

10

Samenvatting

Samenvatting

Dit proefschrift start met de ziektegeschiedenis van een jonge vrouw die haar niertransplantaat verliest door chronische afstoting (CA). Ze werd in 1992 getransplanteerd met een nier afkomstig van een jonge man, overleden door een verkeersongeval. Ten tijde van transplantatie had ze 4% antistoffen tegen een panel van cellen met verschillende HLA antigenen. De donornier had 1-2-0 HLA-A,-B en DR mismatches. Ze werd behandeld met prednison en cyclosporine. De start was goed zonder perioden met acute afstoting. Na een half jaar had ze een uitstekend transplantaat functie zonder proteïnurie. Anderhalf jaar na transplantatie deed ze mee aan een onderzoek waarbij de prednison gestopt werd. Hierop ontstond een acute afstoting reactie (*hoofdstuk 1, figuur 2A*) die met succes behandeld werd met methylprednisolon. In het jaar daarop ging de nierfunctie geleidelijk achteruit (*hoofdstuk 1, figuur 1*) en werd proteïnurie vastgesteld. Een biopsie in 1995 liet gebieden van fibrose en tubulusatrofie zien (*hoofdstuk 1, figuur 2B*). Glomeruli en bloedvaten waren niet afwijkend. Met een angiotensine convertering enzym (ACE)-remmer nam de proteïnurie tijdelijk af. In 1997 verslechterde de nierfunctie verder en nam de proteïnurie weer toe. Een nieuw biopt van het transplantaat toonde zeer ernstige interstitiële fibrose en glomerulosclerose (*hoofdstuk 1, figuur 2C*). In 1998, 6 jaar na transplantatie, moest ze opnieuw behandeld worden met hemodialyse.

Wat is CA en hoe kan het zich manifesteren? Wat zijn bij deze patiënt de positieve argumenten om de diagnose CA te stellen? Om deze vragen te beantwoorden onderzochten we de klinische, histologische en epidemiologische verschijnselen van CA in het Leidse cohort van niertransplantaties. Omdat de aanwezigheid van CA niet eenvoudig is vast te stellen is de term door velen vervangen door de neutralere term chronische transplantaat (allograft) nefropathie (CAN). Aan het begin van dit proefschrift (*hoofdstuk 1*) werden de definities van de verschillende begrippen uiteengezet. CA is een persisterende of intermitterende afweerreactie tegen vreemde antigenen die leidt tot CAN en functieverlies met uiteindelijk transplantaatverlies. CAN staat voor de aanwezigheid van schade in het biopt die bestaat uit intima fibrose van arteriën, interstitiële fibrose en tubulus atrofie. CTD staat voor chronisch transplantaat disfunctie, een syndroom dat geleidelijk nierfunctieverlies, stijging van de bloeddruk en ontstaan van proteïnurie behelst. Het woord ‘chronisch’ in deze definities heeft verschillende betekenissen, die te maken hebben met tijd (laat of langzaam), het onderliggende proces (voortdurend of terugkerend) en met schade in het biopt (fibrose en atrofie). Deze omschrijvingen correleren met respectievelijk de begrippen CTD, CA en CAN. Het feit dat CA in de regel

leidt tot CAN en CTD is een illustratie dat alle drie betekenissen van ‘chronisch’ meestal naast elkaar van toepassing kunnen zijn. Bovendien is het begrip ‘chronisch’ breed ingeburgerd in het medische jargon en wordt ook door patiënten juist verstaan. Voor de pathologische veranderingen in een niertransplantaat is in 1991 de Banff classificatie opgesteld (*hoofdstuk 1*). In de herziening van 1997 (*hoofdstuk 1, tabel 1*) is CAN ingedeeld op basis van de ernst van interstitiële fibrose en tubulus atrofie. In een noot wordt vermeld dat de aanwezigheid van transplant vasculopathie, dat is nieuw ontstane vaatwand verdikking en/of transplant glomerulopathy, gekenmerkt door verdubbeling van de glomerulaire basaal membraan, nodig zijn voor het stellen van de pathologische diagnose CA. Klinisch moet CA onderscheiden worden van andere oorzaken van CTD (*hoofdstuk 1, figuur 3*). De differentiaal diagnose bestaat vooral uit een laat optredende acute afstoting, toxiciteit van de calcineurine remmers cyclosporine en tacrolimus en terugkeer van de oorspronkelijke nierziekte. Net als in eigen nieren kan in een transplantaat nier nefrosclerose ontstaan. Dit is een multifactorieel bepaalde aandoening die laat na transplantatie kan optreden bij langer bestaande hypertensie, hyperlipidemie, overgewicht, roken, atherosclerose in de ontvanger en een oude donor leeftijd. Bij ernstige vernauwing van de arterie iliaca of de transplantarterie kan ischemische schade ontstaan. De laatste jaren werd bekend dat bij gebruik van sterke immunosuppressieve middelen het BK virus, een polyomavirus, op kan vlammen en nefropathie kan veroorzaken. Alle genoemde aandoeningen leiden tot CAN en kunnen naast elkaar voorkomen. In de beschreven patiënt werd de diagnose CA gesteld ondanks de afwezigheid van de meer specifieke vasculaire en glomerulaire afwijkingen. De aanwezigheid van immunologische risicofactoren, CAN in het biopt en progressief nierfunctieverlies waren samen met de afwezigheid van andere oorzaken van CTD de positieve argumenten voor CA. Dit proefschrift had als doel de risicofactoren voor CA vast te stellen (*hoofdstuk 2, 3, 4, 7 en 8*), transplantaat verlies beter te leren voorspellen (*hoofdstuk 2, 4 en 5*), en om cyclosporine toxiciteit (*hoofdstuk 6*) en de verschillende presentatievormen van CA (*hoofdstuk 7 en 8*) in kaart te brengen. De resultaten van de diverse studies moeten bijdragen aan het inzicht in het ontstaan van CA.

