

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

LEVER



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 43 NR. 1
FEBRUARI 2019



Terug uit Canada: prof. dr. Ian Alwayn

Hoofd Transplantatiechirurgie aan het
Leiden Universitair Medisch Centrum

Voorwoord **3** nieuws **5** in de schijnwerpers **7** ingezonden **10** Casus **11**
Van eigen bodem **15** Proefschriften **19**

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

● **1 MAART 2019**

Oratie dr. Cyriel Ponsioen
Aanvang: 16:00 uur
Locatie: Aula van de UvA, Lutherse Kerk,
Singel te Amsterdam

● **20 - 21 MAART 2019**

Digestive Disease Days Voorjaar
Nederlandse Verenigingen voor
Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Conference Center
NH Koningshof te Veldhoven
E-mail: congres@nvge.nl,
telefoon 023 - 5513016

● **21 MAART 2019**

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-
Leverziekten
Locatie: Conference Center
NH Koningshof te Veldhoven
E-mail: congres@mdl.nl,
telefoon 023 - 5513016

● **10-14 APRIL 2019**

EASL The International Liver Congress
Locatie: Wenen, Oostenrijk
Informatie: www.easl.eu

● **10 MEI 2019**

Symposium Future challenges in liver
pathology
Ter gelegenheid van het afscheid van
Prof. dr. A.S.H. Gouw
Locatie: UMCG

● **18-21 JUNI 2019**

Dutch Liver Week NVH
(echocursus op 18 juni)
Locatie: Double Tree by Hilton,
Amsterdam
Tel.: 023-5513016
E-mail: secretariaat@nvh.nl

● **2 OKTOBER 2019**

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-
Leverziekten
Locatie: Conference Center
NH Koningshof te Veldhoven
E-mail: congres@mdl.nl,
telefoon 023 - 5513016

● **3 - 4 OKTOBER 2019**

Digestive Disease Days Najaar
Nederlandse Verenigingen voor
Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Conference Center
NH Koningshof te Veldhoven
E-mail: congres@nvge.nl,
telefoon 023 - 5513016

● **8-12 NOVEMBER 2019**

AASLD, The Liver Meeting
Locatie: Boston, VS
www.aasld.org

● **28 NOVEMBER 2019**

34e Erasmus Liver Day
Locatie: Congrescentrum de Doelen te
Rotterdam
liverday@erasmusmc.nl
of 010-703 5942.
Website: www.erasmusmc.nl/liverday

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. R.B. Takkenberg
Dr. K.F.J. van de Graaf
Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov
Mw. dr. J. Verheij
Prof. dr. S.C.D. van IJzendoorn
Mw. M.J. van Gijtenbeek, secretariaat

Redactie adres:

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

Bestuur:

Prof. dr. J.P.H. Drenth, voorzitter
Dr. K.F.J. van de Graaf, secretaris
Prof. dr. H.J. Metselaar, penningmeester
Dr. J.I. Erdmann
Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov

Dr. R.B. Takkenberg
Mw. dr. J. Verheij
Dr. J.M. Vrolijk
Prof. dr. S.C.D. van IJzendoorn

Lidmaatschap:

Aanmelden bij de secretaris:
Dr. K.F.J. van de Graaf
Postbus 657
2003 RR Haarlem
E-mail: ledenadministratie@nvh.nl

Omslagfoto: Prof. dr. I.P.J. Alwayn.

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.



Zoals gebruikelijk voor het eerste issue van ons Verenigingsblad Lever geef ik hier een kort overzicht van de huidige staat van de NVH en een terugblik op 2018.

Ledenaantal: We blijven groeien met het aantal leden met 640 leden in 2016, 655 in 2017, 676 in 2018 en 681 (inclusief aspirant leden) begin 2019. We zijn een multidisciplinaire vereniging, en als NVH vinden we het belangrijk dat mensen uit zeer diverse disciplines zich vertegenwoordigd voelen door de NVH, en samen de vereniging vormgeven. Velen van onze leden zijn MDL-arts, maar vele andere disciplines zijn vertegenwoordigd, dus dat doel lijkt ook anno 2019 gehaald te zijn.

Financieel en activiteiten: In 2018 heeft de NVH ruim € 193.000 uitgegeven, waarbij onze congressen de grootste uitgavepost was. De inkomsten bedroegen ruim € 145.000. Een negatief resultaat over 2018 was begroot, en deels beoogd om het eigen vermogen iets te reduceren. Voor 2019 blijft de contributie onveranderd. Een belangrijk deel van de inkomsten van de NVH is afkomstig uit sponsoring. In 2018 had de NVH 2 hoofdsponsors namelijk Norgine en Gilead. Daarnaast werd een bijdrage ontvangen van Biocompatibles en Intercept. We willen graag onze sponsors hartelijk danken voor het ondersteunen van onze vereniging. We hebben hun geldelijke bijdrage aan de NVH voor allerlei mooie zaken gebruikt, die ik hieronder wil toelichten.

De NVH sponsort de drukkosten van proefschriften, congresdeelnames en training in buitenlandse laboratoria en klinieken ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek. In 2018 zijn acht proefschriften en vijf congresbeurzen met € 500 elk gesubsidieerd. Sinds enkele jaren kennen we de subsidie om een werkbezoek aan een buitenlands leveronderzoeksinstituut te maken. Deze subsidie is vooral bedoeld voor promovendi. Voor veelbelovende Masterstudenten hebben we ook beurzen voor stages. Deze subsidie dient als stimulans om aan een buitenlandse instelling onderzoekservaring op te doen op het gebied van leverziekten/leveronderzoek. De NVH wil hiermee studenten enthousiasmeren om een carrière te kiezen in deze richting zodat zij een positieve bijdrage kunnen leveren aan het leveronderzoek in Nederland. Hiervan is er één in 2018 uitgekeerd.

De NVH organiseerde zoals gebruikelijk in 2018 verder allerlei hepatologische congressen, voor uitwisseling van kennis en training. trainingen. Zo zijn er in tijdens de Dutch Digestive Disease Days in het voorjaar en najaar 2 hepatologische symposia georganiseerd over Behandeling van complicaties van cirrose en Hot topics uit de NVH werkgroepen Tijdens

deze symposia presenteerden ook enkele jonge onderzoekers de beste Nederlandse hepatologische artikelen van afgelopen jaar. In het kader van dit laatste zijn in 2018, na een strenge pre-selectie en op basis van hun 5-minuut durende enerverende presentatie, de jaarlijkse Young Hepatologists Awards uitgereikt aan Guoying Zhou (Basaal; Rotterdam "Antibodies Against Immune Checkpoint Molecules Restore Functions of Tumor-Infiltrating T Cells in Hepatocellular Carcinomas.") en Maren Harms (Klinisch, Rotterdam "Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome.").

In het voorjaar vond bovendien weer een succesvolle Dutch Liver Week plaats, dit keer in Rotterdam, met meer dan 80 deelnemers. Tenslotte namen we in het najaar van 2018 deel in de klinisch-gerichte DDD dagen.

In het februari nummer van 2018 heb ik al verslag gedaan van de Dutch Liver Retreat 2018. Onlangs heeft de DLR 2019 plaatsgevonden in Spier, dit jaar met 77 deelnemers, een duidelijk herstel na het wat lage aantal van afgelopen jaar. Na enkele jaren een ander concept geprobeerd te hebben zijn we in 2019 weer terug met de Speed-dates, waar 2 onderzoekers gekoppeld worden gedurende 10 minuten met de opdracht te inventariseren of ze samen een project met synergie kunnen verzinnen. Er zijn 4 rondes en natuurlijk nog ruime mogelijkheden tot samenwerking in de rest van het programma. Het winnende koppel kan geld aanvragen bij de NVH om dit (pilot) project daadwerkelijk uit te voeren. In 2019 hebben we voor het eerst een lever-gefocusseerde Escape room gemaakt, waar de deelnemers elkaars training en ervaring nodig hebben om de hepatologische vraagstukken te kunnen oplossen. Dit combineert de adrenaline-gestimuleerde teambuilding van een Escape room, waar we in 2018 al iets van ervaring mee hebben opgedaan, met didactische elementen. Als organisatie zijn we erg benieuwd hoe dit zal gaan uitpakken.

In 2017 zijn we gestart met het nieuwe registratiesysteem voor al deze activiteiten, en dat lijkt prima te werken. Voor 2019 staat de vernieuwing van de NVH website op het programma. De nieuwe site zal beter te lezen zijn op kleinere schermen, zoals telefoons of tablets, een modernere uitstraling krijgen en betere verbinding met andere organisaties, zoals NVGE en NVMDL. Centraal zullen de NVH werkgroepen staan. Stimuleren van interactie tussen onze leden en tussen verschillende disciplines is een hoofdtaak van de NVH en onze werkgroepen zijn hierbij erg belangrijk. In 2018 is de portale hypertensie werkgroep van start gegaan. Andere,

Lees verder op pagina 4.

