

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

LEVER



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 42 NR. 3
SEPTEMBER 2018



In gesprek met André Boonstra

Voorwoord **3** Basalist **6** Casus **12** Samenvatting EASL clinical practice guideline **14**
Van eigen bodem **18** Proefschriften **21**

ORGANISATOREN VAN CONGRESSEN/SYMPOSIA WORDEN VERZOCHT DATA TIJDIG DOOR TE GEVEN EN ZOVEEL MOGELIJK REKENING TE HOUDEN MET REEDS GEPLANTE ACTIVITEITEN.

● **3 OKTOBER 2018**

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-Leverziekten

Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven

Inlichtingen: Secretariaat NVMDL

Tel.: 023 - 551 3016

E-mail: congres@mdl.nl

● **4 - 5 OKTOBER 2018**

Digestive Disease Days Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie

Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven

Inlichtingen: Secretariaat NVGE

Tel.: 023 - 551 3016

E-mail: congres@nvge.nl

● **9-13 NOVEMBER 2018**

AASLD

Locatie: San Francisco, CA

Inschrijven kan via

<http://aasld-2018.org/>

● **19 NOVEMBER 2018**

Casuïstische conferentie NVGE

Locatie: Jaarbeurs Utrecht

Inlichtingen: congres@nvge.nl

● **29 NOVEMBER 2018**

33^e Erasmus Liver Day

Locatie: Congrescentrum De Doelen, Rotterdam

Email: liverday@erasmusmc.nl

Inlichtingen en inschrijven:

www.erasmusmc.nl/liverday

● **11 DECEMBER 2018**

DHCG symposium

Locatie: In de Driehoek, Utrecht

Inschrijven via www.dhcg.org

2019

● **7 EN 8 FEBRUARI 2019**

DLR2019

Locatie: Van der Valk in Spier

Inschrijven via www.nvh.nl

● **1 MAART 2019**

Oratie Dr. Cyriel Ponsioen

Aanvang 16.00 uur

Locatie: Aula van de UvA (Lutherse Kerk) Singel, Amsterdam.

● **21 - 22 MAART 2019**

Digestive Disease Days Voorjaar

Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie

Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven

Inlichtingen via het secretariaat NVGE

E-mail: congres@nvge.nl,

telefoon 023 - 5513016

● **10-14 APRIL 2019**

EASL The International Liver Congress Wenen, Oostenrijk

Informatie: www.easl.eu

● **3 - 4 OKTOBER 2019**

Digestive Disease Days Najaar

Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie

Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven

Inlichtingen via het secretariaat NVGE

E-mail: congres@nvge.nl,

telefoon 023 - 5513016

COLOFON

Nieuwsbrief van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

Versijnt vier maal per jaar.

De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie is opgericht op 30 september 1977.

Redactie:

Dr. R.B. Takkenberg

Dr. K.F.J. van de Graaf

Prof. dr. S.C.D. van IJzendoorn

Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov

Mw. dr. J. Verheij

Mw. M.J. van Gijtenbeek, secretariaat

Redactie adres:

Redactie Nieuwsbrief NVH

Postbus 657

2003 RR Haarlem

Tel.: 023-5513016

Fax: 023-5513087

Bestuur:

Prof. dr. U.H.W. Beuers, voorzitter

Dr. K.F.J. van de Graaf, secretaris

Dr. R.B. Takkenberg

Prof. dr. H.J. Metselaar, penningmeester

Prof. dr. R.J. Porte

Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov

Mw. dr. J. Verheij

Dr. J.M. Vrolijk

Prof. dr. S.C.D. van IJzendoorn

Lidmaatschap:

Aanmelden bij de secretaris:

Dr. K.F.J. van de Graaf

Postbus 657

2003 RR Haarlem

E-mail: ledenadministratie@nvh.nl

Omslagfoto: André Boonstra

Overname van gegevens uit deze nieuwsbrief is toegestaan met bronvermelding.

Correspondentie kan worden gestuurd naar het redactieadres. De redactie behoudt zich het recht voor om te bewerken.

Vormgeving: M.art, Haarlem. ISSN nr.: 1574-7867.

Deze uitgave is mede mogelijk gemaakt door Gilead en Norgine.



Beste leden,

Voor u ligt het september issue van de Lever, waarmee we u op de hoogte brengen van het reilen en zeilen van onze vereniging. Met informatie over congressen, casussen en over het basale onderzoek van André Boonstra hopen we u weer up-to-date te brengen met betrekking tot de Nederlandse hepatologie. Het valt mij niet altijd mee om goed op de hoogte te blijven van de relevante (inter)nationale literatuur in de hepatologie, ook omdat ik dat vakgebied het liefst vrij breed definieer. Zo wil ik graag op de hoogte blijven van nieuwe behandelingen voor meerdere ziekten die we als “leverziekten” kennen, zoals virale hepatitis en cholestase maar ook voor aandoeningen als atherosclerose en diabetes, waar de lever een centrale rol speelt, maar wat weinigen leverziekten zullen noemen. Daarnaast ben ik uiterst nieuwsgierig naar moleculaire mechanismen achter deze ziekten en naar hun rol in de gezonde situatie. Als je dan alle relevante artikelen wilt lezen kom je al snel aan niets anders meer toe. In de praktijk krijgen tal van andere werkzaamheden voorrang en delft het lezen van literatuur wel eens het onderspit. Ik besef me dat ik hierin niet de enige ben en een van de doelstellingen van de NVH is dan ook om elkaar op de hoogte te houden van de nieuwste ontwikkelingen en kennis te delen. Als aanvulling op Pubmed Searches en bezoek van congressen (al dan niet door NVH georganiseerd) vind ik het leuk om 's avonds op de bank door de inhoudsopgave van o.a. het tijdschrift Nature te scrollen en dan ook artikelen te lezen die soms helemaal niet over mijn vakgebied gaan, of juist de wetenschap in zijn algemeenheid betreffen. Daar trof ik deze week een alarmerend artikel dat me aan het denken zette (U. Ben-David et al. Nature 560, 325–330; 2018). De auteurs hadden uit 27 labs “dezelfde” cellijn gekregen om exact hetzelfde experiment mee te doen en dat experiment was niet eens nieuw. Tot nu toe klinkt het als een recept om absoluut nooit-nimmer-niet mee in Nature te komen, maar dat bleek toch anders te liggen.

Het artikel gaat feitelijk over de brede vragen “wanneer is iets waar, en wanneer ook nog (klinisch) relevant?” Getrainde wetenschappers hebben geleerd dat een bevinding pas “waar” is als deze meermaals, onafhankelijk bevestigd is. Één enkele publicatie, zelfs al staat deze in een tijdschrift met strenge peer-review, krijgt hooguit tijdelijk het vertrouwen tot het tegendeel bewezen is en pas in de loop van de tijd gaan we er op bouwen. Een gebrek aan reproduceerbaarheid/repliceerbaarheid kan het vertrouwen in wetenschap ondermijnen en de indruk geven dat er geld is weggegooid aan onzinnig onderzoek. Er is wat discussie over de betekenis van deze 2

begrippen. Voor het gemak bedoel ik met repliceerbaarheid dat andere onderzoekers, in een andere studie, met andere methoden, hetzelfde mechanisme/proces/ziekte bekijken en tot dezelfde conclusie komen, terwijl reproduceerbaarheid inhoudt dat getracht wordt de omstandigheden van de eerste studie zo nauwgezet mogelijk te volgen en dan op hetzelfde resultaat uitkomt. Er zijn allerlei factoren die reproduceerbaarheid in zijn algemeenheid verminderen. De methode-sectie van een publicatie kan bijvoorbeeld te summier zijn. Dat is de reden dat steeds meer bladen op gestandaardiseerde wijze toetsen of alle benodigde informatie aanwezig is in de methodesectie. Ik juich dit sterk toe, ook al is het soms best veel werk. Maar nu staat deze week in Nature dat exact hetzelfde experiment (gevoeligheid van de cellen voor een specifieke anti-kanker stof) in ogenschijnlijk dezelfde cellijn (MCF7) binnen één laboratorium totaal andere resultaten gaf; tenminste 75% van de stoffen (er werden in totaal 321 stoffen getest) die sommige van de 27 MCF7 lijnen deed stoppen met groeien had geen enkel effect in andere MCF7 lijnen. Misschien belangrijk om te melden dat veel van deze stoffen hun nut binnen de oncologie bij patiënten allang bewezen hebben, dus “relevant” was nauwelijks een issue als je naar deze stoffen kijkt met een klinische interesse. Nu zou je kunnen stellen dat ook binnen een patiëntenpopulatie het vaak zo is dat elk individu anders reageert op een behandeling, dus misschien is variatie in cellijnen wel een beter model voor mensen dan dat we alle omstandigheden exact gelijk houden. Mogelijk kunnen we wat leren m.b.t. betrokken mechanismen in deze variatie. Ondanks mijn positieve aard zie ik het nu nog meer als een probleem dan als een mogelijkheid, omdat het voor onderzoekers toch vrij belangrijk is als je bevindingen van anderen zelf ook terugziet en daar op verder kunt bouwen en niet alles in je eigen omgeving opnieuw hoeft te toetsen. Nu u deze data kent; wat zou u doen als u volgende week als editor bij Nature zou gaan werken? Of bij een bedrijf dat nieuwe geneesmiddelen ontwikkelt en u een suggestie moet doen voor een nieuwe researchlijn? En wat moeten we samen als gemeenschap van leveronderzoekers gaan doen om te zorgen dat investeringen in onderzoek blijven “renderen” of op zijn minst draagvlak blijven houden bij publiek en politiek? Komen er replicatie-eisen in de guide for authors bij Nature/Lancet/NEJM? Ik heb geen antwoorden, maar wel 2 suggesties. Ten eerste moeten we m.i. minder waarde toekennen aan het aantal artikelen dat iemand publiceert. Ik verwacht dat we op termijn steeds meer waardering zullen krijgen voor onderzoekers met

Lees verder op pagina 4.

Vervolg voorwoord.

voornamelijk publicaties met bevindingen die de toets der tijds doorstaan, een parameter die vooralsnog moeilijk te vangen is in beoordelingen van wetenschappelijke output. Ten tweede lijkt het me goed als we zo vroeg mogelijk in een project kritieke bevindingen laten toetsen in een (bevend) ander lab, liefst met wat variatie in materialen, apparatuur en uitvoerenden. Presentatie van data op congressen van de NVH kan dit mogelijk stimuleren. We zijn tenslotte goed getraind in samenwerken in Nederland, en kunnen de vragen van de editors maar beter vóór zijn.

