

University of Groningen

Strategies to improve the outcome of biliary atresia

Vries, Willemien de

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:

2011

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

Citation for published version (APA):

Vries, W. D. (2011). *Strategies to improve the outcome of biliary atresia: lessons from the Dutch national database*. s.n.

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.

Members of NeSBAR
Nederlandse Samenvatting
Dankwoord
Biography
List of publications

Appendices

**(former) Members of
The Netherlands Study group on Biliary Atresia Registry
(NeSBAR)**

Prof. dr. D.C. Aronson

Dr. J.H. Escher

Prof. dr. L.W.E. van Heurn

Dr. R.H.J. Houwen

Dr. J.B.F. Hulscher

Dr. A. Kindermann

Dr. C.M.F. Kneepkens

Prof. dr. H. Heij

Dr. Z.J. de Langen

Dr. G. Madern

Dr. A.M. van den Neucker

Dr. P.M.J.G. Peeters

Dr. P.N.M.A. Rieu

Dr. J.J.M Tolboom

Prof. dr. H.J. Verkade

Prof. dr. D.C van der Zee

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Inleiding

Biliaire atresie (BA, of galgangatresie) is een ernstige leverziekte die optreedt bij pasgeborenen. De ziekte is zeldzaam, in Europa wordt ongeveer 1 op de 18.000 levendgeborenen erdoor getroffen. Dit komt neer op 10 nieuwe ziektegevallen per jaar in Nederland. De ziekte wordt veroorzaakt door verbindweefseling en verstopping van de galwegen. De galwegen vervoeren gal van de lever naar de darm, waar het wordt vermengd met voedsel. Via gal kunnen afvalstoffen worden uitgescheiden, zoals bilirubine, een afbraakproduct van rode bloedcellen. Verder zijn galzouten in gal essentieel bij het opnemen van vetten en vetoplosbare vitamines (vitamines A, D, E en K) uit voedsel. Ophoping van gal in de lever (cholestase) is schadelijk voor de levercellen. De afwezigheid van galzouten in de darm kan leiden tot een slechte groei en vitaminetekorten.

Tot aan het begin van de jaren 60 was er geen behandeling mogelijk voor BA en overleden vrijwel alle patiëntjes voor de leeftijd van 2 jaar. In 1959 werd een behandeling ontwikkeld door de Japanse chirurg Morio Kasai. Tijdens deze zogenaamde portoenterostomie volgens Kasai worden de verbindweefselde galwegen verwijderd, en wordt een stuk darm aan de lever vastgemaakt. Op deze manier kan de gal direct vanuit de lever in de darm stromen. Echter, in ongeveer 25% van de geopereerde patiënten komt de galafvloed nooit goed op gang. In nog eens 50% van de patiënten is de galafvloed in het begin goed, maar verslechtert in de loop van de tijd (maanden tot jaren).^{32,147,151,203} Ongeveer 25% van de patiënten heeft een langdurig goede galafvloed, tot op de volwassen leeftijd. Een slechte galafvloed leidt tot voortgaande beschadiging en verbindweefseling van de lever. Hierdoor gaat de lever steeds slechter functioneren. In de jaren 80 kwam een tweede behandeloptie beschikbaar: het vervangen van de zieke lever door een donororgaan (levertransplantatie). Een levertransplantatie is een lange en ingewikkelde operatie, zeker in zuigelingen. Tevens is de patiënt afhankelijk van het beschikbaar komen van een geschikt donororgaan. Daarom is het belangrijk om de transplantatie-vrije overleving bij BA zo lang mogelijk te maken.

Nog steeds is BA een ziekte met een aanzienlijke sterfte: 10-20% van de patiënten overlijdt voor het 4^e levensjaar.³³ Omdat biliaire atresie een zeldzame ziekte is, is het moeilijk om patiënten te vinden voor observationeel onderzoek of onderzoek naar nieuwe behandelingen.⁶⁰ Daarom is het noodzakelijk om dergelijke ziektes in landelijk of zelfs internationaal verband te onderzoeken. Alleen op die manier is het mogelijk om voldoende gegevens te verkrijgen voor een zinvolle statistische analyse.

