

University of Groningen

Diagnostic and therapeutic challenges in inflammatory eye diseases

Wieringa, Wietse Grieco

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:

2019

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

Citation for published version (APA):

Wieringa, W. G. (2019). *Diagnostic and therapeutic challenges in inflammatory eye diseases*. [Thesis fully internal (DIV), 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).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

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.

SUMMARY

In the six studies presented in this thesis, several challenges on both the diagnostic and therapeutic aspects in the treatment and counseling of patients with inflammatory eye disease are addressed. The first part of this thesis consists of three studies aimed at improving the diagnostic and therapeutic process in adult patients with inflammatory eye diseases of different etiology, prognosis and treatment. In the second part, three studies are presented that investigate some challenges that are encountered in the treatment of inflammatory eye disease and its complications in children. In this closing chapter the results of the different studies are summarized and future perspectives are discussed.

In **chapter 2** the outcome, treatment results and prognosis in a cohort of 104 patients with scleritis are presented. This study is - just as the five other studies in this thesis - retrospective in nature. This approach gives the second lowest level of scientific evidence and is often the only methodology available and ethically allowed for rare and threatening diseases. In our study, the visual outcome of patients with scleritis was generally good with the exception of necrotizing and posterior scleritis. Treatment was administered by a stepladder approach based upon etiology, severity of the scleritis and the presence of an underlying systemic disease. In 47 patients, treatment with steroid-sparing immunosuppressive medication was started, in most cases MTX followed by MMF. In 11 patients, after failure of MTX or MMF, treatment with tumor necrosis factor α (TNF- α) antagonists was started. Globally in our study, for each steroid-sparing immunosuppressive drug, treatment success was achieved in approximately half of the patients. Azathioprine seemed to be an exception, because this drug seemed less effective in our study. Within this patient group, necrotizing scleritis, male gender, a longer duration of symptoms at presentation, systemic disease, and bilateral disease at any time indicated a worse prognosis. In multivariate analysis, bilateral disease at any time was the strongest independent predictor associated with a more severe disease course.

In **chapter 3** we report on the visual outcome, effectiveness of various modes of antibiotic treatment, and prognostic factors in 85 patients with serologically proven syphilitic uveitis treated in 5 different tertiary uveitis centers in The Netherlands. In this study, the overall visual prognosis was good if timely and adequate therapy was given, although 6 patients with structural damage to the optic nerve and retina suffered from severe visual loss. Improvement in visual acuity 6 months after initiation of antibiotic treatment was found in all treatment modalities. Some non-intravenous treatment subgroups had modest size, but no statistically significant differences were found in visual acuity at 6 months

follow up in multivariable analysis. In multivariable analysis, patients treated with intravenous penicillin showed a tendency towards a better visual acuity at 6 months follow up. We could not comment on the beneficial or adverse effects of additional oral steroids or steroid injections because corticosteroids were likely to have been preferably given to the more severe cases. Prognostic factors were analyzed in relation to visual outcome at 6 months. In this analysis, a low visual acuity at presentation and a treatment delay of more than 12 weeks were both independently associated with a less favorable visual prognosis.

In **chapter 4** the diagnostic process, clinical characteristics and outcome of 6 patients from 3 different tertiary uveitis centers in The Netherlands with genetically confirmed retinal dystrophy presenting as intermediate uveitis (IU) with cystoid macular edema (CME) are reported. All 6 patients presented themselves with suboptimal visual acuity and intermediate uveitis with CME. Their IU was subsequently classified as idiopathic based upon a negative diagnostic workup by a rheumatologist or immunologist. In none of the six patients obvious clinical signs of retinitis pigmentosa were found on presentation or during follow up. Treatment with immune - suppressives was commenced in 5 patients. Additional testing of visual field was performed, which showed varying degrees of peripheral visual field loss. During follow up CME persisted, peripheral visual field loss progressed and 3 patients reported nyctalopia. Also, in all patients full field electroretinograms (ERG) were performed and showed reduced scotopic and photopic responses. Systemic immune suppressive treatment did not reduce the CME or inflammation and did not improve visual acuity. The disease course led to the reconsideration of diagnosis and retinal dystrophy was suspected. Diagnosis of retinal dystrophy was confirmed in all patients by DNA screening for known DNA mutations related to retinal dystrophies. A mutation in the CRB1 gene was found in 3 patients, 1 patient had a mutation in the RP1 gene, 1 patient had a mutation in the USH2A gene, and 1 patient had 2 dominant RD genes. Considering the outcome in these 6 patients, retinal dystrophy should be included in the differential diagnosis of patients with therapy resistant intermediate uveitis with CME on OCT. Furthermore, in these patients we advise direct questioning of nyctalopia and family history of retinal disease, testing of peripheral visual field, measuring of full-field ERG and counseling by an ophthalmologist with expertise in the field of retinal dystrophies. Timely recognition and thus early diagnosis prevents unnecessary treatment with immune – suppressives and allows adequate counseling in this patient group.

