



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Control of cytomegalovirus viremia after T cell depleted allogeneic stem cell transplantation

Heiden, P.L.J. van der

### Citation

Heiden, P. L. J. van der. (2019, March 20). *Control of cytomegalovirus viremia after T cell depleted allogeneic stem cell transplantation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/70208>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/70208>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/70208> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Heiden, P.L.J. van der

**Title:** Control of cytomegalovirus viremia after T cell depleted allogeneic stem cell transplantation

**Issue Date:** 2019-03-20

## Dankwoord

Graag wil ik iedereen bedanken die, gedurende deze lange periode, heeft bijgedragen aan het tot stand komen van mijn proefschrift. Door de jaren heen heb ik met veel bevlogen collega's mogen samenwerken en al die samenwerkingen hebben geresulteerd in dit proefschrift. Een aantal mensen wil ik extra benoemen.

Als eersten wil ik mijn promotor Fred Falkenburg en copromotores Inge Jedema en Erik Marijt bedanken voor de kans die ik gekregen heb om dit onderzoek uit te voeren. In 2005 zijn we, toen nog met Renée Barge, begonnen met mijn project en ondanks dat het soms langzaam vorderde, hebben we nooit opgegeven en hebben we altijd het doel voor ogen gehouden. Alle onderzoeksvoorstellen, resultaten en manuscripten werden op waarde beoordeeld waarbij geen concessies werden gedaan aan de tijd die het kostte om de hoogste kwaliteit mogelijk te leveren.

In de laboratoria ben ik aan de hand genomen door de medewerkers van de afdeling Hematologie, Laboratorium voor Experimentele Hematologie, De Laboratoria voor Celmerkertypering en Moleculaire Diagnostiek van het Centraal Klinisch Hematologisch Laboratorium (CKHL), nu geheten het Laboratorium voor Speciële Hematologie. De hoge standaard van werken en het kritisch meedenken met de onderzoeksvoorstellen en methoden hebben mij ontzettend geholpen om mijn onderzoek te verrichten. Graag wil ik iedereen bedanken voor de geduldige begeleiding en de samenwerking. Het veelvuldig moeten inwerken van weer een arts kan misschien weleens tot frustratie leiden maar dat heeft in ieder geval geen invloed op de prettige sfeer. In het bijzonder wil ik Wilmy Haarman, Esther van Egmond en Marian van de Meent bedanken voor het vele uren analyseren, isoleren en determineren van CMV-specifieke T cellen.

Een groot deel van dit proefschrift heb ik geschreven terwijl ik werkzaam was als intensivist. Ik ben de vakgroepen Intensive Care van achtereenvolgend het Haga Ziekenhuis, het Alrijne Ziekenhuis en het Reinier de Graaf Gasthuis dankbaar voor de tijd die ik hiervoor gekregen heb.

Voorts wil ik mijn paranimfen Caroline en Thijs bedanken. Caroline heeft zich stevast als mijn wetenschappelijk geweten getoond als we mijn ideeën voor verder onderzoek bespraken of, in een latere fase, het afschrijven van mijn proefschrift. Thijs is daarentegen mijn literair en filosofisch geweten. De mooiste discussies ontstaan als we de laatste literaire beproevingen of de grote vragen van het leven bespreken. Ik mag mij gelukkig prijzen met hen als paranimfen en ben hen erg dankbaar dat ze mij helpen dit feest te vieren.

Veel dank ben ik verschuldigd aan mijn ouders. Van hen heb ik geleerd om niet op te geven en dat je hard moet werken om verder te komen. Mijn vader, die in 2015 overleed, kan het afronden van mijn promotie helaas niet meemaken en dat is verdrietig. Hij zou trots geweest zijn als een pauze en genoten hebben van het feest. Aan zijn gevleugelde uitspraak "zonder strijd geen overwinning", heb ik vaak gedacht bij het schrijven van dit proefschrift. De laatste jaren heb ik ongeveer een keer per week in het ouderlijk huis bij mijn moeder

gewerkt aan het proefschrift. Het voelde heel fijn om het schrijven te combineren met ons samenzijn en het kopje thee was altijd een welkome afleiding.

Mariëlle, mijn lieve vrouw, is mijn voortdurende motivator. Zij kent mij van haver tot gort, kan altijd relativeren en mij weer opbeuren. Wat we samen doen, dat doen we samen goed. Mijn promotie zit er nu op, nu is zij aan de beurt! Mijn lieve dochters Lotte en Sanne maken elke dag weer tot een avontuur. Ik geniet van hun energie en hun liefde. Ze zijn trots op het boekje van Papa, al zagen zij liever een roze omslag en is het geen leuk voorleesboekje. Ik zal het ze over een tijdje wel uitleggen waar het over gaat!