Tot slot: we hopen u allen te zien tijdens de komende DDD in oktober a.s., waar tevens het 105-jarig bestaan van de NVGE gevierd wordt. Het schema van het tweedaagse programma vindt u op de middenpagina's terug. De NVH activiteiten, inclusief ledenvergadering vinden plaats op donderdag 4 oktober. Binnenkort hopen wij u tevens te informeren over de DLR die naar verwachting in februari a.s. zal plaatsvinden.

Vriendelijke groeten,
Stan van de Graaf

nieuws

www.mdl-congressen.nl binnenkort online

In de afgelopen periode is in een samenwerkingsverband van NVH, NVGE en NVMDL gewerkt aan een nieuwe congresportal als toegang voor alle congresactiviteiten die door de verenigingen georganiseerd worden, t.w. de Digestive Disease Days in voor- en najaar; voor de NVMDL alle opleidingsactiviteiten voor aios MDL alsmede het kwaliteitsymposium in het Koninklijk Instituut voor de Tropen. Voor de NVH zijn dit de Dutch Liver Week in juni en de Dutch Liver Retreat in februari. En voor de NVGE nog specifiek de casuïstische



conferenties in Utrecht. Als naam is gekozen voor **www.mdl-congressen.nl**. Het doel is verdere samenwerking tussen de drie verenigingen, één gezicht naar buiten bij het inschrijven van congressen op MDL-gebied en uiteraard verdere professionalisering en gebruikersgemak voor de leden. Binnen de portal is weer een doorlink mogelijkheid naar de eigen verenigingswebsite en andersom. Wij hopen dat alle leden snel de weg naar deze nieuwe portal weten te vinden. Uw feedback is zeer welkom via congres@nvh.nl

De 1-daagse NVH echocursus: essentiële basistraining voor MDL-artsen

Dit jaar beleefden we de 10^e editie van de Dutch Liver Week, en dus ook van de basiscursus abdominale echografie. Het zwaartepunt ligt bij de lever waarbij het streven is om in een enkele dag de principes van abdominale echografie te leren waarna de MDL-arts al of niet i.o. in staat is om de lever te bekijken inclusief de galwegen, galblaas, grote bloedvaten, milt en nieren.

Dinsdag 19 juni 2018: De dag begint traditie getrouw met een gedegen theoretische inleiding door professor Michael Gebel, uit Hannover. Hij bespreekt de anatomie en de voornaamste

pathologie welke een hepatoloog kan tegenkomen. Ook de fysica inclusief artefacten komt uitgebreid aan bod, want een echografist moet zich realiseren dat er heel wat wordt gezien wat er eigenlijk niet is. Bovendien moet je beseffen wat ultra-geluidsgolven zijn. Het geleerde wordt direct in de praktijk gebracht. De 'normale' anatomie wordt in kleine groepjes bestudeerd met hulp van gezonde vrijwilligers (medisch studenten). Het juist coördineren van de echo-probe en het correct opmeten van de milt blijkt bij aanvang geen sinecure. Maar al doende leert men: door intensief te oefenen en goed naar

je collega's te kijken. Vanzelfsprekend onder begeleiding van de altijd enthousiaste tutores met zeer ruime ervaring en afkomstig uit België, Duitsland en Nederland; dit jaar ook uit Tsjechië, nu Pavel Taimr een jaar geleden weer naar Praag is teruggegaan. Na de 'gezonde vrijwilligers' volgen de simulatoren: plastic buiken gekoppeld aan een computer. De nieuwste versie van de firma Schallware uit Berlijn, voelt aan als een 'echte' echo, met als nog enige verschillen dat de poppen niet ademen en dat je geen gel nodig hebt. Collega's die al bijna klaar zijn met de opleiding zien soms voor het

eerst een cirrotische lever, met ascites, splenomegalie of hepatocellulair carcinoom. De meeste deelnemers zien voor het eerst zeldzaamheden als Rendu Osler Weber, neuro-endocriene tumoren echinococcen-cysten. Velen willen na het diner nog even door-echo'en, en maken het klokje rond; van 9.00 tot 20.00 uur als de medewerkers van het congrescentrum toch echt naar huis willen.

Wat gebeurt er the day after? De meerderheid pakt gewoon weer een scoop; echografie is binnen de MDL behalve in Rotterdam, Amsterdam en Nijmegen nog geen vast onderdeel van de Endoscopie-afdeling. Een goede echografist word je immers na een langdurige training en met een goed echoapparaat. Laat de laatste nu toch op elke endoscopie-afdeling aanwezig zijn!? Waarschijnlijk willen velen wel,

maar komt het er (nog) niet van. Aan het einde van dit jaar zou dat kunnen veranderen: een Amerikaanse startup firma komt met een prachtige handheld welke je kunt aansluiten op de iPhone. Het apparaatje is compleet uitgerust. Hiermee kun je aan het bed of op de poli de voornaamste problemen zichtbaar maken, wat enorm zal helpen met het maken en uitwerken van de DD, nog voordat je een echo, CT of MRI hebt aangevraagd. En dat voor straks minder dan 2000 dollar ... Zorg dus dat je de echo-beginselen onder de knie hebt als MDL-arts, zeker als hepatologie je zwaartepunt is. Straks heb je immers een stethoscoop in de ene en een echoapparaat in de andere zak. (zie ook: <https://www.butterflynetwork.com/>).

Rob de knegt, organisatie echocursus 2018

Interessante bijeenkomsten:

7 en 8 september 2018

Abdominal Sonography, EASL Clinical School (inmiddels volgeboekt)

Ca. 3 t/m 7 juni 2019

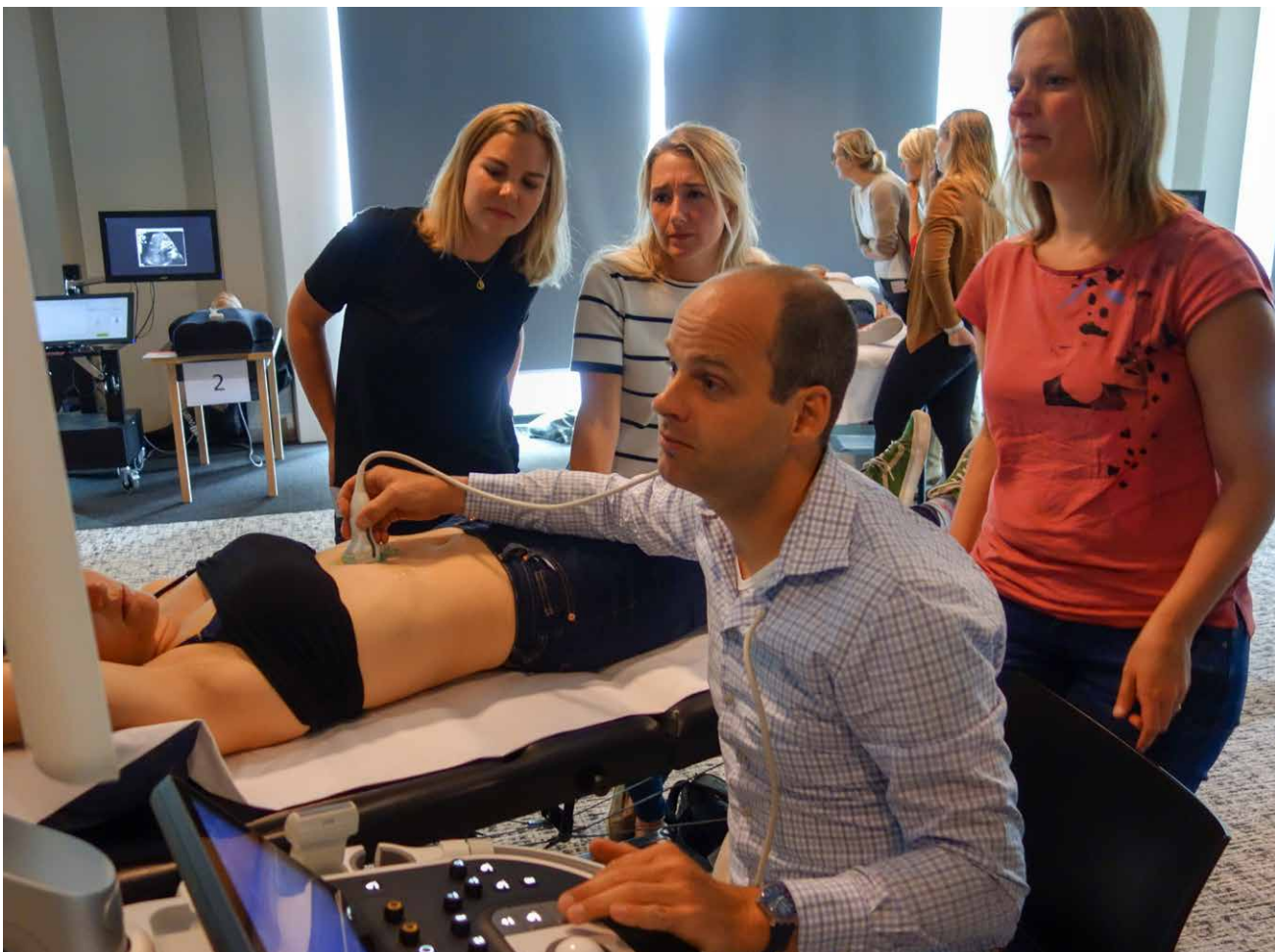
67. Woche der Praktische Medizin: Sonographie, Langeoog, Duitsland (www.aekn.de)

18 juni 2019

Echo-cursus tijdens 11^e Dutch Liver Week, Amsterdam

2019

International Hepatology Ultrasound Course, Royal Free Hospital, London (contact emma@bmus.org)



Oefenen op gezonde vrijwilligers onder leiding van echodocent dr. Bart Takkenberg.

Dr. André Boonstra

Werkzaam als Associate Professor aan het Erasmus Medisch Centrum

DOOR: JOANNE VERHEIJ EN RONIT SHIRI-SVERDLOV

A portrait of Dr. André Boonstra, a middle-aged man with short brown hair, wearing a light blue button-down shirt and dark trousers. He is standing in a modern, brightly lit indoor space, possibly a hospital or research facility, with a blurred background showing architectural elements and other people. The text 'Multidisciplinair onderzoek, extreem belangrijk' is overlaid on the right side of the image in a bold, blue font.

