Maastricht University

Immunological and clinical strategies in renal transplantation

Citation for published version (APA):

Christiaans, M. H. (1999). Immunological and clinical strategies in renal transplantation.

Document status and date:
Published: 01/01/1999

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

Summary and concluding remarks

Renal transplantation has evolved in the last decades from an experimental treatment of end-stage renal disease for few selected patients to the preferred treatment for the majority of patients with end-stage renal disease.

A clinical renal transplantation program involves teamwork in which transplant immunologist, surgeon, and nephrologist participate. Generally, the surgeon is responsible for the donor program and the surgical procedure. The nephrologist is more involved in patient selection, pre- and postoperative care, and the handling of immunosuppression. The transplant immunologist is in charge of the transfusion protocol, antibody screening, HLA matching, and crossmatching. Various relevant aspects of these disciplines are dis-cussed in **chapter 1**. Important end-points for most strategies are acute rejection rate and graft survival. Immunological procedures to decrease the rate of rejection and increase graft survival are pretransplant transfusion, screening for anti-HLA antibodies in serum, matching for HLA-A, -B, and -DR, and crossmatching. Clinical procedures to reduce the rate of rejection and to increase graft survival include optimal preservation of the graft, administration of immunosuppressive drugs, and preventing (a)specific injury to the graft.

Screening for HLA antibodies and matching for HLA antigens have played a central role in renal allografting since the 1960s. However, management of recipients, including immunosuppressives, have changed considerably and new histocompatibility techniques are introduced. Therefore, both standard and new techniques have to be compared with each other and with clinical outcome parameters to evaluate their value. We have studied several of these aspects of which the results are described in the different chapters.

It has been shown that patients who received blood transfusion before transplantation have a decreased acute rejection rate and improved renal graft survival compared to patients who never received a blood transfusion. It was hypothesized that this beneficial effect is due to matching between transfusion donor and recipient for HLA-DR. Moreover, by DR-matching anti-HLA antibodies were less frequently detected after transfusion. These studies had methodological shortcomings (small sample size; use of different number of transfusions in DR-matched and nonmatched patients; control group consisting of patients receiving random transfusion(s) instead of nonmatched transfusion; detection of panel-reactive, instead of donor-directed antibodies). Therefore, we studied in **chapter 2** the incidence of donor-directed anti-HLA antibodies after transfusion of a single unit of leukocyte-poor erythrocyte-concentrate in immunologically naive patients.

We have tried to answer the following questions: What is the incidence of donor-directed HLA antibodies after such a transfusion? Is there a difference in occurrence of these antibodies between patients receiving DR-matched blood transfusions and patients receiving nonmatched blood transfusion? Is there a difference in acute rejection rate or graft survival after transplantation between patients receiving DR-matched and nonmatched blood transfusion? Out of the 247 patients, 107 received a DR-matched transfusion, while 140 received a nonmatched transfusion. Alloreactive T-cell antibodies were detected in 6.5% of the patients, while alloreactive B-cell antibodies were detected in 17.3% of the patients. There was no significant difference in the incidence of these antibodies between DR-matched and DR-nonmatched patients. In multivariate analysis, DR-matching between transfusion donor and recipient was no risk factor for either rejection or graft survival. From this study, we conclude that transfusion of a single unit of leukocyte-poor erythrocytes results in a low incidence of T-cell antibodies, while the incidence of B-cell antibodies is higher. The development of both types of antibodies is irrespective of DR-match. Rejection rate and graft survival is independent of DR-match between transfusion donor and recipient.

