NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

LEVER

NVH
NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 44 NR. 3
AUGUSTUS 2020

Ode aan een pionier van het multidisciplinaire levertransplantatie programma

Redactie en bestuur 3 In memoriam Chris Gips 4 DDD online 9 en 29 september 5
Ingezonden Post-TIPS HE 6 Uitgelicht Perihilair CCA 8 Hands-on les in hepatoscopie 11
Casus 13-14 Van eigen bodem 17 Proefschriften 21

2020-2021

congresagenda

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

- **25 - 28 AUGUSTUS**

EASL Londen
The ***Digital*** International Liver Congress
Locatie: ExCel, London, United Kingdom
https://easl.eu/event/the-international-liver-congress-2020/

- **9 SEPTEMBER**

Digital Digestive Disease Days
State of the art lectures via livestream, aanvang 17.00 uur.
Geaccrediteerde webinars van de NVGE secties op 29 september beschikbaar.
Inschrijven via:
www.mdl-congressen.nl

- **29 SEPTEMBER**

Digital Digestive Disease Days,
Vanaf 12.00 uur gedurende de rest van de dag.
Geaccrediteerde webinars waaronder
- NASH: pillen of het mes erin?
- Webinar Acuut Leverfalen
Inschrijven en programma:
www.mdl-congressen.nl

- **10 - 14 OKTOBER**

28e UEG week, ***Digital***
Website: https://www.ueg.eu/week/past-future/ueg-week-2020/

- **28 OKTOBER**

NVMDL Cursorisch onderwijs – wederom via ***live stream!***
Onderwerp: IBD
Inschrijven via:
www.mdl-congressen.nl

- **13 - 16 NOVEMBER**

The Liver Meeting ***Digital***
Experience (TLMdX)
Nadere informatie:
https://www.aasld.org/event/liver-meeting-digital-experience

- **4-5 FEBRUARI 2021**

Dutch Liver Retraite (DLR) - 2021
Vanwege Covid-19 is het nog onduidelijk of deze meeting door kan gaan, voor updates zie: https://www.hepatologie.org/congresagenda)
Locatie: Van Der Valk Hotel Spier.

- **17 - 18 MAART 2021**

Digestive Disease Days voorjaar,
(cursorisch onderwijs op 16 maart)
Locatie onder voorbehoud: NH Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE
Tel.: 023 - 551 3016
E-mail: congres@nvge.nl

- **10 - 11 JUNI 2021**

European Fatty Liver Congress
Locatie: Brussel, België
http://EFlc2020.org

- **15-18 JUNI 2021**

Dutch Liver Week NVH
Echocursus op dinsdag 15 juni
Cursus klinische hepatologie van 16-18 juni
Locatie: Double Tree by Hilton, Amsterdam
Inlichtingen: congres@nvh.nl

COLOFON

Nieuwsbrief van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.
Verschijnt vier maal per jaar.
De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie is opgericht op 30 september 1977.

Redactie:
Dr. L.C. Baak, hoofdredacteur
Dr. R.B. Takkenberg
Dr. R. Maan
Dr. A.J.A. van de Sluis
Prof. dr. R.S. Sverdlov
Drs. D.C. Trampert
M.J. van Gijtenbeek, secretariaat

Redactie adres:
Redactie Nieuwsbrief NVH
Postbus 657
2003 RR Haarlem
Tel.: 023-5513016
Fax: 023-5513087

Bestuur:
Dr. A. Boonstra, secretaris
Dr. M.C. Burgmans
Prof. dr. J.P.H. Drenth, voorzitter
Dr. J.I. Erdmann
Dr. E.M.M. Kuiper
Dr. A.J.P. van der Meer
Prof. dr. H.J. Metselaar, penningmeester
Dr. A.J.A. van de Sluis
Prof. dr. R.S. Sverdlov

Lidmaatschap:
Aanmelden bij de secretaris:
Dr. A. Boonstra
Postbus 657
2003 RR Haarlem
E-mail: ledenadministratie@nvh.nl

Omslagfoto: Prof. dr. Chris Gips. Fotocredits: Maag Lever Darm Stichting

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.

GILEAD
NORGINE

VAN DE REDACTIE

'In between'

Ondanks, of juist dankzij, de vakantie is de LEVER deze keer extra dik. Velen voelden zich geïnspireerd om iets te schrijven, want we gingen toch niet (ver) op vakantie. Het past bij de ervaring die we in de grote steden hebben: ondanks de vakantie is het drukker dan ooit, niet met buitenlandse maar met binnenlandse toeristen en 'locals'. Alles en iedereen gaat door want het mag (nog). De SEH is druk, het beddenhuis ligt vol, maar niet met Corona. Het zijn vette tijden voor de horeca. In de tussentijd mag u genieten op terrasjes, lezend in ons lijfblad met verstrooiende casuïstiek en anderszins. Tot de tweede golf komt.

Bert Baak, hoofdredacteur LEVER

VAN DE VOORZITTER

Beste NVH-leden,

Een van de belangrijke taken van de NVH is om kennis over leverziekten te delen, binnen maar ook zeker buiten onze vereniging. Grote bijeenkomsten zijn niet mogelijk dus doen we het elektronisch en dat werkt! Een aantal voorbeelden.
In het kader van Wereld Hepatitisdag hebben Rob de Knegt, Marc van der Valk en José Willemse deelgenomen aan een webinar waarbij ze aan de tand werden gevoeld over de stand van zaken wat betreft eliminatie van hepatitis C in Nederland. Het gaat goed en we zijn goed op weg om dat doel, eliminatie, te halen. De video is via https://www.medtalks.nl/hcv in te zien.

De vraag is hoe u zich bijschoolt, nu het onderwijs in een gezellig zaaltje met leuke collega's even niet meer kan. De EASL houdt in augustus haar grote ILC 2020 (https://ilc-congress.eu/news/) volledig online. Een erg interessant programma met verschillende nascholingspaden rond virale hepatitis, toxische hepatitis, levertumoren en levercirrose. Het biedt ons een prachtige mogelijkheid om met het comfort van thuis dit internationale congres te volgen.

Als NVH laten we ons niet onbetuigd. Tijdens de Nederlandse Digestive Disease Days zijn er twee buitengewoon boeiende sessies. Ik vraag jullie aandacht voor het NASH-symposium met als titel "NASH: pillen of het mes erin". Het steeds groeiende probleem van NASH als oorzaak van leverziekte is ons nu wel zoetjesaan bekend. De vraag is wat nu? In een symposium dat door Edith Kuiper en Rob de Knegt is georganiseerd gaan we in op de klinische work-up van NASH-patiënten en met name wat er aan therapie mogelijkheden zijn. Nu er nog geen geneesmiddel voor NASH op de markt is, moeten we dan het mes laten prevaleren? Genoeg controverse.
Dan de richtlijn leverfalen, altijd een complex onderwerp. Herold Metselaar zal u gedurende 1 uur bijpraten over de nieuwe richtlijn Acuut Leverfalen. Dat werd ook hoog tijd want de vorige richtlijn was meer dan 10 jaar oud. De behandeling van acuut leverfalen begint bij de herkenning en daarom alleen al is het bekijken van de webinar de moeite waard.

Via een 'in memoriam' aandacht voor het recente overlijden van ons erelid Chris Gips. Zijn blijvende invloed op hepatologisch Nederland kan niet genoeg worden benadrukt. Verder aandacht voor het cholangiocarcinoom. Vaak wordt dit type kanker pas in een late fase opgemerkt. Veel van deze patiënten hebben een uitgebreid (en vaak moedeloos) traject erop zitten met vele scans, endoscopische ingrepen en bloedonderzoek. In gesprekken met deze patiënten, dikwijls nadat de diagnose is gesteld, vertellen ze vaak dat het traject waarbij van onderzoek naar onderzoek wordt geleefd erg zwaar is. Ik denk ook dat het onze taak is om deze patiënten mee te nemen en ze voor te lichten over de zoektocht die ze wacht als er ergens een 'plekje' in de galwegen is gevonden. Duidelijkheid over de verwachtingen en dat ook uitspreken helpt. Nooijen stelt in dit nummer van de LEVER voor om een multicenter gerandomiseerde trial uit te voeren waarin preoperatieve chemotherapie gevolgd door resectie wordt vergeleken met resectie zonder chemotherapie. Ik hoop dat we met dit onderzoek weer een stap dichterbij betere zorg voor onze patiënt kunnen komen.

Ik wens u veel leesplezier en een prachtige zomer toe.

in memoriam

Prof. dr. Chris Gips

FOTOCREDITS: MAAG LEVER DARM STICHTING

Prof. dr. Chris Gips (1932), emeritus-hoogleraar aan de Rijksuniversiteit Groningen, is 29 juli in Groningen overleden na een kortstondig ziekbed. Gedurende zijn leven heeft hij op vele manieren bijgedragen aan de verbetering van patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek. Zijn werk en vele verdiensten werden gekenmerkt door een hoge mate van visie en intelligentie en met zijn overlijden is een legende voor de hepatologie verloren gegaan.

Prof. dr. Chris Gips studeerde geneeskunde in Leiden en Kopenhagen en promoveerde in Groningen cum laude op het proefschrift 'Diagnostic Ammonia Tests'. Zijn specialisatie interne geneeskunde begon hij in Denemarken en werd voortgezet in Groningen, waar hij hoogleraar interne geneeskunde en hoofd van de afdeling leverziekten werd. Op dat moment waren er nog maar weinig leverspecialisten en was er weinig bekend over leverziekten en de behandeling ervan. Om daar iets aan te doen startte hij destijds een vroege vorm van evidence-based medicine en patiëntgebonden onderzoek. Na de komst van chirurg Prof. dr. Ruud Krom (later Mayo Clinic, Rochester MN) werd er gesproken over het starten van een levertransplantatie-programma, doch de overleving van de (buitenlandse) programma's was erg laag. Na bezoeken te hebben afgelegd aan onder andere de levertransplantatie-programma's van Prof. dr. Roger Williams en Sir Roy Calne (London en Cambridge, UK), en van Prof. dr. Thomas Starzl (Denver, CO, USA) zag Chris Gips toch mogelijkheden een levertransplantatieprogramma in Nederland te starten, doch had hij een ander systeem voor ogen om de overleving te verbeteren; team-based, multidisciplinair en de procedures uitvoerig onderzocht en vastgelegd in gedetailleerde protocollen. En zo geschiede. Samen met chirurg Ruud Krom startte hij in 1977 de voorbereiding voor het vijfde (en eerste multidisciplinaire) levertransplantatieprogamma ter wereld. In 1979 begonnen de eerste levertransplantaties met al snel 60% 1-jaars overleving tegen elders 20%[1-2]. Internationaal gezien leidde dit tot grote verbazing en bewondering en de verworven kennis werd wereldwijd uitgewisseld[3].

Bij het dagelijks werk zag Prof dr. Chris Gips participatie in wetenschappelijk onderzoek als een vereiste, om daarmee onder andere de zorg van de patiënt met eindstadium leverziekte en na transplantatie te verbeteren. Bij deze projecten werden ook medische studenten betrokken wat in 1987 uitmondde in de onderzoeksschool GISH-T (Gips International School of Hepatology and Tropical Medicine). Uiteindelijk hebben meer dan 150 medische studenten een buitenlandse stage onder zijn bezielende begeleiding mogen voltooien, in verschillende disciplines. Succesfactoren van de onderzoeksschool waren onder andere de vele persoonlijke contacten en vriendschappen van Chris Gips in binnen- en buitenland, en het enthousiasme en de laagdrempeligheid waarmee hij zijn school leidde. Mede door deze ervaringen zijn vele studenten verder gegaan in onderzoek wat heeft geleid tot promoties en publicaties over nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen. Na twintig jaren GISH-T nam Chris Gips in 2007 afscheid van de onderzoeksschool, waarna hij de Stichting Chris Gips Fonds voor wetenschappelijk talent in de geneeskunde oprichtte. Jaarlijks wordt door de stichting een prijs toegekend aan de meest getalenteerde master student geneeskunde, die zijn wetenschappelijke stage in het buitenland gelopen heeft. Prof. dr. Chris Gips was mede-oprichter van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH), de Maag Lever Darm Stichting (MLDS), en initiator van de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging (NLV). Hij legde de kiem voor nationale en internationale wetenschappelijke tijdschriften (Liver International, Hepatology and Journal of Hepatology -van de laatste was hij ook enige tijd redacteur-)[4], en is president geweest van de European Association for the Study of Liver Disease (EASL) waar hij vanaf de 2e meeting in 1969 bij betrokken was. Hij organiseerde de EASL-meeting in Groningen in 1986. Gezien zijn vele verdiensten binnen de hepatologie, onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg, heeft hij op onnavolgbare wijze de hepatologische zorg in Nederland (en buitenland) naar een hoger niveau getild. Wij zijn hem daar erg dankbaar voor.

Maureen M.J. Guichelaar, MDL-arts, Medisch Spectrum Twente, Enschede
Bart van Hoek, MDL-arts en internist, hoogleraar hepatologie en medisch hoofd levertransplantatie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Referenties:

1 Hoek B van. De beginjaren van levertransplantatie in Nederland en elders. Lever 2012;2:10-12
2 Guichelaar MMJ. Pioneers in levertransplantatie. Lever 2019;3:8-12
3 Gips C.H, Krom R.A.F. , eds: Progress in Liver Transplantation" 1985; 1-282. ISBN 0 89838 726 4
4 Chris H. Gips, Recollections of the Netherlands, In: EASL, Past and Present. Eds: Roger Williams et al., EASL 2010, Genève CH.

