



LEVER



Vincent de Meijer:
**“Meer transplantaties door
afgekeurde donorlevers een
tweede kans te geven”**

Nieuws **4** In de schijnwerpers **4** DILI in 2020 **8** Landelijke PBC studie **10**
Multidisciplinaire poli hepatologie **14** Historisch perspectief **15** Van eigen bodem **16**
Nog één keer in de schijnwerpers **21** Proefschriften **22**

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

● **17 - 18 MAART 2021**

Digestive Disease Days Online
Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie
Inschrijven: www.mdl-congressen.nl

● **15 APRIL 2021**

Cursus onderwijs NVMDL Online
Onderwerp: hepatologie
Inschrijven: www.mdl-congressen.nl

● **10 - 11 JUNI 2021**

European Fatty Liver Congress
Locatie: Brussel, België
Website: <http://EFLC2020.org>

● **22 - 25 JUNI 2021**

EASL – The International Liver Congress
www.easl.eu

● **8 - 9 SEPTEMBER 2021**

Digestive Disease Days Online
Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie
Inschrijven: www.mdl-congressen.nl

● **28 SEPTEMBER – 1 OKTOBER**

Dutch Liver Week NVH
Echocursus op dinsdag 28 september
Cursus klinische hepatologie van 29 september – 1 oktober
Locatie: Double Tree by Hilton, Amsterdam
Inlichtingen: congres@nvh.nl

● **12 - 16 NOVEMBER**

AASLD The Liver Meeting
Locatie: Californië
Website

Belangrijke update Dutch Liver Week 2021

Gezien de huidige stand van zaken rondom de SARS-CoV-2 vaccinatie en daarbij de mogelijkheid dat in juni een fysieke DLW niet (geheel) mogelijk is, heeft het bestuur van de Dutch Liver Week (DLW) besloten editie 2021 inclusief de echocursus te verplaatsen naar de **laatste week van september 2021**. We streven ernaar om op 28 september de echocursus te organi-

seren gevolgd door de DLW van 29 september tot en met 1 oktober 2021. Deze editie gaat door ongeacht de situatie rondom het Coronavirus op dat moment is. Het bestuur streeft naar een DLW, waarbij deelnemers op locatie aanwezig kunnen zijn of deze kunnen volgen via een livestream. Dat maakt het mogelijk om meer deelnemers de cursus te kunnen laten volgen. Mocht

onverhoopt toch blijken dat fysieke deelname niet mogelijk is, zal editie 2021 alsnog geheel digitaal georganiseerd worden. Wij hopen u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

*Met vriendelijke groet,
Bart Takkenberg, voorzitter DLW
Maureen Guichelaar*

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. Sverdllov
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. Sverdllov

Lidmaatschap:

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

Omslagfoto: Vincent de Meijer

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.



VAN DE REDACTIE

De tweede coronagolf is nog in volle gang of de derde lijkt al weer in aantocht te zijn. De ene LEVER heeft u nog niet uit of de volgende ligt alweer op de deurmat. Zo gaat het maar door. De redactie heeft gemeend aan deze niet-aflatende voortgaande beweging mee te doen door naast de gebruikelijke vaste rubrieken nog twee nieuwe te introduceren voor 2021. Een rubriek over de historische aspecten van lever(onderzoek) en een rubriek over allerlei zaken die te maken hebben met leverschade door geneesmiddelen (DILI). Wordt het u te veel? Veel lezen mat het lichaam af, zei

Prediker al. Maak dan even een ommetje. Elke dag een wandeling maken is belangrijk voor je fysieke en mentale gezondheid. Je krijgt meer productiviteit en energie. Ook helpt het je te onthaasten en verbetert het je creativiteit. Het schijnt ook effectiever te zijn dan een intensieve work-out. Dus hup, de wandelschoenen aan en even naar buiten. Twintig minuten is lang genoeg. Wel opletten met de gladheid.

Bert Baak, hoofdredacteur LEVER

VAN DE SECRETARIS

Beste NVH-leden,

Anno 2021 zijn we in een nieuwe fase van de COVID-19 pandemie aanbeland en krijgen we nu de beschikking over vaccins. Het is indrukwekkend te zien hoe de farmaceutische industrie in staat is gebleken om in enkele maanden geteste en goedgekeurde vaccins op de markt te krijgen. Dat vereist wendbaarheid, durf, investering van middelen en mensen, en slim gebruik van nieuwe technieken. De huidig ontwikkelde vaccins (Pfizer BioNTech en Moderna) maken gebruik van moleculair biologische technologie waarbij nagemaakt RNA van het SARS-CoV-2 virus bij de mens wordt toegediend als vaccin. Belangrijk hierbij is om het juiste stukje RNA op te zoeken dat in staat is om een antilichaam respons op te wekken. Als dat lukt volgt het klinisch vergelijkend onderzoek, en het goedkeuringsproces. Mocht het virus zodanig muteren dat er een nieuw vaccin nodig is kan het vaccin met de RNA techniek in een handomdraai worden aangepast. Met het verschijnen van de vaccins op de Nederlandse markt ontstaat er een nieuw spel. Wie krijgt het vaccin het eerste, en is het veilig voor patiënten met een leverziekte.

José Willemse, de voorzitter van de Leverpatiëntenvereniging is overspoeld met vragen van patiënten over de veiligheid en werkzaamheid van de vaccins. Inmiddels is er vanuit de European Reference Network (ERN) Rare Liver Diseases een duidelijk advies gekomen. Belangrijk is te noteren dat tot nu toe patiënten met een leverziekte geen hoger infectierisico op COVID-19 hebben dan diegenen zonder een leverziekte. Het beloop van COVID-19 lijkt ook niet ernstiger te zijn bij een onderliggende leverziekte. Wat betreft vaccinaties is het advies duidelijk. Ook aan leverpatiënten wordt sterk geadviseerd om zich te laten vaccineren tegen COVID-19, en is er geen medische reden om vaccineren uit te stellen of eerder te verrichten dan andere groepen.

Naast al het COVID-19 dat het nieuws domineert zijn er ook ontwikkelingen op het gebied van lever onderzoek. Samen met de MLDS, NVMDL (Dr. Hanneke van Soest), NLV (Jose Willemse) gaat de NVH (Dr. Bart Takkenberg) zich inzetten om de vetlever epidemie het hoofd te bieden. In deze samenwerking gaan we in publiekscampagnes de lever als belangrijk orgaan centraal zetten. Daarbij hebben we gekozen voor leververvetting als centraal thema. Leververvetting komt veel, heel veel voor, kan leiden tot ernstige leverziekte en er is nog veel onbekend bij het algemene publiek maar helaas ook onder zorgverleners. Een belangrijk middel hierbij is onderzoek. Hiermee kunnen we op zoek naar antwoorden naar de oorzaak en gevolgen van leververvetting, hoe we deze kunnen op sporen en hoe we het kunnen bestrijden. Het uiteindelijke doel is om leververvetting een halt toe te roepen en zo Nederland te helpen om gezond te worden. Om het traject vaart te geven heeft de MLDS besloten om het opzetten van een consortium te steunen. Het doel is om landelijk en breed gedragen wetenschappelijke infrastructuur in te richten die zowel fundamenteel alsook klinisch onderzoek mogelijk maakt naar alle aspecten van leververvetting. Dr. Onno Holleboom en Dr. Maarten Tushuizen zijn de kartrekkers van dit project.

In dit nummer van LEVER een prachtig verhaal van Dr. Mark Burgmans, interventieradioloog en bestuurslid van de NVH. Hij vertelt over de multidisciplinaire polikliniek die hij mede heeft opgericht. Een prachtig initiatief, zeker omdat de zorg voor patiënten met een leverziekte bij uitstek multidisciplinair is. We kunnen de interventieradioloog niet missen bij de klinische zorg. Samenwerking op de werkvloer maar zeker ook bij het onderzoek is meer dan wenselijk.

Joost PH Drenth

NVH sessies tijdens DDD 17 en 18 maart 2021

Op donderdag 18 maart zullen een tweetal congresonderdelen tijdens de DDD door de NVH worden ingevuld. Joost Drenth en ondergetekende heten u nu alvast van harte welkom bij de NVH abstractsessie (08.30 tot 09.30) en het daaropvolgende symposium (van 10.00 tot 11.00).

Wij ontvingen mooie abstracts en zijn trots op de kwaliteit van het onderzoek van Nederlandse bodem. De selectie van abstracts betreft de hepatologie in

de volle breedte; levertransplantatie, microbiom, hepatitis C, hepatitis B, UDCA, hepatocellulair carcinoom en autoimmuun hepatitis.

Na het symposium dat op de abstractsessie volgt wordt u door Marleen van Dijk en Hanneke van Soest bijgepraat over de laatste inzichten in de behandeling van Hepatitis C en aansluitend zullen Bart Takkenberg en Ad van der Meer de behandelopties van ascites met u bespreken.

De online voordrachten zullen live zijn dus u kunt behalve luisteren ook vragen stellen aan de experts. Ik nodig u van harte uit!

Edith Kuiper, bestuurslid en afgevaardigde vanuit de NVH in de programma-commissie van de DDD



in de schijnwerpers

Denk in kansen en zoek naar nieuwe mogelijkheden om zorg te verbeteren

Vincent de Meijer (1983) is sinds 2016 als chirurg werkzaam bij het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Precies een jaar geleden is hij begonnen in het Talent Track programma van de Universiteit van Groningen en eind 2019 mocht hij een VENI-beurs van NWO ontvangen. De redactie van LEVER sprak met hem.

Kun je iets persoonlijk vertellen over je loopbaan?