Screening sera for presence of anti-HLA antibodies is usually performed by the complement-dependent-cytotoxicity assay; for T-cell antibodies the NIH assay, for B-cell antibodies the TCF assay. A new assay detecting specific anti-HLA IgG is Prastat, an enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA). Both assays record as well the percentage panel reactive antibodies (PRA) as HLA specificity. We tried to answer the following questions: What is the method agreement between ELISA and NIH/TCF CDC screening? Do both screening techniques differ regarding result of the screening and acute rejection rate or graft survival? In **chapter 3**, we have compared the results of ELISA and CDC (class I and II) in 429 sera drawn pre- and post-transplantation in 143 recipients of a renal allograft and immunosuppressed by cyclosporine. The method agreement between ELISA and NIH, and between ELISA and TCF, was too low to replace one assay by the other. Furthermore, we have correlated the results of the assays with graft survival and rejection-free survival. None of the assays was related to graft survival. Rejection-free survival was related to the results of NIH and ELISA in both pre- and post-transplant sera. Change in PRA from pretransplant to posttransplant serum determined by NIH correlated better with rejection-free survival than by ELISA. Compared to ELISA-negative sera, sera with class I specificity were related to rejection, even when these antibodies were not donor-directed. ELISA-positive sera without attributed specificity were not at risk for rejection. For NIH, %PRA and not specificity, was a risk factor for rejection. Class II antibodies were not related to rejection in any assay. From this study, we conclude that ELISA and NIH are complementary screening techniques. They are of equal predictive value for

rejection. The optimal strategy on combining these techniques has to be determined.

Before transplantation, a crossmatch is performed between lymphocytes of the donor and serum of the donor. A negative T-cell complement-dependent-cytotoxicity crossmatch (NIH crossmatch) is mandatory. The flow cytometry (FC) crossmatch is a technique that is more sensitive and IgG specific. In **chapter 4**, the principles of FC and the validation of the FC crossmatch as used in the University Hospital Maastricht is presented, together with an overview of the literature on the comparison between CDC crossmatch and FC crossmatch. Positivity for FC crossmatch was defined as test result (ratio of test serum and negative control serum) higher than the mean + 3 SD of the result of negative control sera. The FC crossmatch was shown to be T-cell specific and at least 9 dilution steps more sensitive than the NIH crossmatch.

In **chapter 5**, we tried to find the answer to the question: What is the relationship between pretransplant FC crossmatch and acute rejection and 1-year renal graft survival in patients transplanted with a negative HLA class I CDC crossmatch (NIH)? The study population consisted of patients thoroughly screened by CDC and transplanted with a negative NIH crossmatch with peak and current serum. In 67 non-sensitized patients, 4 had a positive FC crossmatch without acute rejection or 1-year graft loss. In 76 patients at risk (retransplants and/or sensitized) 21 showed a positive FC crossmatch. However, the 1-year graft survival and acute rejection rate were comparable between the FC-positive and FC-negative patients (76% vs. 80%, and 48% vs. 46%, respectively). The conclusion of this study was that in immunologically well-documented patients FC crossmatch was not advantageous. In 28% of our patients at risk, the FC crossmatch result was positive with current and/or peak serum. These patients would have been denied to be transplanted with their graft, while they are in fact doing very well.

Donor-specific antibodies can develop after transplantation. Their role in renal transplant outcome has been questioned. In **chapter 6**, we tried to answer the question: Do FC and CDC crossmatch with post-transplant serum differ with respect to acute rejection rate or renal graft survival? Current and post-transplant sera were tested from 143 renal allograft recipients transplanted with a negative current NIH crossmatch. By NIH, 6.1% of the patients were antibody-positive. They had a significantly lower 1-year graft survival compared to antibody-negative patients (37.5% vs. 86.2%) and were treated more frequently for rejection (100% vs. 37.4%).
In contrast, by FC 9.8% of the patients were antibody-negative before and antibody-positive after transplantation, 79% were antibody-negative both pre- and

