



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Improving the burden of hereditary angioedema through targeted treatment

Fijen, L.M.

**Publication date**  
2023

[Link to publication](#)

#### **Citation for published version (APA):**

Fijen, L. M. (2023). *Improving the burden of hereditary angioedema through targeted treatment*. [Thesis, externally prepared, Universiteit van Amsterdam].

#### **General rights**

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), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### **Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.





**APPENDICES**

Summary

Nederlandse samenvatting

Authors and affiliations

List of publications

Portfolio

Dankwoord

Curriculum Vitae

## Summary

This thesis encompasses seven studies which focus on clinical aspects of hereditary angioedema (HAE) with C1-inhibitor deficiency and investigational prophylactic therapies for this disease. If not explicitly stated otherwise, HAE in this thesis means HAE with absolute or functional C1-inhibitor deficiency (i.e. type I and type II, respectively). **Part A** describes several aspects of the burden of HAE for patients, the healthcare system, and society as a whole and **Part B** focusses on novel therapeutic options to prevent recurrence of angioedema attacks.

### Part A: The burden of hereditary angioedema

**Part A** describes the integral burden of HAE for patients and society, consisting of several aspects, such as impact on health-related quality of life, burden of treatment, productivity losses, healthcare consumption costs, reproductive decision making, need for preprocedural prophylaxis, and clinical trial participation requirements. **Chapter 1** provides an overview of the clinical picture of HAE. This chapter starts with a clinical case to illustrate what a typical patient with HAE may experience. Then, the clinical features of this disease, its pathophysiology, and recommendations for the diagnosis are discussed. The differences and overlapping aspects with related diseases (e.g. acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency and HAE with normal C1-inhibitor) are briefly discussed, followed by a short overview of the current and investigational prophylactic and acute treatments for HAE.

In **Chapter 2** we endeavoured to present a complete overview of the entire burden of HAE. This does not only consist of health-related quality of life and disease control, but also encompasses the burden of treatment, productivity losses and healthcare consumption costs (e.g. hospital admissions, home care, informal care) encumbered on our whole society. We approached all adult Dutch patients with HAE with C1-inhibitor deficiency known to our national reference centre for this survey. Our response rate of 78% means that we included the majority of the entire population in the Netherlands. The disease activity, disease control, quality of life, treatment satisfaction, healthcare consumption and productivity losses all demonstrated a wide distribution in our sample. Although the quality of life expressed with an EQ-5D-5L utility on an attack-free day (0.873) in the entire sample is comparable to the general Dutch population (0.869), quality of life was immensely reduced during an angioedema attack (EQ-5D-5L utility: 0.420). On average, total costs per patient per month incurred €1,897, predominantly existing of HAE-medication costs. A substantial proportion of patients with HAE (36%) does not achieve adequate disease control with the treatment options available in the Netherlands as demonstrated with this study. In addition to these results being important in itself, the results of this study can inform future cost-effectiveness analyses which can aid reimbursement decisions for HAE treatments.

**Chapter 3** describes an aspect of the burden of HAE which refers to its hereditary nature. Although all patients with HAE of childbearing age should be given genetic counselling,<sup>1</sup> not much research regarding their needs and opinions has been conducted. We carried out a cross-sectional survey among the same population (response rate 88%) as discussed in **Chapter 2** to address this. Of respondents who were diagnosed with HAE before conceiving, 38% hesitated to have children because of their disease. 21% of respondents chose or intended to choose a reproductive option to prevent the birth of an affected child (e.g. refraining from having any/more children, prenatal diagnosis and subsequent termination of pregnancy, preimplantation genetic testing, adoption, or gamete donation). These respondents were more likely to have a high illness perception score and a high perceived subjective risk of having a child with HAE. Most respondents support preimplantation genetic testing being available to prevent passing HAE to offspring. Still, only 44% of the survey respondents with a current or (possible) future child wish had heard of preimplantation genetic testing before participation in this cross-sectional study. These results underline the importance of genetic counselling of patients with HAE to discuss all reproductive options and contribute to arguments for availability of preimplantation genetic testing for all patients with HAE.

Next, **Chapter 4** investigates the risk of angioedema attacks following coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination among patients with HAE. Given the overlap of side-effects and active ingredients of the vaccines with known triggers for HAE attacks, it was not clear whether short-term prophylaxis should be used to prevent angioedema attacks after COVID-19 vaccination. We prospectively included 63 patients who received one or two doses of the BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca), or Ad26.COVID-19-S (Janssen) vaccines. The 111 vaccine administrations were followed by 11 angioedema attacks within seven days, six of which arose more than 48 hours after vaccination. There were no laryngeal attacks or hospital admissions. Of 63 vaccinated participants, four chose to use short-term prophylaxis. Three of these four used intravenous C1-inhibitor concentrate and were attack-free after vaccination. The remaining participant had an angioedema attack despite using danazol as short-term prophylaxis. We concluded that 90% of our sample did not experience an angioedema attack despite not using short-term prophylaxis in most cases. Our findings reassure that patients with HAE can be safely vaccinated against COVID-19 without short-term prophylaxis, provided that, as always, effective acute treatment is available.

**Part A** concludes which **Chapter 5**, in which we provide a systematic review of the outcomes and outcome measures used in randomised controlled studies of acute therapy for HAE until April 2021. In 13 studies, 72 standardised outcome terms were reported. 74% of these standardised outcome terms utilised one or more of 11 instruments, most of which have not been validated. No unique outcome was reported in every publication

and there was wide variation in definitions of severity of symptoms and eligible attacks, timing of assessments, and criteria for rescue medication. The use of varying outcomes and outcome measures hinders evidence synthesis and can lead to selective outcome reporting bias. The large quantity of outcome measures used in a single study can put a significant burden on trial participants. We concluded that the outcomes and outcome measures used in studies evaluating acute treatment of HAE attacks are heterogeneous and mostly insufficiently validated. Consensus on a core outcome set for future trials will address these issues.

## **Part B: The targeted treatment of hereditary angioedema**

**Part B** focusses on the clinical development of prophylactic treatments for HAE, which target a single component of the contact-activation system or kallikrein/kinin system. This contrasts with the conventional and historical therapies, which are typically aimed at several targets at once. **Chapter 6** gives an overview of the historically used prophylactic and acute treatments for HAE, discusses the treatments recommended in the current guidelines, and illustrates the targeted therapeutic strategies in clinical development for HAE.