De risicofactoren voor CA werden vastgesteld in een bestand van 654 niertransplantaties, uitgevoerd in Leiden tussen 1983 en medio 1996, die minstens 6 maanden functioneerden (*hoofdstuk 2*). Alle late (> 6 maanden) biopten werden geblindeerd voor de klinische informatie opnieuw gescoord volgens de Banff classificatie. Gedurende de follow-up tot 1 januari 1997 trad in 224 gevallen transplantaat verlies op, vooral doordat de patiënt overleed met een nog functionerende nier (53%). Na uitsluiting van andere oorzaken

kon aangenomen worden dat 82 transplantaatnieren (36%) door CA verloren waren gegaan. Deze groep vormde het primaire eindpunt in de risicofactor analyse. Alle relevante gegevens van ontvanger, donor, transplantatie en het beloop in de eerste 6 maanden werden verzameld en getest als risicofactor voor transplantaat verlies door CA met behulp van het Cox model. De invloed van HLA matching en acute afstoting op CA werd in detail bestudeerd. Het HLA systeem bestaat uit vele antigenen die op basis van kleine verschillen verder uitgesplitst kunnen worden. Er zijn echter ook overeenkomstige aminozuurvolgordes tussen de verschillende HLA-A en -B (klasse I) antigenen die eenzelfde antistofreactie oproepen en daarom kruisreagerende groepen (CREG) worden genoemd. De HLA verschillen tussen donor en ontvanger bleken niet gecorreleerd te zijn met CA. De HLA overeenkomsten tussen donor en ontvanger, vooral op het niveau van de CREG waren wel van invloed op het optreden van CA. De verklaring voor deze discrepantie werd gevonden door een kruistabel te maken tussen de HLA verschillen en de overeenkomsten. Door een hoger percentage homozygoten in de donoren, het gevolg van het beleid van Eurotransplant om de ontvanger te selecteren op basis van zo min mogelijk verschillen, bleek de relatie tussen verschillen en overeenkomsten niet wederkerig aan elkaar te zijn. Klaarblijkelijk is de mate van overeenkomst tussen donor en ontvanger van belang voor het verminderen van de afweerrespons tegen de verschillen. Acute afstoting is in de literatuur bekend als de belangrijkste risicofactor voor CA. Een eerdere studie uit Leiden had al aangetoond dat een acute vasculaire afstoting een slechte prognose heeft. Deze bevinding werd bevestigd met het verhoogde risico van acute vasculaire afstoting op laat transplantaatverlies. Ook het vaker en het late optreden van acute afstoting bleek van belang te zijn voor het risico op CA. Jongere transplantatiepatiënten hebben door een sterker afweersysteem, maar ook omdat ze meer geneigd zijn hun medicijnen slechter in te nemen, een verhoogd risico op CA. De relatie tussen oude donoren en transplantaatverlies is te verklaren door de afgenomen hoeveelheid functionerende nefronen en het feit dat ze vaker een acute afstoting doormaken waarbij het weefselherstel waarschijnlijk minder gunstig verloopt. Verder werd vastgesteld dat rokers en patiënten met nefrosclerose als basislijden, wellicht door meer atherosclerose en hypertensie in de ontvanger, hun transplaat eerder verliezen. De beschreven patiënt was jong, had maar 1 uit een maximum van 8 CREG die overeenkwam met die van de donor, en maakte een late acute afstoting door; drie risicofactoren die het optreden van CA kunnen verklaren.