post-transplantation, and 11.2% were antibody-positive already before transplantation. Patients who were antibody-negative before and antibody-positive after transplantation, had a lower graft survival and rejection-free survival than both other groups in Cox regression analysis. By relating the FC result of posttransplant serum with that of pretransplant serum, the relative change in fluorescence ratio (RCFR) was determined. It was shown that the 25% of patients with the highest increase in RCFR were at a comparable increased risk for both graft failure and acute rejection as the 9.8% of patients that were antibody-positive according to the standard definition. Thus, by defining antibody-positivity by RCFR, a large group of patients can be discerned that is at increased risk for unfavourable graft outcome. The conclusion of this study was that, despite its increased sensitivity, the standard definition of antibody-positivity by FC does not result in discerning a much larger group of patients at risk for rejection and/or graft failure than antibody-positivity by CDC. However, by our new definition of positivity, based on relative change in fluorescence ratio, a much larger group of patients is shown to be at risk. When this result is confirmed in a prospective study, patients at risk for graft failure may be recognized early after transplantation and specific therapy may be targeted.

In recent years, newer immunosuppressives have been introduced. In **chapter 7a**, an overview of literature is given on the use of tacrolimus in renal transplantation. Treatment with tacrolimus, compared to cyclosporine, results in a decrease in both acute and corticosteroid-resistant rejection rate of ± 50% with the possibility of better graft survival. Although the safety profiles are comparable, there are differences in side effects that are important. Patients on cyclosporine are reported to have a higher incidence of gum hyperplasia and hirsutism. Patients on tacrolimus are reported to have a better cardiovascular risk profile (less hypertension and less hypercholesterolemia). However, hyperglycemia is more frequently reported in patients on tacrolimus.

Tacrolimus is generally combined with steroids. Especially this combination with mycophenolate mofetil (MMF) is very potent. Very little is known about the pharmacokinetics of MMF in organ transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen. In **chapter 7b**, we have studied in a multicenter trial the pharmacokinetics of mycophenolate mofetil (MMF) in combination with tacrolimus. It was shown that the pharmacokinetics of tacrolimus was unchanged in presence of MMF. Moreover, the dose of MMF may be decreased with time post-transplant to maintain stable systemic exposure to its pharmacologically active form mycophenolic acid.

In **chapter 7c**, dosing and management guidelines for tacrolimus in renal transplant

patients are given. Generally, with the exception of hyperimmunized patients, patients are receiving the same basic immunosuppression. Based on our experience, immuno-suppression can be adjusted to specific clinical situation for every patient. Therefore, a proposal for tailor-made immunosuppression is presented.

The outcome of renal allografting is determined by many factors. Therefore, we have investigated in **chapter 8** which immunologic and non-immunologic factors influence outcome parameters in the cohort of 346 cadaveric renal transplantations on a cyclosporine-based immunosuppressive regimen transplanted at the University Hospital Maastricht. By multivariate analysis, immunological and non-immunological factors were analyzed for their relation to clinical outcome. Besides acute rejection rate and graft survival, also patient survival, the occurrence and duration of delayed graft function (DGF), duration of hospitalization in the first year after transplantation, and creatinine clearance at year 1 were outcome parameters. The influence of histocompatibility was modest. Matching for some HLA loci resulted in better outcome only for the parameters rejection and creatinine clearance at year 1. Panel reactive antibodies and previous transplants were other immunological factors that influenced DGF and short-term patient and graft surival. Other factors than histocompatibility (donor, preservation, and recipient related) were related to short- and long-term outcome parameters. Some of these may be influenced by a change in donor and recipient management. Especially, prevention of DGF by reducing CIT and modifying pretransplant dialysis may improve renal transplant outcome.

In **chapter 9**, the results of this study are discussed in relation to existing immunological and clinical strategies in renal transplantation. Several proposals for adjustments of these strategies are made.

Samenvatting

Niertransplantatie heeft zich de laatste decennia ontwikkeld van een experimentele therapie voor een beperkt aantal geselecteerde patiënten tot de voorkeursbehandeling voor de overgrote meerderheid van patiënten met eindstadium nierfalen.