Vervolg Voorwoord.

reeds succesvolle werkgroepen zoals de NASH werkgroep, de werkgroep cholestatische leverziekten, de auto-immuun hepatitis werkgroep zijn blijven bestaan. De DHCG (leverkanker) is nu een aparte stichting, ontsproten aan de HCC werkgroep. Voor de DHCG en de NVH NASH werkgroepen is een biobanking systeem opgezet in Castor, om samenwerking verder te stimuleren. De andere werkgroepen kunnen hier op termijn aanhaken indien gewenst. In 2019 zullen waarschijnlijk nog meer werkgroepen het levenslicht gaan zien en/of samenwerking met de NVH versterken, maar daar zult u apart over worden geïnformeerd.

Een laatste activiteit die ik hier wil noemen is de uitgave van de Lever. Uw glossy nieuwsblad was ook in heel 2018 weer goed gevuld. Ik wil de redactie en iedereen die in 2018 een bijdrage heeft geleverd van harte bedanken. Verder zou ik ook graag Marie José Gijtenbeek van het NVH secretariaat

en haar werknemers Tineke Flietstra en Melanie IJzelenberg willen bedanken voor hun inzet en goede zorgen.

Verder wil ik graag de patiëntenorganisaties PSCPE en NLV danken voor hun hulp en samenwerking alsook de organisaties NVGE en NVMDL waarmee we al jaren met veel plezier samenwerken. In 2018 hebben Ulrich Beuers, Minneke Coenraad en Robert Porte het bestuur verlaten na voltooiing van hun termijn. We willen hun hartelijk danken voor al hun energie die ze in de NVH hebben gestopt en zijn blij dat we in de personen van Joost Drenth, Bart Takkenberg en Joris Erdmann fantastische opvolgers hebben gevonden.

Tenslotte wil ik u als lid van de NVH bedanken, en hoop op uw enthousiaste deelname bij onze activiteiten in 2019.

Vriendelijke groeten,
Stan van de Graaf

Beste collega's,

Graag nodigen wij u uit voor de Dutch Liver Week 2019 (DLW). Deze cursus wordt inmiddels voor de negende maal georganiseerd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, opnieuw in samenwerking met de Vlaamse Universiteiten. Op dinsdag 18 juni start de DLW met een cursus abdominale echografie, waarbij de beginselen van de abdominale echografie zullen worden bijgebracht met een theoretische introductie. Hierna kunt u het geleerde in praktijk brengen op gezonde vrijwilligers en simulatoren. Wij zijn verheugd dat onze vaste docenten weer bereid zijn om een bijdrage te leveren aan deze cursus.

Van woensdag 19 t/m vrijdag 21 juni

volgen drie dagen Klinische Hepatologie.

In deze cursus zullen van diverse hepatologische onderwerpen de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en behandeling worden belicht. Ook beeldvormende diagnostiek en pathologie van diverse leverziekten zullen in de cursus aan bod komen. De cursus is bedoeld voor MDL-artsen, internist-infectiologen, kinderartsen, etc., al dan niet in opleiding ook verpleegkundig specialisten en physician assistants zijn van harte uitgenodigd. Deze cursus dient door de Nederlandse aios MDL eenmaal verplicht te worden gevolgd tijdens de opleiding. De DLW vindt plaats in Double Tree in Amster-



dam, direct naast CS Amsterdam. Wij hopen vele collega's uit Nederland en Vlaanderen te mogen verwelkomen als deelnemers aan de cursus!

Namens de organisatiecommissie:
Bart Takkenberg,
voorzitter DLW 2019



Chronische hepatitis C meldingsplichtig

Vanaf 1 januari 2019 verandert de meldingsplicht voor hepatitis C. Naast acute hepatitis C zijn dan ook chronische infectie en herinfectie met hepatitis C virus meldingsplichtig.

De nieuwe meldingsplicht wordt ingevoerd omdat er nu een effectievere behandelingsmethode voor chronische hepatitis C bestaat. Deze draagt bij aan de genezing en het voorkomen van chronische hepatitis C. Daarom is het belangrijk geworden om alle geïnfec-teerde personen tijdig in beeld te krij-gen. Door tijdig te behandelen kan ver-dere verspreiding van het virus worden voorkomen. De huidige meldingsplicht voor alleen acute hepatitis C-infecties voorziet hierin onvoldoende.

Hepatitis C

Hepatitis C geeft een ontsteking van de lever die ontstaat door besmetting met het hepatitis C-virus. Er wordt onder-scheid gemaakt tussen acute hepatitis C en chronische hepatitis C.

Er is sprake van een chronische hepa-titis C infectie als het virus langer dan

6 maanden in het lichaam aanwezig is. Naar schatting zijn er in Nederland ongeveer 23.000 mensen met een chronische infectie door het hepatitis C virus. Risicogroepen zijn de eerste ge-neneratie migranten, (voormalig) injecte-rende drugsgebruikers en hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen.

Meer informatie over hepatitis C.
<https://www.rivm.nl/hepatitis-c>

LCI-Richtlijn Hepatitis C

Uitgebreide informatie over het ziekte-beeld, de epidemiologie, de diagnos-tiek, en te nemen maatregelen naar aanleiding van een geval van hepatitis C zijn te vinden in de LCI-Richtlijn Hepatitis C.

De meldingscriteria worden per 1 janu-ari aangepast.

Stroomdiagram meldingsplicht en uitslag HCV serologie (voor laboratoria en artsen)

Uitslag ANTI-HCV

POSITIEF

- o Eerste keer anti-HCV positief? → JA: bepaal HCV-RNA (of HCV-core) indien onbekend
- o Eerder anti-HCV negatief?
 - < 12 maanden? → JA: dit is een recente seroconversie **MELDEN** en bepaal HCV-RNA of HCV-core indien onbekend
 - >12 maanden? → JA: bepaal HCV-RNA (of HCV-core) indien onbekend
- o Eerder anti-HCV positief? → JA: bepaal HCV-RNA (of HCV-core) indien onbekend

NEGATIEF → NIET MELDEN

Uitslag HCV-RNA (of HCV-core)

POSITIEF 1e keer getest? → JA : **MELDEN***
→ NEE → Meer dan 12 weken na afronding van succesvolle behandeling?
→ JA: **MELDEN****
→ NEE: NIET MELDEN

NEGATIEF → NIET MELDEN

* Er kan sprake zijn van een recente primo hepatitis C-infectie of een chronische hepatitis C-infectie/infectie met onbekende duur.

** Er kan sprake zijn van een hepatitis C-herinfectie.

N.B. Anti-HCV positief in combinatie met negatieve HCV-RNA of HCV-core betekent dat een doorgemaakte infectie geklaard is.

Call voor inzendingen NVH Distinguished Hepatology Award

De belangrijkste rol van de NVH is gelegen in het bevorderen van wetenschappelijk werk dat door haar leden wordt verricht op hepatologisch gebied. Een van de instrumenten die het bestuur ter hand staat is het toekennen van onderscheidingen en prijzen. Zo kennen we Young Hepatologist Awards voor junior onderzoekers die het beste artikel hebben gepubliceerd op klinisch en basaal hepatologisch gebied.

De NVH kent ook een prijs voor meer gearriveerde onder-zoekers die zich al ontwikkeld hebben als onafhankelijke onderzoeker en die nog een belangrijk deel van hun weten-schappelijke carrière voor zich hebben. Deze prijs, de NVH Distinguished Hepatology Award, wordt 3-jaarlijks uitgereikt en mag gezien worden als een weten-

schappelijke prijs voor 'Mid-carreer professionals en wordt gegeven op grond van een aantal aspecten (publicaties, betekenis voor het vakgebied etc.).

Doel van deze prijs is het stimuleren van het onderzoek van de kandidaat. Door de publiciteit rond het toekennen van de prijs wordt (1) de herkenbaarheid van het onder-zoek vergroot en het (2) betekent een erkenning van de kwaliteit van het onderzoek van de kandidaat.

De prijs omvat een certificaat met daaraan verbonden een geldbedrag van € 7.500,-.

Criteria:

Er is geen leeftijdsgrens, maar het betreft nadrukkelijk een

Lees verder op pagina 6.

Vervolg van pagina 5.

'mid-carreer' prijs. Dat betekent dat de prijs zal gaan naar een onafhankelijk onderzoeker waarvan we hoge verwachtingen hebben voor de toekomst.

De kandidaat heeft meerdere artikelen als laatste auteur op een hepatologisch onderwerp in prestigieuze tijdschriften en heeft een duidelijke bijdrage aan basaal en/of klinisch onder-

zoek in de hepatologie in Nederland. De kandidaat overlegt een curriculum vitae van maximaal 1 pagina met daarbij een publicatielijst, en de naam van twee referenten waar informatie kan worden ingewonnen.

Alleen leden die langer dan een jaar lid zijn van de NVH kunnen in aanmerking komen voor deze prijs.

