

University of Groningen

Immunity to varicella-zoster virus in immunocompromised patients

Rondaan, Christien

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Rondaan, C. (2018). *Immunity to varicella-zoster virus in immunocompromised patients*. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting
Dankwoord
About the author

10

NEDERLANDSE SAMENVATTING VOOR LEKEN

Introductie

Het varicella-zoster virus kan twee verschillende ziektebeelden veroorzaken. Ten eerste veroorzaakt dit virus waterpokken, ook wel varicella genoemd. De meeste Nederlanders krijgen waterpokken op de kinderleeftijd. Veelvoorkomende ziekteverschijnselen zijn blaasjes op de huid, koorts en algemeen niet-lekker zijn. Na het doormaken van waterpokken blijft het varicella-zoster virus levenslang in het lichaam aanwezig. Het houdt zich dan schuil in zenuwknopen langs de wervelkolom. Het virus is nu zogenaamd latent aanwezig in het lichaam. Het afweersysteem zorgt ervoor dat het inactief blijft. Wanneer de weerstand vermindert, kan het virus weer actief worden. Er kan gordelroos ontstaan, ook bekend als herpes zoster. In geval van gordelroos is dezelfde huiduitslag met blaasjes aanwezig als bij waterpokken, maar dan vaak in een beperkt huidgebied dat verzorgd wordt door 1 zenuw (een dermatoom). Naast huiduitslag wordt gordelroos gekenmerkt door (zenuw)pijn, die ernstig kan zijn.

Het is lange tijd niet duidelijk geweest dat waterpokken en gordelroos veroorzaakt werden door hetzelfde virus. In de eerste helft van de 19^e eeuw vermoedde men, door de dermatomale distributie van de huiduitslag, al wel dat er zenuwen en zenuwknopen betrokken waren bij het ontstaan van gordelroos. Dit werd later bewezen bij lijkschouwingen van gordelroospatiënten. In 1888 merkte de Hongaarse kinderarts Von Bókay op dat kinderen die de waterpokken nog niet hadden gehad, de ziekte kregen na contact met een gordelroospatiënt. Op dat moment vonden veel mensen het nog moeilijk te geloven dat waterpokken en gordelroos dezelfde oorsprong hadden. Toen kinderen die werden ingeënt met vocht uit een gordelroosblaasje besmettelijke waterpokken kregen, werd de relatie tussen de twee ziektebeelden echter bevestigd. Mensen die eerder in hun leven de waterpokken al hadden doorgemaakt, werden niet ziek van de inenting.

Weller en collega's infecteerden in 1954 cellen in kweek met vocht uit blaasjes van gordelroos- en waterpokkenpatiënten, en toonden aan dat het in beide gevallen om hetzelfde virus ging. Hope-Simpson, een Engelse huisarts, publiceerde in 1965 belangrijke epidemiologische data die ondersteunden dat gordelroos veroorzaakt wordt door hetzelfde virus dat latent aanwezig was geweest sinds de originele waterpokkeninfectie. Het eerste bewijs van de latente aanwezigheid van varicella-zoster virus in zenuwcellen werd geleverd door Gilden en collega's in 1983, die DNA van het virus aantoonde in zenuwknopen van personen die daar niet recent mee in contact waren gekomen.

Afweer tegen het varicella-zoster virus

Het afweersysteem heeft als doel te voorkomen dat een micro-organisme het lichaam binnendringt en ziek maakt. In het geval van het varicella-zoster virus, is het afweersysteem ook na de eerste infectie (waterpokken) belangrijk om het latente virus onder de duim te houden.

Het afweersysteem kan verdeeld worden in twee delen: een niet-specifiek (aangeboren) deel en het specifieke deel. Het niet-specifieke deel richt zich niet slechts op één bepaald micro-organisme, maar geeft een algemene bescherming tegen micro-organismen. Een voorbeeld van de niet-specifieke afweer is de huid, die een barrière vormt van het lichaam tegen de buitenwereld. Ook bepaalde lichaamscellen en -eiwitten horen bij de niet-specifieke afweer. Het specifieke, adaptieve deel van het immuunsysteem kan verdeeld worden in humorale en cellulaire afweer. Het humorale afweersysteem bestaat uit B-lymfocyten/plasmacellen die zorgen voor de productie van antistoffen. Antistoffen zijn gericht tegen één specifiek eiwit. De cellulaire afweer bestaat uit T-lymfocyten. Cytotoxische T-cellen (ook wel CD8+ T-cellen) kunnen geïnfecteerde lichaamscellen aanvallen. CD4+ T-cellen bieden hulp aan B-lymfocyten en cytotoxische T-cellen.