In Nederland is daarom de Nederlandse Studie groep voor Biliaire Atresie Registratie (NeSBAR) opgezet. Deze landelijke, prospectieve database bevat alle relevante medische en chirurgische informatie van alle BA patiënten die sinds 1987 gediagnosticeerd zijn. Daarnaast is van elke patiënt ook informatie over het verdere beloop van de ziekte opgenomen. Deze landelijke database stelt ons niet alleen in staat om de kwaliteit van de zorg voor BA patiënten in Nederland te bewaken, maar is ook van potentiëel internationaal belang omdat het nieuwe inzichten kan geven voor de verbetering van de BA behandeling wereldwijd.

Een tweede groep patiënten, geboren tussen 1977 en 1986 (welke in de jaren 80

reeds bestudeerd werden)⁶⁸ kon worden opgespoord wat een unieke studie-populatie opleverde. Op deze wijze konden we de lange termijn uitkomst niet alleen op het gebied van overlevingscijfers analyseren, maar ook de klinische en psychologische toestand van patiënten op volwassen leeftijd bestuderen.

Het doel van dit proefschrift is de uitkomst van BA in Nederland te bepalen, en deze te vergelijken met beschikbare gegevens uit andere landen, en om mogelijk voorspellende factoren voor de uitkomst van de ziekte te identificeren. Tezamen zou deze informatie kunnen helpen om strategieën te ontwikkelen om de uitkomst van BA te verbeteren, zowel in Nederland als internationaal.

Behandeling van biliaire atresie

De huidige staat van kennis omtrent het klinische beleid van BA is beschreven in **hoofdstuk 1**. De ontwikkeling van de portoenterostomie techniek door Morio Kasai in 1959 was de eerste belangrijke doorbraak in de behandeling van BA.⁸² Bij de Kasai procedure worden de verstopte galwegen uitgenomen, een roux-en-y darmlis wordt aan de porta hepatis van de lever geanastomoseerd. Het is duidelijk geworden dat tot tientallen jaren na de procedure een voldoende leverfunctie behouden kan worden.¹⁰³ Een belangrijke fractie van de patiënten blijft echter last houden van cholestase en ontwikkelt een chronisch eind-stadium van leverziekte. Dit kan snel verlopen of in de loop van vele jaren. Het ontwikkelen en beschikbaar komen van levertransplantatie (OLT) voor kinderen was een andere doorbraak. Het is nu algemeen aanvaard dat de twee behandelopties, Kasai chirurgie en OLT, na elkaar toegepast moeten worden (en niet primair een OLT), omdat de kans op een lange transplantatievrije overleving niet voorspeld kan worden vóór het uitvoeren van de Kasai procedure.⁶⁰ Op deze manier worden donororganen gespaard. Verder brengt een OLT hogere risico's met zich mee wanneer deze wordt verricht in zeer jonge kinderen.^{38,47} De overleving na OLT is momenteel rond 80% op 10 jaar na de procedure.⁴⁷ Desalniettemin moeten na een levertransplantatie landurig immunosuppressiva gebruikt worden en brengt het weer andere gezondheidsproblemen met zich mee. Een verbetering van de transplantatie-vrije overleving is daarom uiterst belangrijk en is daarom ook reeds het doel van veel onderzoeken geweest.

Behandelresultaten in Nederland: lessen om te leren

BA op de zuigelingenleeftijd en in kinderen < 5 jaar

OLT-kandidaten moeten vroeg verwezen worden

Zoals hierboven beschreven, is OLT gewoonlijk een levensreddende behandeloptie na het ontwikkelen van eind-stadium leverziekte in BA patiënten ondanks Kasai chirurgie. Het moment van OLT is echter belangrijk vanwege de hoge mortaliteit van eind-stadium leverziekte op zichzelf. In **hoofdstuk 2** hebben we de prevalentie en oorzaken van pre-transplantatie mortaliteit onderzocht om uit te zoeken of OLT inderdaad een levensreddende behandeling had kunnen zijn in de kinderen die waren overleden zonder OLT. Ondanks dat de pre-transplantatie mortaliteit is afgenomen in Nederland in de laatste 20 jaar, was het nog steeds aanmerkelijk hoger dan in andere Westerse landen. De belangrijkste doodsoorzaak was sepsis, gevolgd door eind-stadium leverziekte. Dit zijn oorzaken welke

waarschijnlijk, in ieder geval gedeeltelijk, voorkomen hadden kunnen worden door een tijdige OLT. Vervolgens werd het ziektestadium (uitgedrukt in de Pediatric End-stage Liver Disease-score) waarin patiënten werden verwezen voor OLT onderzocht. Hieruit bleek dat de patiënten met pre-transplantatie mortaliteit in een relatief laat stadium van de ziekte waren verwezen. Gebaseerd op deze resultaten concludeerden we dat maatregelen zouden moeten worden getroffen om een tijdige verwijzing van potentiële OLT kandidaten te garanderen. Op dit moment worden deze maatregelen ook daadwerkelijk getroffen. Deze bevindingen zouden ook van toepassing kunnen zijn in andere landen.