Chapter 5 is the first chapter of the second part of this thesis. In this second part the results of the studies in children are reported. In chapter 5, the study on the comparison of efficacy of high and low dose methotrexate in 42 children with non-infectious uveitis is presented. Outcome measures are time to disease

remission, steroid-sparing effect and side effects. This study shows that patients who are treated with a high dose of MTX ($\geq 15\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$) reach remission on medication sooner when compared to patients who are treated with a low dose of MTX ($< 15\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$). The data also indicates that an MTX dose of $\geq 15\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$ administered by subcutaneous injection is the most effective in establishing rapid remission on medication. The sample size in the patients treated with highly dosed oral MTX is small and is therefore not commented on. Visual acuity measurements at 6 and 12 months show a better outcome in the group treated with high dose MTX. But, later in the follow up visual outcome between high and low dose groups is comparable. High and low dose groups are equal to each other with regards to severity of uveitis, incidence of ocular complications and surgery, steroid sparing capacity of MTX, cumulative dose of MTX and side effects. Based upon our results, the best available evidence from the treatment of rheumatoid arthritis and our own clinical experience, an MTX starting dose of $\geq 15\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$ by subcutaneous administration with a maximum of 25 mg/week is recommended in the treatment of pediatric non-infectious uveitis. After reaching remission on medication a lower (10-15 mg) – possibly oral – maintenance dosage can be considered to maintain remission. This treatment strategy hopefully leads to shorter disease duration, prevention of visual loss and ocular complications and to rational use of the different treatment options in these patients.

In **chapter 6** we present the results of our pilot study on physical fitness, physical activity and psychosocial health in 23 children treated for uveitis at our center. Initially, 42 patients were eligible for the study, after exclusion of 1 patient, 23 patients were willing to participate. In these 23 patients, levels of cardio-respiratory fitness, physical activity, muscle strength, health-related quality of life and fatigue were studied. Mean weight and body mass index (BMI) of the patients were statistically significantly higher when compared to the reference population. The 10 patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) -associated uveitis had a significantly higher BMI than the 13 patients with idiopathic uveitis. Physical fitness was measured by exercise capacity and muscle strength. Exercise capacity was, although not statistically significant, lower than the reference values of healthy children. Muscle strength was in comparison to healthy controls, statistically significantly reduced in our group of patients. No differences in physical fitness between JIA-related and idiopathic uveitis were found. All children with uveitis were statistically significantly less physically active when compared to their healthy peers and no differences were found between JIA and idiopathic uveitis patients. Health related quality of life (HR QoL) and fatigue were addressed by questionnaires which consisted of a child self-report and a parent proxy report part. Children themselves reported normal HR QoL and fatigue. Parents reported that their children have a statistically significantly lower HR QoL and more fatigue when compared to parents of healthy children. In

conclusion, in this study we show that patients with non-infectious uveitis are at risk of developing cardiovascular risk factors early in life. Children with uveitis have a higher BMI, lower cardio-respiratory fitness and are less physically active when compared to healthy peers. Furthermore, their parents report a lower quality of life and more fatigue for their children compared to the parents of healthy children. Children with idiopathic non-infectious uveitis had similar test results as children with JIA-uveitis, so it remains undecided whether these results can be attributed to the systemic treatment or the inflammatory disease. Treatment of pediatric uveitis should be aimed at improving the physical and psychosocial health and reducing cardiovascular risk factors in this vulnerable group of patients in addition to maintaining and preserving vision.

In **chapter 7** the results of our study on the risk factors for the development of secondary glaucoma needing glaucoma surgery are reported. The study was conducted in a cohort of 196 pediatric uveitis patients from 2 tertiary uveitis centers in the Netherlands. The aim of this study was to identify risk factors of raised intra ocular pressure (IOP) needing glaucoma surgery in a large group of children with uveitis. In this study, 85 patients underwent glaucoma surgery. At uveitis onset, patients in the surgery group as compared to the non-surgery group were younger (median age 6 versus 8 years, $P=0.008$), uveitis was more often located anteriorly (78% versus 62%, $P=0.02$), and was predominantly associated with JIA (62% versus 35%, $P < 0.001$). During follow-up, patients in the surgery group underwent cataract surgery more often (80% versus 31%, $P < 0.001$), had higher maximum intra ocular pressures (IOP) (IOP 37 mmHg versus 27 mmHg, $P < 0.001$) and more often used more than 2 types of glaucoma medication (83% versus 24%, $P < 0.001$). To identify possible risk factors, covariates present at presentation were included in a multivariable Cox survival analysis. We found that anterior uveitis and a higher IOP at presentation were independently and significantly associated with a higher risk of glaucoma surgery. Next to that, patients who needed more than 2 types of glaucoma medication were likely to need glaucoma surgery in the nearby future. Early referral to a glaucoma specialist experienced in pediatric glaucoma surgery may contribute to the early detection of the need for glaucoma surgery in this patient group, thus enabling surgery at an early stage of the disease and the prevention of irreversible damage. Careful treatment and monitoring in pediatric uveitis patients with anterior uveitis, JIA-related uveitis and in patients who are already treated with more than two types of glaucoma medication is recommended.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In de onderzoeken die in dit proefschrift worden gepresenteerd, komen verschillende uitdagingen op het gebied van diagnostische en therapeutische aspecten in de behandeling van patiënten met inflammatoire oogziekten aan de orde. Het eerste deel van dit proefschrift beslaat drie onderzoeken gericht op verbetering van het diagnostisch en het therapeutisch proces bij volwassen patiënten met inflammatoire oogziekten van verschillende etiologie, prognose en behandeling. In het tweede deel worden drie studies gepresenteerd aangaande de behandeling van inflammatoire oogziekten en bijkomende complicaties bij kinderen.