Sluitingsdatum voor inzending is 1 mei, de bekendmaking zal in september plaatsvinden.

Klinisch NVH symposium woensdag 20 maart 2019

Nederlandse Vereniging voor Hepatologie Auditorium

09.30 Ledenvergadering NVH

Symposium Nederlandse Vereniging voor Hepatologie Auditorium

Vorzitters: *J.I. Erdmann en J.M. Vrolijk*

Symposium: Do's en don'ts van chirurgie bij levercirrose

10.00 Een hepatologische kijk op leverfunctie, leverfalen en mortaliteit bij leverchirurgie
Prof. dr. H.J. Metselaar, MDL-arts, Erasmus MC, Rotterdam

10.20 Een chirurgische kijk op leverfunctie, leverfalen en mortaliteit bij leverchirurgie
Dr. J.I. Erdmann, chirurg, Amsterdam UMC (loc. AMC), Amsterdam

10.40 Consequenties van operaties anders dan leveroperaties bij patiënten met cirrose
Prof. dr. G. Kazemier, chirurg, Amsterdam UMC (loc. VUmc), Amsterdam

11.00 En erna? Postoperatieve zorg bij patiënten met levercirrose
Dr. C.M. den Hoed, MDL-arts, Erasmus MC, Rotterdam

11.30 Ledenvergadering NVGE in Baroniezaal

12.00 *Lunch expositiehal*



Julia Wendon

Professor Julia Wendon is werkzaam in het King's College Ziekenhuis in Londen als specialist intensieve zorg voor patiënten met leverfalen. Zij heeft meer dan 150 publicaties op het gebied van leverfalen op haar naam staan. Samen met haar collega's heeft zij een grote bijdrage geleverd aan onze huidige kennis op het gebied van leverfalen. Veel van de verworven kennis is terechtgekomen in internationale richtlijnen voor de behandeling van acuut zieke patiënten met een leverziekte en wordt wereldwijd toegepast. Julia Wendon is sinds 2015 medisch hoofd van de Intensive Care Divisie en sinds 2012 professor Leverziekten aan het Institute of Liver Sciences van de King's College.

Tijdens de DDD zal zij op woensdag 20 maart om 17.30 uur in de Brabantzaal een voordracht houden over acuut-op-chronisch leverfalen.

Prof. dr. Ian Alwayn, hoofd Transplantatiechirurgie aan het Leiden Universitair Medisch Centrum

Probeer multidisciplinair onderzoek te omarmen

DOOR: JOANNE VERHEIJ EN RONIT SVERDLOV

Transplantatie, een klinisch-vaardig en intellectueel-uitdagerend vak

Tijdens zijn studie Geneeskunde in Leiden (1986-1994) raakte Prof. Alwayn al gecharmeerd van transplantatie-geneeskunde. *“Om te zien of dit vakgebied inderdaad bij mij paste, ben ik als student naar het Johns Hopkins Medical Institution (Verenigde Staten) gegaan, waar ik voor een half jaar een wetenschappelijk stage volgde en onderzoek deed naar verhoogde MHC-II expressie in longen bij muizen.”* Ian Alwayn kwam terecht bij Associate Professor en transplantatiechirurg Prof. Dilip Kittur, die een hele unieke werkcombinatie had: het ene half jaar lever-, nier- en pancreastransplantaties uitvoeren in de kliniek, het andere half jaar volledig toewijden aan onderzoek, experimenten uitvoeren en nadenken over de immunologie van transplantatie. *“Dat sprak mij heel erg aan, omdat het een klinisch-vaardig vak leek met een intellectueel-uitdagerend component.”*

Later keerde Ian Alwayn nog terug voor een keuze-coschap bij Prof. Kittur op de transplantatiechirurgie en bij Dr. John Cameron op de GE-oncologie. Toen dacht hij: *“ik wil chirurg worden, en als het kan, zou ik me ook willen bewaamen in de transplantatiechirurgie.”*

Aan dynamiek geen gebrek

Na zijn studie (1994) was Ian Alwayn eerst een jaar ‘agnio’ op de intensive care in Leiden en vervolgens drie jaar chirurg-in-opleiding in het voormalige

Dijkzigt ziekenhuis. Tussentijds deed hij ook nog zeer intensief promotieonderzoek, waarbij hij gebruik maakte van een varkens-naar-baviaan xenotransplantatiemodel. *“Ik had duo-promoties, Prof. Hans Jeekel uit Rotterdam en Prof. David Cooper uit Boston. En Jan IJzermans, die toen nog geen hoogleraar was, was mijn co-promotor.”* Ook al was zijn passie voor transplantatie toen al bestendig, hij maakte na zijn promotie in Rotterdam eerst zijn opleiding af in Delft. In 2003 ontving hij vervolgens een KWF-fellowship, waarmee hij zich specialiseerde in hepatobiliaire chirurgie en transplantatiechirurgie, deels in Rotterdam en deels in Parijs, bij Prof. Henri Bismuth. Intussen deed hij ook nog onderzoek als postdoc in de groep van Prof. Judah Folkman in Boston op het gebied van angiogenese, waarna hij in 2004 begon als transplantatiechirurg in Rotterdam.

Het waren prachtige jaren, voor mij heel vormend

In maart 2008 besloot Ian Alwayn, samen met zijn vrouw en drie kinderen, een uitdaging aan te gaan in Halifax, Canada. Daar nam hij het werk over van een Duitse chirurg. Hij leidde een middelgroot transplantatieprogramma in samenwerking met twee andere chirurgen, een uroloog, twee hepatologen en vier nefrologen. Samen bedienden ze het hele oosten van Canada, terwijl het dichtstbijzijnde transplantatiecentrum in Montreal was. Dit waren ongeveer 2 miljoen inwoners; een kleine

populatie in een enorme geografische omgeving. Naast 120 niertransplantaties, 5-10 pancreastransplantaties en 10 harttransplantaties werden er zo’n 30 levertransplantaties per jaar gedaan. Een groot deel van de populatie had polycysteuze leverziekte, primaire scleroserende cholangitis (PSC), ASH of NASH. Noord-Oost Canada namelijk heeft het hoogste BMI van Canada, met meer dan 30% een BMI>30. In iets mindere mate was hepatitis C de levertransplantatie-indicatie.

“Ik heb daar 9 jaar met veel plezier iets opgebouwd, het programma geleid en stabiel laten groeien, rust ingebouwd en heel veel nationale en internationale contacten gelegd. Het was op professioneel vlak heel fijn werken. Canadezen zijn zeer vriendelijk, beleefd en uitnodigend om mee samen te werken. Er was weinig concurrentie onderling, waarschijnlijk omdat de donatie-regio’s vastzitten aan de transplantatiecentra.” Naast het uitvoeren van transplantaties draaide hij een volle HPB-praktijk, omdat in Canada het verdienmodel deels privaat en deels publiek is. Ook zat hij in het bestuur van de Canadian National Liver Transplant Network, waar hij enkele jaren president was. Daarnaast was hij betrokken bij het opzetten van een nationaal transplantatie-onderzoeksprogramma waar het hele land aan meewerkte. *“Al met al dus veel geleerd, niet alleen het belang van sa-*

Lees verder op pagina 8.

menwerking - specifiek op onderzoeksgebied - maar ook 'people management' en hoe om te gaan met administratie."

We waren eigenlijk niet van plan om terug te komen

...maar er was aantrekkingskracht vanuit Leiden. *"Er waren hier wat problemen met de transplantatie-afdeling. Ze waren op zoek naar iemand die de rust weer kon terugbrengen en het programma nieuw leven in kon blazen. Een functie met uitdagingen en nieuwe mogelijkheden."* Leiden investeert duidelijk in transplantatie en het translationeel onderzoek is er heel divers, waardoor Prof. Alwayn nu onderwerpen nader kan onderzoeken en uitwerken, die hij negen jaar lang in Canada heeft onderzocht. Zo vertelt hij over het tekort aan orgaandonoren. Deels zal dit tekort waarschijnlijk worden verminderd door de nieuwe wetgeving. Maar door ouderdom, obesitas en co-morbiditeiten is de kwaliteit van organen nu vaak minder dan in het verleden. Dus moet er in het onderzoek meer aandacht worden besteed aan het beoordelen van de kwaliteit van organen vóór de transplantatie. Maar ook aan het verbeteren van de kwaliteit van organen voordat ze getransplanteerd worden, bijvoorbeeld door middel van ex vivo of in situ perfusie-modellen.

