

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

# LEVER



NVH

NEDERLANDSE  
VERENIGING VOOR  
HEPATOLOGIE

JAARGANG 46 NR. 1  
FEBRUARI 2022



Stan van de Graaf:  
**'Het toverwoord is passie'**

NVH activiteiten **4** In de schijnwerpers **5** Chirurgische blik op leverfunctie **7**  
Ken uw lever **9** Farmacologie en de lever **12** Van Eigen Bodem **14**

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

● **16 EN 17 MAART**

Digestive Disease Days Online  
Inlichtingen: Secretariaat NVGE  
Tel.: 023 - 551 3016  
E-mail: congres@nvge.nl

● **14 APRIL**

Nationale Leververpleegkundigendag  
V&VN MDL, deze bijeenkomst zal  
online plaatsvinden

● **13 MEI**

HPB-dag/afscheidssymposium  
Dr. K. de Jong  
Universitair Medisch Centrum  
Groningen  
Inlichtingen: paog@umcg.nl of  
secretariaathpbchirurgie@umcg.nl  
Tel: 050 - 3619024

● **21 - 24 MEI**

Digestive Disease Week  
Locatie: San Diego, Verenigde Staten  
www.ueg.org

● **8 - 10 JUNI**

3rd European Fatty Liver Conference  
(EFLC2022), Maastricht  
Inlichtingen:  
f.defauwes@maastrichtuniversity.nl

● **22 - 26 JUNI**

International Liver Congress 2022  
Locatie: London, United Kingdom  
Website: <https://easl.eu/event/international-liver-congress-2022/>

● **14 EN 15 SEPTEMBER**

Digestive Disease Days Najaar  
Locatie: Conference Center NH  
Koningshof te Veldhoven  
Inlichtingen: Secretariaat NVGE  
Tel.: 023 - 551 3016  
E-mail: congres@nvge.nl

● **27 - 30 SEPTEMBER**

Dutch Liver Week NVH  
Locatie: Double Tree by Hilton,  
Amsterdam  
Inlichtingen via secretariaat NVH  
Tel: 023 - 5513016  
E-mail: congres@nvh.nl

## COLOFON

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

**Redactie:**

Dr. L.C. Baak, hoofdredacteur  
Dr. R.B. Takkenberg  
Dr. R. Maan  
Prof. 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  
lever@nvh.nl

**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  
Prof. dr. A.J.A. van de Sluis  
Dr. M.H. Harms, aios MDL

**Lidmaatschap:**

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

**Omslagfoto:** Stan van de Graaf (foto: Xander Remkes)

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 Norgine.



## VAN DE REDACTIE

Het zijn bijzondere tijden. De afgelopen weken buitelde iedereen in totale verbijstering over elkaar heen in televisieprogramma's en krantenartikelen. Onderwerp: het grensoverschrijdende gedrag van een aantal BN-ers bij 'The voice of Holland'. Ik was niet verbaasd. Het heet daar toch niet voor niets 'De Gooise matras'? Of ben ik nu weer een sarcastische witte man die alles onder het tapijt wil vegen? Gelukkig is er een historisch lichtpuntje te melden want een andere witte

man durft ineens als minister van VWS de samenleving weer van slot te halen. Terwijl het aantal COVID-besmettingen stijgt. Hulde. 'It takes guts'. Niet voor niets een oud-MDL-arts. En voor nu: veel leesplezier met de eerste LEVER van 2022. Misschien geen 'guts', maar des te meer 'liver'

*Bert Baak,*  
Hoofdredacteur LEVER

## VAN DE SECRETARIS

*Beste NVH leden,*

**T**raditiegetrouw kijken we in de eerste editie van het jaar terug op het voorgaande jaar. Ik heb toch maar besloten om dat dit jaar niet te doen, en juist vooruit te kijken. 2021 zal te boek staan als het tweede coronajaar met vele beperkingen, en de hoop is - en zeker de wens van velen - dat 2022 een volledig ander jaar wordt. De eerste tekenen lijken gunstig te zijn, en het lijkt erop dat we in de loop van het jaar teruggaan naar de "oude situatie" met fysieke bijeenkomsten. Het optimisme over de omikron-variant werkt aanstekelijk, maar we zijn er nog niet.

In het voorjaar gaan de congressen weer beginnen, waarschijnlijk het eerste half jaar nog niet fysiek, maar hopelijk daarna wel weer. De online platforms werken eigenlijk heel goed, heel efficiënt, en het deelnemersaantal lijkt over het algemeen hoger te zijn. Op het moment dat deze uitgave van de LEVER voorbereid wordt, vindt de Dutch Liver Retreat plaats; niet zoals we gewend zijn in Spier, maar nog online. Er is weer een zeer interessant programma samengesteld waarin veel leden hun research resultaten toelichten in de verschillende sessies en prof. Bart Staels de keynote lecture "Pathways from fatty liver to NASH" houdt. Iets later dit voorjaar, op 17 maart, zal dan het NVH symposium tijdens de online DDD gehouden worden waarvan het programma in dit issue van de LEVER opgenomen is.

Eén van de belangrijke doelstellingen van de NVH is het bij elkaar brengen van artsen en onderzoekers om samenwerking te bevorderen. De genoemde activiteiten zijn hier uitstekende platforms voor. Verder hebben we als vereniging natuurlijk de verschillende NVH werkgroepen die ook heel actief zijn in het samenbrengen van professionals die aan hetzelfde interesse-gebied werken. Alle informatie over de verschillende werkgroepen wordt regelmatig ge-update en is te vinden op onze NVH website.

Tenslotte wil ik graag de aandacht vestigen op de rubriek in deze LEVER met de titel "Lever van eigen bodem". Het thuiswerken heeft bij velen zeker zijn vruchten afgeworpen, want het aantal publicaties was zeer indrukwekkend en toont hoe productief we zijn. Gepubliceerd werd er over zeer uiteenlopende onderwerpen, van HEV, NAFLD, autoimmuun hepatitis, HCC tot de humorale response tegen SARS-CoV-2 in LTx patienten, en laat zien dat in ons landje kwalitatief uitstekend translationeel leveronderzoek gedaan wordt met een gezonde mix van basaal, translationeel en klinisch onderzoek.

