

University of Groningen

Towards personalized medicine in pediatric inflammatory bowel disease

Haisma, Sjoukje

DOI:
[10.33612/diss.96888808](https://doi.org/10.33612/diss.96888808)

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):
Haisma, S. (2019). *Towards personalized medicine in pediatric inflammatory bowel disease*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.96888808>

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.

CHAPTER 10



NEDERLANDSE SAMENVATTING

DANKWOORD

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Achtergrondinformatie

Jaarlijks worden zo'n 300 kinderen en jongeren gediagnostiseerd met een inflammatoire darmziekte, ofwel Inflammatory Bowel Disease (IBD). Hieronder vallen de ziektebeelden Ziekte van Crohn (ZvC), colitis ulcerosa (CU) en niet-gespecificeerde colitis (IBD-U), waarbij ondanks volledige diagnostiek geen onderscheid gemaakt kan worden tussen ZvC en CU. IBD kent perioden van darmontsteking (opvlammingen) die afgewisseld worden met perioden zonder actieve ontsteking (ziekte in remissie). Klachten waarmee kinderen met IBD zich veelal presenteren zijn buikpijn, diarree, bloed bij de ontlasting, gewichtsverlies, vermoeidheid en achterblijvende groei. Naast ontsteking van het maagdarmkanaal, heeft 25% van de IBD-patiënten ook klachten buiten het maagdarmkanaal, zoals gewrichtsaandoeningen, huidafwijkingen, oogontstekingen en lever- en/of galwegziekten.

De gouden standaard voor het stellen van de diagnose is een kijkonderzoek van de maag en darmen (endoscopie) en het nemen van bipten (histopathologie). Dit is een invasief, tijdrovend en belastend onderzoek voor de patiënt, dat bij kinderen meestal onder narcose of diepe sedatie plaatsvindt in een gespecialiseerd kinder-maag-darm-lever centrum.

IBD is niet te genezen, en daardoor chronisch. De patiënten worden, ook wanneer de ziekte in remissie is, goed in de gaten gehouden en moeten geregeld voor controle naar het ziekenhuis komen. Levenslange behandeling met ontstekingsremmers en/of middelen die de afweer onderdrukken is noodzakelijk. Een goede behandeling, met als gevolg goede ziektecontrole, leidt tot vermindering van complicaties. Bij de behandeling van IBD wordt er gestreefd naar complete afwezigheid van ontsteking in de darmwand, 'mucosal healing' (MH) genoemd. Volledige afwezigheid van ontstekingsactiviteit kan ook via endoscopisch onderzoek en bipten bevestigd worden. Deze invasieve onderzoekstechniek is minder geschikt voor het monitoren van de ziekte, dat wil zeggen het periodiek meten van de ziekteactiviteit. Recent onderzoek heeft aangetoond dat de ziekteactiviteit ook goed bepaald kan worden door het meten van een stof in de ontlasting, namelijk het fecaal calprotectine (FC). Calprotectine is een eiwit dat in grote hoeveelheden in het cytosol van neutrofiële

granulocyten voorkomt, en is een marker voor ontsteking. Sinds het jaar 2000 is de diagnostische waarde van FC in tal van studies geëvalueerd en het blijkt zeer geschikt om patiënten met hoog risico op IBD van laagrisicopatiënten te onderscheiden. Sinds 2013 wordt FC ook gebruikt om de ziekteactiviteit in kinderen en tieners met IBD te monitoren, middels periodieke meting in ingezonden ontlasting monsters. Nog voordat de ziekte daadwerkelijk klachten geeft (opvlamt), stijgt de concentratie van het signaaleiwit al in de ontlasting. Bij het op FC-gebaseerde monitoren wordt er gebruik gemaakt van een bepaald streefgebied dat correspondeert met MH. Vallen de gemeten FC-concentraties boven het streefgebied, dan is er sprake van actieve ziekte en is een remissie-inductiebehandeling geïndiceerd om de FC-concentraties weer in het streefgebied te krijgen. Waar een oplopende trend van FC een voorspeller is voor een op handen zijnde opvlamming, kan een dalende trend van FC gebruikt worden om een gunstige respons op behandeling vast te stellen. FC is daarmee wellicht ook een goede marker om de effectiviteit van een ingestelde therapie te monitoren.