In the next three chapters, IONIS-PKK-L<sub>Rx</sub> (now labelled donidalorsen) is discussed. This is a ligand-conjugated antisense oligonucleotide against plasma prekallikrein, a key component of the kallikrein/kinin system. In **Chapter 7** the results of the first administration of donidalorsen to patients with bradykinin-mediated angioedema are provided. The two angioedema patients treated with open-label donidalorsen both experienced a decrease in attack rate, without the occurrence of serious adverse events. As described **Chapter 8**, treatment with subcutaneous injections of 80 mg donidalorsen every four weeks resulted in a significantly lower monthly angioedema attack rate (0.23) than placebo (2.21) in patients with HAE in a phase 2 randomised controlled trial. In accordance, quality of life was improved to a greater extent in the donidalorsen group. The supplementary appendix of this study includes the open-label treatment with donidalorsen of three patients with HAE with normal C1-inhibitor. The monthly angioedema attack rate was reduced in all three patients, with one patient being attack-free during the entire trial period. Quality of life improved concurrently. No serious adverse events occurred in the randomised patients nor in the open-label treated patients.

**Chapter 9** specifically addresses a presumed potential side of donidalorsen. Although heavily debated, an association between congenital prekallikrein deficiency and both venous and arterial thrombosis has been described. Donidalorsen did not cause thrombosis in the phase 1 and 2 trials, but the total number of people exposed to donidalorsen is still low. Therefore, we measured general coagulation and fibrinolytic activity assays, as well as activity and antigenic levels of specific components of the kallikrein/kinin system, intrinsic coagulation system and fibrinolytic system in samples obtained from the donidalorsen phase 2 trial described in **Chapter 8**. All generic and specific assays measured after four

months of treatment with donidalorsen demonstrated results that were comparable to baseline and to the placebo group. We thus concluded that partial plasma prekallikrein reduction (~75%) in patients with HAE does not translate into a procoagulant state. We cautiously infer that prekallikrein deficiency does not increase thrombotic risk.

Lastly, in **Chapter 10** we comment on the phase 2 trial results of garadacimab in patients with HAE. Garadacimab is a monoclonal antibody targeting activated factor XII and could be an excellent competitor for donidalorsen in the prophylactic HAE treatment field. The phase 2 trial demonstrated a significant attack rate reduction, with 88% of the patients with HAE assigned to monthly treatment with 200 mg subcutaneous garadacimab not experiencing any attacks during the treatment period.<sup>2</sup> This trial provides the first clinical evidence that inhibition of (activated) factor XII has a good safety profile in patients and supports the hypothesis that this can be an effective prophylactic strategy for HAE.

## References

1. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(2):308-20.
2. Craig T, Magerl M, Levy DS, Reshef A, Lumry WR, Martinez-Saguer I, et al. Prophylactic use of an anti-activated factor XII monoclonal antibody, garadacimab, for patients with C1-esterase inhibitor-deficient hereditary angioedema: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2022;399(10328):945-55.

## Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift omvat zeven studies die zich richten op klinische aspecten van hereditair angio-oedeem (HAE) met C1-esteraseremmerdeficiëntie en profylactische medicatie in ontwikkeling voor deze aandoening. Indien niet uitdrukkelijk anders vermeld, wordt met HAE in dit proefschrift HAE met absolute of functionele C1-esteraseremmerdeficiëntie bedoeld (d.w.z. respectievelijk type I en type II). **Deel A** beschrijft verschillende aspecten van de ziektelast van HAE voor patiënten, het gezondheidszorgsysteem, en de samenleving als geheel, en **deel B** richt zich op nieuwe therapeutische opties om nieuwe angio-oedeemaanvallen te voorkomen.

### Deel A: De ziektelast van hereditair angio-oedeem

**Deel A** beschrijft de integrale ziektelast van HAE voor patiënten en de samenleving, bestaande uit verschillende aspecten, zoals de invloed op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, de belasting van behandelingen, productiviteitsverlies, de kosten van gezondheidszorgconsumptie, reproductieve besluitvorming, de behoefte aan preprocedurale profylaxe, en de vereisten voor deelname aan klinische studies. **Hoofdstuk 1** geeft een overzicht van het klinische beeld van HAE. Dit hoofdstuk begint met een klinische casus om te illustreren wat een typische patiënt met HAE kan ervaren. Vervolgens worden de klinische kenmerken van deze ziekte, de pathofysiologie, en aanbevelingen voor het stellen van de diagnose besproken. De verschillen en overlappende aspecten met verwante ziekten (bijv. verworven angio-oedeem met C1-esteraseremmerdeficiëntie en HAE met normaal C1-esteraseremmer) worden kort besproken, gevolgd door een kort overzicht van de huidige profylactische en acute medicijnen en medicatie in ontwikkeling voor HAE.

In **hoofdstuk 2** hebben we ernaar gestreefd een compleet overzicht te geven van de totale ziektelast van HAE. Deze bestaat niet alleen uit gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en ziektecontrole, maar omvat ook de belasting van behandelingen, productiviteitsverlies en kosten van zorgconsumptie (bijv. ziekenhuisopnames, thuiszorg, mantelzorg) die op onze hele samenleving drukken. We hebben alle volwassen Nederlandse patiënten met HAE met C1-esteraseremmerdeficiëntie die bekend waren bij ons nationaal referentiecentrum benaderd voor dit onderzoek. Ons responspercentage van 78% betekent dat wij het grootste deel van de gehele Nederlandse populatie hebben geïncludeerd. De ziekteactiviteit, ziektecontrole, kwaliteit van leven, tevredenheid met behandelingen, zorgconsumptie en productiviteitsverlies vertoonden allemaal een grote spreiding in onze steekproef. Hoewel de kwaliteit van leven uitgedrukt met een EQ-5D-5L utiliteit op een aanvalsvrije dag (0.873) in de gehele steekproef vergelijkbaar is met de algemene Nederlandse bevolking (0.869), was de kwaliteit van leven enorm verminderd tijdens een angio-oedeem aanval (EQ-5D-5L utiliteit: 0.420). Gemiddeld bedroegen de totale kosten per patiënt per maand €1.897, welke voornamelijk bestonden uit kosten van HAE-medicatie. Een substantieel deel van de patiënten met HAE (36%) bereikt geen adequate ziektecontrole met de in Nederland beschikbare behandelopties, zoals met deze



studie is aangetoond. Naast dat deze resultaten op zichzelf belangrijk zijn, kunnen de resultaten van deze studie informatie bieden voor toekomstige kosten-effectiviteitsanalyses die kunnen helpen bij beslissingen over vergoedingen van HAE-medicatie.

