

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

# LEVER



NVH

NEDERLANDSE  
VERENIGING VOOR  
HEPATOLOGIE

JAARGANG 45 NR. 2  
MEI 2021



In de schijnwerpers:  
**Karin van Nieuwkerk**

Terugblik NVH-symposium **4** DLW update **4** Hepatitis C richtsnoer **7** Ken uw lever **8**  
NLV in COVID-19 tijd **9** Column **10** De Promovendus **11** Medicatiepoli voor de  
transplantatiepatiënt **12** De eerste keer **14**

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

● **10 – 11 JUNI**

European Fatty Liver Congress  
*Locatie:* Brussel, België  
*Website:* <http://EFIC2020.org>

● **22 – 25 JUNI**

EASL – The International Liver Congress  
[www.easl.com](http://www.easl.com)

● **8 – 9 SEPTEMBER**

Digestive Disease Days Online  
 Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie  
*Inlichtingen:* Secretariaat NVGE,

Tel.: 023 – 551 3016

E-mail: [congres@nvge.nl](mailto:congres@nvge.nl)  
[www.mdl-congressen.nl](http://www.mdl-congressen.nl)

● **28 SEPTEMBER – 1 OKTOBER**

Dutch Liver Week NVH  
 Cursus beeldvorming van de lever op dinsdag 28 september  
 Cursus klinische hepatologie van 29 september – 1 oktober  
*Locatie:* Double Tree by Hilton, Amsterdam  
*Inlichtingen:* [congres@nvh.nl](mailto:congres@nvh.nl)  
*Inschrijven via:* [www.mdl-congressen.nl](http://www.mdl-congressen.nl)

● **2 - 6 OKTOBER**

29th United European Gastroenterology Week  
*Locatie:* Wenen, Oostenrijk  
[www.ueg.eu](http://www.ueg.eu)

● **12 - 15 NOVEMBER**

AASLD  
 The Liver meeting  
[www.aasld.org](http://www.aasld.org)

## COLOFON

Nieuwsbrief van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

Versijnt vier maal per jaar.

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

**Redactie:**

Dr. L.C. Baak, hoofdredacteur  
 Dr. R.B. Takkenberg  
 Dr. R. Maan  
 Dr. A.J.A. van de Sluis  
 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

**Lidmaatschap:**

Anmelden bij de secretaris:  
 Dr. A. Boonstra  
 Postbus 657  
 2003 RR Haarlem  
 E-mail: [ledenadministratie@nvh.nl](mailto:ledenadministratie@nvh.nl)

**Omslagfoto:** Karin van Nieuwkerk (foto: Xander Remkes, Amsterdam)

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

Máxima is deze meimaand 50 jaar geworden. In een verjaardagsinterview met Matthijs van Nieuwkerk vertelt ze met zoveel woorden dat de speedboot van 2 miljoen wel verdiend was vanwege het harde werken van de koning. Bij ons normale mensen ligt het wat anders. U heeft na een kwartaal hard werken het verdiend om een kijkje te nemen in deze nieuwe LEVER. Dat is van onschatbare waarde. Naast de bekende rubrieken is er aandacht voor de activiteiten van de HCV-richtsnoer commissie. Verder blijkt de NLV (Nederlandse Leverpatiënten Vereniging) terug op haar bezigheden

in COVID-tijden. En er zijn twee nieuwe rubrieken, die in het vorige nummer (geruisloos) van start zijn gegaan. De eerste gaat over 'Geneesmiddelen en de lever', de tweede heet 'Ken uw lever'. Daarin wordt een historisch of kunstzinnig aspect van de leverwetenschap belicht. De eerste twee bijdragen zijn van Thomas van Gulik, maar iedereen mag een bijdrage insturen.

Veel verdiend leesgenot gewenst!

*Bert Baak*, hoofdredacteur LEVER

## VAN DE SECRETARIS

*Beste NVH-leden,*

**A**lhoewel het afgelopen jaar in vrijwel geen enkel opzicht een normaal jaar was, wil ik vast blijven houden aan een traditie en een overzicht geven van de huidige stand van zaken van de NVH en de activiteiten die ondanks alle restricties hebben plaatsgevonden.

In het afgelopen jaar hebben we de organisatie van de verschillende NVH activiteiten noodgedwongen moeten aanpassen. De Dutch Liver Week van 2020 en de Dutch Liver Retreat van februari jl. hebben we moeten annuleren: voor beide bijeenkomsten gold dat een "fysieke" ontmoeting de sterke voorkeur had en het op korte termijn omvormen tot een online meeting lastig bleek. Wel is in het najaar van 2020 een webinar serie georganiseerd door de NVH met de provocerende titel "NASH: pillen of het mes erin?". Deze webinars, die onderdeel uitmaakten van de online Digestive Disease Days, zijn zeer goed ontvangen. Ook in het voorjaar zijn de DDD-dagen online gehouden. Tijdens het symposium zijn, naast de presentatie van verschillende onderzoeksprojecten geselecteerd uit ingezonden abstracts, twee presentaties gehouden waarin de richtlijnen voor HCV behandeling besproken zijn en tevens de problematiek omtrent ascites. Ook deze sessies waren een groot succes, mede door de online setting hebben er tussen de 200 en 300 leden kunnen deelnemen. De huidige ervaring leert dat het online medium zich uitstekend leent om op een hele effectieve manier kennis en ervaringen uit te wisselen met collega klinici en onderzoekers, hetgeen één van belangrijkste doelstellingen van de NVH is. Toch is de hoop, en ook de verwachting, dat we in de loop van het komende jaar teruggaan naar de "oude situatie" met fysieke bijeenkomsten, al dan niet in combinatie met een online

component om op die manier zoveel mogelijk leden te kunnen bereiken.

Het bestuur heeft in het afgelopen jaar een aantal wijzigingen ondergaan. Na 6 jaar in het NVH bestuur hebben Stan van de Graaf en Ronit Shiri-Sverdlov het bestuur verlaten. We willen hen hartelijk bedanken voor hun enthousiaste inzet, en als opvolgers zijn Ad van de Meer en ondergetekende tot het bestuur toegetreden. Verder heeft Marem Harms het stokje overgenomen van Wim Lammers als toehoorder namens de aios: ook Wim willen we nadrukkelijk bedanken voor zijn belangrijke bijdrage. De input van de aios wordt als zeer belangrijk ervaren en het bestuur is verheugd dat Marem deze taak op haar wil nemen.

Qua ledenaantal zijn we verheugd dat er in 2020 weer 20 nieuwe leden bijgekomen zijn, en daarmee is het ledenaantal min of meer stabiel.

Het bestuur heeft 2020 mede gebruikt om de website van de vereniging te vernieuwen. De vernieuwde website heeft nu een modernere uitstraling en belangrijke informatie is beter terug te vinden. Zo staan op de website de beschrijving van de activiteiten van de NVH werkgroepen centraal. Recent is de Dutch Benign Liver Tumour Group erkend als NVH werkgroep, en we hopen dat de erkenning van deze werkgroep binnen de NVH ook zal leiden tot het stimuleren van de activiteiten op het gebied van de benigne levertumoren. Verder telt de NVH nog 4 andere werkgroepen, te weten

*Lees verder op pagina 4.*



*Vervolg voorwoord.*

de werkgroepen Portale hypertensie, NASH, Cholestatische leverziekten en Auto-immuun hepatitis. De informatie op de website over deze werkgroepen is ook vernieuwd.

De congressen van de NVH waren naast de vaste kosten de grootste uitgavenpost van de NVH in 2020. Helaas heeft de COVID-19 pandemie geleid tot het annuleren van de DLW, daarmee samenhangend waren de kosten, maar ook de inkomsten lager. Het resultaat over 2020 gaf een gering negatieve

balans, hetgeen vanuit het eigen vermogen van de NVH gecompenseerd kon worden. Een belangrijk deel van de inkomsten komt uit sponsoring: ook in 2020 had de NVH twee hoofdsponsors: Gilead en Norgine. We willen hen hartelijk danken voor het ondersteunen van onze vereniging, waardoor onze belangrijke activiteiten mogelijk gemaakt kunnen worden!

Tenslotte kunnen we nog melden dat de statuten van de NVH – daterend uit 1977, het oprichtingsjaar – en ook het

huishoudelijk reglement grondig zijn herzien; deze zullen worden voorgelegd aan de leden tijdens de eerstvolgende algemene ledenvergadering op 9 september om 18.15 uur (via Zoom).

Graag wil ik de hoop uitspreken dat we in het komende jaar weer onbeperkt onze activiteiten kunnen organiseren en dat we op uw enthousiaste deelname kunnen rekenen.

*André Boonstra*

## nieuws

### Terugblik NVH-symposium tijdens DDD maart jl.

**Wij kijken terug op een geslaagd NVH symposium in het voorjaar. Vanuit de talkshow studio in Utrecht rechtstreeks in de woon- of spreekkamer volgden bijna 300 leden de mooie abstractsessie en aansluitend het symposium.**

Marleen van Dijk en Hanneke van Soest bespraken op interactieve wijze aan de hand van casuïstiek de richtlijn Hepatitis C. Ad van der Meer en Bart Takkenberg gaven een boeiende en inzichtelijke update over ascites en de behandeling daarvan.

De gepresenteerde kwalitatief goede abstracts betroffen de hepatologie in de volle breedte.