Volgens deze eerste studie is bij de patiënt de late acute afstoting waarschijnlijk de sterkste risicofactor voor CA geweest. In de studie periode kwam acute afstoting nog veel voor, in 384 van de 654 transplantaties (59%). Niet elke

acute afstoting leidt echter tot CA en transplantaat verlies. De eerste studie liet zien dat zowel het aantal, het type en het tijdstip van optreden van belang zijn. Wij vonden het meeste contrast in prognose door te kijken naar het tijdstip van de laatste in plaats van de eerste afstoting (*hoofdstuk 2*). In 297 van de 384 transplantaties (77%) traden de afstotingen alleen vroeg op, dat wil zeggen binnen 3 maanden na transplantatie. In de overige 87 gevallen (23%) vond de laatste afstoting plaats na 3 maanden (*hoofdstuk 3*). Tien jaar na transplantatie, waarbij andere oorzaken van transplantaatverlies dan CA beschouwd waren als einde follow-up, functioneerden nog 94, 86 en slechts 45% van de transplantaten met achtereenvolgens geen, dan wel vroege of late acute afstoting. In de groep met late afstoting was de prognose niet afhankelijk van afstoting in de eerste 3 maanden. De groepen met vroege en late afstoting werden vergeleken met de groep zonder afstoting door middel van logistische regressie. Een slecht op gang komende transplantaat functie en HLA-DR mismatches waren de onafhankelijke risicofactoren voor vroege afstoting. Dit past bij het idee dat vroeg na transplantatie de afweer reactie zich volgens de zogenaamde directe route vooral richt tegen HLA-DR moleculen op dendritische cellen van de donor die met het transplantaat meekomen. Naarmate deze donorcellen verdwijnen, dooft dit type afweerreactie uit. Late afstoting was geassocieerd met andere risicofactoren: een jonge leeftijd van de ontvanger, een donornier afkomstig van een oudere persoon of een vrouw, en met CREG mismatches. Dit risicoprofiel komt goed overeen met die van CA hetgeen duidt op een sterke relatie tussen late acute afstoting en CA met een rol voor de afweerreactie volgens de indirecte route. Hierbij worden vreemde antigenen uit het transplantaat door dendritische cellen van de ontvanger verwerkt en als eiwitfragmenten gepresenteerd aan T cellen. Dit kan leiden tot een cellulaire afweerreactie of via de productie van antistoffen tot een humorale vorm van CA. Late afstoting kan alleen ontstaan via deze fysiologische route die minder gevoelig is voor immunosuppressieve behandeling in vergelijking met de directe route. Dit verklaart het gegeven dat de enorme afname van het percentage acute afstoting met het gebruik van sterkere middelen in de afgelopen jaren niet gepaard is gegaan met een evenredige afname van CA.

De gevonden risicofactoren kunnen op verschillende manieren bijdragen aan nierfunctie verlies. Ze kunnen invloed hebben op een slechte uitgangswaarde en op de mate van nierfunctieverlies. Daarom werden de risicofactoren voor een lage intercept, gedefinieerd als een klaring van minder dan 50 ml/min op 6 maanden vergeleken met de factoren die bijdragen aan een negatieve helling van de 1000/creatinine waarden in de loop van de tijd meer dan 6 maanden na transplantatie (*hoofdstuk 4*). Tweehonderd van de 654 patiënten (31%) hadden een suboptimale functie op 6 maanden. Dit bleek samen te hangen met een donor nier van een oudere persoon of een vrouw, histoincompatibiliteit, een slecht

op gang komende transplantaat functie en acute afstoting. Vierenveertig procent (288/654) van de transplantaten toonde een significant nierfunctieverlies na 6 maanden. De associatie met een jonge leeftijd van de ontvanger, sensitisatie, histoincompatibiliteit, immunosuppressie, en late acute afstoting suggereren een onderliggend immunologisch proces. De invloed van HLA matching en late afstoting op zowel de intercept als de helling ondersteunen de gevonden relatie tussen late acute afstoting en CA. De negatieve invloed van hypertensie en proteïnurie op nierfunctieverlies na 6 maanden passen bij hun rol als progressiefactor.