**Hoofdstuk 3** beschrijft een aspect van de behandeling van HAE dat betrekking heeft op het erfelijke karakter ervan. Hoewel alle patiënten met HAE in de vruchtbare leeftijd genetische voorlichting zouden moeten krijgen,<sup>1</sup> is er niet veel onderzoek gedaan naar hun behoeften en meningen. We hebben een dwarsdoorsnede onderzoek uitgevoerd onder dezelfde populatie (respons 88%) als besproken in **hoofdstuk 2** om hier iets aan te doen. Van de respondenten bij wie HAE was vastgesteld voordat ze zwanger werden, aarzelden 38% om kinderen te krijgen vanwege hun ziekte. 21% van de respondenten koos of was van plan te kiezen voor een reproductieve optie om de geboorte van een kind met HAE te voorkomen (bijv. geen kinderen (meer) krijgen, prenatale diagnostiek gevolgd door zwangerschapsafbreking, pre-implantatie genetische test, adoptie, of gameetdonatie). Deze respondenten hadden vaker een hoge ziekteperceptie score en een als hoog ervaren subjectief risico op het krijgen van een kind met HAE. De meeste respondenten zijn voorstander van het beschikbaar stellen van pre-implantatie genetische tests om te voorkomen dat HAE wordt doorgegeven aan nageslacht. Toch had slechts 44% van de respondenten met een huidige of (mogelijke) toekomstige kinderwens gehoord van pre-implantatie genetische tests vóór deelname aan dit dwarsdoorsnede onderzoek. Deze resultaten onderstrepen het belang van genetische voorlichting van patiënten met HAE om alle reproductieve opties te bespreken en dragen bij aan argumenten voor de beschikbaarheid van pre-implantatie genetische testen voor alle patiënten met HAE.

Vervolgens wordt in **hoofdstuk 4** het risico op angio-oedeem aanvallen na vaccinatie tegen coronavirus disease 2019 (COVID-19) onder patiënten met HAE onderzocht. Gezien de overlap van bijwerkingen en actieve ingrediënten van de vaccins met bekende triggers voor HAE-aanvallen was het niet duidelijk of korte termijn profylaxe moest worden gebruikt om angio-oedeem aanvallen na COVID-19 vaccinatie te voorkomen. We includeerden prospectief 63 patiënten die één of twee doses van de BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx1 nCov-19 (AztraZeneca), of Ad26.COV2.-S (Janssen) vaccins ontvingen. De 111 vaccinaties werden gevolgd door 11 angio-oedeemaanvallen binnen zeven dagen, waarvan er zes meer dan 48 uur na de vaccinatie optraden. Er waren geen larynxaanvallen of ziekenhuisopnames. Van de 63 gevaccineerde deelnemers kozen er vier voor om korte termijn profylaxe te gebruiken. Drie van deze vier gebruikten intraveneus C1-esteraseremmerconcentraat en waren na vaccinatie aanvalsvrij. De resterende deelnemer had een angio-oedeem aanval ondanks het gebruik van danazol als korte termijn profylaxe. We concludeerden dat 90% van onze steekproef geen angio-oedeemaanval had ondanks dat de meesten geen korte termijn profylaxe hadden gebruikt. Onze bevindingen verzekeren dat patiënten met HAE veilig gevaccineerd kunnen worden tegen COVID-19 zonder korte termijn profylaxe, op voorwaarde dat, zoals altijd, effectieve acute behandeling beschikbaar is.

**Deel A** wordt afgesloten met **hoofdstuk 5**, waarin we een systematisch overzicht geven van de uitkomsten en uitkomstmaten die gebruikt zijn in gerandomiseerde gecontroleerde studies naar acute behandeling van HAE-aanvallen tot april 2021. In 13 studies werden 72 gestandaardiseerde uitkomstmaten gerapporteerd. 74% van deze gestandaardiseerde uitkomstmaten maakte gebruik van een of meer van 11 instrumenten, waarvan de meeste niet zijn gevalideerd. Er was geen enkele unieke uitkomst die in elke publicatie werd gerapporteerd en er was grote variatie in de definities van de ernst van symptomen en voor behandeling in aanmerking komende aanvallen, de tijdstippen waarop de uitkomsten werden gemeten, en de criteria voor noodmedicatie. Het gebruik van verschillende uitkomsten en uitkomstmaten belemmert de vergelijking van studieresultaten en kan tot bias door het selectief rapporteren van uitkomsten leiden. De grote hoeveelheid uitkomstmaten die in één studie worden gebruikt kan een aanzienlijke belasting vormen voor de deelnemers aan de studie. We concludeerden dat de uitkomsten en uitkomstmaten die worden gebruikt in studies waarin acute behandeling van HAE-aanvallen wordt geëvalueerd, heterogeen zijn en meestal onvoldoende zijn gevalideerd. Consensus over een set van belangrijkste uitkomsten voor toekomstige studies zal deze problemen verhelpen.

## **Deel B: De doelgerichte behandeling van hereditair angio-oedeem**

**Deel B** richt zich op de klinische ontwikkeling van profylactische behandelingen voor HAE, die gericht zijn op één component van het contactactivatiesysteem of het kallikreïne/kininesysteem. Dit staat in contrast met de conventionele en historische therapieën, die typisch op meerdere aangrijpingspunten tegelijk gericht zijn. **Hoofdstuk 6** geeft een overzicht van de in het verleden gebruikte profylactische en acute behandelingen voor HAE, bespreekt de behandelingen die in de huidige richtlijnen worden aanbevolen, en illustreert de doelgerichte medicijnen die in de klinische fasen van ontwikkeling zijn voor HAE.

In de volgende drie hoofdstukken wordt IONIS-PKK-L<sub>Rx</sub> (nu donidalorsen genoemd) besproken. Dit is een ligand-geconjugeerd antisense oligonucleotide voor plasma prekallikreïne, een belangrijke component van het kallikreïne/kininesysteem. In **hoofdstuk 7** worden de resultaten besproken van de eerste toediening van donidalorsen aan patiënten met bradykinine-gemedieerd angio-oedeem. De twee patiënten met angio-oedeem die met open-label donidalorsen werden behandeld ervoeren beiden een afname in aanvalsfrequentie, zonder dat er ernstige bijwerkingen optraden.

Zoals beschreven in **hoofdstuk 8**, resulteerde behandeling met subcutane injecties van 80 mg donidalorsen om de vier weken in een significant lager aantal angio-oedeem aanvallen per maand (0.23) dan placebo (2.21) bij patiënten met HAE in een fase 2 gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. In overeenstemming daarmee was ook de kwaliteit van leven in grotere mate verbeterd in de donidalorsengroep. De bijlage van deze studie bevat de open-label behandeling met donidalorsen van drie patiënten met HAE met normaal C1-esteraseremmer. Het aantal angio-oedeem aanvallen per maand

was bij alle drie de patiënten verminderd, waarbij één patiënt aanvalsvrij was gedurende de gehele onderzoeksperiode. De kwaliteit van leven verbeterde simultaan. Er deden zich geen ernstige bijwerkingen voor bij de gerandomiseerde patiënten, noch bij de open-label behandelde patiënten.