In **hoofdstuk 2** worden de uitkomsten, behandelresultaten en prognose gepresenteerd van het onderzoek wat verricht werd onder een groep van 104 patiënten met scleritis. Deze studie is – net als 4 andere studies in dit proefschrift – retrospectief opgezet. Deze opzet geeft het op één na laagste niveau van wetenschappelijk bewijs, maar is vaak de enige methode beschikbaar die medisch ethisch verantwoord is voor zeldzame en bedreigende aandoeningen. In onze studie was de visuele uitkomst over het algemeen goed, met de uitzondering van necrotiserende en posterieure scleritis. De behandeling werd in oplopende zwaarte gegeven op basis van etiologie, ernst van de scleritis en de aanwezigheid van een onderliggende systemische ziekte. In totaal werden 47 patiënten behandeld met steroïdsparende medicatie. In de meeste gevallen betrof dit Methotrexaat (MTX), gevolgd door Mycofenolaat Mofetil (MMF). Bij 11 patiënten werd, na het falen van MTX of MMF, behandeling met TNF-alfaremmers gestart. Globaal werd ongeveer bij de helft van de patiënten bij ieder steroïdsparend middel behandelingsucces bereikt. Hoewel Azathioprine hierop een uitzondering lijkt, omdat dit middel in onze studie niet effectief bleek bij patiënten met scleritis. In onze studie bleken necrotiserende scleritis, mannelijk geslacht, een langere duur van de symptomen bij presentatie, een onderliggende systemische ziekte en bilaterale scleritis indicatief voor een slechtere prognose. In multivariate analyse bleek het hebben van een bilaterale scleritis op enig moment tijdens het ziektebeloop de sterkste onafhankelijke voorspeller die geassocieerd was met een ernstiger ziektebeloop.

In **hoofdstuk 3** presenteren we de resultaten van onze studie bij 85 patiënten met serologisch bewezen syfilitische uveitis die behandeld werden in 5 verschillende tertiaire uveitis centra in Nederland. Uitkomstmaten van deze studie waren; visuele uitkomst, de effectiviteit van verschillende vormen van antibioticabehandeling en prognostische factoren. In deze studie bleek de algehele visuele prognose goed mits er tijdig adequate therapie werd gegeven. Alhoewel er bij 6 patiënten ernstig visueel verlies optrad door structurele

schade aan de oogzenuw en het netvlies. Verbetering van de gezichtsscherpte 6 maanden na start van de antibioticabehandeling werd gevonden in alle behandelingsmodaliteiten. Sommige niet-intraveneuze behandelgroepen waren klein qua aantal patiënten. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden in de gezichtsscherpte na 6 maanden follow-up in multivariabele analyse tussen de verschillende behandelmodaliteiten. Wel vertoonden de patiënten die werden behandeld met intraveneuze penicilline (hoewel niet statistisch significant) een tendens tot een betere gezichtsscherpte na 6 maanden follow-up. Er werden geen gunstige of nadelige effecten van extra orale steroïden of steroïde-injecties gevonden. Dit komt waarschijnlijk doordat corticosteroiden (oraal of per subconjunctivale injectie) aan de ernstigere gevallen waren toegediend. Voorspellende factoren werden geanalyseerd met betrekking tot de gezichtsscherpte na 6 maanden. In deze analyse waren een lage gezichtsscherpte bij presentatie en een vertraging in behandeling van meer dan 12 weken, allebei onafhankelijk geassocieerd met een minder gunstige visuele uitkomst na 6 maanden.

In **hoofdstuk 4** worden het diagnostisch proces, de klinische kenmerken en de uitkomst van 6 patiënten met een genetisch bevestigde retinale dystrofie, zich presenterend als intermediaire uveïtis (IU) met cystoïd macula-oedeem (CME), uit 3 verschillende tertiaire uveïtiscentra in Nederland gerapporteerd. Alle 6 patiënten presenteerden zich met een suboptimale gezichtsscherpte en IU met CME. De IU werd geclassificeerd als idiopathisch op basis van het uitsluiten van onderliggende verklarende oorzaken door reumatoloog of immunoloog. Bij presentatie of tijdens follow up werd bij geen van de 6 patiënten klinische tekenen van retinitis pigmentosa gevonden. Behandeling met immuun suppressie werd bij 5 patiënten gestart. Tijdens de follow-up werden bij gezichtsveldonderzoek verschillende mate van perifeer gezichtsveldverlies gevonden. Tijdens het beloop bleef, ondanks de behandeling, de CME aanhouden, nam het perifere gezichtsveldverlies toe en 3 patiënten rapporteerden in toenemende mate slechter zien in het donker. Bij alle patiënten werden elektroretinogrammen (ERG) verricht. Hierop werden verminderde scotopische en fotopische responsen gevonden. Daarnaast verminderde onder de systemische immuun suppressie de CME of ontsteking niet en bleef de gezichtsscherpte verlaagd. Het ziektebeloop en uitkomsten van aanvullende onderzoeken leidden tot de heroverweging van de diagnose en tot de verdenking op een retinale dystrofie. De diagnose van retinale dystrofie werd bij alle patiënten bevestigd door DNA-screening op bekende DNA-mutaties die verband houden met retinale dystrofieën. Een mutatie in het CRB1-gen werd gevonden bij 3 patiënten, 1 patiënt had een mutatie in het RP1-gen, 1 patiënt had een mutatie in het USH2A-gen en 1 patiënt had 2 dominante RD-genen. Gezien de resultaten bij deze 6 patiënten, zou retinale dystrofie moeten worden opgenomen in de differentiële diagnose van patiënten met therapieresistente, IU met CME op OCT. Het verdient aanbeveling in deze

patiëntengroep om bij de anamnese aandacht te hebben voor nachtblindheid en een eventuele familiegeschiedenis van retinale aandoeningen. Daarnaast draagt het onderzoek van het perifere gezichtsveld, het meten van het ERG en het tijdig betrekken van een oogarts met expertise op het gebied van retinale dystrofieën, bij aan het herkennen en diagnosticeren van een retinale dystrofie. Tijdige herkenning en dus vroege diagnose maakt adequate begeleiding mogelijk en voorkomt onnodige behandeling met immuun suppressie in deze patiëntengroep.