Hopelijk tot ziens op een van de bijeenkomsten, online of fysiek!

*André Boonstra*

## NVH symposium tijdens de Online DDD

### “Cholestase: Differentiaal Diagnostisch Denken en Doen” (15.30 uur)

Op donderdagmiddag 17 maart organiseert de NVH het symposium cholestase. Tijdens dit symposium bijt Wim Lammers het spits af met het uitwerken van de differentiaaldiagnose van cholestase. Cyriel Ponsioen bespreekt kort en krachtig het dilemma van de dominante stenose met u. Elsemieke de Vries haalt hepatologische genetica naar de spreekkamer en Adriaan van der Meer durft samen met u vooruit te kijken naar de toekomst van PBC en PSC. Zie het volledige programma met de tijden hieronder.

Dezelfde donderdag een ongetwijfeld fraaie lecture door André Boonstra, getiteld: ‘Immunity to HBV and biomarkers strategies for liver cancer prediction’. In het kader van dit onderzoek ontving André Boonstra de NVH Distinguished Hepatologist Award.

Davor Slijepcevic daagt u uit om mee te denken en te praten tijdens de Break Out Sessie, getiteld: ‘De verzuurde lever: een casus’. Kortom: er is weer genoeg om uw hepatologie-hart op te halen!

Het volledige schema van de Digestive Disease Days vindt u op de middenpagina's van deze LEVER.

*Edith Kuiper*, bestuurslid NVH en lid van raad van afgevaardigden NVGE

### DONDERDAG 17 MAART 2022

#### NVH symposium Cholestase: Differentieel Diagnostisch Denken en Doen

Voorzitters: *Dr. E.M.M. Kuiper en Dr. A.J.P. van der Meer*

- 15.30 Cholestase: Hoe pak ik het aan?**  
*Dr. W.J. Lammers, MDL-arts, Erasmus MC, Rotterdam*
- 15.45 Dilemma van de dominante stenose**  
*Dr. C.Y. Ponsioen, MDL-arts, Amsterdam UMC, AMC*
- 15.55 Discussie**
- 16.00 Genetica en galwegen**  
*Dr. E.S. de Vries, MDL-arts, Isala, Zwolle*
- 16.10 Vooruit kijken: PBC en PSC**  
*Dr. A.J.P. van der Meer, MDL-arts, Erasmus MC, Rotterdam*
- 16.25 Discussie**
- 16.30 Einde van de sessie**

## Dutch Liver Week 27 t/m 30 september 2022 in Amsterdam

*Geachte collega's,*

Vanwege het verplaatsen van the International Liver Congress van de EASL naar juni 2022 hebben wij besloten om de Dutch Liver Week 2022 (DLW) opnieuw te verplaatsen naar het najaar van 2022. De cursus zal dit jaar van 27 september tot en met 30 september plaatsvinden in Double Tree by Hilton in Amsterdam, direct naast het centraal station van Amsterdam. Deze cursus wordt inmiddels voor de dertiende maal georganiseerd door de Nederlandse

Vereniging voor Hepatologie, in samenwerking met de Vlaamse Universiteiten. Wij nodigen iedereen van harte uit voor deelname.

Vanwege het grote succes van vorig jaar zal de cursus – met uitzondering van dinsdag - ook dit jaar weer hybride te volgen zijn. Het dinsdag programma zal in het teken staan van de echocursus, waarbij we hopen dat deze normaal gevolgd kan worden zonder aanpassingen. Van woensdag t/m vrijdag volgen opnieuw drie dagen gevuld met klinische



hepatologie. In deze cursus zullen van diverse hepatologische onderwerpen de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en behandeling worden





Cursuslocatie:  
Double Tree by Hilton,  
Amsterdam

belicht. Nieuw dit jaar is dat we iedere dag een expert aan het woord laten, die samen met u op een zo interactief mogelijke manier casus bespreekt die door de deelnemers zijn aangedragen. 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.

*Bart Takkenberg  
Maureen Guichelaar  
Jeoffrey Schouten*

## in de schijnwerpers

Door **Bert Baak**

# Stan van de Graaf

Hij werkt al weer jaren als 'basale wetenschapper' op het Tytgat-instituut voor Darm- en Leveronderzoek in Amsterdam. Daarnaast was hij van 2014-2020 bestuurslid, en is tussen 2015 tot 2020 secretaris van de NVH geweest. Sinds enkele weken afdelingshoofd van het Tytgat Instituut en sinds mei 2021 mag hij zich hoogleraar noemen in 'Experimentele hepatologie en Metabolisme'. In 2022 hoopt hij zijn inaugurele rede te houden. Een gesprek over passie en wetenschap.

### Aanloop

Ik ben scheikunde gaan studeren in Nijmegen, toen het nog de Katholieke Universiteit Nijmegen heette. Ik vond dat alles 'scheikunde' was en was vooral geïnteresseerd in hoe processen in de natuur werken en wat je kon doen als het misloopt. Ik kwam via een stage

medische biochemie op de afdeling 'Celfysiologie' terecht en dat klikte. Ik ben op die afdeling Fysiologie in Nijmegen ook gepromoveerd, overigens op de cellulaire regeling van calciumtransport in darm en nier. Daarnaast heb ik me nog bezig gehouden met ion-transport in de longen. En daarna vooral met galzouttransport, eerst in Utrecht en daarna in Amsterdam. Het begrip 'transport' staat dus wel erg centraal.

### Buitenland

Tijdens mijn promotie heb ik een tijdje in Pittsburgh en Lausanne gezeten. Na mijn promotie ben ik als postdoc fellow een paar jaar in Munster geweest. Je ziet dan hoe verschillende afdelingen werken. Het is leerzaam om te zien dat ze in het algemeen minder afhankelijk leken te zijn van externe funding. Ze zijn minder tijd kwijt aan het schrijven van aanvragen. Ik denk dat wij in Amsterdam ongeveer voor 70% externe financiering hebben, en onderzoekers besteden veel, misschien wel teveel tijd aan het schrijven van beursaanvragen.

Het is een competitieve wereld. Overigens houdt die afhankelijkheid van externe geldstromen je wel scherp.