**Hoofdstuk 9** gaat specifiek in op een vermoede potentiële bijwerking van donidalorsen. Hoewel uitvoerig bediscussieerd, is er een verband beschreven tussen congenitale prekallikreïne deficiëntie en zowel veneuze als arteriële trombose. Donidalorsen veroorzaakte geen trombose in de fase 1 en 2 studies, maar het totale aantal mensen dat aan donidalorsen is blootgesteld is nog steeds laag. Daarom hebben we generieke stollings- en fibrinolytische activiteitstesten, alsmede de activiteit en antigeenniveaus van specifieke componenten van het kallikreïne/kininesysteem, de intrinsieke stollingscascade, en het fibrinolytische systeem gemeten in monsters verkregen uit de fase 2 studie met donidalorsen, welke in **hoofdstuk 8** staat beschreven. Alle generieke en specifieke metingen na vier maanden behandeling met donidalorsen lieten resultaten zien die vergelijkbaar waren met de waarden voor behandeling en met de placebogroep. We concluderen derhalve dat gedeeltelijke verlaging van prekallikreïne (~75%) bij patiënten met HAE zich niet vertaalt in een procoagulante toestand. We trekken de voorzichtige conclusie dat prekallikreïne deficiëntie niet tot een verhoogd trombotisch risico leidt.

Ten slotte geven we in **hoofdstuk 10** commentaar op de resultaten van de fase 2 studie met garadacimab bij patiënten met HAE. Garadacimab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen geactiveerd factor XII en zou een uitstekende concurrent kunnen zijn voor donidalorsen op het gebied van profylactische behandeling van HAE. De fase 2 studie toonde een significante vermindering van het aantal aanvallen aan, waarbij 88% van de patiënten met HAE die maandelijks behandeld werden met 200 mg garadacimab subcutaan geen aanvallen kregen tijdens de behandelperiode.<sup>2</sup> Deze studie levert het eerste klinische bewijs dat het remmen van (geactiveerd) factor XII veilig is bij patiënten en ondersteunt de hypothese dat dit een effectieve profylactische strategie kan zijn voor HAE.

## Referenties

1. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(2):308-20.
2. Craig T, Magerl M, Levy DS, Reshef A, Lumry WR, Martinez-Saguer I, et al. Prophylactic use of an anti-activated factor XII monoclonal antibody, garadacimab, for patients with C1-esterase inhibitor-deficient hereditary angioedema: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2022;399(10328):945-55.

## **Authors and Affiliations**

### **V.J. Alexander**

Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, California, United States of America

### **B.F. Baker**

Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, California, United States of America

### **J.A. Bernstein**

Department of Internal Medicine, Division of Immunology – Allergy Section, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, United States of America

### **L. Bordone**

Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, California, United States of America

### **K. Bork**

Department of Dermatology, University Medical Center, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany

### **D.M. Cohn**

Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

### **Timothy Craig**

Department of Medicine and Pediatrics, Penn State Health Allergy, Asthma, and Immunology, Hershey, Pennsylvania, United States of America

### **R.S. Geary**

Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, California, United States of America

### **L. Henneman**

Department of Human Genetics and Amsterdam Reproduction and Development research institute, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam, the Netherlands

### **G.E. Kaeser**

Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, California, United States of America

### **T.A. Kanters**

Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands

**P.C.G. Klein**

Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands

**P. Lakeman**

Department of Human Genetics and Amsterdam Reproduction and Development research institute, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

**M. Levi**

Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

**W.R. Lumry**

Asthma and Allergy Research Associates, Dallas, Texas, United States of America

**A.R. MacLeod**

Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, California, United States of America

**M.E. Manning**

Medical Research of Arizona, Scottsdale, Arizona, United States of America

**J.C.M. Meijers**

Department of Experimental Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands  
Department of Molecular and Cellular Hemostasis, Sanquin Research, Amsterdam, the Netherlands

**C. Nanavati**

Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, California, United States of America

**K.B. Newman**

Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, California, United States of America

**R.S. Petersen**

Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

**J. Raasch**

Midwest Immunology Clinic, Plymouth, Minnesota, United States of America

**A. Revenko**

Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, California, United States of America

**M.A. Riedl**

Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology, University of California, San Diego, California, United States of America

**E. Schneider**

Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, California, United States of America

**E.S.G. Stroes**

Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

**Raffi Tachdjian**

Division of Allergy, Immunology, and Rheumatology, University of California, Los Angeles, California, United States of America

**N.J. Viney**

Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, California, United States of America

**S. Xia**

Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, California, United States of America

## List of publications

### In this thesis

**Fijen LM**, Petersen R, Meijers J, Bordone L, Levi M, Cohn DM. The Influence of Plasma Prekallikrein Oligonucleotide Antisense Therapy on Coagulation and Fibrinolysis Assays: a Post-hoc Analysis. *Thromb Haemost.* 2022 Sep 30. doi: 10.1055/a-1926-2367.

**Fijen LM**, Petersen RS, Cohn DM. Outcome measures in randomized controlled studies of acute therapy for hereditary angioedema: A systematic review. *Allergy.* 2022 Jul;77(7):2222-2224.

**Fijen LM**, Petersen RS, Levi M, Lakeman P, Henneman L, Cohn DM. Patient perspectives on reproductive options for hereditary angioedema: a cross-sectional survey study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Sep;10(9):2483-2486.e1.

**Fijen LM**, Riedl MA, Bordone L, Bernstein JA, Raasch J, Tachdjian R, Craig T, Lumry WR, Manning ME, Alexander VJ, Newman KB, Revenko A, Baker BF, Nanavati C, MacLeod AR, Schneider E, Cohn DM. Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2022 Mar 17;386 (11):1026-1033.

**Fijen LM**, Levi M. Prophylaxis with anti-activated factor XII for hereditary angioedema. *Lancet.* 2022 Mar 5;399(10328):889-890.

**Fijen LM**, Levi M, Cohn DM. COVID-19 vaccination and the risk of swellings in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Sep 14:S2213-2198(21)00997-1.

**Fijen LM**, Bork K, Cohn DM. Current and Prospective Targets of Pharmacologic Treatment of Hereditary Angioedema Types 1 and 2. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 Aug;61(1):66-76.