Het huidige vitamine K profylaxe beleid is niet adequaat in BA patiënten welke gehydrolyseerde flesvoeding krijgen

In een vorig onderzoek met NeSBAR gegevens is al aangetoond dat borstgevoedde cholestatische zuigelingen een verhoogd bloedingsrisico hebben door vitamine K-deficiëntie, inclusief intracraniale bloedingen in 43% van de onderzochte patiënten. Er werd aangetoond dat dit gerelateerd was aan de relatieve lage dosering vitamine K profylaxe welke werd geadviseerd in het toenmalige landelijke protocol.¹⁸⁷ Naar aanleiding van deze analyse van de NeSBAR gegevens en beschikbare internationale onderzoeksresultaten werd de landelijke richtlijn voor vitamine K profylaxe bij borstgevoedde kinderen recent aangepast.¹⁴⁴ In **hoofdstuk 3** onderzochten we of een hoger risico op vitamine K deficiëntie bloedingen ook van toepassing is op cholestatische kinderen (BA patiënten en patiënten met α -1 anti-trypsine deficiëntie) welke gevoed worden met gehydrolyseerde flesvoeding. Dit is een type voeding wat steeds vaker wordt gebruikt omdat gedacht wordt dat het de ontwikkeling van allergiën vermindert. Deze kinderen bleken eveneens een hoger risico (risk ratio 25.0 [6.4-97.2], $p < 0.001$) op vitamine K deficiëntie bloedingen te hebben. Het vitamine K gehalte van gehydrolyseerde flesvoeding bleek hetzelfde als dat van reguliere flesvoeding. We waren daarom niet in staat een goede verklaring te geven voor de toegenomen incidentie van vitamine K deficiëntie bloedingen.

Hoewel cholestatische ziekten zeldzaam zijn, kan een inadequate vitamine K dosering wel ernstige gevolgen hebben in aangedane kinderen. Op basis van deze twee studies zal de aanbevolen vitamine K dosering aangepast worden in de landelijke richtlijn. Ook zouden de resultaten van deze studies andere landen moeten aanzetten om hun eigen vitamine K richtlijnen opnieuw te evalueren, met name als het gebruik van borstvoeding of gehydrolyseerde flesvoeding in de bevolking aanmerkelijk is. Ook zouden fabrikanten van zuigelingenvoeding aandacht moeten besteden aan de biologische beschikbaarheid van essentiële bestanddelen in de verschillende types flesvoeding.

BA patiënten hebben voordeel van vroegtijdige Kasai chirurgie

In de afgelopen 20 jaar ondergingen 214 patiënten Kasai porto-enterostomie in Nederland. Hun uitkomsten werden geanalyseerd in **hoofdstuk 4**. De klaring van icterus (bilirubine serumwaardes gedaald onder 17 $\mu\text{mol/L}$ binnen zes maanden na chirurgie) en de transplantatie-vrije overleving bleven constant in de laatste twee decades. Dit betekent echter ook dat de prognose niet is verbeterd ondanks de grote vooruitgang in de geneeskunde in het algemeen. De resultaten waren vergelijkbaar aan die van andere Westerse landen, ondanks een lage *case load* van de behandelcentra. Onze resultaten met

betrekking tot de transplantatie-vrije overleving vormen daarom geen direct argument voor centralisatie van de chirurgische behandeling van BA.³² Intuïtief biedt een *case load* variërend van één patiënt per twee jaar tot twee patiënten per jaar niet de mogelijkheid aan een chirurg om voldoende ervaring op te doen. Centralisatie zou de uitkomst verder kunnen verbeteren en kan mogelijk om de problemen beschreven in **hoofdstuk 2** te verhelpen. Een andere mogelijk belangrijke strategie is de centralisatie van post-Kasai follow-up. Onze resultaten tonen aan dat een optimale planning van OLT uiterst belangrijk is. Patiënten met eind-stadium leverziekte zijn een kwetsbare patiëntengroep welke optimale en hoog-gespecialiseerde zorg nodig hebben.