Om de voorspelling op laat transplantatieverlies te verbeteren werd het eerder gebruikte multivariate Cox model met variabelen die bekend zijn op 6 maanden na transplantatie (*hoofdstuk 2*) uitgebreid met tijds-afhankelijke variabelen (*hoofdstuk 5*). Dit zijn parameters die gemeten worden met een wisselend interval tussen de bepalingen en bij elke patiënt in wisselende mate. Wij gebruikten hiervoor alle creatinine waarden afgenomen na 6 maanden. De reciproque creatinine (1000/creatinine) werd gebruikt als maat voor de absolute nierfunctie en de ratio tussen de actuele en reciproque creatinine op 6 maanden als maat voor het nierfunctieverlies. In het nieuwe model met deze parameters werd transplantaatverlies door CA of recidief nierziekte beter voorspeld dan het model met variabelen die op 6 maanden bekend zijn. Het beloop van het serum creatinine, als maat voor absolute nierfunctie en nierfunctieverlies, is de beste indicator voor toekomstig transplantaatverlies. Dergelijke modellen zouden gebruikt kunnen worden om op basis van actuele gegevens de prognose beter te kwantificeren.

Cyclosporine toxiciteit is de belangrijkste differentiaal diagnose van CA, vooral vanwege de therapeutische consequenties. In 1995 en 1996 werd bij alle patiënten Sandimmune vervangen door Neoral, een micro-emulsie vorm van cyclosporine met een verbeterde biologische beschikbaarheid. Omdat de dosering veranderde van eenmaal naar tweemaal daags werd de streef dalspiegel verhoogd van 100 (24 uur) naar 150 $\mu\text{g/l}$ (12 uur). Omdat bij diverse patiënten pas na verloop van tijd nierfunctieverlies optrad werd besloten om de gevolgen van deze conversie in de hele groep te onderzoeken (*hoofdstuk 6*). Van 212 patiënten met een stabiele nierfunctie voor conversie, werden de klinische gegevens van 12 maanden na de conversie vergeleken met de waardes ten tijde van de switch. De gemiddelde dalspiegel steeg van 87 naar 139 $\mu\text{g/l}$ en de dagdosis van 233 naar 252 mg. Het creatinine nam met 10% toe van 135 naar 148 $\mu\text{mol/l}$. De toegenomen cyclosporine expositie gaf de gelegenheid om de risicofactoren voor nefrotoxiciteit na te gaan. Tweeënveertig patiënten (20%) hadden significant nierfunctieverlies na de conversie. Biopsieën, gedaan bij 10/42 patiënten, toonden arteriolaire hyalinose en glomerulosclerose. Nefrotoxiciteit bleek niet gerelateerd te zijn aan dosis of dalspiegel. Het gebruik van betablokkers of calcium entry blokkers beschermde

tegen toxiciteit, onafhankelijk van hun bloeddruk verlagende effect, mogelijk omdat beide middelen vasoconstrictie tegengaan. Naar aanleiding van deze studie werd bij klinische tekenen van toxiciteit, zoals nierfunctieverlies, hypertensie, hypercholesterolemie, jicht en tandvleeshyperplasie, de cyclosporine dosis verlaagd onafhankelijk van de dalspiegel. De verwachting is dat periodieke monitoring van de cyclosporine opname door metingen van de serumspiegel, voor en 2 en/of 3 uur na inname van een dosis, toxiciteit beter kan voorkomen.

In de Banff classificatie wordt CAN ingedeeld naar de ernst van chronische tubulointerstitiele schade, waarbij wordt vermeldt dat pas van CA kan worden gesproken bij aanwezigheid van intimafibrose van de arteriën. Omdat in een aantal gevallen, waaronder de beschreven patiënt, deze vaatafwijkingen niet aanwezig waren, ontstond de vraag of CA kan optreden zonder transplant vasculopathie (*hoofdstuk 7*). Vierenvijftig patiënten met CAN, gedefinieerd door significant nierfunctieverlies zonder tekenen van cyclosporine toxiciteit of recidief nierziekte, werden in twee groepen verdeeld op basis van de Banff CV score. Drieëntwintig patiënten (43%) zonder of met slechts lichte intima fibrose en 31 patiënten (57%) met matige tot ernstige intima fibrose werden vergeleken met 231 patiënten met een stabiele functie van meer dan 5 jaar. Transplant vasculopathie werd voorspeld door late afstoting, acute vasculaire afstoting, transplantatie in de tachtiger jaren maar ook door hogere donor leeftijd. Bij CAN zonder belangrijke vasculopathie waren een jonge leeftijd van de ontvanger, de aanwezigheid van panel reactieve anti-HLA antistoffen voor transplantatie en vooral late acute afstoting de risicofactoren die een immunologische pathogenese aannemelijk maken. Met deze gegevens kon de conclusie getrokken worden dat transplant vasculopathie geen conditie sine qua non is voor CA.