De verschillende studies die staan beschreven in dit proefschrift omvatten 3 belangrijke thema's;

- I. Personaliseren van de IBD-behandeling.
- II. Optimaliseren van de op FC-gebaseerde controlemethode.
- III. Karakteristieken van kinderen met IBD-geassocieerde chronische galwegontsteking, ofwel primaire scleroserende cholangitis (PSC).

In het voorliggende hoofdstuk staan de belangrijkste bevindingen van de studies in dit proefschrift samengevat. Het hoofdstuk wordt afgesloten met een conclusie waarin de toekomstperspectieven worden besproken. Een algemene inleiding van dit proefschrift staat beschreven in hoofdstuk 1.

I. Personaliseren van de IBD-behandeling

Het herhaaldelijk meten van FC ter evaluatie van de behandelrespons is een relatief nieuwe toepassing van deze ontlastingstest. In hoofdstuk 2 hebben we een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd, waarbij we in de elektronische databases PubMed en Embase gezocht hebben naar studies waarin calprotectine concentraties periodiek gecontroleerd werden bij patiënten met actieve IBD die een remissie-inductie behandeling ondergingen. We hebben uiteindelijk slechts 4

studies met alleen volwassen IBD-patiënten in onze meta-analyse kunnen opnemen. Bij al deze studies werd gebruik gemaakt van een FC-daling tot in een vooraf vastgesteld streefgebied. Studies waarbij slechts sprake was van een daling, zonder dat het streefgebied werd bereikt, werden als onvoldoende overtuigend ter zijde geschoven. Het beperkte aantal geschikte trials geeft goed weer dat het toepassen van FC om de behandelrespons te monitoren nog in de kinderschoenen staat. Omdat de geïncludeerde studies van hoge kwaliteit zijn, hebben wij toch een meta-analyse kunnen uitvoeren. We vonden dat een daling van de concentratie FC tot in het streefgebied bij een patiënt met een remissie-inductiebehandeling goed correleert met het verbeteren van het endoscopische beeld. Het bereiken van een FC-concentratie in het streefgebied is derhalve een goede indirecte maat voor een succesvolle inductie behandeling. Er is voornamelijk geen consensus welk FC-streefgebied het beste correleert met MH, maar de meest gebruikte bovengrens voor patiënten met IBD in remissie is 250 µg/g. Een daling waarbij de FC-waardes ver boven het streefgebied blijven (>500 µg/g) wijst op persisterende ontstekingsactiviteit. (Zie figuur 1, hoofdstuk 9)

In de afgelopen 20 jaar heeft geneesmiddelenonderzoek bij kinderen met de ZvC en CU ertoe geleid dat biologicals als infliximab en adalimumab voor deze patiëntencategorie ingezet kunnen worden als conventionele middelen falen. De afgelopen jaren is er een tendens ontstaan tot een “versnelde step-up” behandelstrategie, met vroege introductie van immuunmodulatoren in combinatie met biologicals (anti-TNFs), met als doel het ontstekingsproces vroegtijdig te onderdrukken en volledig herstel van de mucosa na te streven.

In hoofdstuk 3 hebben we gekeken of het herhaaldelijk meten van de FC-concentratie tijdens de remissie-inductiebehandeling (ter beoordeling van de behandelrespons – de conclusie van ons literatuuronderzoek in hoofdstuk 2), bruikbaar is in een kinder-IBD-cohort. Wij hebben hiervoor een groep kinderen met nieuw-gediagnosticeerde IBD gedurende het eerste jaar na diagnose nauwgezet gevolgd. We onderzochten of de tijd tot het bereiken van het FC-streefgebied voorspellend kan zijn voor een gunstig ziektebeloop op de langere termijn. We observeerden dat CU-patiënten vaker en sneller het FC-streefgebied bereikten dan patiënten met ZvC. Echter, de staat van remissie bleek bij CU-patiënten minder lang stand te houden dan bij patiënten met ZvC. Wij concludeerden dat het snel bereiken van het FC-

streefgebied tijdens de inductiebehandeling (d.w.z. binnen 12 weken) een voorspeller is voor langdurige remissie bij patiënten met ZvC, maar niet bij patiënten met CU. Deze bevinding suggereert dat een patient wiens FC-metingen niet binnen 12 weken in het streefgebied terechtkomen baat kunnen hebben bij een “versnelde step-up” behandeling met meer agressieve anti-TNF-therapie.