Ook voor het komende najaar staat er weer veel moois op stapel. Noteert u de data vast in uw agenda: 8 en 9 september! Zo zullen chirurg Vincent de Meijer en radioloog Mark Brugmans namens de DBLTG (Dutch Benign Liver

Tumor Group) invulling geven aan een nieuw symposium. Daarnaast zal er weer een digitaal podium zijn voor onderzoekers in de vorm van een klinische abstractsessie.

Daarom hierbij een oproep aan allen om toch vooral de abstracts weer in te sturen voor de deadline te weten 27 mei as!!

Tot slot enig uitstel door COVID-19 maar zeker geen afstel: De Young Hepatologist Award zal dit najaar alsnog uitgereikt worden. Deze award is een prijs voor het beste basaal of klinisch wetenschappelijke artikel van de afgelopen 2 jaar. De top-3-auteurs zullen hun resultaten voor ons pitchten.

Kortom, alle reden om u aan te melden voor de DDD in het najaar!

### Dutch Liver Week 28 september t/m 1 oktober a.s. in Amsterdam - *ook online te volgen*

*Geachte collega's,*

Van harte nodigen wij u uit voor deelname aan de Dutch Liver Week 2021 (DLW). Deze cursus wordt inmiddels voor de twaalfde maal georganiseerd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, opnieuw in samenwerking met de Vlaamse Universiteiten.

Vanwege de COVID-pandemie zal de echocursus dit jaar er iets anders uitzien dan de vorige edities. Het praktische gedeelte kan om begrijpelijke redenen niet doorgaan. Als alternatief zal het dinsdag programma opgesplitst worden in een halve dag beeldvorming van de lever anno 2021 (met nadruk op de echografie) en een halve dag leverpathologie.



Wij hopen ons volgend jaar weer te kunnen richten op een praktische echocursus.

Van woensdag t/m vrijdag 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.

De cursus is bedoeld voor MDL-artsen, internist-infectiologen, chirurgen, kinderartsen en verpleegkundig specialisten al dan niet in opleiding.

Deze cursus dient door de Nederlandse aios MDL eenmaal verplicht te worden gevolgd tijdens de opleiding. De cursus wordt van harte aanbevolen aan de Vlaamse arts-specialist in opleiding als opleidingsonderdeel in het kader van de MaNaMa. De DLW vindt plaats op 28 september t/m 1 oktober in Double Tree by Hilton te Amsterdam, direct naast CS Amsterdam.

### Belangrijke toelichting vooraf:

Voor onze komende cursus in september hanteren wij zoals het er nu naar uitziet een zaalindeling waarbij 1,5 m afstand in acht wordt genomen. Dit betekent dat er in de zaal 40 deelnemers fysiek aanwezig kunnen zijn. Alleen deelnemers die de gehele week volgen kunnen kiezen voor de cursus op locatie. Indien deze is volgeboekt, zal er op volgorde van aanmelding een wachtlijst worden aangelegd voor hen die hieraan ook de voorkeur geven. U kunt dit bij de inschrijving aangeven. Als er verruiming van de maatregelen zijn, dan kan

de reservering alsnog worden omgezet naar deelname op de locatie in Amsterdam. Overigens kunnen de cursisten die online de cursus volgen rekenen op professionele videobeelden en actieve participatie. Wij roepen opleiders van harte op om voor de aios voorzieningen te treffen die gezamenlijk kijken en meedoen aan de cursus tot een succes maken!

De echocursus waarbij in de praktijk geoefend wordt zal worden georganiseerd in het voorjaar van 2022. Cursisten die op dinsdag 28 september de cursus radiologische en pathologische beeldvorming van de lever volgen hebben daarna als eersten recht op inschrijving voor de praktische echocursus die in het voorjaar van 2022 wordt gegeven. Daarbij kan de gehele dag geoefend worden op gezonde vrijwilligers en patiënten.

Wij hopen vele collegae uit Nederland en Vlaanderen te mogen verwelkomen als deelnemers aan de cursus!

De organisatiecommissie:

*Dr. Bart Takkenberg, voorzitter*

*Dr. Maureen Guichelaar en Prof. dr. Jeffrey Schouten*



## in de schijnwerpers

DOOR: BERT BAAK

# Karin van Nieuwkerk

Op 1 april 2020 - tijdens de eerste intelligente lock down - nam Karin van Nieuwkerk als MDL-arts afscheid van de afdeling MDL van het VUmc. Een afscheid dat grotendeels in de luwte heeft plaatsgevonden. Ruim een jaar later blikken we terug op een arbeidzaam leven. Nog eenmaal in de schijnwerpers.

### De weg naar de hepatologie

Na mijn opleiding tot internist, die ik volledig in OLVG heb gedaan - dat kon toen nog - ben ik er werkzaam gebleven als chef-de-clinique voor de interne/MDL. Ik deed veel MDL-zorg en ben

toen gestart met de HCV-behandeling met o.a. interferon in studieverband. Ik deed gewoon dienst voor de interne/MDL inclusief de acute scopieën. Ik mocht zelfs, onder leiding van de toenmalige MDL-arts Alfons Geraedts,

de ERCP's leren, maar daar is toen vanuit het Genootschap (nu NVMDL) een stokje voor gestoken. Op aanraden van collega's heb ik toen gesolliciteerd voor de MDL-opleiding in het AMC. Ik ben er tussen 1993 en 1996 opgeleid

*'Ik mis vooral de patiëntencontacten'*



onder leiding van Prof. Dr. G.N.J. Tytgat. Een geweldig breed georiënteerde en enthousiasmerende opleider. Hij had overal verstand van en had ook veel aandacht voor de lever. Ik ben daar gepromoveerd onder leiding van hem en de patholoog Prof. Dr. G.J.A. Offerhaus. Daarna ben ik als MDL-arts gaan werken in het VUmc, voor drie en soms vier dagen per week. Ik deed eerst de algemene MDL inclusief ERCP's. Daarna heb ik mij wat meer toegespitst op de hepatologie. Boze tongen beweren dat ik de gewone MDL wat 'vies' vond, maar dat is niet waar. Ik ruik al jaren bijna niets meer, dus dat kan het niet zijn.

#### **Wat trof je aan in de VU qua hepatologie?**

Eigenlijk was de hepatologie non-existent, Ik ben weer begonnen met hepatitis behandeling en mocht een hepatitisverpleegkundige aanstellen. Fantastisch dat ik nog de HCV-revolutie

heb meegemaakt waardoor deze patiëntengroep nu op een simpele manier te genezen is.

Met de komst van Chris Mulder kreeg het immunologische onderzoek een enorme 'boost' en kon ik samen met Gerd Bouma me richten op de auto-immun hepatitis. Daaruit is de landelijke Auto-Immuun-Hepatitis werkgroep voortgekomen en konden er veel studies worden geïnitieerd. Ook ben ik in Amsterdam de hepatologie-avonden gestart, later in samenwerking met Ulrich Beuers van het AMC. Dat voorzag in een enorme behoefte. Ik ben altijd ook buiten het VUmc bezig geweest. Zo heb ik in het NVH-bestuur gezeten, was ik betrokken bij het cursorisch onderwijs van de NVGE/NVMDL en was ik lid van de kwaliteitscommissie.

#### **En toen met pensioen?**

Ik heb tot het einde toe met veel plezier gewerkt. Maar ik vond de fusieperikelen (tussen AMC en VUmc) erg veel energie

kosten en er veranderde veel. Daarnaast leverde je zelfstandigheid in en dat vond ik jammer. Gelukkig zijn er de afgelopen jaren jonge MDL-artsen met een hepatologieprofiel bijgekomen, zoals Sandjai Ramsoekh en Ynte de Boer. Ik laat de afdeling met een gerust hart achter.

#### **Wat mis je?**

Ik mis vooral de patiëntencontacten. Velen kende ik al jaren en daar komt dan een eind aan. En natuurlijk de collegae en de internationale congressen. Daar kon ik erg van genieten.

#### **En nu?**

Ik verveel me geen moment. Ik houd van pianospelen, en speel golf en tennis. En daarnaast breng ik natuurlijk veel tijd door met mijn familie en vrienden.

#### **Boodschap voor de jeugd?**

De nieuwe generatie kan goed keuzes maken, beter dan wij dat konden. Gevaar is wel dat het neigt naar oppervlakkigheid. Er is soms weinig ruimte voor nuance. Verder heeft de huidige generatie door allerlei oorzaken weinig exposure aan acute zaken binnen de MDL en dat is een gemis. Tenslotte, er is veel aandacht voor 'richtlijnen', en dat is goed. Wel dreigt het gevaar dat de individuele patiënt uit het oog wordt verloren. Laten we dat vooral niet vergeten: de patiënt staat centraal.

#### **CV**

1958 geboren te Amsterdam  
Opleiding tot internist en van 1993-1996 tot MDL-arts [AMC, Prof. Dr. G.N.J. Tytgat]  
Vanaf 1996-2020 werkzaam in VUmc (nu Amsterdam UMC, locatie VUmc) te Amsterdam als MDL-arts met nadruk op de hepatologie. Ze was daarmee de eerste vrouwelijke academische MDL-hepatoloog in Nederland.

# Het Nederlandse hepatitis C richtsnoer

Sinds de introductie van de direct-acting antivirals is het therapeutische landschap voor chronische hepatitis C drastisch veranderd en volgen nieuwe behandelmodaliteiten elkaar snel op. Om een praktische leidraad te bieden bij deze elkaar snel opvolgende veranderingen, hebben afgevaardigden van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), de Nederlandse Vereniging voor HIV behandelaren (NVHB), de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL), de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers (NVZA) in 2015 het initiatief genomen om het multidisciplinaire Nederlandse hepatitis C richtsnoer op te zetten.