### Amsterdam

In Amsterdam richten we ons op de pathofysiologie van cholestatische leverziekten. De lever-specifieke galzout-transporter NTCP [sodium taurocholate cotransporting polypeptide] speelt daarbij een rol; door remming ervan komt er minder galzout vanuit het portale bloed in de hepatocyt en dat kan leverschade voorkomen. Daarnaast spelen galzouten en NTCP ook een rol bij NAFLD en de energiehuishouding in lever, spier en vet. Bedenk dat de lever de dirigent is van het metabolisme inclusief de glucosehuishouding. Ik begeleid een postdoc fellow en een aantal PhD studenten. Het is leuk om hun ontwikkeling te zien. Je ziet hun zelfvertrouwen toenemen als ze steeds beter worden in hun werk. Ik denk dat het toverwoord hier 'passie' is. Je moet

*Lees verder op pagina 6.*

## 'Transport staat centraal'



Vervolg van pagina 5.

als het ware verliefd worden op je onderwerp. Dat is van te voren niet altijd te voorspellen. Soms moet je onderzoekers met wat zwakkere kanten bijsturen. Het kan helpen om ze te koppelen aan andere onderzoekers. Onderzoek is tenslotte een team-activiteit.

### From bench to bedside

Het is leerzaam om direct contact te hebben met klinici. Zo probeer ik de hepatologie-avonden in Amsterdam trouw te bezoeken, fysiek of online. Wederzijds contact kan leiden tot een kruisbestuiving. Wel heeft het een meerwaarde voor de communicatie als klinici ook lab ervaring hebben, dus een beetje 'basalist' zijn. Andersom geldt dat natuurlijk ook.

### Hobby's

Een echte hobby is het niet, maar ik vond vroeger carnaval een echte 'must'. Nu ik al weer een poosje in Amsterdam

verblijf is dat wel minder geworden. Verder doe ik graag aan stijldansen met mijn partner. Helaas is dat door de COVID-maatregelen de laatste twee jaar wat lastig geweest. Nee, in de huiskamer lukt het niet zo goed, want voor stijldansen heb ik veel ruimte nodig.

### Boodschap

Voor de (jonge) onderzoekers die dit interview lezen heb ik als advies: volg je passie, investeer in unieke technieken of invalshoeken voor je labonderzoek en houd je interesses breed. Zoek een goede mentor en doe niet mee aan het gedram over werkuren. Bedenk dat je door samenwerking verder komt dan in je eentje te werken. Zo werken wij bijvoorbeeld vaak samen met de onderzoeksgroep van Saskia van Mil in Utrecht. Dat werpt zijn vruchten af. Samenwerking stimuleren is trouwens ook de belangrijkste functie van de NVH, dus als je dit leest en laat zien wat je doet in Spier of Veldhoven ben je al goed bezig.

## Curriculum vitae Konstantijn Franciscus Johannes (Stan) Van de Graaf

Geboren op 18 Augustus, 1977 in Eindhoven

1995-2000 Studeerde Scheikunde Universiteit Nijmegen

2000-2004 Promotieonderzoek Afdeling Fysiologie, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen.

2005 Proefschrift 'Regulation of the epithelial Ca<sup>2+</sup> channels TRPV5 & TRPV6 by associated proteins'

2005-2007 Post-doctoral fellow Medische Biochemie, Universiteit Munster, Duitsland.

2007-2009 Post-doc Afdeling Endocrinologie en Metabolisme, UMC Utrecht

2009-2013 Groepsleider Afdeling Endocrinologie en Metabolisme, UMC Utrecht

2013 Assistant professor Tytgat Instituut, afdeling MDL, AMC Amsterdam

2021, mei Professor Experimentele Hepatologie en Metabolisme, AMC Amsterdam

## 'Key' artikelen

- 1: Donkers JM, Roscam Abbing RLP, van Weeghel M, Levels JHM, Boelen A, Schinkel AH, Oude Elferink RPJ, van de Graaf SFJ. Inhibition of Hepatic Bile Acid Uptake by Myrcludex B Promotes Glucagon-Like Peptide-1 Release and Reduces Obesity. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020;10(3):451-466. doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.04.009. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32330730; PMCID: PMC7363705.
- 2: Donkers JM, Kooijman S, Slijepcevic D, Kunst RF, Roscam Abbing RL, Haazen L, de Waart DR, Levels JH, Schoonjans K, Rensen PC, Oude Elferink RP, van de Graaf SF. NTCP deficiency in mice protects against obesity and hepatosteatosis. *JCI Insight*. 2019 Jun 25;5(14):e127197. doi: 10.1172/jci.insight.127197. PMID: 31237863; PMCID: PMC6675549.
- 3: van de Wiel SMW, de Waart DR, Oude Elferink RPJ, van de Graaf SFJ. Intestinal Farnesoid X Receptor Activation by Pharmacologic Inhibition of the Organic Solute Transporter  $\alpha$ - $\beta$ . *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov 28;5(3):223-237. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.11.011. PMID: 29675448; PMCID: PMC5904037.
- 4: Slijepcevic D, Roscam Abbing RLP, Fuchs CD, Haazen LCM, Beuers U, Trauner M, Oude Elferink RPJ, van de Graaf SFJ. Na<sup>+</sup> taurocholate cotransporting polypeptide inhibition has hepatoprotective effects in cholestasis in mice. *Hepatology*. 2018 Sep;68(3):1057-1069. doi: 10.1002/hep.29888. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29572910; PMCID: PMC6175374.
- 5: van der Woerd WL, Mulder J, Pagani F, Beuers U, Houwen RH, van de Graaf SF. Analysis of aberrant pre-messenger RNA splicing resulting from mutations in ATP8B1 and efficient in vitro rescue by adapted U1 small nuclear RNA. *Hepatology*. 2015 Apr;61(4):1382-91. doi: 10.1002/hep.27620. Epub 2015 Feb 23.