Het is gebleken dat bij de afweer tegen het varicella-zoster virus vooral de cellulaire afweer belangrijk is en in het bijzonder de CD4+ T-cellen. Zowel waterpokken als gordelroos zijn ernstiger bij patiënten met problemen van de cellulaire afweer. Gordelroos komt ook vaker voor bij deze patiënten.

Complicaties van gordelroos

Gordelroos komt veel voor. De kans dat iemand gordelroos krijgt tijdens zijn of haar leven is 25-30%. Het risico stijgt naarmate iemand ouder wordt. De meest voorkomende complicatie van gordelroos is postherpetische neuralgie. Dit houdt in dat de pijn van gordelroos langer dan 3 maanden blijft bestaan, wat ernstige gevolgen kan hebben voor de kwaliteit van leven van een patiënt. Bij 8-27% van de gordelroospatiënten is er sprake van postherpetische neuralgie.

In geval van reactivatie van varicella-zoster virus dat latent aanwezig was in de zenuwknopen behorende bij de hersenzenuwen, kan dit leiden tot specifieke ernstige problemen. Zo kan reactivatie van varicella-zoster virus in de zenuwknop betrokken bij innervatie van het gehoor, leiden tot hoorproblemen. Er kan zelfs blindheid ontstaan wanneer de reactivatie plaatsvindt in de zenuwknop betrokken bij innervatie van de ogen.

De distributie van gordelroos blijft niet altijd beperkt tot één zenuwknop en dermatoom. De infectie kan gedissemineerd zijn. Andere zenuwen/huidgebieden kunnen betrokken zijn en de infectie kan zich zelfs verspreiden naar de hersenen. In zeldzame gevallen kan gordelroos een dodelijke afloop hebben.

Personen met afweerstoornissen hebben niet alleen een hoger risico op het krijgen van gordelroos, maar ook op complicaties daarvan. Een groot deel van de 3% van gordelroospatiënten bij wie opname in het ziekenhuis nodig is, heeft een aandoening die geassocieerd is met een verminderde afweer.

Preventie van gordelroos door middel van vaccinatie

Op moment van schrijven, is er slechts één vaccin goedgekeurd voor de preventie van gordelroos. Men denkt dat dit vaccin werkt door de afweer tegen varicella-zoster virus

een boost te geven bij personen die eerder waterpokken doormaakten. Het vaccin bevat levende, verzwakte virusdeeltjes. Het vaccin zorgt voor een 51% lagere kans op gordelroos en een 67% lagere kans op postherpetische neuralgie bij personen met leeftijd van 60-69 jaar. Het vaccin is minder effectief naarmate de leeftijd stijgt.

Omdat het vaccin zoals gezegd levend verzwakt virus bevat, zou het bij patiënten met een afweerstoornis in principe kunnen leiden tot ziekte. Het vaccin wordt daarom over het algemeen niet aangeraden bij personen met afweerstoornissen. Echter heeft juist deze groep een hogere kans op gordelroos en complicaties, en zou daarom extra baat kunnen hebben bij preventie.

Dit proefschrift

Het onderzoek in het eerste deel van dit proefschrift is gericht op het vergroten van de kennis van de afweer tegen het varicella-zoster virus bij groepen patiënten met afweerstoornissen. Meer kennis zou kunnen leiden tot het beter kunnen voorkomen van gordelroos bij deze patiënten. Afhankelijk van het onderliggende mechanisme van het verhoogde gordelroosrisico zou vaccineren wel of geen effectieve methode van preventie kunnen zijn. Het mogelijke risico van vaccineren met een levend verzwakt vaccin bij patiënten met afweerstoornissen in aanmerking genomen, is het afwegen van voor- en nadelen van vaccinatie en de timing ervan van bijzonder belang bij deze patiënten.