## De commissie en werkwijze

De richtsnoer commissie bestaat uit twee groepen: de koplopergroep en de uitvoerende groep (zie figuur 1). De uitvoerende groep organiseert de vergaderingen, die mogelijk worden gemaakt door de NIV en de NVMDL en onafhankelijk zijn van de farmaceutische industrie. De uitvoerende groep maakt vervolgens een voorstel voor eventuele wijzigingen en noteert discussiepunten om aan de commissie voor te leggen. De koplopergroep en uitvoerende groep komen vervolgens samen om alles te bespreken en consensus te bereiken over de door te voeren wijzigingen. Hierna verwerkt de uitvoerende groep de wijzigingen op de website.

De adviezen in het richtsnoer zijn gebaseerd op de meest recente aanbevelingen in de beschikbare internationale wetenschappelijke richtlijnen. De aanbevelingen worden gerangschikt volgens bewijslast, primair gebaseerd op de EASL richtlijn, waarbij er een vertaling naar de Nederlandse situatie heeft plaatsgevonden. Daarnaast hanteert de commissie sinds het openbaar worden van de inkooprijzen van DAAs in 2019 de werkwijze dat bij gelijke bewijslast medicamenten met een lagere prijs de voorkeur verdienen.

## De website

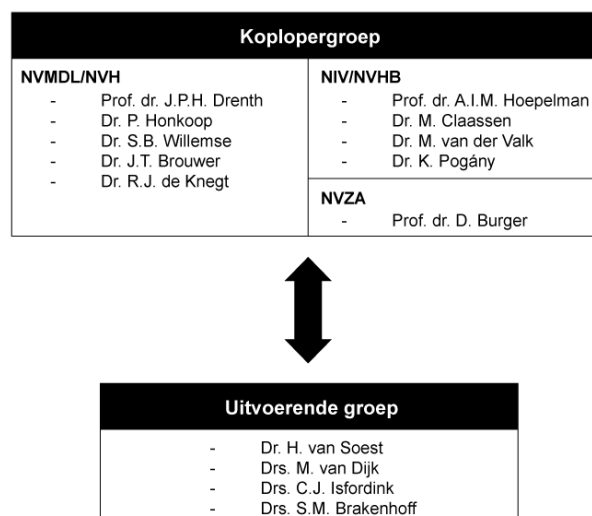
Het HCV richtsnoer is beschikbaar via [www.hcvrichtsnoer.nl](http://www.hcvrichtsnoer.nl). Hier vindt u ook het contactformulier, waarmee u uw vragen en/of opmerkingen kunt richten aan de commissie. Dagelijks schommelt het verkeer tussen een paar bezoekers op een weekenddag tot zo'n 30 op een doordeweekse dag. De meest populaire pagina's sinds de laatste update (november 2020) zijn

de 'Versimpelde behandelstrategie' en 'Gedecompenseerde levercirrose'.

## Toekomst richtsnoer

Met alle recente en toekomstige ontwikkelingen in het hepatitis C landschap waarmee de behandeling van chronische hepatitis sterk versimpeld is, bestaat er een kans dat de noodzaak van het richtsnoer in de toekomst ophoudt te bestaan. Tot dat moment blijft de commissie zich echter inzetten voor het verbeteren van de HCV zorg door het vertalen van de leidende internationale richtlijnen naar de Nederlandse situatie. Als laatste wijzen wij u graag nog op het bestaan van het broertje of zusje van het HCV richtsnoer: het hepatitis B richtsnoer. Dit richtsnoer is te vinden op [www.hbvrichtsnoer.nl](http://www.hbvrichtsnoer.nl) en wordt, net als het HCV richtsnoer, regelmatig geüpdatet (laatste update juli 2020).

Hanneke van Soest, MDL-arts Den Haag



**Figuur 1.** Samenstelling van de HCV richtsnoer commissie op moment van schrijven (26-04-2021). NVMDL: Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverziekten; NVH: Nederlandse Vereniging voor Hepatologie; NIV: Nederlandse Internisten Vereniging; NVHB: Nederlandse Vereniging voor HIV Behandelaren; NVZA: Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers.



# De leveranatomie volgens Francis Glisson

Het 'kapsel van Glisson' dankt zijn naam aan de Engelse arts Francis Glisson (1598-1677) die deze dunne, de lever omhullende bindweefsellaag beschreef in zijn boek *Anatomia Hepatis*.

**D**e meeste anatomische afbeeldingen van de lever in die tijd, toonden alleen de buitenzijde van de lever. Glisson was de eerste die ook de inwendige structuren van de lever onthulde en liet zien hoe het uitwendige kapsel zich vanuit de lever hilus in het parenchym voortzette rondom de zich in de lever

vertakkende bundels met bloedvaten en galwegen.

Francis Glisson werd geboren in Bristol en werd tot arts opgeleid aan de Caius College in Cambridge. Hij werd professor in de Geneeskunde aan de universiteit van Cambridge, waar hij zich toelegde op de anatomie, fysiologie en filosofie. Zijn boek *Anatomia Hepatis* dat in 1654 in Londen uitkwam, was de eerste monografie die naast de anatomie, ook gedachten vermeldde over de functie van de lever. Als tijdgenoot van William Harvey (1578-1657) die in 1628 de door het hart aangedreven bloedsomloop had ontdekt, onderzocht Glisson de bloedvaten in de lever door

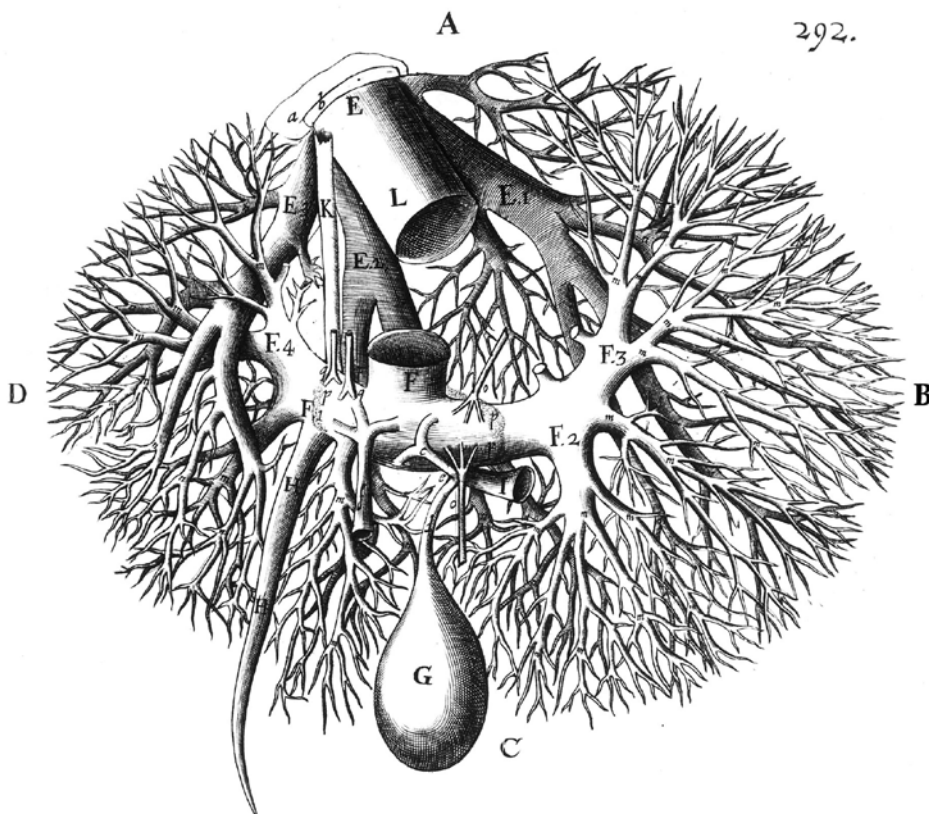
deze in te spuiten met gekleurd water of melk. Hij kookte de lever en verwijderde vervolgens het zacht geworden parenchym waarna een raamwerk van het intrahepatische vaatstelsel overbleef (zie afbeelding, uit *Anatomia Hepatis*). Met deze technieken toonde hij aan dat het bloed dat door de vena porta de lever in stroomde, draineerde in de vena cava inferior.

Op dezelfde manier bracht Glisson de galboom met de galblaas en de d.hepato-choledochus in beeld. Hij beschouwde gal als een afvalproduct in het bloed dat door het leverparenchym uit het bloed werd gefilterd en in de galwegen uitgescheiden. Zo werd aan gal een zuiverende werking toegeschreven. De galblaas vormde een reservoir vanwaar de gal in de d.choledochus kon wegvloeien. Hij beschreef een sluitspier vergelijkbaar met de sfincter ani, aan het eind van de d.choledochus in de duodenumwand waarmee de afgifte van gal in het duodenum gereguleerd werd. Deze waarneming van Glisson ging 230 jaar vooraf aan de beschrijving die de Italiaan Ruggero Oddi in 1887 over deze sfincter optekende. Ook beschreef Glisson het verschijnsel dat stenen in de galwegen koliekpijnen kunnen veroorzaken, een pijn die hij zelf ook had ervaren na het gebruik van opium (en daardoor spasme van de sfincter van Oddi?).