**Multidisciplinair
onderzoek,
extreem belangrijk**

Kun je iets vertellen over je voorgeschiedenis? Wie ben je?

Ik heb medische biologie gestudeerd aan de Rijksuniversiteit Groningen; dat is alweer een tijdje geleden, in 1993. Na mijn studie heb ik een tijd door Azië gereisd, en daarna mijn vervangende dienstplicht gedaan. Deze dienstplicht heb ik bij het RIVM gedaan, waar ik immunologisch onderzoek deed met platvissen. Het doel van dit onderzoek was om te bestuderen of deze vissen gebruikt konden worden in immunotoxicologische studies, vanwege het feit dat zij virusinfecties opliepen in verontreinigd water. Dit was heel leuk onderzoek waardoor ik gemotiveerd raakte om verder te gaan in de immunologie: vrij snel daarna ben ik gestart met promotieonderzoek bij de afdeling immunologie, hier in Rotterdam. Het betrof onderzoek naar UV-licht op de huid, dus totaal niet gelieerd aan de lever. Ik ben 2 jaren naar Amerika gegaan (San Francisco): eerst tijdens mijn PhD-traject en daarna als post-doc. Ik heb me hier vooral gericht op zeer basaal immunologisch onderzoek naar regulatoire T-cellen en naar plasmacytoïde dendritische cellen.

De vervolgstap was een verblijf van 6 jaar in Londen, waar ik onderzoek heb gedaan naar tuberculose, ook weer immunologisch gericht. In Londen heb ik een geweldige periode gehad. Het is een fantastische stad, maar het was niet eenvoudig om eigen onderzoeksgroep op te starten. Ik was niet actief op zoek, maar op dat moment zocht Harry Janssen mensen in Rotterdam. Via de immunologen hier in Rotterdam had hij mijn naam gekregen, en hij belde mij om te vragen of ik interesse had om terug te komen naar Rotterdam.

Wat hebben de jaren in het buitenland jou gebracht?

Een paar hele mooie artikelen! In het lab in San Francisco hebben wij als eerste de plasmacytoïde dendritische cellen geïdentificeerd, in zowel de muis

als de mens. Dit is een cel die grote hoeveelheden interferon-alfa kan produceren, en dus een belangrijke rol speelt bij virus infecties. In het lab in Londen heb ik tuberculose modellen opgezet: vanwege de infectie-risico's een lastig klusje, en ook een complex model. We infecteerden muizen via de 'aerosol'-route en behandelden de geïnfecteerde muizen met Toll-receptor-agonisten en antilichamen tegen cytokinen. Het doel van deze studies was allereerst om de ziekte beter te begrijpen, en verder om te zien of behandeling met deze middelen de bacterie-load in de longen vermindert. Er zijn mooie papers uitgekomen en het is daar nog steeds een mooie onderzoekslijn.

Het voorstel van Harry en het onderwerp virale hepatitis kwamen op het juiste moment (2006). Ik wilde verder met het infectie-onderzoek, maar hierin wilde ik meer de nadruk leggen op het humane onderzoek. Deze keuze was ten dele pragmatisch, omdat het in Nederland moeilijk is om funding te krijgen voor proefdier onderzoek.

Harry heeft me de vrijheid gegeven om mijn weg te vinden. In de beginfase richtte ik me vooral op HCV-onderzoek; Andrea Woltman hield zich toentertijd bezig met het HBV-onderzoek. De eerste studies waren samen met Rob de Knecht en mijn eerste promovendus, Mark Claassen. We onderzochten in HCV patiënten de effecten van peg-interferon op immuuncellen in de lever met dunne-naald aspiraatiobioten, waarbij we met name naar regulatoire T cellen keken. Deze aspiraatiobioten van de lever verzamelen we nog steeds veelvuldig voor verschillende projecten (nu met name door een van de arts-onderzoekers, Lauke Boeijen), en deze leveren een schat aan informatie op: de virussen repliceren niet in het bloed, maar in de lever, dus daar ligt de focus van de meeste onderzoeken die we doen.

Hoe kijk je terug op deze 12 Rotterdamse jaren?

Ik denk dat we in de afgelopen jaren een goed draaiende onderzoekslijn opgezet hebben. In totaal hebben 9 promovendi hun titel behaald, en bestaat mijn team nu uit 3 steengoede analisten, 4 promovendi, en 2 senior onderzoekers. Een belangrijk deel van het huidige onderzoek is op het gebied van HBV en HEV; op gebied van HCV ben ik tegenwoordig minder actief tegenwoordig. De interactie met de kliniek is voor mijn onderzoek zeer belangrijk, en met name in uitstekende samenwerking met Rob de Knecht hebben we een aantal 'ancillary' studies uitgevoerd als onderdeel van phase II studies met nieuwe experimentele mediatie. We bekeken dan de effecten van deze medicatie op het immuunsysteem in zowel bloed als ook in de lever van patiënten. Zeer interessant en belangrijk onderzoek, want kennis over mechanismen kan ons aanknopingspunten geven waarom bepaalde nieuwe therapieën niet of slechts beperkt werken. De meest verbazingwekkende bevinding vind ik nog steeds dat zelfs als een HCV patiënt al 4 jaren het virus heeft geklaard na therapie, dat de samenstelling van immuuncellen in de lever nog steeds verstoord is ten opzichte van een gezonde lever. Dat verbaast mij nog altijd!

Hebben jullie inmiddels al beter grip op dit fenomeen of blijft dit nog steeds moeilijk te duiden?

Nee, we kunnen dat nog steeds niet goed duiden, maar we proberen hier meer onderzoek naar te doen door patiënten in follow-up te houden. Bij HBV patiënten hebben we hier ook naar gekeken, maar de effecten van succesvolle behandeling met NUC op de lever lijken minder groot te zijn dan het geval is bij succesvolle behandeling van HCV patiënten.

Lees verder op pagina 8.

Terug naar je carrière..

Tot ongeveer 6 jaren geleden werd de meest energie binnen het basale virale hepatitis naar HCV en niet naar HBV. Dat is nu – door de komst van de nieuwe HCV medicatie- zeker veranderd. Ook de focus van mijn groep is op een gegeven moment gaan verschuiven richting de HBV. We proberen met onze onderzoekslijn de verschillende klinische fasen van HBV beter te begrijpen. Voor de kliniek is de indeling in klinische fasen zeer bruikbaar, maar de reden van de variabele HBV DNA en ALT spiegels in chronische patiënten zijn slecht begrepen.

Ligt het aan het virus of aan het immuunsysteem? De laatste 10 jaar proberen we van alle poli-patiënten materiaal te verzamelen. Van dat materiaal hebben we, na strakke selectie, groepjes patiënten geselecteerd, die perfect in de verschillende fasen van HBV passen. Op deze patiëntengroepen hebben we de hele ‘toolbox’ losgelaten: metabolomics, transcriptomics, micro-array, immunologie, virologie etc. Hierbij is gebleken dat B-cellen en natural killer cellen mogelijk een belangrijke rol spelen bij de overgang van de verschillende fasen: dit was nog niet eerder onderzocht. Alhoewel in de HBV diagnostiek antilichamen tegen HBsAg, HBcAg en HBeAg bepaald worden, is er immunologisch gezien weinig begrip van de rol van de B-cellen in HBV. Een mooie uitdaging om hun rol in HBV verder te onderzoeken! De technologische mogelijkheden binnen het translationele onderzoek zijn de laatste jaren enorm toegenomen. Daar proberen we als groep het maximale uit te halen, en hierin worden we enorm geholpen door Jun Hou: zij is verantwoordelijk voor de analyse van alle genexpressie profielen en big data die wij genereren door RNA sequencing en microarrays. Dit is ook een belangrijke onderzoekslijn waarin we op zoek zijn naar nieuwe vroege biomarkers voor de ontwikkeling van fibrose en HCC tegen gevolge van de virale hepatitis. Wij zetten hier vol op in. Dit gaat zeker nog veel opleveren!

Biografie:

- 1988-1993 Medische biologie, Rijksuniversiteit Groningen
- 1995-1996 Junior onderzoeker. RIVM, Bilthoven. Project: ‘Immunotoxicological study on flounder *Platichthys flesus*’
- 1996-2000 Promovendus. Afdeling Immunologie, Erasmus MC. Project: ‘T helper cell subset development and skin-derived cytokines induced by ultraviolet irradiation’
- 2000-2001 Post-doctoral fellow. DNAX Research Institute, Palo Alto, USA. Project: ‘Dendritic cell subsets and their role in modulating Th cell responses’
- 2002-2006 Investigator scientist. National Institute for Medical Research (Mill Hill), Londen. Project: ‘Immunity to Mycobacterium tuberculosis’
- 2016-present Universitair hoofddocent. Afdeling MDL, Erasmus MC. Research line: ‘Immunology and genomics of chronic hepatitis viruses’

Key publications:

- Debes JD, van Tilborg M, Groothuismink ZMA, Hansen BE, Schulze zur Wiesch J, von Felden J, de Knecht RJ, Boonstra A. Serum immune signatures associated with HCC development in DAA-treated HCV patients. *Gastroenterology*. 2018. Feb; 154(3):515-517.
- Boeijen LL, Montanari NR, de Groen RA, van Oord GW, van der Heide M, de Knecht RJ, Boonstra A. Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are more activated in chronic hepatitis B, but not depleted in blood: reversal by antiviral therapy. *J Inf Dis*. 2017. 216(8):969-976.
- Van de Garde M, Pas SD, van Oord GW, Gama L, Choi Y, de Man RA, Boonstra A, Vanwolleghem T. Interferon-alpha treatment rapidly clears Hepatitis E virus infection in humanized mice. *Scientific Reports*. 2017. 7(1):8267.
- Spaan M, Claassen MA, Hou J, Janssen HLA, de Knecht RJ, Boonstra A. The intrahepatic T-cell compartment does not normalize years after therapy-induced hepatitis C virus eradication. *J Inf Dis*. 2015. 212(3): 386-390.
- Vanwolleghem T, Hou J, van Oord G, Andeweg AC, Osterhaus ADME, Pas SD, Janssen HLA, Boonstra A. Re-evaluation of HBV clinical phases by system biology identifies unappreciated roles for the innate immune response and B cells. *Hepatology*. 2015. 62(1): 87-100.

Hoe heb je je funding kunnen borgen in de afgelopen jaren?