Ik ben nog steeds heel blij met mijn keuze om destijds in Rotterdam geneeskunde te gaan studeren. In het eerste jaar werd ik meteen gegrepen door de vakken fysiologie en anatomie, die in verschillende thema's ingebed waren. Het leukste van geneeskunde is – zo ontdekte ik toen al – dat het leren nooit stopt. Vooral het wetenschappelijke gedeelte binnen geneeskunde trok me zeer aan. Deze interesse is vooral aangewakkerd toen ik de kans kreeg om naast mijn studie geneeskunde ook een masterprogramma klinische epidemiologie te volgen. Deze opleiding

gaf mij de mogelijkheid om te leren hoe je onderzoek moet opzetten, analyseren, opschrijven, en kritisch andere onderzoeken te beschouwen. Deze nuttige ervaring heeft mij een van mijn eerste publicaties en een registratie als epidemioloog opgeleverd. Tijdens dit masterprogramma werd ik gekoppeld aan lever- en transplantatiechirurg Prof. Jan IJzermans, wat nu blijkt mijn eerste stappen waren richting chirurgie en levertransplantaties. Mijn interesse in de lever nam steeds verder toe naarmate ik meer kennis opdeed. Het is mijn ambitie om ergens goed in te zijn en een van de manieren om ergens goed in te worden

is door je te specialiseren en bepaalde ingrepen vaak te doen. Dit is ook de reden waarom ik uiteindelijk ben gespecialiseerd in Hepato-Pancreato-Biliaire (HPB) chirurgie en levertransplantatie. Ik heb gedurende de chirurgische opleiding ook overwogen om me te specialiseren in de kinderchirurgie, een richting die me nog steeds zeer interesseert. Naast de vele extra gezonde levensjaren die je kinderen kan geven is het een heel boeiend vak vanwege de vele multidisciplinaire aspecten, de al dan niet verstoorde aanleg in anatomie en de creativiteit die vaak nodig is om dit chirurgisch te herstellen. Maar ik merkte dat juist de breedte van dit vak me paradoxaal genoeg zou beperken door het ruime palet aan chirurgische behandelingen die je maar een aantal keren per jaar uitvoert. Daarom ben ik heel blij dat ik de perfecte combinatie binnen het HPB-chirurgie en levertransplantatie team in Groningen gevonden heb. Naast operaties bij volwassenen



voer ik als gecertificeerd chirurg bij kinderen samen met een klein team van (kinder-)chirurgen ook HPB behandelingen uit bij kinderen. In totaal doen we nu samen ± 75 kinder-HPB ingrepen per jaar, waarvan bijna 25 levertransplantaties.

Je hebt ook een tijd in het buitenland gezeten, hoe is deze ervaring je bevallen?

Aan het einde van de geneeskundeopleiding kreeg ik via Ian Alwayn (inmiddels hoogleraar transplantatiechirurgie in Leiden) de mogelijkheid om in het lab van Prof. Mark Puder (Boston Children's Hospital and Harvard Medical School), ook een kinderchirurg, mijn promotieonderzoek te doen. Het onderwerp was non-alcoholische leververvetting (NAFLD), wat nu metabolische geassocieerde leververvetting (MAFLD) heet. Dit was overigens gelijk ook mijn eerste ervaring met het schrijven van subsidieaanvragen om het onderzoek

te kunnen financieren. Ik heb bijna drie jaar in het lab gezeten en onder andere met preklinische muismodellen voor MAFLD gewerkt. Het lab, de universiteitscampus en de ziekenhuizen in Boston golden voor mij als een zeer inspirerende omgeving. Deze buitenlandse ervaring is onbetaalbaar en is zeer belangrijk voor je vorming als mens, jonge dokter, en jonge wetenschapper. Ik raad daarom ook iedereen aan om een tijdje in het buitenland te werken als je die kans krijgt. Daarnaast denk ik dat als je als clinicus interesse hebt in research het ook verstandig is om een periode in het lab te zitten om basaal onderzoek te doen. Dit helpt om de taal van de basisten te spreken, want de kliniek en basaal wetenschappelijk onderzoek zijn toch twee verschillende werelden. Als je zelf ervaring hebt opgedaan hoe het is om te pipetteren en experimenten te doen zoals Western blot, ELISA's, PCR, dan begrijp je beter wat er gebeurt en wat er allemaal

gedaan moet worden voordat de eerste resultaten uit een labonderzoek rollen. Zeker als je in een academisch ziekenhuis werkt dan helpt deze ervaring om elkaar beter te begrijpen en kan je ook inhoudelijk makkelijker bijdragen aan het onderzoek.

In 2019 mocht je een prestigieuze VENI-beurs in ontvangst nemen, kun je hier iets over vertellen en wat was je beweegreden om deze beurs aan te schrijven?

Na mijn promotieonderzoek heb ik mijn opleiding als chirurg afgerond in Rotterdam, gedifferentieerd in de gastro-intestinale en oncologische chirurgie en chirurgie bij kinderen, om vervolgens het internationale fellowship HPB-chirurgie en levertransplantatie te voltooien in Groningen. Tijdens mijn werk bleef ik geïnteresseerd in het ontstaan van leverziektes en het metabolisme, maar liep ik als levertransplantatiechirurg vooral tegen het probleem op dat er een toenemend tekort is aan geschikte donororganen. De clinicus in mij wil dit probleem graag oplossen en mijn onderzoek richt zich erop om ervoor te zorgen dat we het aantal beschikbare donororganen ook zo goed mogelijk kunnen gebruiken. De levensverwachting blijft namelijk toenemen, mensen worden steeds zwaarder en de wachtlijst voor donorlevers blijft groeien. Op dit moment heeft zo'n 25% van de wereldwijde bevolking MAFLD, en zijn meest progressieve vorm, niet-alcoholische leverontsteking (NASH), dreigt de meest voorkomende indicatie voor levertransplantatie te worden. De mortaliteit op de wachtlijst voor levertransplantatie blijft door de schaarste ongeveer op 20% hangen. In 2019 waren in Nederland 252 donorlevers beschikbaar voor transplantatie, ondanks dat er jaarlijks ongeveer 150.000 mensen overlijden. Dit is omdat orgaandonatie alleen onder gecontroleerde omstandigheden in het ziekenhuis plaats kan vinden. Uiteindelijk werden er dat jaar

Lees verder op pagina 6.

Vervolg van pagina 5.

in Nederland 168 levers getransplanteerd. Dat betekent dat ongeveer een derde van de levers niet kon worden gebruikt. Dat waren er vierentachtig in Nederland, maar dat betekent honderden in Europa. Als je donorlevers kunt opknappen en verbeteren en je kunt daar de helft van redden, dan zou het toch fantastisch zijn dat je in één klap een aanzienlijk deel van het tekort aan donorlevers oplost.

De onderzoeksgroep uit Groningen, geïnitieerd door Prof. Robert Porte, heeft jarenlange ervaring met dynamische preservatie van donorlevers met behulp van machineperfusie. Wat we in Groningen doen, en dit is uniek in de wereld, is dat we de landelijk afgekeurde donorlevers op een perfusie-machine zetten om te testen of ze toch nog bruikbaar zijn voor transplantatie. Deze donorlevers worden met een koude, zuurstofrijke preservatievloeistof gespoeld en vervolgens geleidelijk opgewarmd naar 37°C, waardoor ze weer metabool gaan functioneren. De afgelopen jaren hebben we al meer dan 50 donorlevers bij normothermie 'gekeurd', waarbij we kijken naar onder andere het normaliseren van het metabolisme



Donorlever tijdens machineperfusie



Chirurgen De Meijer (L) en Porte (R) tijdens een kinderlevertransplantatie

en de samenstelling van de gal. Met dit protocol hebben we al meer dan 30 donorlevers kunnen gebruiken voor een succesvolle transplantatie, die voorheen nooit gebruikt zouden zijn.

Met mijn VENI wil ik nog een stapje verder gaan en wil ik ervoor zorgen dat we ook ernstig vervette donorlevers kunnen gebruiken voor transplantaties. Steeds vaker bevatten donorlevers te veel vet waardoor een aanzienlijk deel ongeschikt is voor transplantatie. Deze vervette levers hebben een verhoogd risico op falen na de transplantatie, omdat ze kwetsbaarder zijn tijdens de opslag in de kou. Ook zijn vervette levers extra gevoelig voor ischemie-reperfusieschade die optreedt tijdens de transplantatie. Deze nadelige eigenschappen van een vervette lever probeer ik te verbeteren voorafgaand aan de transplantatie. Het doel is om met behulp van een milde verhoging van de perfusietemperatuur vervette levers te preconditioneren om ze weerbaar te maken tegen de riskante ischemie-reperfusieschade. Uit mijn pilotdata komt onder andere naar voren dat milde temperatuursverhoging het metabolisme kan verhogen met 40 tot 50%. Een ander resultaat uit mijn pilotdata is dat door hyperthermie vasodilatatie ontstaat. Ik hoop dat hierdoor de microcirculatie van de

lever, die normaal gesproken dichtgedrukt wordt door de vetcellen in de hepatocyten, beter van zuurstof wordt voorzien en dat de lever daardoor beter gepreserveerd wordt voorafgaand aan de transplantatie. Milde hyperthermie activeert tevens de expressie van een aantal zogenaamde 'heatshock' eiwitten; chaperone eiwitten die bepaalde processen beter kunnen laten verlopen en mogelijk zelfs beschermend zijn tegen ischemie-reperfusieschade.

Door continue technische innovaties proberen we donorlevers te testen en te verbeteren. De techniek van dynamische preservatie met machineperfusie kan in de toekomst potentieel gebruikt worden om therapeutische interventies te testen, bijvoorbeeld medicijnen die bepaalde processen in de lever aanjagen en die kunnen beschermen tegen ischemie-reperfusieschade. Ook biedt het mogelijkheden voor stamceltherapie of andere manieren om de leverregeneratie te versnellen. Een belangrijke voorwaarde hiervoor is dat je levers dan wel tot een week buiten het lichaam kan 'pompen', waar dit tot nu toe hooguit nog 24 uur is. Een van de projecten die ik ook mede-geïnitieerd heb is om een machine te ontwikkelen waarin donorlevers tot wel zeven dagen buiten het lichaam gepreserveerd kunnen wor-

den. Een potentiële toepassing zou zijn dat we in die zeven dagen de vervette lever kunnen ontvetten voordat we de transplantatie uitvoeren. In dit onderzoeksproject komen allerlei aspecten uit de geneeskunde samen, zoals fysiologie, medische techniek en anatomie, en is een vruchtbare samenwerking tussen ingenieurs, orgaanperfusionisten, intensivisten, student-onderzoekers, wetenschappers en klinici. Verder werk ik ook samen met andere onderzoekers binnen het UMCG, zoals met Prof. Folkert Kuipers van de afdeling kindergeneeskunde. In samenwerking met Folkert willen we door middel van stabiele isotopen naar metabole flux in donorlevers te kijken. Samen met Prof. Ton Lisman onderzoeken we de rol van stolling tijdens machineperfusie. In het Universitair Medisch Centrum Groningen beschikken wij over een uitstekende samenwerking met een goede infrastructuur om dit soort preklinisch wetenschappelijk onderzoek te kunnen doen. We zoeken continu de grenzen op van wat veilig en mogelijk is, en kunnen daarmee voorop blijven lopen. Mijn VENI-aanvraag heb ik vooral geschreven in mijn vrije tijd; veelal in de avonden en weekenden. Gelukkig heb ik nu één dag in de week tot mijn beschikking om me volledig te richten op het onderzoek en om promovendi te begeleiden. Hierdoor heb ik ook meer tijd om samenwerkingen op te zetten en om nieuwe onderzoekssubsidies aan te vragen. Als ik meer onderzoeksgegevens heb wil ik graag een VIDI of een ERC-beurs aanvragen. Hierbij wil ik me verder verdiepen in de mogelijkheden voor het herstellen van reeds beschadigde donorlevers.