Thomas van Gulik, chirurg, em.prof., Amsterdam UMC

## Literatuur:

Helling TS, McCleary SP. The tunics of Glisson. *Surgery* (2016); 160: 94-9  
 Gulik, van, TM. Francis Glisson's anatomy of the liver and biliary tract. *Hepato-gastroenterology* (1990), 37: 530-31





De Nederlandse Leverpatiënten Vereniging (NLV) in COVID-19 tijd:

# Schakelen en leren



In de vorige LEVER schreef prof. dr. Joost Drenth over de NLV als spin in het web in de communicatie over COVID-19 naar patiënten met leverziekten, onze achterban. Mocht de indruk zijn gewekt dat de NLV de lead had in de medische inhoud en artsen dit voor hun beleid overnamen: dat is echt teveel eer. Alle inhoud is altijd eerst gecheckt door de leden van onze Medisch Adviesraad en daarbuiten. Wel hebben wij expertise als het gaat om hoe de achterban te bereiken, welke ‘tone of voice’ het best te gebruiken en welk medium voor het beste bereik. Desondanks was het ook voor ons een spannend, hectisch proces met leermomenten. Dat grenzeloze vertrouwen in de NLV geeft ook een grote verantwoordelijkheid.

De 1<sup>e</sup> COVID-19 e-mail arriveerde toen de eerste patiënt in Nederland nog aan het skiën was: waarom er niets op de website stond. Het werd snel duidelijk dat dit niet te negeren viel. Op de website van de NVMDL en NVH stond (nog) niets. Enkele collega-organisaties (met transplantatie) hadden vermeld: neem contact op met je arts...

Al snel ontplofte de mailbox met vragen, evenals via Facebook. We besloten Extra Nieuwsbrieven in te lassen die alleen over COVID-19 gingen met een vast format, anders dan de reguliere nieuwsbrief die de achterban kent.

De achterban ziet ons als de alleswetende vraagbaak en heeft geen idee

dat wij onze medische informatie ook ergens vandaan moeten halen en eerst moeten laten toetsen. De vragen kwamen vooral van mensen met auto-immuun leverziekten en de transplantatiepatiënten. Zij bleken moeilijk te overtuigen dat zij qua leverziekte niet meer risico hadden op het oplopen, ernstiger verloop en overlijden dan andere mensen. Maar dat dit risico wel erg hoog is, zoals bij iedereen. Consequent hebben we gemeld dat mensen met ernstige cirrose wel een hoger risico hadden en eventueel contact moesten opnemen met hun behandelaar. Evenals aan mensen die toch twijfelden of de informatie op hen van toepassing was.

De onderwerpen in de 9 Extra Nieuwsbrieven werden bepaald door informatie van het RIVM, ministerie van VWS en onderwerpen aangedragen door onze Medisch Adviesraad, de transplantatiecentra en andere experts. We hebben getracht om met de Extra Nieuwsbrieven de behandelaren de wind uit de zeilen te houden omtrent de vele vragen van patiënten. Na een haastige start vonden we onze weg met een mooie, groeiende samenwerking tussen de ziekenhuizen, leverartsen en de NLV.

Onaardige reacties als ‘jullie zaaien onrust’, ‘het is niet waar wat jullie schrijven’, kwalificeerden we als: hier zit angst en het is belangrijk om hier rekening mee te houden. Mensen lezen dan vaak slecht en trekken foute conclusies. Soms was het ook de zinsopbouw. Als je de klemtoon op een ander woord legde, gaf dat ruimte voor een andere interpretatie. Samen met Madelon

Nieuwenburg, verantwoordelijk voor de NLV-communicatie, checkten we elke zin door hardop te lezen met steeds de klemtoon op een ander woord. We herschreven zinnen zodat er -hoe je het ook las- bleef staan wat we wilden zeggen.

Maar er waren meer leermomenten. De 1<sup>e</sup> Extra Nieuwsbrief leerde ons geen voorbeelden te geven met een link naar de overige tekst. Zo schreven we: neem de RIVM-regels goed in acht: handen wassen, anderhalve meter afstand en gevolgd door de RIVM-link naar de overige maatregelen. Blijkbaar was het onduidelijk dat er op de link geklikt moest worden. Het leverde enkele woedende e-mails op, zoals *van jou (!) mag ik dus wel mijn kleinkinderen zien terwijl de regering (!) zegt dat het niet mag.... of ‘het transplantatiecentrum zegt iets anders dan de NLV, jullie zaaien verwarring... We schreven inhoudelijk niets anders, alleen anders verwoord. We hadden de teksten van het transplantatiecentrum namelijk als uitgangspunt: dus dat werd letterlijk overgenomen.*

We hebben ook dankbaar gebruik gemaakt van de informatie van de ERN RARE-LIVER. Op ons (2 patiëntenvertegenwoordigers in de ERN-board) verzoek heeft prof. Ansgar Lohse (Hamburg) een video in het Engels ingesproken over risico en verloop bij leverpatiënten. Graag wilden we een Nederlandse versie en is prof. dr. Joost Drenth gevraagd hierbij te helpen (hij is grootleverancier van informatie-video's). Binnen een week hadden we

*Lees verder op pagina 10.*

een Nederlandse versie. Voor wie het nog niet heeft gezien: <https://www.leverpatientenvereniging.nl>

Vaccinaties: mijn dokter zegt dat ik die niet mag hebben....

Bij de eerste voorzichtige berichtgeving over vaccins liep de NLV-mailbox weer vol en ook op de NLV Facebook ging het los: mensen maakten elkaar helemaal gek omtrent dat de vaccinaties voor hen gevaarlijk waren of een bepaald vaccin. Er was een moment dat we dachten: ga breipatronen uitwisselen (breien is in!). Vooral mensen met auto-immuun leverziekten waren overtuigd dat zij niet gevaccineerd mochten worden of dat bepaalde vaccins niet goed voor hen zijn: 'dat zegt mijn dokter..' Maar uiteraard hebben we de commotie serieus genomen.

In een vroeg stadium hebben wij de NVMDL en NVH gevraagd om een

standpunt in deze. Totdat het advies er was, was het voor ons schipperen met een de achterban die vaak bang en onzeker was en nú een antwoord wilde hebben.

Het is nu weer rustig. De onaardige reacties, die vaak een reden hebben vagen weg bij de positieve reacties. Zoals een e-mail van een dochter van een lid: 'heel veel dank voor de informatie. Het geeft mijn vader en ook onze kinderen heel veel rust.' Hij bleek elke Extra Nieuwsbrief door te sturen aan zijn kinderen.

De Extra Nieuwsbrief sloot altijd af met een dankjewel aan iedereen die zich zo hard inzette, een zorg-voor-elkaar, hou-vol-boodschap én tot slot een hart onder de riem.

We kijken terug op een enerverende tijd en zijn trots op de waardering van



veel zorgverleners over deze serie Extra Nieuwsbrieven.

Voor iedereen die ons werk graag wil steunen: ook ú kunt lid worden van de NLV. Wij verwelkomen iedereen die ons een warm hart toedraagt. Zie: [www.leverpatientenvereniging.nl](http://www.leverpatientenvereniging.nl) U ontvangt dan ook het kwartaalblad NLVisie: onze grote trots.

José Willemse, directeur

## Column

### Dik, dikker, te dik

Het is zondagochtend. Eindelijk vind ik de tijd om de weekeditie van onze krant te lezen. Een item over suikertaks en obesitas herinnert mij aan de poli van afgelopen week. Vrijdag zag ik een nieuw verwezen patiënte voor nadere analyse van een afwijking in de lever. Elders kon enkel een CT abdomen worden verricht. De patiënte paste namelijk niet in de MRI. Later dat spreekuur kwam een patiënte van nog geen 40 lentes jong binnen in een scootmobiel. Haar BMI: 61. Beide patiënten lijden aan extreem overgewicht, waarmee zij hun eigen diagnostiek en therapie in de weg staan. Zonde, als je het mij vraagt. Het wrange is dat leverziekte vaak wordt geassocieerd met alcohol, terwijl vetzucht al decennia lang de spreekkamers vult. En niet alleen op de afdeling hepatologie. Het is daarom al een tijdlang wachten op de eerste SIRE reclame over gezonde voeding en een gezond BMI. Het kan immers niet anders dan dat de overheid zich hier meer mee móet gaan bemoeien. Het is tenslotte ook gelukt voor

nicotine en alcohol. En we willen niet naar een situatie zoals in de VS. Daar waar de problemen vaak al op kindertijd aanwezig zijn. Het gekke is overigens dat als ik naar mijn tijdlijn op social media kijk, de *intermittent fasting* en *ketogenic diets* bepaald niet van de lucht zijn. Een gezonde levensstijl is al jaren helemaal trending. Maar misschien kijk ik dan teveel in mijn eigen sociale bubbel en zegt dat helemaal niets over hoe de situatie er werkelijk voor staat. De wachtkamer vertelt tenslotte keer op keer een ander verhaal. En dat is een probleem dat we zo snel mogelijk met zijn allen moeten oplossen. Iets waar de overheid dus best een actieve rol in mag spelen. Of moet spelen zelfs. Ik juich dat in elk geval als eerste toe. Door op de juiste plekken meer voorlichting te geven bijvoorbeeld. Maar vooral: door gezond eten goedkoper te maken.