# Een chirurgische blik op leverfunctie

Om postoperatief leverfalen en bijkomende morbiditeit en mortaliteit te voorkomen moet voorafgaand aan een uitgebreide leverresectie een inschatting worden gemaakt van het regeneratieve en functionele vermogen van de toekomstige restlever.<sup>1</sup>

Allereerst kan een ervaren leverchirurg met een “timmermansoog” een schatting maken op basis van de beeldvorming, maar dit blijkt niet erg betrouwbaar.<sup>2</sup> Aanvullende klinische scoring middels Child-Pugh en MELD bieden een indirecte blik op de leverfunctie. Met name de ernst van eindstadium chronische leverziekte en indicatiestelling voor transplantatie wordt door middel van de MELD en Child-Pugh score bepaald. Echter voorspellen deze scores de kans op postoperatief leverfalen alleen bij ernstige leverdysfunctie, waarbij het risico dermate hoog is dat chirurgie meestal vermeden wordt.<sup>3</sup> Op dit moment wordt CT-volumetrie gezien als de gouden standaard om het restlevervolume na resectie te bepalen. Restvolume voorspelt in hoge mate de

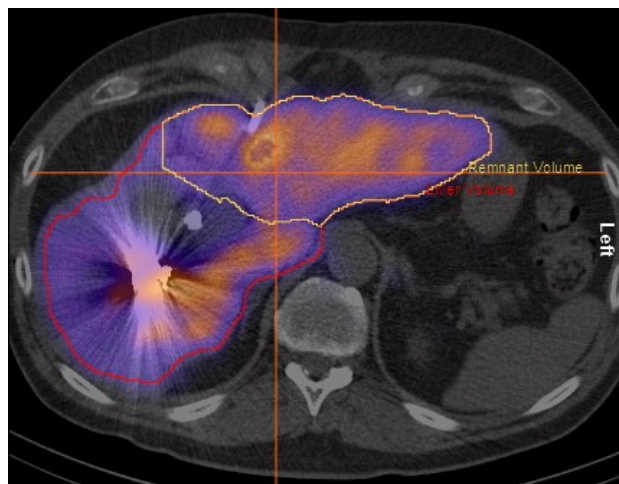
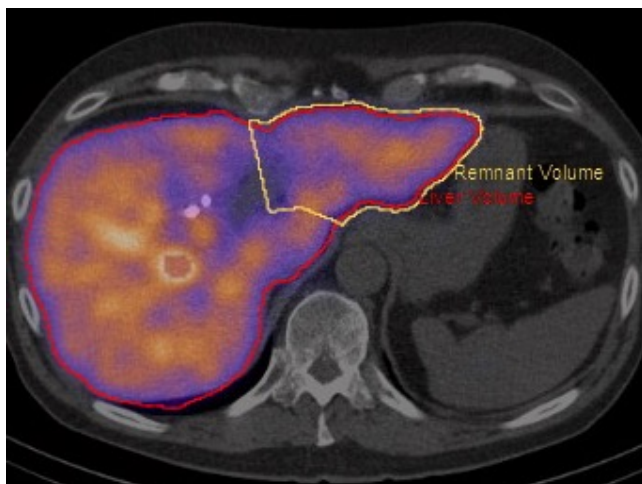
restfunctie en daarmee in de praktijk ook de kans op posthepatectomy liver failure. Voor de juiste interpretatie moet een enigszins subjectieve inschatting worden gemaakt van “voldoende restvolume” als maat voor de restleverfunctie.<sup>3</sup> Het minimale restlevervolume is namelijk afhankelijk van de kwaliteit van het leverparenchym en varieert tussen de 20-30% voor gezonde levers en 40% of meer voor cirrotische of door chemotherapie beschadigde levers.<sup>3</sup> In de praktijk werken deze vuistregels redelijk maar de afkapwaarden zijn niet gestandaardiseerd en houden geen rekening met de leverfunctie en het regeneratieve vermogen van de individuele patiënt.

Ter aanvulling op volumetrie kan leverfunctie kwantitatief worden geschat door functionele testen zoals ICG-klaring via de organische anion transporter (OATP) 1B3 / natrium taurocholaat co-transporterend proteïne (NTCP)-route en LiMax®, een <sup>13</sup>C-methacetine ademtest gebaseerd op het lever-specifieke cytochroom-P450 1A2 systeem. Een belangrijk verschil tussen ICG en LiMax is dat ICG is gebaseerd op klaring en LiMax op metabolisme, twee volledig verschillende aspecten

van leverfunctie. Deze testen kwantificeren de desbetreffende specifieke functie als geheel, maar bieden beide geen informatie over de verdeling van deze functie binnen het orgaan. Over het algemeen is dit geen probleem omdat functie bij de meeste gezonde mensen tamelijk homogeen verdeeld is. De verdeling wordt vaak inhomogeen bij onderliggende leverziekten, grote tumoren of zelfs asymmetrisch als er eerdere chirurgie of ablatie heeft plaatsgevonden.<sup>4</sup>

Een alternatieve methode voor de bepaling van leverfunctie is kwantificatie middels hepatobiliaire scintigrafie (HBS) met technetium-99m mebrofenine. Deze kwantitatieve test biedt de mogelijkheid om de distributieve heterogeniteit van leverfunctie te bepalen door fusie van de single proton emission computed tomography (SPECT) beelden met een conventionele low-dose CT. De geïnjecteerde radioactieve tracer, technetium-99m mebrofenine, volgt dezelfde opname- en excretieroute als bilirubine in de hepatocyten via de OATP1B1 en de OATP1B3-route en overlapt gedeeltelijk met ICG. Naast

*Lees verder op pagina 8.*



Distributie van leverfunctie voor en na selectieve porta-embolisatie, gemeten middels hepatobiliaire scintigrafie (HBS) met technetium-99m mebrofenine. De gele kleur geeft hoge uptake weer en blauw lage uptake. Op het rechter plaatje is de “scatter” van het embolisatie materiaal zichtbaar. In deze patiënt was de procentuele functie toename hoger dan de volume toename.