Heb je nog een advies voor de lezer?

Wat ik graag de lezer zou willen meegeven is: "Denk in kansen. Waar liggen de mogelijkheden en stel haalbare doelen". En dit kan het beste bereikt worden door goede, multidisciplinaire samenwerking. Tien jaar geleden is door Prof. Robert Porte een duidelijk doel gesteld; wat destijds begon met



varkenslevers op het chirurgisch lab is nu uitgegroeid tot een veilige implementatie van machineperfusie in de dagelijkse praktijk. De resultaten van de eerste multicenter gerandomiseerde klinische studie naar de effectiviteit van hypotherme geoxygeneerde machineperfusie voorafgaand aan transplantatie

zullen binnenkort gepubliceerd worden in een toonaangevend medisch tijdschrift. We zijn hier ontzettend trots op.

MD. PhD. Vincent de Meijer, Staflied (kinder-) HPB-chirurgie en (kinder-) Levertransplantatie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Curriculum Vitae:

1 januari 2020 – heden:

Talent Track Universitair Docent aan de Rijksuniversiteit Groningen (RUG)

1 juli 2017 – heden:

Staflied (kinder-) HPB-chirurgie en (kinder-) Levertransplantatie, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)

2016 – 2017:

Fellowship HPB-chirurgie en Levertransplantatie, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)

2010 – 2016:

Opleiding Heelkunde, Ikazia Ziekenhuis Rotterdam, Sophia Kinderziekenhuis en Erasmus MC Rotterdam

1 juni 2011:

Academische promotie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam (EUR): "Fatty Liver – Risks, Regulation and Reversibility" (promotores: Mark Puder en Jan IJzermans)

2007 – 2010:

PhD student op het lab van Mark Puder, Boston Children's Hospital and Harvard Medical School, MA, USA

2003 – 2005:

Master Klinische Epidemiologie, Netherlands Institute for Health Sciences (NIHES)

2001 – 2007:

Doctoraal geneeskunde (Cum laude), Erasmus Universiteit Rotterdam (EUR)

Zorg on demand

Vrijdagochtend, 08.30 uur. Zojuist met een half oor geluisterd naar een nèt iets te lange overdracht. Opnieuw werd gehamerd op een efficiëntere overdracht. Middels IPASS, SBAR of een andere afkorting. Ik weet het niet meer. Wat ik wel weet is dat er heden ten dage vooral zoveel mogelijk moet, in zo kort mogelijke tijd. Een lijn die geruisloos wordt doorgetrokken tijdens het eerste nieuwe consult van de dag.

“Maar dokter, ik had gedacht dat ik vandaag al een scan zou krijgen en het behandelplan te horen zou krijgen?” Het is een uitspraak die tegenwoordig meer regel is dan uitzondering. Maar zijn deze verwachtingen reëel? Moeten wij medici mee met de snelheid van de huidige samenleving? Mee in dat meedogenloze tempo waarin bingen de norm lijkt? Het voelt soms als we naar een wereld werken waarin een scan en behandelplan net zo eenvoudig geleverd worden als wéér een nieuwe Netflix-serie. Want thuis kun je tenslotte ook alles direct krijgen. Alles is te koop. En als je wilt wordt het dezelfde dag nog geleverd. En ja, voor ons dokters is het ook prettig om zo snel mogelijk de casus afgerond te hebben en te weten

wat er aan de hand is. Maar de charme van het vak neemt af. Een differentiaal diagnose is passé; daar hebben we geen tijd meer voor. En ik vrees dat net als wat nu voor het lichamelijk onderzoek geldt, een differentiaal diagnose over 5 jaar waarschijnlijk volledig obsoleet is. Een herinnering aan een vervlogen tijdperk. Helemaal als we straks artificial intelligence en de bijbehorende deep learning machines de spreekkamer binnenbrengen. Alle vorm van nuance zal verdwijnen. Niet per se wenselijk, als je het mij vraagt.

Ik hoor mijzelf de patiënt uitleggen dat wij voor het bezoek aan de polikliniek al een panklaar plan hadden kunnen bedenken. Maar dat dit wel in lijn moet zijn met de performance status van de patiënt. Dat is de reden voor een gesprek, want dat gesprek moeten we vooral niet vergeten. De patiënt verlaat mijn spreekkamer. Ik pak mijn telefoon en ik betrap mijzelf erop dat ik de planning van de radiologie bel om te vragen of de CT-scan niet een week eerder kan. Ik moet hier aan werken....

Hank

onder de loep

De lever is niet alleen voor hepatologen een interessant orgaan. Binnen de SIG Interne Geneeskunde van de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers (NVZA) is in 2020 de sectie hepatologie opgericht door ziekenhuisapothekers met belangstelling voor de hepatologie. In deze rubriek zullen zij ingaan op actuele zaken m.b.t. farmacologie en de lever.

Drug-induced liver injury (DILI) in 2020

Van veel geneesmiddelen is bij registratie nog onvoldoende bekend over zeldzame bijwerkingen, zoals hepatotoxiciteit. Indien er nieuwe gegevens bekend worden, vindt herbeoordeling door het Europees Medicijn Agentschap (EMA) plaats en worden mogelijke risico's door de fabrikant aan zorgverleners gecommuniceerd middels een brief (zgn. DHPC). In dit stuk een overzicht

van de drie geneesmiddelen waarvan in 2020 een waarschuwing verscheen voor een risico op leverschade. Per middel wordt kort een achtergrond van de indicatie en werking gegeven, wordt ingegaan op het mechanisme van hepatotoxiciteit en wat te doen als het optreedt.

Fingolimod (Gilenya®)

Fingolimod is sinds 2010 geregistreerd

voor gebruik bij zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS). Dit immunosuppressivum vermindert de verplaatsing van lymfocyten vanuit de lymfeklieren naar het ruggenmerg en de hersenen door blokkade van de sfinosine-1-fosfaat (S1P) receptor op lymfocyten.¹

In registratiestudies werd bij een dosering van 0,5 mg fingolimod bij circa 8% van de behandelde patiënten

een asymptomatische ALAT-stijging gezien van tenminste 3x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) (t.o.v. 2% in de placebogroep). Bij ongeveer 2% steeg het ALAT tot $\geq 5x$ ULN (t.o.v. 1% bij placebo).¹ Bij enkele patiënten die nogmaals fingolimod kregen (zgn. rechalleng) trad eenzelfde stijging op wat een causaal verband ondersteunt. De transaminase-stijging kon zich al tien dagen na de eerste dosis voordoen en trad meestal op in de eerste 12 maanden van behandeling. Het hepatotoxische mechanisme is nog niet goed bekend, mogelijk speelt de omzetting in de lever via CYP450-enzymen (met name CYP4F2) een rol. Fingolimod heeft een lange halfwaardetijd (6-9 dagen) en herstel naar de normaalwaarde trad meestal op binnen twee maanden na staken.

Naast deze leverenzymverhoging zijn er de afgelopen jaren drie gevallen gemeld van leverfalen waarbij levertransplantatie nodig was.² Bij tenminste één van deze gevallen was er een sterk causaal verband met fingolimod. Reden voor de EMA om de fabrikant te vragen zorgverleners hierover te informeren. In de brief raden ze aan de behandeling te staken bij een stijging van de transaminasewaarden $\geq 5x$ ULN of bij een transaminase-stijging minstens 3x ULN met daarbij tevens een stijging in bilirubinewaarde.²

Pirfenidon (Esbriet®)

Pirfenidon wordt in doseringen tot 2403 mg per dag gebruikt als antifibrotisch en ontstekingsremmend middel bij idiopathische pulmonale fibrose. Het vermindert de opeenhoping van ontstekingscellen in respons op prikkels.³ In de registratiestudies werden hepatische bijwerkingen (meestal hepatocellulaire schade of een gemengde hepatitis) gemeld bij bijna 10% van de behandelde patiënten (vs. bij ruim 4% van de placebogroep).³ Daarnaast waren er enkele meldingen met fatale afloop, waarbij de etiologie nog wel onduidelijk was. Hepatotoxiciteit trad meestal op in de eerste maanden van gebruik, maar ook tot één jaar na start.⁴

Het onderliggende mechanisme is nog niet bekend, mogelijk zorgt het metabolisme via CYP1A2 voor de aanmaak van een immunogene metaboliet. Het advies dat de fabrikant geeft is vergelijkbaar met het advies bij fingolimod. Bij een stijging van de transaminasewaarden $\geq 5x$ ULN moet de pirfenidon behandeling gestaakt worden, evenals bij een transaminase-stijging $> 3x$ ULN met daarbij een hyperbilirubinemie of bij symptomen van leverschade.^{3,5}

Ulipristal (Esmya®)

Er zijn de afgelopen jaren meerdere brieven naar zorgverleners gestuurd over leverschade bij ulipristal, zo ook in 2020. Ulipristal is een antagonist van de progesteronreceptor en werd toegepast bij myomen in cycli van 1dd 5mg gedurende drie maanden. Vanwege acht gevallen van ernstige leverschade (waaronder vier levertransplantaties) mogelijk gerelateerd aan ulipristal kwam de EMA in 2018 met strikte voorwaarden voor gebruik. Vanwege een nieuwe casus van ernstige leverschade leidende tot levertransplantatie trok de EMA in 2020 de goedkeuring bij myomen helemaal in voor een herbeoordeling.^{6,7} Ulipristal is nog wel geregistreerd als noodanticonceptie in een eenmalige gift van 30mg (o.a. EllaOne®). Hepatotoxiciteit kan optreden binnen enkele dagen tot zes maanden na gebruik en patiënten presenteren zich met klachten van vermoeidheid, een acute stijging in hepatocellulaire enzymen, gevolgd door een icterus.^{4,6} Ulipristal is erg lipofiel en heeft daarmee ook een groot verdelingsvolume en lange halfwaardetijd (24-39 uur). Het wordt in grote mate in de lever gemetaboliseerd, ook tot reactieve metabolieten.⁶ Deze farmacokinetische eigenschappen spelen mogelijk een rol bij het ontstaan van hepatotoxiciteit. De uitslag van de herbeoordeling door de EMA laat nog op zich wachten. Wellicht goed om te realiseren dat ulipristal als noodanticonceptie zonder recept verkrijgbaar is bij drogisterijen en apotheken.⁶ Men zou verwachten dat

deze pil eenmalig gebruikt wordt, maar mogelijk dat het in de praktijk wel in korte tijd nogmaals genomen wordt. De EMA kent in ieder geval nog geen gevallen van DILI na gebruik van ulipristal als noodanticonceptie.⁶

namens de SIG Interne Geneeskunde NVZA, sectie hepatologie
Rianne Weersink MSc PhD,
AIOS Ziekenhuisfarmacie, Radboudumc & Deventer Ziekenhuis
Rianne.weersink@radboudumc.nl