Methotrexaat (MTX) is een immunomodulerend medicijn dat gebruikt kan worden als onderhoudsbehandeling bij patiënten met ZvC. MTX wordt momenteel nog niet goed benut als behandeloptie bij kinderen met ZvC. Gegevens over de effectiviteit en tolerantie bij kinderen en tieners is schaars. In hoofdstuk 4 hebben we de klinische effectiviteit en tolerantie van MTX-monotherapie na het falen van- of intolerantie voor thiopurine therapie, bepaald in een Nederlands multicentrum cohort (n=113). Twaalf maanden na starten had 52% van de kinderen met ZvC nog steeds profijt van de MTX-behandeling. Met deze studie concludeerden wij dat MTX een goede alternatieve onderhoudsbehandeling is voor kinderen met ZvC, vooral wanneer er sprake is van intolerantie voor thiopurine. Het inzetten van MTX-onderhoudsbehandeling kan een overstap naar duurdere en agressievere anti-TNF-medicatie uitstellen of voorkomen.

II. Optimaliseren van de op FC-gebaseerde controlemethode

Het monitoren van de ziekteactiviteit op basis van herhaaldelijke FC-metingen is patiëntvriendelijker dan het frequent herhalen van endoscopisch onderzoek. Vooral bij patiënten die klachten structureel onder-rapporteren en patiënten die naast IBD ook het prikkelbare darmsyndroom hebben heeft het monitoren van FC-meerwaarde. In het 2e deel van dit proefschrift hebben wij ons gefocust op de pre-analytische en analytische factoren die van invloed kunnen zijn op het calprotectine testresultaat. Veel behandelaars laten de patiënt thuis het ontlastingsmonster opvangen om het vervolgens per post, zonder specifieke temperatuur restricties, naar het ziekenhuislaboratorium te laten verzenden. Vanaf het moment dat de FC test op de markt werd geïntroduceerd werd aangenomen dat het eiwit calprotectine stabiel bleef bij kamertemperatuur, en dat het verzenden per reguliere post geen invloed zou hebben op de het meetresultaat. Wij kwamen erachter dat de stabiliteit van FC nauwelijks in wetenschappelijke publicaties is beschreven. In hoofdstuk 5

hebben wij de stabiliteit van FC bij kamertemperatuur (ca. 20 graden Celsius) onderzocht en bleek dat deze minder goed is dan gedacht. Wanneer de omgevingstemperatuur rond de 20 graden Celsius is kan de concentratie FC al in de eerste 24 uur na verzamelen aanzienlijk afnemen. Onze experimenten laten een verdere daling tot circa 60% van de oorspronkelijke concentratie na 6 dagen. Onze experimenten tonen aan dat de gemeten FC-concentratie in ingestuurde ontlastingsmonsters een onderschatting kunnen zijn van de werkelijke ziekteactiviteit. Dit kan in het grijze gebied (tussen 250 en 500 >g/g) leiden tot verkeerde behandelbeslissingen. Op basis van deze studieresultaten adviseren wij bij uitslagen in het grijze gebied de FC-test te herhalen. Voor accurate metingen is het van belang dat het ontlastingsmonster tot aan analyse in het laboratorium gekoeld (4°C) wordt bewaard. Een andere oplossing om het verval van FC bij kamertemperatuur te voorkomen is om de meting direct na verzamelen te doen met behulp van een FC sneltest.