Digestive Disease Days:

Interactieve livestream op 9 september en keuze uit diverse webinars op 29 september!

Het online programma zal bestaan uit de volgende onderdelen:

- Livestream op **woensdag 9 september van 17.00 tot 18.30 uur (*aansluitend ALV NVGE*)**
- 10 webinars op **dinsdag 29 september vanaf 12.00** gedurende de rest van de dag/avond.

Livestream sessie 9 september 17.00 -18.30

Tytgat Lecture
Stamcellen 'Dr. Jekyll of Mr. Hyde'
Prof. dr. J.C. Clevers

Frieda den Hartog Jager Lecture
Elderly patients with hepatopancreatobiliary cancer - to operate or not?
Prof. dr. C.H.C. Dejong, chirurg, MUMC

President Select met abstractpresentaties:

- Feasibility of volatile organic compound in breath analysis in the follow-up of colorectal cancer
- Pneumatic dilation for persistent dysphagia after antireflux surgery, a multicenter randomized sham-controlled clinical trial
- Life stage associated environmental factors influence the development of inflammatory bowel disease: a large case-control study in The Netherlands

Registreren voor DDD Online betekent dat u zowel de livestream op 9 september, als alle webinars op 29 september kunt volgen en hieruit een vrije keuze kunt maken. Hiervoor geldt één inschrijvingsbedrag.
Leden ontvangen een korting op de inschrijving. De online activiteiten worden voor accreditatie aangeboden.

De webinars bieden een veelzijdig programma: niet alleen een NASH-symposium georganiseerd vanuit de NVH en een E-learning rond acuut leverfalen onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, maar ook een achttal andere webinars georganiseerd door secties van de NVGE. Het volledig te programma vindt u via **www.mdl-congressen.nl**. De hepatologische onderdelen vindt u hiernaast uitgelicht.

Webinars op 29 september vanaf 12.00 uur, gedurende de rest van de dag en avond.

Programma NASH: pillen of het mes erin
(georganiseerd door de NVH - duur: 75 minuten)

In Nederland hebben 5,7 miljoen mensen overgewicht, waarvan 1,4 miljoen mensen obesitas. 90% van deze mensen heeft non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) en van deze groep heeft 25-30% non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Dat is 2-3% van de Nederlandse bevolking. Dit groeiende probleem ervaart iedere MDL-arts, endocrinoloog en bariatrisch chirurg steeds frequenter op zijn of haar spreekuur. Toch benadert iedere specialist het veelal vanuit het eigen perspectief.
In deze multi-disciplinaire webinar zal aan de hand van casuïstiek gesproken worden over biomarkers en mechanismen door dr. Onno Holleboom, endocrinoloog, over klinische work-up en behandeling door dr. Maarten Tushuizen, MDL-arts, en over bariatrische behandeling door prof. Erik Hazebroek, chirurg.

Graag begroeten wij u bij deze webinar, uw voorzitters,

Rob de Knegt en Edith Kuiper

Programma:

Presentatie casus
B.O.M. Pauwels, aios MDL, MUMC, Maastricht

Biomarkers en mechanismen NASH
Dr. A.G. Holleboom, internist-endocrinoloog, Amsterdam UMC, loc AMC, Amsterdam

Klinische work-up en medicamenteuze behandeling
Dr. M.E. Tushuizen, MDL-arts, LUMC, Leiden

Bariatrie voor de behandeling van NASH
Prof. dr. E.J. Hazebroek, chirurg, Rijnstate ziekenhuis, Arnhem

Lees verder op pagina 6.

Vervolg van pagina 5.

NVMDL webinar nieuwe richtlijn Acuut Leverfalen (georganiseerd door de NVMDL, duur: 60 minuten)
Met casuistiek, verzorgd door prof. dr. H.J. Metselaar, hoogleraar Leverfalen & Levertransplantatie

Acuut leverfalen is een zeldzame aandoening met een voorkomen in Nederland van 20 tot 80 gevallen per jaar. Het klinische beeld wordt veroorzaakt door een plotse en ernstige beschadiging van de lever, bij een tevoren normale lever. De belangrijkste oorzaken in Nederland zijn overdosering met paracetamol, idiosyncratische reactie op medicijnen en virale hepatitis. De belangrijkste gevolgen zijn icterus, hepatische encefalopathie, stollingsstoornissen, nierinsufficiëntie en multi-orgaan falen. Acuut leverfalen heeft een zeer hoge mortaliteit, waarbij snelle diagnose en behandeling (inclusief levertransplantatie) essentieel zijn. De NVMDL heeft in 2018 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld om samen met het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten de oude richtlijn acuut leverfalen te herzien volgens de eisen van de Medische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. De nieuwe richtlijn is opgebouwd uit 11 modules, waaronder herkenning en diagnostiek, ondersteuning en monitoring, behandeling van specifieke oorzaken en bepalen van kans op overlijden en noodzaak tot levertransplantatie.

Aan de hand van casuïstiek zullen de 11 modules en de belangrijkste nieuwe inzichten worden besproken. Tijdens de webinar zal uw opgedane kennis over acuut leverfalen worden getoetst. Het programma maakt deel uit van de serie webinars die via de DDD wordt aangeboden.

De richtlijn bespreking wordt afgesloten met 10 toetsvragen.

ingezonden

Hepatische encefalopathie na het plaatsen van een transjugulaire porto-systemische shunt (TIPS); nog veel onderzoek te doen

Het aantal patiënten dat wordt verwezen naar een gespecialiseerd centrum voor het plaatsen van een transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) in het kader van complicaties van portale hypertensie neemt de laatste jaren gestaag toe. De belangrijkste complicatie van een TIPS is het optreden van hepatische encefalopathie (HE). Hieronder beschrijven wij twee casus om duidelijk te maken dat het voorspellen van post-TIPS HE nog steeds zeer moeilijk is en onderbouwen wij de PEARL-studie.

Patiënt A

Is een 66-jarige vrouw die werd doorverwezen in verband met diuretica refractaire ascites. Zij was bekend met een Child Pugh B levercirrose op basis van chronische hepatitis B en non alcoholische fatty liver disease (NAFLD). Daarnaast was zij bekend met diabetes mellitus en sinds 1993 was er sprake van lymfoedeem van het linker onderbeen zonder duidelijke oorzaak. Hierdoor was zij in haar bewegen matig belemmerd. Patiënte presenteerde zich sinds december 2017 meerdere malen met dyspnoe als gevolg van een forse hoeveelheid ascites. Vanwege een nierinsufficiëntie kon de diuretica niet verder opgehoogd worden en moest zij sinds medio 2019 regelmatig paracenteses ondergaan. Op het moment van verwijzing moest zij om de 14 dagen gedraineerd worden. De maximaal tolereerbare dosis diuretica op dat moment was 150 mg spironolacton en 80 mg furosemide. Er was geen sprake van dyspnoe d´effort, orthopnoe of nycturie. Wij zagen een niet zieke, wat obese vrouw met een lengte van 160 cm en een gewicht van 72 kg (BMI 28,13 kg/m^2). De bloeddruk was 104/72 mmHg. Er waren op het moment van verwijzing geen tekenen van hepatische encefalopathie (HE). De West-Haven classificatie was 0. Tijdens de vereenvoudigde 1-minuut animal naming test (S-ANT1) kon patiënte 13 dieren noemen, waarbij opgemerkt moet worden dat zij de lagere school niet afgemaakt heeft (normaalwaarde is dan 10 dieren). De Number Connection Test (NCT) in het kader van de Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) kon vanwege de taalbarrière en analfabetisme niet uitgevoerd worden. De handknijpkrachtmeting i.h.k.v. beoordeling van de liver frailty index (LFI) bedroeg 13 kg (normaalwaarde vrouwen ≥18 kg). Aanvullend cardiaal onderzoek liet een normale linker ventrikelfunctie zien en het NT-proBNP was 140. Een CT-abdomen liet een kleine hobbelige lever zien. Concluderend was er sprake van een Child Pugh B (7 punten) levercirrose met een labMELD van 10 met

diuretica refractaire ascites. Na multidisciplinair overleg werd besloten een TIPS te plaatsen (*VIATORR Controlled Expansion 8mm*). Tijdens de procedure werd een drukgradiënt van 13 mmHg gemeten passende bij portale hypertensie. Post-procedureel waren er geen complicaties. Patiënte werd echter een maand later heropgenomen in verband met een spontane bacteriële peritonitis bij aanwezigheid van nog forse hoeveelheid ascites. Ook nu was er geen sprake van HE. Zij werd behandeld met antibiotica, maar vanwege aanhoudende ascites werd eveneens besloten de TIPS te dilateren tot 10 mm. Sindsdien is de ascites beter onder controle, maar kunnen we de diuretica nog niet geheel afbouwen. Dit zal poliklinisch verder vervolgd worden.

Patiënt B

Is een 68-jarige man die verwezen werd in verband met een recidief bovenste tractus digestivus bloeding, waarvoor elders een ELLA stent geplaatst was. Patiënt was voorheen bekend met een Child Pugh A (6 punten) levercirrose op basis van chronische hepatitis B en had zich een week eerder gepresenteerd met hematemesis, waarbij er bij gastroscopie grote distale oesofagusvarices zichtbaar waren die met rubberbandligatie behandeld zijn. Verder was hij bekend met diabetes mellitus en had hij in 2001 een CABG ondergaan in verband met 3-vatslijden. Bij verwijderen van de ELLA stent in ons ziekenhuis bleek er sprake van een grote cardia varix die spontaan begon te bloeden en behandeld moest worden met histo-acryl. Omdat er op het moment van verwijzen sprake was van een Child Pugh B (7 punten) levercirrose met een labMELD van 9 en er sprake was van een recidief bloeding onder octreotide werd patiënt gescreend voor TIPS. Er waren op dat moment geen aanwijzingen voor klinisch manifeste HE, de West Haven classificatie was 0, tijdens de S-ANT[1] kon patiënt 24 dieren noemen (normaalwaarde > 20), de NCT bedroeg 30 seconden en de handknijpkracht i.h.k.v. beoordeling van de LFI bedroeg 31 kg (normaalwaarde mannen ≥ 30 kg). Patiënt werd geïncludeerd in de PEARL-studie. Dit betreft een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie, waarbij patiënten profylactisch behandeld worden met lactulose al dan niet met rifaximine of een placebo. Doel van deze studie is het voorkomen van post-TIPS hepatische encefalopathie. Bij patiënt werd 3 dagen na start profylaxe een TIPS geplaatst (small flex stent van 9 mm), waarbij een drukgradiënt van 17 mmHg gemeten werd. Post-procedureel ontwikkelde patiënt klinisch significante HE (West Haven classificatie 3/4), waarvoor hij behandeld werd met lactulose klysma's. Hierop verbeterde de klinische situatie geleidelijk, maar 10 dagen na ontslag moest patiënt heropgenomen worden in verband met een recidief HE (West Haven classificatie 3). Omdat het om een recidief HE betrof en er volgens internationale richtlijnen dan een indicatie bestaat voor rifaximine werd hij gedeblindeerd en gestart met rifaximine. Echter hiervan knapte patiënt niet op en bleef fors encefalopatisch (West Haven classificatie 3). Daarom werd besloten om de TIPS diameter te reduceren tot 5 mm. Hierna verbeterde het bewustzijn van patiënt langzaam, maar bleef hij nog wel klysma afhankelijk. Inmiddels zijn ook deze afgebouwd, maar moest wel weer gestart worden met een lage dosering diuretica vanwege recidief ascites. Patiënt verblijft inmiddels weer thuis. De twee casus illustreren goed dat het voorspellen van post-TIPS HE nog steeds zeer moeilijk is. Bij de eerste patiënte werd voorspeld dat het risico groot was en werd lang nagedacht over het plaatsen van een TIPS. Zij ontwikkelde echter ondanks een episode van SBP geen klinisch manifeste HE. Opgemerkt dient te worden dat zij op beeldvorming een zeer kleine lever had wat ons initieel erg heeft doen twijfelen. Bij de tweede patiënt waren er geen enkele "risicofactoren" en trad een zeer moeilijk te behandelen post-TIPS HE op, waarbij zelfs de TIPS verkleind moest worden.

TIPS voor portale hypertensie bij levercirrose

Patiënten komen in aanmerking voor TIPS plaatsing wanneer er sprake is van refractaire ascites (vanwege te weinig effect bij een maximale dosering diuretica, nierinsufficiëntie, diuretica geïnduceerde elektrolytstoornissen of niet tolereerbare dosering diuretica vanwege klachten), varices bloedingen zonder respons op endoscopische behandeling en/of bètablokkers, waarbij er een hoog risico bestaat op falen van endoscopische behandeling (patiënten met Child Pugh C óf Child Pugh B met actieve bloeding onder octreotide tijdens endoscopie) en hepatische hydrothorax.

