therapy in highly sensitized patients desensitized with IVIG and rituximab. *Am J Transplant*. 2008;8(1):144-9.
17. Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, Moore SB, Prieto M, Nyberg SL, et al. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3(8):1017-23.

18. Jackson AM, Kraus ES, Orandi BJ, Segev DL, Montgomery RA, Zachary AA. A closer look at rituximab induction on HLA antibody rebound following HLA-incompatible kidney transplantation. *Kidney Int.* 2015;87(2):409-16.
19. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolkoff-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation.* 2003;76(5):798-802.
20. Gatault P, Jollet I, Paintaud G, Magdelaine C, Bridoux F, Lebranchu Y, et al. Very low residual concentrations of rituximab long after infusion still induce positive B-cell complement-dependent cytotoxicity-crossmatch. *Hum Immunol.* 2013;74(12):1616-8.
21. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant.* 2018;18(2):293-307.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.