## Curriculum vitae

Pim van der Heiden is geboren op 10 juni 1976 te Rijnsburg. In 1994 behaalde hij zijn Diploma van het Voortgezet Wetenschappelijk Onderwijs aan het College Leeuwenhorst te Noordwijkerhout. Bij de loting vanwege de numerus fixus is hij drie keer uitgeloot voor de studie Geneeskunde. Na drie jaar waarin hij de studies Psychologie en Biomedische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden volgde, kon hij in 1997 beginnen aan de studie geneeskunde van de Universiteit Leiden.

Gedurende zijn studie geneeskunde heeft hij in 1999 meegewerkt aan de studie van dr. R.E. Brouwer naar een manier van leukemische cellen om te ontsnappen aan het immuunsysteem. Dit was zijn eerste kennismaking met het Afdeling Hematologie en het Laboratorium voor Experimentele Hematologie van het LUMC. Zijn afstudeeronderzoek voor geneeskunde deed hij samen met Prof. Dr. M.V. Huisman en beschreef het voorkomen van longembolie als eerste klinisch teken van een maligniteit. In 2002 is hij begonnen met zijn coschappen die hij afsloot met een keuze coschap op de afdeling Hematologie en Beenmergtransplantatie onder supervisie van dr. R.M.Y. Barge. In 2004 behaalde hij zijn artsexamen. In 2004 en 2005 was hij werkzaam als “arts-assistent niet in opleiding tot specialist” op de afdeling Interne Geneeskunde van het Bronovo Ziekenhuis in Den Haag.

In 2005 startte hij met zijn promotie welke gecombineerd werd met de opleiding tot internist in het LUMC. De promotie begon onder begeleiding van dr. R.M.Y. Barge, dr. W.A.F. Marijt en prof. dr. J.H.F. Falkenburg. Na twee jaar werken “in het lab” en na een begin gemaakt te hebben met het proces waarvan het eindresultaat nu voor u ligt, startte hij met de opleiding tot internist, wederom in het Bronovo Ziekenhuis in Den Haag (opleider Dr. J. W. Van 't Wout). Van 2010 tot 2012 werd de opleiding tot internist onderbroken om weer verder te gaan met het promotieonderzoek. In 2012 zette hij de opleiding tot internist voort met achtereenvolgend de opleiders prof. dr. J.W.A. Smit, prof. dr. J.T. van Dissel en prof. dr. J.W. de Fijter. Het afronden van de promotie gedurende de periode 2016 tot 2018 vond plaats onder begeleiding van dr. I. Jedema, dr. W.A.F. Marijt en prof. dr. J.H.F. Falkenburg.

In 2012 startte hij met de opleiding voor het deelspecialisme Intensive Care (opleider dr. M.S. Arbous) die hij in 2014 afrondde met registratie tot internist-intensivist. Gedurende zijn opleiding tot intensivist heeft hij onderzoek gedaan naar de overleving van patiënten na allogene stamceltransplantatie die opgenomen zijn op de intensive care. Van 2014 tot 2015 was hij werkzaam als internist-intensivist in het HAGA Ziekenhuis in Den Haag en van 2015 tot 2016 in het Alrijne Ziekenhuis in Leiderdorp. Gedurende deze periode heeft hij deelgenomen aan de commissie verantwoordelijk voor het schrijven van de landelijke richtlijn voor de behandeling van patiënten met een hematologische aandoening op de intensive care. Sinds 2016 is hij werkzaam op de afdeling Intensive Care van het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft waar hij in 2018 een vaste positie in de vakgroep verkreeg.



## List of publications

### Publications included in this thesis

*Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients.* **P.L.J. Van der Heiden\***, J.S. Kalpoe\*, R.M.Y. Barge, R. Willemze, A.C. Kroes, E.F. Schippers. Bone Marrow Transplant. 2006 Apr;37(7):693-8.

\*Contributed equally

*Comparable incidence and severity of cytomegalovirus infections following T cell depleted allogeneic stem cell transplantation preceded by reduced intensity or myeloablative conditioning.* J.S. Kalpoe\*, **P.L.J. van der Heiden\***, N. Vaessen, E.C. Claas, R.M.Y. Barge, A.C. Kroes. Bone Marrow Transplant. 2007 Jul;40(2):137-43.