Hepatische encefalopathie

Hepatische encefalopathie (HE) is een dysfunctie van het brein veroorzaakt door leverinsufficiëntie en/of portosystemische shunting. Het komt vaak voor bij patiënten met levercirrose en kan zich manifesteren zich als een breedspectrum van stoornissen: van concentratiestoornissen tot gedragsveranderingen tot coma. HE kan ingedeeld worden in minimale HE (mHE) en klinische manifeste HE (oHE).
De West-Haven criteria worden gehanteerd bij een klinische indeling. Deze klinische indeling is echter niet geheel objectief. mHE kan ondanks de onschuldige naamgeving en subtiele veranderingen toch veel invloed hebben op het dagelijks leven van de patiënt en kunnen nogal eens gemist worden door de specialist. Concentratiestoornissen en een veranderd slaap-waak ritme zijn hier stuitende voorbeelden van. oHE is duidelijker voor zowel patiënt, dierbaren uit de omgeving als de behandelend arts en dient altijd te worden behandeld.
HE kan ook gemeten worden. De Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) is de gouden standaard en deze test bestaat uit vijf onderdelen waarbij de uiteindelijke score gecorrigeerd wordt voor opleidingsniveau[1].

Lees verder op pagina 6.

Vervolg van pagina 7.

Er wordt getest op psychomotorische snelheid en precisie, concentratie en geheugen. De gehele test wordt niet door veel specialisten uitgevoerd, maar de NCT is bij velen wel bekend. Een nieuwere, kortere en eenvoudigere methode is de "*simplified one minute animal naming test*" (S-ANT1)[2]. Het aantal verschillende dieren die een patiënt kan opnoemen binnen één minuut, gecorrigeerd naar opleidingsniveau, correleert met de gradering van HE.

De basis van de behandeling van HE is al sinds jaar en dag lactulose[3]. Indien patiënt een tweede episode van HE doormaakt, kan sinds enkele jaren rifaximine worden toegevoegd ter preventie van een eventuele derde episode. Rifaximine is een zeer slecht absorbeerbaar antibioticum wat geregistreerd was voor de behandeling van reizigers diarree. De combinatie van lactulose met rifaximine bleek effectief in de preventie van recidief HE. In meerdere trials is aangetoond dat het aantal episodes van klinisch manifeste HE alsmede het aantal opnames voor HE significant afneemt[4–6]. Het exacte werkingsmechanisme van rifaximine is echter niet bekend. Naast een mogelijk effect op het intestinale microbioom, worden er al na 24 uur effecten op de intestinale cellen gezien. Er is een verbeterde intestinale barrière functie en er is inductie van enzymen die betrokken zijn bij detoxificatie[7,8].

Post-TIPS HE

Na plaatsing van een transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) is HE een veelvoorkomende en ernstige complicatie. De incidentie van nieuw ontstane ernstige HE waarvoor opname nodig is, of verergering van minimale HE ligt tussen de 20-45%, met een piek in de eerste maanden na plaatsing[9–11]. Momenteel is er geen strategie om post-TIPS HE te voorkomen. We weten dat een hogere leeftijd en hogere MELD score mogelijke factoren zijn die meespelen, maar het gehele risicoprofiel is nog niet duidelijk.

PEARL trial

De noodzaak tot vermindering van het risico op post-TIPS HE wordt ook internationaal onderkend[12]. Daarom is dit jaar in samenwerking met de NVH werkgroep portale hypertensie de PEARL trial gestart. In deze studie ("Prevention of hepatic Encephalopathy by Administration of Rifaximin and Lactulose in patients with liver cirrhosis undergoing placement of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a multi-centre randomized, double blind, placebo controlled trial") onderzoeken we het effect van profylactische toediening van lactulose en rifaximine. Patiënten starten 72 uur voor TIPS plaatsing met beide medicijnen tot en met 3 maanden na TIPS plaatsing. Primair eindpunt is het optreden van post-TIPS oHE tijdens de behandelperiode. Tevens wordt kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit bestudeerd. Er zijn momenteel 7 participerende centra: 6 Nederlandse (Amsterdam UMC locatie AMC, Erasmus MC, LUMC, MUMC+, Radboudumc, UMCG) en 1 Belgische (UZ Leuven). De studie wordt gefinancierd door ZonMw, programma Goed Gebruik Geneesmiddelen en de studiemedicatie evenals de placebo worden geleverd door Norgine BV.. Uiteindelijk moeten er 238 patiënten geïncludeerd worden. Heeft u een patiënt(e) die in aanmerking komt voor TIPS-plaatsing of twijfelt u daaraan, dan kunt u contact opnemen met ons via tips@amsterdamumc.nl.

Koos de Wit, Otto van Delden en Bart Takkenberg

De referenties bij dit artikel vindt u via **www.hepatologie.org** of kunt u opvragen via **secretariaat@nvh.nl**.

LEVER | UITGELICHT

uitgelicht

Preoperatieve chemotherapie bij het perihilair cholangiocarcinoom: *een balans tussen inductie, toxiciteit, cholestase en infectie*

Het perihilair cholangiocarcinoom (pCCA), een tumor uitgaande van het epitheel van de galwegen, is een zeldzame, maar ernstige vorm van kanker. Per jaar worden ongeveer 240 patiënten in Nederland gediagnosticeerd met een pCCA[1]. Radicale resectie is de enige kans op langdurige overleving, maar helaas komt maar 20% van de patiënten daarvoor in aanmerking[2]. De meeste patiënten presenteren zich met gemetastaseerde of lokaal gevorderde ziekte. Een operatie kan in die gevallen niet meer curatief zijn; deze patiënten komen dan in aanmerking voor palliatieve chemotherapie bestaande uit een combinatie van gemcitabine en cisplatine[3]. De 5-jaars overleving voor patiënten die een radicale resectie hebben ondergaan, loopt op tot ongeveer 60% tegenover een 5-jaars overleving van 30% bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte [2]. Hiertegenover staat wel dat een resectie, vaak middels een hemihepatectomie

rechts of links, gecombineerd met een resectie van de extrahepatisch gelegen galwegen), gepaard gaat met hoge morbiditeit (50%) en mortaliteit (14%) [4, 5]. Daarnaast blijkt dat ongeveer 30-50% van de patiënten toch niet resectabel zijn tijdens een exploratieve laparotomie, omdat tijdens de operatie de ziekte anders dan verwacht toch lokaal gevorderd is of gemetastaseerd[4, 6]. Beoordeling van resectabiliteit wordt op dit moment vaak gedaan tijdens het multidisciplinaire overleg, hiervoor zijn echter geen internationaal vastgestelde criteria beschikbaar. De work-up om te bepalen of er sprake is van een maligniteit en of resectie zinvol zou kunnen zijn, bestaat uit een ERCP met brush van de galwegstenose en cytologisch onderzoek. Dan wordt meestal ook een stent geplaatst om de stenose tijdelijk te palliëren. Vervolgens wordt er bepaald hoe groot het deel is van de lever dat zou moeten worden verwijderd om radicaal te zijn en of die mogelijke restlever groot genoeg is en goed genoeg functioneert om een dergelijke operatie veilig uit te voeren. Als die restlever te klein lijkt, kunnen enkele weken voor de operatie de vena porta takken naar dat deel van de lever dat verwijderd zal gaan worden geëmboliseerd worden om zo hypertrofie van de beoogde restlever te induceren. Deze work-up duurt vaak enkele weken waarin patiënten cholangitis of andere galafvloed problemen kunnen ontwikkelen, daarnaast bestaat de mogelijkheid dat zij irresectabel worden door progressie van de tumor.

Gemcitabine en cisplatine is sinds de ABC-02 studie in 2010 de standaardbehandeling voor patiënten met een gemetastaseerd of lokaal gevorderd cholangiocarcinoom[3]. De mediane overleving wordt door toevoeging van deze combinatie chemotherapie versus monotherapie gemcitabine verlengd van 8.1 naar 11.7 maanden. Er is echter geen studie verricht die chemotherapie vergelijkt met best-supportive-care, dus de meerwaarde van deze combinatie therapie zou groter kunnen zijn; temeer daar er een synergistisch effect van deze combinatie therapie is beschreven[7]. De patiëntengroep uit deze studie was echter erg heterogeen en dus is deze verbeterde mediane overleving mogelijk niet één op één vertaalbaar naar patiënten met lokaal gevorderd pCCA.

Ook na radicale resectie van een pCCA bestaat er een hoge kans op recidief tot 80%[8]. Daarom wordt op dit moment de combinatie gemcitabine en cisplatine versus capecitabine getest als adjuvante therapie na radicale resectie in de ACTICCA studie (NCT02170090). Echter blijkt uit studies in het verleden dat veel patiënten niet toekomen aan adjuvante therapie vanwege de hoge morbiditeit en dus lage performance status na resectie[9]. Mogelijk zouden deze patiënten baat hebben gehad bij neoadjuvante chemotherapie. Zeker omdat radicale resectie de enige kans geeft op langdurige overleving voor patiënten met een pCCA. Om meer patiënten een kans op langdurige overleving te geven, zal het resectie percentage dus moeten worden verhoogd. Door patiënten met een grote kans op initiële irresectabiliteit inductie chemotherapie te geven bestaat de kans dat het aantal in opzet curatieve resecties toeneemt. Echter zijn er tot op heden enkel kleine case series gepubliceerd en zijn er nog geen gerandomiseerde onderzoeken gedaan naar inductie dan wel neoadjuvante chemotherapie [10]. Het ligt daarom voor de hand om hiervoor een gerandomiseerde studie op te zetten. Potentieel zouden hierdoor het aantal radicale resecties kunnen stijgen, het aantal niet succesvolle operaties kunnen dalen wat uiteindelijk zou kunnen resulteren in een betere overleving voor de hele groep patiënten met pCCA. Bovendien zou preoperatieve chemotherapie kunnen dienen als een test van de tumorbiologie en kan het zo bijdragen aan een verbeterde selectie van patiënten voor chirurgie. Op die manier zouden zinloze exploraties met bijbehorende morbiditeit, mortaliteit en vertraging van systemische behandeling kunnen worden voorkomen. Tijdens enkele inventarisatie bijeenkomsten over het opzetten van een gerandomiseerde studie voor preoperatieve chemotherapie bleek dat veel medisch-oncologen, chirurgen en maagdarmlever artsen terughoudend zijn met het geven van preoperatieve chemotherapie vanwege de gedachte dat dit niet samen zou kunnen gaan met eventuele hyperbilirubinemie, voor meer cholangitiden zou kunnen zorgen, de response nihil is en bovendien slecht meetbaar op de radiologische beeldvorming. Wij zijn echter een andere mening toegedaan, die we hieronder graag willen beargumenteren.

Gemcitabine is een pyrimidine-antagonist die intracellulair de DNA-synthese remt door remming van ribonucelotide reductase die voor verschillende omzettingen in de cel zorgt, resulterend in apoptose van de cel. De blootstelling aan gemcitabine is niet afhankelijk van de leverfunctie wel voor een deel van de nierfunctie[11]. De dosering van gemcitabine is normaal 1000 mg/m2. De meest voorkomende bijwerkingen zijn myelosuppressie, misselijkheid en braken, diarree, obstipatie, huiduitslag en verhoogde leverenzymen[12]. Dit laatste komt ongeveer bij 30-90% van de patiënten voor en is indien het een milde tot matige verhoging betreft vaak te wijten aan directe levertoxiciteit. Indien de leverenzymen ernstig verhoogd zijn, is dit vaak te wijten aan cholestase door obstructie van de galwegen [13]. Het mechanisme achter de directe levertoxiciteit is echter nog onduidelijk. Cisplatine is een op platina gebaseerde chemotherapie welke de DNA-synthese remt door vorming van platina dwarsverbindingen. De normale dosering van Cisplatine is 25 mg/m2. De meest voorkomende bijwerkingen zijn myelosuppressie, misselijkheid en braken, nefrotoxitciteit, neurotoxiciteit en ototoxiciteit [12]. Neutropenie is een van de meest (25 - 33% van de patiënten)

Lees verder op pagina 10.

Vervolg van pagina 9.

voorkomende bijwerkingen van gemcitabine en cisplatine maar het risico op het aantal neutropenie geassocieerde infecties (gemcitabine/cisplatin vs gemcitabine) is niet verhoogd [3, 14].
De voorzichtigheid en terughoudendheid voor het geven van chemotherapie bij icterus heeft mogelijk te maken met het feit dat veel soorten chemotherapie worden geklaard door de lever, maar dit is dus bij gemcitabine en cisplatin niet het geval. In aanvulling daarop werd eerder gedacht dat hyperbilirubinemie zou zorgen voor een verslechtering van de leverfunctie en werd een dosisaanpassing naar 800 mg/m2 geadviseerd[15]. De studie van Lamarca et al., waarin 33 patiënten van verschillende prospectieve ABC studies opnieuw werden bekeken, toonde echter aan dat gemcitabine en cisplatine veilig is voor patiënten met een hyperbilirubinemie van 5 x de bovengrens (100 umol/L) [16]. Tijdens chemotherapie normaliseerde het bilirubine bij 64% van de patiënten en daalden de leverenzymen significant. De progressie-vrije overleving en de totale overleving na toediening van gemcitabine en cisplatin verschilden niet van de uitkomsten gevonden in de ABC-02 studie [16].
De combinatie van gemcitabine en cisplatin kan dus ook bij icterus veilig gegeven worden met behoud van effectiviteit bij biliaire maligniteiten.