Naast een aantal grants vanuit ZonMW en de overheid, heb ik mijn financiering kunnen halen bij de industrie. Ancillary studies en ‘investigator-initiated’ studies waarin meer mechanistische vraagstellingen bestudeerd worden, hebben zeker de interesse van de farma. Verder is het, denk ik, belangrijk om deel uit te maken van internationale consortia. Naast alternatieve funding mogelijkheden, is ook de uitwisseling van materialen en expertise belangrijk

om het veld vooruit te helpen. Wij hebben nu uitgebreide samenwerkingen met onder andere landen in Azië, Afrika en Zuid-Amerika.

Hoe is in de afgelopen jaren de verhouding geweest tussen diermodellen en humaan onderzoek?

In de afgelopen jaren hebben we steeds diermodellen en humaan onderzoek gecombineerd, waarbij het onderzoek met de diermodellen met name door Thomas Vanwolleghem aangestuurd wordt. We werken nu met twee muis-

modellen voor chronische infecties: een immuundeficiënte en immuuncompetente muis, en dat zijn beide hele goede modellen om de vertaalslag naar de mens te maken. In het immuuncompetente model infecteren we muizen met het LCMV virus, een infectie die veel karakteristieke kenmerken heeft die ook gezien worden in patiënten met virale hepatitis. We dit model gebruikt om de effecten van verschillende immuunmodulatoren, zoals Toll-like receptor agonisten, op de lever te onderzoeken. Momenteel testen we nieuwe checkpoint inhibitors in dit model. Verder hebben we op een immuundeficiënt diermodel lopen waarin in de lever de hepatocyten van de muis gedeeltelijk vervangen worden door humane hepatocyten, waardoor we kunnen infecteren met HBV of HEV. Je kunt hierdoor goed onderzoek bijvoorbeeld verschillen tussen virus varianten en genotypen, en ook naar de effectiviteit van antivirale middelen.

Op welke wijze kunnen deze modellen belangrijk zijn voor de patiënt?

In dit model hebben we de gevoeligheid voor interferon-alfa bekeken, en we bestuderen momenteel de gevoeligheid voor andere type interferonen, zoals interferon-lambda. Verder kunnen we de verschillen onderzoeken tussen het genotype 1 en 3 van hepatitis E. Klinisch is HEV genotype 1 een groot probleem in India, met name in zwangere vrouwen, maar we hebben geen idee of dat door het virus zelf of door immuunsysteem komt.

Door de verschillende genotypen HEV in deze muizen in te spuiten, kunnen we de verschillen beter onderzoeken en hopen we antwoorden te krijgen op deze vragen.

Waar ben je meest trots op?

Ik denk dat we een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan het beter begrijpen van de immunologie van virale hepatitis, met name van de processen

die in de lever spelen. Het onderzoek met behulp van 'fine-needle' aspiraats biopsen, wat toch wel iets heel Rotterdam is, hebben ons hierbij in de afgelopen jaren erg geholpen! Er is nog veel dat we niet begrijpen, maar virale hepatitis, en dan met name HBV, is een heel actief onderzoeksveld: ik verwacht zeker dat er in de komende jaren belangrijke doorbraken komen.

Wat is voor jou het belang van multidisciplinair onderzoek?

Dat is voor mij extreem belangrijk! Met alle onderzoek, die ik doe, probeer ik de translationele vertaalslag te maken. Ik werk veel met de klinici: Rob de Knecht, Rob de Man, Herold Metselaar, en anderen. Hierdoor kunnen we ook de onderzoeksvragen veel scherper definiëren. Alle vraagstellingen die we onderzoeken, zijn relevant voor de patiënt: óf om de ziekte beter te begrijpen, óf om behandelingen nader uit te zoeken.

nieuws

Inschrijven Digestive Disease Days oktober a.s.

Veel NVH-leden hebben zich al ingeschreven voor de DDD op **4 en 5 oktober** a.s.

Het programma is online te vinden via www.nvge.nl.

U ontving op 8 augustus nogmaals een gepersonaliseerde link om u te kunnen registreren.

Het congres zal een feestelijk karakter hebben vanwege het 105-jarig bestaan van de NVGE, waarvoor ook alle NVH-leden van harte worden uitgenodigd.

Het is raadzaam per ommegeende in te schrijven, omdat u anders wellicht moet uitwijken naar een hotel in de omgeving.



Programma donderdag 4 oktober 2018

Donderdag	Brabantzaal	Auditorium	Baroniezaal	Parkzaal
08.30 - 09.30	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie
09.30 - 11.30		NVGIC symposium 1	NVH symposium: Benigne en maligne leverlaesies ALV NVH	IBD symposium
11.30 - 12.00	Ledenvergadering NVGE	Geen programma i.v.m. ledenvergadering NVGE	Geen programma i.v.m. ledenvergadering NVGE	Geen programma i.v.m. ledenvergadering NVGE
12.00 - 13.00	Lunch in expositiehal	Lunch in expositiehal	Lunch in expositiehal	Lunch in expositiehal
13.00 - 15.00	Richtlijnenbijeenkomst NVMDL	NVGIC symposium 2	Abstractsessie Sectie Inflammatoire Darmziekten	Abstractsessie Nederlandse Vereniging voor Gastrointestinale Chirurgie
15.00 - 15.30	Theepauze	Theepauze	Theepauze	Theepauze
15.30 - 17.00	Symposium Erfelijke Gastrointestinale tumoren	NVGIC symposium 3	Abstractsessie Nederlandse Vereniging voor Hepatologie	Abstractsessie Nederlandse Vereniging voor Gastrointestinale Chirurgie
17.00 - 17.40	UEG voordracht, gevolgd door President Select			
17.40 - 18.15	Uitreiking NVGE-subsidies en prijzen			
18.15 - 19.30	Borrel in de Expositiehal			
19.30 - 22.00	Lustrumdiner in de Benelux zaal, i.v.m. 105-jarig bestaan			
22.00 - 01.00	Lustrumfeest in de Brabantzaal			

Programma donderdag 4 oktober 2018

Donderdag	Zaal 80	Zaal 81	Zaal 58
10.00 - 11.00	Meet the expert Bariatric	Meet the expert Diverticulose	Career event NVMDL i.o.: "In vuur en vlam of opgebrand?" Als bevoegenheid een valkuil wordt <i>Aanvang 09.00 uur</i>
13.00 - 14.00	Meet the expert Bariatric	Meet the expert Diverticulose	Ontvangst seniorenprogramma met lunch <i>Aanvang 12.00 uur</i>
14.00 - 17.00			Seniorenprogramma

Programma vrijdag 5 oktober 2018

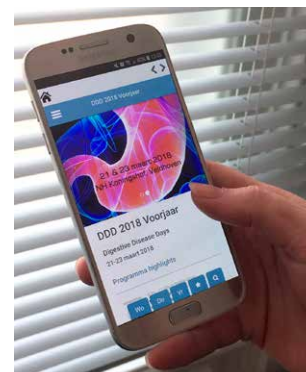
Vrijdag	Brabantzaal	Auditorium	Baroniezaal	Parkzaal
08.30 - 09.30	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie
09.30 - 11.00	Programma V&VN MDL algemeen	Videosessie Sectie Gastrointestinale Endoscopie	Symposium Benigne levertumoren - evolutie van diagnostiek en behandeling	Abstractsessie Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie
11.00 - 11.30	Koffiepauze expo	Koffiepauze expo	Koffiepauze expo	Koffiepauze expo
11.30 - 13.00	Programma V&VN Endoscopie	Symposium Diagnostiek en behandeling van zwangere patiënten met een MDL-aandoening	Programma V&VN Lever	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Endoscopie
13.00 - 14.00	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
14.00 - 16.00	Programma V&VN Endoscopie	Symposium Clinical management of constipation	Programma V&VN Inflammatoire darmziekten	

Programma vrijdag 5 oktober 2018

Vrijdag	Zaal 80	Zaal 81	Zaal 63-64
09.30 - 11.00	Symposium NESPEN incl. abstracts	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Oncologie	
11.30 - 13.00			Programma V&VN MDL Chirurgie/oncologie
13.00 - 14.00	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
14.00 - 15.00	Meet the expert Management van ernstige colitis 2019		Programma V&VN Verpleegkundig endoscopisten

SYMPOSIUM

U vindt het volledige programma op www.nvge.nl. Zodra de congres app online gaat ontvangt u hierover bericht.



Een man uit Eritrea met cholestatische leverenzymafwijkingen

Een 29-jarige patiënt werd via de huisarts verwezen naar de polikliniek Interne Geneeskunde in het Maastad Ziekenhuis in Rotterdam, in verband met leverenzymstoornissen. Deze waren geprikt in verband met icterus van de handpalmen, zonder verdere klachten.