Hoofdstuk 5 is het eerste hoofdstuk van het tweede deel van dit proefschrift. In dit tweede deel worden de resultaten van de studies bij kinderen gerapporteerd. In hoofdstuk 5 wordt het onderzoek naar de vergelijking in effectiviteit van een hoge en lage dosering methotrexaat bij 42 kinderen met niet-infectieuze uveitis gepresenteerd. Uitkomstmaten zijn: tijd tot ziekteremissie met medicatie, steroïdsparend effect en bijwerkingen. Deze studie toont aan dat patiënten die worden behandeld met een hogere dosering MTX (≥ 15 mg/m²/week) eerder ziekteremissie bereiken dan patiënten die worden behandeld met een lagere dosering MTX (<15 mg/m²/week). Onze resultaten laten tevens zien dat een hogere dosering MTX (≥ 15 mg/m²/week) toegediend via subcutane injectie het meest effectief is bij het bereiken van ziekteremissie met medicatie. De steekproefomvang bij de patiënten die worden behandeld met hogere dosering orale MTX is te klein om te interpreteren en om conclusies aan te verbinden. Metingen van de gezichtsscherpte na 6 en 12 maanden laten een beter resultaat zien in de groep die werd behandeld met hogere dosering MTX. Later in de follow-up is de visuele uitkomst tussen groepen met hoge en lage dosis vergelijkbaar. De hoog - en laag gedoseerde groepen zijn gelijk aan elkaar met betrekking tot de ernst van uveitis, incidentie van oculaire complicaties, de benodigde oogheelkundige chirurgische ingrepen, steroïdsparend vermogen van MTX, cumulatieve dosis MTX en gevonden bijwerkingen. Op basis van onze resultaten, het beste beschikbare bewijs uit de behandeling van reumatoïde artritis en onze eigen klinische ervaring, wordt een MTX-aanvangsdosis van ≥ 15 mg/m²/week per subcutane toediening met een maximum van 25 mg/week aanbevolen voor de behandeling van niet-infectieuze uveitis bij kinderen. Na het bereiken van remissie kan een lagere (10-15 mg) - mogelijk orale - onderhoudsdosis worden overwogen om remissie te handhaven. Deze behandelingsstrategie leidt hopelijk tot kortere ziekteduur, preventie van visueel verlies en oculaire complicaties en tot rationeel gebruik van de verschillende behandelingsopties bij deze patiënten.

In **hoofdstuk 6** presenteren we de resultaten van onze pilotstudie over fysieke fitheid, fysieke activiteit en psychosociale gezondheid bij 23 kinderen met uveitis. In totaal kwamen 42 patiënten in aanmerking voor het onderzoek, na exclusie van 1 patiënt, waren 23 patiënten bereid om deel te nemen aan het onderzoek. Deze 23 patiënten ondergingen algemeen lichamelijk - en oogheelkundig onderzoek. Daarnaast werden fysieke fitheid, fysieke activiteit, spierkracht en

gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HR QoL) en vermoeidheid gemeten. Het gemiddelde gewicht en de Body Mass Index (BMI) van de kinderen met uveitis waren statistisch significant hoger in vergelijking met gezonde leeftijdsgenootjes. De 10 patiënten met juveniele idiopathische artritis (JIA)-gerelateerde uveitis hadden een statistisch significant hogere BMI dan de 13 patiënten met idiopathische uveitis. De fysieke fitheid werd gemeten aan de hand van het aerob inspanningsvermogen en spierkracht. Het aerob inspanningsvermogen was, hoewel net niet statistisch significant, lager dan de referentiewaarden van gezonde kinderen. De spierkracht was statistisch significant verminderd in onze groep patiënten in vergelijking met controles bij gezonde kinderen. Er werden geen verschillen in fysieke fitheid tussen JIA-gerelateerde en idiopathische uveitis gevonden. De kinderen met uveitis waren statistisch significant minder fysiek actief in vergelijking met gezonde leeftijdsgenoten en er werden geen verschillen gevonden tussen kinderen met JIA-uveitis en idiopathische uveitis. Voor de HR QoL en vermoeidheid werden vragenlijsten gebruikt die ingevuld werden door zowel ouder en kind. De kinderen zelf rapporteerden een normale HR QoL en vermoeidheid. Ouders rapporteerden over hun kinderen een statistisch significant lagere HR QoL en meer vermoeidheid in vergelijking met ouders van gezonde kinderen. Concluderend laten we in dit onderzoek zien dat patiënten met een niet-infectieuze uveitis risico lopen om vroeg in hun leven cardiovasculaire risicofactoren te ontwikkelen. Kinderen met uveitis hebben een hogere BMI, lagere fysieke fitheid en zijn minder fysiek actief in vergelijking met hun gezonde leeftijdsgenoten. Bovendien rapporteren ouders een lagere kwaliteit van leven en meer vermoeidheid over hun kinderen, vergeleken met de ouders van gezonde kinderen. Daarnaast vinden we geen verschillen tussen kinderen met idiopathische niet-infectieuze uveitis en kinderen met JIA-gerelateerde uveitis. Op basis van ons onderzoek is geen onderscheid te maken of de door ons gevonden effecten ontstaan door de systemische medicamenteuze behandeling, onderliggende ziekte of mogelijke systemische inflammatie bij uveitis. Het is belangrijk om bij de behandeling van uveitis op kinderleeftijd, naast de adequate oogheelkunde behandeling, aandacht te hebben voor de fysieke en psychosociale gezondheid en het risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire risicofactoren in deze jonge patiëntengroep.