Hank

## DE PROMOVEDUS

# De eerste stappen naar zeergeleerdheid

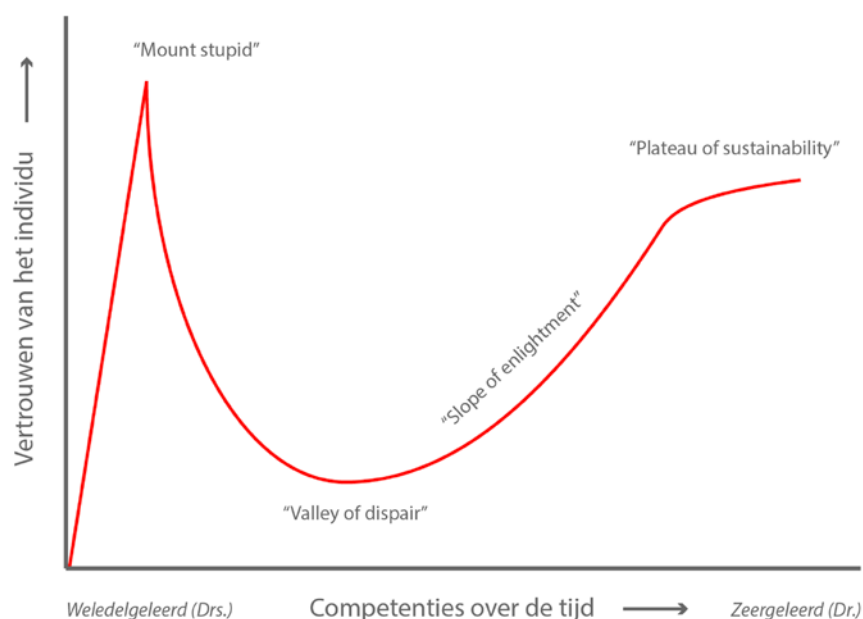
Op 1 maart 2020 startte ik met een PhD traject en ging ik mij vol goede moed toeleggen op de pathofysiologie van immunogemedieerde cholestatische leverziekten. Het eerste jaar is zojuist voorbij en ik kan tevreden zeggen dat er enerzijds grote stappen zijn gezet in het project, maar anderzijds de hypothesetoetsing gecompliceerder ligt dan aanvankelijk gedacht. Het belang van het voortdurend opdoen van vakspecifieke kennis en vaardigheden is in één van mijn eerdere columns aan bod gekomen onder de titel “Je ziet niet wat je niet weet”. De opgedane kennis en labvaardigheden van het afgelopen jaar hebben mij een “scherpere bril” gegeven om naar vragen te kijken. Realisatie hiervan is één van de eerste stappen naar zeergeleerdheid, geëxtrapoleerd van David Dunning en Justin Kruger. Deze psychologen publiceerden in 1999 provocatieve onderzoeksresultaten van vier verschillende studies, waarin getoetste participanten die in het laagste kwartiel scoorden, hun prestaties en vermogen ruimschoots overschatten.<sup>1</sup> Het zogeheten Dunning-Kruger effect beschrijft dat een individu met weinig competenties in een gegeven domein niet alleen het gevaar loopt verkeerde conclusies te trekken, maar deze incompetentie hem/haar berooft van het metacognitieve vermogen dit te realiseren. Op basis hiervan kan een globaal verband getekend worden van competenties over tijd afgezet tegen het vertrouwen van een individu in zichzelf. Ook op de weg naar zeergeleerdheid, kan het Dunning-Kruger effect toegepast worden (figuur 1).

In de beginfase van het promotietraject neemt het zelfvertrouwen van de promovendus/-a snel toe tot een hoogtepunt. Dit punt is de kern van het Dunning-Kruger effect, namelijk; een hoogtepunt van vertrouwen met slechts weinig competenties. De promovendus/-a bevindt zich op “Mount stupid” en realisatie hiervan is genoeg om ervan af te komen. Tijdens de realisatiefase komt het inzicht dat de kennis en vaardigheden nog verre van gewenst zijn tot het punt van de “Valley of despair” is bereikt. Vanaf hier zal het promotietraject toenemend gestaag verlopen resulterend in een stijgend vertrouwen en de nodige publicaties. Tegen het einde van het promotietraject bereikt de promovendus/-a het “Pla-

teau of sustainability”, waarbij vertrouwen en verworven competenties goed in balans zijn. Wat betreft mijn eigen promotietraject, ben ik “Mount stupid” reeds afgekomen door realisatie. De “Valley of despair” ben ik nog niet tegengekomen wat betekent dat deze hetzij mild was, hetzij nog moet komen; de tijd zal het leren...

Verder inzicht na mijn eerste jaar als promovierend “basalist” is dat het werk sterk verschilt van patiëntenzorg. Zo pakken experimenten regelmatig anders uit dan gedacht en duren taken doorgaans langer om te voltooien. De kunst is dit te omarmen en een eventu-

Lees verder op pagina 12.



**Figuur 1.** Dunning-Kruger effect toegepast op het promotietraject: de route van weledelgeleerd naar zeergeleerd. Created by D. Trampert, inspired by various Dunning-Kruger effect graphs.



ele drang van haast maken los te laten om te waarborgen dat experimenten doordacht zijn en een hogere a priori kans op slagen hebben. Voor meer informatie hierover verwijs ik naar het boek "Stop Working and Start Thinking; A Guide to Becoming a Scientist" geschreven door de gerenommeerde wetenschappers Jack Cohen en Graham Medley, waarin de filosofie achter het bedrijven van puristische wetenschap wordt beschreven.<sup>2</sup> Een "tekstboek" aanpak voor de omgang met het relatief hoge percentage experimenten, welke anders uitpakken dan van tevoren gedacht, is hier enigszins stoïcijns tegenover te staan. De praktische filosofie van het stoïcisme benadrukt dat geluk gevonden wordt door acceptatie van het hier en nu van het individu zonder beïnvloeding door externe factoren.

Mocht dit is de praktijk lastig te implementeren zijn, is een alternatief de hardloopschoenen aan te trekken en in de buitenlucht je hoofd vrij te maken van gedachten of juist inspiratie op te doen, aldus Japans schrijver en langeafstandloper Haruki Murakami.<sup>3</sup>

Concluderend roep ik alle promovendi op na te gaan waar zij zich in de Dunning-Kruger curve bevinden. Realisatie hiervan is de eerste stap naar zeergeleerdheid. Bewaak de tijdlijn van jouw promotietraject, maar laat de drang van haast maken los en reserveer voldoende tijd om na te denken in plaats van "te doen". Denk aan de praktische filosofie van het stoïcisme wanneer resultaten negatief uitvallen. Laat je tot slot inspireren of maak je hoofd vrij van gedachten in de frisse lucht. Succes met

uw weg naar zeergeleerdheid!

David Trampert, MD | PhD Candidate.  
Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Department of Gastroenterology & Hepatology, Amsterdam UMC.

### Referenties

1. J. Kruger, D. Dunning. Unskilled and unaware of it: how difficulties in recognizing one's own incompetence lead to inflated self-assessments. *J Pers Soc Psychol.* 1999; 77: 1121-34.
2. J. Cohen, G. Medley. *Stop Working and Start Thinking; A Guide to Becoming a Scientist.* 2005; 2nd edition. ISBN 9780415368308.
3. H. Murakami. *What I Talk About When I Talk About Running.* 2009. ISBN 9780307473394.

## uitlecht

# Medicatiepoli voor de levertransplantatiepatiënt

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.

In de afgelopen jaren zijn de korte termijn uitkomsten na levertransplantatie aanzienlijk verbeterd. Helaas is deze verbetering minder sterk voor de langere termijn.<sup>(1)</sup> Er zijn meerdere factoren die hierbij meespelen, waaronder levensstijl en comorbiditeiten. Onder andere door het gebruik van tacrolimus ontwikkelen veel patiënten diabetes, hypertensie en nierfunctiestoornissen. Dit resulteert in een aanzienlijke hoeveelheid medicijnen die transplantatie-

patiënten krijgen. Hierdoor weten patiënten vaak niet (meer) waarvoor welke pil is, hebben ze moeite met het correct innemen van hun medicatie door zeer complexe medicatieschema's over de dag en is het risico op bijwerkingen verhoogd.

Ook blijkt uit verschillende onderzoeken dat medicatie-gerelateerde problemen zorgen voor ongeplande ziekenhuisopnames en dat 20-35% van de transplantatiepopulatie therapie-

trouw problemen ervaart.<sup>(2, 3)</sup> Om het aantal medicatie-gerelateerde problemen bij deze patiënten te verminderen zou een gesprek over medicatie tussen patiënt en (ziekenhuis) apotheker een oplossing kunnen zijn. Om dit te onderzoeken heb ik eind 2018 in samenwerking met de hepatologen in het Erasmus MC een medicatiepoli voor levertransplantatiepatiënten opgezet. In dit stuk zal ik toelichten hoe deze medicatiepoli ingericht is, wat onze eerste bevindingen zijn en de moge-



Midas Mulder (Ziekenhuisapotheker Erasmus MC) en Niels van Dijk (Market Manager Transplantation Group) nemen prijs in ontvangst voor het beste idee in transplantatie 2021.

lijkheden voor de toekomst en andere leverpatiënten.

### Opzet poli

Levertransplantatiepatiënten worden één keer per jaar ingepland voor hun jaarcontrole. Tijdens deze jaarcontrole wordt er nu ook een 20 minuten durend gesprek met de ziekenhuisapotheker toegevoegd. De patiënten worden vooraf gevraagd om hun medicatiedoosjes (ook eventuele kruidenpreparaten) en een actueel medicatieoverzicht mee te nemen. Tijdens het gesprek wordt ingegaan op zaken als de therapietrouw, bijwerkingen, interacties en wijze van inname.