evaluatie van opname biedt HBS de mogelijkheid om naar excretie en galwegobstructie te kijken. Veelbelovend is functiemeting met dynamische contrast versterkte MRI. De potentie van een “one-stop-shop” voor de diagnostiek van tumoren en afbeelden van de chirurgische anatomie van de lever heeft er voor gezorgd dat er veel belangstelling is voor deze modaliteit. Door statische of dynamische acquisitie na injectie van het lever-specifieke contrastmiddel gadoxetaat (Primovist) wordt opname en excretie van het contrastmiddel in een farmacokinetische model omgezet in een maat voor leverfunctie.<sup>6</sup> MRI is veelbelovend maar nog niet bruikbaar in de dagelijkse praktijk door de complexe acquisitie en de nog ongevalideerde uitkomsten. Als preoperatief blijkt dat er een te klein restlevervolume of te weinig restleverfunctie is binnen de toekomstige restlever, zijn er verschillende opties om locatie gewenste hypertrofie te realiseren. De bekendste methode hiervoor is selectieve porta-embolisatie. Hierbij wordt de portale inflow naar de te reseceren kant afgesloten wat hypertrofie in de restlever induceert. Met

name bij augmentatieve procedures zien we dat na realisatie van hypertrofie in de restlever, volume en functie sterk uiteen kunnen lopen wat het belang van functionele testen benadrukt.<sup>7</sup>

Al met al vormt volumetrie de basis voor preoperatieve inschatting van restleverfunctie. Bij patiënten met onder-

liggend leverlijden of chemotherapie biedt een functionele test aanvullende informatie over het benodigde restvolume en de functionele homogeniteit. Na augmentatieve procedures zoals selectieve porta-embolisatie loopt volume en functie soms verrassend uiteen.

Pieter Arntz, Bart Takkenberg,  
Roel Bennink, Joris Erdmann

## Referenties

1. Rassam, F., et al., *Current modalities for the assessment of future remnant liver function*. Visceral medicine, 2017. 33(6): p. 442-448.
2. Shoup, M., et al., *Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection*. Journal of gastrointestinal surgery, 2003. 7(3): p. 325-330.
3. Guglielmi, A., et al., *How much remnant is enough in liver resection?* Digestive surgery, 2012. 29(1): p. 6-17.
4. Nilsson, H., et al., *The inhomogeneous distribution of liver function: possible impact on the prediction of post-operative remnant liver function*. HPB, 2015. 17(3): p. 272-277.
5. de Graaf, W., et al., *Transporters involved in the hepatic uptake of 99mTc-mebrofenin and indocyanine green*. Journal of hepatology, 2011. 54(4): p. 738-745.
6. Rassam, F., et al., *Comparison between dynamic gadoxetate-enhanced MRI and 99m Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for quantitative assessment of liver function*. European radiology, 2019. 29(9): p. 5063-5072.
7. Rassam, F., et al., *Comparison of functional and volumetric increase of the future remnant liver and postoperative outcomes after portal vein embolization and complete or partial associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS)*. Annals of translational medicine, 2020. 8(7).

# De eerste keer

## De eerste keer consulentenstage

Gelukkig 2022! Mijn voornemen: optimistisch blijven. Waar ik vorig jaar besmet met corona een glas spa rood hief op 2021 (zonder smaakzin een prima alternatief voor champagne), kon ik nu in bescheiden kring een echt glas champagne heffen. Een goed begin is het halve werk. Ik zou dit jaar starten met de consulentenstage. Collega aios (MDL en niet-MDL) waren niet erg bemoedigend over deze functie met quotes als “af en toe heb je mentale ondersteuning nodig” en “de MDL is nooit bereikbaar”. Gewapend met 5 (!) telefoons op zak begon ik aan mijn eerste keer consulten. Al snel had ik door dat het bestieren van 5 telefoons niet werkte en besloot ze de volgende dag door te schakelen. Aan het eind van de dag telde ik maar liefst 80 inkomende oproepen en zocht daarom snel de doorgeschakelde telefoons om deze functie uit te zetten. Met een vlugge blik op het bureau registreerde ik alleen dat de telefoons waren verdwenen! Het angstzweet brak

me uit, in de avond werden de telefoons weliswaar niet gebruikt, maar het kon toch niet zo zijn dat voortaan alle consult-gerelateerde telefoontjes naar mij werden doorgestuurd! Na een grondige zoektocht besloot ik af te druipen naar huis. Er volgde een slechte nacht waarin ik droomde gedoemd te zijn tot eeuwige consulent. De volgende dag schoof ik bleekjes aan bij de overdracht. Gelukkig kwam daar het verlossende woord dat iemand twee telefoons op de ERCP-kamer had gevonden! Hoe ze daar gekomen zijn weet niemand, de dader is tot op heden onbekend... Een goed begin is het halve werk en toegegeven het begin van deze stage kon beter maar hé ik heb er wel een leuk verhaal aan over gehouden. En laten we optimistisch blijven, gelukkig ben ik niet gedoemd tot de eeuwige consulent!

Loes Alferink



# De lobus caudatus van Adriaan van den Spiegel

Adriaan van den Spiegel (1578 – 1625) - Spigelius in het Latijn - was geboren in Brussel als zoon van Adriaan van den Spiegel sr., chirurgijn en lijfarts van prins Willem van Oranje.<sup>1</sup> Hij ging geneeskunde in Leiden studeren waar hij de colleges volgde van Petrus Pauw (1564 – 1617) die als hoogleraar anatomie en botanie grote naam had gemaakt. Geïnspireerd door Pauw, legde hij tijdens zijn studie al een bijzondere belangstelling voor de ontleedkunde en botanie aan de dag.