Ondanks het feit dat het percentage OLT's is gestegen in de laatste jaren, is de totale overleving nog steeds iets lager dan in andere landen, wat de bevindingen van **hoofdstuk 2** ondersteunt. We identificeerden een jongere leeftijd van Kasai chirurgie, klaring van icterus, en het gebruik van post-operatieve antibiotica profylaxe als onafhankelijke factoren welke in positieve zin geassocieerd zijn met transplantatie-vrije overleving. Wij beargumenteerden op basis van deze resultaten dat er meer moeite moet worden gedaan om het vroeg verwijzen van zuigelingen met icterus en van zuigelingen met ontkleurde ontlasting te bevorderen. Ontkleurde ontlasting is een belangrijk symptoom van cholestatische ziekte, waaronder BA.

Het is moeilijk om tussen de vele zuigelingen met fysiologische icterus de weinige patiënten te onderscheiden met onderliggende ziekte. Er bestaat geen adequate screeningsmethode om cholestatische zuigelingen van zuigelingen met fysiologische icterus te kunnen onderscheiden. Het is daarom zeer noodzakelijk om bij ieder kind dat icterisch is na de leeftijd van 21 dagen de geconjugeerde bilirubinefractie in het serum te meten. Studies uit Thailand hebben bewezen dat de *infant stool color card* voor ouders en primaire zorgverleners een nuttig hulpmiddel is om pathologische kleuren ontlasting te onderscheiden van het wijde palet van kleuren van normale zuigelingenontlasting. Implementatie van deze *stool color card* in Thailand deed de vijf-jaars transplantatie-vrije overleving met 37% stijgen, en de totale overleving steeg met 33%.⁷²

In de periode dat de studies uit dit proefschrift werden uitgevoerd, is ons advies met betrekking tot de meting van het geconjugeerde serumbilirubine succesvol geïmplementeerd in de Nederlandse Richtlijn Hyperbilirubinemie (website Richtlijn: www.babyzietgeel.nl).¹²⁵ Het lijkt nuttig om een (analoog van) de *infant stool color card* te introduceren, gebaseerd op resultaten uit Taiwan.⁹⁸ Het is een zeer goedkope, non-invasieve en effectieve methode om cholestatische kinderen op te sporen en zou goed kunnen functioneren in het georganiseerde systeem van de Nederlandse zuigelingenzorg.

Post-Kasai BA patiënten zouden voordeel kunnen hebben van toediening van antibiotische profylaxe en ursodeoxycholzuur

UDCA is een relatief hydrofiel galzuur met choleretische eigenschappen. Daarnaast is er bewijs dat het T-cel gemedieerde hepatocellulaire schade onderdrukt, en dat het apoptose remt.⁹³ Er is aangetoond dat het de overleving van primaire biliaire cirrose patiënten doet toenemen.¹⁰⁰ Er zijn maar weinig studies gedaan naar het effect van UDCA in BA. De studie-opzet van reeds gepubliceerde studies was zodanig dat er geen definitieve conclusies aan de resultaten verbonden kunnen worden.²⁰⁴ Toch wordt UDCA op aanzienlijke schaal voorgeschreven aan BA patiënten.

Antibiotica profylaxe wordt ook vaak voorgeschreven post-Kasai om het cholangitis risico af te doen nemen, en daardoor de progressie van leverschade. Echter, ook de effecten van antibiotica op de uitkomst zijn nauwelijks onderzocht.¹⁷

In onze retrospectieve analyse (**hoofdstuk 4**) leek het gebruik van postoperatieve antibiotica profylaxe onafhankelijk geassocieerd te zijn met transplantatie-vrije overleving. Daarnaast was er ook een niet-significante trend tot associatie van postoperatief ursodeoxycholzuur (UDCA) gebruik met zowel klaring van icterus als transplantatie-vrije overleving. Op basis van deze observationele gegevens kunnen echter geen definitieve conclusies worden getrokken betreffende het mogelijk gunstige effect in BA. Ten eerste waren de patiënten die UDCA kregen niet gerandomiseerd en dus niet evenwichtig verdeeld over de behandelcentra. Ten tweede, artsen waren niet geblindeerd voor het toepassen van UDCA, wat beslissingen ten aanzien van de behandeling kan hebben beïnvloed. De studie was daarnaast ook niet placebo-gecontroleerd. Toch suggereren de data een potentiëel gunstig effect, wat het verdient om verder uitgezocht te worden in een geschikte studie-opzet, zoals een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie. Zoals eerder werd besproken, zal het waarschijnlijk erg lastig zijn om genoeg patiënten te includeren om klinisch relevante effecten aan te kunnen tonen. Daarom zou het gestimuleerd moeten worden dat een dergelijke studie op internationaal niveau wordt uitgevoerd.