Een klinisch niertransplantatie programma is het resultaat van samenwerking van transplantatie immunoloog, chirurg en nefroloog. Over het algemeen is de chirurg de eindverantwoordelijke voor het donatie programma en de operatie. De nefroloog is degene die zorgdraagt voor de patiëntenselectie, de zorg voor de patiënten voor en na de operatie, en de medicatie, inclusief immuunsuppressiva (medicijnen ter voorkoming van afstoting van de nier). In **hoofdstuk 1** worden verscheidene relevante aspecten van deze disciplines besproken. De belangrijkste eindpunten voor de meeste strategieën zijn de frequentie van acute afstoting (rejectie) en transplantaat overleving. Immunologische maatregelen om rejecties te voorkomen en transplantaat overleving te verhogen zijn bloedtransfusie vóór de transplantatie, screenen op de aanwezigheid van HLA antistoffen in het serum van de ontvanger, matchen voor de weefseleigenschappen HLA-A, -B en -DR, en het verrichten van kruisproeven. Klinische maatregelen om dit te bereiken bevatten o.a. optimale preservatie van het transplantaat, toediening van immuunsuppressieve geneesmiddelen, en het voorkomen van (a)specifieke schade aan het transplantaat.

Screenen op HLA antistoffen en matchen voor HLA antigenen spelen sinds de zestiger jaren een centrale rol in niertransplantatie. Echter, de behandeling van ontvangers, inclusief de toegediende immuunsuppressiva, is sterk veranderd en nieuwe technieken om overeenkomsten in weefseleigenschappen (histocompatibiliteit) te bepalen zijn geïntroduceerd. Nieuwe technieken dienen met standaard technieken vergeleken te worden en met klinische uitkomst parameters om hun nut te bepalen. Wij hebben verscheidene van deze aspecten bestudeerd, waarvan de resultaten in de diverse hoofdstukken zijn beschreven.

Het is aangetoond, dat patiënten die vóór transplantatie getransfundeerd zijn een verminderde rejectie frequentie en verbeterde transplantaat overleving hebben t.o.v. patiënten die nooit getransfundeerd zijn. Er bestaat een hypothese dat dit gunstige effect een gevolg is van het matchen tussen transfusiedonor en -ontvanger voor HLA-DR. Bovendien zijn er minder frequent HLA antistoffen gevonden na transfusie door te matchen voor DR. Deze studies hadden methodologische tekortkomingen (klein aantal patiënten; verschillend aantal transfusies in ontvangers van DR-gematcht en niet-gematcht bloed; detectie van antistoffen in een panel van cellen i.p.v. tegen donorcellen). Daarom hebben wij in **hoofdstuk 2** de incidentie

bestudeerd van donor-gerichte HLA antistoffen na transfusie van 1 eenheid leucocyten-arm erythrocyten-concentraat in immunologisch 'blanco' patiënten. We hebben geprobeerd de volgende vragen te beantwoorden: Wat is de incidentie van donor-gerichte HLA antistoffen na zo'n transfusie? Is er een verschil in het ontstaan van deze antistoffen tussen patiënten die een DR-gematchte en niet-gematchte transfusie ontvingen? Is er een verschil in het optreden van acute rejectie of transplantaat overleving tussen patiënten die een DR-gematchte en niet-gematchte transfusie ontvingen? Van de 247 patiënten ontvingen er 107 een DR-gematchte transfusie en 140 een niet-gematchte transfusie. Alloreactieve T-cel antistoffen ontstonden in 6.5% van de patiënten, terwijl alloreactieve B-cel antistoffen in 17.3% van de patiënten aangetoond konden worden. Er was geen significant verschil in incidentie van deze antistoffen tussen patiënten met een DR-gematchte en niet-gematchte transfusie. In een multivariaat analyse bleek het matchen voor DR tussen transfusiedonor en -ontvanger geen risicofactor te zijn voor het optreden van rejectie dan wel transplantaat verlies. Wij concluderen uit deze studie, dat transfusie van 1 eenheid leucocyten-arm erythrocyten-concentraat resulteert in een lage incidentie van T-cel antistoffen, terwijl de incidentie van B-cel antistoffen hoger is. Het ontstaan van beide types antistoffen is onafhankelijk van het matchen voor DR. Ook het optreden van rejectie en de transplantaat overleving is onafhankelijk van matchen voor DR tussen transfusiedonor en -ontvanger.