Cohn DM, Viney NJ, **Fijen LM**, Schneider E, Alexander VJ, Xia S, Kaeser GE, Nanavati C, Baker BF, Geary RS, Levi M, Meijers JCM, Stroes ESG. Antisense Inhibition of Prekallikrein to Control Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2020 Sep 24;383(13):1242-1247.

### Outside this thesis

**Fijen LM**, Bordone L, Newman KB, Alexander VJ, Riedl MA, Schneider E, Cohn DM. The impact on quality of life following treatment with plasma prekallikrein targeted oligonucleotide antisense therapy in hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Feb;149(2):AB169.

Cohn DM, Bordone L, **Fijen LM**, Alexander VJ, Newman KB, Schneider E, Riedl MA, Raasch J, Manning ME. An open-label trial with plasma prekallikrein oligonucleotide antisense therapy to control angioedema attacks in hereditary angioedema patients with normal C1-inhibitor. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Feb;149(2):AB165.

**Fijen LM**, Grefhorst A, Levels JHM, Cohn DM. Severe acquired hypertriglyceridemia following COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2021 Nov 11;14(11):e246698.

Cohn DM, **Fijen LM**, Riedl MA, Bordone L, Alexander VJ, Schneider E, Newman KB. A phase 2 study evaluating an antisense oligonucleotide to prekallikrein in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Nov;127(5)S4.

**Fijen LM**, Stroes ESG, Cohn DM. Control of Hereditary Angioedema. Reply. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):e11.

**Fijen LM**, Cohn DM. Huidige en toekomstige behandelopties voor hereditair angio-oedeem. *NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL* 2021;21(1):17-23.

**Fijen L**, Weijmer M. Acute oxalate nephropathy due to high vitamin C doses and exocrine pancreatic insufficiency. *BMJ Case Rep*. 2019 Nov 19;12(11):e231504.



## Portfolio

<b>PhD student:</b>	Lauré M. Fijen
<b>PhD period:</b>	February 2020 – January 2023
<b>PhD supervisors:</b>	prof. dr. E.S.G. Stroes & prof. dr. M.M. Levi
<b>PhD co-supervisor:</b>	dr. D.M. Cohn

### 1. PhD training

<b>Courses, seminars, workshops and masterclasses</b>	<b>Year</b>	<b>ECTS</b>
Basiscursus Regelgeving Klinisch Onderzoek (BROK)	2020	1.0
Good Clinical Practice (GCP)	2020	0.2
Medical Literature – Correct Citation	2020	0.1
Medical Literature – Pubmed Basics	2020	0.1
Medical Literature – Zoeken voor een CAT	2020	0.1
Practical Biostatistics	2020	1.4
Advanced Biostatistics	2021	2.1
Datacamp R courses (from “Introduction to R” to “Multiple and Logistic Regression in R”)	2021	2.4
Didactical Skills	2021	0.4
Klinische Epidemiologie op Schiermonnikoog	2021	2.1
Masterclasses by TLC (Culturele Diversiteit in Onderwijs, Leiderschap in Onderwijs, Zorg ICT – Wat kun je ermee?)	2021	0.1
Scientific Writing in English	2021	1.5
Workshops by TLC (Blended Learning, Powerpoint)	2021-22	0.1
Basiskwalificatie Onderwijs (BKO)	2022	1.2
Weekly Department Research Seminars	2020-22	5.6
Weekly Department Clinical Seminars	2020-22	2.8
<hr/>		
<b>Presentations</b>		
Verworven Ernstige Hypertriglyceridemie na COVID-19 (oral presentation). <i>Dutch National Lipids Day, 18 May 2021, Amersfoort, the Netherlands</i>	2021	0.5
Donidalorsen Improves Quality of Life in Hereditary Angioedema Patients (poster presentation). <i>American Academy of Allergy, Asthma &amp; Immunology Annual Meeting, 25-28 February 2022, Phoenix, United States of America</i>	2022	0.5

The Societal Costs and Disease Burden of Hereditary Angioedema in the Netherlands (oral presentation). <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 1-3 July 2022, Prague, Czech Republic.</i>	2022	0.5
Patient Perspectives on Reproductive Options for Hereditary Angioedema: a cross-sectional patient survey study (oral presentation). <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 1-3 July 2022, Prague, Czech Republic.</i>	2022	0.5
The Influence of Plasma Prekallikrein Oligonucleotide Antisense Therapy on Coagulation and Fibrinolysis Assays (poster presentation). <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress, 9-13 July 2022, London, England.</i>	2022	0.5
Outcome measures of acute therapy for hereditary angioedema (oral presentation, invited speaker). <i>6th Bradykinin Symposium, 15-16 September 2022, Berlin, Germany</i>	2022	0.5
Reproductive options for patients with hereditary angioedema (poster presentation). <i>Hereditary Angioedema Global Forum, 20-22 October 2022, Amsterdam, the Netherlands</i>	2022	0.5

---

**(Inter)national conferences**


---

12th C1-inhibitor Deficiency & Angioedema Workshop, digital congress	2021	0.5
23rd AMSTOL symposium, Amsterdam, the Netherlands	2021	0.3
American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting, Phoenix, United States of America	2022	1.0
European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Prague, Czech Republic	2022	0.8
International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress, London, England	2022	1.3
6th Bradykinin Symposium, Berlin, Germany	2022	0.6
Hereditary Angioedema Global Forum 2022, Amsterdam, the Netherlands	2022	0.6

## 2. Teaching

<b>Lecturing</b>	<b>Year</b>	<b>ECTS</b>
Seminars on cardiovascular research and care for 2nd year bachelor students of Medicine	2020-22	0.3
Seminars on clinical and diagnostic reasoning for 3rd year bachelors students of Medicine	2020-22	1.1
Seminar on historical medical discoveries for 1st year bachelor students of Medicine	2021	0.1
Seminars on journal club for 2nd year bachelor students of Medicine	2021-22	0.4
Lecture on angioedema for residents in anaesthesiology	2022	0.5
Lecture on angioedema for 2nd year bachelor students of Medicine	2022	0.5
Seminars on writing a scientific report for 1st year bachelor students of Medicine	2022	0.5

### **Supervising**

Master thesis: <i>Remy Petersen</i>	2021	1.0
-------------------------------------	------	-----

## 3. Parameters of esteem

<b>Grants</b>	<b>Year</b>
Genootschap ter bevordering van Natuur-, Genees- en Heelkunde - Reisbeurs	2022
Amsterdam University Fund - Spinoza Fonds travel grant	2022
Fonds Dr. Catharine van Tussenbroek - A-beurs	2022
Prins Bernhard Cultuurfonds - Cultuurfondsbeurs	2022

### **Awards and Prizes**

Young Lipid Talent Award, 1e prijs, Nationale Lipidendag, CVGK	2021
--	------

## Dankwoord

Alleen had ik dit proefschrift nooit kunnen voltooiën, dus ik wil graag iedereen bedanken die heeft bijgedragen. Jullie inhoudelijke inbreng, mentale steun, relativiseringsvermogen, expertise, gedrevenheid en humor waren onontbeerlijk.