Dit bleek ook in de studie van Valle et al. die liet zien dat de combinatie gemcitabine en cisplatine veilig is en weinig toxiciteit geeft [3]. De studie van Diercks et al., liet in aanvulling daarop zien dat deze combinatie chemotherapie ook goed te vertalen is naar de dagelijkse praktijk [14]. In deze studie kregen 138 patiënten, met verschillende vormen van galwegkanker waaronder pCCA, gemcitabine en cisplatine chemotherapie, waarvan de minderheid last had van graad 3 - 4 toxiciteit volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.03.
In deze samenhang is het misschien ook interessant om de ervaring van een enigszins vergelijkbaar tumortype, namelijk het pancreascarcinoom, te noemen. Deze patiënten hebben immers ook vaak last van icterus, als de tumor in de kop is gelokaliseerd. Bij patiënten met een pancreascarcinoom is het geven van preoperatieve chemotherapie algemeen aanvaard. Zelfs chemotherapie die wel door de lever geklaard wordt en via de galwegen wordt uitgescheiden zoals irinotecan wordt in deze groep van patiënten gegeven. Dit echter wel bij afwezigheid van hyperbilirubinemie.
De PREOPANC-trial toonde aan dat het percentage radicale resecties van patienten met borderline resectabele pancreascarcinomen steeg van 13% naar 79% door toepassen van preoperatieve chemoradiatie therapie [17]. Embryologisch lijken pancreascarcinomen erg op cholangiocarcinomen, waardoor de gedachte is dat preoperatieve chemotherapie ook voor deze groep patiënten goed zou kunnen werken [18, 19].
Vanwege het feit dat het responspercentage gevonden bij de 4CC studie (FOLFIRINOX, 2e lijn therapie) en retrospectieve studies (FOLFIRINOX, 1e lijn therapie) lager is dan bij gemcitabine en cisplatine (81% vs. 10-50%), lijkt het interessanter om in eerste instantie de effectiviteit van gemcitabine en cisplatine uit te zoeken alvorens een studie met FOLFIRINOX op te zetten [20-23].
Een recentelijk retrospectieve cohortstudie van patiënten met een pCCA uit Amsterdam UMC toonde aan dat patiënten met lokaal gevorderde of borderline resectabele ziekte die starten met chemotherapie, deze chemotherapie over het algemeen goed verdroegen. Het merendeel van de patiënten bereikte al na 3 kuren gemcitabine en cisplatine stabilisering van de ziekte of vertoonden een partiële respons (niet gepubliceerde data).
Tijdens de work-up naar een resectie is een vena porta embolisatie, ter voorkoming van postoperatief leverfalen, vaak onvermijdelijk. In de analogie van colorectale levermetastasen lijkt het geven van chemotherapie tijdens en na porta embolisatie in afwachting op resectie veilig en effectief [24, 25]. Het geven van chemotherapie tijdens of na een dergelijke embolisatie zorgt hierbij voor verminderde tumorprogressie in de aanloop naar resectie en voor een verbeterd chirurgisch postoperatief herstel.
Op dit moment is de combinatie gemcitabine met cisplatine de meest effectieve therapie, maar in de laatste jaren is er ook veel vooruitgang geboekt op het gebied van immunohistochemische biomarkers en genetische mutaties ter bevordering van de ontwikkeling van immunotherapie en mutatie gerichte therapie [18, 26].
Omdat er vaak maar weinig materiaal beschikbaar is voor analyse door onder andere de zeldzaamheid van de ziekte, de lage opbrengst van brush cytologie en het lage resectie percentage is er tot op heden nog geen pCCA specifieke mutatie gevonden waarop, net zoals bij het intrahepatisch cholangiocarcinoom (IDH/ FGFR: (NCT02496741, NCT03656536)), gerichte therapie kan worden toegepast. Door naast gerandomiseerde studies structureel weefsel en samples te verzamelen kan er een bijdrage geleverd worden aan het verzamelen van voldoende materiaal voor onderzoek naar “targetable” mutaties voor de ontwikkeling van deze toekomstige behandelingen.
Uit het bovenstaande concluderen wij dat preoperatieve chemotherapie, ook bij het bestaan van hyperbilirubinemie, veilig is voor patiënten met (borderline) resectabele pCCA. Daarom zullen wij binnenkort starten met een multicenter gerandomiseerde trial naar preoperatieve chemotherapie gevolgd door resectie versus “upfront” resectie (IMPACCA). In de toekomst, indien adjuvante chemotherapie behoort tot de standaard aanvullende behandeling, zal dit ook worden uitgezocht voor patiënten met resectabele tumoren.

L.E. Nooijen, G. Kazemier, R.J. Swijnenburg, H.J. Klümpen, J.I. Erdmann.

De referenties bij dit artikel vindt u via **www.hepatologie.org** of kunt u opvragen via **secretariaat@nvh.nl**.

EEN HANDS-ON LES IN HEPATOSCOPIE

Koffiedik kijken in schapenlevers

De Etrusken waren in de antieke wereld een uniek volk met een eigen taal en cultuur. Zij leefden tussen 1000 en 30 v.Chr in het gebied dat wij nu kennen als Toscane in Italië. Zij hadden een hoge beschaving waarin religie en ritueel een fundamentele rol speelden. Waarzeggers konden de levers van schapen 'lezen' en aan de vorm en ligging van de leverlobben, de toekomst voorspellen, een kunst die 'hepatoscopie' werd genoemd. Een bronzen model van zo'n schapenlever gedateerd op ca 100 v.Chr, is te zien in het archeologisch museum van Piacenza, nabij Milaan.

Fig. 1 laat de viscerale zijde van de bronzen schapenlever zien, spiegel van het beeld dat de Etrusken van het universum hadden. Daarin figureerde een waar pantheon van goden aan wie de Etrusken het verloop van de toekomst graag overlieten. Het vlak werd verdeeld in regio's die de verschillende zetels van de goden in het universum afgrensden. In iedere regio werd de naam van de bijbehorende god gegraveerd. Zo woonde in de galblaas de watergod Neptunus, aan wie kennelijk dit reservoir van waterige gal was gewijd. Zo hadden de Etrusken, toegewijd aan de goden als zij waren, iedere god een plaats gegeven op de landkaart van het universum, uitgerold op een schapenlever. We wilden wel eens weten hoe de toekomst in die Etruskische schapenlevers eruit kon zien!

Het Etruskische model van de schapenlever vertoont een aantal kenmerkende structuren. (*Fig. 2*) De galblaas (A) is duidelijk zichtbaar maar is omgekeerd met de fundus naar beneden/achteren wanneer we ons oriënteren aan de in het platte vlak gegraveerde schrifttekens. Rechts van de galblaas (anatomisch links) is een piramidevormige uitstulping te zien, de *processus pyramidalis* (B). Deze structuur komt anatomisch overeen met in de mens, de lobus caudatus (segment 1), een kleine lob aan de links/posterieure zijde van de lever die over de vena cava inferior ligt en met een uitloper overgaat in de (anatomisch) rechter leverlob. Aan de andere zijde van de galblaas op de bronzen lever is een halfronde uitstulping (C) te zien, de *processus papillaris* die overeenkomt met in de mens, de anatomische uitloper van de lobus caudatus aan de (anatomisch) linkerzijde van de vena cava.[2]

Onder de Etrusken had de haruspex, de waarzegger, een belangrijke functie.[3] Hij (vrouwen waren uitgesloten voor deze functie) moest de verborgen bedoelingen van de goden en daarmee de toekomst voorspellen door het 'schouwen' van de lever van een geofferd schaap. De in Piacenza gevonden bronzen lever diende als instructiemodel voor het opleiden van leerling-haruspices. De haruspex nam na het uitnemen van de schapenlever, de lever in zijn linker hand, en onderzocht de regio's aan de viscerale zijde.
Fig. 3 toont een beeldje van een Etruskische haruspex op de deksel van een urn in het Archeologisch Museum te Volterra. De waarzegger, met de lever in de linker hand, toont de viscerale zijde van de lever aan de toeschouwers. Deze krijgt een omgekeerd beeld van de lever

Lees verder op pagina 12.

Fig. 1. Etruskische bronzen model (7.5x12.5cm) van een schapenlever (ca 100 v.Chr.) gevonden nabij Piacenza, die door waarzeggers werd gebruikt voor het voorspellen van de toekomst.
(Musei Civici di Palazzo Farnese, Piacenza, Italië)

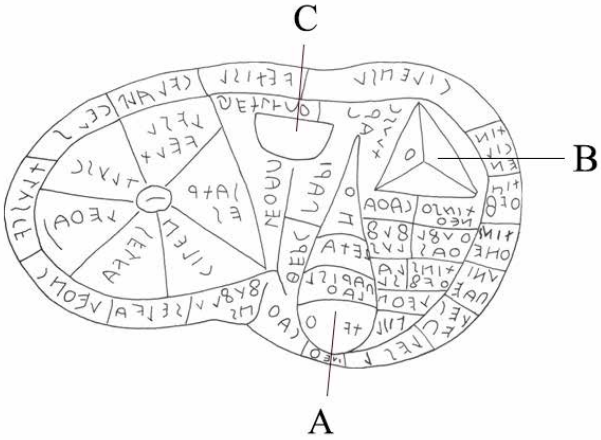


Fig. 2. Viscerale zijde van de bronzen lever in Piacenza verdeeld in regios met inscripties van de namen van de Etruskische goden. A) galblaas, B) processus pyramidalis, C) processus papillaris.

Vervolg van pagina 11.

Fig. 3. Urn in het Archeologisch Museum in Volterra met op de deksel een haruspex (waarzegger) die in zijn linker hand een schapenlever houdt. Hij toont de viscerale zijde van de lever aan de toeschouwer waardoor deze de lever omgekeerd ziet, met de fundus van de galblaas naar beneden.

te zien, namelijk met de fundus van de galblaas naar beneden gericht, zoals ook in het bronzen model uit Piacenza.

De *processus pyramidalis* en de *processus papillaris* vormden twee belangrijke referentiepunten bij de hepatoscopie. Zoals door de Romeinse schrijver Plinius beschreven, vertoonden deze anatomische kenmerken een grote variatie waarbij aan de verschillende vormen een voorspellende betekenis werd toegekend. De processus pyramidalis, ook wel het caput genoemd, was bij de Etrusken het belangrijkste referentiepunt voor het maken van voorspellingen. Ontbrak deze processus pyramidalis, dan was dat een slecht voorteken. Het dubbel voorkomen van één van de processus, was echter een goed voorteken en beloofde juist veel voorspoed. Zo werden belangrijke beslissingen als het ondernemen van een veldslag, in de handen van de goden gelegd.
Is de morfologie van een schapenlever dan zo bijzonder dat je er de toekomst in kunt aflezen? We bezochten een ambachtelijk vleesbedrijf waar we tien verse schapenlevers konden onderzoeken. De lever van een volwassen schaap is ongeveer even zwaar als bij de mens (ca 1.5kg). Die van een lam weegt daarentegen ongeveer 800g en deze kleinere levers laten zich beter in de linker hand houden. Als volleerde haruspices, hielden wij de levers in de linker hand en palpeerden met de rechter hand de viscerale zijde. Met de bifurcatie van de vena portae als orientatiepunt, noteerden wij de morfologische kenmerken van de *processus pyramidalis* en *papillaris*, want daar was het natuurlijk om te doen. Het was frappant hoe beide structuren in alle tien levers verschillende vormen hadden: de *processus pyramidalis* vertoonde wel steeds de drie, driehoekige vlakken van een piramide, maar verschilde sterk in grootte en lengte in iedere lever. De *processus papillaris* vertoonde wel de meeste variatie (*Fig. 4*), groot of klein, met of zonder inkepingen en in één lever was de *processus papillaris* zelfs geheel afwezig, een slecht voorteken dus volgens de Etruskische leer. Maar dit ongunstig teken werd ruimschoots goedgemaakt door twee andere, gelukbrengende levers waarin de *processus papillaris* uit twee lobben bestond! Dat beloofde voor de lever, zo mochten wij die dag besluiten, nog een heel mooie toekomst.

Em. Prof. Dr. T.M. van Gulik, chirurg, Afd. Chirurgie, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam.
B.V. van Rosmalen, BSc Geneeskunde, PhD student Afd. Chirurgie, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam.
M.M. van Gulik, BA Griekse en Latijnse Taal en Cultuur, Universiteit van Amsterdam.
J.M. van Rosmalen, kunsthistorica, MA Courtauld institute of Art, Universiteit van Londen
Dr. L.B. van der Meer, archeoloog, Faculteit der Archeologie, Universiteit Leiden.

Literatuur:

1. Van der Meer, L.B. The bronze liver of Piacenza, Uitgeverij J.C. Gieben, Amsterdam 1987.
2. Van Gulik, T.M., Lang, H. Isolated resection of segment 1 of the liver. Dig Surgery 2005; 22: 143-148
3. Turfa, J. MacIntosh, Gettys, S. The skill of the Etruscan Haruspex; A biological basis for successful divination? BABESCH 2009; 84: 41-52

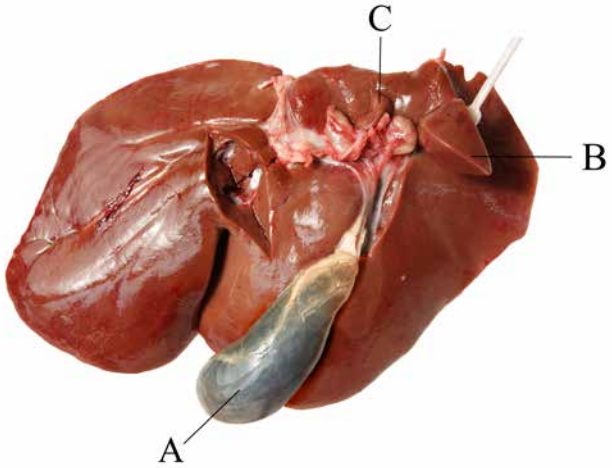


Fig. 4. Verse schapenlever waarop galbaas (A), processus pyramidalis (B) en processus papillaris (C) worden aangeven. De processus papillaris is in deze lever klein en enkelvoudig aangelegd.

casus

Peritoneaal dialyse bij een patiënte met portale hypertensie-geassocieerde ascites

Een 52-jarige vrouw presenteerde zich in 2003 met nefrotisch syndroom op basis van systemische lupus erythematosus nefritis klasse V, gecompliceerd door een vena porta trombose. Haar nierfunctie verbeterde onder behandeling met glucocorticoïden en azathioprine. Een leverbiopt toonde een verstoorde microcirculatie, veroorzaakt door de vena porta trombose, zonder cirrose. Nadien had patiënte een lange tijd weinig klachten, echter vanaf 2013 werd zij zeer frequent opgenomen vanwege hematemesis en forse ascites.