Het screenen van sera op de aanwezigheid van HLA antistoffen gebeurt gewoonlijk m.b.v. de complement-afhankelijke cytotoxiciteits (CDC) test; voor T-cel antistoffen is dit de NIH test, voor B-cel antistoffen de TCF test. Een nieuwe test welke specifiek anti-HLA IgG aantoont, is Prastat, een 'enzyme-linked immunosorbant assay' (ELISA). Beide technieken tonen zowel het percentage antistoffen dat met een panel reageert (PRA) als de HLA specificiteit. We probeerden de volgende vragen te beantwoorden: Wat is de mate van overeenkomst in de test-uitslag (method agreement) tussen ELISA en NIH/TCF? Verschillen beide technieken in de relatie tussen test-uitslag en acute rejectie frequentie of transplantaat overleving? In **hoofdstuk 3** hebben wij de resultaten van ELISA en CDC (klasse I en II) vergeleken in 429 sera, afgenomen voor en na niertransplantie. Alle 143 patiënten kregen cyclosporine als immunosuppressie. De method agreement tussen ELISA en NIH, en tussen ELISA en TCF, was te gering om elkaar te vervangen. Daarnaast zijn de resultaten van de testen gecorreleerd met transplantaat en rejectie-vrije overleving. Geen enkele test gaf een relatie tussen uitslag en transplantaat overleving. Rejectie-vrije overleving was gerelateerd met het testresultaat van NIH en ELISA met sera afgenomen vóór en na transplantatie. Voor wat betreft de rejectie-vrije overleving correleerde verandering in PRA tussen sera afgenomen vóór en na transplantatie beter indien deze bepaald was m.b.v. NIH dan met ELISA. Vergeleken met ELISA-negatieve sera, waren ELISA-

positieve sera met klasse I specificiteit gerelateerd met rejectie, zelfs indien de antistoffen niet gericht waren tegen donorantigenen. Een positieve ELISA-uitslag zonder dat specificiteit toegewezen kon worden, was geen risico factor voor rejectie. Voor NIH geldt dat PRA een risico factor was voor rejectie en niet de specificiteit. In geen enkele test waren klasse II antistoffen gerelateerd aan rejectie. De conclusie van deze studie was, dat ELISA en NIH complementaire screening technieken zijn. Zij voorspellen in gelijke mate rejectie. De optimale strategie om ze te combineren dient echter nog onderzocht te worden.

Vóór transplantatie wordt een kruisproef verricht tussen lymfocyten van de donor en serum van de ontvanger om de aanwezigheid van donor-gerichte antistoffen uit te sluiten. Een negatieve T-cel CDC kruisproef (NIH kruisproef) is verplicht. De 'flow cytometry' (FC) kruisproef is een gevoeliger techniek en IgG specifiek. In **hoofdstuk 4** zijn de principes van de FC en de validatie van de FC kruisproef, zoals gebruikt in het academisch ziekenhuis Maastricht, gepresenteerd tezamen met een overzicht van de literatuur betreffende de vergelijking van CDC en FC kruisproeven. Een positieve FC kruisproef is gedefinieerd als een uitslag (ratio van test serum en negatieve controle serum) groter dan het gemiddelde +3 SD van de uitslag van negatieve controle sera. Aangetoond werd, dat de FC kruisproef T-cel specifiek is en minstens 9 dilutie-stappen gevoeliger dan de NIH kruisproef.