Allereerst wil ik de **patiënten** bedanken die hebben deelgenomen aan de onderzoeken beschreven in dit proefschrift. Zonder jullie is het onmogelijk om goed onderzoek te verrichten. Jullie weten als geen ander hoe belangrijk het is dat er onderzoek naar HAE plaatsvindt en waren, ook in het belang van kinderen en andere familieleden, zeer bereid om hieraan bij te dragen. Ik ben vereerd door het vertrouwen dat ik van jullie kreeg en heb vanaf de zijlijn enorm kunnen genieten van de grote veranderingen die de nieuwe medicatie in jullie levens teweeg brachten. Ik hoop dat ik met de projecten beschreven in dit proefschrift en de vele plannen die we nog hebben voor de toekomst een beetje kan bijdragen aan een beter leven met HAE.

Dr. D.M. Cohn, allerbeste **Danny**, je bent oprecht een bijzonder mens. Veel promovendi zijn jaloers op de begeleiding die jij mij in de afgelopen jaren hebt geboden. Ik bewonder jouw inhoudelijke kennis van de geneeskunde in het algemeen en bradykinine-gemedieerd angio-oedeem in het bijzonder, maar heb nog meer bewondering voor het ogenschijnlijke gemak waarmee jij op prettige wijze communiceert en samenwerkt met iedereen om je heen. Dit resulteert, zeker op de langere termijn, in ambitieuze projecten en mooie publicaties, zonder dat je daarvoor deel uit hoeft te maken van een academische slangenkuil. Je gaf me de ruimte om steeds zelfstandiger te gaan werken, maar ik kon werkelijk altijd en met alles bij jou terecht als dat nodig was. Ik voel me vereerd dat je mij de kans hebt geboden om in mijn toekomstige rol als copromotor samen te blijven werken. Dit gaat ongetwijfeld mooie dingen opleveren, ik heb er veel zin in!

Prof. dr. E.S.G. Stroes, waarde **Erik**, toen ik middenin een nachtdienstblok, al >24 uur wakker, een sollicitatiegesprek met jou en **Danny** voerde wist je mij met al jouw stormachtige enthousiasme en overrompelende energie er goed van te overtuigen dat jullie mij de beste plek voor een promotietraject konden bieden. Ik wil je bedanken voor het vertrouwen en de vrijheid die je me hebt gegeven in het vormgeven van mijn dagelijkse bezigheden, maar ook van de grote lijnen van dit promotietraject. Je denkt altijd 5 stappen verder en sneller dan de rest, hebt een bewonderingswaardige helicopterview en bent immer scherp op een goede verhaallijn. Ik heb veel gehad aan de gesprekken en adviezen over mijn ambities, de ondersteuning van mijn carriëreplannen en de hulp bij het zoeken naar balans tussen mijn eigen waarden en dat wat er van mij verwacht wordt. De afgelopen drie jaar waren in één woord *amazing*, DANK!

Prof. dr. M.M. Levi, beste **Marcel**, ik ben blij dat jij het aandurfde om zonder mij goed te kennen deel te worden van mijn promotieteam. Initieel was dit op ruime afstand vanuit Engeland en ten tijde van de eerste COVID-19 golven, maar zeker in het laatste jaar ben je zeer betrokken geweest. Zowel inhoudelijk bij de diverse wetenschappelijke projecten, met hulp bij het aanschrijven van travel grants en het voorbereiden van mijn

sollicitatie voor de opleiding tot internist, en natuurlijk als supervisor in de vier maanden waarin ik de angio-oedeempoli van Danny mocht overnemen. Ik zal nooit vergeten hoe je me totaal overviel met de vraag of het niet al tijd was om mijn proefschrift te gaan verdedigen toen ik letterlijk pas twee jaar en één dag bezig was. Jouw ambities, vooruitziende blik en ongelofelijke arbeidsethos zijn heel bijzonder. Het is indrukwekkend hoe goed je jouw diverse taken (Londen, NWO, AMC, commissies, mediaoptredens) weet te combineren. Ik waardeer het enorm dat je tegelijkertijd een heel vriendelijk mens blijft, met persoonlijke aandacht en interesse voor iedereen om je heen.

Uiteraard ook hartelijk dank aan de commissieleden **prof. dr. L. Henneman**, **prof. dr. J.C. Fijnvandraat**, **prof. dr. S.E. Geerlings**, **prof. dr. M. Nieuwdorp**, **prof. dr. S.S. Zeerleder** en **prof. dr. M. Magerl** voor het kritisch lezen en beoordelen van mijn proefschrift, evenals jullie bereidheid om als opponent op te treden tijdens mijn verdediging.

Lieve **Shirin** en **Jordan**, jullie zijn prachtige paranimfen. Ik ben heel blij dat jullie deze rol voor mij willen vervullen. Hoewel een groot deel van jullie humor intens kan overkomen op buitenstaanders weet ik als geen ander hoe lief jullie zijn en het beste voor hebben met de mensen om jullie heen. Ik heb enorm genoten van alle koffietjes, dinertjes, stapavonden, lunchpauzes, hardlooprondjes, Whatsappstickers, en “EAS”-weekenden. Ik hoop dat we dit nog lang zullen voortzetten, jullie hebben in ieder geval nog een tocht met Floki tegoed binnenkort!

**Remy**, het was een feest om jouw wetenschappelijke stage te begeleiden. Na enige twijfel over SPSS versus R, de neurologie versus de interne geneeskunde, en langer werken in het Flevoziekenhuis versus een promotietraject bij ons is het uiteindelijk allemaal meer dan goed gekomen. Je bent zeer voortvarend gestart en ik weet zeker dat ik de projecten die ik begonnen ben met een gerust hart aan jou kan overlaten. Het was ontzettend leuk om met z'n tweeën de EAACI in Praag te bezoeken. Ik kijk enorm uit naar onze verdere samenwerking in de toekomst.

Dear **co-authors**, there are simply too many of you to personally name everyone here. Nevertheless, I thank you all for the professional yet friendly collaborations, the quick yet thorough responses, and your willingness to try to really make a difference for people with HAE. There were several lockdown-times in which I spoke more with you via video calls and emails than I spoke to my official AMC roommates. I hope that we will continue our collaborative work on angioedema projects in the future.