Referenties:

1. Novartis. SmPC Gilenya. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_nl.pdf [geraadpleegd 20-01-2021]
2. Novartis. DHPC Gileya <https://www.cbg-meb.nl/documenten/brieven/2020/11/11/dhpc-gilenya> [geraadpleegd 20-01-2021]
3. Roche. SmPC Esbriet. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esbriet-epar-product-information_nl.pdf [geraadpleegd 20-01-2021]
4. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox. Bethesda (MD): 2012-. Beschikbaar via: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/> [geraadpleegd 20-01-2021]
5. Roche. DHPC Esbriet. Beschikbaar via: <https://www.cbg-meb.nl/documenten/brieven/2020/10/29/dhpc-esbriet> [geraadpleegd 20-01-2021]
6. Mozzanega B. Ulipristal acetate and liver-injuries: while Esmya is revoked, EllaOne is allowed in repeated self-administrations possibly exceeding UPA toxic-dosing with Esmya. J Hepatol. 2020. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.041>
7. Gedeon Richter. DHPC Esmya. Beschikbaar via: <https://www.cbg-meb.nl/documenten/brieven/2020/03/27/dhpc-esmya> [geraadpleegd 24-01-2021]

Landelijke PBC studie

Nationaal klinisch onderzoek naar primaire biliaire cholangitis: De Dutch PBC Cohort Study

Primaire biliaire cholangitis (PBC) is een cholestatische leverziekte, zonder duidelijke etiologie. De chronische inflammatie van de kleine galwegen kan resulteren in de ontwikkeling van leverfibrose, en uiteindelijk cirrose. De levensverwachting van patiënten met PBC is hierdoor aanzienlijk beperkt. Behandeling met ursodeoxycholzuur (UDCA) is geassocieerd met een verbeterde levertransplantatie-vrije overleving, met name indien adequaat gedoseerd tussen de 13 en 15 mg/kg lichaamsgewicht (1). Deze positieve associatie bestaat onafhankelijk van de ernst van de ziekte of de biochemische respons op behandeling (2). Ondanks dat UDCA in alle patiënten met PBC gedoseerd zou moeten worden, heeft deze behandeling zeker nog niet alle patiënten bereikt (3-5). Terwijl er dus aandacht nodig blijft voor de behandeling met UDCA, gaat deze de laatste jaren meer uit naar de tweedelijns behandelopties. In fase 3 placebo-gecontroleerde studies onder patiënten met een incomplete respons op UDCA, daalde het alkalisch fosfatase als belangrijke prognostische marker in PBC door behandeling met obeticholzuur (OCA) of bezafibraat (BZF) (6, 7). Dit lijkt gunstig gezien patiënten met een incomplete respons over het algemeen een ongunstiger ziektebeloop hebben. Echter, OCA is in Nederland niet beschikbaar doordat vergoeding ontbreekt, ondanks de voorwaardelijke registratie door de FDA en EMA voor de behandeling van PBC. Hoewel BZF niet geregistreerd is, kan off-label gebruik wel overwogen worden. Een voordeel van BZF bij patiënten met PBC betreft de afname van cholestatische jeuk, zoals recent door Elsemieke de Vries met de Nederlandse FITCH trial werd aangetoond (8).

Geschiedenis van Nederlands cohort onderzoek in PBC

Gezien PBC een zeldzame ziekte is en zich relatief langzaam ontwikkelt, is het verrichten van klinisch onderzoek een uitdaging. Desalniettemin, kent Nederland door samenwerking een rijke historie op dit gebied. Sinds eind jaren 80 heeft Henk van Buuren zich vanuit het Erasmus MC ingezet voor de ontwikkeling van een groot cohort PBC patiënten met een gedegen registratie van klinische gegevens en uitkomsten op lange termijn. Dit cohort is over de laatste 30 jaar meerdere keren opgevolgd en onderdeel geweest van verschillende succesvolle promotietrajecten. De studies uit dit cohort hebben internationaal impact gehad. Na de laatste ronde van datacollectie door Wim Lammers in 2012, waarbij ook de patiënten vanuit het cohort van Cyriel Ponsioen en Kirsten Boonstra zijn toegevoegd, waren er 43 participerende ziekenhuizen die de gegevens van 851 patiënten samenvoegden (9, 10).

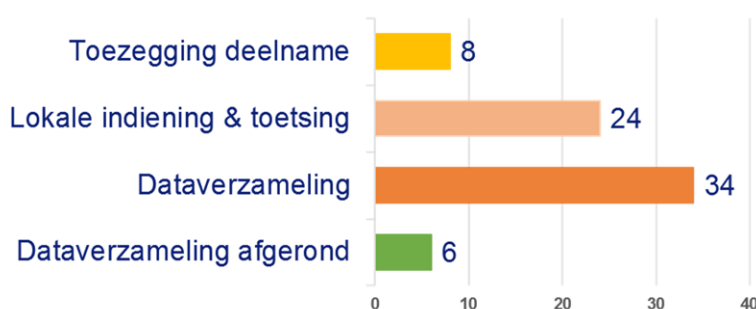
Het Nederlandse PBC cohort stond hierna aan de basis van de Global PBC Study Group. Deelnemers aan deze

studiegroep combineerde eerder verzamelde gegevens van patiënten met PBC tot het grootste real-life cohort dat tot op heden in de literatuur beschreven is. Het succes van deze samenwerking is evident, met toonaangevende publicaties over onder andere de rol van het alkalisch fosfatase en bilirubine als surrogaat markers, de ontwikkeling van de GLOBE score als continue prognostisch model, geoptimaliseerde biochemische behandeldoelen en het effect van UDCA op de prognose bij patiënten met PBC (11-15). Ook vandaag blijft het platform van de Global PBC Study Group van grote waarde voor nieuwe onderzoeker-geïnitieerde samenwerkingen op het gebied van PBC.

Nieuwe focus op Nederland

Internationale samenwerking heeft, naast diverse logistieke uitdagingen omtrent datacollectie en regelgeving, als nadeel dat tertiaire zorgcentra vaak overmatig gerepresenteerd zijn. Dit resulteert in een duidelijke bias. Een nieuwe update en uitbreiding van het lang lopende Nederlandse PBC cohort werd zodoende van grote waarde geacht. Met steun van de cholestase werk-

Studiefase DPCS



Figuur 1. Stand van zaken Dutch PBC Cohort Study. In het figuur worden de ziekenhuizen in Nederland weergegeven met de huidige status. Dit overzicht is bijgewerkt tot 20 januari 2021.



groep van de NVH ontstond er in 2018 zodoende nieuw momentum voor de *Dutch PBC Cohort Study*. Er werd een ambitieus doel geformuleerd: iedere identificeerbare patiënt met PBC in Nederland vanaf 1990 includeren in de retrospectieve database. Een volledig overzicht van een nationale populatie kan unieke inzichten geven in de presentatie, de behandeling en het beloop van PBC, en hoe dit mogelijk over de tijd veranderd is. Met behulp van nieuwe risicomodellen kan de verwachte ziektelast van de populatie met PBC in de komende jaren worden gemodelleerd. De huidige farmacologische ontwikkelingen drijven de relevantie van een dergelijk cohort ook verder op, zowel vanuit wetenschappelijk, klinisch als zorg-economisch perspectief. Onder aansturing van een stuurgroep van 14 hepatologen door het hele land, startte Rozanne de Veer in januari 2019 haar promotietraject met deze grote uitdaging. En de uitdaging bleek heel groot, met een verscheidenheid aan lokale procedures en ideeën over ethische toetsing, privacy wetgeving, *data transfer agreements* en HIX of EPIC trainingen. Hoewel niet noemenswaardig in vergelijking met de impact op de zorg en ieders privéomstandigheden, zal het niemand verbazen dat de SARS-CoV-2 pandemie ook op dit project zijn

weerslag heeft. Om de voortgang van het project te waarborgen, werd het studieteam zodoende halverwege 2020 uitgebreid met een 2^e arts-onderzoeker, Maria van Hooff. Samen staan Rozanne en Maria nu voor de taak om deze eerste Nederland-coverende hepatologische cohort studie tot een succes te maken.

Waar staan we nu?

Dankzij de uitbreiding van het team is inmiddels ieder ziekenhuis in Nederland benaderd, waarbij wij overwegend met MDL-artsen in contact zijn. De positieve reacties en enorme bereidheid om mee te werken aan deze unieke studie vanuit 'hepatologisch Nederland' zijn prijzenswaardig! De praktijk wijst echter uit dat er dan nog een lange aanloop is naar de daadwerkelijke dataverzameling. Hoewel we uiteraard niet zullen ontkennen dat er wel eens een herinneringsmailtje nodig was, realiseren wij ons als uitvoerend studieteam terdege dat ons verzoek moet worden ingepast in de vaak al overvolle dagelijkse praktijkvoering. Wij proberen lokale onderzoekers binnen het project zodoende zoveel mogelijk te ontlasten van studie-gerelateerde procedures, maar blijven uiteraard in nood van steun en het zetten in de juiste richting binnen de logistiek van de organisatie.

Ook de centrum-specifieke strategie die tot zo compleet mogelijk identificatie van de patiënten met PBC moet leiden vraagt lokale expertise. Hierna kunnen wij grotendeels zelfstandig aan het werk.

Met name de laatste maanden is er goede progressie geboekt. In 6 centra is de datacollectie inmiddels afgerond en in 12 centra is deze nu lopende (*Figuur 1*). De gegevens van meer dan 1100 patiënten met PBC zijn hierdoor reeds verzameld. In 22 andere centra is de lokale toetsingscommissie akkoord en kunnen Rozanne en Maria terecht voor datacollectie, hoewel dit door coronamaatregelen ook met regelmaat op afstand gebeurt. De mogelijkheid van thuiswerkaccounts zijn van ongelooflijke waarde om verdere vertraging te beperken. Na een lastige opstart zit de studie momenteel dus in een duidelijke stroomversnelling. In 32 centra is het proces van goedkeuring gaande, variërend van het eerste contact met de arts tot de lokale goedkeuring van het project door de ziekenhuisorganisatie. Geen van de centra heeft deelname geweigerd.

Met bovenstaande inspanningen en voortgang ontstaat er momenteel een uniek hepatologie netwerk in Nederland, waarbinnen het doel van de *Dutch PBC Cohort Study* al het aankomende jaar bereikt kan worden! Het enthousiasme is dus onverminderd groot, net als onze dank aan alle betrokkenen bij dit project. Hiernaast lijkt het de moeite waard om de gebaande paden ook voor andere aandachtsgebieden verder exploreren.