BA bij jongvolwassenen

De meeste studies concentreren zich op de uitkomsten van BA op de relatief korte termijn (één tot vijf jaar post-chirurgie). Omdat Kasai portoenterostomie in de meeste landen in de jaren 70 beschikbaar kwam als een potentiëel curatieve behandeling van BA, zijn er maar weinig studies die de uitkomsten na de leeftijd van 20 jaar hebben onderzocht. In het tweede deel van dit proefschrift, **hoofdstukken 5, 6 en 7**, hebben we de lange termijn uitkomst bestudeerd van BA patiënten die de volwassen leeftijd bereikt hebben.

Klinische conditie van volwassen transplantatie-vrije BA patiënten

Ten eerste hebben we de overleving en klinische conditie van BA patiënten op 20 jaar na Kasai geanalyseerd (**hoofdstuk 5**). Ongeveer één derde van alle BA patiënten overleven zonder transplantatie tot boven de leeftijd van 20 jaar. Bij vijf procent van alle patiënten gebeurt dit in combinatie met normale serum leverbiochemie parameters, en afwezige tekenen van levercirrose of portale hypertensie op echo. Het is op dit moment onbekend of deze patiënten nog steeds het risico lopen op progressie van de ziekte, of dat ze als genezen kunnen worden beschouwd. Het wordt verwacht dat een aanzienlijk deel van de lange termijn overlevers vroeg of laat een OLT nodig zullen hebben. We vonden een trend tot een hogere transplantatie-vrije overleving in BA patiënten met subtypes I en II, vergeleken met patiënten met subtype III. We konden geen effect van leeftijd tijdens Kasai chirurgie op 20-jaars transplantatievrije overleving vaststellen. Onze studie (104 BA patiënten) bevat waarschijnlijk een te laag aantal patiënten om zo'n effect vast te kunnen stellen. Een grote studie uit Frankrijk (695 BA patiënten) stelde een gunstig effect vast van een jongere leeftijd tijdens chirurgie tot 15 jaar post-Kasai.¹⁵² Een interessante bevinding uit onze studie was dat twee patiënten met zeer late (leeftijd > 90 dagen) chirurgie de

volwassen leeftijd bereikten zonder OLT. Dus, zelfs in laat presenterende patiënten is het zeer de moeite waard om een Kasai portoenterostomie uit te voeren als primaire behandeling, conform huidige aanbevelingen.⁶⁰ Wij hebben geen comorbiditeiten gevonden welke mogelijk gerelateerd zouden kunnen zijn aan BA in de bestudeerde patiëntengroep, zoals maligniteiten in de lever of galstenen. Onze resultaten laten zien dat lange termijn transplantatie-vrije overleving mogelijk is in een aanzienlijk deel van de patiënten. We konden echter geen beïnvloedbare factoren vinden die geassocieerd zijn met lange termijn overleving.

Kwaliteit van leven en levensloop van volwassen BA patiënten

Een aantal studies hebben de gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven (HRQOL) bestudeerd in volwassen patiënten met chronische cholestatische leverziekte. HRQOL is ook uitgebreid bestudeerd in patiënten na OLT. BA is een zeldzame ziekte en er zijn relatief weinig volwassen BA patiënten op het moment. Daarom zijn BA patiënten per definitie ondervertegenwoordigd in voorgenoemde studies. Omdat lange-termijn overleving (met en zonder OLT) nu wordt bereikt in tot 80% van de patiënten, wordt de HRQOL een belangrijk onderdeel van de behandeling van de ziekte. De HRQOL van een groep van 25 transplantatie-vrije en 15 getransplanteerde jong volwassen BA overlevers is in detail beschreven in **hoofdstuk 6**. In het algemeen hebben BA patiënten een HRQOL (gemeten met de RAND-36 vragenlijst) vergelijkbaar met een leeftijd gematchte referentiegroep. Transplantatie-vrije vrouwelijke BA patiënten hebben een verlaagde algemene gezondheidsperceptie, vergeleken met transplantatie-vrije mannen en de referentiegroep. Er was eveneens een trend tot een verlaagde fysiek rol-functioneren in transplantatie-vrije BA patiënten, met een effect-size welke klinische relevantie suggereert. HRQOL domeinscores waren niet gecorreleerd aan biochemische parameters van leverziekte, maar waren wel gecorreleerd tot leverziekte symptoomscores (gemeten met de LDSI 2.0 vragenlijst). Daarom concluderen wij dat leverziekte symptoomscores een belangrijk gereedschap zouden kunnen zijn in de follow-up van chronische leverziekte om die patiënten te selecteren die een risico lopen op HRQOL problemen, die speciale aandacht nodig kunnen hebben. Transplantatie-vrije vrouwelijke BA patiënten en patiënten met leverziekte geassocieerde symptomen lijken de patiëntengroepen te zijn die het meeste risico lopen op HRQOL problemen.