Liebe **Prof. Dr. M. Maurer**, **Prof. Dr. M. “Maggi” Magerl**, und **Dr. K. Weller, Karsten**, danke dass Sie mir die Möglichkeit gegeben haben, mehr über PROMs und Angioödeme außerhalb der Niederlande zu erfahren. Ich habe auch viel über die Unterschiede und Gemeinsamkeiten in der Organisation von Pflege und Forschung zwischen unseren Ländern gelernt. Berlin ist eine wunderbare Stadt, die Charité ein sehr guter akademischer Arbeitsplatz, und alle Mitarbeiter sind super freundlich. Ich hoffe, wir können unsere Zusammenarbeit auch in Zukunft fortsetzen.

Op de CTU heb ik heel wat tijd gespenderd, aan “farma corvee”, eigen studies, maar ook aan alle gezellige praatjes. **Daniela, Hans, Marianne, Liesbeth, Petra, Sandra, Linda, Diona, Nanet**, samen met jullie heb ik aan Ionis CS2, 3, en 5, CSL312 3001 en 3002, NTLA-2002, CASPIAN en de OLE, RAPIDe-1 en KVD900 gewerkt. Dank ook voor jullie hulp bij de POP-AID en de heparine toedieningen voor onze LPL-deficiëntie casus.

Uiteraard kan de experimentele vasculaire geneeskunde niet onbesproken blijven. **Wil**, dank voor je pipetteer opfriscursus en enthousiasme over alles wat met het kallikreïne/kininesysteem te maken heeft. **Jeffrey, Aldo, Han en Jorge**, als onderdeel van de Erikgroep kwam ik natuurlijk niet onder lipidenonderzoek uit. Veel dank voor jullie geduld met mijn beperkte lipidologische kennis, we hadden en hebben een aantal interessante projecten buiten het bestek van dit proefschrift lopen.

Erikgroep: jullie zijn niet slechts collegae, maar daadwerkelijk goede vrienden. Er zijn weken geweest waarin ik jullie meer bij sociale activiteiten buiten werk zag dan in het AMC. Ik denk dat deze groep zo enorm sterk is omdat iedereen wil samenwerken, elkaar steunt als het tegenvalt, en oprecht blij is met elkaar successen, hou dat vast! **Shirin**, schattig, mijn tijd bij de vasculaire werd echt 10x leuker toen jij erbij kwam. **Jordan**, of het nou om hardlopen, uitgaan, mooie grafieken, keiharde humor of serieuze gesprekken gaat, bij jou kan ik terecht. **Reindert** vanaf het moment waarop jij mijn M0 overbuurman werd is mijn wetenschappelijke output wellicht wat omlaag gegaan, maar waren alle uren achter de computer een stuk grappiger en gezelliger. **Yannick**, Sjaan, ik hoop dat we nog vele jaren collegae blijven, als AIOS interne, hardlopers, en borrelaars. **Tycho**, ik hoop dat je jouw prachtige intrinsieke enthousiasme en verwondering over alles wetenschappelijk en/of medisch altijd behoudt. **Remy, Kim, Merel, Mia, Rens, Arjen, Katie en Emilie**, wanneer gaan we met de gehele groep naar de Ameezing Karaokebar?

M0-ers, **Aline, Anne-Marieke, Anniek, Arjen, Dorien, Floris, Koen, Noori, Rein, Shirin, Stan, Thijs en Tycho**, jullie waren mijn dagelijkse steun en toeverlaat. Of het nou ging om nog een kopje “vieze” koffie, lunch aan onze enorme tafel, de koude oorlog met de rest van de M0-gang, evaluaties van datelevens en tinderprofielen, eerste hulp bij R, functioneren als elkaars telefonisten, of het ophalen van poepsamples bij de postkamer, jullie zijn van alle markten thuis.

Andere vasculaire collegae, **Didier, Jannet, Silvia, Torsten, Esther, Thomas, Anne-Linde, Ulrika, Barbara** en de rest, ondanks dat we met alle lockdowns en het verlaten van F4 aardig wat typisch vasculaire evenementen en gebruiken hebben moeten missen hebben wij zeker andere mooie dingen gedaan en opgebouwd. Van Oktoberfest tot zomersport, van ongemakkelijke kerstborrels via Zoom tot 3 jaar trainen voor één Dam tot Dam, en van lockdown borrels tot elk weekend uit in de Reguliers, het was een feest!

Dr. N.M.J. Hanssen, beste **Nordin**, jij bent de enige baas die regelmatig op M0 te vinden is. Ik heb genoten van onze filosofische en ethische discussies en ben je dankbaar voor jouw hulp bij mijn stappen richting de opleiding tot internist. **Tanja**, hartelijk dank voor jouw ondersteuning, vooral nu bij de laatste loodjes.

Mijn wetenschappelijke carrière is niet bij de Vasculaire begonnen. **Prof. dr. N.A. Kootstra**, **prof. dr. A.P. Kater**, **dr. I. de Weerdt**, en **dr. M.C. Weijmer**, onder jullie begeleiding heb ik mijn bachelor en mastherthesis, evenals mijn eerste peer-reviewed wetenschappelijke publicatie kunnen voltooien, dank daarvoor! En dank aan **dr. M. ten Wolde** en **prof. dr. H.R. Büller** voor de hulp bij de overstap van het Flevoziekenhuis naar de Vasculaire.

Uiteraard zijn er ook mensen buiten de ziekenhuiswereld aan wie ik veel steun heb gehad en nog meer plezier mee heb beleefd. **Marlou**, het begin van onze vriendschap blijft een bijzonder verhaal. Na meer dan 20 jaar vriendschap weet ik zeker dat het altijd en onmiddellijk weer als vanouds is als wij elkaar spreken, hoe lang daar dan ook tussen zit. Wanneer gaan we weer Mollenmania spelen?

Lieve meiden van de zeilschool, ik geniet enorm van onze etentjes. **Daniëlle**, ik hoop onze hardlooptochten snel weer te kunnen oppakken. **Karin**, **Hannah**, **Demi**, jullie zijn altijd in voor goede gesprekken, lekker borrelen, en grootste avonturen. Onze zeilvakantie in Kroatië met **Gert-Jan**, **Sander** en **Joanne** was absoluut fantastisch. **Beau** en **Thijmen**, het is altijd lachen en feest als ik jullie zie!