Op dit moment zijn er verschillende FC-sneltesten in omloop. Hierbij hoeft de patiënt de ontlasting niet op te sturen, maar kan de patiënt zelf de calprotectine concentratie meten met behulp van een testkit en een app op de mobiele telefoon. In hoofdstuk 6 hebben wij de bestaande FC-sneltesten en bijbehorende FC-laboratoriumtesten van 3 verschillende fabrikanten met elkaar vergeleken. We wilden weten of de meting van calprotectine in de ontlasting met behulp van een sneltest (lateral flow-based methode) even betrouwbaar is als de calprotectine test die altijd in het ziekenhuis wordt uitgevoerd (ELISA-methode). We vonden dat alledrie sneltesten in de lagere regionen (d.w.z. bij concentraties onder de 500 µg/g) goed overeenkwamen met de laboratoriumtesten. In de hogere regionen kwamen de metingen minder goed overeen. Wij concluderen dat de sneltesten en laboratoriumtesten afwisselend gebruikt kunnen worden voor het uitsluiten van een opvlamming, mits ze van dezelfde fabrikant zijn. De overeenkomst tussen de verschillende fabrikanten is matig. Wij ontraden het afwisselend gebruik van FC testen van verschillende fabrikanten bij een en dezelfde patient aangezien dit kan leiden tot overinterpretatie van dalingen of stijgingen van het calprotectine over tijd.

III. Karakteristieken van kinderen met IBD-geassocieerde primaire scleroserende cholangitis.

In het 3e deel van dit proefschrift maken we een uitstapje naar een sterk aan IBD geassocieerde ziekte, namelijk chronische galwegontsteking (of primaire scleroserende cholangitis (PSC)). PSC is een zeldzame cholestatische leverziekte en zo'n 80% van de PSC-patiënten heeft ook IBD. Wanneer de ziekte ontstaat op de kinderleeftijd loopt dit percentage PSC-IBD zelfs op tot bijna 100%. Over het beloop van dit ziektebeeld bij kinderen is maar weinig bekend. In hoofdstuk 7 hebben we daarom de tijd-tot-complicatie curves van 2 onafhankelijk Nederlandse PSC-cohorten onderzocht. We observeerden dat een kwart van de kinderen met PSC reeds in de eerste 5 jaar na diagnose te maken kreeg met ernstige complicaties (o.a. bacteriële galweginfecties en portale hypertensie), dan wel progressie van leverziekte had waarvoor op termijn levertransplantatie noodzakelijk was. Daarnaast hebben we laten zien dat PSC ontstaan op de kinderleeftijd een vergelijkbaar beloop kent als PSC ontstaan op de volwassen leeftijd, waarbij er geen verschillen waren te zien in de frequenties van levertransplantatie en in de gemiddelde tijd-tot-levertransplantatie. Onze bevindingen moeten beschouwd worden als een wake-up call voor kinderartsen die patiënten met PSC begeleiden. Zij dienen patiënten en hun ouders in een vroeg stadium van de ziekte te counsellen voor het ontwikkelen van ernstige complicaties waarvoor zelfs levertransplantatie noodzakelijk kan zijn.

Bij het ontstaan van PSC zijn meerdere factoren van belang, zoals dat ook het geval is bij IBD. Zowel omgevingsfactoren (o.a. roken) als genetische factoren spelen bij het ontstaan van de ziekte een rol. Genetisch onderzoek bij duizenden volwassen PSC-patiënten heeft, op het moment van schrijven, al meer dan 30 gen-mutaties aangetoond die mogelijk bijdragen aan het ontstaan van PSC. Een groot deel van de erfelijkheidsfactoren is echter onbekend en de huidige onderzoeksresultaten hebben nog geen nieuwe behandelopties opgeleverd. De focus van genetisch onderzoek van complexe ziekten verschuift de laatste jaren van het identificeren van genetisch geassocieerde regio's naar de identificatie van causale (ziekte-veroorzakende) varianten met grote effecten op gen-functie. Omdat deze causale varianten met grotere functionele effecten vaker gezien worden bij zeldzame of extreme subtypen van een ziekte, hebben wij in hoofdstuk 8 onderzoek gedaan naar het erfelijk materiaal (DNA)

van kinderen die op jonge leeftijd PSC hebben ontwikkeld en van hun biologische ouders. Analyse van het DNA levert een enorme lijst met genetische varianten op, ook in gezonde individuen. Het is dus niet direct duidelijk welke genetische varianten echt van invloed zijn op het ontstaan van de ziekte. Door een trio-analyse uit te voeren, dat wil zeggen door tevens het DNA van de biologische ouders te analyseren, is het mogelijk om direct vast te stellen welke varianten van de ouders overgeërfd zijn en welke nieuw ontstaan (de novo) zijn in de patiënt. Met deze techniek hebben we 13 nieuwe genetische varianten geïdentificeerd die mogelijk betrokken zijn bij het ontstaan van PSC. Verder fundamenteel onderzoek van deze genetische varianten zal dit moeten uitwijzen.