In **hoofdstuk 2** onderzochten we de humorale en cellulaire afweer tegen het varicella-zoster virus bij patiënten met de reumatische aandoeningen systemische lupus erythematosus (SLE) en granulomatose met polyangiïtis (GPA; voorheen bekend als de ziekte van Wegener). De afweer tegen het varicella-zoster virus van deze patiënten vergeleken we met die van gezonde personen van dezelfde leeftijd en geslacht. We vonden geen verschil in de specifieke afweer tegen varicella-zoster virus tussen patiënten met GPA en de gezonde controlegroep. De T-cellen van de GPA-patiënten bleken minder goed in staat tot celdeling na stimulatie, maar dit was niet specifiek voor stimulatie met het varicella-zoster virus. De cellulaire afweer tegen het varicella-zoster virus bleek bij patiënten met SLE lager te zijn dan bij de gezonde controlegroep. We vonden geen invloed van medicatiegebruik. In tegenstelling tot de cellulaire afweer, vonden we juist een grotere hoeveelheid antistoffen gericht tegen varicella-zoster virus bij patiënten met SLE dan bij gezonde personen. Tegelijkertijd bleek de antistofspiegel tegen difterie juist lager bij de SLE-patiënten, wat laat zien dat de antistofspiegel bij SLE-patiënten niet algemeen verhoogd is tegen alle micro-organismen.

Het is bekend dat met name de cellulaire afweer van belang is bij het voorkomen van gordelroos. De verlaagde cellulaire afweer tegen varicella-zoster virus bij SLE-patiënten zou het verhoogde risico op gordelroos bij deze patiënten kunnen verklaren. Desondanks waren we geïnteresseerd in de oorzaak van de hoge antistofspiegel tegen varicella-zoster virus bij SLE-patiënten. In **hoofdstuk 3** bestudeerden we daarom de humorale afweer tegen het virus bij deze patiënten daarom uitgebreider. We vermoedden dat de hoge antistofspiegel het resultaat zou kunnen zijn van reactivaties van varicella-zoster virus

die niet samengaan met klachten, zogenaamde subklinische reactivaties. Deze zouden mogelijk gemaakt kunnen worden door stress als gevolg van SLE-ziekteactiviteit of door afweeronderdrukkende medicatie. Antistofspiegels van IgG-, IgA- en IgM-klasse specifiek voor varicella-zoster virus, totaal IgG en de aanwezigheid van varicella-zoster virus DNA werden over de tijd geobserveerd bij 34 SLE-patiënten met langer bestaande ziekte. Aan de hand van de door ons opgestelde definitie van een subklinische reactivatie, kwamen we tot de conclusie dat subklinische reactivaties niet vaak voorkwamen bij deze patiënten. Gebruikmakend van een GEE-analyse, een statistische methode die kan worden gebruikt in geval van herhaalde metingen, vonden we geen associatie tussen de varicella-zoster virusspecifieke antistofspiegels en SLE-ziekteactiviteit of medicatiegebruik. We vonden kortom geen bewijs dat onze hypothese ondersteunde.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we de afweer tegen het varicella-zoster virus bij patiënten met reuscelarthritis en polymyalgia rheumatica. Beide groepen patiënten worden initieel behandeld met prednison, maar de patiënten met reuscelarthritis krijgen een hogere dosis. Een verlaagde varicella-zoster virusspecifieke afweer werd gevonden bij patiënten met reuscelarthritis, vergeleken met een controlegroep van personen met dezelfde leeftijd. Tussen gezonde personen en de patiënten met polymyalgia rheumatica werd geen verschil gevonden. We verwachten daarom dat patiënten met reuscelarthritis, net als andere patiëntengroepen die hoge doseringen prednison gebruiken, een hoger risico op gordelroos hebben dan andere personen van gelijke leeftijd.