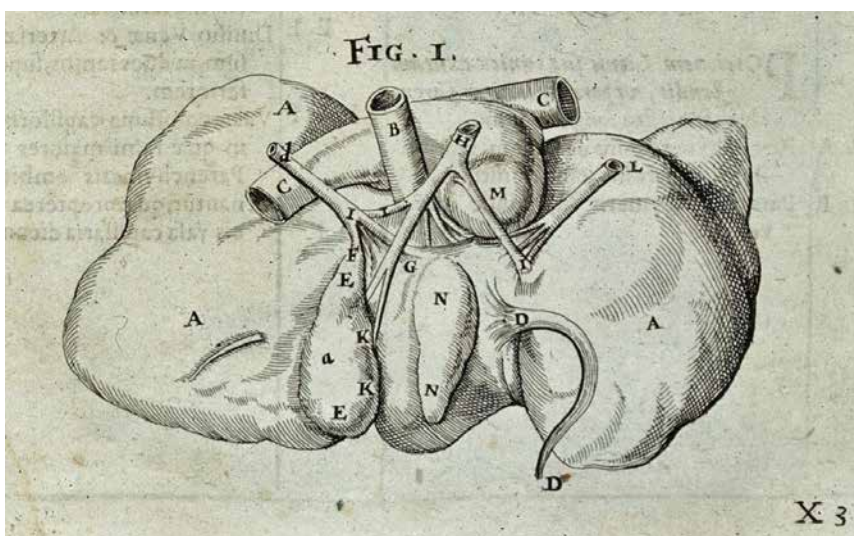
In 1601 schreef hij zich in aan de vermaarde Universiteit van Padua waar het anatomisch onderwijs tot bloei was gekomen met beroemde ontleedkundigen als Andreas Vesalius (1514-1564). Met zijn iconische, anatomische atlas, de 'Fabrica' (*De Humani Corporis Fabrica libri decem*, 1543), legde Vesalius de basis voor systematisch onderzoek in de anatomie. In 1604 promoveerde Van den Spiegel in de geneeskunde en filosofie en legde zich in Padua verder toe op de anatomie en botanie. Na een periode als arts gewerkt te hebben in Moravië, keerde hij in 1616 terug naar Padua waar hij was benoemd tot hoogleraar in de ontleedkunde en chirurgie. Van den Spiegel doceerde anatomie in het beroemde theatrum anatomicum van

de medische faculteit van de universiteit van Padua, dat als model diende voor het theatrum anatomicum dat in Leiden werd opgericht in 1597, en in Amsterdam in 1691.

In Padua voerde Van den Spiegel vele ontleding op lijken uit en werkte lange tijd aan een anatomische atlas die hij de titel gaf: '*De Humani Corporis Fabrica Liber Decem*', in navolging van de befaamde atlas van Andreas Vesalius.<sup>2</sup> Daarmee leek hij zich te willen meten aan zijn beroemde voorganger en landgenoot die eerder in Padua de leerstoel ontleedkunde had bezet. Hij stelde een anatomische atlas samen bestaande uit 10 boeken die hij rijkelijk voorzag van gravures. Deze anatomische platen waren voor een deel ontleend aan de

*Tabulae Anatomicae* (Venetië, 1627) van de anatoom Julius Casserius (1552-1616), zijn directe voorganger in Padua. Hij beschreef voor het eerst een kleine lob aan de achterzijde van de lever die hij de naam 'lobus caudatus' gaf. Hoewel deze lob reeds was afgebeeld in dezelfde plaat uit het werk van bovengenoemde Casserius, kreeg de lob zijn naam en leefde voort onder het eponiem 'lobus Spigelii' (zie figuur 1).

De lobus caudatus ofwel segment 1 volgens de segmentale indeling, vormt een fascinerend deel van de lever. Het meest prominente gedeelte is als posterieure lob gelegen juist links van de vena cava. Dit is het deel dat door Van den Spiegel was beschreven en in de Engelse literatuur nog vaak de 'Spiegel lobe' wordt genoemd. Een parenchymuitloper die voorlangs de vena cava verloopt verbindt dit deel met de processus (van de lobus caudatus) waar deze overgaat in de posterieure leversegmenten aan de rechter zijde.<sup>3</sup> Embryologisch ontstaat de lobus caudatus als een aparte eenheid uit het deel van de vena cava ter hoogte van de aangelegde nierven. Behalve een eigen portale en arteriële bloedvoorziening uit de linker en rechter vena porta, resp. art. hepatica, verloopt de veneuze drainage via korte venen direct in de vena cava, en niet via de drie centrale levervenen die in het supra-hepatische deel van de vena cava uitmonden. De lobus caudatus blijft daarom gespaard bij een centrale uitstroom-belemme-



**Figuur 1.** Afbeelding van de lever in de 'Fabrica' van Adriaan van den Spiegel. De viscerale zijde van de lever wordt in omgekeerde positie getoond met de fundus van de galblaas (E) naar onder gericht. In deze afbeelding wordt voor het eerst een kleine leverlob aan de achterzijde van de lever aangegeven, de lobus caudatus (M) die als lobus Spigelii wordt herinnerd.

*Lees verder op pagina 12.*

# Online programma

## WOENSDAG 16 MAART

Tijd	Vanuit de Talkshow Studio	Vanuit de virtual studio
08.30-09.30	Update IBD richtlijnen: zwangerschap, dieet en voedingssupplementen, psychosociale zorg	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Oncologie I
09.30-10.00	Pauze / Break-out sessies: Checkpoint inhibitor induced colitis (Sectie IBD) Casusbespreking Kinder-MDL: de grote oversteek	
10.00-11.00	Symposium Sectie Kinder-MDL: Jong gekregen, oud gehouden	Abstractsessie Sectie Inflammatoire Darmziekten I
11.00-11.30	Pauze / Break-out sessie: Zwangerschap en IBD: wat weten we en hoe gaan we ermee om?	
11.30-12.30	Symposium Sectie Neurogastroenterologie en Motiliteit: Zinnige Zorg Maagklachten	Abstractsessie Sectie Inflammatoire Darmziekten II
12.30-14.00	Lunchpauze	
14.00-15.00	NVGIC-symposium Themajaar: Metamorfose	Meet the Expert Ischemie verzorgd door Prof. dr. J.J. Kolkman
15.00-15.30	Pauze / Gemodereerde postersessies	
15.30-16.30	Gastrostart Symposium	Abstractsessie NVGIC
16.30-17.00	Pauze / Break-out sessie: IBS-klachten bij IBD patiënten: Case based discussion Sectie Motiliteit	
17.00-18.15	President Select met drie abstracts  Lecture Peter Irving: Current treatment of ulcerative colitis, including the newly introduced small molecules  Uitreiking NVGE Gastrointestinale Proefschriftprijs 2022 met lezing door de prijswinnaar	