Op dit moment zijn er op dit gebied twee multicenter studies en één klinisch implementatietraject gaande, in ieder geval op levertransplantatiegebied, waarin Leiden participeert. Geleid vanuit Groningen - in samenwerking met Leiden en Rotterdam - nadert één studie (DHOPE trial) het einde van zijn inclusie, waarbij hypotherm, geoxygeneerd via zowel de vena portae als de arteria hepatica, wordt geperfundeed wanneer de donorlever aankomt bij het

'Onderzoek op transplantatiegebied is bij uitstek multidisciplinair'

transplantatiecentrum. Hij vertelt dat het begon als een Nederlandse studie, maar dat deze inmiddels zelfs uitgebreid is naar het Verenigd Koninkrijk. De verwachting is dat hierdoor de post-transplantatie cholangiopathie daalt, waardoor het risico op re-transplantatie kan afnemen. *"Eind dit jaar of begin volgend jaar zullen we hier hopelijk meer over weten."*

Daarnaast loopt er ook een Europese studie vanuit Zürich (HOPE trial), waar op een vergelijkbare manier wordt gekeken naar alleen portale perfusie. Verder wordt er in Groningen onderzoek gedaan naar normotherme perfusie van donorlevers. *"Daar willen wij in Leiden ook verder mee." Dan is er nog de in situ normotherme regionale perfusie in orgaandonoren. Hierbij worden 'hart-dode' orgaandonoren direct na start van de orgaanperfusie op een soort ECMO-pomp aangesloten waardoor ze weer recirculatie en oxygenatie van hun abdominale organen krijgen. "Binnen het implementatietraject kijken we of we van donoren die nu als 'kidney-only donor' staan aangemerkt bijvoorbeeld ook de lever kunnen transplanteren en wellicht ook de eilandjes van het pancreas kunnen isoleren. Ik verwacht dat dit de komende jaren gemeengoed gaat worden."*

Verder verwacht hij nog ontwikkelingen op het gebied van detectie van inflammatiemarkers in het transplantaat, als prognostisch middel potentieel betekenisvol. Op dit moment worden nog veel levers afgekeurd voor transplantatie. Dit is nu vaak gebaseerd op zicht met een macroscopische beoordeling door de chirurg, maar wordt wel al deels ondersteund door foto's en videos van de lever tijdens de donatie procedure. Maar dit is nog steeds erg subjectief. *"We zijn dus op zoek naar objectieve parameters om de kwaliteit van een orgaan te beoordelen vóór transplantatie om te voorspellen hoe goed de functie van dat orgaan zal zijn ná transplantatie. Dit kan door nieuwe (inflammatie) markers tijdens machine perfusie te ont-*

dekken maar ook door nieuwe imaging-technieken te ontwikkelen."

Mitochondriële DAMPs als persoonlijke uitdaging

Eén van de zaken die Prof. Alwayn in Canada onderzocht zijn de damage-associated molecular patterns (DAMPs) die vrijkomen uit de mitochondriën, voor de lever van groot belang, omdat de hepatocyten rijk zijn aan mitochondriën. DAMPs komen vrij bij celstress en celschade, maar of zij alleen een voorspellende waarde hebben, of dat zij ook tot een negatieve feedback-loop kunnen leiden, is niet bekend. *"In Canada hebben we middels een proefdiermodel onderzocht of tijdens ischaemie/reperfusie-schade DAMPs vrijkomen vanuit de lever. Dit blijkt inderdaad het geval. Wanneer we de mitochondriële DAMPs isoleren en vervolgens teruggeven in dat model, zien we dat DAMPs schade kunnen geven aan de lever, de longen, maar ook systemisch. Momenteel zijn we aan het bekijken welke mechanismen hieraan ten grondslag liggen."* Zo kunnen DAMPs ook dendritische en mestcellen activeren en natural killer-cellen aantrekken. De verwachting is dat de mitochondriële DAMPs gebruikt kunnen worden als marker om te bepalen hoe beschadigd een orgaan is, en het doel is om dit uiteindelijk te correleren aan transplantatie 'outcome'. *"Dit is dus begonnen in Canada met een proefdiermodel, is daar uitgebreid naar een humaan model, waarin we samples hebben geëvalueerd die afkomstig zijn van machine perfusie-onderzoek uit Toronto van levers en nieren - die vervolgens getransplanteerd werden. Dit doen we hier nu ook in onze studies met machine perfusie. Het zal echter nog wel jaren duren voordat dit echt in de praktijk kan worden toegepast."*

Al mijn onderzoeken komen zo bij elkaar

Zo vertelt Prof. Alwayn dat er ook weer meer aandacht is voor xenotransplantaties vanwege recente ontwikkelingen in gene editing met behulp van CRISPR/Cas9. Xenotransplantatieonderzoek



heeft zowel landelijk als internationaal een tijdje stilgelegen vanwege onder andere het gevaar op xeno-zoonosen, bijvoorbeeld door porcine-endogenous retroviruses (PERVs). Echter, door de CRISPR/Cas9-techniek zijn er recentelijk varkens ontwikkeld waar al die PERVs zijn uit zijn verwijderd. Zo blijkt afgelopen december ook in Nature een publicatie te zijn verschenen over de orthotopie transplantatie van een tijdelijk ex-situ-geperfundeed varkenshart naar een baviaan. *“Dit vind ik een heel interessante ontwikkeling.”* Maar of dit ooit kan worden toegepast op lever is lastig te voorspellen. Het is namelijk niet bekend hoe compatibel varkenswezen zijn in de mens, maar dit is één van de zaken waar hij zich wel op wil gaan richten. Daarnaast heeft hij ook

al langer de intentie om te onderzoeken of regeneratieve geneeskunde een rol kan spelen in de verschillende ex situ perfusietechnieken: door middel van (de producten van) stamcellen onderzoeken of organen - terwijl ze geperfundeed worden op een pomp - gerepareerd en/of geregenereerd kunnen worden. *“Omdat we hier in Leiden een grote regeneratieve geneeskunde groep hebben met veel expertise, zouden we graag in netwerkverband een prominente rol willen aannemen. Samen met Oxford hebben we onder andere ruimte voor een gezamenlijke promovendus die gaat kijken naar het lot van de stamcellen in een orgaan.”* Een derde onderzoek heeft hij in samenwerking met TNO, waarbij ze onderzoeken of de explantaten, d.w.z. ‘zieke organen’ - met name de levers - gebruikt kunnen worden voor onderzoek. *“Dit wordt vrijwel niet gedaan en zit nu nog in de onderzoekende fase. Maar het kan er wel voor zorgen dat we de farmacokinetiek in een ‘ziek’ orgaan, zoals een lever met NASH, cirrose of HCC, op een pomp goed kunnen bestuderen. Er liggen dus nog heel veel onbeantwoorde vragen die onderzocht zullen gaan worden.”*

Multidisciplinaire samenwerking houdt absoluut mijn aandacht

“Wat mij in Nederland zo verbaast is dat er vaak gezegd wordt dat we willen samenwerken, maar dat er feitelijk misschien nog teveel met elkaar geconcentreerd wordt.” Deels kan dat liggen aan mens-gebonden belangen, maar het is ook gebonden aan centrum-politiek. De levertransplantatiecentra in Nederland - Rotterdam, Leiden en Groningen - werken prima samen. Er wordt onderzoek met elkaar gedaan en protocollen worden landelijk ontwikkeld. Echter, er wordt (nog) niet met elkaar gedeeld in dienstbelasting en op patiënt-niveau valt er nog veel te winnen. *“Gezien de hoge concentratie van UMCs in west-Nederland ligt een intensievere samenwerking op transplantatiegebied*

Lees verder op pagina 10.

Biografie

Prof. dr. I.P.J. Alwayn

Professor Alwayn heeft geneeskunde gestudeerd aan de Universiteit Leiden en is opgeleid tot algemeen chirurg aan het Erasmus MC te Rotterdam. Ian heeft een langbestaande interesse in transplantatie wat heeft geleid tot promotie onderzoek aan de Transplantation Biology Research Center, Massachusetts General Hospital / Harvard Medical School in Boston en een fellowship in hepatobiliaire- en transplantatiechirurgie in Rotterdam, Parijs en Boston. Na enkele jaren als transplantatiechirurg in het Erasmus MC te hebben gewerkt, is Ian verhuisd naar Halifax, Canada waar hij gedurende ruim 9 jaar leiding heeft gegeven aan het Atlantic Multi-Organ Transplant Program. Hij is sinds april 2017 hoofd van de subafdeling Transplantatiechirurgie en voorzitter van het management team van het Transplantatie Centrum van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Prof. Alwayn's onderzoek richt zich op het beoordelen, beschermen en/of verbeteren van organen vóór transplantatie. Hij heeft hiervoor subsidies ontvangen van onder andere de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (VENI), Canadian Institution of Health Research, Canadian Foundation for Innovation, Nova Scotia Health Research Foundation en de Nierstichting.

Ian is lid van meerdere professionele organisaties op het gebied van transplantatie en is onder meer past-president van de Canadian Liver Transplant Network, past vice-president van de Canadian Society of Transplantation en is lid van de Eurotransplant Registry Advisory Committee.