Bij één van deze opnames had zij een normale bloeddruk en een pral gespannen ascitesbuik met collateraalvorming rond de navel. Laboratorium onderzoek toonde een normocytaire anemie, normale leverenzymen en -functie, een kreatinine van 503 µmol/L en een ureum van 25 mmol/L. De endogene kreatinine klaring was 12 ml/min, met proteïnurie van 0.5 g/24 uur. Het serum albumine was 37 g/l, ascites albumine 9 g/l, en het serum-ascites albumine gradiënt (SAAG) was 28 g/l. Het leukocytengetal in ascites was 0.1 x 109/l. Adequate transfusie en hemostase werden bemoeilijkt door irregulaire antistoffen en uremische trombopathie. Gastroscopie toonde bloedende varices die werden behandeld met rubberbandligatie. Een echo abdomen toonde de vena porta trombose met collateraalvorming, hepatopetale flow en ascites. Bij echocardiografie waren er geen aanwijzingen voor hartfalen. Al met al was er sprake van portale hypertensie met refractaire ascites, waarbij regelmatige paracentese met het draineren van grote volumina ascites, regelmatige behandeling van varices met rubberbandligatie, en progressief nierfalen met een lage kwaliteit van leven vanwege frequente opnames aan de orde was (Karnofsky score 20-30). Transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) was niet mogelijk, aangezien alle grote porta takken geoccludeerd waren en chirurgische interventie was te risicovol, gezien haar comorbiditeit. Derhalve werd gestart met peritoneaal dialyse (PD). Na ascitesdrainage werd laparoscopisch een Swan-neck Tenckhoff katheter geplaatst. Deze ingreep verliep ongecompliceerd. Er werd gestart met ascites drainage, en gradueel werd PD-vloeistof geïntroduceerd om klaring van afvalstoffen en een negatieve vochtbalans te bewerkstelligen. Er werden geen episodes van hypotensie of lekkage van PD-vloeistof geobjectiveerd. Hierna werd gestart met een schema met vier wisselingen per dag van 1.5 liter 1.36% glucose Peritoneaal Dialyse-vloeistof.

Een peritoneale equilibratie-test na zes maanden toonde hoge ultrafiltratie en een goede klaring. Het 24-uur dialysaat eiwit was 1 g/l. In het daaropvolgende jaar had patiënte geen peritonitis of andere PD-gerelateerde complicaties. Er waren geen oedemen, en zij presenteerde zich minder vaak met gastrointestinaal bloedverlies. Bij gastroscopie werd een afname gezien van maag- en oesofagus varices. Haar leverenzymen bleven normaal.

Patiënte wordt inmiddels 6 jaar behandeld met PD. Zij had in eerste instantie nog een rest diurese van 1100 ml, welke inmiddels is afgenomen tot 0 ml. Haar serum albumine is stabiel rond 37 g/l. Ziekenhuis opnamedagen zijn aanzienlijk verminderd van 55 dagen per jaar vóór PD naar respectievelijk 14 en 0 dagen per jaar in de twee jaren na start CAPD, en gemiddeld 7,4 dagen per jaar in de vier jaren daaropvolgend. Haar klinische conditie evenals kwaliteit van leven verbeterden aanzienlijk (Karnofsky score verbeterde van 20-30 naar 70 na start met PD).

Discussie

In de hierboven beschreven casus werden de lange termijn effecten besproken van peritoneaal dialyse bij een patiënte met portale hypertensie en (o.i.v. recidiverend bloedverlies uit varices versneld optredend) eindstadium nierfalen; eerder werden al de korte termijn effecten gepubliceerd.[1] Het optimale moment om te starten met dialyse bij dergelijke patiënten is lastig te bepalen. Anorexie en gewichtsverlies zijn symptomen die voorkomen bij beide aandoeningen en een afname van spiermassa zorgt voor een laag kreatinine niveau met overschatting van de glomerulaire filtratie snelheid.[2] PD heeft verschillende voordelen ten opzichte van HD in dergelijke patiënten, zoals het niet hoeven toedienen van antistolling, een beter te reguleren hemodynamiek en ascites drainage, vroege diagnose van peritonitis en beter behoud van nierfunctie.[3] Daarnaast kan PD een verbetering van de voedingsstatus geven door toegenomen eetlust en verbetering van eiwit en albumine status, zoals gezien bij patiënte.[4,5] In deze casus verbeterde lean body mass en nam eiwitverlies af tijdens follow-up (van 9 g/l in ascites naar 1 g/l in dialysaat), met een stabiel serum albumine. In het algemeen wordt een hoge ultrafiltratie capaciteit en klaring geobser-

veerd bij PD-patiënten met een leveraandoening, zo ook in deze casus.[5] Het optreden van een bloeding na het plaatsen van de katheter wordt wel genoemd als mogelijk nadeel, maar komt niet naar voren in retrospectieve data gebaseerd op patiënten met cirrose.[4] Er bestaat mogelijk een verhoogd risico op bacteriële peritonitis, echter studies laten tegenstrijdige resultaten zien en zijn allen retrospectief, bovendien betreffen deze eveneens met name patiënten met cirrose.[4,5,6] In een review werd een overzicht getoond van verschillende studies, waarbij de incidentie van peritonitis bij PD-patiënten met en zonder cirrose vergelijkbaar was[7]. Onze patiënte ontwikkelde gedurende 6 jaar PD vijf maal een peritonitis waarvan zij telkens goed herstelde. Deze incidentie was overigens wel beduidend hoger dan de gemiddelde incidentie van PD-peritonitis in ons centrum van 1 episode per 33 patiënten maanden. PD bleek in onze patiënte ondanks dit nadeel meer dan kosteneffectief, gezien de afname van ziekenhuisopnames, morbiditeit en toename van kwaliteit van leven.

Concluderend beschrijven wij een casus van een patiënte met portale hypertensie gecompliceerd door gastrointestinale bloedingen en ascites die eindstadium nierfalen ontwikkelde. Zij werd succesvol behandeld met PD, waarbij bloedingen afnamen, ascites werd gereguleerd, voedingsstatus verbeterde, en kwaliteit van leven evenals opnamedagen drastisch verbeterden. Deze gezondheidswinst is ook na 6 jaar nog aantoonbaar.

Auteurs:
F. Stelma (1) , A.U. G van Lent (1), C.W.H. de Fijter (2), L.C. Baak (1) Afdeling MDL en (2) Interne Geneeskunde-Nefrologie van OLVG, Amsterdam

De referenties bij dit artikel vindt u via **www.hepatologie.org** of kunt u opvragen via **secretariaat@nvh.nl**.

casus

Excessieve vetophoping als aanwijzing voor onderliggend leverlijden

Een 70-jarige patiënt werd overgeplaatst naar de afdeling Longziekten van het Amsterdam UMC locatie AMC voor nadere diagnostiek in verband met pleuravocht e causa ignota. Het bleek een uitkomst dat patiënten van de Longziekten en Maag-, Darm- en Leverziekten op dezelfde afdeling opgenomen liggen.

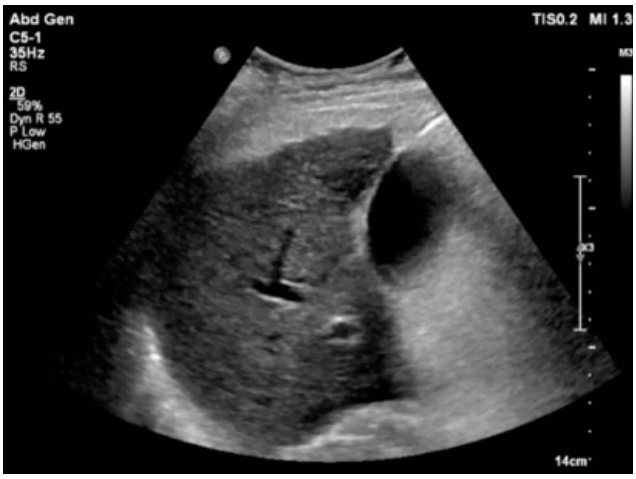
De voorgeschiedenis van patiënt vermeldde allergisch astma, hypertensie, decompensatio cordis, lymfoedeem, splenomegalie, pancytopenie, pleuravocht rechts e.c.i. en recent een pneumonie. Patiënt werd reeds enkele jaren geanalyseerd vanwege progressieve dyspnoe met een matige inspanningstolerantie en vermoeidheid. De inhalatiemedicatie voor zijn allergisch astma leken tevens minder goed te werken. Bij analyse elders bleek er sprake te zijn van fors pleuravocht rechts, waarvoor plaatsing van een thoraxdrain nodig was. Daar men geen oorzaak voor het pleuravocht kon vinden werd patiënt overgeplaatst naar een academisch ziekenhuis. Het was patiënt en familieleden opgevallen dat hij rond de leeftijd van 30 jaar last kreeg van excessieve vetophopingen aan het bovenlijf. Een duidelijke diagnose ontbrak echter. Bij lichamelijk onderzoek had patiënt inderdaad een opvallende verschijning. In de schouderregio en het proximale deel van de bovenste extremiteiten was er sprake van een opvallende lipomatosis (*Figuur 1*). Er zat een thoraxdrain in situ met rechts basaal verminderd ademgeruis. Patiënt kon beamen dat na plaatsing van de thoraxdrain en ruim aflopen van pleuravocht de dyspnoe duidelijk verbeterd was. Dit was ook te zien aan de toegenomen luchthoudendheid rechts basaal op de X-thorax na drainage. Abdominaal waren er bij lichamelijk onderzoek behoudens een splenomegalie geen afwijkingen. Aan de onderste extremiteiten was sprake van fors pitting oedeem beiderzijds. Analyse van het pleuravocht liet zien dat het een transsudaat betrof met afwezigheid van maligne cellen of bacteriën.

De gelokaliseerde en excessieve lipomatosis is pathognomonisch voor de zeldzame aandoening Multiple Symmetric Lipomatosis, welke geassocieerd is met overmatig alcohol gebruik. Derhalve werd patiënt explicieter naar alcoholgebruik gevraagd en bleek hij al jaren 3 biertjes en 1 fles wijn per dag te drinken. Onder de verdenking van een gedecompenseerde alcoholische levercirrose met een hepatische hydrothorax als

Figuur 1.
Patiënt met Multiple Symmetric Lipomatosis type II. De lipomatosis concentreert zich met name rondom de schouderregio en het proximale deel van de bovenste extremiteiten.

Deze foto is geplaatst met toestemming van de patiënt.

verklaring voor het rechtszijdige pleuravocht werd een echo abdomen gemaakt. Hierop werd een grofkorrelig aspect van het parenchym gezien met een hobbelige levercontour en afgeronde leverpunt (*Figuur 2)*. Aanvullend werd een Fibroscan verricht met een uitslag van 29.1 kPa passend bij cirrose. Complete diagnostiek naar de etiologie van de levercirrose werd ingezet maar leverde geen alternatieve diagnose op. Daar de anamnese een ruime hoeveelheid alcoholgebruik vermeldde, luidde de werkdiagnose alcoholische levercirrose met verdenking op een hepatische hydrothorax. Merk op dat het transsudaat uit de eerdere pleurdrainage hierbij past. Op de echo lever werd overigens geen ascites gezien wat erop wijst dat het overgrote deel hiervan door kleine fenestraties in het diafragma, ook wel blebs genoemd, aangezogen werd tijdens inspiratie.[1]



Figuur 2. Echo lever met grofkorrelig aspect van het parenchym, een hobbelige levercontour en afgeronde leverpunt. Verder een dunwandige galblaas zonder concrementen, slanke intra- en extrahepatische galwegen en geen ascites.