Overweging

Met dit proefschrift hebben wij geprobeerd een bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van gepersonaliseerde zorg voor kinderen met IBD. Of de huidige strategieën daadwerkelijk als “gepersonaliseerd” opgevat moeten worden valt te betwisten. Het merendeel van de tot dusver gepubliceerde studies maakt gebruik van prognostische factoren om categorieën van patiënten te kunnen onderscheiden en zijn dus niet volledig afgestemd op het individu. De gepersonaliseerde zorg die nu wordt toegepast is eigenlijk niet meer dan het stratificeren van patiëntengroepen en zou daarom beter “gestratificeerde zorg” genoemd kunnen worden. De WHELP-studie (hoofdstuk 8) geeft ons een glimp van wat we in de komende jaren kunnen verwachten van “op het individu afgestemde zorg”. In de toekomst zal het mogelijk worden om, op basis van het genetisch profiel, van elke individuele patiënt het onderliggende pathologische mechanisme vast te stellen. Hierdoor kan veel sneller de juiste behandeling worden ingezet, waarbij onnodige blootstelling aan schadelijke, of soms zelfs onwerkzame medicamenteuze behandelingen voorkomen kan worden. Daarnaast zullen verdere ontwikkelingen in de moleculaire geneeskunde het mogelijk maken om doelgerichter te behandelen. De IBD zorg zal geleidelijk aan verschuiven van de huidige ‘gestratificeerde zorg’, via ‘gepersonaliseerde zorg’ naar uiteindelijk echt ‘precisie zorg’.

DANKWOORD

Op 9 oktober 2019 ga ik promoveren, iets wat ik een paar jaar geleden echt nooit had kunnen bedenken en ook zeker niet iets wat ik zomaar in mijn eentje had kunnen doen. Ik wil daarom de volgende mensen bedanken;

Zonder de deelname van de vele kinderen, ouders, maar ook volwassen **IBD & PSC patiënten** aan de verschillende studies, was dit proefschrift er zeker niet geweest. Dank daarvoor!

Dr. Patrick van Rheenen, de persoon aan wie ik dit hele promotietraject te danken heb. Patrick, zonder jouw enthousiasme was ik deze uitdaging echt nooit aangegaan. We leerden elkaar tijdens de bachelor fase van mijn studie al kennen, toen jij mijn stageverslag van Colombia mocht beoordelen. Het oordeel 'naïef en ontwapenend' ben ik nooit vergeten. Toen ik een jaar later een optie voorbij zag komen om onderzoek te doen naar IBD in kinderen heb ik je direct gemaïld en zo ontstond een mooie samenwerking. Je bent een supervisor die altijd voor zijn studenten klaar staat, maar bovenal ook altijd geïnteresseerd in wat er buiten het onderzoeksgebied allemaal plaatsvindt. Dit heeft geresulteerd in vele fijne gesprekken, van boerderijen en het principe van monitoren van melkkoeien tot aan jouw avonturen en ervaringen in Afrika. Ontzettend bedankt voor alles!

Prof. dr. Henkjan Verkade, beste Henkjan, hartelijk dank voor alle hulp en ondersteuning bij het tot stand komen van dit proefschrift. Jouw gedreven feedback op mijn schrijfsels dreven mij soms tot wanhoop, maar ik moet bekennen dat het werk er wel altijd beter van werd. En of het nou het onderzoek betrof of een van mijn wielren-avonturen, ook jij bent altijd geïnteresseerd. Dank daarvoor!