Tenslotte werden de klinische, epidemiologische en histologische verschijnselen van 18 patiënten met chronische transplant glomerulopathie (CTG) bestudeerd afkomstig uit een uitgebreid cohort van 1111 transplantaties (*hoofdstuk 8*). Deze diagnose werd gemiddeld 7,5 jaar na transplantatie gesteld, 4 jaar later dan een controle groep van 108 patiënten met CA zonder CTG. Bestudering van de histologie toonde naast verdubbeling van de glomerulaire basaal membraan (GBM) influx van mononucleaire cellen en een aspecifiek immunofluorescentie patroon. In vergelijking met 739 patiënten met een stabiele nierfunctie bleek dat panel reactieve anti-HLA antistoffen voor transplantatie en late acute afstoting de onafhankelijke risicofactoren zijn die duiden op een immunologische pathogenese. Parafine coupes werden gekleurd met een polyclonaal antilichaam gericht tegen C4d, een afbraak product van complementfactor C4, dat covalent bindt aan weefsel en daarmee een aanwijzing is voor humorale afstoting. In 10/11 biopsieën werden glomerulaire C4d neerslagen

gevonden in een capillair patroon in tegenstelling tot 1/14 biopsieën met CA zonder CTG. Vier van de 10 patiënten met glomerulaire C4d neerslagen hadden ook deposities in peritubulaire capillairen en in 3/10 werden donor specifieke anti-HLA antistoffen gevonden. Dit zou een aanwijzing kunnen zijn voor het bestaan van weefsel specifieke antilichamen. Omdat in een ratten model voor CTG door medewerkers van ons laboratorium antilichamen gevonden waren tegen antigenen uit de GBM werd dit ook bij patiënten met CTG nagegaan. In 9/13 sera bevonden zich ook antilichamen tegen GBM isolaten en in 2/10 controles. Voorlopige resultaten wijzen op een reactie met agrine, een heparan sulfaat proteoglycaan. Alle C4d positieve patiënten hadden antistoffen tegen HLA of GBM. Op basis van de gevonden risicofactoren en glomerulaire C4d deposities luidt de slotsom dat CTG een manifestatie is van CA.

In dit proefschrift hebben we ons vooral gericht op de risicofactoren voor CA (*hoofdstuk 9, tabel 1*). Uit de studies kwam naar voren dat patiënten die een acute afstoting doormaken meer dan 3 maanden na transplantatie de grootste kans hebben op CA, ongeacht de uitingvorm. Deze late afstoting loopt via de indirecte route die een indolenter en meer voortdurend karakter heeft dan vroege afstoting via de directe route. Het gegeven uit de literatuur dat persisterende tubulitis via hernatie van tubuliscellen met transdifferentiatie naar myofibroblasten kan leiden tot interstitiële fibrose in CAN heeft het inzicht in het ontstaan van CA verder vergroot. Jonge ontvangers krijgen door een sterker afweersysteem vaker late afstoting en ook onafhankelijk hiervan CA. Histoincompatibiliteit op CREG niveau predisponert voor late afstoting en CA. Onafhankelijk van late afstoting is sensitatie een risicofactor voor CA. Dit geldt vooral voor chronische interstitiële afstoting en CTG en is wellicht gemedieerd via een humorale afweerreactie na transplantatie. De glomerulaire C4d deposities in CTG vormden de beste aanwijzing voor een humoraal mechanisme waarbij er aanwijzingen zijn dat antilichamen gericht zijn tegen het GBM eiwit agrine. Transplant vasculopathie was geassocieerd met donor leeftijd en kan daarom niet beschouwd worden als een voor CA specifieke afwijking. Acute vasculaire afstoting, vaker voorkomend bij HLA-DR verschillen, was voornamelijk in de jaren 80 een risicofactor voor chronische vasculaire afstoting. Uit dit onderzoek blijkt dat klasse I en II histoincompatibiliteit via respectievelijk late en vasculaire acute afstoting bijdraagt aan CA. HLA matching is daarom waardevol in het voorkomen van CA, zeker als het mogelijk wordt om bij een donoraanbod ontvangers te selecteren op HLA antigenen, die geen of weinig afweer oproepen. De verwachting is dat de monitoring van donor specifieke cellulaire en humorale afweer na transplantatie een belangrijk hulpmiddel wordt om de immunosuppressieve behandeling op de individuele patiënt af te stemmen. Verder werd gevonden dat

rokers een twee maal zo grote kans hebben op CA. Intensieve counseling is nodig om (toekomstige) transplantatiepatiënten van deze gewoonte af te helpen. De studies bevestigden dat ook bij transplantatiepatiënten de prognose in belangrijke mate bepaald wordt door nierfunctie, bloeddruk en proteïnurie zowel na 6 maanden als ten tijde van het diagnostische biopt bij CTD. Vroege en scherpe controle van bloeddruk en proteïnurie, bij voorkeur met ACE- en angiotensine II receptor remmers moeten een bijdrage kunnen leveren aan het voorkomen of uitstellen van nierfalen door CA.