Vervolg van pagina 9.

tussen deze centra voor de hand. Ik zal mij hiervoor de komende jaren blijven inzetten zodat we transplantatie in Nederland, op alle fronten, naar een nog hoger niveau kunnen trekken.”

Terug bij zijn ‘alma mater’

Als laatste geeft Prof. Alwayn aan het leuk te vinden om als hoogleraar terug

te zijn bij zijn ‘alma mater’. *“Ik ben ontzettend dankbaar voor de onvoorwaardelijke steun van mijn vrouw en kinderen, die het óók in Canada erg naar hun zin hadden.”* Naast het begeleiden van zeven promovendi, is hij actief betrokken bij het geven van onderwijs en het mede-organiseren van het LUMC Honours-programma Transplantatie.

Wat ik de lezer van LEVER nog zou willen meegeven?

“Probeer meer open te staan voor samenwerkingen en concurrentie op een lager vlak te plaatsen.” Onderzoek op transplantatiegebied is bij uitstek multidisciplinair: nauwe samenwerking tussen o.a. MDL-artsen, chirurgen, pathologen, immunologen en nefrologen.”

inonzonden

Verslag studentenbeurs buitenland Tim Labeur

NVH onderzoeksbeurs buitenland: onderzoeksstage naar multivariabele prognostische modellen bij patiënten met hepatocellulair carcinoom in Liverpool, Engeland.

Met behulp van de ‘NVH onderzoeksbeurs buitenland’ is het voor mij mogelijk geworden om als onderdeel van mijn PhD-traject een onderzoeksstage aan de ‘University of Liverpool’ te doen. Met dankbaarheid kijk ik terug op deze mooie periode van 3 maanden waarin ik de kans kreeg om de uitvalsbasis van professor Philip Johnson aan te doen.

Mijn promotieonderzoek bij de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten aan het Amsterdam UMC (locatie AMC) richt zich op het voorspellen en optimaliseren van behandeluitkomsten bij patiënten met hepatocellulair carcinoom (HCC). Enkele jaren geleden maakten we op de ‘EASL HCC Summit’ kennis met Prof. Johnson na een indrukwekkende presentatie. Deze op-en-top Engelse professor houdt zich hoofdzakelijk bezig met het ontwerpen en valideren van prognostische modellen bij patiënten met HCC (o.a. ALBI score, ERASL, BALAD-2, GALAD). Sindsdien werkten wij al samen aan enkele projecten. Dit bezoek was de gelegenheid



V.l.n.r.: Heinz-Josef Klümpen, Philip Johnson, Tim Labeur, Bart Takkenberg

bij uitstek om zelf wat meer ervaring op te doen met grote databases en de bijbehorende statistische methoden.

Prof. Johnson kenmerkt zich door een kritisch blik op bestaande behandelmethoden voor HCC die hij door grote internationale samenwerkingen en robuuste statistische methodiek wil optimaliseren. Dit alles met een flinke dosis Britse humor. Mijn bezoek aan Liverpool begon dan ook met het volgen van cursussen statistiek aan de universiteit aldaar. Ook leerde ik mijn eerste ‘woordjes’ in de statistiektaal van het programma STATA. Met behulp van de huisstatericus van Prof. Johnson (Sa-

rah Berhane) ben ik vervolgens zelf aan de slag gegaan met het stapsgewijs bouwen en valideren van een prognostisch model. Dit model zal toepasbaar zijn voor patiënten met gevorderd stadium HCC die in aanmerking komen voor so-rafenib. Op basis van veelvoorkomende klinische, radiologische en serumfactoren zal een individuele voorspelling van de overleving van een individuele patiënt kunnen worden gedaan. Uiteindelijk is het doel om klinici en patiënten te helpen om de juiste (palliatieve) behandeling te kiezen. De vertaalslag van (pre) klinische data naar dagelijkse praktijk heeft mij altijd erg aangesproken. Dergelijke modellen kunnen hier

zeker bij helpen en ik hoop deze kennis dan ook later in andere gebieden te kunnen toepassen.

Uiteraard had Liverpool meer te bieden dan alleen biostatistiek; de rijke culturele geschiedenis van de stad en interessante omgeving brachten de nodige ontspanning. Daarnaast werd ik erg gastvrij ontvangen door de collega's

bij het Institute of Translation Medicine; als de statistiek wat droog van stof dreigde te raken, waren er de fameuze 'pints' om voor wat gezelligheid te zorgen. Een lokale bijwerking is dat Liverpoolse 'Scouse' dan wel her en der de kop op steekt.

Al met al kijk ik terug op een leerzame periode, doorspekt met inspirerende

ontmoetingen en een intense samenwerking met experts op dit gebied.

Tijdens dit onderzoek heb ik kennis gemaakt met de raakvlakken met de wiskunde, filosofie en ethiek. Ik zal gefascineerd de ontwikkeling van voorspelalgoritmes en 'big data' blijven volgen. Een ervaring om nooit te vergeten!

casus

De vena portae, onmisbaar?

Een 57-jarige man presenteerde zich bij de huisarts met malaiseklachten, verwardheid, apraxie, nachtzweeten en gewichtsverlies. De voorgeschiedenis vermeldde hypertensie, atriumfibrilleren, totale heupprothese beiderzijds, pneumothorax, en een verwijde aortawortel van 42 mm, waarbij het syndroom van Marfan was uitgesloten.

Bij lichamelijk onderzoek waren geen bijzonderheden. Een echo via de huisarts toonde een grote laesie in de lever, waarna de patiënt werd verwezen voor verder onderzoek in de tweede lijn. Bloedonderzoek toonde afwijkende leverwaarden (ASAT 68 U/L, ALAT 31 U/L, alkalische fosfatase 430 U/L, GGT 239) met de volgende leverfunctie: totaal bilirubine 14 $\mu\text{mol/l}$, albumine 35 g/l, PT 17s, ammoniak 57 $\mu\text{mol/l}$.

CT en MRI toonde een grote laesie van 12 bij 12 cm in leversegment 4 met uitbreiding naar de rechter leverkwab (fig. 1).

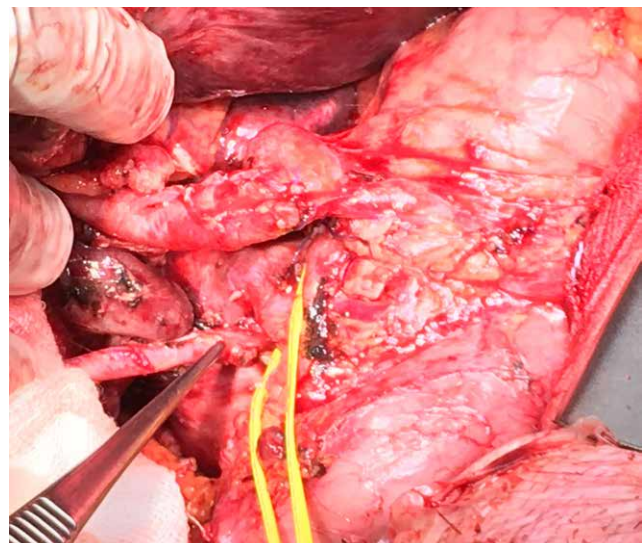
De laesie was T2-hyperintens, met uitgebreide hemorrhagische componenten, vertoonde enige diffusie-restrictie met een heterogene enigszins grillige arteriële aankleuring aan de rand, persistent in de portaal veneuze en late fase, wat zou kunnen passen bij een hepatocellulair carcinoom. Er was een tweede soortgelijke laesie in segment 6/7 van 38mm met calcificaties. Er waren op beeldvorming geen aanwijzingen voor cirrose of portale hypertensie. Verder was het alfa-1foetoproteïne laag (AFP; 1.8 $\mu\text{mol/l}$).

Daarnaast bleek er sprake van een Abernethy type Ib vaatmalformatie, waarbij het confluens van de vena lienalis en de vena mesenterica superior direct in de vena cava inferior draineerden met afwezigheid van intrahepatische portataken. Gezien bevinding van een Abernethy vaatmalformatie werd gedacht aan een hepatocellulair carcinoom, maar omdat het radiologische niet geheel typisch was voor een HCC, het om een niet-cirrotische lever leek te gaan en het AFP laag

Lees verder op pagina 14.



Figuur 1. CT-scan: 12 cm grote tumor in de lever.

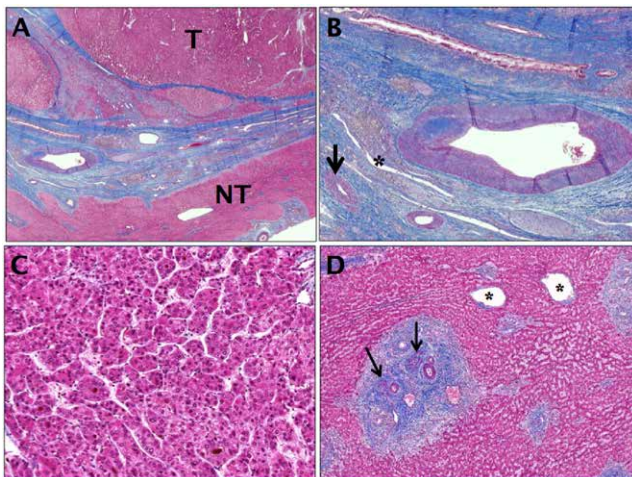


Figuur 2. Shunt: structuur met de gele teugel.