Ook **Prof. dr. Rinse Weersma**, wil ik bedanken voor de fijne begeleiding en de kans om mee te draaien in de IBD & Genetica-researchgroep. Met de WHELP-studie was ik even totaal uit mijn comfort-zone, maar ik ben erg dankbaar voor deze waardevolle verdieping van mijn proefschrift.

Dr. Cleo van Diemen, lieve Cleo, onwijs bedankt voor de fijne

begeleiding tijdens mijn speurtocht in Genetica-land. Jouw enthousiasme, vertrouwen en geduldige antwoorden op al mijn vragen hebben mij enorm geholpen.

Graag wil ik de leden van de leescommissie, **prof. dr. GH Koppelman, prof. dr. JC Escher en prof. dr. G Dijkstra**, bedanken voor het beoordelen van dit proefschrift.

Lieve **Anke Heida**, dit promotietraject was zonder jouw hulp, duizend tips en tricks en zeer succesvolle eigen promotietraject echt niet zo van een leien dakje gegaan. Jouw thesis heb ik het afgelopen jaren als een soort bijbel bij mij gedragen en ik wil je dan ook ontzettend bedanken voor al je hulp en gezelligheid!

Linda Josse, bedankt voor de fijne samenwerking! Ik denk dat het spreekwoordelijk gezegde 'de koe bij de hoorns vatten' op ons beide wel van toepassing is. We waren een lekker snel en efficiënt team. Hoog tijd dat we die fles rosé een keer gaan ontkurken!

WHELP-study hoofdonderzoekers, **Barara de Koning, Tim de Meij, Obbe Norbruis, Victorien Wolters en Bart Koot**, heel erg bedankt voor jullie medewerking aan de WHELP-study. Ik wil hier ook graag **Dianne Jansen** bedanken voor al haar hulp bij het verwerken van de bloedsamples van de WHELP-studie. And also a special thanks to **Ruggero Barbieri** for his help and support on how to handle big genetic data.

Tevens wil ik ook alle onderzoekers van de **IBD & Genetica-researchgroep** (de Weersma-groep) bedanken. Ik ben onder de indruk wat jullie als groep samen presteren en houd jullie prestaties in de gaten! Zowel op Pubmed als op Strava ;)

Kinder-MDL artsen van het UMCG, **Rene Scheenstra, Frank Bodewes en Hubert van der Doef**, bedankt voor jullie hulp bij mijn onderzoeken.

Studenten van het SELFIE-2 team, **Anne, Shatha en Joy**, bedankt voor jullie hulp bij het opzetten en uitvoeren van de SELFIE-2 studie. Het was vooral een logistieke challenge, met honderden calprotectine thuistest readings, maar het was het allemaal meer dan waard!

Tevens wil ik hier **Koos & Lucie** bedanken voor de fijne begeleiding van de studenten in het lab en uiteraard ook **Anneke**

Muller Kobold voor het bewaren van het overzicht, interesse en alle hulp bij het uitvoeren en analyseren van de studies.

Ik wil **Anoek Houben** bedanken voor haar hulp bij het ontwerpen van de animatie voor het SELFIE2-project, maar ook het ontwerp van de lay-out en kaft van dit proefschrift. Het blijft leuk dat we elkaar op deze manier dan toch in het werk tegenkomen, ondanks dat we zulke verschillende kanten op zijn gegaan.

Hanna van Rheenen, meermaals heb ik (via Patrick) een beroep mogen doen op jouw bijzondere teken-talent. Het logo van de WHELP-studie vind ik nog steeds een van de allerleuksten. Bedankt voor je hulp!

Christian Reinhard & Chris Moore, thank you both for your help with this thesis and above all the nice conversations and dinner at the congresses!

Tijdens dit traject met ook coschappen ben ik ontzettend veel leuke mensen tegengekomen, maar heel vaak verdwijnen zij toch ook weer uit je leven. Met **Ditmer Talsma** zal dat zeer zeker niet het geval zijn. Ditmer, wij hadden eigenlijk vanaf mijn eerste dag in de trein naar Leeuwarden een goede klik met een gezamenlijke liefde voor wielrennen, gekke sportieve uitdagingen en dolle feestjes. Ik was zeer vereerd om naast jou te mogen staan tijdens jouw promotie en ben heel blij dat jij mij ook wilt vergezellen als paranimf. Bedankt voor al je tips en opdat er nog maar vele crazy challenges mogen volgen!