S. de Graaff, MSc, anios interne geneeskunde

Dr. J. Verheij, patholoog

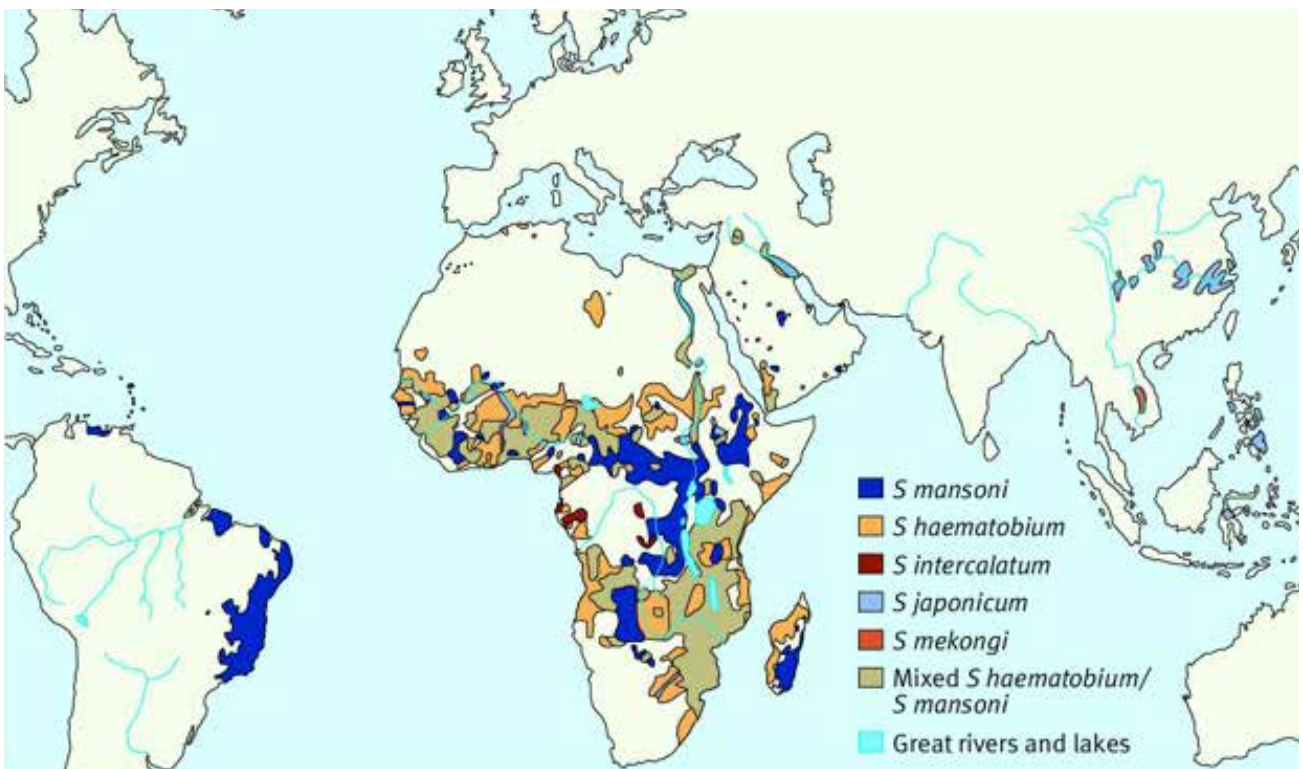
Dr. A.H.E. Roukens, internist-infectioloog

Dr. R.B. Takkenberg, MDL-arts

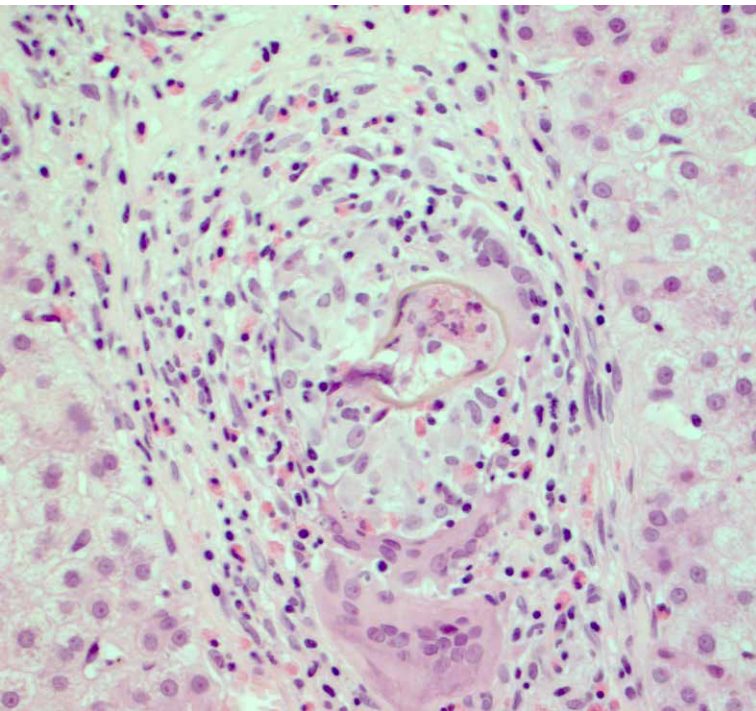
Patiënt komt uit Eritrea en is sinds 4 jaar woonachtig in Nederland. De voorgeschiedenis is blanco. Op de polikliniek werd een niet acuut zieke man gezien en bij het lichamelijk onderzoek waren er geen vergrote lymfeklieren of tekenen van splenomegalie. Het laboratorium onderzoek werd herhaald, deze toonde een milde microcytaire anemie (hemoglobine 8.1 mmol/L en MCV 79 fL) met een trombocytopenie van $94 \times 10^9/L$ en een milde verhoogde bezinking (22mm/uur) met een normaal aantal leukocyten. Er bleek sprake van een afwijkende differentiatie met $0.57 \times 10^9/L$ eosinofiele granulocyten absoluut [referentie 0.00- $0.50 \times 10^9/L$]. En thans bekende verhoogde leverenzym (GGT

442 U/L, Alkalisch Fosfatase 261 U/L, ALAT 81 U/L en ASAT 58 U/L). Virale screening toonde een doorgemaakte hepatitis B en E virusinfectie en geen aanwijzing voor hepatitis A of C, HIV of tuberculose. Antistoffen voor mitochondriën, LKM (liver kidney microsomal) en gladspierweefsel waren negatief. De antinucleaire antistoffen (ANA patroon) waren dubieus positief.

Op de echo abdomen werd een homogene lever gezien zonder focale leverlaesies met een normale hepatopetale flow in de vena portae. Er was geen sprake van splenomegalie. Normaal aspect van nieren galblaas, galwegen, blaas en prostaat en geen sprake van lymfadenopathie. Een X-thorax lieten geen afwijkingen zien, evenals het urinesediment. Besloten werd een leverbiopsie te verrichten. Het histologisch onderzoek toonde leverweefsel met een verstoorde architectuur met sclerotische portale velden en in een venetak ook een opvallende aanwezigheid van infiltraat met



Figuur 1. Gebieden waar de verschillende soorten Schistosoma wormen endemisch zijn. Alleen de *S. mansoni* en *S. japonicum* veroorzaken complicaties in de lever.



Figuur 2. In het midden (in vena porta takje) schistosomiasis, omgeven door eosinofiele granulocyten en reuscellen.

reuscelvorming en een parasitaire structuur, zeer suggestief voor schistosomiasis infectie (*figuur 2*). Hierbij werd ook in andere portale velden, evenals de sinusoidale ruimten, bruin pigment passend bij hemozoin pigment gevonden. De bindweefselkleuringen toonden hierbij een discrete component van periportale fibrose, maar geen langer bestaande fibrose. De ijzer- en koperkleuring waren negatief. Op geleide van deze histopathologische bevindingen werd serologisch onderzoek ingezet op *Schistosoma* IgG tegen ei en IgM tegen worm. Beiden waren positief, waarop de schistosoma infectie werd bevestigd.

In het kader van de trombopenie, bij verdenking op non-cirrotische portale hypertensie op basis van een mogelijke hepatolienale schistosomiasis infectie, werd een gastroscopie verricht ter evaluatie van varices. Deze toonde kleine oesofagusvarices (graad II volgens Paquet classificatie; <5mm volgens Baveno guidelines), zonder red wale signs.

Schistosoma of *Bilharzia* is een veelvoorkomende intravasculaire infectie met de platworm *Schistosoma*. Er zijn 5 soorten, maar alleen de eieren van de *S. mansoni* en *S. japonicum* veroorzaken levercomplicaties, doordat ze de kleinste levervenen emboliseren en aldaar een granulomateuze ontsteking veroorzaken. *S. mansoni* komt vooral voor in sub-Sahara Afrika, Brazilië, delen van Venezuela en het Caribisch gebied. *S. japonicum* komt vooral voor in China, de Filipijnen en kleine delen van Indonesië (*figuur 1*) (1). Om een *Schistosoma* infectie op te lopen moet er huidcontact zijn geweest

met besmet water, waar een bepaalde slak als tussengastheer optreedt, zodat kleine larven (cercariën) in het water terecht kunnen komen. Bekende infectiebronnen zijn Lake Victoria, Lake Malawi, de Poyang en Dongting meren in China en de Mekong rivier in Laos. Een infectie uit zich in de eerste dagen na expositie als een dermatitis, doordat de cercariën de huid binnendringen (1). Daarnaast kan spraken zijn van algehele malaise klachten als koorts, vermoeidheid, koorts en buikpijn (syndroom van Katayama). Hematurie (*S. haematobium*) en eosinofilie kan ook voorkomen, echter het klinische beeld verloopt ook vaak asymptomatisch (1, 3).

Middels immunofluorescentie microscopie of door ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assa) kunnen er specifieke antilichamen worden aangetoond in het serum (2). Na 5-8 weken treedt seroconversie op.

Tijdens de chronische fase kunnen microscopisch eieren in feces en/of urine worden gedetecteerd en zijn de klachten voornamelijk het gevolg van de complicaties van de granulomateuze ontstekingsreactie tegen de *Schistosoma* eieren. Bij een patiënt met cholestatische leverenzymafwijkingen of onverklaarde tekenen van portale hypertensie, die afkomstig is uit sub-Sahara Afrika, Brazilië, altijd schistosoma diagnostiek ingezet te worden.

De behandeling bestaat uit Praziquantel per os, 40 mg/kg eenmalig welke na 4 weken herhaald dient te worden. Corticosteroiden kunnen worden toegevoegd afhankelijk van het klinische beeld (1, 2).

Concluderend betrof het een chronische intestinale schistosomiasis met verdenking op portale hypertensie vanwege de trombopenie en de varices die gezien zijn bij gastroscopie. Er was echter slechts geringe periportale fibrose in het leverbiopt zichtbaar. Zijn schistosoma infectie werd reeds behandeld met Praziquantel. Na drie maanden normaliseerde zijn leverwaarden en bloedbeeld.

Bibliografie

1. Gray DJ, Ross AG, Li YS, McManus DP. Diagnosis and management of schistosomiasis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d2651.
2. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. LCI-richtlijn Schistosomiasis, <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/schistosomiasis>.
3. Weerakoon KG, Gobert GN, Cai P, McManus DP. Advances in the Diagnosis of Human Schistosomiasis. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28(4):939-67.

Samenvatting EASL clinical practice guideline

“Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis”

Levercirrose wordt gekenmerkt door een ‘gecompenseerde’ fase, waarin symptomen niet op de voorgrond staan en cirrose vaak langdurig onopgemerkt aanwezig is. Door een geleidelijke toename van portale hypertensie en achteruitgang van leverfunctie ontstaan uiteindelijk de bekende klinische uitingen van cirrose zoals ascites, hepatische encefalopathie en gastro-intestinale bloedingen. Deze overgang van de asymptomatische naar de symptomatische fase wordt ‘decompensatie’ genoemd en is bepalend voor de prognose. De diagnostiek en behandeling van patiënten met gedecompenseerde levercirrose is opgenomen in een recent gepubliceerde richtlijn van de EASL¹. Het betreft de eerste EASL richtlijn toegespitst op het volledige spectrum aan complicaties van gedecompenseerde cirrose. Het is daarmee geen herziene versie van de EASL richtlijn uit 2010 over de behandeling van ascites, spontane bacteriële peritonitis en het hepatorenaal syndroom.