In **hoofdstuk 5** probeerden wij een antwoord te vinden op de vraag: Wat is de relatie tussen de uitslag van de FC kruisproef vóór transplantatie en het optreden van acute rejectie en 1-jaars transplantaat overleving in patiënten die getransplanteerd zijn met een negatieve HLA klasse I CDC kruisproef (NIH)? De studie-populatie bestond uit patiënten die grondig gescreend waren m.b.v. CDC en getransplanteerd met een negatieve NIH kruisproef met serum met de hoogste PRA (peak) en serum t.t.v. transplantatie afgenomen (current). Vier van de 67 niet-geïmmuniseerde patiënten had een positieve FC kruisproef zonder acute rejectie of 1-jaars transplantaat verlies. Van de 76 patiënten met een verhoogd risico (meerdere transplantaten en/of geïmmuniseerd) hadden 21 een positieve FC kruisproef. De 1-jaars transplantaat overleving en het optreden van acute rejectie was echter vergelijkbaar tussen FC-positieve en FC-negatieve patiënten (76% vs. 80%, respectievelijk 48% vs. 46%). De conclusie van deze studie was dat in immunologisch goed-gedocumenteerde patiënten de FC kruisproef geen toegevoegde waarde had. In 28% van onze patiënten met een verhoogd risico was de FC kruisproef positief met current en/of peak serum. Deze patiënten zouden hun huidige transplantatie ten onrechte onthouden zijn, indien de FC kruisproef bepalend was.

Donorspecifieke antistoffen kunnen ontstaan na transplantatie. Er bestaat discussie

over hun rol in de transplantaat uitkomst. In **hoofdstuk 6** probeerden we om de volgende vraag te beantwoorden: Verschillen de uitslagen van de FC en CDC kruisproef met serum afgenomen na transplantatie in hun relatie met het optreden van acute rejectie en transplantaat overleving? Getest zijn de sera afgenomen t.t.v. de transplantatie (current) en na transplantatie (post) van 143 niertransplantaat ontvangers getransplanteerd met een negatieve NIH kruisproef met current serum. Van de patiënten was 6.1% antistof-positief m.b.v. de NIH. Zij hadden een significant lagere 1-jaars transplantaat overleving t.o.v. antistof-negatieve patiënten (37.5% vs. 86.2%) en werden vaker behandeld voor een acute rejectie (100% vs. 37.3%). Daarentegen waren m.b.v. FC 9.8% van de patiënten antistof-negatief vóór en antistof-positief na transplantatie, 79% bleef antistof-negatief en 11.2% van de patiënten was al antistof-positief vóór transplantatie. Patiënten die antistof-positief werden na transplantatie, hadden een lagere transplantaat overleving en vaker rejecties dan beide andere groepen. Door de FC uitslag met post serum te relateren aan dat met current serum, werd de relatieve verandering in fluorescentie ratio (RCFR) bepaald. De 25% patiënten met de grootste toename in RCFR hadden een vergelijkbaar risico op zowel transplantaat falen als het optreden van acute rejectie als de 9.8% van de patiënten die antistof-positief waren volgens de standaard definitie. Door antistof-positiviteit te definiëren d.m.v. RCFR kan een grote groep patiënten onderscheiden worden die een verhoogd risico heeft op een ongunstig transplantaat uitkomst. De conclusie van deze studie was dat, ondanks de toegenomen sensitiviteit, de standaard definitie van antistof-positiviteit d.m.v. FC niet resulteert in het onderscheiden van een veel grotere groep patiënten met een verhoogd risico voor rejectie en/of transplantaat verlies dan antistof-positiviteit d.m.v. CDC. Echter d.m.v. onze nieuwe definitie van antistof-positiviteit wordt een veel grotere groep patiënten met verhoogd risico ontdekt. Indien onze bevindingen in een prospectief onderzoek bevestigd worden, kunnen patiënten met een verhoogd risico op transplantaat falen in een vroeg stadium ontdekt en mogelijk behandeld worden door aanpassing van hun therapie.