Hoofdstuk 5 beschrijft onderzoek naar de afweer tegen het varicella-zoster virus bij patiënten die langdurig behandeld worden met nierdialyse. De afweerstoornis bij deze patiënten wordt vermoedelijk veroorzaakt door hun uremische staat. Meervoudige lineaire regressie onthulde dat leeftijd en geschiedenis van een niertransplantatie geassocieerd waren met een verminderde cellulaire afweer tegen het varicella-zoster virus. Het in de literatuur beschreven hogere risico op gordelroos van dialysepatiënten die behandeld worden met peritoneaaldialyse ten opzichte van hen die behandeld worden met hemodialyse, bleef onverklaard. Ook na corrigeren voor leeftijd zagen we geen verschillen in de afweer tegen het varicella-zoster virus tussen dialysepatiënten behandeld met peritoneaaldialyse of hemodialyse. Het regressiemodel dat gebruikt werd om factoren van invloed op de humorale afweer tegen het varicella-zoster virus bij dialysepatiënten te onderzoeken, kon deze waarden niet statistisch significant voorspellen. Omdat zowel humorale als cellulaire afweer tegen varicella-zoster virus niet significant verschilden tussen de groep dialysepatiënten en de gezonde controlegroep, kunnen we het verhoogde gordelroosrisico van dialysepatiënten op dit moment onvoldoende verklaren. Een mogelijke verklaring is dat de T-cellen zelf capabel zijn, maar hun functie niet goed kunnen uitvoeren in een uremische omgeving.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we veranderingen in de afweer tegen het varicella-zoster virus die optreden na niertransplantatie. We zagen geen duidelijke veranderingen in cellulaire afweer tegen het virus volgend op transplantatie. Deze cellulaire afweer

tegen het varicella-zoster virus was echter wel lager dan die in de gezonde controlegroep, corresponderend met een in de literatuur beschreven hoger risico op gordelroos bij transplantatiepatiënten. Bij patiënten bij wie rejectie van het transplantaatorgaan of infectie na transplantatie waren opgetreden, leek de cellulaire afweer tegen varicella-zoster virus zelfs nog lager te zijn. De functionaliteit van T-cellen werd beoordeeld op twee manieren. Ten eerste bepaalden we het percentage van cellen die in staat zijn meer dan 1 cytokine te produceren in respons op stimulatie met varicella-zoster virus. Daarnaast maten we de expressie van bepaalde eiwitten, beschouwd als teken van anergie, door de T-cellen: programmed cell death protein 1 (PD-1) en cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4). Hierbij zagen we geen verschillen voor en na transplantatie, of tussen transplantatiepatiënten en de controlegroep. In tegenstelling tot de cellulaire afweer, zagen we dat de hoeveelheid antistoffen tegen varicella-zoster virus daalde na transplantatie. De waardes na transplantatie verschilden echter niet in grote mate van de waardes bij gezonde personen.

Deel twee van dit proefschrift begint met een review van de literatuur over vaccinatie bij patiënten met reumatische aandoeningen (**hoofdstuk 7**). Epidemiologie van ziekten die voorkomen kunnen worden door middel van vaccinatie, effectiviteit en veiligheid van vaccinatie bij patiënten met reumatische aandoeningen wordt behandeld.

Het doel van **hoofdstuk 8** was om de Europese richtlijnen ten aanzien van vaccinatie bij patiënten met reumatische aandoeningen uit 2011 up-to-date te maken. De taken werden verdeeld over een internationale werkgroep. Wij richtten ons daarbij op het effect van vaccinatie bij patiënten met reumatische aandoeningen.

Conclusie en toekomstperspectief

Samenvattend heeft dit onderzoek geleid tot grotere kennis over de afweer tegen het varicella-zoster virus bij patiënten met afweerstoornissen. De resultaten zoals beschreven in dit proefschrift, onderstrepen het belang van de cellulaire afweer bij het voorkomen van gordelroos. Er is echter meer onderzoek nodig voor gordelroos in deze patiëntengroepen beter voorkomen kan worden in de klinische praktijk. Onze onderzoeksgroep gaat verder met het werk op dit gebied. Onder andere wordt momenteel het effect onderzocht van een levend verzwakt varicella-zoster virus vaccin bij patiënten die op de wachtlijst voor longtransplantatie staan. Kortom, wordt vervolgd!