Een flinke portie humor en gezelligheid is absoluut een must bij het doorlopen van een promotietraject, of eigenlijk sowieso in het leven. Lieve **Christa**, dank voor je vreselijk flauwe humor, goede verhalen en onvoorwaardelijke support. Hoog tijd dat we ons volgende tripje weer even gaan plannen!

Uiteraard ook grote dank aan **Britt, Maartje & Tessa** a.k.a. de Alpaca's. Wij zijn vriendinnen al sinds de middelbare school tijd. Jullie hadden toen waarschijnlijk nooit kunnen bedenken dat ik nog eens zou promoveren (of überhaupt ook maar iets van huiswerk zou maken). Ik hoop dat ik jullie nog vele jaren mag blijven verwonderen.

En dan niet te vergeten, mijn lieve Blont vriendinnetjes, **Natasja, Juul, Leonie, Laura** en **Ellis**. Inmiddels zijn we een beetje uitgewaaid over Nederland, maar dat mag de pret niet drukken.

De gezamenlijk eet- en stapavondjes zijn inmiddels vervangen door fijne dinertjes en geniale weekendjes weg. De tijd, met daarbij de onvermijdelijke minder mooie kanten van het leven, heeft ons geleerd dat wij allemaal altijd voor elkaar klaar staan. Bedankt dat jullie zijn zoals jullie zijn.

Ik wil hier ook nog even een speciaal lichtje laten schijnen op mijn buufies **Juul & Yoav** die mij fantastisch goed hebben geholpen met de Engelse spelling- en grammatica.

Buorman & Buorfrou, omdat ik ek altyd in lyts bytsje fan jimme west haw.

Uiteraard mag ook mijn gezellige familie niet ontbreken in dit dankwoord. Allereerst mijn grote broers **Gerjen & Jan-Willem** en grote zus **Bettie**. Alle vier hebben we een heel andere carrièrepad gevolgd, maar allemaal zijn we door hard te werken best wel goed terecht gekomen. Hard werken en meedoen is ons dan ook wel met de paplepel ingegoten. Bedankt voor jullie steun, interesse, maar bovenal ook nuchtere kijk op het leven. En dat geldt eigenlijk ook allemaal voor de allerleukste aanlopertjes **Jelly, Joost & Gezina!**

Lieve **Heit & Mem**, bedankt voor jullie onvoorwaardelijke steun en vertrouwen! Ik heb meermaals niet de makkelijkste weg gekozen en heb er vaak ook hard voor moeten werken, maar door de stabiele basis die jullie mij hebben gegeven is dit toch maar mooi gelukt. Jullie hebben mij geleerd dat het essentieel is om te waken voor een goede balans tussen hard werken, doorzettingsvermogen, afronden waar je aan begonnen bent en ontspanning door o.a. sporten en tijd investeren in je dierbaren. Ik hoop dat jullie, na deze drukke periode met de boerderij, zelf ook gauw weer de balans tussen inspanning en ontspanning hervinden.

En dan de laatste persoon die ik wil bedanken, maar eigenlijk ook de eerste persoon, die mij in alle facetten van dit project heeft bijgestaan, **Thierry**. Lieve Tjer, dat ik jou als paranimf heb gevraagd heeft eigenlijk weinig te maken met dat wij het al jaren zo goed samen hebben en ik je nu zelfs mijn verloofde mag noemen. Jij bent namelijk vanaf het begin van mijn promotie enorm betrokken geweest. Zonder jouw kennis van statistiek, tips voor handige review programma's, meelesen van alle hoofdstukken en engelen geduld, was het knap lastig geworden

voor zo'n ongeduldig persoon als ik. Ik kijk er wel al naar uit dat wanneer jij ook klaar bent met je promotietraject, we samen eindelijk eens van laptop-vrij weekenden kunnen gaan genieten. Bedankt voor al je hulp, je humor, de meer dan 20.000km die we samen met wielrennen al hebben afgelegd, maar bovenal bedankt voor je onvoorwaardelijke liefde!