In **hoofdstuk 7** worden de resultaten van ons onderzoek naar de risicofactoren voor de ontwikkeling van medicamenteus oncontroleerbaar hoge oogdruk gerapporteerd. De studie werd uitgevoerd in een cohort van 196 kinderen met uveitis die behandeld werden in 2 tertiaire centra in Nederland. In 85 patiënten bleek glaucoomchirurgie nodig, de resterende 111 patiënten hadden op dat moment geen glaucoomchirurgie nodig en werden gebruikt als controlegroep. De chirurgiepatiënten waren bij eerste presentatie van de uveitis jonger (mediane leeftijd 6 versus 8 jaar, $P = 0,008$), hadden vaker uveitis anterior (78% versus 62%, $P = 0,02$) en vaker een JIA-gerelateerde uveitis (62% versus 35%, P

<0,001). De chirurgiepatiënten ondergingen vaker cataractchirurgie (80% versus 31%, $P < 0,001$), hadden een hogere maximale intra-oculaire druk (IOP) (IOP 37 mmHg versus 27 mmHg, $P < 0,001$) en gebruikten vaker meer dan 2 soorten glaucoommedicatie (83% versus 24%, $P < 0,001$). Om mogelijke risicofactoren te identificeren, werden kenmerken die aanwezig waren bij presentatie opgenomen in een multivariabele Cox-survivalanalyse. Uit deze analyse bleek dat uveitis anterior en een hogere IOP bij presentatie onafhankelijk en significant geassocieerd waren met een hoger risico op glaucoomchirurgie. Daarnaast bleek dat 70% van de patiënten die meer dan 2 soorten glaucoommedicatie gebruikten glaucoomchirurgie nodig hadden binnen 1 jaar. Vroege verwijzing naar een glaucoomspecialist met ervaring in deze patiëntengroep kan bijdragen aan het tijdig herkennen van de noodzaak voor glaucoomchirurgie. Hierdoor kan glaucoomchirurgie vroeger in de ziekte plaatsvinden en onherstelbare schade voorkomen worden. Frequentie controle bij kinderen met uveitis anterior, kinderen die met meer dan twee soorten glaucoommedicatie worden behandeld en kinderen met JIA-gerelateerde uveitis wordt daarom aanbevolen.

CURRICULUM VITAE

EDUCATION

Wietse Grieco Wieringa was born in Leens on the 26th of April 1972. After secondary school he started combining work and learning during his education to become an optician, optometrist and physician assistant ophthalmology. In 1995 he graduated as an optician (Hoofddorp), in 1999 he graduated as an optometrist (University of Applied Sciences, Utrecht), between 2004 and 2007 he followed modules of the MSc clinical optometry (City University, London) and in 2007 he started his training as a physician assistant (PA) ophthalmology at the University Medical Center Groningen, for which he graduated cum laude in 2010 (Hanze University of Applied Sciences, Groningen). In 2012 he got the opportunity to start his PhD project under supervision of Prof. Dr. J.M.M. Hooymans and Dr. L.I. Los while working at the outpatient ophthalmology departments of the UMC Groningen, OZG Delfzijl and Scheper Ziekenhuis Emmen.

WORK EXPERIENCE

From 1991 Wietse started his working career by working in a number of optics shops (Marree Optiek Assen, Cocon Oogmode Leeuwarden and Groningen), a refraction surgery clinic (Hanzevision Groningen), and several ophthalmology departments (UMC Groningen, OZG Delfzijl and Scheper Ziekenhuis Emmen). In 1999 and 2005 he got the opportunity to travel to Nouadhibou (Mauritania) to participate in an eye care project initiated by the foundation Help Mauritania. From 2007 and onwards he has been involved in educational and teaching activities for several professions in ophthalmology. From 2008 until 2014 he was a member of the optometry disciplinary court. After becoming a physician assistant ophthalmology in 2010, he founded in 2014 together with ophthalmic PA colleagues, the ophthalmology section of the Dutch PA association (NAPA), of which he is chairman since then. Currently, Wietse is working at the ophthalmology department of the University Medical Center Groningen as physician assistant and is involved in the ophthalmological care for patients with uveitis, glaucoma and macular disease.

LEISURE

In his spare time Wietse likes to read and practice endurance sports such as cycling, mountain biking and running. But he is basically interested in all sports from martial arts to table tennis. Next to work and leisure he is and has been socially involved in the boards of organizations that are committed to preserving cultural-historical heritage in the province of Groningen and in the village of Winsum (Gr).

Wietse is married to Gerda Brokelman, together they raise their three children; Lars (2003), Susan (2005) en Ewout (2007). They live – together with their dog and two cats - in Winsum (Gr).

DANKWOORD

Het afronden van dit proefschrift is gelukt dankzij de inspanning, kennis en ervaring van een grote groep mensen. Mijn naam is weliswaar verbonden aan dit boekje, maar het kan niet genoeg benadrukt worden dat zonder de hulp en ondersteuning van de hieronder genoemde personen dit proefschrift niet tot stand gekomen was.