BA is de meest voorkomende leverziekte met een begin erg vroeg in het leven. Leverziekte met geassocieerde symptomen zoals langdurig hoge bilirubinewaardes kunnen neuronale schade veroorzaken, en ondervoeding en ascites kunnen fysieke ontwikkeling remmen.^{19, 153, 213} Daarom hebben we de levensloop gemeten van dezelfde groep van transplantatie-vrije en niet-getransplanteerde BA patiënten (**hoofdstuk 7**). In het algemeen was de levensloop van BA patiënten niet vertraagd vergeleken met een leeftijds-gematchte referentiegroep. In dit opzicht lijken BA patiënten het beter te doen dan patiënten welke last hebben van andere chronische aandoeningen, zoals kanker op de kinderleeftijd of anorectale malformaties.^{165, 166} Getransplanteerde BA patiënten laten afgenomen risicogedrag zien (roken, gokken, alcoholgebruik) wat geassocieerd zou kunnen zijn met de leefstijladviezen die ze van hun artsen krijgen. Transplantatie-vrije patiënten rapporteerden een mate van alcoholconsumptie welke vergelijkbaar was met

de referentiegroep, wat een indicatie geeft dat ze mogelijk de adviezen van hun artsen niet opvolgen. Dit zou gezien kunnen worden als compensatoir risicogedrag. Alcoholgebruik zou daarom actiever ontmoedigd moeten worden in transplantatie-vrije patiënten. Algemeen gesproken lijkt het niet nodig om het bereiken van mijlpalen in de ontwikkeling te stimuleren in BA patiënten, maar het is wel nodig om de levensloop ook in andere cohorten van BA patiënten te onderzoeken.

In het geheel beschouwd zijn de resultaten betreffende HRQOL en levensloop geruststellend, omdat BA patiënten (en hun families) in staat lijken te zijn goed om te kunnen gaan met de gevolgen van een ernstige ziekte. Het moet echter benadrukt worden dat de onderzochte groep BA patiënten al een subselectie is van alle BA patiënten. The groepsgrootte was klein, wat meegenomen moet worden bij het interpreteren: de resultaten zijn descriptief en studies in grotere populaties zullen zeker van nut zijn om meer gedetailleerd inzicht te krijgen in dit belangrijke aspect van de behandeling van patiënten.

DANKWOORD

Dit hoofdstuk is in gedachten al vele malen geschreven, maar nu mag het echt:

Om met de woorden van de Nederlandstalige WHO-QOL100 te spreken: ik ben een extreem hevige hoeveelheid content dat dit boekje er ligt. Het is het product van een weg met bergen en dalen, glad ijs en drijfzand, maar een weg waarlangs ik heel veel heb mogen ervaren en leren. De bestemming is zeker nog niet bereikt!

Prof.dr. H.J. Verkade, beste Henkjan, promotor, aanstichter. Jij was het die op een zeer uitdagende en inspirerende manier college kwam geven aan een klein groepje studenten, juist toen ik op zoek was naar een afstudeeronderwerp. Na biologie kwam geneeskunde, ondertussen werd jouw meermans-hok een privé-balzaal en zo is dit project ontstaan. Bedankt voor de altijd enthousiasmerende en uitdagende begeleiding, en de niet te evenaren scherpzinnige blik. Uiteraard ben ik erg blij dat jij me vandaag geen vraag kan stellen :)

Dr. J.B.F. Hulscher, beste Jan, co-promotor, jij kwam nog vrij in het begin bij het project en dat was maar goed ook. Altijd maakte je tijd om te helpen bij wat maar nodig was. Bruisend van de ideeën, soms wilde plannen. Ik heb erg veel van je geleerd! Ik hoop maar dat die eerste grijze haren niet aan mij zijn te danken ;)

Verder wil ik alle leden van NeSBAR ontzettend bedanken voor hun inzet voor de database door al die jaren heen. Hopelijk levert dit boekje een eerste bijdrage aan het doel van de database: het verbeteren van de behandeling en vergroting van de kennis over de ziekte. In het bijzonder wil ik Prof. Dr. D.C. Aronson, Dr. Roderick Houwen en Jenneke Homan-van der Veen bedanken voor hun inzet en input.