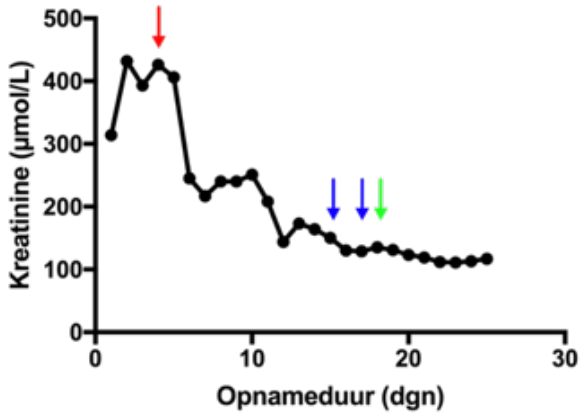
Ten tijde van overname ontwikkelde patiënt een acute nierinsufficiëntie met een kreatinine van 432 µmol/L en een eGFR van 11 mL/min/1.73m^2. Voor opname betrof het kreatinine 134 µmol/L. Derhalve was er sprake van een Acute Kidney Injury (AKI) stadium 3 aangezien het serum kreatinine >3 maal de uitgangswaarde betrof.[2] Er werd gestart met volume expansie middels albumine infusie 1 g/kg/dag gedurende 48 uur zonder respons. Aangezien er sprake was van een levercirrose met hepatische hydrothorax en een AKI zonder respons op volume expansie in de afwezigheid van shock of een primair renaal danwel post-renaal probleem, kon er gesproken worden van een hepatorenaal syndroom (HRS)-AKI. Er werd gestart met continue intraveneuze toediening van terlipressine 2 mg/dag. Patiënt reageerde goed op de ingestelde therapie met herstel van de nierfunctie (*Figuur 3)*. Op termijn kon de terlipressine gehalveerd - en nadien gestaakt worden. Spironolacton en later ook een lage dosering furosemide werden gestart. Poliklinisch blijft er een wankel evenwicht bestaan, maar bevindt patiënt zich geruime tijd in een stabiele situatie. Het oedeem is inmiddels geminimaliseerd en de dyspnoe is afgenomen.

Bij deze casus werd onze aandacht getrokken door de opvallende verschijning, gediagnosticeerd als Multiple Symme-

Lees verder op pagina 16.

Vervolg van pagina 15.

tric Lipomatosis (MSL). Synoniemen van deze zeldzame aandoening betreffen Madelung's disease, Launois-Bensaude disease en Benign Symmetric Lipomatosis. Gebruik van deze laatste term wordt ontraden gezien de term "benign" haaks staat op de ernst van deze aandoening. Deze symmetrisch excessieve ophoping van tumoreus-achtig vetweefsel is voor het eerst beschreven in 1846. Wellicht is het al veel eerder geobserveerd aangezien het standbeeld "Capestrano warrior" gevonden bij een archeologische opgraving in de Abruzzo regio van Italië een lichaamsbouw heeft passend bij MSL en dateert uit de 6e eeuw v.Chr (*Figuur 4*).[3] De eerste beschrijving van een serie patiënten werd gedaan door de Duitse chirurg Dr. Otto Madelung.[4] Hij beschreef met name vetophoping rondom de nek met de term "Fetthals". Later creëerden de Franse artsen Dr. Pierre-Emile Launois en Dr. Raoul Bensaude meer aandacht voor deze aandoening door een gedetailleerde beschrijving van een groter patiënten cohort te publiceren.[5] Deze patiënten hadden met name vetophoping bij de schouders en bovenarmen, wat een zogeheten "pseudoathletic appearance" gaf. Dit illustreert dat er verschillende distributiepatronen van het vetweefsel te herkennen zijn, welke hedendaags onder zijn gebracht in 3 typen.[6] Type 1 beperkt zich tot het hoofd-hals gebied en kan zich soms uitbreiden over de rug. In 15-20% van MSL type 1 patiënten kan het excessieve vetweefsel zelfs trachea - of oesophagus compressie geven of een vena cava superior syndroom veroorzaken. Type 2 omvat met name de schouderregio en het proximale deel van de bovenste extremiteiten, maar kan ook de romp betreffen. Type 3 omvat de heupen en komt het minst voor. Alcoholische leverziekte wordt vaak gezien bij MSL. Er zijn ook casus beschreven van MSL bij leverpatiënten na TIPS-plaatsing, waarbij de etiologie opvallend vaak alcoholisch was. Tevens zijn diabetes mellitus, hypothyreoïdie, polyneuropathie, gynaecomastie, hyperurikemie en dyslipidemie



Figuur 3. Serum kreatinine beloop van patiënt. Rode pijl markeert start van terlipressine 2mg/dag. Blauwe pijlen markeren respectievelijk halveren en staken van de terlipressine. Groene pijl markeert introduceren diuretica met geleidelijk ophogen.

Figuur 4. Standbeeld "Capestrano warrior" gevonden bij een archeologische opgraving in de Abruzzo regio van Italië. Er wordt gespeculeerd dat hier sprake is van het gecombineerde Multiple Symmetric Lipomatosis type II en III gezien de bijzonder brede schouder- en heupcontouren respectievelijk.[3] Daarnaast is er een hogere incidentie in Mediterrane gebieden. Bron van afbeelding betreft http://www.gransassolagapark.it

met MSL geassocieerd.[7] De primaire behandeling bestaat uit alcohol abstinentie, waarmee progressie van de lipomatosis voorkomen kan worden maar niet voor regressie zorgt.[6] Verder kent decongestieve lymfatische therapie een plaats in de behandeling middels het zwachtelen van de extremiteiten of gebruik van compressie kousen. Chirurgische resectie of liposuctie is enige manier om de lipomatosis te doen afnemen. Aangezien de lipomatosis niet zelden in diepe weefselslagen groeit, is totale excisie nagenoeg onmogelijk en bestaat de kans op recidiveren. Daarbovenop wordt in veel gevallen de chirurgische indicatie als cosmetisch beschouwd en zijn zorgverzekeraars terughoudend met vergoeden.

In conclusie betreft het een bijzondere presentatie van gedecompenseerde levercirrose met een rechtszijdige hepatische hydrothorax en een HRS-AKI. De etiologie van de cirrose is geduid als alcoholisch na uitsluiten van andere oorzaken, waarbij herkennen van Multiple Symmetric Lipomatosis, ook wel Madelung's disease, uiteindelijk leidde tot de diagnose. Tevens illustreert deze casus dat een focus voor dyspnoe zich ook buiten de thorax kan bevinden.

David Trampert MD, PhD Candidate, *Koos de Wit* MD, PhD Candidate, *Dr. Bart Takkenberg* MDL-arts, Amsterdam UMC, locatie AMC, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten.

De referenties bij dit artikel vindt u via **www.hepatologie.org** of kunt u opvragen via **secretariaat@nvh.nl**.

van eigen bodem

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!

Stable HEV IgG seroprevalence in Belgium between 2006-2014

J. Viral Hepatitis 2020 (in press) DOI: 10.0.4.87/jvh.13347
Erwin Ho, Julie Schenk, Veronik Hutse, Vanessa Suin, Amber Lizroth, Stéphanie Blaizot, Sereina A. Herzog, Vera Verburgh, Marjorie Jacques, Abbas Rahman, Peter Michielsen, Pierre Van Damme, Steven Van Gucht, Heidi Theeten, Niel Hens, Thomas Vanwolleghem

Chronische infectie, extra-hepatische manifestaties en een heterogene seroprevalentie in Europa met specifieke "hot-spots" zijn onderwerpen die het Hepatitis E Virus (HEV) op de kaart hebben gebracht. In België was de seroprevalentie van HEV nog niet gekend. In twee serumbanken (van 2006 en 2014) hebben we nu HEV IgG gemeten (n=3666). Dit bleek stabiel (4.1 – 5.8%) te zijn zonder verschillen in leeftijdscohortes of geslacht. Leeftijd en provincie waren determinanten van HEV IgG seroprevalentie. Het geschat aantal jaarlijkse HEV sero-infecties in België bedraagt 54,352.

E2F7 is a potent inhibitor of liver tumor growth in adult mice.

Moreno E. et al. Hepatology 2020 -https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31259
Eva Moreno, Mathilda J.M. Toussaint, Saskia C. van Essen, Laura Bongiovanni, Elsbeth A. van Liere,Mirjam H. Koster, Ruixue Yuan, Jan van Deursen, Bart Westendorp, Alain de Bruin

Leverkanker is een van de dodelijkste vormen van kanker, waaraan wereldwijd zo'n 700.000 mensen per jaar overlijden. Deze kankervorm – hepatocellulair carcinoom (HCC) – is uitermate moeilijk te behandelen en de onderliggende mechanismes zijn nog niet bekend. Onderzoekers van de Universiteit Utrecht (faculteit Diergeneeskunde) hebben een eiwit (E2F7) ontdekt dat de groei van levertumoren bij muizen remt. Tijdens een studie in het lab met genetisch aangepaste (transgene) muizen ontdekten Eva Moreno en Bart Westendorp in het kankeronderzoeksteam van prof. dr. Alain de Bruin, dat E2F7 de celdeling van levertumoren kan remmen en dat normale levercellen niet aangetast werden door het aanzetten van E2F7. Wat een veelbelovende toekomstige behandeling zou kunnen zijn, geneesmiddelen te ontwikkelen die de activiteit van E2F7 versterken, of de afbraak ervan bij patiënten met leverkanker blokkeren.

Sex-opposed inflammatory effects of 27-hydroxycholesterol are mediated via differences in estrogen signaling

J Pathol. 2020 May 29. doi: 10.1002/path.5477. Online ahead of print.
T Houben, AV Bitorina, Y Oligschlaeger, MLJ Jeurissen, Sander Rensen, SE Köhler, M Westerterp, D Lütjohann, J Theys, A Romano, J Plat, R Shiri-Sverdlov

Despite the increased awareness of differences in the inflammatory response between men and women, only limited research has focused on the biological factors underlying these sex differences. The cholesterol derivative 27-hydroxycholesterol (27HC) has been shown to have opposite inflammatory effects in independent experiments using mouse models of atherosclerosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), pathologies characterized by cholesterol-induced inflammation. As the sex of these in vivo models differed, we hypothesized that 27HC exerts opposite inflammatory effects in males compared to females. To explore whether the sex-opposed inflammatory effects of 27HC translated to humans, plasma 27HC levels were measured and correlated with hepatic inflammatory parameters in obese individuals. To investigate whether 27HC exerts sex-opposed effects on inflammation, we injected 27HC to female and male Niemann-Pick disease type C1 mice (Npc1nih) that were used as an extreme model of cholesterol-induced inflammation. Finally, the involvement of estrogen signaling in this mechanism was studied in bone marrow-derived macrophages (BMDMs) that were treated with 27HC and 17ß-estradiol (E2). Plasma 27HC levels showed opposite correlations with hepatic inflamma-

Lees verder op pagina 19.

Vervolg van pagina 17.

tory indicators between female and male obese individuals. Likewise, hepatic 27HC levels oppositely correlated between female and male Npc1nih mice. Twenty-seven hydroxycholesterol injections reduced hepatic inflammation in female Npc1nih mice in contrast to male Npc1nih mice, which showed increased hepatic inflammation after 27HC injections. Furthermore, 27HC administration also oppositely affected inflammation in female and male BMDMs cultured in E2-enriched medium. Remarkably, female BMDMs showed higher ERα expression compared to male BMDMs. Our findings identify that the sex-opposed inflammatory effects of 27HC are E2-dependent and are potentially related to differences in ERα expression between females and males. Hence, the individual's sex needs to be taken into account when 27HC is employed as therapeutic tool as well as in macrophage estrogen research in general.

Inhibition of Hepatic Bile Acid Uptake by Myrcludex B Promotes Glucagon-Like Peptide-1 Release and Reduces Obesity.

Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2020 :S2352-345X(20)30053-9. doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.04.009. PMID: 32330730

Donkers JM, Roscam Abbing RLP, van Weeghel M, Levels JHM, Boelen A, Schinkel AH, Oude Elferink RPJ, van de Graaf SFJ.

Opname van galzouten door de lever wordt in mensen met name verzorgd door het Na+ taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP). NTCP is ook de receptor waaraan HBV en hepatitis Delta bindt. Myrcludex B is een peptide wat zowel HBV/HDV binding als galzoutopname via NTCP remt. In deze studie zetten we dit experimentele virale medicijn in met een totaal andere toepassing nl. in een proefdiermodel voor het metabool syndroom. De behandelde dieren lieten een sterke verhoging zien van de galzoutwaarden in het bloed, maar zonder cholestase of leverschade, vielen af en kregen minder steatose, lagere cholesterolwaarden en een sterke toename van GLP-1.

Efficacy and Safety of Selective Decontamination of the Digestive Tract (SDD) to Prevent Recurrent Hepatic Cyst Infections in Polycystic Liver Disease: A Retrospective Case Series

J Antimicrob Chemother. 2020 May 21;dkaa186. doi: 10.1093/jac/dkaa186.

Lucas HP Bernts, Shosha EI Dekker, Darius Soonawala Roger JM Brüggemann, Heiman FL Wertheim, Johan W de Fijter, Joost PH Drenth, Marten A Lantinga

Hepatic cyst infection is a complication of polycystic liver disease (PLD) that causes substantial morbidity. Repetitive infection is frequent and is increasingly difficult to treat. We hypothesize that selective decontamination of the digestive tract (SDD) reduces recurrence of hepatic cyst infection. We performed a retrospective, observational study in two referral centers and included eight patients. SDD lowered median hepatic infection incidence from 0.09 to 0.01 episodes per month (p=0.12). Six patients (75%) developed adverse events. In conclusion, SDD prophylaxis provides a novel strategy for limiting recurrent hepatic cyst infection in PLD patients. However, adverse events are frequent and curtail its use.

Validation of the Model for End-stage Liver Disease Sodium (MELD-Na) Score in the Eurotransplant Region

Am J Transplantation. 2020 Jun 11. doi: 10.1111/ajt.16142. Online ahead of print.

B F J Goudsmit 1 2 3, H Putter 4, M E Tushuizen 3, J de Boer 2, S Vogelaar 2, I P J Alwayn 1, B van Hoek 3+, A E Braat 1+ (+: joint senior authors).