Maria van Hooff (arts-onderzoeker),
Rozanne de Veer (arts-onderzoeker),
Maren Harms (AIOS Maag-, Darm- en Leverziekten) en *Adriaan van der Meer* (Maag-, Darm- en Leverarts)
Afdeling Maag- Darm- en Leverziekten, Erasmus MC

**Referenties op te vragen via
secretariaat@nvh.nl**

Online programma DDD 2021



WOENSDAG 17 MAART		
	Vanuit de studio	Vanuit de virtual Room
Tijd	17 maart	17 maart
08.30- 09.30	Programma NVMDLio 'The Future is now'	Abstractsessie - Sectie Inflammatoire Darmziekten
30 min	Pauze / Break-out sessies rond verschillende onderwerpen	
10.00 - 11.00	Symposium Oncologie en voeding	Abstractsessie – Sectie Neurogastroenterologie en Motiliteit
30 min	Pauze / Break-out sessies rond verschillende onderwerpen	
11.30 - 12.30	Best of research 2020	Meet the expert sessie rond Coeliakie
12.30 - 14.00	Lunchpauze / Satelliet symposium en e-postersessies	
14.00 - 15.00	Symposium NVGIC	Abstractsessie - Sectie Gastrointestinale Oncologie
30 min	Pauze / Break-out sessies rond verschillende onderwerpen	
15.30 - 16.30	IBD symposium: IBD@Home – van toegevoegde waarde?	Abstractsessie – Nederlandse Vereniging voor Gastrointestinale Chirurgie
30 min	Pauze / Break-out sessies rond verschillende onderwerpen	
17.00 - 17.30	President select sessie met 3 abstracts	Geen programma
17.30 -18.00	Voordracht: Checkpoint inhibitor-induced colitis: prevalentie, diagnostiek en behandeling door J. van Dieren, MDL-arts en K.P.M. Suijkerbuijk, internist-oncoloog	
18.00	Congresborrel in Break-out sessies	

DONDERDAG 18 MAART		DONDERDAG 18 MAART
Vanuit de studio	Vanuit de virtual Room	Overige online Zoom events
18 maart	18 maart	18 maart
Abstractsessie – Sectie Experimentele Gastroenterologie	Abstractsessie – Nederlandse Vereniging voor Hepatologie	
Pauze / Break-out sessies rond verschillende onderwerpen		
Richtlijnsymposium rond hepatitis C en ascites	Abstractsessie – Sectie Experimentele Gastroenterologie	V&VN Lever symposium (herhaling van 3 november 2020)
Pauze / Break-out sessies rond verschillende onderwerpen		
NVMDL, richtlijn poliepsurveillance	Meet the expert sessie IBS	V&VN programma verpleegkundig endoscopisten
Lunchpauze / Satelliet symposium en e-postersessies		
Symposium endoscopie “Less is more”	Abstractsessie - Sectie Inflammatoire Darmziekten	V&VN programma IBD
Pauze / Break-out sessies rond verschillende onderwerpen		Break-out sessies V&VN
Symposium Kinder MDL: Jong gekregen, oud gehouden	Abstractsessie – Sectie Gastrointestinale Endoscopie	
Pauze / Break-out sessies rond verschillende onderwerpen		
Uitreiking NVGE Gastro-intestinale Proefschrift prijs 2020 en 2021	Abstractsessie V&VN	
Voordracht: to be announced		
Congresborrel in Break-out sessies		

Tijdens de verschillende (koffie)pauzes tussen de sessies kunt u deelnemen aan Break-out sessies rond bepaalde onderwerpen.

De multidisciplinaire poli hepatologie

“We zullen patiënt uitnodigen op onze poli”. Het wekt soms verbazing als ik deze zin uitspreek. Het is voor vele collega medisch specialisten geen vanzelfsprekendheid dat een interventieradioloog een poliklinisch spreekuur heeft.

In het LUMC zijn we vijf jaar geleden gestart met een polikliniek interventieradiologie. Initieel is dat een spreekuur geweest waarbij patiënten voorafgaand aan een radiologische interventie gescreend en voorgelicht werden. De physician assistants van de interventieradiologie namen hierbij de meeste consulten voor rekening. Sinds september 2020 zijn onze poliklinische activiteiten uitgebreid. Er bestond behoefte om in een eerder stadium betrokken te raken bij de indicatiestelling en de rol van de interventieradioloog hierbij te vergroten. Drie dagdelen per

week verzorgt nu ook een interventieradioloog een poliklinisch spreekuur.

Hierbij is de keuze gemaakt om ons te posteren op de poliklinieken van verwijzers. Aangezien de maag-, darm, leverarts een van de belangrijkste verwijzers is voor de interventieradiologie vindt een van onze spreekuren plaats op de polikliniek MDL. Dit spreekuur is gericht op patiënten met primaire levertumoren, met name het hepatocellulair carcinoom. Daarbij is de MDL-afdeling een goed gastheer gebleken. Zij hebben fysieke ruimte en

personele ondersteuning beschikbaar gesteld voor ons spreekuur. Zo is het mogelijk patiënten samen te zien of een consult MDL en interventieradiologie direct aansluitend aan elkaar te laten plaatsvinden. ‘Shared-decision making’ wordt in voorbije jaren sterk gepropageerd door overheidsinstanties en patiëntenverenigingen. Met ons spreekuur op de polikliniek MDL hebben we daar concrete invulling aan kunnen geven.

Het klinkt eenvoudiger dan het is. ‘Patient-centered care’ en ‘value-based healthcare’ zijn modieuze termen,



De groep interventieradiologie van het LUMC. Van links naar rechts: Mark Burgmans*, Rutger van der Meer*, Fenna Rijksen (PA i.o.), Carla van Rijswijk*, Belinda Bijsterbosch-Jonker (secretaresse), Paulien Kroonenburg (doktersassistente), Jacob Lutjeboer (PA) en Arian van Erkel*.

* = interventieradioloog. Foto: Gerrit Kracht

maar binnen de huidige organisatie-structuur van ziekenhuizen niet eenvoudig te realiseren. In een ziekenhuis hebben medisch-specialistische afdelingen vaak veel stem en ieder afdeling heeft haar eigen budget, personeel en fysieke werkplekken. Om zorgverleners werkelijk te groeperen rondom de patiënt, zal het belang en perspectief van de eigen afdeling minder moeten prevaleren. Dat onze MDL-artsen bereid zijn gebleken fysieke ruimte en personeel ter beschikking te stellen voor onze polikliniek is geen vanzelfsprekendheid en gerealiseerd zonder financiële compensatie. We zullen als medisch specialisten soms de afdelingsmuren moeten slechten om voornoemde Engelse termen niet tot holle frasen te laten verworden. Gelukkig hebben ook in verschillende ziekenhuizen raden van bestuur initiatieven uitgezet om

principes van 'value-based healthcare' in praktijk te brengen.

De zorg voor patiënten met leveraandoeningen vergt bij uitstek een multidisciplinaire aanpak. Op dat gebied is er reeds veel bereikt en weten verschillende medisch specialisten elkaar steeds beter te vinden. Het bestuur van de NVH kent inmiddels een multidisciplinaire samenstelling. Verschillende disciplines hebben zich verenigd in de Dutch Hepatocellular and Cholangiocarcinoma Group (DHCG), Dutch Benign Liver Tumor Group (DBLTG) en werkgroep Portale Hypertensie. Het toont de bereidheid van eenieder om de handen ineen te slaan. Het is een kwestie van tijd voordat multidisciplinaire poliklinieken voor leverpatiënten er in alle centra zullen zijn.

Soms wordt het me zwaar te moede bij een poging om een verandering te brengen in de organisatiestructuur van een groot medisch centrum. De polikliniek interventieradiologie is de resultante geweest van een grote tijdsinvestering en langdurige lobby langs verschillende burelen van het ziekenhuis. Wat het niet makkelijker maakt is dat er binnen het huidige vergoedingstelsel geen financiële compensatie kan worden gevonden voor de extra consulten. Het is dan zaak te denken aan de Griekse godin van de overwinning, Nike. Of wellicht beter nog aan het sportmerk dat dezelfde naam heeft aangenomen. Dat Amerikaanse bedrijf ontwierp ooit een T-shirt waarbij breed over de borst een tekst stond gedrukt: 'JUST DO IT'.

Mark Burgmans

historisch perspectief

De lever volgens een 12^{de} eeuws manuscript uit Cambridge

De menselijke lever heeft twee lobben, maar in de middeleeuwen werd de lever afgebeeld met vijf lobben. De oudste middeleeuwse afbeelding van een lever is te vinden in een Engels manuscript uit de 12de eeuw, dat nu te vinden is in de bibliotheek van Cambridge (Gonville and Caius College). In dit manuscript zijn de vroegst bekende afbeeldingen van de buikorganen opgenomen, schematisch weergegeven in losse schetsen. Linksboven is de maag afgebeeld, verdeeld in vier compartimenten die de vier lichaamsvochten voorstellen; de rode en zwarte gal zijn ter weerszijden ingekleurd. Rechts, onder de afbeelding van de maag, zien we in donkerbruin een vijflobbige lever, omsloten door de in contour weergegeven maag met in het centrum de galblaas als uitgespaarde rechthoek.

Rechtsboven is wederom de lever afgebeeld met vijf lobben, maar nu iets groter, met in het centrum een peer-vormige galblaas waarin drie kanalen uitkomen voor drainage van de rode gal. De rood ingekleurde, druppelvormige figuur eronder stelt het hart voor met, aan weerszijden, twee 'oortjes'. Menselijke ontleding waren in de middeleeuwen schaars. De anatomische kennis van organen was in die tijd gebaseerd op ontleding van dieren, voornamelijk varkens. In het varken heeft de lever vijf lobben, en daarom wordt dit orgaan in de schaarse anatomische afbeeldingen van de buikorganen in de middeleeuwen, dan ook steeds uitgebeeld met vijf lobben, naar het voorbeeld van de varkenslever.

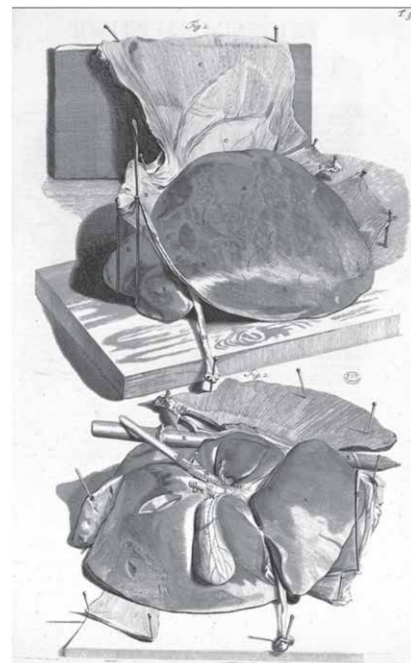
Lees verder op pagina 16.