DANKWOORD

“Biologie lijkt me een leuke studie, maar daarna onderzoeker worden lijkt me niks”, schreef ik zo’n 10 jaar geleden in een middelbareschoolverslag over welke vervolgstudie ik wilde doen. Dat ik compleet anders ben gaan denken over onderzoek en dat nu zelfs het resultaat van mijn eigen promotieonderzoek hier ligt, is dus best bijzonder! Veel mensen zijn belangrijk geweest dit mogelijk te maken, en die wil ik hier graag bedanken.

Ten eerste de personen die mij begeleid hebben: mijn promotor Nico Bos en mijn copromotoren Hannie Westra en Sander van Assen.

Hannie, hoe cliché het ook klinkt; zonder jou had dit boekje hier niet gelegen. Bedankt voor de fijne samenwerking, die al begon toen ik als tweedejaarsgeneeskundestudent voor het eerst een klein project kwam doen. Een MD/PhD-traject is niet mogelijk zonder dat het onderzoek tijdens de coschappen doorloopt. Terwijl ik in Zwolle stage liep, ging in het laboratorium het werk door onder jouw leiding. Je hebt me steeds veel vrijheid gegeven, maar tegelijkertijd kon ik altijd bij je binnenlopen voor overleg of alleen voor een praatje. Ook op persoonlijk gebied. Hopelijk houdt met mijn promotie onze samenwerking niet op!

Nico, het was ontzettend fijn om jou als mijn promotor te hebben. Bedankt voor de goede en persoonlijke begeleiding. Je wist altijd nuttige kritiek te geven, maar steeds op een hele prettige en opbouwende manier.

Sander, bedankt voor je klinische invalshoek, scherpe blik en grote enthousiasme. Typerend voor het laatste is dat je al keek naar welke bladen we artikelen konden sturen op het moment dat we alleen nog maar met de aanvraag voor de medisch-ethische toetsingscommissie bezig waren. Samen met jou en Marc deelnemen aan de meeting van een EULAR Task Force in Duitsland was een hele bijzondere en leerzame ervaring.

Graag bedank ik alle deelnemers, zowel patiënten als gezonde vrijwilligers (onder wie veel collega’s). Zonder hun belangeloze hulp was dit onderzoek niet mogelijk geweest. Veel artsen, doktersassistenten en verpleegkundigen hebben meegewerkt aan het verzamelen van de patiëntensamples. Bedankt!

De beoordelingscommissie bestaande uit prof. dr. Stephan Bakker, prof. dr. Anke Huckriede en prof. dr. Nico Wulffraat: hartelijk dank voor het lezen en beoordelen van dit proefschrift.

Ik dank de Junior Scientific Masterclass (JSM) Groningen voor de geboden kansen en me in contact brengen met onderzoek. In het bijzonder dank aan prof. dr. Hanneke Kluij-Nelemans, wiens motiverende woorden tijdens de JSM-cursusweek en daarna belangrijk geweest zijn voor de keuze het MD/PhD-traject aan te gaan.

Terugkomen op de afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie na een periode van coschappen, of alleen maar een paar dagen tussendoor, voelde altijd een beetje als thuiskomen. Bedankt iedereen!

Lieve Gerda, alles wat ik kan in een laboratorium, heb ik van jou geleerd. Het is geen wonder dat je docente op het HBO geworden bent, want je bent een ontzettend goede en geduldige lerares. Ook heb je in de beginfase van het project nog veel labwerk verricht. Samen met jou een kamer delen in Madrid tijdens mijn eerste echte congres, en samen de stad verkennen, blijft een hele leuke herinnering. Dank voor alles! De high wines/-teas houden we er wat mij betreft in.

Lieve Elisabeth, niet alleen ben jij een fantastisch nauwkeurige en betrouwbare analiste, maar ben jij ook nog eens een ontzettend gezellig en leuk persoon. Ik kan je niet genoeg bedanken voor al het werk dat jij hebt gedaan. Inmiddels ben jij niet alleen meer een collega, maar ook een vriendin. Ik ben dan ook heel blij dat jij mijn paranimf wilt zijn.