Vervolg van pagina 11.

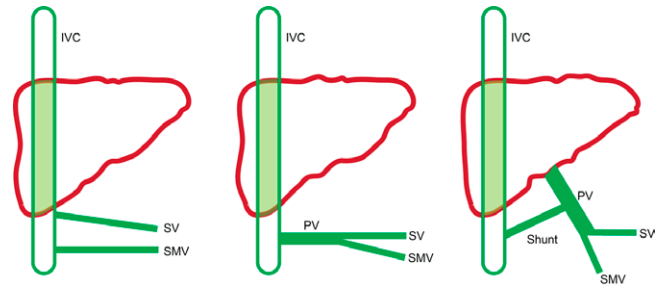
was, werd besloten tot een biopsie van de tumor in leversegment 4. Het leverbiopsie toonde hepatocellulair carcinoom, tegen een achtergrond van een afwijkende architectuur, met ontbreken van portale venen, portale en sinusoidale fibrose, en wisselende parenchymateuze regeneratie en atrofie, passend bij een Abernethy malformatie. Bij stadiëringsonderzoek waren er geen aanwijzingen voor afstandsmetastasen.

Tijdens multidisciplinair overleg werd geconcludeerd dat er sprake was van een niet resectabele tumor. Een extended hemihepatectomie rechts was niet mogelijk gezien de afwezige portale doorbloeding van de restlever. Voorts waren er ook geen opties om de toekomstige restlever te vergroten, bijvoorbeeld door embolisatie, door afwezigheid van de vena porta. De mogelijkheid van het opheffen van de shunt en het laten hypertrofieren van eventueel toch aanwezige onderontwikkelde intrahepatische portale takken zou oncologisch gezien teveel tijd in beslag nemen. Levertransplantatie was de enige in opzet curatieve behandeloptie. Helaas had de patiënt op dat moment een MELD-score van slechts 10 punten. Het verkrijgen van lokale tumor controle in de wachtlijstperiode voor levertransplantatie met bijvoorbeeld radiofrequente ablatie, trans-arteriële chemoembolisatie of selectieve interne radiotherapie was niet mogelijk ivm de grootte van de tumor en de vaatmalformatie. Na nationaal overleg verkreeg de patiënt een exceptiestatus en 3 weken later kwam er een geschikte donorlever beschikbaar. De transplantatie verliep ongecompliceerd. Peroperatief werd een atretische vena



Figuur 3. Histologie van het explantaat:

- A: Overgangsgebied tumor (T) en non-tumoreus leverweefsel (NT).
- B: Septum tussen T en NT met hierin galgang, arterietak en vene takken, deels met spleetvormig lumen (*) deels met verdikte spierwand (zie pijl).
- C: Detail van het hepatocellulair carcinoom.
- D: Detail van NT waarin clustering van portale velden en centrale venen (*). In de portale velden abnormale veneuze structuren met verdikte spierwand en nagenoeg geen lumen (zie pijlen) Masson trichroom kleuring.



Figuur 4. Schematische tekening Abernethy malformatie.

porta gezien in het ligamentum hepatoduodenale, er was geen patent lumen van de porta. Caudaal hiervan bevond zich de shunt van vena mesenterica en vena lienalis naar de vena cava inferior (fig. 2). Er was sprake van een hypertrofische arteria hepatica bij afwezige portale bloedvoorziening van de lever. Er werd een piggy-back implantatie van de donorlever verricht. Na reperfusie van de donorlever werd de shunt opgeheven. Na 12 dagen werd de patiënt in goede conditie naar huis ontslagen. Het leverexplantaat toonde een hepatocellulair carcinoom met vaatinvastie (fig. 3). Er waren drie hilaire lymfklieren en een truncus coeliacusklier zonder maligniteit. De mogelijke tweede nodus betrof een gebied van fibroscleroserende veranderingen met calcificaties. Een Abernethy vaatmalformatie is een congenitale extrahepatische portosystemische shunt (1). Bij type 1a draineren de vena lienalis en de vena mesenterica superior elk separaat direct in de vena cava inferior. Bij type 1b draineren de vena lienalis en de vena mesenterica superior samen in de vena cava inferior, waarbij er wel een kort segment extrahepatische porta aanwezig is. Bij type 2 is er sprake van een hypoplastische vena porta met een portosystemische shunt (fig. 4). Klinische symptomen kunnen bestaan uit hepatische encefalopathie, hepatopulmonaal syndroom, pulmonale hypertensie en levertumoren.

Abernethy vaatmalformaties brengen een verhoogd risico op benige en maligne levertumoren met zich mee, waaronder focale nodulaire hyperplasie, regeneratienoduli, adenomen, hepatoblastomen en hepatocellulair carcinomen. De verklaring hiervoor is waarschijnlijk de hyperarteriolisatie van de lever, die ontstaat ter compensatie van de verminderde of afwezige portale bloedtoevoer. Hepatische encefalopathie en focale leverafwijkingen worden vaker gezien bij type 1 en daarom kan halfjaarlijkse surveillance van de lever worden overwogen.

Verder zijn Abernethy malformaties geassocieerd met diverse andere congenitale afwijkingen, onder andere in het hart- en vaatstelsel, waardoor de hypothese is dat de afwijkingen optreden tijdens de embryogenese. Bij deze patiënt was er sprake van een verwijde aortawortel.

De behandelopties hangen af van type en ernst van symptomen en het type shunt. Bij type 2 kan de shunt worden opgeheven met chirurgie danwel coiling, om zo de bloedstroom via het portale systeem te herstellen. Bij type 1 is het meestal niet mogelijk om de shunt op te heffen, omdat de intrahepatische portotakken vaak geheel ontbreken (2-4). In de literatuur zijn ongeveer 50 casussen beschreven waarin

een levertransplantatie werd uitgevoerd bij een Abernethy malformatie voor diverse redenen waaronder grote levertu- moren, zowel benigne als maligne (2). Het gaat hier door- gaans om niet-cirrotische levers. Bij patiënten met HCC in een niet-cirrotische lever zijn de Milaan criteria voor selectie van patiënten niet van toepassing (5). Zo toonde een grote serie van patiënten met HCC in een niet-cirrotische lever dat de tumorgrootte niet voorspellend is voor de overleving na levertransplantatie (6) zoals dat bij HCC bij cirrose wel het geval is.

Samenvattend betrof het hier een 57-jarige patiënt met een 12 cm groot hepatocellulair carcinoom in een niet-cirrotische lever bij een congenitale afwezigheid van de vena porta, namelijk een Abernethy 1b vaatmalformatie, die in opzet cu- ratief kon worden behandeld met een levertransplantatie. Bij patiënten met een groot niet-resectabel hepatocellulair carci- noom in een niet-cirrotische lever, kan in enkele gevallen een exceptiestatus worden verkregen waardoor zij in aanmerking kunnen komen voor een levertransplantatie.

Dr. F.G.I. van Vilsteren, MDL-arts

Dr. M.T. de Boer, chirurg

Prof. dr. A.S.H. Gouw, patholoog

Referenties

1. Abernethy J. Account of two instances of uncommon formation in the viscera of the human body. *Phil Trans R Society.* 1793;83:59–66.
2. Ponziani et al. Congenital extrahepatic portosystemic shunt: description of four cases and review of the litera- ture. *J Ultrasound* 2018 Oct 24.
3. Kwapisz et al. Abernethy malformation: Congenital absence of the portal vein. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Dec; 28(11): 587–588.
4. Sharma et al. Congenital extrahepatic portosystemic shunt complicated by the development of hepatocel- lular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015 Oct;14(5):552-7.
5. Mazzaferro et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cir- rhosis. *N Engl J Med.* 1996; 334 693-699
6. Mergental et al. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J of Hep* 2012 vol. 57 j 297–305.

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 maximal 100 woorden. Indieners van artikelen dingen mee naar de NVH young hepatologist award!

Sven van IJzendoorn

Role of Bile Acids and the Biliary HCO₃⁻ Umbrella in the Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis.

Clin Liver Dis. 2018 Aug;22(3):457-479. van Niekerk J, Kersten R, Beuers U.

The biliary HCO₃⁻ umbrella hypothesis states that human cholangiocytes and hepatocytes create a protective apical alkaline barrier against millimolar concentrations of poten- tially toxic glycine-conjugated bile salts in bile by secreting HCO₃⁻ into the bile duct lumen. This alkaline barrier may retain biliary bile salts in their polar, deprotonated, and membrane-impermeant state to avoid uncontrolled invasion of apolar toxic bile acids, which initiate apoptosis, autophagy and senescence. In primary biliary cholangitis, defects of the biliary HCO₃⁻ umbrella, leading to impaired biliary HCO₃⁻ secretion have been identified. Current medical therapies

stabilize the putatively defective biliary HCO₃⁻ umbrella and improve long-term prognosis.