\*Contributed equally

*CMV seronegative donors: Effect on clinical severity of CMV infection and reconstitution of CMV-specific immunity.* **P.L.J. van der Heiden**, H.M. van Egmond, S.A.J. Veld, M. van de Meent, M. Eefting, L.C. de Wreede, C.J.M. Halkes, J.H.F. Falkenburg, W.A.F. Marijt, I. Jedema. Transpl Immunol. 2018 Apr 18

*Effective treatment of refractory CMV reactivation after allogeneic stem cell transplantation with in vitro-generated CMV pp65-specific CD8+ T-cell lines.* P. Meij, I. Jedema, M.L. Zandvliet, **P.L.J. van der Heiden**, M. van de Meent, W.A.F. Marijt, P.A. von dem Borne, A.C. Lankester, C.J.M. Halkes, J.H.F. Falkenburg. J Immunother. 2012 Oct;35(8):621-8.

*Identification of varicella-zoster virus-specific CD8 T cells in patients after T-cell-depleted allogeneic stem cell transplantation.* **P.L.J. van der Heiden**, R. de Boer, D.M. van der Steen, M.G. Kester, M.W. van der Hoorn, W.M. Haarman, H.E. Barnby-Porritt, J.W. Fry, C.E. Napper, W.A.F. Marijt, R. Willemze, J.H.F. Falkenburg, M.H. Heemskerk. J Virol. 2009 Jul;83(14):7361-4.

*Control of Cytomegalovirus Viremia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Review on CMV-Specific T Cell Reconstitution.* **P.L.J. van der Heiden**, W.A.F. Marijt, J.H.F. Falkenburg, I. Jedema. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Apr 4. pii: S1083-8791(18)30162-9.

## Publications not included in this thesis

*Predictors of short-term and long-term mortality in critically ill patients admitted to the intensive care unit following allogeneic stem cell transplantation.* **P.L.J. van der Heiden**, M.S. Arbous, E.J. van Beers, W.M. van den Berg, S. le Cessie, A.M.P. Demandt, M. Eefting, C. Hess, N. Kusadasi, W.A.F. Marijt, W.N.K.A. van Mook, M.C.A. Müller, P.R. Tuinman, M. van Vliet, D.J. van Westerloo, N.M.A. Blijlevens, Bone Marrow Transplantation 2018, Aug 6. doi: 10.1038/s41409-018-0277-3.

*Infection-triggered hemophagocytic lymphohistiocytosis.* S.A. Costerus, **P.L.J. van der Heiden**, P. Goswami, L. Dawson, Netherlands Journal of Critical Care, 2018, In press

*Influence of polymorphisms in innate immunity genes on susceptibility to invasive aspergillosis after stem cell transplantation.* M.G. De Boer, H. Jolink, C.J.M. Halkes, **P.L.J. van der Heiden**, D. Kremer, J.H.F. Falkenburg, E. van de Vosse, J. van Dissel. PLoS One. 2011 Apr 4;6(4):e18403.

*Mass spectrometry-based comparative sequencing to detect ganciclovir resistance in the UL97 gene of human cytomegalovirus.* C.C. Posthuma, M.T. van der Beek, C.S. van der Blijde Brouwer, **P.L.J. van der Heiden**, W.A.F. Marijt, W.J. Spaan, E.C. Claas, C. Nederstigt, A.C. Vossen, E.J. Snijder, A.C. Kroes. J Clin Virol. 2011 May;51(1):25-30. Epub 2011 Mar 8.

*Assessment of disseminated adenovirus infections using quantitative plasma PCR in adult allogeneic stem cell transplant recipients receiving reduced intensity or myeloablative conditioning.* J.S. Kalpoe, **P.L.J. van der Heiden**, R.M.Y. Barge, S. Houtzager, A.C. Lankester, M.J. van Tol, A.C. Kroes. Eur J Haematol. 2007 Apr;78(4):314-21.

*Pulmonary embolism as a first clinical sign of occult malignancy: a prospective follow-up study.* **P.L.J. van der Heiden**, M.H. Prins, W. de Monyé, M.L. van Strijen, J.D. Banga, P.E. Postmus, M. ten Wolde, H.R. Büller, D.P. Brandjes, M.V. Huisman; ANTELOPE study group. Thromb Haemost. 2006 Mar;95(3):584-5.

*Efficacy and toxicity of gemtuzumab ozogamicin in patients with acute myeloid leukemia.* **P.L.J. van der Heiden**, I. Jedema, R. Willemze, R.M.Y. Barge. Eur J Haematol. 2006 May;76(5):409-13. Epub 2006 Feb 15.

*Loss or downregulation of HLA class I expression at the allelic level in acute leukemia is infrequent but functionally relevant, and can be restored by interferon.* R.E. Brouwer, **P.L.J. van der Heiden**, G.M. Schreuder, A. Mulder, G. Datema, J.D. Anholts, R. Willemze, F.H. Claas, J.H.F. Falkenburg. Hum Immunol. 2002 Mar;63(3):200-10.