Ook Johan, Berber, Minke, Theo en analisten van diagnostiek van zowel medische- als transplantatie-immunologie: bedankt voor jullie hulp en de gezelligheid op het lab en daarbuiten.

Pascalie en Alicia, het was zowel leuk als leerzaam om jullie te begeleiden. Ook al kregen we niet altijd de spannende eindresultaten waarop we stiekem gehoopt hadden, bedankt voor jullie werk in het lab en jullie inzet.

Mijn mede-auteurs dank ik voor hun inbreng in de studies en manuscripten: Suzanne Arends, Marc Bijl, Mieke Boots, Hendrika Bootsma, Liesbeth Brouwer, Niels van der Geest, Aalzen de Haan, Cordelia Hempel, Coretta van Leer, Karina de Leeuw en Ralf Westerhuis. Ook overige leden van de transplantatie-immunologie overleggroep: Erik Verschuuren en Stephan Bakker, bedankt voor jullie nuttige suggesties.

Janny, Kiki en Marjolein, bedankt voor jullie hulp bij administratieve zaken.

Ellis Veldstra, dank voor je adviezen ten aanzien van de omslag van dit boekje!

Veel dank ben ik verschuldigd aan Anoeck de Joode. Anoeck, jij bent niet alleen bij het opzetten en afronden van de nierstudies belangrijk geweest, maar ook zorgde jij ervoor dat de inclusie van patiënten doorging toen ik naar Zwolle vertrok. Met jou is het fijn samenwerken dankzij je actieve houding en humor. Ook al is het vaccinatiedeel een beetje in het water gevallen, ik heb goede hoop dat onze samenwerking nog twee mooie publicaties op zal leveren.

Mijn medepromovendi, zowel kamergenootjes als anderen: Nynke, Niels, Fiona, Koen, Lucas, Judith, Qi, Fleur, Gwenny, Jolien, Konstantina, Erlin, Marieke, Gerjan, Anouk, Yannick, Jacolien, Wietske, Lei, Rebeca, Rosanne en William, bedankt voor de goede sfeer en gezelligheid op de kamer, tijdens congressen, borrels en weekendjes weg. Bedankt voor jullie hulp, het sparren en het delen van onze frustraties over de minder leuke kanten van onderzoek doen.

Jacolien en Wietske, het laatste jaar liepen we vele rondjes in de pauzes en ging mijn werk nog maar net niet lijden onder onze gezellige gesprekken op kantoor. Ik heb ervan genoten dat jullie mijn collega's waren.

Lei, it was nice to be working on the same topic. Keep up your good work!

Marieke, veel succes en plezier in Stockholm!

Heel leuk dat ik met een aantal oud-kamergenootjes nog steeds contact heb. Zelfs met jullie, Fleur en Judith, ook al wonen jullie inmiddels niet meer in Groningen.

Dear Qi, being your paranymph definitely was one of the highlights of my time as a PhD student. You're such a nice and fun person to be around. I enjoyed the time we spent together when you were still living in The Netherlands. Visiting you and your adorable family in New York was great. I'm sure we will keep in touch and meet again in the future.

Lieve vrienden, ondanks dat jullie inhoudelijk natuurlijk niet zoveel hebben bijgedragen aan dit boekje, waren jullie heel belangrijk om alle successen en frustraties van de laatste jaren mee te delen. Mijn studietijd en promotietijd waren niet half zo leuk geweest zonder jullie. Bedankt allemaal!

Thorstan, Robin en Mirthe, met jullie trok ik het meeste op tijdens de studie geneeskunde en nog steeds hebben we heel veel lol als we elkaar weer zien, inmiddels vaak versterkt met aanhang. Robin, hopelijk komt er nog eens een feestje bij wie de ander zich niet, zoals het een goede millennial betaamt, in een ver buitenland bevindt. Elk feest is leuker met jou!

Durkje, Hiske, Maaïke, Marjolijn, Nynke en Rixte, wat is het ontzettend bijzonder om zulke goede vriendinnen als jullie te hebben. Wij kennen elkaar door en door. Volgend jaar is alweer ons 15-jarig vriendschapsjubileum, dat maar op één plaats gevierd kan worden: Jamaica, het geboorteland van onze held Sean Paul. Lieve Rixte, super dat jij mijn paranimf wilt zijn!