De lever volgens de 17de eeuwse anatomische atlas van Govert Bidloo

Govert Bidloo (1649-1713) werd in Amsterdam geboren als zoon van een apotheker. Hij volgde de opleiding tot chirurgijn en behaalde daarna in 1682 de titel van doctor aan de Universiteit van Franeker. Bidloo stelde een anatomische atlas samen bestaande uit 150 fraaie gravures van de hand van de gevierde kunstenaar Gerard de Lairesse (1640-1711): de *Anatomia Humani Corporis* (1865). De gedetailleerdheid van deze afbeeldingen maakt de atlas uniek. In zijn anatomische atlas laat Bidloo de lever zien met daaraan nog een deel van het middenrif dat met de lever is uitgesneden en waarmee de lever is opgespeld. Houten pennen in de vena cava inferior en in de vena porta geven de plaats en richting van deze vaatstructuren aan. In de afbeelding

is de lever omgekeerd met de galblaas die naar beneden is gericht. Voor de kenners is het bovendien opvallend dat op deze plaat de anatomische rechter en linker leverlob zijn omgedraaid. Die omkering is ontstaan bij het reproduceren van de originele tekening van De Lairesse in de gravure. Voor het maken van een gravure moest de afbeelding namelijk in spiegelbeeld op de koperplaat worden aangebracht om zoals het origineel te kunnen worden afgedrukt. Bij deze afbeelding van de lever is dat misgegaan en is deze direct overgetekend op de koperplaat. Het resultaat was een gespiegelde afbeelding van de lever, een fout die vaker bij deze druktechniek werd gemaakt, maar bij symmetrische lichaamsdelen niet opviel.



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!

Hepatobiliary acid-base homeostasis: Insights from analogous secretory epithelia

Journal of Hepatology. 2021; 74 (2): 428-441. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.10.010>.

David C. Trampert, Stan F.J. van de Graaf, Aldo Jongejan, Ronald P.J. Oude Elferink, Ulrich Beuers.

Many epithelia secrete bicarbonate-rich fluid to generate flow, alter viscosity, control pH and potentially protect luminal and intracellular structures from chemical stress. Bicarbonate is a key component of human bile and impaired biliary bicarbonate secretion is associated with liver damage.

Major efforts have been undertaken to gain insight into acid-base homeostasis in cholangiocytes and more can be learned from analogous secretory epithelia. Extrahepatic examples include salivary and pancreatic duct cells, duodenocytes, airway and renal epithelial cells. The cellular machinery involved in acid-base homeostasis includes carbonic anhydrase enzymes, transporters of the solute carrier family, and intra- and extracellular pH sensors. This pH-regulatory system is orchestrated by protein-protein interactions, the establishment of an electrochemical gradient across the plasma membrane and bicarbonate sensing of the intra- and

extracellular compartment. We discuss conserved principles identified in analogous secretory epithelia in the light of current knowledge on cholangiocyte physiology. We present a framework for cholangiocellular acid-base homeostasis supported by expression analysis of publicly available single-cell RNA sequencing datasets from human cholangiocytes, which provide insights into the molecular basis of pH homeostasis and dysregulation in the biliary system.

Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity

[Journal of Hepatology 2020: in press] <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.021>

Lisette A.P. Krassenburg, Raoel Maan, Alnoor Ramji, Michael P. Manns, Markus Cornberg, Heiner Wedemeyer, Robert J. de Knegt, Bettina E. Hansen, Harry L.A. Janssen, Robert A. de Man, Jordan J. Feld, Adriaan J. van der Meer

Dankzij de ontwikkeling van de directe antivirale middelen (DAAs) kunnen veel patiënten met HCV-cirrose antivirale behandeling ondergaan, ook in geval van gedecompenseerde cirrose. In deze cohortstudie werd de klinische uitkomst van HCV patiënten met cirrose na behandeling met DAAs onderzocht. Zoals eerder beschreven voor interferon behandeling, hadden patiënten met gecompenseerde cirrose een lager risico op decompensatie, het hepatocellulair carcinoom, levertransplantatie of overlijden in geval van een blijvende virologische response (SVR). Echter, onder patiënten met gedecompenseerde cirrose was het hoge risico op deze klinische uitkomstenmaten niet gerelateerd aan het behalen van een SVR of een verlaging van de MELD score.

Human extrahepatic and intrahepatic cholangiocyte organoids show region-specific differentiation potential and model cystic fibrosis-related bile duct disease

Scientific Reports, 2020 Dec 14;10(1):21900. doi: 10.1038/s41598-020-79082-8.

Monique M. A. Verstegen, Floris J. M. Roos, Ksenia Burka, Helmuth Gehart, Myrthe Jager, Maaike de Wolf, Marcel J. C. Bijvelds, Hugo R. de Jonge, Arif I. Ardisasmitha, Nick A. van Huizen, Henk P. Roest, Jeroen de Jonge, Michael Koch, Francesco Pampaloni, Sabine A. Fuchs, Imre F. Schene, Theo M. Luider, Hubert P. J. van der Doef, Frank A. J. A. Bodewes, Ruben H. J. de Kleine, Bart Spee, Gert-Jan Kremers, Hans Clevers, Jan N. M. IJzermans, Edwin Cuppen & Luc J. W. van der Laan

Voor homeostase en herstel van intra- en extrahepatische galwegen zijn mogelijk verschillende mechanismen als cholangiocytmaturatie en differentiatie van voorlopercellen betrokken. In deze studie karakteriseren we organoïden die zijn gekweekt uit intra- en extrahepatische galwegen. We ontdekten dat beide organoïden erg op elkaar lijken, maar er fundamentele verschillen zijn. Beide typen organoïden, extrahepatische cholangiocyten organoïden (ECO) en intrahepatische cholangiocyten organoïden (ICO), kunnen richting cholangiocyten worden gedifferentieerd, maar alleen de

ICOs kunnen ook hepatocyt-like worden. We demonstreren dat ECOs die geïsoleerd zijn uit galwegen van een patiënt met cystic fibrose (CF), ook de CF eigenschappen houden en daarmee kunnen dienen als in vitro model voor deze en andere extrahepatische galwegaandoeningen.

Human bile contains cholangiocyte organoid initiating cells which expand as functional cholangiocytes in non-canonical Wnt stimulating conditions

Frontiers in Cell and Developmental Biology, Accepted for publication December 2020.

Floris Roos, Monique M.A. Verstegen, Laura Muñoz Albarinos, Henk Roest, Jan-Werner Poley, Geert Tetteroo, Jan IJzermans en Luc van der Laan

Organoïden gekweekt uit extrahepatische galwegbiopten, herbergen enorme potentie voor het bestuderen van galwegaandoeningen en het tissue engineeren van galwegen die in de toekomst, in patiënten kunnen worden getransplanteerd. Het nemen van biopten uit extrahepatische galwegen is niet zonder risico voor de patiënt en daarom onderzochten wij of gal, verzameld tijdens klinische interventies (ERCP), bruikbaar is om deze organoïden te kweken. In deze studie tonen wij aan dat gal-organoïden, wanneer gekweekt in non-canonical Wnt (ncWnt) condities identiek zijn aan organoïden die gekweekt zijn uit extrahepatische galwegbiopten. Daarnaast tonen wij aan dat gal-organoïden gekweekt in ncWnt condities meer lijken op mature cholangiocyten in vitro dan in de klassieke canonical-Wnt condities.

Scaffolds obtained from decellularized human extrahepatic bile ducts support organoids to establish functional biliary tissue in a dish.

Biotechnology and Bioengineering, 2020 Oct 29. doi: 10.1002/bit.27613.

Willemse J, Roos FJM, Voogt IJ, Schurink IJ, Bijvelds M, de Jonge HR, van der Laan LJW, de Jonge J, Verstegen MMA.

Het vervangen of repareren van beschadigde extrahepatisch galwegen (EBD) wordt mogelijk met in het lab gekweekt functioneel weefsel. Bouwstenen hiervoor zijn weefsel scaffold (ondersteunende matrixeiwitten) en functionele cellen om de scaffold te koloniseren. De scaffold wordt verkregen door de EBD te decellulariseren. De cellen kunnen worden gekweekt als cholangiocyten organoïden die zijn geïnitieerd uit gal samples of intra- of extrahepatische galwegbiopten. Uit ons onderzoek blijkt dat organoïden die zijn verkregen uit gal of EBD beter in staat zijn om de EBD matrix te repopuleren dan de organoïden uit intrahepatische galwegen. De resultaten van dit onderzoek laten zien dat het op kleine schaal mogelijk is om functioneel galwegweefsel te maken in het lab.

Lees verder op pagina 18.

Designing the next-generation therapeutic vaccines to cure chronic hepatitis B: focus on antigen presentation, vaccine properties and effect measures

Clinical & Translational Immunology 2021; e1232. doi: 10.1002/cti.1232

Diahann TSL Jansen, Yingying Dou, Janet W de Wilde, Andrea M Woltman & Sonja I Buschow

Therapeutische vaccins, die gericht zijn op het stimuleren van HBV-specifieke T cellen, zijn een interessante behandelstrategie voor chronische HBV infectie. Na 25 jaar onderzoek is deze belofte echter nog niet waargemaakt. In deze review geven we een overzicht van de klinische therapeutische vaccinatie studies tot nu toe uitgevoerd. Lessen geleerd in deze studies hebben we gecombineerd met recente inzichten op het vlak van HBV immuun responsen en vaccin samenstelling om aanbevelingen te doen voor een volgende generatie therapeutische vaccins. Tot slot bespreken we hoe deze verbeterde vaccins op zichzelf of als combinatie therapie chronische HBV zouden kunnen genezen.

Targeting the four pillars of enterohepatic bile salt cycling: lessons from genetics and pharmacology

Hepatology, 2021 DOI: 10.1002/hep.31651

Roni F Kunst, Henkjan J Verkade, Ronald P J Oude Elferink en Stan F J van de Graaf

Galzouten circuleren meerdere keren per dag door het men-

selijk lichaam; van de lever via de galblaas naar de dunne darm, waar galzouten via het ileum opgenomen worden en uiteindelijk via het portale bloed weer in de lever terecht komen. De zogenoemde enterohepatische circulatie zou echter niet plaats kunnen vinden zonder aanwezigheid van 4 cruciale galzout transporters; BSEP, ASBT, OSTα/β en NTCP. In dit review worden de consequenties van transport-deficiënties besproken en de mogelijkheden bediscussieerd om farmacologische remmers van ASBT of NTCP te gebruiken als nieuwe behandelingen tegen cholestatische en metabole aandoeningen.