Ascites

Met een incidentie van 5%-10% per jaar is het ontstaan van ascites de meest voorkomende oorzaak van decompensatie in patiënten met cirrose. De behandeling van ascites bestaat uit een combinatie van diuretica en matig zoutbeperkt dieet. Graad III ascites wordt behandeld met een ontlastende paracentese met infusie van albumine (8 g per liter ascites). Patiënten met refractaire ascites kunnen in aanmerking voor plaatsing van een transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS). Sinds de introductie van de PTFE-gecoverde klein diameter (8 mm) TIPS is de incidentie van

post-TIPS encefalopathie gedaald van maximaal 50% naar ~20%. Een survival benefit van TIPS plaatsing in patiënten met refractaire ascites is overigens nooit aangetoond. Contra-indicaties voor een TIPS zijn doorgemaakte episodes van een hepatisch encefalopathie, een MELD score >15, en cardiopulmonale comorbiditeit. Levertransplantatie moet overwogen worden bij graad 2-3 ascites, aangezien dit geassocieerd is met een slechtere overleving. Er is nog onvoldoende bewijs voorhanden om het gebruik van een Alfapump te ondersteunen.

Hyponatriëmie

Het ontstaan van een hyponatriëmie (<130 mmol/L) in patiënten met cirrose is geassocieerd met morbiditeit en mortaliteit. Er wordt onderscheid gemaakt tussen een hypervolemische en een hypovolemische hyponatriëmie. Het merendeel van de gevallen betreft een hypervolemische hyponatriëmie gekenmerkt door ascites en oedeem. Een hypervolemische hyponatriëmie wordt behandeld met een vochtbeper-

king van 1 liter per 24 h. Het gebruik van hypertoon zout is zeer zelden geïndiceerd. Een hypovolemische hyponatriëmie is het gevolg van een langdurig negatieve natriumbalans, meestal gerelateerd aan diuretica gebruik. Behandeling van een hypovolemische hyponatriëmie is behandeling van de onderliggende oorzaak en volume expansie met isotoon zout.

Gastrointestinale bloedingen

In patiënten met gedecompenseerde cirrose is het risico om varices te ontwikkelen 7-8% per jaar. Het wordt daarom aanbevolen om bij alle pati-

ënten met cirrose die decompenseren een gastroscopie uit te voeren indien varices niet eerder zijn vastgesteld. Indien decompensatie persisteert dient

een gastroscopie jaarlijks te worden herhaald. De aanbeveling van de Baveno VI richtlijn² dat bij patiënten met een lever stiffness <20 kPa en trombocytengetal >150,000 een gastroscopie veilig vermeden kan worden, is niet in de EASL richtlijn opgenomen. Patiënten met 'hoog risico varices' bij gastroscopie (zie definitie) komen in aanmerking voor primaire profylaxe met niet-selectieve beta blockers (NSBBs). In gedecompenseerde patiënten is onvoldoende bewijs om het gebruik van carvedilol te ondersteunen. De afgelopen jaren is er controverse ontstaan over de veiligheid van het gebruik van NSBB bij gevorderde levercirrose. In de richtlijn wordt aanbevolen bij intercurrente aandoeningen zoals een bloeding, sepsis, spontane bacteriële peritonitis of acute kidney injury (AKI) NSBBs tijdelijk te staken. De behandeling van een oesofagusvaricesbloeding

is grotendeels ongewijzigd en bestaat uit een combinatie van vasoactieve medicatie (terlipressine, octreotide of somatostatine), antibioticaprofylaxe en endoscopische bandligatie met erythromycine vooraf. Het transfusiebeleid is restrictief. Rescue therapie in het geval van een persisterende bloeding of een niet te controleren hernieuwde bloeding bestaat uit TIPS plaatsing. Recente literatuur suggereert dat het routinematig plaatsen van een TIPS direct na de initiële endoscopische behandeling een overlevingsvoordeel geeft in hoog risico patiënten (Child-Pugh C (<14)). De primaire behandeling van bloedverlies op basis van een portaal-hypertensieve gastropathie is een combinatie van NSBBs met ijzersuppletie of bloedtransfusies. In geval van persisterend bloedverlies kan een TIPS overwogen worden. Maagvarices worden in ongeveer 20% van

patiënten met cirrose gezien. Primaire bloedingsprofylaxe bestaat uit NSBBs. Een bloeding uit maagvarices wordt behandeld zoals een oesofagusvarices bloeding. Histoacryl heeft de voorkeur om endoscopisch hemostase te bereiken. Gezien de slechte prognose en hoge kans op een hernieuwde bloeding dient bij een bloeding uit maagvarices laagdrempelig een TIPS overwogen te worden. Alternatief kan zijn een ballon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) door de interventieradioloog als er sprake is van grote fundusvarices en grote gastro/splenorenale collateralen.

Hoog-risico varices: *kleine varices met red wale marks, kleine varices in patiënten met Child-Pugh C cirrose, of grote varices onafhankelijk van de Child-Pugh classificatie.*

Spontane bacteriële peritonitis (SBP)

De richtlijn voor het diagnosticeren en behandelen van een SBP is grotendeels ongewijzigd. Een SBP dient in afwachting van kweken direct met intraveneuze antibiotica en iv. albumine te worden behandeld. De therapierespons wordt beoordeeld met een controlepunctie 48 uur later. Indien multiflora wordt gekweekt of een persisterende SBP onder antibiotische behandeling wordt gezien, dient een secundaire bacteriële peritonitis uitgesloten te worden. Zowel een SBP met een negatieve

asciteskweek (60%) als bacterascites met tekenen van systemische infectie worden behandeld volgens het SBP protocol. Gezien de gunstige resistentiepatronen in Nederland ten opzichte van andere Europese landen dient een SBP te worden behandeld volgens lokale protocollen. Nieuw is de uitbreiding van de indicatie voor primaire SBP profylaxe met norfloxacin (zie definitie). De indicatie voor secundaire profylaxe is ongewijzigd. Het gebruik van rifaximine als SBP profylaxe wordt

afgeraden. Hoewel de literatuur niet eenduidig is, lijkt protonpompremmer (PPI) gebruik een risicofactor voor het ontwikkelen van een SBP. PPI gebruik in patiënten met cirrose en ascites dient daarom indien mogelijk vermeden te worden.

Primaire SBP profylaxe: *Child-Pugh score >9, bilirubine >51 µM, totaal eiwit in ascites <15 g/L met daarbij óf nierfunctiestoornissen óf een hyponatriëmie.*

Nierfunctiestoornissen

De classificatie van nierfunctiestoornissen is in de nieuwe richtlijn herzien (zie definitie). Er wordt onderscheid gemaakt tussen *chronic kidney disease* (CKD), *acute kidney disease* (AKD) en *acute kidney injury* (AKI). In de klinische praktijk wordt AKI het vaakst gezien. Voor het stageren van AKI mag de laagste gemeten kreatinine waarden in de afgelopen drie maanden worden

gebruikt als uitgangswaarde. Er wordt onderscheid gemaakt in stadium 1A (kreatinine <133 µM) en stadium 1B (kreatinine >133 µM) omdat hier een duidelijk verschil is in prognose. De behandeling van AKI bestaat uit het stoppen van diuretica, β-blockers en nefrotoxische medicatie met daarnaast rehydratie met kristalloïden op geleide van de klinische presentatie. Indien

er geen duidelijke oorzaak voor AKI wordt gevonden en er sprake is van AKI stadium >1A dient te worden gestart met volume expansie met albumine 1 gram/ kg lichaamsgewicht met een maximum van 100 g per dag. Indien geen therapierespons wordt gezien na 48 h (zie definitie), voldoet een patiënt

Lees verder op pagina 16.

Vervolg van pagina 15.

aan de diagnostische criteria voor een hepatorenaal syndroom (HRS), nu HRS-AKI genoemd. De behandeling van HRS-AKI is bestaat uit onveranderd uit een combinatie van albumine en terlipressine. Continue intraveneuze terlipressine toediening heeft een stabielere bloeddrukverlagend effect op de v.portae, zelfs bij lagere doseringen dan die gebruikt werden bij toediening in bolussen. Indien het kreatinine na twee dagen minder dan 25% is gedaald ten opzichte van de maximale waarde dient de terlipressine stapsgewijs worden verhoogd. In patiënten die wel aan de diagnostische criteria van een HRS voldoen, maar niet aan de AKI criteria wordt gesproken van non-AKI-HRS (HRS-NAKI). De termen HRS type-I en type-II zijn daarmee verlaten. De behandeling is gelijk aan die van HRS-AKI.

Definities:

CKD: eGFR <60 mL/min gedurende >3 maanden.

AKD: eGFR <60 mL/min gedurende <3 maanden óf >35% daling in eGFR gedurende <3 maanden, of creatinine stijging >50% gedurende <3 maanden.

AKI: Stijging in serum creatinine >50% binnen 7 dagen of creatinine stijging >26.5 µM binnen 2 dagen.

AKI stage:

Stage 1: Serum kreatinine >26.5 µM of 1.5-2.0x verhoogd ten opzichte van baseline.

Stage 2: Serum kreatinine 2.0-3.0x verhoogd ten opzichte van baseline.

Stage 3: Serum kreatinine >3.0x verhoogd ten opzichte van baseline of serum kreatinine >353.6 µM.

Therapierespons:

Partieel: daling in AKI stage, daling kreatinine tot >26.5 µM boven de uitgangswaarde.

Volledig: daling kreatinine tot <26.5 µM boven de uitgangswaarde.