Dit proefschrift eindigt met de antwoorden op de gestelde vragen. CA is een voortdurende of recidiverende cellulaire en/of humorale immuun respons met een fibroserende ontstekingsreactie op weefselschade. CA presenteert zich klinsich als CTD en manifesteert zich histologisch als CAN met of zonder transplant vasculopathie en/of glomerulopathie. CA ontstaat in patiënten met een immunologisch risicoprofiel en suboptimale immunosuppressieve medicatie. Jonge leeftijd van de ontvanger, sensitisatie, histoincompatibiliteit en vooral late acute afstoting zijn de belangrijkste risicofactoren zoals die ook bij de beschreven patiënt voorkwamen. Deze risicofactoren zouden bij patiënten met CTD beschouwd moeten worden als diagnostische tests die de kans op CA bepalen. Roken, hoge bloeddruk en proteïnurie zijn beïnvloedbare factoren die de progressie van nierfunctieverlies bevorderen. Preventie en interventie strategieën gericht op de nu bekende risico- en progressiefactoren moeten vroegtijdig transplantaatverlies door CA steeds beter kunnen voorkomen.

Nawoord

In september 1996 begon ik op de afdeling Nierziekten met de opleiding tot nefroloog. Het was vanzelfsprekend om de kliniek te gaan combineren met de wetenschap. Onder leiding van professor van Es startte ik met het onderzoek ‘chronische afstoting na niertransplantatie’. Dit onderwerp was mede ingegeven door Hans de Fijter die op de klinische relevantie van dit probleem had gewezen. De centrale vraagstelling werd duidelijk vanuit de individuele patiëntenzorg op de polikliniek Niertransplantatie. Waarom ging bij een te groot aantal patiënten na verloop van tijd de transplantaatfunctie verloren? Omdat in de biopten van deze patiënten meestal chronische schade werd gezien zonder duidelijke afstotingsverschijnselen werd dit fenomeen chronische transplant disfunctie of chronische transplant nefropathie genoemd. Als internist was het mij duidelijk dat dit geen diagnose is maar een syndroom waar een differentiaal diagnose bij hoort. Ik moest dus op zoek gaan naar de positieve argumenten voor het bestaan van chronische afstoting. Hiervoor was onderzoek nodig naar de risicofactoren en de histologische afwijkingen bij patiënten met chronische transplant disfunctie. Het eerste jaar van het onderzoek werd besteed aan het opbouwen van een uitgebreid bestand met patiëntengegevens. De basis hiervoor kwam uit het bestand van Leidse transplantatie patiënten dat door Marko Mallat beheerd wordt. Voor het verkrijgen en analyseren van de andere data werd samengewerkt met verschillende afdelingen binnen het LUMC. Voor het onderzoek was het essentieel om goed te kijken naar biopten die laat na transplantatie verkregen waren. Via Jan Anthonie Bruijn van de afdeling Pathologie kreeg ik in de persoon van Folkert van Kemenade een maatje. Samen hebben we heel wat dagen biopten gescoord volgens de Banff classificatie. Zo werd de groep patiënten met ‘chronische afstoting’ vastgesteld. Met Ilias Doxiadis, Peter de Lange en Frans Claas van de Immunohematologie kon vervolgens de invloed van Het Leidse Antigeen (HLA) op chronische afstoting worden bestudeerd. Voor het vaststellen van de risicofactoren kreeg ik de hulp van Koos Zwinderman van de Medische Statistiek, die mij de kneepjes van de multivariaat analyse leerde. Verder maakte hij van elke patiënt een grafiek met alle creatinines vanaf 6 maanden na transplantatie waarmee patiënten met nierfunctieverlies, de ‘progressors’, werden geïdentificeerd. Samen met Mark de Bruijne werd ook nog de invloed van het nierfunctieverloop op transplantaatverlies gemodelleerd. Epidemioloog Rudi Westendorp gaf waardevolle adviezen voor de studieopzet. Met de komst van Leen Paul kreeg het onderzoek verdere verdieping. Allereerst werd het ‘intercept en slope’ concept uitgewerkt. Vervolgens werd in het laboratorium Nierziekten door Simone Joosten onderzoek voortgezet met een door hem meegenomen rattenmodel voor chronische afstoting. De resultaten die zij hiermee verkreeg

konden in essentie gereproduceerd worden bij patiënten waarmee het inzicht in het ontstaan van transplant glomerulopathie vergroot werd. Met grote inzet verzamelde studente Man-Chi Wong de klinische gegevens voor dit laatste project. Mede door de technische ondersteuning van Klaas van der Ham is dit proefschrift meer geworden dan de som der delen.