From fatty hepatocytes to impaired bile flow: Matching model systems for liver biology and disease

Biochemical Pharmacology 2020 (180):114173 DOI:

10.1016/j.bcp.2020.114173

Roni F Kunst, Marije Niemeijer, Luc J W van der Laan, Bart Spee en Stan F J van de Graaf

Onderzoek blijft zich ontwikkelen en verbeteren, wat resulteert in legio mogelijkheden wat betreft technieken en modellen om onderzoek te kunnen doen naar de lever en galgangen. In dit review worden de huidige (veelgebruikte) in vitro, ex vivo en in vivo modellen op een rij gezet voor onderzoek naar "metabolic associated fatty liver disease" (MAFLD) en cholestase gerelateerde ziekten zoals PSC en PBC. Zowel de voor- als nadelen van deze modellen komen aan bod, maar ook wordt een blik in de toekomst geworpen; waar liggen mogelijk nog verbeterpunten?

An Exon-Specific Small Nuclear U1 RNA (ExSpeU1) Improves Hepatic OTC Expression in a Splicing-Defective spf/ ash Mouse Model of Ornithine Transcarbamylase Deficiency

Int J Mol Sci 2020 ;21(22):8735. DOI: 10.3390/ijms21228735.

Dario Balestra, Mattia Ferrarese, Silvia Lombardi, Nicole Ziliotto, Alessio Branchini, Naomi Petersen, Piter Bosma, Mirko Pinotti en Stan F J van de Graaf

Hier testen we een innovatieve strategie om defecten in pre-mRNA splicing te redden met virale expressie van kleine U1snRNA-varianten (ExSpe U1snRNA) in een muismodel voor Ornithine transcarbamylase deficiëntie (OTCD), de meest voorkomende ureumcyclusstoornis. AAV8-gemedieerde afgifte van de U1snRNA variant verhoogde het niveau van correct OTC-transcript en OTC eiwit en een verbetering in overleving van de dieren op een eiwitrijk dieet. Deze proof-of-principle van de werkzaamheid van ExSpeU1 in het spf/ ash-muismodel voor OTCD moedigen verdere studies aan om het potentieel van RNA-therapeutica om splice defecten te behandelen te exploreren.

Function of the endolysosomal network in cholesterol homeostasis and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD)

Molecular Metabolism 2021, in press, <https://doi.org/10.1007/s13376-021-00911-1>

Verkorte SMPC 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. **Farmacologische 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 ontvangen en rifaximine voorgeschreven kregen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de INR zorgvuldig te worden gecontroleerd in geval van initiële of stopzetting van de behandeling met rifaximine. Doseringaanpassingen 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, insomnie. Zenuwstelselaandoeningen: Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn. Soms: Evenwichtsstoornissen, amnesie, convulsie, aandachtsstoornissen, hypo-esthesie, geheugen vermindering. Bloedvataandoeningen: Soms: Opijers. Zelden: Hypertensie, hypotensie. Niet bekend: Presyncope, syncope. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen: Vaak: Dyspneu. Soms: Pleurale effusie. Zelden: Chronische obstructieve longziekte. Maagdarmsstelsel-aandoeningen: Vaak: Bovenbuikpijn, 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 bindweefsel-aandoeningen: Vaak: Spierspasmen, artralgie. Soms: Myalgie. Zelden: Rugpijn. Nier- en urinewegaandoeningen: Soms: Dysurie, pollakisurie. Zelden: Proteinurie. 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

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.

Product onder licentie van Alfasisma S.p.A.

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



NORGINE en het zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine bedrijvengroep.
NL-HEP-XIF-2000015 • Datum van opmaak 12/2020 • XIF113x

org/10.1016/j.molmet.2020.101146

Dyonne Voss en Bart van de Sluis

Background: Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD), also known as non-alcoholic fatty liver disease, has become the leading cause of chronic liver disease worldwide. In addition to hepatic accumulation of triglycerides, dysregulated cholesterol metabolism is an important contributor to the pathogenesis of MAFLD. Maintenance of cholesterol homeostasis is highly dependent on cellular cholesterol uptake and, subsequently, cholesterol transport to other membrane compartments, such as the endoplasmic reticulum (ER). Scope of review: The endolysosomal network is key for regulating cellular homeostasis and adaptation, and emerging evidence has shown that the endolysosomal network is crucial to maintain metabolic homeostasis. In this review, we will summarize our current understanding of the role of the endolysosomal network in cholesterol homeostasis and its implications in MAFLD pathogenesis.

Major conclusions: Although multiple endolysosomal proteins have been identified in the regulation of cholesterol uptake, intracellular transport, and degradation, their physiological role is incompletely understood. Further research should elucidate their role in controlling metabolic homeostasis and development of fatty liver disease.

COVID-19 en Lever van Eigen Bodem

No association between COVID-19 related liver injury and the course of disease: a retrospective study

Scand J Gastroenterol. 2021; 56 (1): 68-71. doi: 10.1080/00365521.2020.1842489.

B J Barend Sikkema, J Jerome Sint Nicolaas, P Peter van Wijngaarden

Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis

Hepatology. 2020; 72 (5): 1864-1872. doi: 10.1002/hep.31480.

Anna Bertolini, Ivo P van de Peppel, Frank A J A Bodewes, Han Moshage, Alberto Fantin, Fabio Farinati, Romina Fiorotto, Johan W Jonker, Mario Strazzabosco, Henkjan J Verkade, Giulia Peserico.

COVID-19 in liver transplant recipients: preliminary data from the ELITA/ELTR registry

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5 (8): 724-725. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30183-7.

Luca S Belli, Christophe Duvoux, Vincent Karam, Rene Adam, Valentin Cuervas-Mons, Luisa Pasulo, Carmelo Loinaz, Federica Invernizzi, Damiano Patrono, Sherrie Bhoori, Olga Ciccarelli, Maria Cristina Morelli, Lluís Castells, Victor Lopez-Lopez, Sara Conti, Costantino Fondevila, Wojciech Polak

COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center experience

Transpl Int. 2020; 33 (9): 1099-1105. doi: 10.1111/tri.13662.

Rogier A S Hoek, Olivier C Manintveld, Michiel G H Betjes, Merel E Hellemons, Leonard Seghers, Jeroen A A Van Kampen, Kadir Caliskan, Jacqueline van de Wetering, Martijn van den Hoogen, Herold J Metselaar, Dennis A Hesselink, Rotterdam Transplant Group

Impact of COVID-19 on liver transplantation in Europe: alert from an early survey of European Liver and Intestine Transplantation Association and European Liver Transplant Registry

Transpl Int. 2020; 33 (10): 1244-1252. doi: 10.1111/tri.13680.

Wojciech G Polak, Constantino Fondevila, Vincent Karam, Rene Adam, Ulrich Baumann, Giacomo Germani, Silvio Nadalin, Pavel Taimr, Christian Toso, Roberto I Troisi, Krzysztof Zieniewicz, Luca S Belli, Christophe Duvoux

Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study

Lancet Microbe. 2020; 1 (7): e290-e299. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30144-0.

B. Schurink, E. Roos, T. Radonic, E. Barbe, C.S.C. Bouman, H.H. de Boer, G.J. de Bree, E.B. Bulle, E.M. Aronica, S. Florquin, J. Fronczek, L.M.A. Heunks, M.D. de Jong, L. Guo, R. du Long, R. Lutter, P.C.G. Molenaar, E.A. Neefjes-Borst, H.W.M. Niessen, C.J.M. van Noesel, J.J.T.H. Roelofs, E.J. Snijder, E.C. Soer, J. Verheij, A.P.J. Vlaar, W. Vos, N.N. van der Wel, A.C. van der Wal, P. van der Valk, M. Bugiani

NVH Subsidies

Door KWF is een subsidie toegekend van 575.628 euro voor de PROMETHEUS studie. Het betreft een prospectieve multicenter studie naar de relatie tussen veiligheidsmarge en recidief na thermische ablatie bij patiënten met hepatocellulair carcinoom. De hoofdonderzoekers zijn Mark Burgmans (projectleider; Interventional Radiology Research Group LUMC), Jouke Dijkstra (Division of Image Processing LUMC) en Minneke Coenraad (Maag- lever- darmziekten) LUMC. Aan de studie zullen alle Nederlandse academische centra deelnemen en er wordt samengewerkt met de Dutch Hepatocellular and Cholangiocarcinoma (DHCG), Nederlandse Vereniging voor Interventieradiologie (NVIR), Nederlandse Leverpatiënten Vereniging (NLV) en Dutch Oncology Research Platform (DORP).



Annet van der Sluys Veer

Annet van der Sluys Veer (1957) was sinds 1993 werkzaam in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (nu OLVG) te Amsterdam als gastro-enteroloog met hepatologische interesse (nu MDL-arts). Ze stond aan de wieg van het eerste Hepatitis Behandel Centrum in Nederland. Ze gaat dit jaar met pensioen. Een terugblik. Over zaken die ooit waren.

Welke hepatologische scholing was er in jouw opleidingstijd?

Ik ben opgeleid in Leiden toen er net een soort vacuüm was t.a.v. de hepatologie. De zittende hepatoloog vertrok al snel, de opvolger kwam pas helemaal op het einde van mijn assistententijd. Leverbiopsen deden we wel zelf. Ik heb het geleerd van een staflid dat het prima kon uitleggen maar het zelf eigenlijk veel te eng vond. Een ander staflid zei altijd dat 'je alle diagnoses met bloedonderzoek kan stellen'. Eigenlijk ben ik een soort self-made woman.

Je begon in 1993 in Amsterdam. Wat trof je daar aan?

De hepatologie werd door twee oudere internisten gedaan. Ik ben er een beetje ingerold. Eén van de internisten deed laparoscopische leverbiopsen op de scopie kamer onder 15 mg dormicum. Dat vond ik onverantwoord en heb ik niet van hem overgenomen. Het einde van de internistische laparoscopieën in ons ziekenhuis. De toenmalige chef de clinique Karin van Nieuwkerk deed patiënten onderzoek met interferon bij HCV. Dat ging ik wel doen en bleef ik doen toen zij naar het AMC ging voor haar MDL-opleiding.

Een beetje pionieren?

De meest merkwaardige behandelingschema's werden gebruikt. Zo was er een schema waarbij interferon met

groeifactoren werd gecombineerd, en later ook met amantadine. Ook gaven we interferon wel tot 72 weken. Dat was enorm intensief, en hadden we niet kunnen doen zonder de ondersteuning van dedicated doktersassistentes die op de poli altijd behulpzaam waren en een deel van de zorg konden overnemen. C was booming. We hadden nog geen 'nurse practitioner', 'hepatitis verpleegkundige' of 'physician assistant'. Ook HBV werd in de tijd voor lamivudine alleen met interferon behandeld. Dat ging eigenlijk best goed en gaf minder problemen dan de HCV-behandeling.

Waar ben je trots op?