Acuut op chronisch leverfalen

Nieuw in de richtlijn is de definitie van acuut-op-chronisch leverfalen (ACLF), hetgeen wordt gezien in ongeveer 30% van opgenomen patiënten met cirrose. ACLF onderscheidt zich van gedecompenseerde cirrose door de aanwezigheid van

(multi)orgaanfalen en is geassocieerd met 50% kans op mortaliteit. Het risico op ACLF is gerelateerd aan de ernst van het onderliggend leverlijden. Er zijn grofweg drie meest frequente uitlokkende factoren voor ACLF: hepatotoxische schade zoals overmatig alcoholgebruik of drug-induced liver injury, een inflammatoir of infectieus event, of hemodynamische ontregeling. Echter, in een significant deel van de patiënten is er geen duidelijke uitlokkende factor aanwezig. De diagnose en gradering van ACLF is gebaseerd op het falen van een of meerdere orgaansystemen, waarbij extra nadruk is gelegd op nierfunctiestoornissen en encefalopathie. Het ACLF stadium worden bepaald middels de CLIF-C ACLF score³ en is direct gerelateerd aan mortaliteit. Er is behoudens het behandelen van een luxerende factor geen specifieke behandeling voor ACLF voorhanden. Er is onvoldoende bewijs voor het gebruik van bijvoorbeeld albumine dialyse (MARS). Gezien de hoge mortaliteit dienen patiënten met ACLF zonder contraïndicaties voor transplantatie tijdig naar een levertransplantatiecentrum te worden verwezen.



Cardio-pulmonale complicaties van cirrose

Ook de aanbevelingen voor de diagnostiek en behandeling van cardiopulmonale complicaties van cirrose zijn opgenomen in de richtlijn. In patiënten met onverklaarde dyspnoe en hypoxemie dient het hepatopulmonaal syndroom (HPS) te worden overwogen (zie definitie). HPS wordt veroorzaakt door intrapulmonale vasodilatatie, hetgeen zorgt voor een ventilatie-perfusie mismatch gekenmerkt door afname van dyspnoe in liggende positie (platypneu) en een toename

van hypoxemie in staande positie (*orthodeoxie*). De diagnose HPS wordt vervolgens door middel van contrast echocardiografie gesteld. Behoudens zuurstoftherapie ter ondersteuning is een levertransplantatie de enige behandeling voor HPS. Indien een patiënt met cirrose zich presenteert met dyspnoe d'effort en tekenen van rechts-decompensatie dient porto-pulmonale hypertensie (PPH) te worden overwogen. PPH ontstaat waarschijnlijk door pulmonale arteriële vasoconstrictie veroorzaakt door een verstoorde balans tussen vasoconstrictoren en vasodilatoren. De diagnose wordt gesteld middels doppler-echocardiografie en rechts-katheterisatie. Bij een gebrek aan literatuur is de farmacologische behandeling van PPH gelijk aan die van primaire arteriële pulmonale hypertensie. In tegenstelling tot het HPS is ernstige PPH een absolute contra-indicatie voor levertransplantatie. Patiënten met een minder ernstige vorm van PPH kunnen juist in aanmerking komen voor exceptie MELD punten.

HPS: $PaO_2 < 80 \text{ mmHg} + P[A-a]O_2 > 15-20 \text{ mmHg}$

Rowan van Golen (aios MDL)
Minneke Coenraad (MDL-arts)
Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Referenties

1. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
2. Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 743–752.
3. <https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>

Dutch Liver Retreat February 7-8, Spier

The Netherlands Association for the Study of the Liver is very happy to announce the 9th Dutch Liver Retreat (DLR), a 2-day meeting for all basic scientists with a special interest in the liver.

The Goals

1. Network; meet and interact your fellow Liver scientists working at Dutch Institutes.
2. Participate in interactive sessions.
3. Initiate novel projects.

The Means

1. PhDs/post-docs present their research ideas and latest (unpublished) data in oral presentation and pitches.
2. PhDs/post-docs chair sessions.
3. Scientific small group discussions PIs, PhDs/post-docs.
4. An informal meeting in a relaxed isolated setting.

All liver scientists will receive this mailing and it may be passed to any other researchers with an hepatological interest. The DLR scientific program aims to cover all aspects of basic liver research performed in The Netherlands. PhD students interesting in contributing to the organization are invited to contact the NASL secretarial office.

We look forward to meet you again at an exciting DLR.

Sandra van de Wiel
(PhD student member of organizing committee)
Ronit Shiri-Sverdlow
Sven van IJendoorn
Stan van de Graaf



Dutch Liver Retreat
February 7-8, Spier



In deze rubriek vindt u de samenvattingen van artikelen die recent door NVH leden zijn gepubliceerd en subsidies en prijzen die aan NVH-leden zijn toegekend.

Voor de artikelen geldt dat 1) de eerste dan wel laatste auteur lid is van de Nederlandse vereniging voor Hepatologie, 2) er een duidelijke link is met een hepatologisch onderwerp, en 3) de impact factor van het journal ≥ 4 . Samenvattingen zijn maximaal 100 woorden. Indieners van artikelen dingen mee naar de NVH young hepatologist award!

Sven van IJzendoorn

Serum Level of Antibodies Against Hepatitis B Core Protein Is Associated With Clinical Relapse After Discontinuation of Nucleos(t)ide Analogue Therapy

Heng Chi^{1*}, Zhandong Li^{2*}, Bettina E. Hansen^{1,3}, Tao Yu², Xiaoyong Zhang², Jian Sun², Jinlin Hou², Harry L.A. Janssen^{1,3**}, Jie Peng^{2**}

*Shared first authorship. **Shared senior authorship.

1. Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands
2. Department of Infectious Diseases, Guangdong Provincial Key Laboratory of Viral Hepatitis Research, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China
3. Toronto Centre of Liver Disease, University Health Network, Toronto General Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Levels of antibodies against the hepatitis B virus (HBV) core protein (anti-HBc) have been associated with response to antiviral treatment in patients with chronic HBV infection. We measured the anti-HBc level in a prospective study of 100 chronic HBV patients who discontinued NA. We demonstrated that high level of anti-HBc at the end of treatment was associated with a reduced risk of relapse. At year 4, 21% of patients with anti-HBc levels ≥ 1000 IU/mL developed a clinical relapse compared to 85% of patients with levels P

Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis

Clin Translat Gastroenterol 2018; 9: 165 (2 July 2018). ISSN 2155-384X (online)

Martine A.M.C. Baven-Pronk^{1,2*}, Maaïke Biewenga^{1*}, Joanne J. van Silfhout^{1*}, Aad P. van den Berg³, Henk R. van Buuren⁴, Bart J. Verwer⁵, Carin M.J. van Nieuwkerk⁵, Gerd Bouma⁵, Bart van Hoek¹. (*These authors contributed equally).

Departments of Gastroenterology and Hepatology, ¹LUMC, Leiden; ²Green Heart Hospital, Gouda; ³UMCG, Groningen; ⁴Erasmus UMC, Rotterdam; ⁵VUMC, Amsterdam, The Netherlands.

Influence of age on diagnosis at presentation, remission and outcome of AIH were investigated unbiasedly in 359 AIH-1 patients. At diagnosis 30% had cirrhosis independent of age. With age 30-60 ALAT was higher, >60 less acute onset, less jaundice and more concurrent autoimmunity, >45 more diabetes, >60 more loss of remission, <30 more decompensated cirrhosis. 80.2% reached remission, 18.7% incomplete remission, 1.1% (aged 50-65) was treatment-refractory. Age was not a predictor of remission, cirrhosis was. 10% progressed to cirrhosis in 10 years unrelated to age. With increasing age at diagnosis survival free of liver-related death or liver transplantation decreased.

Progress and challenges of selective Farnesoid X receptor modulation.

Pharmacol Ther. 2018 Jun 20. pii: S0163-7258(18)30111-6. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.009. Review

Massafra V, Pellicciari R, Gioiello A, van Mil SWC.

Bile acids have been recognized as signaling molecules regulating energy metabolism pathways via, amongst others, the farnesoid X receptor (FXR). Upon bile acid activation, FXR controls expression of genes involved in bile acid, lipid,



BIJSLUITER

glucose and amino acid metabolism. FXR activation has also been shown to limit the inflammatory response. This central role in metabolism and inflammation makes FXR an attractive drug target for several diseases, such as obesity, metabolic syndrome, non-alcoholic steatohepatitis, cholestasis and chronic inflammatory diseases of the liver and intestine. However, most of the currently available compounds impact on all discovered FXR-mediated functions and may have, on top of beneficial effects, undesired biological actions. Here, we review the rationale for the design of selective bile acid receptor modulators (SBARMs) comprising dissociation between metabolic and inflammatory signaling, gene-selective and tissue-specific targeting.

Anatomy of rodent and human livers: What are the differences?

Biochim Biophys Acta. 2018 May 26. pii: S0925-4439(18)30189-3. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.05.019. [Epub ahead of print] Review. PMID: 29842921

Kruepunga N, Hakvoort TBM, Hikspoors JPJM, Köhler SE, Lamers WH.

Mammalian liver size obeys the allometric scaling law, predicting similarities rather than differences between rodent and human livers. In agreement, presence or absence of lobation or a gallbladder represent relatively small, quantitative differences. The lobular concept describes the microarchitecture of mammalian livers best, with differences in connective-tissue development in portal tracts as biggest difference. Larger mammals have larger lobules, but increased liver size is mainly accomplished by an increased number of lobules. However, the increasing role of the hepatic artery in lobular perfusion of larger species appears the predominant difference between small and large livers, because it affects interventions like liver transplantations and calculations of liver function.

Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome.

Am J Gastroenterol. 2018 Feb;113(2):254-264.

Harms MH, Lamers WJ, Thorburn D, Corpechot C, Invernizzi P, Janssen HLA, Battezzati PM, Nevens F, Lindor KD, Floreani A, Ponsioen CY, Mayo MJ, Dalekos GN, Bruns T, Parés A, Mason AL, Verhelst X, Kowdley KV, Goet JC, Hirschfield GM, Hansen BE, van Buuren HR.

This study included 3224 patients with PBC, all treated long-term with UDCA, who were followed during a median period of 8.1 years. We found that 85% remained free of major non-neoplastic, cirrhosis associated complications. Biochemical non-response to UDCA and APRI score were independent risk factors for complications. Prognosis once these complications occurred was poor but improved over the past decades.

GLOBAL PBC Study Group. Milder disease stage in patients with primary biliary cholangitis over a 44-year period: A changing natural history.

Hepatology. 2018 May;67(5):1920-1930

Murillo Perez CF, Goet JC, Lamers WJ, Gulamhusein A, van Buuren HR, Ponsioen CY, Carbone M, Mason A, Corpechot C, Invernizzi P, Mayo MJ, Battezzati PM, Floreani A, Pares A, Nevens F, Kowdley KV, Bruns T, Dalekos GN, Thorburn D, Hirschfield G, LaRusso NF, Lindor KD, Zachou K, Poupon R, Trivedi PJ, Verhelst X, Janssen HLA, Hansen BE;

We studied an international cohort of 4805 PBC patients over a 44-year period, and found that the severity of the disease at presentation decreased over time, while the age at diagnosis, the response rate to UDCA and transplant-free survival gradually increased. These trends may be explained by changes in diagnostic activity or in etiologic factors triggering the disease.