Dr. J.E.H.M. Hoekstra-Weebers, beste Josette. Ik vind dat we ontzettend fijn hebben samengewerkt. Jouw werkkamer voelt als een oase van rust. Kwaliteit van leven kan dus toch samengaan met prestatie! Je was altijd erg geduldig om mij alles uit te leggen want ik wist niks van psychologie en te weinig van statistiek. Inderdaad, als je de wortel van r^2 neemt krijg je r , maar dat is toch net wat anders.

Hooggeleerde Prof. dr. G.J.A Offerhaus, hooggeleerde Prof. dr. F.J.W. Ten Cate, het was een voorrecht om op het Pathologie-laboratorium in het AZU te mogen werken. Beste Folkert Morsink, ik heb daar geweldig geNOTEN van jouw expertise, de gezelligheid, ongedwongen sfeer en de prachtige kleuringen.

Prof. dr. C. Petersen, thanks to you there is a genuine mouse model for biliary atresia running in Europe. I hope that the collaboration of our labs will continue and lead to some successes in the understanding of this severe disease. I was honoured that you wanted to be a member of the reading committee.

Ook wil ik Prof. dr. Edmond Rings en Prof. dr. H.S.A Heymans ontzettend bedanken dat zij in de leescommissie zitting hebben willen nemen.

Lieve Spijs-girls, Mjan, Mgot, Mjet en Andrea. Met jullie heb ik zowel werk-inhoudelijk als privé-inhoudelijk veel van gedachten mogen wisselen. Maar nog belangrijker ook heel veel leuke dingen mogen meemaken! Het congres in Istanbul was onvergetelijk!

Mjan, lieve schat, voor een lolletje of hulp ben je bij jou altijd aan het goede adres. Mgot, lieverd, harde werker die nooit vergeet van het leven te genieten. Aan de toog hangen is nooit een slecht idee en natuurlijk passen er makkelijk 3 mensen op een scooter. Komende tijd zie ik je in het Westen en daarna misschien in de VS? Ik vind het ontzettend leuk jullie als paranimfen te hebben!!

Sabina en Hilde, het was zoooooo leuk jullie te spreken in de VS!!!

Lieve heit en mem, jullie hebben volgens mij heel vaak gedacht: waar moet dit heen? Rabobank Noord-Oost Friesland is het niet geworden maar ik geloof dat jullie je ook kunnen vinden in het carrièrepad wat ik wel heb gekozen. Toch zijn jullie me na eenmaal gemaakte keuzes altijd blijven steunen wat voor mij enorm fijn was. Ik hoop dat jullie net als ik enorm zullen genieten van deze dag. Lieve Wiepy en Martijn, ik woon nu veel verder weg maar zullen we proberen wat vaker iets gezelligs te doen?

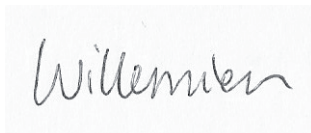
Pake De Vries en beppe Postma, het zal altijd een vraag blijven uit welke kant van de familie deze studie-ijver voortkomt. Ik denk beide. Met liefde denken we vandaag ook aan beppe Truus en pake Taeke.

Lieve Margreet, Sarah en Janita. Het bewijs dat biologen ook ladies kunnen zijn. Intussen allemaal op eigen wijze een weg in het leven gevonden. Ik bewonder jullie alle 3 enorm. Hoop dat ik jullie ondanks banen over de hele wereld zal blijven zien! Voorlopig zal Amsterdam even ons middelpunt zijn! Zin in!