Effect of NGM282, an FGF19 analogue, in primary sclerosing cholangitis:

A multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled phase II trial.

J Hepatol. 2018 Nov 9. pii: S0168-8278(18)32519-4. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.035. [Epub ahead of print]

Hirschfield GM, Chazouillères O, Drenth JP, Thorburn D, Har- rison SA, Landis CS, Mayo MJ, Muir AJ, Trotter JE, Leeming DJ, Karsdal MA, Jaros MJ, Ling L, Kim KH, Rossi SJ, Somaratne RM, DePaoli AM, Beuers U.

Lees verder op pagina 16.

The clinical and laboratory effects of NGM282, a first-in-class, engineered analogue of the endocrine hormone FGF19, are presented in a randomized, placebo-controlled phase 2 study for the first time in patients with primary sclerosing cholangitis (PSC). By incorporating non-invasive markers of fibrosis, beyond standard liver injury markers, the investigators show that NGM282 impacted on fibrosis turnover and hepatic inflammation, but did not change serum alkaline phosphatase activities. The findings demonstrate that in patients with PSC, NGM282 potently inhibited bile acid synthesis and decreased fibrosis markers, without affecting serum alkaline phosphatase levels. The findings challenge the dogma about what the appropriate endpoints should be for trials in PSC.

Pneumococcal Immunization Reduces Neurological and Hepatic Symptoms in a Mouse Model for Niemann-Pick Type C1 Disease

Front. Immunol. 2019 Jan 7; 9:3089. doi: 10.3389/fimmu.2018.03089

Tom Houben, Inês Magro dos Reis, Yvonne Oligschlaeger, Helen Steinbusch, Marion J. J. Gijbels, Tim Hendrikx, Christoph J. Binder, David Cassiman, Marit Westerterp, Jos Prickaerts and Ronit Shiri-Sverdlov

Niemann-Pick type C1 (NPC1) disease is a rare genetic disorder in which NPC1 function is compromised, leading to

accumulation of unesterified cholesterol and sphingolipids in the lysosomes. Consequently, NPC1 disease patients suffer from severe neurovisceral symptoms, including hepatosplenomegaly and motor and cognitive skills deterioration. Currently, due to delayed diagnosis, symptom severity and limited therapeutic options, quality of life and lifespan of NPC1 disease patients are greatly reduced, propelling the need for further research. NPC1 disease patients show increased plasma levels of oxidized cholesterol metabolites, such as those enriched in oxidized low-density lipoprotein (oxLDL), a pro-inflammatory mediator. While inflammation is known to contribute to NPC1 disease severity, the role of oxLDL in NPC1 disease has yet to be analyzed. In this in vivo study, we investigated whether increasing anti-oxLDL IgM autoantibodies via pneumococcal immunization improves NPC1 disease severity. Immunized Npc1nih mice displayed improved liver lipid accumulation and inflammation, as well as reduced liver apoptosis. Of note, the reduced hepatic gene expression of several inflammation markers in immunized Npc1nih mice correlated with anti-oxLDL IgM autoantibody levels, strengthening the link between increased anti-oxLDL IgM autoantibody levels and improvement of hepatic symptoms. Furthermore, motor skill deterioration and neuroinflammation were reduced compared to control treated mice. This study highlights the potential of pneumococcal immunization as a novel therapeutic approach in NPC1 disease. Future research should investigate whether implementation of this therapy can improve lifespan and quality of life of NPC1 disease patients.

Opposite acute potassium and sodium shifts during transplantation of hypothermic machine perfused donor livers

American Journal of Transplantation (impact factor 6.49)

Laura C. Burlage, Lara Hessels, Rianne van Rijn, Alix P. M. Matton, Masato Fujiyoshi, Aad P. van den Berg, Koen M.E.M. Reyntjens, Peter Meyer, Marieke T. de Boer, Ruben H. J. de Kleine, Maarten W. Nijsten, Robert J. Porte

Hypothermic machine perfusion (HMP) is increasingly being used clinically as an alternative method of organ preservation of extended criteria donor livers. This study was prompted by the unexpected observation that, during our first clinical series of end-ischemic oxygenated HMP (in this study referred to as DHOPE), reperfusion of HMP-preserved liver grafts led to severe hypokalemia in three out of ten transplant recipients. We found that during HMP, livers released potassium and took up sodium. The extent of potassium and sodium changes during HMP were in line with the clinical observation that recipient potassium levels decreased upon reperfusion of a HMP-preserved liver, while levels increased after reperfusion of a SCS-preserved liver. Furthermore, comparable shifts in potassium and sodium levels were observed during ex situ warm reperfusion of HMP-preserved livers. This study showed that reperfusion of hypothermic machine



BIJSLUITER

perfused livers can lead to decreased blood potassium or even hypokalemia in the recipient. With increasing clinical use of HMP as an alternative (or complementary) method of organ preservation, anesthesiologists and surgical teams should be prepared for potassium shifts during HMP transplantation that are opposite to those seen during transplantation of SCS-preserved livers.

Peribiliary glands are key in regeneration of the human biliary epithelium after severe bile duct injury

Hepatology 2018, December, doi: 10.1002/hep.30365

Iris E.M. de Jong, Alix P.M. Matton*, Jasper B. van Praagh, Wouter T. van Haaften, Janneke Wiersema-Buist, Louise van Wijk, Dorenda Oosterhuis, Raditya Iswandana, Su Suriguga, Diletta Overi, Ton Lisman, Guido Carpino, Annette S.H. Gouw, Peter Olinga, Eugenio Gaudio, Robert J. Porte *)*

These authors have contributed equally and share first authorship.

Peribiliary glands (PBG) are recently discovered structures in the bile duct wall harbouring a stem cell population. This cellular network encircling the bile duct with counterparts in liver and pancreas proved to have an important role in several biliary diseases. We studied the spatiotemporal regeneration of human biliary epithelium after severe ischemic bile duct injury. For this purpose, we used a novel ex vivo model recapitulating ischemic injury during a liver transplantation. We

identified PBG as a prominent player in multiple processes to restore bile duct integrity and demonstrated the protective role of PBG in development of large duct cholangiopathies.

Pretransplant Sequential Hypo- and Normothermic Machine Perfusion of Suboptimal Livers Donated after Circulatory Death Using a Hemoglobin-based Oxygen Carrier Perfusion Solution

American Journal of Transplantation 2018 December, doi: 10.1111/ajt.15228

Yvonne de Vries, Alix P. M. Matton, Maarten W. N. Nijsten, Maureen J. M. Werner, Aad P. van den Berg, Marieke T. de Boer, Carlijn I. Buis, Masato Fujiyoshi, Ruben H. J. de Kleine, Otto B. van Leeuwen, Peter Meyer, Marius C. van den Heuvel, Vincent E. de Meijer, Robert J. Porte

Seven nationwide initially declined donor livers underwent dual hypothermic oxygenated machine perfusion, controlled oxygenated rewarming and normothermic machine perfusion (NMP) for resuscitation and ex situ viability testing of the donor graft, respectively. A novel perfusion solution based on an hemoglobin-based oxygen carrier was used to allow machine perfusion at different temperatures. Five of the seven livers met the predefined viability criteria (normalization of perfusate pH and lactate, bile production ≥ 10 ml and biliary pH >7.45 within 150 min of NMP) and were transplanted. The primary endpoint, 3-month graft survival, was a 100%.

SUBSIDIES

Dr. Ruchi Bansal Received “Early-Career Young Investigator Award” and her research was highlighted as “Best of the Liver Meeting” at AASLD 2018, San Francisco, USA.

Dr. Ruchi Bansal has been awarded with a prestigious young investigator award at American Association for the study of

Liver Diseases (AASLD), The Liver Meeting held in San Francisco, November 2018. Her outstanding research was also highlighted as “The Best of the Liver Meeting 2018”.

This Young investigator award provided by AASLD Foundation aims to highlight the promising early career researchers. This award is selected based on highest scored abstracts selected for presentation at the AASLD meeting.

Dr. Ruchi Bansal research entitled “CD64-Targeted Prednisolone Lipid Nanoparticles As a Novel Drug Delivery System to Target Inflammatory Macrophages for the Treatment of Alcoholic Liver Diseases” was selected for oral presentation, young investigator award and highlighted as “The Best of the Liver Meeting 2018”. Ruchi has also been awarded a travel grant (1000\$) by AASLD Foundation to attend the meeting in San Francisco and was honored with the award during the awardees reception (see the picture attached).