# mma maart 2022

## DONDERDAG 17 MAART

Tijd	Vanuit de Talkshow Studio	Vanuit de virtual studio
08.30-09.30	Abstractsessie Sectie Experimentele Gastroenterologie	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Endoscopie
09.30-10.00	Pauze / Break-out sessie / De verzuurde lever: een casus	
10.00-11.00	MDL en duurzaamheid, there's no way back: groen moet je doen!	Meet the Expert PhD tips & tricks; how to write a captivating abstract
11.00-11.30	Pauze	
11.30-12.30	Symposium V&VN: Sedatie vs. Propofol Barrett: detectie en behandeling Pijnmeting bij scopie Einde programma 12.55	NVMDL symposium Palliatieve zorg  13.05-13.30 V&VN: Best practice en abstract presentaties
12.30-14.00	Lunchpauze	
14.00-15.00	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Endoscopie	14.00-14.30 Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Oncologie  14.30-15.00 Immunity to HBV and biomarkers strategies for liver cancer prediction: Dr. P.A. Boonstra
	Pauze / Gemodereerde postersessies	
15.30-16.30	NVH symposium Cholestase: Differentieel Diagnostisch Denken en Doen	Abstractsessie Sectie Neurogastroenterologie en Motiliteit
16.30-17.00	Pauze / Break-out sessie: Diagnose in beeld - potpourri van endoscopische magie	
17.00-18.00	Symposium Sectie Gastrointestinale Endoscopie: Chromoendoscopy	Abstractsessie Sectie Experimentele Gastroenterologie

Het programma van de DDD Online werd samengesteld met inbreng van de volgende verenigingen en secties:

Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie  
Nederlandse Vereniging voor Gastrointestinale Chirurgie  
Nederlandse Vereniging voor Hepatologie  
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Sectie Experimentele Gastroenterologie  
Sectie Gastrointestinale Endoscopie  
Sectie Neurogastroenterologie en Motiliteit  
Sectie Gastrointestinale Oncologie  
Sectie Inflamatoire Darmziekten IBD  
Sectie Kinder-MDL  
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland – MDL

Vervolg van pagina 9.

ring van de levervenen zoals bekend bij het Budd-Chiari syndroom. Het typische kenmerk bij beeldvorming is atrofie van de leversegmenten met een uitgesproken, compensatoire hypertrofie van de lobus caudatus. Galdrainage vanuit de lobus caudatus vindt plaats via galtakken rond de confluente van rechter en linker d. hepaticus. Bij een obstruerende galwegtumor in de leverhilus zien we dan ook vaak een atrofie van de lobus caudatus.

De lobus caudatus als onderdeel van de lever is in de meeste zoogdieren in verschillende vormen aanwezig. In varkens ligt deze lob geheel rondom de vena cava waardoor dit vat een intraparenchymaal verloop heeft. In ratten bestaat de lobus caudatus uit een bovenste en onderste kwab met een gezamenlijke volume van ongeveer 10% van het totale levervolume. Onder bepaalde omstandigheden kan de rat overleven na subtotale resectie van de lever met behoud van alleen de

lobus caudatus.<sup>4</sup> In schapen bestaat de lobus caudatus uit twee kwabben die variëren in morfologie en ligging. Zoals wij eerder in dit tijdschrift beschreven, konden Etruskische waarzeggers 2500 jaar geleden uit de ligging en vorm van de lobus caudatus in schapenlevers de toekomst voorspellen.<sup>5</sup>

Adriaan van den Spiegel overleed in 1625 nog voordat zijn 'Fabrica' kon worden gedrukt en uitgegeven.<sup>1</sup> Hij overleed onder een geprotaheerd septisch beeld na een wondinfectie. Bij sectie werd een abces onder de lever gevonden bij de lob die ironische genoeg naar hem was vernoemd (lobus Spigelii). Zijn anatomische atlas werd in 1627 postuum uitgegeven en was in de eerste helft van de 17e eeuw een veel gezocht anatomieboek dat verschillende herdrukken beleefde. Wij danken aan hem een van de eerste natuurgetrouwe afbeeldingen van de lever in zijn anatomische atlas.

*Thomas van Gulik*, chirurg  
Em. prof. Amsterdam UMC

## Literatuur

1. Lindeboom GA. Adriaan van den Spiegel (1578-1625); hoogleraar in de ontleed- en heilkunde te Padua. Nieuwe Nederlandse Bijdragen tot de Geschiedenis der Geneeskunde No 2, 1978, Rodopi, Amsterdam.
2. Spiegel, van den, A. De Humani Corporis Fabrica Liber Decem, Frankfurt, 1632. Wellcome Collection, L0032415
3. Abdalla KE, Vauthey JN, Couinaud C. The caudate lobe of the liver. Implications of embryology and anatomy for surgery. Surg Oncol Clin N Am 2002; 11: 835-48
4. Madrahimov N, Dirsch O, Broelsch C, Dahmen U. Marginal hepatectomy in the rat; from anatomy to surgery. Ann Surg 2006; 244: 89-98
5. Van Gulik TM, Van Rosmalen BV, Van Gulik MM, Van Rosmalen JM, Van der Meer, LB. Koffiedik kijken in schapenlevers. Lever 2020; 44(3): 11-12

# farmacologie en de lever

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

## Gelijktijdig gebruik van enzyminducerende anti-epileptica en direct-werkzame antivirale middelen bij chronische hepatitis C infectie

### Achtergrond

Het is algemeen bekend dat gecontroleerd moet worden of er geneesmiddelinteracties kunnen optreden bij de toepassing van direct-werkzame antivirale middelen ("direct-acting antivirals"; DAAs) voor de behandeling van chronische hepatitis C virus (HCV) infectie. Een veel gebruikte website hiervoor is [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org), ontwikkeld door de Universiteit van Liverpool. Op basis van het zoge-

naamde "stoplicht" principe krijgt elke comedicaatie een kleur: groen betekent geen interactie te verwachten, geel/oranje betekent interactie waarbij evt. een dosisaanpassing of extra monitoring moet plaatsvinden, en rood betekent interactie waarbij sprake is van een contra-indicatie. In vrijwel alle gevallen van contra-indicaties zijn er binnen dezelfde therapeutische groep alternatieve middelen beschikbaar die geen of minder sterke interacties vertonen. Tot

voor kort waren er geen alternatieven beschikbaar voor bepaalde anti-epileptica. Hierdoor kwamen patiënten met bepaalde vormen van therapieresistente epilepsie niet in aanmerking voor behandeling van hun HCV infectie.