In de Eurotransplant regio bepaalt MELD de volgorde van leverallocatie, en speelt serum natrium geen rol. We includeerden alle volwassen levertransplantatie kandidaten op de wachtlijst 2007-2018, onderzochten het effect van hyponatriemie op wachtlijststerfte en valideerden de MELD-Na score voor de Eurotransplant regio.
Hyponatriëmie gaf een verhoogd risico op 90-dagen sterfte (Hazard Ratio 2.9 [95%CI 2.30-3.53] bij Na 125 vs 140 mmol/l). MELD-Na was een nauwkeuriger en minder foutgevoelige voorspeller van overlijden op de wachtlijst dan MELD, met een c-index van 0.847. Gebruik van de MELD-Na score voor leverallocatie in de Eurotransplant regio gaf een geschatte 4.9% verlaging van de wachtlijststerfte.

Dietary plant stanol ester supplementation reduces peripheral symptoms in a mouse model of Niemann-Pick type C1 disease

J. Lipid Res. 2020 61:(6) 830-839. doi:10.1194/jlr.RA120000632

Inês Magro dos Reis, Tom Houben, Yvonne Oligschläger, Leoni Bücken, Hellen Steinbusch, David Cassiman, Dieter Lütjohann, Marit Westerterp, Jos Prickaerts, Jogchum Plat and Ronit Shiri-Sverdlov

Niemann-Pick type C1 (NPC1) disease is a neurovisceral disease caused by mutations in NPC1. NPC1 disease is characterized by lysosomal lipid accumulation which triggers inflammation and results in severe whole-body symptoms,

Lees verder op pagina 20.

Vervolg van pagina 19.

including liver dysfunction. Previously, we showed that dietary plant stanol supplementation ameliorates liver lipid accumulation and inflammation in NASH, which, similarly to NPC1 disease, also features lysosomal lipid accumulation. As such, we aimed to investigate whether plant stanol supplementation also ameliorates NPC1 disease liver features. Our results indicate that increased plant stanol consumption reduces liver lipid accumulation, inflammation and damage in a mouse model for NPC1 disease, suggesting that plant stanols may be a useful tool to reduce NPC1 disease peripheral symptoms.

SUBSIDIES

Understanding the Molecular Regulation and the Role of Endo-Lysosomal Processes in Cardio-Metabolic Diseases.

(Marie-Curie ITN training network grant € 4.000.000,-)

Associate Prof. dr. A.J.A. (Bart) van de Sluis, Universitair Medisch Centrum Groningen, Kindergeneeskunde.

Metabolic syndrome (MetS) is a collection of pathological conditions including abdominal obesity, increased blood pressure, insulin resistance and increased blood glucose and lipids. MetS is a multiplex risk factor for type 2 diabetes (T2D), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease (CVD).

The endo-lysosomal system (a part of intracellular compartments and transport vesicle pathways) is essential to acquire lipids and nutrients according to the need of the cell and, subsequently, to maintain metabolic homeostasis. The strong connection between the endo-lysosomal system and metabolism is reflected in the observations that defects in this system are correlated with cardio-metabolic disorders, such as cardiovascular disease, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. The molecular mechanisms that inter-

Verkorte SPC XIFAXAN® 550 mg Filmomhulde Tabletten

Naam van het geneesmiddel Xifaxan 550 mg filmomhulde tabletten. **Naam en adres van de vergunninghouder** Norgine BV, Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg rifaximine. **Farmacotherapeutische groep** Intestinale, anti-infectiemiddelen-antibiotica. **Farmaceutische vorm** Filmomhulde tablet. **Indicaties** vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor rifaximine, rifamycine-derivaten of voor de hulpstoffen van Xifaxan, gevallen van darmobstructie. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** *Clostridium difficile* geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief rifaximine. De kans dat een rifaximinebehandeling gepaard gaat met CDAD en pseudomembraneuze colitis (PMC) kan niet worden uitgesloten. Vanwege het gebrek aan gegevens en de kans op ernstige verstoring van de darmflora met onbekende gevolgen, wordt gelijktijdige toediening van rifaximine met andere rifamycines niet aanbevolen. Patiënten dienen te worden ingelicht dat, ondanks de verwaarloosbare absorptie van het geneesmiddel (minder dan 1%), rifaximine net zoals alle rifamycine-derivaten een roodachtige verkleuring van de urine kan veroorzaken. Verminderde leverfunctie: met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis en bij patiënten met MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score > 25. Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig gebruik van rifaximine en een P-glycoproteïne remmer zoals ciclosporine nodig is. Zowel dalingen als stijgingen van de INR – internationale genormaliseerde ratio – (in sommige gevallen met bloedingen) zijn gemeld bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met warfarine ontvingen en rifaximine voorgeschreven kregen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de INR zorgvuldig te worden gecontroleerd in geval van initiatie of stopzetting van de behandeling met rifaximine. Doseringsaanpassingen van orale anticoagulantia kunnen nodig zijn om het gewenste niveau van antistolling te handhaven. **Bijwerkingen** Infecties en parasitaire aandoeningen: *Soms:* Clostridia-infectie, urineweginfectie, candidiasis. *Zelden:* Pneumonie, cellulitis, bovenste luchtweginfecties, rhinitis. Bloed- en lymfestelselaandoeningen: *Soms:* Anemie. *Niet bekend:* Trombocytopenie. Immunsysteemaandoeningen: *Niet bekend:* Anafylactische reacties, angio-oedeem, overgevoeligheid. Voedings- en stofwisselingsstoornissen: *Soms:* Anorexie, hyperkaliëmie. *Zelden:* Dehydratie. Psychische stoornissen: *Vaak:* Depressie. *Soms:* Verwarde toestand, angst, hypersomnie, insomnia. Zenuwstelselaandoeningen: *Vaak:* Duizeligheid, hoofdpijn. *Soms:* Evenwichtsstoornissen, amnesie, convulsie, aandachtsstoornissen, hypo-esthesie, geheugen vermindering. Bloedvataandoeningen: *Soms:* Opvliegers. *Zelden:* Hypertensie, hypotensie. *Niet bekend:* Presyncope, syncope. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: *Vaak:* Dyspneu. *Soms:* Pleurale effusie. *Zelden:* Chronische obstructieve longziekte. Maagdarmstelsel-aandoeningen: *Vaak:* Bovenbuik-pijn, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. *Soms:* Abdominale pijn, oesofagusspataderen-bloeding, droge mond, maagongemak. *Zelden:* Constipatie. Lever- en galaandoeningen: *Niet bekend:* Abnormale leverfunctietests. Huid- en onderhuidaandoeningen: *Vaak:* Huiduitslag, pruritus. *Niet bekend:* Dermatitis, eczeem. Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: *Vaak:* Spierspasmen, artralgie. *Soms:* Myalgie. *Zelden:* Rugpijn. Nier- en urinewegaandoeningen: *Soms:* Dysurie, pollakisurie. *Zelden:* Proteïnurie. Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen: *Vaak:* Oedeem perifeer. *Soms:* Oedeem, pyrexie. *Zelden:* Asthenie. Onderzoeken: *Niet bekend:* Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties: *Soms:* Val. *Zelden:* Kneuzing, procedurepijn. **Afleverstatus** U.R. **Registratienummer** RVG 110659. **Datum van herziening van de tekst** 2 november 2018. [NL/XIF5/0120/0100]

Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine Pharma B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam

Referenties:
1. Vilstrup H, et al. J Hepatol 2014; 61(3): 642-659.
2. Mullen KD, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(8): 1390-1397.
3. RC Oey et al. Ther Adv Gastroenterol 2019, vol 12:1-10.

Product onder licentie van Alfasigma S.p.A.

XIFAXAN is een geregistreerd handelsmerk van de Alfasigma bedrijvengroep dat in licentie gegeven is aan de Norgine bedrijvengroep.

NORGINE en het zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine bedrijvengroep.
NL/XIF5/0220/0101 • Datum van opmaak 01/2020 • XIF1111

NORGINE

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE EPCLUSA▼

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.
SAMENSTELLING: 400 mg sofosbuvir en 100 mg velpatasvir. **FARMACEUTISCHE VORM:** Filmomhulde tablet. **INDICATIES:** Behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij volwassenen. **DOSERING:** De behandeling met Epclusa moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met HCV-infectie. De aanbevolen dosering van Epclusa is één tablet oraal eenmaal daags met of zonder voedsel gedurende 12 weken. Toevoeging van ribavirine kan worden overwogen, zie SmPC. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hulpstoffen. Gebruik met sterke P-gp- en sterke CYP-inductoren, zie SmPC. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Epclusa mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die sofosbuvir bevatten. ***Ernstige bradycardie en hartblok:*** Er zijn levensbedreigende gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron. Bradycardie trad doorgaans op binnen een aantal uren of dagen, maar gevallen met een langere tijd tot aanvang ervan werden meestal waargenomen tot 2 weken na het starten van de HCV-behandeling. Amiodaron mag bij patiënten die Epclusa gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn. Als gelijktijdig gebruik van amiodaron nodig wordt geacht, wordt aanbevolen om patiënten in het ziekenhuis op te nemen en hartmonitoring toe te passen gedurende de eerste 48 uur van gelijktijdige toediening. Daarna dient de hartslag dagelijks gedurende minstens de eerste 2 weken van de behandeling te worden opgevolgd in een poliklinische setting of door de patiënt zelf. Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient hartmonitoring, zoals hierboven beschreven, ook plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Epclusa. Zie voor meer informatie de SmPC. ***Gelijktijdige infectie met HCV/HBV:*** Er dient te worden gescreend op HBV bij alle patiënten vóór de start van de behandeling. Patiënten met een gelijktijdige HCV/HBV-infectie lopen risico op reactivering van HBV en moeten daarom worden gecontroleerd en behandeld overeenkomstig de huidige klinische richtlijnen. ***Patiënten bij wie een eerdere behandeling met een NS5A- bevattend regime heeft gefaald:*** Behandeling met Epclusa + RBV gedurende 24 weken kan in overweging worden genomen voor patiënten bij wie behandeling met een NS5A-bevattend regime heeft gefaald en bij wie naar verwachting sprake is van een hoog risico op klinische ziekteprogressie en die geen alternatieve behandelingsopties hebben. ***Nierfunctiestoornis:*** Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) en ESRD die hemodialyse vereist. Epclusa kan bij deze patiënten worden gebruikt zonder dosisaanpassing wanneer er geen andere relevante behandelingsopties beschikbaar zijn. Raadpleeg de SmPC van ribavirine voor patiënten met een creatinineklaring (CrCl) < 50 ml/min. ***Gebruik met matige P-gp-inductoren en/of matige CYP-inductoren:*** Gelijktijdige toediening met Epclusa wordt niet aanbevolen. ***Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen HIV:*** Het is gebleken dat Epclusa de blootstelling aan tenofovir verhoogt, met name bij gebruik in combinatie met een HIV-regime dat tenofovirdisoproxilfumaraat en een farmacokinetische booster (ritonavir of cobicistat) bevat. De veiligheid van tenofovirdisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Epclusa en een farmacokinetische booster is niet vastgesteld. De mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Epclusa met de vaste-dosiscombinatietablet die elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat bevat of tenofovirdisoproxilfumaraat toegediend in combinatie met een gebooste HIV-proteaseremmer (bijv. atazanavir of darunavir) moeten worden overwogen, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die Epclusa gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat of met tenofovirdisoproxilfumaraat en een gebooste HIV-proteaseremmer krijgen, moeten worden gecontroleerd op tenofovirgerelateerde bijwerkingen. ***Gebruik bij diabetespatiënten:*** Na start van een HCV-behandeling met direct werkende antivirale middelen kan bij diabetici een verbetering van de bloedsuikerregulatie optreden, wat mogelijk leidt tot symptomatische hypoglykemie. ***Cirrose CPT-klasse C:*** De veiligheid en werkzaamheid van Epclusa zijn niet beoordeeld bij patiënten met cirrose CPT-klasse C. ***Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan:*** De veiligheid en werkzaamheid van Epclusa bij de behandeling van HCV-infectie bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan, zijn niet beoordeeld. **INTERACTIES:** Voor een compleet overzicht en informatie over geneesmiddeleninteracties van Epclusa met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, zie SmPC. **VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING**: Het gebruik van Epclusa wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Epclusa mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding gegeven wordt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Epclusa op de vruchtbaarheid bij mensen. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor gedetailleerde aanbevelingen met betrekking tot zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding als ribavirine gelijktijdig wordt toegediend met Epclusa. **BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN VAN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN:** Epclusa heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. **BIJWERKINGEN:** *Meest gemelde (incidentie ≥ 10%):* hoofdpijn, vermoeidheid en misselijkheid. *Vaak (≥1/100, <1/10):* huiduitslag. *Soms (≥1/1.000, <1/100):* angio-oedeem. *Hartritmestoornissen:* Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron en/of andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. *Frequentie onbekend:* Stevens-Johnson-syndroom. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** Direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AP55 **AFLEVERSTATUS:** U.R. **PRIJS**. Zie Z-index **VERGOEDING:** Op verstrekking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringswet en begeleidende uitvoeringswetgeving. **VERGUNNING:** EU/1/16/1116/001. **REGISTRATIEHOUDER:** Gilead Sciences Ireland UC, Ierland. **LOKALE VERTEGENWOORDIGER:** Gilead Sciences Netherlands B.V., Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam. **DATUM:** Deze tekst is het laatst herzien in april 2020. NL-HCV-2020-03-0001 versie 2.0. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.