Met het onderzoek zijn de risicofactoren en de verschillende manifestaties van chronische afstoting goed in kaart gebracht. Door de resultaten zijn we beter in staat de diagnose ‘chronische afstoting’ te stellen en zijn we ons meer bewust van de maatregelen die nodig zijn om voortijdig transplantaatverlies te voorkomen. Dit zou tevens een gunstig effect moeten sorteren voor patiënten op de wachtlijst voor niertransplantatie. Zo wordt met dit onderzoek hopelijk een bijdrage geleverd aan een goede levenskwaliteit van de individuele transplantatiepatiënt.

Ik zie uit naar de verdediging van het promotieonderzoek. Net zoals in het dagelijks werk staan Marijke van Gurp en Paul van der Boog daarbij als gewaardeerde paranimfen aan mijn zijde. Naar de toekomst gekeken blijft voor mij de uitdaging van de elkaar stimulerende academische trias ‘kliniek, onderwijs en wetenschap’ bestaan. De inspiratie hiervoor heb ik leren ervaren in het contact met fellows, assistenten en studenten.

Feitelijk was al het extra werk wat nodig was voor deze promotie moeilijk te rijmen met de verantwoordelijkheid voor een groot gezin. Zonder de onevenredig grote inzet van Marie-Christine was de voltooiing dan ook niet mogelijk geweest. Ik hoop dat de afronding van dit onderzoek juist voor haar en de jongens een promotie zal betekenen.

Curriculum vitae

1960	Geboren te Utrecht
1979	Eindexamen Atheneum, college Hageveld, Heemstede
1987	Artsexamen, Universiteit Leiden
1987 - 1988	Militaire Bloedtransfusiedienst Amsterdam en afdeling Weefseltypering, Centraal laboratorium van de Bloedtransfusiedienst, Amsterdam
1989 - 1990	Assistent Interne Geneeskunde, afdeling Hemodialyse (Dr A.P. Roodvoets), Kennemer Gasthuis, Haarlem
1990 - 1994	Opleiding Interne Geneeskunde (Dr E.J. Buurke), Westeinde Ziekenhuis, Den Haag
1994 - 1996	Opleiding Interne Geneeskunde (Prof. Dr. A.E. Meinders), Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)
1996	Registratie als internist
1996 - 2000	Opleiding Nierziekten (Prof. Dr. L.A. van Es en Prof. Dr. L.C Paul), afdeling Nierziekten, LUMC
2000	Registratie als internist-nefroloog
2000 - heden	Sectiehoofd polikliniek Nierziekten en Niertransplantatie, afdeling Nierziekten, LUMC