Aansluitend aan de gesprekken worden de bevindingen met het levertransplantatieteam besproken. De noodzakelijke aanpassingen en adviezen worden direct doorgevoerd, gecommuniceerd naar de patiënt en vastgelegd in het dossier. Ook worden de bevindingen overgedragen naar de eerste lijn.

### Bevindingen en ervaringen

In een eerste inventarisatie onder 64 levertransplantatiepatiënten vonden wij dat medicatie gerelateerde problemen bij 82% van de levertransplantatiepatiënten optraden met een mediaan van 2 problemen (range 1-5) per patiënt.

Voor de beoordeling van medicatie gerelateerde problemen hebben we gebruik gemaakt van een gestructureerde beoordelingslijst. De belangrijkste problemen waren het ervaren van bijwerkingen (22%), therapietrouw problemen (19%), onnodige medicatie in gebruik (16%) en onbehandelde indicaties (12%). Veel voorkomende comorbiditeiten waren nierfunctiestoornissen (41%), cardiovasculaire aandoeningen (41%) en diabetes mellitus (30%). In totaal werden er 113 interventies voorgesteld met als belangrijkste: doseringsoptimalisaties (21%), adviezen met betrekking tot het verbeteren innameschema's (17%) en staken van overbodige medicatie (12%).

Opvallend is het feit dat ca 94% van de voorgestelde interventies zijn opgevolgd door patiënten en hepatologen. Interventies die niet opgevolgd zijn betreffen bijvoorbeeld acties waarbij patiënten een geneesmiddel moesten staken dat was gestart door een huisarts. Wij denken dat we een dergelijk hoog percentage hebben behaald doordat sinds een aantal jaar in het Erasmus MC elk specialisme zijn 'eigen' ziekenhuisapotheker heeft waardoor er veel vertrouwen, verdieping en een intensieve samenwerking is tussen de verschillende specialismen. Recent heb

ik bij het Bootcongres van de Nederlandse Transplantatie Vereniging de prijs voor beste idee in transplantatie 2021 gewonnen. Hiermee willen we de poli verder optimaliseren en een app ontwikkelen waarmee we patiënten meer grip op medicatie kunnen geven in de thuissituatie. (zie foto onderaan)

### Toekomst

Dit betreft de eerste medicatiepoli in Nederland voor patiënten met een leverziekte. In de Angelsaksische landen is het al veel langer gebruikelijk dat een (ziekenhuis)apotheker proactief meedenkt en patiënten consulteert. Een Australische studie onder poliklinische levercirrose patiënten laat vergelijkbare resultaten zien met betrekking tot de gerapporteerde medicatie-gerelateerde problemen.<sup>(4)</sup> Tevens laten zij zien dat door een gesprek met een apotheker en het oplossen van medicatie gerelateerde problemen het aantal ongeplande ziekenhuisopnames in deze patiëntenpopulatie verlaagd werd. Aangezien de verwachting is dat het aantal patiënten met een lever gerelateerde aandoeningen zal toenemen en deze tevens vaker comorbiditeiten zullen hebben, verwachten wij dat ook de medicatie

*Lees verder op pagina 14.*

# De eerste keer

Ik denk terug aan mijn recente zaalstage op de hepatologie. Er lag een jonge patiënte opgenomen, mijn eigen leeftijd. Ze stond op de wachtlijst voor een nieuwe lever en lag opgenomen in verband met complicaties van haar leverziekte. Ze was zó enorm gemotiveerd om zichzelf in zo goed mogelijke conditie te houden voor de aanstaande transplantatie. Ondertussen stapelden de problemen zich op en raakte ze in een dermate slechte conditie dat ontslag geen optie meer was, ze was klinisch tot er hopelijk een lever voor haar kwam. Er volgden ook infecties, waardoor ze dan tijdelijk niet transplantabel was. Wanneer de infectie was overwonnen en ze weer actief op de lijst

werd gezet, ging de vlag uit en ging ze er weer vol voor. Op de gang kwam ik haar dan tegen, waar ze met haar laatste krachten rondjes over de gang maakte om haar spieren fit te houden. In een moment van onzekerheid en verdriet vroeg ze me eens: 'Denk je dat ik het ga halen, die transplantatie?' Ze haalde het niet. Het was de eerste jonge patiënte die ik zag sterven terwijl ze wachtte op een nieuwe lever. Zulke casus wennen nooit. Laten we hopen dat de nieuwe donorwet ons gaat helpen om de mortaliteit op de wachtlijst verder terug te dringen.

*Maren Harms, aios MDL, Erasmus MC*

*Vervolg van pagina 13.*

een veel belangrijkere rol gaat spelen. Daarom nodigen we u allen uit om met uw (ziekenhuis)apotheker het gesprek aan te gaan en te zien wat u voor elkaar kan betekenen.

Namens de SIG Interne Geneeskunde NVZA, sectie hepatologie  
*Midas Mulder*, MSc  
Ziekenhuisapotheker – PhD-student,  
Erasmus MC Rotterdam  
m.b.mulder@erasmusmc.nl

## Referenties

1. ESOT. Evolution of LTs in Europe: European Liver Transplant Registry; [Available from: <http://www.eltr.org/Evolution-of-LTs-in-Europe.html>].
2. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM, Group HS. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1890-6.
3. Taber DJ, Pilch NA, Bratton CF, McGillicuddy JW, Chavin KD, Baliga PK. Medication errors and adverse drug events in kidney transplant recipients: incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Pharmacotherapy.* 2012;32(12):1053-60.
4. Hayward KL, Patel PJ, Valery PC, Horsfall LU, Li CY, Wright PL, et al. Medication-Related Problems in Outpatients With Decompensated Cirrhosis: Opportunities for Harm Prevention. *Hepatol Commun.* 2019;3(5):620-31.

## 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  $\geq 4$ . Samenvattingen zijn maximaal 100 woorden.

Indieners van artikelen dingen mee naar de NVH young hepatologist award!

### Sorted B cell transcriptomes point towards actively regulated B cell responses during ongoing chronic hepatitis B infections

*Cell Immunol.* 2021 Apr;362:104283.  
*Van Hees S, Cuypers B, Bourgeois S, Groothuisink ZMA,*

*Meysman P, Van der Vlies P, de Knecht R, Vonghia L, Michielsens P, Francque S, Laukens K, Boonstra A, Vanwolleghem T.*

The natural course of chronic HBV infections follows distinct clinical disease phases, characterized by fluctuating levels of serum HBV DNA and ALT. The immune cells that govern the-



se clinical disease transitions remain unknown. In the current study, we performed RNA sequencing on purified B cells from blood and liver of healthy controls and chronic HBV patients. We found distinct gene expression profiles between healthy controls and chronic HBV patients, as evidenced by 190 differentially expressed genes, but also between the clinical phenotypes of a chronic HBV infection. Numerous immune pathways, including the B cell receptor pathway were upregulated in liver versus blood B cells. Further investigation of the detected genes suggested an activation of B cells during HBeAg seroconversion and an active regulation of B cell signalling in the liver.

---

### **Serum biomarkers for the prediction of hepatocellular carcinoma**

Cancers 2021, 13, 1681

*Debes JD, Romagnoli PA, Prieto J, Arrese M, Mattos AZ, Boonstra A, and on behalf of the European-Latin American ESCALON Consortium*

Combining ultrasound and the biomarker alpha-fetoprotein (AFP) is currently one of the most widely used screening combinations for HCC. However, the clinical utility of AFP is controversial, and the frequency and operator-dependence of ultrasound lead to a variable degree of sensitivity and specificity across the globe. In this review, we summarize recent developments in the search for non-invasive serum biomarkers for early detection of HCC to improve prognosis and outcome for patients. We focus on tumor-associated protein markers, immune mediators (cytokines and chemokines), and micro-RNAs in serum or circulating extracellular vesicles and examine their potential for clinical application.

---

### **Hepatitis B virus RNA decline without concomitant viral antigen decrease is associated with a low probability of sustained response and hepatitis B surface antigen loss**

Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2021

*Jan;53(2):314-320. doi: 10.1111/apt.16172.*

*Sylvia M. Brakenhoff, Robert A. de Man, André Boonstra, Margo J.H. van Campenhout, Robert J. de Knegt, Florian van Bömmel, Annemiek A. van der Eijk, Thomas Berg, Bettina E. Hansen, Harry L.A. Janssen, and Milan J. Sonneveld.*

Hepatitis B biomarkers HBsAg, hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) en HBV RNA weerspiegelen intra-hepatische virale replicatie. Studies naar nieuwe antivirale middelen

tonen sterke daling in HBV RNA, maar zonder HBsAg daling. Onze studie, een gepoolde analyse van twee internationale RCT's, demonstreerde dat HBV RNA daling tijdens peginterferon-gebaseerde behandeling was geassocieerd met duurzame response en HBsAg-verlies. Echter, veel patiënten met HBV RNA daling toonden geen afname van HBsAg of HBcrAg. Afwezigheid van deze gecombineerde response was geassocieerd met lagere kans op duurzame response of HBsAg-verlies. Dit suggereert dat combinaties van biomarkers moet worden ingezet bij onderzoek naar effectiviteit van antivirale middelen.