Lieve **Amy**, **Anna**, en **Melanie**, nog vóór onze studie daadwerkelijk van start ging hadden wij al een vriendengroep gevormd waarin we helemaal onszelf konden zijn. De gezelligheid werd alleen maar groter toen **Ida** daar ook bij kwam. We hebben veel met elkaar meegemaakt en ik ben enorm blij dat we elkaar nog steeds regelmatig zien en spreken, met als relatief recent hoogtepunt onze vakantie in Rome, nét op tijd om nog volop van de wijn en ongepasteuriseerde kaas te kunnen genieten voor sommigen... Ondanks dat we niet meer allemaal in Amsterdam wonen en in verschillende onderdelen van de gezondheidszorg werken heb ik er alle vertrouwen in dat ik altijd bij jullie terecht kan voor intervisie, goede gesprekken over liefdes- en vriendschappelijke relaties, goed eten, lekkere wijntjes, wat sport op z'n tijd, maar bovenal ware vriendschap.

Fockers! Uiteraard wilde ik niet alleen maar artsen kennen in Amsterdam én graag blijven zeilen, dus Orionis was een logisch gevolg. Ik had echter niet kunnen dromen dat ik daar dispuutsgenoten zou vinden met wie ik niet alleen goed kan feesten, zeilen en koken, maar met wie ik ook diepe persoonlijke twijfels en filosofische gesprekken kan delen. **Lotte**, je bent een prachtig mens en ik vind het bijzonder hoe wij onze persoonlijke groei met elkaar kunnen delen. **Julia**, je bent werkelijk altijd lief en immer enthousiast voor zowel debiel doen als de Bildung. **Sascha**, we hebben een dispuut, studie, huis en werkplek gedeeld, maar gaan nu allebei onze eigen kant op. Hopelijk blijft onze vriendschap ondertussen gewoon voortbestaan. **Femke**, Douwe en ik zijn mega vereerd dat wij een speciale rol in het leven van jouw en **Martijns Wisse** mogen vervullen, proost op de toekomst! Verder zijn er meer avonturen geweest dan ik hier kan opnoemen met mijn oud-huisgenoten **Vera**, **Stefanie**, **Sascha** en **Julia**, maar ook met **Jelske**, **Merl**, **Sophie**, **Karlijn**, **Milou**, **Fleur**, **Laura**, **Manon**, **Jet**, **Sarah**, **Zita**, **Roos**, **Maartje** en **Maartje**, **Lieke**, **Lizette**, **Helma**, **Teresa** en **Janou**.

Lieve **Erik** en **Gesien**, **Hilde** en **Luc**, **oma Mien** en **oma Pentenga**, **Pé** en **Jeanette**, jullie zijn een warm bad. Ik had me geen betere schoonfamilie kunnen wensen, en **Ducatti** ook geen beter tijdelijk thuis.

Lieve **vrienden van Douwe**, het is altijd een feest om jullie te zien. Of jullie me nou nodig hebben om de klaverjasgroep compleet te maken, we elkaar zien als jullie met z'n allen Indonesisch of Indiaas komen eten, of als jullie gewoon een activiteit organiseren waarvoor ook aanhang is uitgenodigd, ik voel me altijd welkom bij jullie.

**Omi**, je hebt vaak gezegd dat je hoopt dat het je gegeven is om mijn verdediging te kunnen meemaken en nu is het dan zover. Jouw onvoorwaardelijke trots op jouw kleinkinderen is hartverwarmend.

Lieve **familie**, jullie zijn met teveel om allemaal bij naam te noemen, maar terwijl ik dit schrijf geef ik jullie in gedachten allemaal, of jullie nu op deze wereld zijn of niet meer, een hele dikke knuffel. Jullie zijn stuk voor stuk prachtige mensen. **Marianne** en **Annika**, hoe ouder **Jur**, **Ids** en ik worden, hoe kleiner de leeftijdsverschillen tussen ons lijken te worden. Ik kijk uit naar de aankondiging van ons volgende avontuur in onze Signal groep.

Lieve **Jur** en **Ids**, we zijn in de afgelopen jaren steeds hechter geworden. Ik ben daar ontzettend blij mee en ik ben mega trots op de mensen die jullie zijn, hoe jullie in het leven staan en hoe jullie omgaan met de mensen om jullie heen. **Femke**, je bent een fijne verrijking van onze familie.

Lieve **pap** en **mam**, ook al wil ik dingen vaak liever zelf doen, jullie staan altijd voor me klaar als ik jullie nodig heb. Jullie hebben het niet alleen mogelijk gemaakt dat ik hard kan werken voor wat ik ambieer, maar mij bovenal ook het belang van zorgen voor de wereld en de mensen om me heen geleerd. Genieten van de grote en kleine dingen op dit moment blijft misschien wel het belangrijkste dat er is, het leven loopt toch altijd anders dan je verwacht.

Liefste **Douwe**, ik hou van jou. Zonder jou waren de afgelopen 8.5 jaar volstrekt anders geweest en zou ik niet zijn wie ik nu ben. We hebben prachtige plannen voor onze toekomst, ik heb er zin in!

*Lauré*



## Curriculum Vitae

Lauré Fijen werd geboren op 22 maart 1994 te Deventer. Ze groeide samen met haar broertjes Jur en Ids op bij haar ouders Jan Willem en Pauline in Deventer, Haren en Bilthoven. In 2012 behaalde ze haar atheneum diploma aan het Herman Jordan Montessori Lyceum in Zeist. Aansluitend begon ze aan de studie Geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam.



Haar interesse in de interne geneeskunde ontstond al in de bachelor tijdens het volgen van de keuzevakken Shock en Experimentele Immunologie. Ze schreef haar bachelorscriptie over het belang van hiv reservoirs in het kader van de genezing van aids onder begeleiding van dr. N.A. Kootstra. Aan het einde van haar coschappen deed Lauré een wetenschappelijke stage bij prof. dr. A.P. Kater, waar ze haar masterscriptie over de effecten van ibrutinib op de natural killer cellen en gammadelta T cellen van patiënten met chronische lymfatische leukemie schreef. Vervolgens heeft Lauré een jaar als arts niet in opleiding tot specialist gewerkt bij de Interne Geneeskunde in het Flevoziekenhuis. Aansluitend heeft ze wetenschappelijk onderzoek gedaan bij de afdeling Vasculaire Geneeskunde van het Amsterdam UMC locatie AMC onder begeleiding van prof. dr. E.S.G. Stroes, prof. dr. M. Levi en dr. D.M. Cohn, hetgeen resulteerde in dit proefschrift.

Momenteel continueert ze dit onderzoek bij het Institute for Allergology in het Charité – Universitätsmedizin Berlin onder begeleiding van prof. dr. M. Magerl, prof. dr. M. Maurer en dr. K. Weller. Lauré start in februari 2023 met de opleiding tot internist in het Amsterdam UMC locatie AMC. Ze woont samen met haar verloofde Douwe en kat Ducatti in Amsterdam.