Na het afronden van de opleiding tot physician assistant mondde het afstudeeronderzoek uit in een publicatie in Ophthalmology. Hieruit vloeide het promotietraject voort wat leidde tot dit proefschrift. Mogelijkheden, kansen en het kunnen benutten van beiden zijn onlosmakelijk verbonden met de mensen waar ik het vertrouwen van kreeg om deze stappen te maken. Daarom allereerst een woord van dank aan mijn promotoren, gevolgd door de mensen die gedurende mijn jaren in het AZG/UMCG een belangrijke rol gespeeld hebben in mijn loopbaan en ontwikkeling.

Prof. dr. Hooymans, beste Anneke. In 2002 was je als afdelingshoofd er mede voor verantwoordelijk dat ik werd aangenomen als optometrist op de afdeling oogheelkunde van het toenmalige AZG. Naderhand kreeg ik de kans om de opleiding tot physician assistant te volgen. De afronding van deze opleiding was min of meer de start van het promotietraject met jou als promotor. Jouw begeleiding, hulp bij het proefschrift, de altijd motiverende en inspirerende voortgangsgesprekken en het behouden van overzicht en vertrouwen op het bereiken van het einddoel hebben mij enorm geholpen. Veel dank hiervoor.

Dr. L.I. Los, beste Leonie. Als mijn dagelijkse begeleider hebben we de afgelopen jaren nauw samengewerkt in de kliniek en aan de diverse onderzoeksprojecten. Ik heb enorm veel van je geleerd. Jouw kennis, schrijfkwaliteiten, positief kritische grondhouding en hoge werktempo hebben zeer positief bijgedragen aan het tot stand komen van dit proefschrift. Je was (en bent) altijd benaderbaar voor vragen en overleg. Naast de vele gesprekken en overlegmomenten omtrent de lopende onderzoeken en patiëntenzorg was er eigenlijk altijd ruimte – ondanks de altijd drukke werkzaamheden – om te socializen. Dit laatste heeft ook zeer bijgedragen aan een prettige sfeer en goed werkklimaat. Als laatste wil ik je zeer bedanken voor de kans en het vertrouwen wat ik van je kreeg om als niet-dokter te promoveren.

Joke van Enk. Beste Joke. Jij hebt als manager zorg en bedrijfsvoering van de afdeling oogheelkunde een grote hand gehad in de taakherschikking en positionering van de vele ondersteunende beroepen in de oogheelkunde. Voor

mij persoonlijk heeft dat betekend dat er perspectief was en ik me verder kon ontwikkelen. Daarnaast ben je op een aantal belangrijke momenten opgekomen voor mijn belangen en heb je daarmee gezorgd voor rust, stabiliteit en continuïteit. Ik wil je bedanken voor het goede en constructieve contact door de jaren heen en de kansen en mogelijkheden die ik kreeg. Ik waardeer het bijzonder dat jij mijn promotie aanwezig bent.

Drs. B.A.E. van der Pol, beste Bert. Jij was als chef de clinique, oogarts en als opleider tijdens de physician assistant opleiding mijn eerste aanspreekpunt tijdens de dagelijkse gang van zaken. Ik heb veel aan je te danken. We hebben bijzondere en erg leuke dingen samen gedaan. Ik denk dan vooral terug aan Mauritanie, tal van onderwijsmomenten, congresbezoek en het vele samenwerken in de kliniek, Wat ik opgeschreven en gedeeld heb met je bij jouw afscheid in 2015 is onverminderd van kracht. Ik kijk met bijzonder goed gevoel terug op de lange periode van samenwerking en wil je danken voor je inzet, wijsheid, vertrouwen, kennis en humor.

Prof. Dr. N.M. Jansonius. Beste Nomdo, veel dank voor de ruimte en kansen die ik kreeg -ondanks de turbulente tijd waar we als ziekenhuis en afdeling soms zaten - om dit proefschrift tot een goed einde te brengen. Dank ook voor je scherpe blik, glasheldere analyses en zeer bruikbare adviezen in algemene zin en rondom het laatste hoofdstuk.

Prof. Dr. J. de Boer. Beste Joke, veel dank voor de fijne constructieve samenwerking, hulp en goede adviezen op meerdere momenten.

Een woord van dank aan de leden van de beoordelingscommissie. **Geachte Prof. dr. H. Bootsma, Prof. dr. A. Rothova en Prof. dr. N.M. Wulffraat.** Dank voor jullie bereidheid om plaats te nemen in de beoordelingscommissie en te opponeren. Ik heb het contact met jullie als prettig ervaren.

Drs. N.H. ten Dam – van Loon. Beste Ninette, het scleritisartikel kreeg mede zijn inhoud en omvang dankzij jouw bereidheid en hulp. Het contact door de jaren heen is bijzonder prettig en hartelijk. Ik ben je daar zeer erkentelijk voor.

Drs. J.G. Bollemeijer. Beste Jan Geert, dank voor de kans die ik kreeg om met je samen te werken aan het Luesartikel. Ik ben onder de indruk van je kennis en jouw bereidheid die te delen.

Charlotte van Meerwijk. Nadat jij betrokken raakte bij het glaucoomproject ging alles plots veel sneller en gemakkelijker. Dankzij jouw gedrevenheid, harde werken en vasthoudendheid is het gelukt om het 1^e deel van het glaucoomproject toe te voegen aan dit proefschrift. Ik volg met belangstelling de verdere stappen

in jouw carrière. Dank dat je bij mijn kan promotie zijn en veel dank voor de fijne samenwerking, ik kijk uit naar het vervolg.