Subsidies

Informatie Gastrostart subsidie

Gastrostart verstrekt een startsubsidies met een maximum bedrag van € 10.000,-. Deze subsidie is uitsluitend bedoeld voor beginnend en innoverend onderzoek op gastroenterologisch-hepatologisch gebied en alleen ten behoeve van leden (projectleider of hoofdaanvrager) van de NVGE of NVH. Aanvragers wordt gevraagd om specifiek behalve het innoverende karakter van het project, ook het risicodragende aspect (redenen waarom het onderzoek niet kansrijk is bij andere subsidiegevers) te becommentariëren.

De subsidie is bedoeld om onderzoekers in de gelegenheid te stellen voorbereidend onderzoek te verrichten, c.q. technieken operationeel te maken, op grond waarvan een goed onderbouwd subsidieverzoek bij de MLDS of een andere subsidiegever, kan worden ingediend. Er kan geen subsidie worden aangevraagd als deze wordt aangewend om salariskosten te financieren. Het is niet zinvol een aanvraag in te dienen indien het startelement niet aanwezig is.

In principe worden er geen subsidies toegekend voor het verrichten van onderzoek of volgen van stages in buitenland. Uitzonderingen kunnen mogelijk zijn indien het zwaartepunt van het onderzoek in Nederland ligt. Beoordeling geschiedt door de Gastrostart-commissie. Indien nodig worden externe deskundigen geraadpleegd. De aanvrager is verplicht binnen een jaar na toekenning van een eventuele subsidie schriftelijk verslag aan de Gastrostart-commissie uit te brengen over het resultaat c.q. het verloop van het onderzoek.

Projecten kunnen worden ingediend voor 1 januari, 15 mei en 1 september.

Lees verder op pagina 21.

ADVERTENTIE

Vervolg van pagina 19.

Het **aanvraagformulier** voor Gastrostart subsidie september-ronde kunt u downloaden via www.hepatologie.org. De aanvraag dient digitaal (incl. digitale handtekening) te worden ingezonden naar gastrostart@nvge.nl.

Inlichtingen:

Commissie Gastrostart
Mevr. M.J. van Gijtenbeek
Postbus 657, 2003 RR Haarlem
telefoon (023) 551 3016
E-mail: gastrostart@nvge.nl

Subsidie oproep

Programma Translationeel Onderzoek 2 – Netwerksubsidies ZonM

Om de vertaalslag te maken van veelbelovend fundamenteel wetenschappelijke resultaten naar toepassing in de praktijk is translationeel onderzoek nodig.

Belangrijke onderdelen daarvan zijn onderzoek naar effectiviteit van nieuwe diagnostiek of preventiestrategieën,

onderzoek naar de veiligheid van nieuwe behandelingen en uiteindelijk het uittesten van nieuwe behandelingen of interventies op kleine groepen mensen.

Omdat er in dit proces aan hoge (veiligheids)eisen voldaan moet worden, is translationeel onderzoek tijdrovend, arbeidsintensief en duur.

Doel van het programma:

Het programma Translationeel onderzoek heeft als doel de overgang van preklinisch naar vroeg-klinisch onderzoek in de mens te versnellen, zodat kennis uit wetenschappelijk onderzoek eerder leidt tot concrete verbeteringen voor patiënten en verlaging van de ziektekosten.

Onderwerpen die binnen dit programma vallen:

Reisbeurs

- Workshop/symposium
- Communicatie voucher
- Participatie voucher

Alle informatie kunt u vinden via www.zonmw.nl

Deadline voor indiening: 31 augustus 2018, 14.00 uur

proefschriften

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT A.C. DEN DULK

'Biliary Strictures after Liver Transplantation, Risk Factors, Diagnosis, Treatment and Outcome'

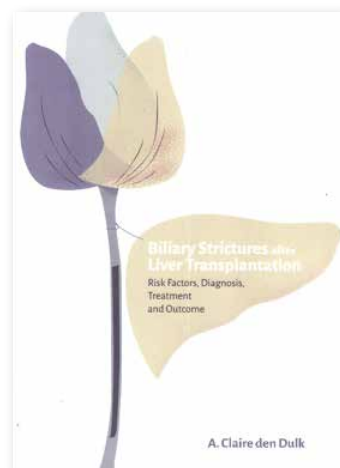
Promotiedatum: 13 juni 2018
Universiteit Leiden

Promotoren:

Prof. dr. B van Hoek
Prof. dr. ir. H.W. Verspaget

Het ontstaan van galwegstricturen na levertransplantatie is een veelvoorkomende en moeilijk te behandelen complicatie, die kan leiden tot recidiverende cholangitis en transplantaatfalen. Galwegstricturen kunnen, op basis van hun lokalisatie, ingedeeld worden in anastomotische galwegstricturen (AS) en niet-anastomotische galwegstricturen (NAS). Met name de ontwikkeling van NAS is een complex proces dat multifactorieel wordt bepaald. Al geruime tijd is bekend dat ischemie-reperfusieschade en immunologische proces-

sen geassocieerd zijn met het ontstaan van NAS. Het eerste deel van het proefschrift geeft een overzicht van de huidige inzichten over het ontstaan van NAS. Het blijkt dat de hoogte van het serum piek alanine-aminotransferase (ALT) na transplantatie, als marker voor de mate van ischemie-reperfusieschade, een goede voorspeller is voor het ontstaan van NAS na transplantatie van een lever afkomstig van een donor met een circulatiestilstand. De piek ALT zou daarom gebruikt kunnen tijdens de follow-up van transplantatiepatiënten. Ook werd de relatie van NAS met de vorming van donor-specifieke antilichamen onderzocht. Deze relatie werd niet gevonden, maar de aanwezigheid van donor-specifieke antilichamen bleek wel geassocieerd met een verminderde graft survival.



Het tweede deel van het proefschrift is gericht op niet-invasieve diagnostiek die gebruikt kan worden om galwegstricturen op te sporen. Zo wordt een

Lees verder op pagina 19.

BIJSLUITERS

Vervolg van pagina 17.

gevalideerd scoringsstelsel beschreven waarbij het mogelijk is met een MRCP betrouwbaar galwegstricturen aan te tonen of uit te sluiten. Daarnaast werd onderzocht of patiënten met NAS (met of zonder cholestase) een verhoogde leverelasticiteit hebben, die gemeten kan worden met transiente elastografie. Uit dit onderzoek bleek dat patiënten met NAS en cholestase een

verhoogde elasticiteitsmeting hebben ten opzichte van patiënten met NAS maar zonder cholestase, of patiënten zonder NAS. Hoewel cholestase een verhoogde elasticiteitswaarde kan geven, zou dit ook kunnen wijzen op de aanwezigheid van leverfibrose in patiënten met NAS.

In het derde deel wordt beschreven hoe de behandeling van galwegstricturen verloopt. Anastomotische galwegstric-

turen bleken in 60.5% van de gevallen succesvol endoscopisch behandeld te kunnen worden. NAS is meer therapieresistent en blijkt slechts in 34.6% endoscopisch te behandelen. Een aanzienlijk deel van de patiënten heeft uiteindelijk een retransplantatie nodig. Tenslotte werd een studie uitgevoerd die onderzoekt hoe de kwaliteit van leven is van patiënten met galwegstricturen.

proefschriften

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT G. ZHOU

'Regulation of intra-tumoral T cell immunity in liver cancer'

Promotiedatum: 4 juli 2018
Erasmus Medical Center

Promotoren:
Prof. dr. M.J. Bruno

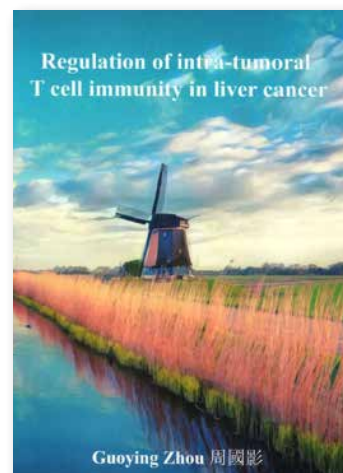
Liver cancer represents the second most common cause of cancer-related mortality worldwide. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most prevalent primary liver cancer, cholangiocarcinoma (CCA) second. Liver metastasis of colorectal cancer (LM-CRC) is the most frequent secondary liver cancer and a leading cause of death from CRC. The current therapeutic options for all three types of liver cancer are very limited. Hence, there is a pressing need for novel and effective treatments.

In this thesis we investigate some of the immune suppressive mechanisms in the tumor microenvironment of liver cancers with the goal of identifying new and potentially promising immunotherapeutic targets to overcome intra-tumoral immune inhibition and enhance anti-tumor reactivity of tumor-infiltrating T cells in patients with liver cancer. We study how to reduce the immunosuppressive capacity of pro-tumor regulatory T cells, and how to activate

anti-tumor functions of effector T cells in HCC, CCA and LM-CRC by manipulating co-inhibitory and co-stimulatory pathways. For this purpose, we used leukocytes isolated from resected liver tumors, tumor-free liver tissues and peripheral blood collected from patients who underwent liver tumor resection, and performed flow cytometry analyses and in vitro immune cell culture assays. The ultimate aim of these studies is to provide new immunotherapeutic approaches to treat patients with primary liver cancer or CRC liver metastasis.

Part I focuses on two types of pro-tumor T cells, immunosuppressive conventional regulatory T cells and type 1 regulatory T cells. We have studied how to abrogate the immune suppression exerted by these cells in the tumor microenvironment.

Part II focuses on two types of anti-tu-



mor T cells, CD8+ cytotoxic T cells and CD4+ T helper cells. We have studied how to invigorate effector functions of tumor-infiltrating T cells by targeting co-inhibitory and co-stimulatory immune checkpoint pathways.

Proefschriftenservice

Het is voor leden van de vereniging mogelijk om via het secretariaat recente proefschriften aan te vragen. Aan toekomstige promovendi wordt verzocht om een exemplaar van hun proefschrift toe te zenden aan het secretariaat onder vermelding van correspondentieadres, zodat aanvragen doorgestuurd kunnen worden naar de promovendus.

ADVERTENTIE