---

### **Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation — A Randomized Trial**

New England Journal of Medicine. February 24, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2031532.

*R. van Rijn, I.J. Schurink, Y. de Vries, A.P. van den Berg, M. Cortes Cerisuelo, S. Darwish Murad, J.I. Erdmann, N. Gilbo, R.J. de Haas, N. Heaton, B. van Hoek, V.A.L. Huurman, I. Jochmans, O.B. van Leeuwen, V.E. de Meijer, D. Monbaliu, W.G. Polak, J.J.G. Slangen, R.I. Troisi, A. Vanlander, J. de Jonge, R.J. Porte, for the DHOPE-DCD Trial Investigators*

Na levertransplantatie treedt bij ongeveer een kwart van patiënten galwegstricturen op. In een multicenter internationaal gerandomiseerde gecontroleerde studie werd onderzocht of het risico op galwegstricturen kleiner werd als de donorlever buiten het lichaam in een perfusiemachine twee uur werd doorspoeld met zuurstofrijke koude vloeistof. Van de patiënten die een lever kregen die met machine perfusie was behandeld, kreeg 6% galwegstricturen tegenover 18% van de patiënten in de controle groep waarbij de lever werd bewaard in een koelbox met ijs. Dit is de eerste studie die direct bewijs levert dat machine perfusie van donorlevers het risico op galwegstricturen verminderd.

---

### **TIGIT and PD1 co-blockade restores ex vivo functions of human tumor-infiltrating CD8+ T cells in hepatocellular carcinoma**

Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.03.003>

*Lees verder op pagina 16.*

Vervolg van pagina 15.

Zhouhong Ge<sup>1</sup>, Guoying Zhou<sup>1</sup>, Lucia Campos Carrascosa<sup>1</sup>, Erik Gausvik<sup>1</sup>, Patrick P.C. Boor<sup>1</sup>, Lisanne Noordam<sup>1</sup>, Michael Doukas<sup>2</sup>, Wojciech G. Polak<sup>3</sup>, Türkan Terkivatan<sup>3</sup>, Qiuwei Pan<sup>1</sup>, R. Bart Takkenberg<sup>4</sup>, Joanne Verheij<sup>5</sup>, Joris I. Erdmann<sup>6</sup>, Jan N.M. IJzermans<sup>3</sup>, Maikel Peppelenbosch<sup>1</sup>, Jaco Kraan<sup>7</sup>, Jaap Kwekkeboom<sup>\*1</sup>, Dave Sprengers<sup>\*1</sup>

*\*co-senior authors*

Summary: TIGIT is a co-inhibitory receptor expressed on immune cells. In hepatocellular carcinoma (HCC) patients, TIGIT is enriched on PD1highCD8+, but also expressed on PD1dimCD8+ tumor-infiltrating T cells (TILs). PD1highTIGIT+ CD8+ TILs are highly activated and terminally differentiated dysfunctional T cells. CD8+ TILs which contain PD1high CD8+ cells generally respond to ex vivo single PD1 blockade, whereas CD8+ TILs of most HCC-patients without this subset do not respond to single PD1 blockade, but can be functionally restored by ex vivo co-blockade of TIGIT and PD1. Therefore co-blockade of TIGIT and PD1 could be a promising immune therapeutic strategy for HCC patients.

### Bile Salt and FGF19 Signaling in the Early Phase of Human Liver Regeneration

Hepatology Communications, in press: <https://doi.org/10.1002/hep4.1728>

Kiran V.K. Koelfat, Kim M.C. van Mierlo, Toine M. Lodewick, Johanne G. Bloemen, Gregory van der Kroft, Iakovos Amygdalos, Ulf P. Neumann, Cornelis H.C. Dejong, Peter L.M. Jansen, Steven W.M. Olde Damink\*, Frank G. Schaap\*

*\*These authors shared senior authorship*

De rol van galzouten en het galzout gereguleerde darmhormoon fibroblast growth factor 19 (FGF19) in lever regeneratie is uitvoerig bestudeerd in dierexperimentele studies, maar nauwelijks in de humane populatie. In colorectale levermetastase patiënten die een lever operatie ondergingen onderzochten we plasma concentraties van galzouten en FGF19 tijdens de operatie in arterieel, portaal en hepatisch veneus bloed en na de operatie in systemisch bloed. Tevens keken we tijdens de operatie (voor en na lever transsectie) naar gepaarde verschillen in genexpressie van genen betrokken bij galzout-FGF19 signalering. Leverregeneratie werd bestudeerd met behulp van CT-lever volumetrie. In deze humane studie zagen we dat systemisch, portaal en lever galzouten snel stegen na lever transsectie. De genexpressie van de galzout-homeostase regulator FXR was aanzienlijk verhoogd na lever transsectie. Postoperatieve galzouten waren positief geassocieerd met leverregeneratie. Er waren geen verande-

ringen geconstateerd van plasma FGF19 op de bestudeerde tijdstippen, concluderend dat galzouten waarschijnlijk een relevanter rol spelen in humane leverregeneratie.

## Grants

### Vici beurs 1.5 miljoen Euro door ZonMw

Dr. S.E.J. (Stan) van de Graaf (m), Amsterdam UMC, Tytgat Instituut voor Lever- en darmonderzoek heeft een Vici beurs van 1.5 miljoen Euro door ZonMw toegekend gekregen

Na een maaltijd geven stoffen uit de lever (galzouten genaamd) een tijdelijk signaal af dat de hoeveelheid cholesterol in het bloed verlaagt, ontstekingen dempt en de vetophoping in de lever vermindert. Van de Graaf wil dit signaal benutten om niet-alcoholische leververvetting te bestrijden.

### Health Holland 3.5 miljoen Euro

Grant written by Prof R. Masereeuw (UU-Pharmacy), Dr D Berloo (UU-Pharmacy) and L.C. Penning (UU-Veterinary Medicine)

For studying drugs' pharmacokinetics an estimated 0.2-1.5 million animals yearly are used by the pharmaceutical industry. Currently available and applied (liver) cell-line based models have limitations in predicting human drug absorption, distribution, metabolism and excretion properties (comprising PK), leading to >90% drug failure in expensive clinical phase studies. In the last decade, two exciting developments occurred in the in vitro field: (1) The 3D-culture of organoids, and (2) the organ-on-chip technology. This project will use these developments to design and construct a system that connects different organ model systems, thereby mimicking medication uptake, chemistry and removal. After entering the body from the gastro-intestinal tract, the drug compound is distributed throughout the body, either unchanged or modified in the liver and excreted from the body via the liver through the bile duct and/or the kidneys into urine.

### Subsidie CanHep studie

Recent is er subsidie toegekend voor de CanHep studie: een fase 2a pilotstudie naar het anti-tumorigene effect van medicinale cannabisolie in patiënten met uitbehandelde gevorderd hepatocellulair carcinoom. In deze studie zullen 20

patiënten met maximaal Child-Pugh A levercirrose behandeld worden met medicinale cannabisolie, dat 10% THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) en 5% CBD (cannabidiol) bevat. De studiepatiënten komen niet meer in aanmerking voor palliatieve systeemtherapie of hebben dit geweigerd. Ze mogen eerdere behandelingen voor het HCC hebben ondergaan, behalve eerdere systeemtherapie. Elke 3 maanden zal beeldvorming en bloedonderzoek gedaan worden, voor totaal 9 maanden.

Vragen? Mail naar [canhep@chir.umcg.nl](mailto:canhep@chir.umcg.nl)

PI's: *Maarten W. Nijkamp*, chirurg;  
*Frederik H.J. Hoogwater*, chirurg;  
*Frans van der Heide*, MDL-arts/hepatoloog;  
*Derk Jan A. de Groot*, medisch oncoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

# proefschriften

## SAMENVATTING PROEFSCHRIFT R.C. OEY

*'Studies in chronic advanced liver disease'*

**Promotiedatum:** 21 oktober 2020  
Erasmus University Rotterdam

**Promotor:**  
Prof. dr. R.A. de Man

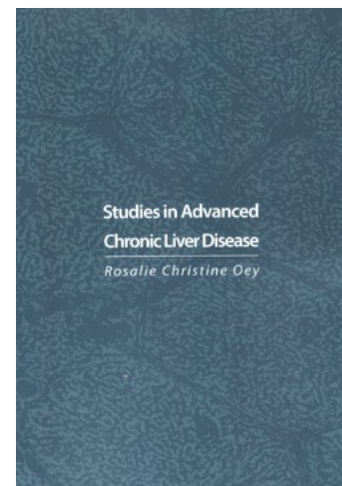
**Copromotor:**  
Dr. H.R. van Buuren

Het proefschrift is gewijd aan klinische aspecten van veel voorkomende complicaties bij patiënten met gedecompenseerde levercirrose, waaronder ascites en infecties, (ectopische) varicesbloedingen, hepatische encefalopathie en ondervoeding. Het doel van de opgenomen studies was om huidige en nieuwe diagnostische en therapeutische strategieën te evalueren teneinde de patiëntenzorg te optimaliseren.