Publicaties

1. Sijpkens YWJ, Koep LJ, Persijn GG and Van der Werf BA. Pros and cons of donor specific blood transfusions in living related kidney transplantation. *Neth J Med* 1984;27: 1-5
2. Akkersdijk GJM, Sijpkens YWJ, Buurke EJ, et al. Een patient met Salmonella-aortitis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136: 931-933
3. Sijpkens YWJ, De Knecht RJ, Van der Werf SDJ. Unusual presentation of acquired toxoplasmosis in an immunocompetent adult. *Neth J Med* 1994;4: 174-176
4. Van Asselt G, Overdiek J, Van Leer E, Ulrich C, Versluis D, Sijpkens Y. *Formularium Antimicrobiele Therapie*, Westeinde Ziekenhuis, Den Haag 1994
5. Sijpkens YWJ, Buurke EJ, Ulrich C, Van Asselt GJ. Enterococcus faecalis colonisation and endocarditis in five intensive care patients as late sequelae of selective decontamination. *Intensive Care Med* 1995;21: 231-234
6. Sijpkens YWJ, Allaart CF, Thompson J, Van 't Wout J, Kluin PM, Den Ottolander GJ, Bieger R. Fever and progressive pancytopenia in a 20-year-old woman with Crohn's disease. *Ann Hematol* 1996;72: 286-290
7. Sijpkens YWJ, De Graaff W. De aanpak bij chronische diarree. Boerhaave cursus 'diagnostisch strategieën', 9 mei en 6 juni 1996
8. Sijpkens YWJ, Westendorp RGJ, Van Kemenade FJ, Van Duinen SG, Breedveld FC. Vasculitis due to cholesterol embolism. *Am J Med* 1997;103: 302-303
9. Sijpkens YWJ, Van 't Wout JW, Breedveld FC. Spondylodiscitis door Streptococcus agalactiae. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141: 534-536
10. Sijpkens YWJ, Doxiadis IIN, De Fijter JW, Mallat MJK, Van Es LA, De Lange P, Zwinderman AH, Westendorp RGJ, Van Kemenade FJ, Bruijn JA, Claas FHJ, Paul LC. Sharing crossreactive groups of MHC class I improves long-term graft survival. *Kidney Int* 1999;56: 1920-1927
11. Paul LC, Sijpkens YWJ. Surrogate end points in chronic kidney graft rejection studies. *Transplant Proc* 1999;31: 1293-1294
12. Sijpkens YWJ. Welke medicamenten zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met een niertransplantaat? *Vademecum Permanente Nascholing Huisartsen* 2000;18: 8
13. Sijpkens YWJ, Valkhof AJM. De patiënt met onverwacht nierfunctieverlies. Boerhaave cursus "Algemene interne geneeskunde" 16 maart 2000
14. De Heer E, Sijpkens YWJ, Verkade MA, Den Dulk M, Langers A, Schutrups J, Bruijn JA, van Es LA. Morphometry of interstitial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(S6): 72-73
15. Paul LC, Sijpkens YWJ. Renal transplant protocol biopsies: A surrogate biomarker for late graft loss. *Transplantation* 2000;69: 1771-1772
16. Van Es LA, Sijpkens YWJ, Paul LC. Surrogate markers of chronic allograft nephropathy. *Ann Transplant* 2000;5: 7-11
17. Sijpkens YWJ, Mallat MJK, Siegert CEH, Zwinderman AH, Westendorp RGJ, De Fijter JW, Van Es LA, Paul LC. Risk factors of cyclosporine nephrotoxicity after conversion from Sandimmune to Neoral. *Clin Nephrol* 2001;55: 149-155
18. Paul LC, Sijpkens YWJ. Early biomarkers for late graft loss. *Transplant Proc* 2001;33: 295-296

19. Sijpkens YWJ, Bruijn JA, Paul LC. Chronic allograft nephropathy categorised in chronic interstitial and vascular rejection. *Transplant Proc* 2001;33: 1153
20. Paul LC, De Fijter JW, Sijpkens YWJ. Chronic renal transplant rejection. In Peter J Morris: *Kidney Transplantation*. W.B. Saunders Company. 2001 Chapter 27: 408-417
21. Paul LC, Sijpkens YWJ, De Fijter JW. Calcineurin inhibitors and chronic renal allograft dysfunction: not enough or too much? *Transplant Rev* 2001;15: 82-92
22. Sijpkens YWJ, Zwinderman AE, Mallat MJK, Boom H, De Fijter JW, Paul LC. Intercept and slope analysis of risk factors in chronic renal allograft nephropathy. *Graft* 2002;5: 108-113
23. Paul LC, Sijpkens YWJ. Risk factors that influence the intercept or the slope of graft function over time. *Transplant Proc* 2001;33: 3359-60
24. Eikmans M, Sijpkens YWJ, Baelde HJ, De Heer E, Paul LC, Bruijn JA. High TGF- β and extracellular matrix mRNA response in renal allografts during early acute rejection is associated with absence of chronic rejection. *Transplantation* 2001;73: 573-579
25. Sijpkens YWJ, Doxiadis IIN, Van Kemenade FJ, Zwinderman AH, De Fijter JW, Bruijn JA, Claas FH, Paul LC. Chronic rejection with or without transplant vasculopathy. *Clin Transplant* 2003;17: in press
26. Sijpkens YW, Doxiadis II, Mallat MJ, De Fijter JW, Bruijn JA, Claas FH, Paul LC. Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation. *Transplantation* 2003;75: 204-208
27. De Bruijne MHJ, Sijpkens YWJ, Paul LC, Westendorp RGJ, Van Houwelingen HC, Zwinderman AH. Predicting kidney graft failure using time-dependent renal function covariates. *J Clin Epidemiol* 2003;56: in press
28. Sijpkens YWJ, Joosten SA, Paul LC. Chronic rejection in renal transplantation. *Transplant Rev* 2003;17: 118-130
29. Sijpkens YWJ, Joosten SA, Wong M, Dekker FW, Benediktsson H, Bajema IM, Bruijn JA, Paul LC. Immunological risk factors and glomerular C4d deposits in chronic transplant glomerulopathy. Submitted