En ook mijn 'losse' vriendinnen, ook al is Tjitske dan inmiddels aanhang van Robin: Danique, Esmee, Froukje, Karuna, Tjitske en Yaëla, bedankt voor alle goede gesprekken en de vele leuke dingen die we de afgelopen jaren samen hebben gedaan.

Lieve familie Van Sleen, bedankt voor jullie interesse en het warme welkom in de familie!

Lieve heit, mem, beppe, Marijke, Rutger, Jonathan, Andrea, David, Ilse en Jasmijn, jullie laten me zien dat werk en wetenschap niet de belangrijkste dingen in het leven zijn. Bedankt dat ik altijd op jullie terug kan vallen. Heit en mem, jullie hebben me nooit gepusht, maar wel steeds gesteund in wat ik zelf wilde doen, waarbij ik altijd wist dat studieresultaten of andere vormen van succes niet belangrijk zijn voor hoe trots jullie op me zijn. Jullie staan altijd voor me klaar en toen ik anderhalf jaar geleden weer een aantal maanden bij jullie kwam wonen, was dat eigenlijk gewoon heel gezellig. Tige tank en in dikke tút! Mem, ook bedankt voor het nalezen van vele teksten. Ik heb nog niemand ontmoet die een groter taalgevoel heeft dan jij.

Liefste Yannick, ten eerste dankjewel voor je hulp bij het GCA/PMR-stuk en de andere praktische hulp. Toegegeven, verticaal zoeken in excel is inderdaad heel handig. En de tabellen van hoofdstuk 8 zien er netjes uit dankzij jou. Als het alleen aan mij had gelegen had de computer het misschien niet overleefd. Maar vooral bedankt voor je steun in de laatste fase van mijn promotietraject, met name wanneer ik de tijdsdruk voelde. Jouw positieve instelling, geduld en liefde doen me altijd goed. Ook na een jaar elke werkdag samen op hetzelfde kantoor en 5 weken met z'n tweetjes backpacken in Zuid-Amerika, ben ik jou nog lang niet zat. Het leven is zoveel leuker samen met jou. Nu op naar jouw promotie!

*Christien
eind december 2017*

ABOUT THE AUTHOR

Curriculum vitae

Christien Rondaan was born on May 2nd 1991 in Drachten, The Netherlands. In 2009 she graduated with honor from high school at CSG Liudger in Drachten. Hereafter, she started the bachelor's phase of medicine at the University of Groningen, which she completed with honor in 2012. During the bachelor's phase, Christien followed and completed the University of Groningen Honours College programme. Next to courses at other faculties, this programme included courses focused on research in the medical field organised by the Junior Scientific Masterclass (JSM). Through a pilot research project at the department of Rheumatology and Clinical Immunology of the University Medical Center Groningen (UMCG) she met dr. Hannie Westra. During this time she also started working as a tutor at the department of Medical Sciences.

Christien started her master studies in medicine in 2012 by doing her scientific internship under supervision of dr. Hannie Westra. This internship lead to winning the undergraduate abstract award at the 2013 annual conference of the European League Against Rheumatism (EULAR) and provided the basis for Chapter 2 of this thesis. Finishing a research article enabled applying for an MD/PhD programme under supervision of dr. Hannie Westra, prof. dr. Nico Bos and dr. Sander van Assen. In a JSM MD/PhD programme, clinical internships and medical research can be alternated, leading to obtaining a PhD degree in an additional 2 years above the normal duration of medical school.

In the UMCG and in the Wilhelmina Hospital in Assen Christien did her junior clinical internships. The senior interships she completed in the Isala Klinieken in Zwolle (and affiliations) and Kumi Hospital Uganda. In 2015 Christien participated in the organisation of a European Conference for MD/PhD students in Groningen. Finally, she completed medical school in 2016 after doing her final internships at the department of internal medicine (and emergency medicine) of the Martini Hospital Groningen.

From December 2017, Christien works as a medical resident at the department of Medical Microbiology of the UMCG, as part of her training to become a clinical microbiologist.