Sinds de tachtiger jaren is cyclosporine het meest gebruikte immunosuppressivum bijniertransplantaties. De afgelopen jaren zijn nieuwe immunosuppressiva geïntroduceerd, waaronder tacrolimus en mycophenolaat mofetil (MMF). In **hoofdstuk 7a** wordt een overzicht gegeven van het gebruik van tacrolimus bij niertransplantatie. Behandeling met tacrolimus resulteert, in vergelijking met cyclosporine, in een afname van zowel acute als corticosteroïd-resistente rejecties met 50%. Mogelijk is ook de transplantaat overleving verbeterd. Hoewel beide middelen een vergelijkbaar veiligheidsprofiel hebben, zijn er belangrijke verschillen in bijwerkingen. Overmatige tandvleesgroei en overmatige haargroei worden m.n. gerapporteerd by cyclosporine. Patiënten met tacrolimus hebben een beter cardiovasculair risico profiel (minder vaak een hoge bloeddruk en minder vaak een

hoog cholesterolgehalte). Een verhoogd bloedsuikergehalte komt echter vaker voor bij patiënten die tacrolimus gebruiken.

Tacrolimus wordt meestal gebruikt in combinatie met steroïden. Met name deze combinatie met MMF is sterk werkzaam. Er bestaan weinig data over de farmacokinetiek van MMF in ontvangers van een getransplanteerd orgaan die tacrolimus gebruiken. In **hoofdstuk 7b** hebben wij in een multicenter trial de farmacokinetiek van MMF in combinatie met tacrolimus bestudeerd. Aangetoond werd dat de farmacokinetiek van tacrolimus onveranderd was in aanwezigheid van MMF. De dosering MMF kan echter in loop van de tijd na transplantatie verminderd worden om de blootstelling aan zijn farmacologisch actieve vorm, mycophenolzuur, stabiel te houden.

In **hoofdstuk 7c** worden richtlijnen voor het doseren en hanteren van tacrolimus in patiënten met een niertransplantatie gegeven. Over het algemeen ontvangen patiënten, met uitzondering van sterk geïmmuniseerden, dezelfde basale immunosuppressie. Gebaseerd op onze ervaringen, kan de immunosuppressie voor iedere patiënt aan zijn/haar specifieke klinische situatie aangepast worden. Een voorstel voor 'maatwerk' immunosuppressie wordt gegeven.

De uitkomst van niertransplantatie wordt bepaald door vele factoren. In **hoofdstuk 8** hebben wij onderzocht welke immunologische en niet-immunologische factoren de uitkomst parameters beïnvloeden in een cohort van 346 post-mortale niertransplantaties welke zijn verricht in het academisch ziekenhuis te Maastricht. Alle patiënten gebruikten cyclosporine. D.m.v. multivariaat analyse werden immunologische en niet-immunologische factoren geanalyseerd op hun relatie met klinische uitkomst parameters. Behalve acute rejectie en tranplantaat overleving, zijn de onderzochte parameters: patiënt overleving, de incidentie en duur van het vertraagd opgang komen van de nierfunctie na transplantatie (DGF), opnameduur gedurende het 1e jaar na transplantatie, en de 1-jaars nierfunctie (kreatinine klaring). De invloed van histocompatibiliteits factoren was matig. Matchen voor sommige HLA loci resulteerde in een betere uitkomst voor de parameters rejectie en 1-jaars kreatinine klaring. Het percentage panel-reactieve antistoffen en het eerder getransplanteerd zijn waren andere immunologische factoren welke DGF en korte termijn patiënt- en transplantaat overleving beïnvloeden. Buiten de histocompatibiliteit waren andere factoren (zowel donor, preservatie, als ontvanger gerelateerd) betrokken bij de korte- en lange termijn uitkomst parameters. Sommigen zouden beïnvloed kunnen worden door een verandering in management van donor en ontvanger. Met name preventie van DGF door de koude ischemie tijd te reduceren en het veranderen van de manier van dialyseren direct vóór transplantatie zou de uitkomst van niertransplantatie kunnen verbeteren.

In **hoofdstuk 9** worden de resultaten van de studie bediscussieerd in relatie tot bestaande immunologische en klinische strategieën in niertransplantatie. Enkele voorstellen voor aanpassingen van deze strategieën worden gemaakt.