Fantastische chickies: Denise, Evelien, Karin, Marlie, Martine, Merel, Valerie: een verplichte sociale activiteit doet een mens goed en met jullie is het altijd goed. Daarom hoop ik dat we dat nog lang in stand kunnen houden! We zijn nu allemaal Grote Mensen geworden maar stiekem toch ook niet. Ik doe de eerste Allure-promotie, regelen jullie het eerste Allure-huwelijk en de Allure-baby? Martine, kijk maar goed hoe het moet (of juist hoe niet), voor je het weet sta jij hier ook!

Alle collega's en vrienden, ook degenen hier niet genoemd, ontzettend bedankt voor alles!

Nu is het feest!



Willemien

BIOGRAPHY

Willemien de Vries werd op 3 september 1982 geboren te Dokkum, in De Sionsberg, het kleinste ziekenhuis van Nederland. Dokkum is bekend als één van de Friese Elfsteden, en als de plaats waar de heilige Bonifatius in 754 door de Friezen zou zijn vermoord. Ze groeide op in Damwoude. In 1985 kreeg ze er nog een zusje bij. In 2000 behaalde ze haar atheneumdiploma aan het Dockinga College in Dokkum. In datzelfde jaar begon ze met de studie Biologie aan de Rijksuniversiteit Groningen. In 2003 behaalde ze haar Bachelor diploma in de afstudeerrichting Medische Biologie. Hierna volgde ze in 2004 gedurende 1 jaar de topmaster Medical and Pharmaceutical Drug Innovation, en behaalde in 2005 cum laude haar Masterdiploma in de Medisch Farmaceutische Wetenschappen. Het eerste afstudeeronderzoek (2004) werd uitgevoerd onder supervisie van prof. dr. H.J. Verkade bij de afdeling Kindergastro-enterologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Het tweede afstudeeronderzoek (2005) voerde ze uit onder supervisie van prof.dr. K. Poelstra bij de afdeling Farmacokinetiek & Drug Delivery. Tijdens dit onderzoek verbleef ze gedurende drie maanden in Parijs, Frankrijk, waar ze onderzoek deed bij INSERM U581 van het Hôpital Henri Mondor te Créteil onder supervisie van Dr. S. Lotersztajn.

Na het behalen van haar master was ze nog niet klaar met studeren en werd toegelaten tot de zij-instroom geneeskunde. Gedurende 1 jaar liep ze coschappen in Zwolle, voor het keuze-coschap keerde ze terug naar het UMCG waar ze bij de Afdeling Kindergeneeskunde in 2009 afstudeerde. Tijdens de studie geneeskunde kreeg ze een MD/PhD-project gehonoreerd getiteld: Treatment and outcome of biliary atresia in The Netherlands, onder supervisie van kinderchirurg dr. J.B.F. Hulscher en kinder-MDL-arts prof.dr. H.J. Verkade. De resultaten van dit onderzoek zijn beschreven in dit proefschrift. Naast studie en werk wordt ook veel tijd besteed aan sporten, dansen, cultuur, koken, lezen en vrienden. Momenteel is Willemien werkzaam als ANIOS Kindergeneeskunde in het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht.

LIST OF PUBLICATIONS

de Vries W, Homan-van der Veen J, Hulscher JBF, Hoekstra-Weebers JEHM, Houwen RHJ, Verkade HJ. Twenty year transplant-free survival among patients with biliary atresia. *J Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; in press

de Vries W, Koppelman GH, Roofthoof MTR, Bootsma H, Leijnsma MK, Armbrust W. Pulmonary medium vessel vasculitis in an 11 year old boy: Hughes Stovin syndrome as a variant of polyarteritis nodosa? *Pediatr Rheumatol* 2011; in press

de Vries W, de Langen ZJ, Aronson DC, Hulscher JBF, Peeters PMJG, Jansen-Kalma P, Verkade HJ. Mortality of biliary atresia in children not undergoing liver transplantation in the Netherlands. *Pediatr Transpl* 2011; 15: 176-183

van Hasselt PM, **de Vries W**, de Vries E, Kok K, Cranenburg ECM, de Koning TJ, Schurgers LJ, Verkade HJ, Houwen RHJ. Hydrolysed formula is a risk factor for vitamin K deficiency in infants with unrecognised cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 773-776

Serriere-Lanneau V, Teixeira-Clerc F, Li L, Schippers M, **de Vries W**, Julien B, Tran-Van-Nhieu J, Manin S, Poelstra K, Chun J, Carpentier S, Levade T, Mallat A, Lotersztajn S. The sphingosine 1-phosphate receptor S1P2 triggers hepatic wound healing. *FASEB J* 2007; 21: 2005-2013