De kwetsbaarheid van de patiënt met gedecompenseerde cirrose ziet men gereflecteerd in het significante risico om verdere complicaties te ontwikkelen of te overlijden. Complicaties kunnen zich voordoen in elk orgaan, opeenvolgend of tegelijkertijd, en zijn vaak evident aan elkaar gerelateerd. Niet alleen de ziekte zelf, maar ook invasieve diagnostische en therapeutische interventies kunnen potentieel schadelijk zijn voor

de patiënt. Een van de studies opgenomen in de dissertatie evalueert darmkankerscreening bij levertransplantatie kandidaten en naar aanleiding van deze data wordt geconcludeerd dat darmkanker en advanced adenomen relatief weinig prevalent zijn in deze populatie en dat patiënten na colonoscopie een groter risico hebben op complicaties, zoals acute nierinsufficiëntie en gastro-intestinale bloedingen. In een andere studie naar TIPS in de behandeling van ectopische varicesbloedingen werd het merendeel van deze patiënten langdurig succesvol geholpen en trad er geen recidief bloeding meer op. Echter, de effectiviteit van TIPS moet worden afgewogen tegen de serieuze bijwerkingen van de behandeling, voornamelijk hepatische encefalopathie, welke zich klinisch manifesteerde of verergerde bij 30% van de patiënten.

Daarnaast bevindt de patiënt met gedecompenseerde levercirrose zich in een dynamisch landschap: microbiologische patronen veranderen en antibiotica resistentie is wereldwijd een toenemend probleem. In een van de studies werden veranderingen in de aard van de micro-organismen, die ten grondslag liggen aan SBP, in de



loop van de tijd onderzocht. Daarnaast vragen nieuwe biotechnologische ontwikkelingen om evaluatie en validatie, zoals onderzocht in de studie naar het gebruik van urine dipsticks voor de diagnose van SBP en de studie naar de effectiviteit van rifaximine voor hepatische encefalopathie.

De resultaten van de gepresenteerde studies zullen hopelijk bijdragen aan het verbeteren van de klinische uitkomst in deze populatie die bedreigd wordt door multiële complicaties.

*Lees verder op pagina 18.*



## SAMENVATTING PROEFSCHRIFT S.J. ARONSON

*'Gene therapy for inherited jaundice'*



**Promotiedatum:** 26 februari 2021

Universiteit van Amsterdam

**Promotor:**

Prof. dr. U.H.W. Beuers

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

**Copromotor:**

Dr. P.J. Bosma

Dit proefschrift omvat experimenteel en klinisch onderzoek dat de toepassing van genterapie bij patiënten met erfelijke geelzucht een stap dichterbij

brengt. Genterapie zou bij patiënten die lijden aan het Crigler-Najjar syndroom, een ernstige stoornis van het bilirubine metabolisme, de levenslange behoefte aan dagelijkse lichttherapie kunnen vervangen. Ook zou het mogelijk de ziektesymptomen en de noodzaak tot een levertransplantatie kunnen voorkomen bij patiënten die lijden aan progressieve familiäre intrahepatische cholestase, een aandoening die ontstaat door gebreken in de aanmaak van gal door de lever.

Ziekten die worden veroorzaakt door dysfunctie van één enkel gen kunnen in theorie worden behandeld door een goed functionerend gen in te brengen die de functie overneemt, ofwel genterapie. In de praktijk is het inbrengen van een gen in de specifieke cel waar de expressie plaats dient te vinden niet gemakkelijk. Bij de technologie die hiervoor echter zeer geschikt lijkt wordt een virale vector gebruikt om het gen af te leveren in de betreffende cel. Naast succesvol onderzoek in diermodellen van verschillende erfelijke aandoeningen,

heeft dit hoog technologische medicijn bij patiënten met de bloedingsziekte hemofilie B geleid tot een belangrijke verbetering van het ziektebeeld na eenmalige toediening. Zouden we patiënten met erfelijke geelzucht op deze manier met één infuus kunnen genezen?

Het proefschrift 'genterapie voor erfelijke geelzucht' beschrijft de hoge ziektelast die gepaard gaat met het Crigler-Najjar syndroom en onderschrijft daarmee het belang van innovatieve therapieën voor deze groep patiënten. Tegelijkertijd wordt er uitgebreid stilgestaan bij de uitdagingen die gepaard gaan met de toepassing van genterapie, zoals het veeleisende productieproces en het belang van goede validatie van het eindproduct. Ook de rol die het immuunsysteem speelt in de afweer tegen de virale vector die wordt gebruikt, beperkt in bepaalde gevallen de toepassing. Er is nog veel te doen voor we patiënten met erfelijke geelzucht kunnen genezen met genterapie.

## SAMENVATTING PROEFSCHRIFT X. SHI

*'New Avenues in Gene Therapy for Inherited Liver Disease'*

**Promotiedatum:**

1 april 2021

Universiteit van Amsterdam

**Promotor:**

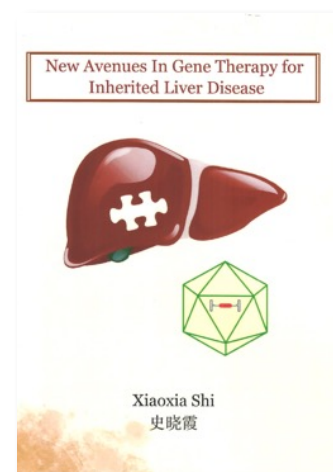
Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink

**Copromotor:**

Dr. P.J. Bosma

Treatment options for inherited severe liver disorders, such as unconjugated hyperbilirubinemia (Crigler-Najjar syndrome) and progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC), are limited. For most affected patients the only curative option is a liver trans-

plant, a highly invasive procedure. AAV mediated liver directed gene therapy as a preferable option is currently tested in adult Crigler-Najjar patients. However, pre-existing immunity towards AAV renders 30% of adult patients not eligible for this approach. Treatment early after birth, when pre-existing immunity is low, will overcome this problem and will also prevent irreversible bilirubin induced brain damage during childhood and adolescence. However, the loss of AAV vectors due to hepatocyte proliferation compromises its long term efficacy in children, while neutrali-



zing antibodies (NAb) induced by vector administration blocks effective

re-treatment. This study demonstrated that immune suppression at the time of vector administration can prevent NAb thereby allowing effective re-treatment. AAV gene therapy also appeared effective in a model for PFIC type 3. In adult mice, the hepatocyte damage was completely prevented and proliferation, that

would have compromised long term efficacy, was stopped. Application of an alternative vectors, recombinant SV40, reported to provide effective correction in liver without inducing NAbs, was investigated but shown to be ineffective and to induce NAbs. Since gene therapy is not available for all Crigler-Najjar pa-

tients, preventing accumulation by inhibiting bilirubin production catalyzed by biliverdin reductase (BVRa) seems an alternative. A Crigler-Najjar mouse model, neonatal lethal, was rescued upon deleting on *Bvra*, which warrants the development *Bvra* inhibitors as alternative treatment.

## SAMENVATTING PROEFSCHRIFT J.C. GOET

*'Risk stratification in Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis'*

**Promotiedatum:**

12 mei 2021

Erasmus Universiteit Rotterdam

**Promotor:**

Prof. dr. H.J. Metselaar

**Copromotor:**

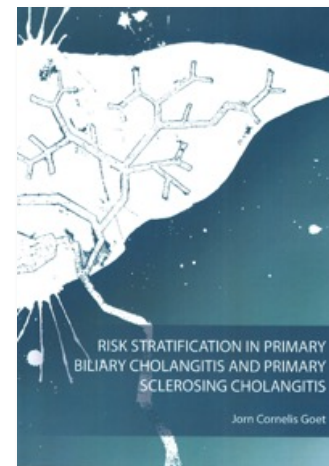
Dr. H.R. Van Buuren

Dr. B.E. Hansen

Dit proefschrift richt zich op risicostratificatie van patiënten met primaire biliare cholangitis (PBC) en primaire scleroserende cholangitis (PSC). De studies in het eerste deel zijn uitgevoerd binnen the Global PBC Study group en beschrijft o.a. veranderingen in de klinische presentatie van PBC patiënten. We vonden dat de afgelopen decennia de gemiddelde leeftijd waarop patiënten gediagnosticeerd worden toeneemt, dat patiënten zich vaker presenteren in een vroeger stadium van de ziekte en dat patiënten vaker biochemische verbetering laten zien één jaar na start van eerstelijns therapie met ursodeoxycholzuur (UDCA). Daarnaast hebben we ons gericht op de

toepassing en validatie van predictie-modellen, in het bijzonder de GLOBE score. Deze score is recent ontwikkeld en voorspelt op basis van direct beschikbare variabelen de transplantatievrije overleving één jaar na start van UDCA. In dit proefschrift laten we zien dat deze voorspelling betrouwbaar is op verschillende tijdstippen in de eerste 10 jaar na start van UDCA. Tevens laten we zien dat veranderingen in de GLOBE score gedurende behandeling, met name stijging in deze score, aanleiding kan zijn om behandeling opnieuw te evalueren en eventueel tweedelijns therapie te starten. Met deze studie wordt de bruikbaarheid van de GLOBE score uitgebreid.

In een andere studie vergelijken we de GLOBE score met andere scores, zoals de UK-PBC en de Mayo Risk Score en laten we zien dat ook deze scores betrouwbaar toegepast kunnen worden bij PBC. Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op PSC. In een validatiestudie laten we zien dat de



recent ontwikkelde Amsterdam-Oxford model (AOM) met redelijke betrouwbaarheid een inschatting kan maken van de transplantatievrije overleving en dat dit niet alleen kan ten tijde van de diagnose van PSC, maar ook in de eerste 5 jaar daarna. Hiermee valideert deze studie de AOM voor een langere periode na de diagnose PSC en daarmee vergroot het de bruikbaarheid van dit predictiemodel in de klinische praktijk.

## 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.