Lisette Hoeksema. Jij startte op het (toenmalige) LEO als onderzoekster toen ik daar nog zat als net afgestudeerde physician assistant en beginnend onderzoeker. We deelden veel ervaringen, schreven samen het uveitis onderzoeksprotocol, bezochten het IOIS congres (Valencia) en waren deelgenoot van bijzondere momenten in elkaars leven. Jij combineert een nuchtere constructieve kijk op zaken met een hoog werktempo en een mooi gevoel voor humor. Veel dank voor je luisterend oor, adviezen, vele gezellige momenten en de altijd bruikbare korting en bespaartips.

Bart Wullink. Samen zijn wij toch een beetje de LEO-veteranen geworden. Ik heb respect voor je onverwoestbare optimisme en relativiseringsvermogen. Onze regelmatige gesprekken over ons enorme lijden in deze laatste afrondende fase hebben me er door getrokken. Veel dank voor je luisterend oor, wijze adviezen en humor. Binnenkort mag jij.

Drs. F. Hoogslag-Bienfait. Beste Francine, dank voor je altijd oprechte interesse in mijn proefschrift en je advies daarbij. Dank ook voor de fijne samenwerking binnen de uveitisgroep.

Dr. W. Armbrust. Beste Wineke, jij bent de drijvende kracht achter de samenwerking binnen ons ziekenhuis(en daar buiten) rondom de zorg voor kinderen met uveitis. Ik waardeer enorm de mogelijkheden die via en dankzij jou ontstonden en uitmondten in 2 hoofdstukken in dit proefschrift. Dank voor al je hulp, delen van kennis, adviezen, gezellige koffiemomenten en de echt heel erg leuke sportieve activiteiten waar ik via jou aan mee kon doen.

Dr. O.T.H.M. Lelieveld. Beste Otto, veel dank voor je bruikbare adviezen, delen van kennis en hulp rondom hoofdstuk 6.

Rosanne van Berkel. Beste Rosanne, veel dank voor al het door jouw verzette werk en de fijne samenwerking rondom hoofdstuk 6.

Secretariaat oogheelkunde; Diana, Ella, Fenna en Stella; Lieve dames van het secretariaat dank voor jullie hulp, luisterend oor en inzet.

(Oud) onderzoekers LEO (lab experimentele oogheelkunde). Ik ben ondertussen 1 van de langst zittende personen geweest op het LEO. Daardoor had ik het genoeg veel mensen te leren kennen en in meer of mindere mate met hen samen te werken. Daarom (niet in volgorde van voorkeur): Else, Michael, Kim, Sao Chung, Marielle, Esther, Francisco, Doety, Tim, Lisanne, Bernadette, Ronald ,

Danna, Christiaan, Margriet, Bart, Nancy, Marleen, Casper, Thom; dank voor alle hulp, gezelligheid en humor.

Stafleden van de afdeling oogheelkunde van het UMCG. Hartelijk dank voor de goede samenwerking, het in mij gestelde vertrouwen, interesse en aanmoedigingen door de jaren heen.

AOIS afdeling oogheelkunde UMCG; dank voor de fijne samenwerking in de kliniek, de goede sfeer, samenwerking en de met regelmaat getoonde interesse in mijn proefschrift

Dagelijks bestuur, management en coördinatoren polikliniek oogheelkunde UMCG; Beste Janneke, Richard, Rogier en Ruben. Veel dank voor jullie hulp, flexibiliteit en creativiteit wanneer ik weer eens aanklopte met een verzoek.

Leden van het multidisciplinair (MDO-uveitis) uveitis team. Beste Elizabeth, Ina, Janny, Wineke en Bram. Dank voor de goede samenwerking en jullie interesse in mijn vorderingen qua onderzoek.

MMA afdeling oogheelkunde UMCG. Dank voor jullie ondersteuning en hulp. In het bijzonder een woord van dank aan **Chantal**. Veel dank voor jouw hulp rondom opzoeken en zorgvuldig bewaren van allerlei gegevens.

Paramedici (TOA, orthoptisten, optometristen, verpleegkundigen en polikliniekassistenten) afdeling oogheelkunde UMCG. Dank voor jullie interesse in de diverse onderzoeksprojecten en fijne samenwerking door de jaren heen

Een woord van dank aan de mede auteurs van de diverse artikelen. **Dr. Y Hettinga, beste Ymkje** dank voor het beschikbaar stellen en de samenwerking rondom hoofdstuk 4. **Drs. E. Legger, beste Elizabeth** dank voor je bijdrage aan hoofdstuk 5. **Drs. O.A.R. Misotten en Dr. I. Meenken** dank voor jullie bedragen aan hoofdstuk 3.

Collega's oogheelkunde UMC Utrecht. Beste Anne-Mieke, Fleurieke en Kamil, dank voor jullie hulp en gastvrijheid.

Wim Berghuis. Beste Wim, hoewel je niet meer werkt op de afdeling oogheelkunde wil ik je danken voor je financieel inzicht en bruikbare adviezen.

NAPA vakgroepbestuursleden oogheelkunde; Beste Chantal, Gerlineke, Dave, Rini en Hilke, wat hebben we samen ondertussen veel bereikt! Het samenwerken met jullie is bijzonder prettig en geeft energie. Veel dank voor jullie belangstelling en aanmoedigingen door de jaren heen.