GILEAD

connect the endo-lysosomal system with metabolism are, however, poorly understood. This can be largely explained by the fact that (1) endo-lysosomal and metabolic research are carried out independent of each other and (2) the number of model systems to study endo-lysosomal processes at an organismal and clinical level are limited.

It is the ambition of EndoConnect to change this by bringing top scientists and industrial partners from different European countries (the Netherlands, Germany, UK, Finland, Spain, Switzerland) together to train PhD students in interdisciplinary research, with the focus on translating key findings from cellular and animal models to patients with cardio-metabolic diseases. It is our mission to: (1) understand the molecular organization and regulation of endo-lysosomal processes, (2) elucidate how metabolism and endo-lysosomal processes are intertwined, (3) understand how defects in the endo-lysosomal system contribute to the development of cardio-metabolic diseases and, finally, (4) how the endo-lysosomal system contributes to the efficiency of therapeutics. EndoConnect will provide an international training program for PhD students to acquire knowledge and state-of-the-art scientific, technical, and transferable skills to connect molecular and cell biology research with physiology and biomedical research towards translation. This training will significantly increase the career perspectives of PhDs and allow them to become the future leaders in this emerging interdisciplinary field, both in a scientific and societal manner. In addition, we expect that EndoConnect will increase our understanding of the molecular interrelation of the endo-lysosomal system with cardio-metabolic diseases, which will pave the road for novel diagnostics and therapeutics.

proefschriften

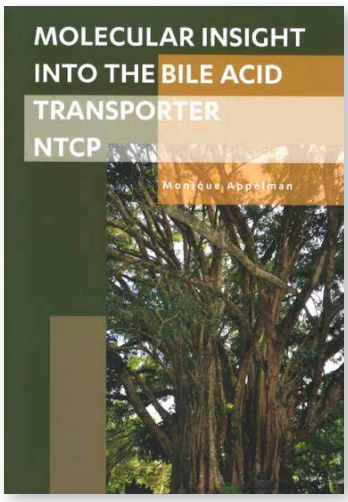
SAMENVATTING PROEFSCHRIFT M.D. APPELMAN

'Molecular insight into the bile acid transporter NTCP'

Promotiedatum: 7 mei 2020
Universiteit van Amsterdam

Promotor:
Dr. K.F.J. van de Graaf
Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink

Galzouten hebben naast hun emulgerende rol in de dunne darm een hormoonachtige signaalfunctie bij energieverbruik, vetmetabolisme en suikermetabolisme. Galzouten circuleren in het lichaam via de enterohepatische kringloop. De galzouttransporter NTCP (Natrium taurocholaat co-transporterend proteïne) is de essentiële transporter voor de opname van galzouten in de lever. Het remmen of ontbreken van NTCP zorgt voor een verhoogde galzoutconcentratie in het bloed. Daarnaast is NTCP ook de receptor voor Hepatitis type B virus en Hepatitis type D virus. In dit proefschrift heb ik onderzocht hoe moleculaire aanpassingen aan NTCP of binding aan specifieke eiwitten de functie van NTCP beïnvloedt en wat voor effecten er zijn op virale infectie. We vonden dat de twee suikerresiduen op NTCP essentieel zijn voor galzouttransport en HBV infectie en dat de competitie tussen 2 signaal-eiwitten die binden aan NTCP (ubiquitin = afbraak versus SUMO = niet-afbraak) de degradatie van NTCP reguleert. We hebben calnexin geïdentificeerd als een NTCP-bindend eiwit. Tijdens cholestase, en daarbij de opstapeling van giftige galzouten in de lever, is er een FXR-onafhankelijke toename van ER-stress dat vervolgens een verlaging geeft van calnexin en daardoor een vermindering van NTCP-eiwit expressie en functie.
Ook hebben we gekeken naar de interactie tussen NTCP en een peptide (Myrcludex B) dat competeert met HBV binding aan NTCP en galzouttransport remt. Met behulp van geavanceerde microscopie konden we aantonen dat Myrcludex B kan springen van een 'oud' NTCP molecuul naar een nieuwgevormd NTCP molecuul. Dit



kan verklaren waarom virale infectie langdurig geremd wordt na Myrcludex B toediening terwijl galzoutconcentraties alweer genormaliseerd raken. Het inzicht in de complexe regulatie van NTCP kan bijdragen aan inzicht in de mechanismen die de leverschade beperken bij cholestase of de exploitatie van NTCP als therapeutische doelwit in de virologie of in metabole ziekten.

proefschriften

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT E.S. DE VRIES

'Fibrosing cholangiopathies: Insights in clinical aspects and novel therapeutic approaches'

Promotiedatum: 30 juni 2020
Aula van de Universiteit van Amsterdam

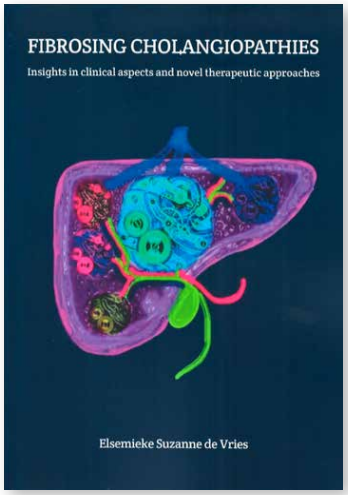
Promotor:
Prof. dr. U.H.W. Beuers

Copromotor:
Dr. R.B. Takkenberg

Primaire biliaire cholangitis (PBC) en primaire scleroserende cholangitis (PSC) zijn de meest voorkomende chronische cholestatische leverziekten. Zowel PBC als PSC zijn fibroserende cholangio¬pathieën, zonder adequate behandeling leidt inflammatie van de galwegen tot leverfibrose en uiteindelijk levercirrose. De afgelopen decennia is er grote vooruitgang geboekt in de kennis van de pathofysiologie van cholestase welke geleid heeft tot de ontwikkeling van nieuwe medicamenteuze vormen van therapie. De belangrijkste nieuwe farmacotherapie is samengevat in dit proefschrift. Norursodeo¬xycholic acid en farnesoid-X-receptor (FXR) agonisten zoals obeticholzuur en peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonisten zoals bezafibraat zijn veelbelovende medicamenteuze opties voor de toekomstige behandeling van fibroserende cholangiopathieën, veelal in combinatie met ursodeoxycholzuur (UDCA). Jeuk is een veel voorkomend en uitermate hinderlijk symptoom bij patiënten met PBC, PSC en secundair scleroserende cholangitis (SSC) en kan de kwaliteit van leven ernstig verminderen. In dit proefschrift worden de resultaten getoond van de FITCH (Fibrates for cholestatic ITCH) trial, waarbij het effect van bezafibraat op cholestatische jeuk is onderzocht. De uitkomsten van deze trial tonen dat bezafibraat superieur is aan placebo bij de behandeling van matige tot ernstige jeuk bij patiënten met fibroserende cholangiopathieën.

Zoals hierboven beschreven, wordt ursodeoxycholzuur (UDCA) voorgeschreven bij verschillende leverziekten zoals PBC en PSC, maar ook bij intrahepatische zwangerschapscholestase ("intrahepatic cholestasis of pregnancy", ICP). Het gebruik van UDCA tijdens de zwangerschap en lactatie is echter al decennia lang onderwerp van discussie. In dit proefschrift wordt een overzicht gegeven van de huidige literatuur over dit onderwerp. Wij menen veilig te kunnen adviseren om behandeling met UDCA zowel tijdens de zwangerschap als tijdens de lactatie voort te zetten. Tevens worden de resultaten van de OCABILE studie in dit proefschrift beschreven. In deze studie is het effect van 4 weken behandeling met obeticholzuur op de samenstelling van galzuren in gal onderzocht bij patiënten met PBC, NASH en bij gezonde vrijwilligers. Bij PBC patiënten treedt een verrijking van gal met UDCA op, bij NASH patiënten en gezonde vrijwilligers werd een verschuiving van glycine naar taurine conjugatie van galzuren in gal gevonden. Beide observaties dragen mogelijk bij aan het farmacotherapeutisch effect van obeticholzuur bij PBC en NASH.

In dit proefschrift worden de resultaten getoond van een cohort studie van 67 patiënten met een ABCB4 gen variant. Progressieve familiaire intrahepatische cholestase type III (PFIC III) wordt veroorzaakt door een homozygote mutatie van het ABCB4 gen. Heterozygote mutaties kunnen leiden tot low-phospholipid associated cholelithiasis (LPAC, galstenen geassocieerd met een laag fosfolipiden gehalte), ICP en orale



anticonceptie geïnduceerde cholestase (CIC). Het merendeel van patiënten in dit cohort heeft een mild ziektebeloop met zeldzame progressie van de ziekte tot leverfibrose / -cirrose. Patiënten met een ABCB4 gen variant rapporteerden echter wel een lager niveau van kwaliteit van leven in vergelijking met de gezonde populatie. Tevens zijn 2 patiënten van dit cohort overleden ten gevolge van een cholangiocarcinoom en hadden tevens 3 patiënten een eerstegraads familielid met een cholangiocarcinoom. Wij adviseren zorgverleners attent te zijn op kwaliteit van leven bij patiënten met een ABCB4 gen variant en tevens voor het potentieel verhoogde risico op cholangiocarcinoom. IgG4-gerelateerde auto-immuunpancreatitis en cholangitis zijn dikwijls moeilijk te onderscheiden van een maligniteit van het pancreas of de galwegen. In recent onderzoek is een diagnostische test ontwikkeld (bloed IgG4/IgG RNA ratio verkregen met polymerase chain reactie, qPCR) met hoge sensitiviteit en specificiteit om onderscheid te maken tussen patiënten met een IgG4-gerelateerde ziekte en PSC en pancreas- / galwegmaligniteit. In dit proefschrift worden de resultaten

van de DIPAC (Discriminating IgG4-related disease from Pancreatobiliary Cancer) studie getoond. In deze studie is de bloed IgG4/IgG RNA ratio test gebruikt om onderscheid te maken tussen patiënten met een pancreatobiliaire maligniteit en IgG4-gerelateerde auto-immuunpancreatitis / cholangitis. De sensitiviteit van de bloed IgG4/IgG RNA in deze prospectieve studie was 100%, echter de specificiteit was 58.6%, met een positief voorspellende waarde van 3.3%. Wij adviseren dan ook de IgG4/IgG RNA ratio middels qPCR test momenteel niet te gebruiken.

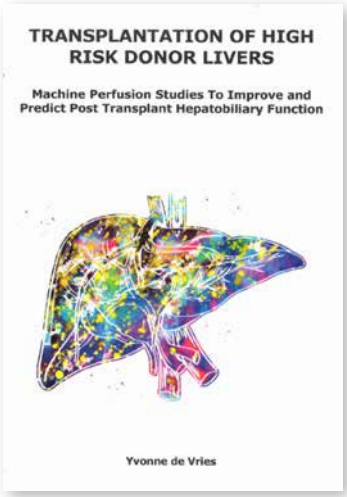
SAMENVATTING PROEFSCHRIFT Y. DE VRIES

'Transplantation of High Risk Donor Livers
Machine Perfusion Studies To Improve and Predict Post Transplant Hepatobiliary Function'

Promotiedatum: 14 oktober 2020
Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:
Prof. dr. R.J. Porte
Prof. dr. J.A. Lisman

Er is een tekort aan geschikte donor-levers in Nederland. In 2016 overleed 17% van de patiën-ten op de wacht-lijst voor een donorlever. In hetzelfde jaar werden 32% van de donorlevers afgekeurd voor transplantatie, vanwege een geschat hoog risico op compli-caties, zoals: pri-mary non-function, early allograft dysfunction en galweg-complicaties. In dit proefschrift werd onderzocht of deze in eerste instantie afgekeurde levers alsnog getransplan-teerd konden worden. Dit werd gedaan middels een gecombineerd protocol van machine perfusie om de lever te reconditioneren, te testen en eventueel te transplanteren. Dit protocol bestond uit een combinatie van koude geoxy-geneerde machine perfusie en warme (lichaamstemperatuur) machine perfu-sie (DHOPE-COR-NMP studie). Tijdens warme machine perfusie moest een donorlever aan bepaalde criteria vol-doen om geaccepteerd te worden voor transplantatie. Deze criteria reflecteer-den leverfunctie- en schade en tevens galwegfunctie. De perfusie-vloeistof werd gebaseerd op een artificieel hemoglobine, namelijk HBOC-201, in plaats van humane rode bloedcellen. Er werd aangetoond dat het gebruik van een op HBOC-201 geba-seerde perfu-sievloeistof veilig is. Daarnaast werden met het DHOPE-COR-NMP protocol 20% meer levers getransplanteerd in het UMCG in 2018. In een andere stu-die in dit proef-schrift werd aangetoond dat pH, bicarbonaat en glucose in de gal tijdens NMP nauwkeurige voorspel-lers zijn voor histologische galweg-schade. Histologische galwegschade is geassoci-eerd met galwegcomplicaties na transplantatie. Tot slot werd onder-zocht of geoxygeneerde hypotherme machine perfusie via zowel de v. porta als de a. hepatica (DHOPE) beter is dan geoxygeneerde hypotherme machine perfusie via alleen de v. porta (HOPE). Varkenslevers die DHOPE ondergingen



hadden minder hepatobiliaire schade dan varkenslevers die HOPE onder-gingen, gebaseerd op lagere alanine-aminotransferase (ALAT) waarden in het perfusaat en lagere lactaat dehy-drogenase (LDH) waarden in de gal.

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.