Nieuwe KWF-subsidie

Tumorcellen hebben een afwijkend energiemetabolisme, waardoor glucose voornamelijk tot lactaat wordt omgezet en niet meer verder oxidatief verbrand. Dit zogenaamde “Warburg effect” is gunstig voor cellulaire proliferatie. Tumorcel-

Lees verder op pagina 19.



Picture captured during the AASLD award ceremony and awardees reception. Dr. Ruchi Bansal (front row, second from the right) with other awardees, and Dr. Meena Bansal (Chair of The AASLD Foundation's research awards committee) and Prof. Dr. Ronald J Sokol (AASLD president) (front row, in the middle).

Vervolg van pagina 17.

len hebben ook verminderde gevoeligheid voor apoptose. In vooronderzoek hebben wij gevonden dat "soluble adenylyl cyclase" (sAC) zowel het Warburg effect als de gevoeligheid voor apoptose reguleert. sAC is een cyclisch AMP-vormend enzym dat fundamenteel andere eigenschappen heeft dan de andere, meer bekende, adenylyl cyclases en komt, buiten de testes, het hoogst tot expressie in de lever. In dit KWF onderzoek zullen wij onderzoeken of sAC een rol speelt bij tumor-vorming en/of groei.

Ronald Oude Elferink

MICROBiome-based biomarkers to PREDICT decompensation of liver cirrhosis and treatment response (MICROB-PREDICT)

Project coordinator: Jonel Trebicka (European Foundation for the study of chronic liver failure, University of Frankfurt).

Partner from the Netherlands: Minneke Coenraad, Ed Kuijper, Hein Verspaget (LUMC)

See for a full list of partners: <http://www.microb-predict.eu>.

Horizon 2020 Call: H2020-SC1-BHC-2018-2020 (Better Health

and care, economic growth and sustainable health systems)

Topic: SC1-BHC-03-2018, €15.000.000.

An EU Horizon 2020-financed project investigating methods to better understand the role of the microbiome to help stratify patient health care and treatment of decompensated cirrhosis and acute on chronic liver failure (ACLF) officially commenced last month. The innovative endeavor, known as MICROB-PREDICT, involves a 22-member multinational and multidisciplinary consortium of world leading microbiome specialists, clinical experts, and patient organizations. MICROB-PREDICT is an acronym for "MICROBiome-based biomarkers to PREDICT decompensation of liver cirrhosis and treatment response". One of our aims is to find the microbiome signatures of decompensation of cirrhosis and predict the development of ACLF. Moreover, this project will develop point-of-care devices to predict the response to specific treatments in these patients. The project will base the development of biomarkers on high-quality data from three existing EU-funded projects (GALAXY, LIVERHOPE, and PREDICT). The knowledge gained throughout the 75-month project will contribute to the development of improved and potentially personalized therapies for patients suffering from cirrhosis and ACLF.

Minneke Coenraad

proefschriften

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT R. VAN DIJK

'Advanced treatment of severe hyperbilirubinemia and cholestasis'

Promotiedatum:

15 februari 2019

Aula der Universiteit te Amsterdam

Promotoren:

Prof. dr. U.H.W. Beuers

Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink

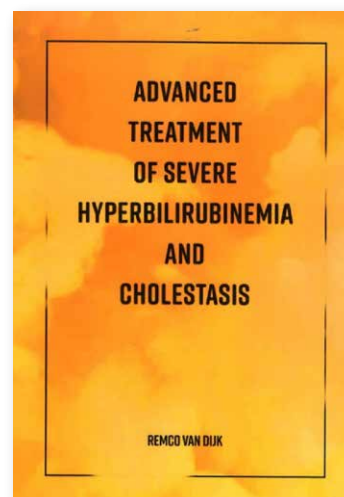
Copromotor:

Dr. P.J. Bosma

Crigler-Najjar syndroom is een zeldzame genetische aandoening die wordt gekenmerkt door geelzucht vanaf de geboorte vanwege een ophoping van serum ongeconjugerd bilirubine. Ongeconjugerd bilirubine is een toxisch metaboliet wat o.a. ontstaat bij de afbraak van rode bloed cellen. Normaliter wordt ongeconjugerd bilirubine omgezet in de lever door het eiwit UGT1A1

naar het niet toxische geconjugeerde bilirubine, waarna het kan worden uitgescheiden via de gal. Bij patiënten met het Crigler-Najjar syndroom ontbreekt het UGT1A1 eiwit in de lever.

In het eerste deel van het proefschrift laten wij onder andere in een dieren model voor Crigler-Najjar syndroom (de Gunn rat) zien dat we via gentherapie actief UGT1A1 eiwit in de lever tot expressie krijgen. We gebruiken hiervoor het niet schadelijke virus AAV (adeno associated virus) om het gen van UGT1A1 in de lever te krijgen. We laten zien dat het serum ongeconjugerde bilirubine gehalte daalt, dat het effect langdurig aanwezig in de ratten is en dat er geen ongewenste bijwerkingen optraden. Tevens laten we zien dat door middel van manipulatie van het



immuunsysteem, door het blokkeren van receptoren (scavenger receptor) de therapie nog effectiever is bij vrouwelijke ratten.

Lees verder op pagina 21.

Vervolg van pagina 19.

In het tweede deel van het proefschrift hebben we gekeken naar patiënten met een belemmering van de gal afvoer, zogenaamde cholestase (chole= gal, stase= stilstand). Cholestase leidt tot een ophoping van (schadelijke) mole-

culen, zoals bilirubine en galzouten, in het bloed. Cholestase kan worden veroorzaakt door ziekte in de lever of door obstructie van de galwegen. We hebben laten zien dat het antibiotica Rifampicine effectief en veilig is in de behandeling van patiënten met cholestase op basis van zogenoemde 'persitant

hepatocellular secretion failure'. Tevens hebben we laten zien serum gehalte van autotaxine correleert met de jeuk beleving van patiënten met cholestase. En dat bij een effectieve behandeling van de cholestatische jeuk, met o.a. Rifampicine, het autotaxine serum gehalte weer daalt.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT J.C. CHANG

'Soluble Adenylyl Cyclase — A regulator of intrinsic cellular functions'

Promotiedatum:

21 december 2018

Aula der Universiteit te Amsterdam

Promotoren:

Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink

Prof. dr. A.J. Verhoeven

Copromotor:

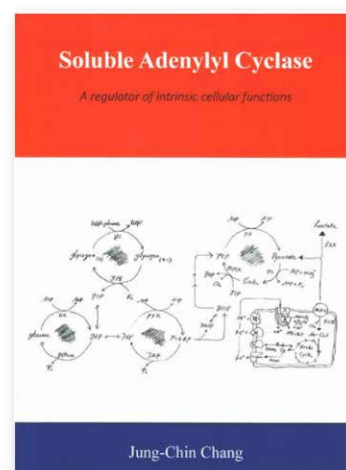
Dr. C.C. Paulusma

Soluble adenylyl cyclase (sAC, ADCY10) is the latest discovered member of ten mammalian adenylyl cyclases (which make cyclic AMP). Unlike the other adenylyl cyclases, sAC is not localized at the plasma membrane but to various subcellular compartments. sAC activity depends on the cellular ATP level and is stimulated by bicarbonate. The expression of sAC is ubiquitous but particularly high in testes and the epithelial lining of bile duct (cholangiocytes). Its evolutionary conservation and its enzymatic characteristics imply that sAC likely regulates fundamental cellular functions. In this thesis, the role of sAC in apoptosis, glucose metabolism, and bioenergetics is investigated.

Using the immortalized human cholangiocyte H69, I observed upregulation of sAC activity upon down-regulation of the bicarbonate/chloride exchanger AE2, a pathologic hallmark of primary biliary cholangitis (PBC). Down-regula-

tion of AE2 aggravates bile salt-induced apoptosis in cholangiocytes; sAC may play a role in this process as suppression of sAC protects against bile salt-induced apoptosis.

In addition to regulation of apoptosis, I found that sAC regulates the Warburg phenotype, which is found in many tumor cells and characterized by an elevated cytosolic NADH/NAD⁺ ratio, enhanced glycolytic flux and lactate secretion, and reduced oxidative phosphorylation in multiple tumor cell lines. Remarkably, the reprogramming of cellular bioenergetics by sAC seems to be connected with its regulation of oxidative stress-induced apoptosis. I could show that an increased cytosolic NADH/NAD⁺ ratio, induced by sAC suppression, protects against oxidative stress-induced apoptosis while a decreased cytosolic NADH/NAD⁺ ratio sensitizes cells to apoptosis. These data suggest that the cytosolic NADH/NAD⁺ redox state regulates apoptosis.



Further data imply that this occurs by a mechanism involving lysine acetylation and the NAD⁺-dependent deacetylase SIRT2. Taken together, the present study supports an integrated role of sAC in the regulation of metabolism and apoptosis and establish sAC as a potential therapeutic target in both cholestatic cholangiopathies and anti-cancer therapy.

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.