Het selecte groepje leden van **The Pink Panthers Cycling team**. Beste **Hero, Ruben en Peter**, veel dank voor jullie vriendschap, het delen van lief en leed en de tal van mooie tochten die we samen reden. Ik hoop dat we dit vaak samen kunnen blijven doen en kijk uit naar de komende rit in de Pyreneeën.

Mijn goede vrienden Erik, Jan-Willem, Pieter en Wolter. Ik voel me rijk met vrienden zoals jullie. Ik waardeer het bijzonder dat jullie bij mijn promotie aanwezig zijn en ik dank jullie voor de lange vriendschap en loyaliteit in tijden van minder contact door drukke levensfasen.

Mijn lieve schoonfamilie. Ik voel me enorm thuis bij jullie en geniet van de vele gezellige en leuke, feestjes, vakanties en uitstapjes. Veel dank voor alle hulp, belangstelling en support. Jullie zijn echt en jullie zijn er ook echt voor elkaar. Niet alleen als alles crescendo gaat maar vooral ook als het leven soms onvermijdelijk tegen zit.

Mijn moeder. Lieve mam, dank voor je onvoorwaardelijke steun en liefde. Ik vind het knap van je hoe je de draad weer opgepakt hebt na een moeilijk jaar met grote veranderingen.

Mijn broer. Beste Jaap, dank voor je hulp en adviezen rondom hoofdstuk 2 (en echt mooi dat dit resulteerde in een 2^e auteurschap) en op een aantal andere belangrijke momenten. Ik ben oprecht blij dat jij paranimf bent op deze voor mij memorabele dag. Het afgelopen decennium was voor ons beiden - naast werk en privé - een periode van veel verhuizingen en mantelzorg. Ik hoop dat de toekomst rustiger wordt met meer tijd & ruimte voor normalere en leukere gezamenlijke activiteiten.

Mijn zus. Lieve Florieke. Ondanks de onzekerheid en onrust in jouw thuissituatie, maak je tijd voor onze gezamenlijke taak er te zijn voor de ouderen in onze familie. Ik waardeer dat enorm en hoop dat er daarnaast ruimte is voor het ondernemen van leuke activiteiten met elkaar. Veel dank voor de oprechte gesprekken, je luisterend oor en bruikbare adviezen met name in de laatste periode. Ik ben heel blij en trots dat jij mij terzijde staat als paranimf.

Als laatste het thuisfront; Lieve Lars, Susan en Ewout. Ik ben zo enorm blij met en trots op jullie. Wat doen jullie het goed! Ik kijk uit naar jullie verdere stappen en ontwikkeling. Een belangrijk deel van mijn inspiratie en motivatie ontstaat dankzij jullie. Bedankt om wie jullie zijn, ik hou van jullie!

De slotwoorden van dit dankwoord kunnen maar voor één persoon zijn; **lieve Gerda**, dank voor je onvoorwaardelijke liefde, steun en wijze raad. Ik hou van je, jij bent mijn thuis, waar we ook zijn.

LIST OF ABBREVIATIONS

- AGD = age and gender dependent
ANA = antinuclear antibody
ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibody
AqH = aqueous humor
AZA = azathioprine
BMI = body mass index
CSF = cerebrospinal fluid
CHAQ = child Health assessment questionnaire
CI = confidence interval
CIA = chemiluminescence immunoassay
CME = cystoid macular edema
CO₂ = carbon dioxide
CsA = cyclosporine
CTX = cyclophosphamide
DI = disability index
DNA = Deoxyribonucleic acid
EIA = enzyme immunoassay
ERG = electroretinogram
FA = fluorescein angiography
FTA-ABS = Fluorescent treponemal antibody absorption test
FU = follow up
GI = gastro intestinal
HAART = highly active antiretroviral therapy
HHD = hand-held dynamometry
HIV = human immunodeficiency virus
HLA = human leukocyte antigen
HR = Hazard ratio
HRmax = peak heart rate
HR-QoL = health related quality of life
IM = Intra muscular
IOP = intraocular pressure
IQR = inter quartile range
ISCEV = International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
IU = Intermediate uveitis
IUSTI = international union against sexually transmitted infections
IV = intravenous
JIA = juvenile idiopathic arthritis
Kg = kilogram
LogMAR = logarithm of the minimum angle of resolution

LPA = light physical activity
MAR = missing at random
MMF = mycophenolate mofetil
MRC = Medical research council
MTX = methotrexate
MVPA = moderate-to-vigorous physical activity
NLP = no light perception
NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs
OCT = optical coherence tomography
OID = ocular inflammatory disease
PA = physical activity
PCR = Polymerase chain reaction
PedsQL = pediatric quality of life inventory
PGA = physician global assessment
QoL = quality of life
RA = rheumatoid arthritis
RD = Retinal dystrophies
RPR = Rapid Plasma Reagin
SC = sub cutaneous
SD = standard deviation
SPSS = statistical package for the social sciences
STI = sexually transmitted infection
SUN = Standardization of uveitis nomenclature
TNF - α = tumor necrosis factor - α
TPHA = Treponema pallidum haemagglutination assay
TPPA = Treponema pallidum particle agglutination assay
UMCG = university medical center of Groningen
UMCU = university medical center of Utrecht
US = ultrasonography
VA = visual acuity
VDRL = Venereal Disease Research Laboratory
VF = Visual field
VO₂peak = peak oxygen consumption
WHO = World Health Organization
W_{peak} = peak work rate