Ik vind het geweldig dat we in een niet-academisch ziekenhuis zoveel patiënten met virale hepatitis hebben kunnen helpen. Met recht een voorloper van ons Hepatitis Behandel Centrum. Verder ben ik trots op onze fibroscan, de derde in Nederland na Rotterdam en Utrecht. We waren de eerste in Amsterdam. Mede mogelijk gemaakt door strategisch samenwerken met de infectiologen.

Doe je echo's?

Nee, ik heb dat nooit opgepakt. Ik weet niet wat ik mis.

Je bent een echte hepatitis dokter. Wat vind je van NASH/ NAFLD?

Mag ik het zeggen als oud-internist? Eigenlijk vind ik NASH niet zo sexy. Het is niet 'één' ding maar onderdeel van een metabool syndroom. Het appelleert bij mij te veel aan machteloosheid. Het leuke aan de lever vind ik dat het



een soort 'zwarte doos' is. Je weet ook heel veel dingen niet. Het vraagt om nadenken en om een ander soort van denken: meer 'slow'. En dan natuurlijk met een oplossing komen. Zo'n oplossing is er nog niet voor NASH.

Welke ziekte wil je snel opgelost zien?

Ik zou het leuk vinden om voor HBV een echte genezing mee te maken. En verder zou ik progressie willen zien bij PSC, zodat we beter het onderscheid kunnen maken tussen een dominante strictuur en een beginnend cholangiocarcinoom. En een effectieve behandeling van NASH.

Boodschap voor de jeugd?

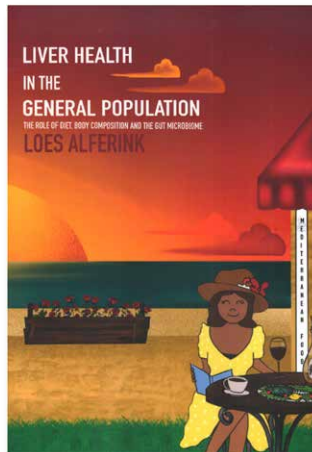
Hoe slim en handig je ook bent, je bereikt het meeste door te werken in een multidisciplinair team.

Bert Baak, Amsterdam, februari 2021

'Alleen ga je sneller, samen kom je verder'

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT L. ALFERINK

'Liver health in the general population: the role of diet, body composition and the gut microbiome'



Promotiedatum:

25 september 2020

Erasmus University Rotterdam

Promotor:

Prof. dr. H.J. Metselaar

Prof. dr. J.C. Kieftje – De Jong

Copromotor:

Dr. S. Darwish Murad

In dit proefschrift getiteld "leverziekten in de algemene populatie: de rol van dieet, lichaamsbouw en darmflora"

hebben we binnen de leverziekten gekeken naar de relatief milde vorm, namelijk leververvetting alleen al dan niet gepaard met fibrose. Dit hebben we gedaan met niet-invasieve diagnostiek waardoor we grote aantallen deelnemers hebben kunnen onderzoeken. We waren met name benieuwd of leefstijl een preventief danwel reversibel effect zou kunnen hebben op (beginnende) leverziekten. In het eerste deel van het proefschrift hebben we gekeken naar de rol van koffie binnen de gezondheid van de lever en vonden dat dit geassocieerd was met een lagere leverstijfheid (een marker voor fibrose). Met een uitgebreid review hebben we gekeken naar de mogelijk onderliggende verklaringen voor dit gevonden resultaat. In het tweede deel van het proefschrift hebben we gekeken naar de rol van kwaliteit van dieet op het voorkomen van leververvetting onafhankelijk van de totale energie inname. We vonden dat een dieet rijk in dierlijk eiwit en daarmee ook hoger in zuurgraad vaker geassocieerd was met leververvet-

ting. Terwijl een vezelrijk, plantaardig dieetpatroon geassocieerd was met reversibiliteit van leververvetting over de tijd. In het derde deel hebben we gekeken naar lichaamsbouw en hoe dit relatie heeft met de aanwezigheid van leververvetting en fibrose. We vonden dat een lagere skeletspiermassa bij vrouwen geassocieerd was met leververvetting en dat de taille-heupratio de belangrijkste voorspeller voor de aanwezigheid van leververvetting was. In het laatste gedeelte hebben we gekeken naar de diversiteit van darmflora en enkele mogelijke bacteriën en metabole pathways gedefinieerd die geassocieerd zouden kunnen zijn met leververvetting en fibrose. We hebben gevonden dat het hebben van een lagere microbiële diversiteit geassocieerd was met steatose. Een mogelijk mechanistische link zou in de vetstofwisseling kunnen liggen. Participanten met een lage microbiële diversiteit hadden namelijk vaker een ongunstig lipiden profiel evenals meer acute fase eiwitten aantoonbaar in het bloed.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT T. LABEUR

'Predicting outcomes and personalizing treatment in hepatocellular carcinoma'

Promotiedatum:

30 september 2020

Universiteit van Amsterdam

Promotor:

Prof. dr. O.M. van Delden

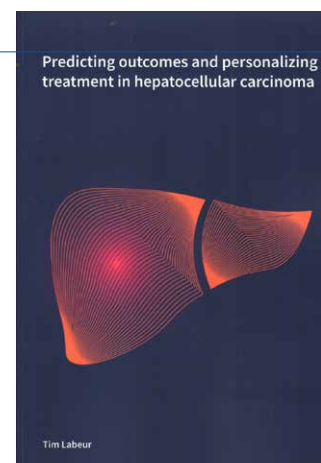
Copromotor:

Dr. R.B. Takkenberg

Dr. H.J. Klümpen

Bij patiënten met hepatocellulair carcinoom (HCC) is het maken van een

prognostische inschatting bijzonder moeilijk, omdat er vaak naast deze maligniteit ook sprake is van levercirrose. Daarnaast zijn er de afgelopen jaren veel nieuwe behandelopties bijgekomen, waardoor het kiezen van de juiste (volgorde van) behandeling steeds complexer wordt. Dit proefschrift richtte zich op betere patiëntselectie en meer gepersonaliseerde behandeling voor patiënten met een niet-curatief HCC die een locoregionale behande-



ling (deel I) of systemische behandeling (deel II) ondergaan.

Transarteriële chemoembolisatie (TACE) en selectieve inwendige radiatie therapie (SIRT) zijn de meest toege-

paste locoregionale behandelingen voor HCC in de palliatieve setting. Dit proefschrift toonde dat het prognostisch relevant is om voor start van TACE de patiënt op meerdere vlakken nauwkeurig in kaart te brengen, waaronder de leverfunctie, ziekte-etilogie en de tumorstadiëring. Na TACE, bleek onder meer de radiologische respons sterk geassocieerd met de overleving. Verder is onder meer gekeken naar de waarde van diffusion-weighted imaging (DWI). Bij TACE-falen bleken veel patiënten nog in aanmerking te komen voor een vervolgbehandeling zoals bijvoorbeeld SIRT. Hepatobiliaire scintigrafie (HBS)

toonde echter dat SIRT leidt tot een substantieel verlies aan leverfunctie in behandelde leverdelen, zonder effectieve hypertrofie in onbehandelde leverregio's. Hiermee lijkt SIRT vooral geschikt bij patiënten met lagere tumorload en goede restleverfunctie. Sorafenib is de huidige standaard voor eerstelijns therapie bij patiënten met 'advanced stage'-HCC. Uit meerdere studies kwam het belang van goede patiëntselectie naar voren. Bij inadequate selectie kelderden de overlevingsuitkomsten en treden vaker cirrose-gerelateerde complicaties op. Enkele andere relevante factoren waren onder meer

enkele tumorparameters (tumor grootte, macrovasculaire betrokkenheid, extra-hepatische metastasering, AFP) en de conditie van de patiënt (ECOG performance status, de lichaamssamenstelling op CT).

Om klinische besluitvorming te ondersteunen, werden statistische modellen ontworpen voor zowel TACE als sorafenib. Deze zijn een stuk nauwkeuriger dan de huidige algoritmes (bijv. Child-Pugh, BCLC) en dankzij de online calculators ook eenvoudig in gebruik. Hiermee kan de risico-inschatting en behandeling bij patiënten met HCC

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT S. PAPE

'Optimizing treatment strategies in autoimmune hepatitis'

Promotiedatum: 16 oktober 2020
Radboud Universiteit Nijmegen

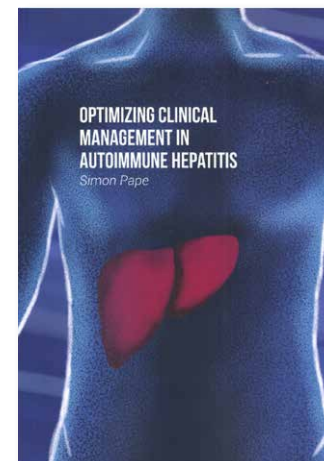
Promotor:
Prof. dr. J.P.H. Drenth
Prof. dr. M.A. Heneghan

Copromotor:
Dr. T.J.G. Gevers

De eerstelijns behandeling van auto-immuun hepatitis (AIH) is sinds jaren onveranderd en bestaat uit inductie-therapie met prednison gevolgd door onderhoudsbehandeling met azathioprine. Dit proefschrift beschrijft een aantal nieuwe inzichten met betrekking tot de behandeling van AIH.

Ten eerste vonden we dat een hoge dosering prednison (>0.50 mg/kg/dag), zoals geadviseerd door de internationale richtlijnen, niet noodzakelijk is voor inductie van remissie en dat een lagere dosis (<0.50 mg/kg/dag) net zo effectief is. Ten tweede vonden we dat AIH patiënten die na acht weken behandeling een substantiële daling van transaminasen lieten zien, een hogere kans hebben op remissie na 6 en 12 maanden. Daarnaast hebben ze

ook een kleinere kans op het ondergaan van een levertransplantatie of overlijden. De resultaten van deze studie laten zien dat een snelle verbetering van biochemische ontstekingsactiviteit een belangrijke prognostische factor is in AIH. Ten derde onderzochten we de optimale timing met betrekking tot de introductie van azathioprine in de behandeling: direct met prednison of een aantal weken later. We vergeleken patiënten die vroeg met azathioprine begonnen (<2 weken na start van steroïden) met patiënten die laat met azathioprine begonnen (>2 weken na start met steroïden) en vonden dat er geen verschillen waren tussen de twee groepen met betrekking tot het stoppen met azathioprine door bijwerkingen of ineffectiviteit. We vonden wel dat



~15% van alle AIH patiënten stopt met azathioprine in het eerste jaar, een hoger percentage dan tot op heden bekend was. De studies in dit proefschrift werden uitgevoerd in samenwerking met de NVH werkgroep auto-immuun hepatitis, de International Autoimmune Hepatitis Group en het European Reference Network RARE-LIVER.

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.