### Anti-epileptica en interacties met DAAs

Bepaalde anti-epileptica, met name die al tientallen jaren geleden ontwikkeld zijn, zoals fenobarbital, fenytoïne



en carbamazepine, zijn zogenaamde enzyminducerende anti-epileptica. Dat betekent dat zij metaboliserende enzymen zoals CYP450 of UGT activeren waardoor comedatie, welke substraat is van die enzymen, sneller wordt afgebroken. Ook induceren zij de membraantransporter P-glycoprotein, waardoor medicatie sneller geelimineerd kan worden. De meeste DAAs zijn substraat van CYP3A. Spiegels van die DAAs kunnen wel met 50% of meer dalen bij gelijktijdig gebruik van deze anti-epileptica. Het is niet zeker of zulke lage concentraties nog wel voldoende werkzaam zijn, vandaar de contra-indicatie.

Modernere anti-epileptica, zoals levetiracetam, lamotrigine of gabapentine, hebben deze enzyminducerende eigenschappen niet. Echter, niet alle patiënten kunnen of willen overgezet worden op deze nieuwere middelen. Soms proberen patiënten en behandelend neuroloog wel om te switchen met een slechte uitkomst qua bijwerkingen of aanvalsonderdrukking als gevolg. Daarnaast worden bepaalde anti-epileptica ook als stemmingsstabilisator ingezet

waarbij verandering van therapie ook niet altijd mogelijk of wenselijk is.

Wij zijn betrokken geweest bij in totaal 6 patiënten met enzyminducerende anti-epileptica die toch succesvol met DAAs konden worden behandeld door de dosering van daclatasvir met een factor 2-3 te verhogen [1]. Die mogelijkheid is echter komen te vervallen doordat daclatasvir uit de handel is genomen. Daarnaast is de dosisverhoging behoorlijk kostbaar en buiten Nederland vaak niet toegestaan door zorgverzekeraars of inspecties.

### Nieuwe cases series uit Spanje en de Verenigde Staten

Afgelopen jaar verschenen er in de literatuur 2 case series uit resp. Spanje [2] en de Verenigde Staten [3] waarin behandelaren er voor kozen om bij patiënten met een chronische HCV infectie en enzyminducerende anti-epileptica de behandeling met DAAs toch te geven in de normale dosering, ondanks de contra-indicatie. In onderstaande tabel zijn de belangrijkste gegevens van deze 2 case series samengevat. Opmerkelijke uitkomst was dat in

alle 10 patiënten “sustained virological response” (SVR) werd bereikt. Helaas zijn er geen spiegels van de DAAs gemeten, maar het is aannemelijk dat deze aanzienlijk verlaagd zijn geweest. Echter, lagere spiegels lijken hier dus geen nadelig effect op het behalen van SVR te hebben gehad. Hieruit denken we te kunnen concluderen dat de therapeutische range van de DAAs (nog) veel breder is dan we dachten, en dat we mogelijk onze “gewone” patiënten sterk aan het overbehandelen zijn.

### Een nieuw advies

Hoewel de ervaringen met niet-aangepaste doseringen van DAAs met enzyminducerende anti-epileptica zich momenteel beperken tot deze 10 gerapporteerde casussen denken wij dat de contra-indicatie aangepast moet kunnen worden. Nog steeds blijft ons advies om eerst te kijken of de behandeling aangepast kan worden naar niet-enzyminducerende anti-epileptica. Indien dat niet mogelijk of wenselijk is kan een proefbehandeling met standaard dosering DAAs

*Lees verder op pagina 14.*

Referentie	Patiënt No.	Geslacht	Leeftijd	Enzyminducerende anti-epileptica (dosering indien bekend)	HCV GT	Cirrose?	DAAs + behandelduur
2	1	M	40	Oxcarbazepine (2 dd 300mg)	1b	Nee	GLE/PIB 8 weken
2	2	M	39	Oxcarbazepine (3 dd 600mg)	1b	Nee	SOF/LED 12 weken
2	3	M	54	Fenytoïne (2 dd 100mg)	4	Ja	SOF/VEL 12 weken
2	4	M	38	Oxcarbazepine (2 dd 600mg)	3	Nee	SOF/VEL 12 weken
2	5	M	43	Eslicarbazepine (3 dd 400mg)	3	Nee	GLE/PIB 8 weken
3	1	M	48	Carbamazepine	1a	Nee	GLE/PIB 8 weken
3	2	M	52	Fenytoïne, fenobarbital	1a	Nee	SOF/LED 12 weken
3	3	V	61	Fenytoïne	1b	Nee	GLE/PIB 8 weken
3	4	M	55	Fenytoïne	1a	Nee	GLE/PIB 8 weken
3	5	V	67	Fenobarbital	1a	Nee	GLE/PIB 8 weken

Belangrijkste kenmerken gelijktijdig gebruik niet-aangepaste doseringen DAAs en anti-epileptica

verdedigd worden. We willen daarbij wel opmerken dat slechts 1 van de 10 gerapporteerde patiënten cirrose had, er beperkt informatie beschikbaar was over de dosering van de enzyminduce-rende anti-epileptica, en er waren geen patiënten bij die met grazoprevir/elbas-vir behandeld zijn.

Wij verzoeken u vriendelijk indien u vergelijkbare patiënten gaat behan-delen dit te melden bij de Apotheek van het RadboudUMC (mail naar IDPhar-macology@radboudumc.nl), waarbij

evt. afspraken voor het meten van een dalspiegel van de DAAs gemaakt kunnen worden. Wellicht kunnen wij namens HepNed onze eigen case series opbouwen en deze t.z.t. publiceren.

Namens de SIG Interne Geneeskunde NVZA, sectie hepatologie, Prof. Dr. David Burger, ziekenhuisapo-theker/klinisch farmacoloog Rad-boudUMC

**Referenties:**

- [1] Seyen van M, et al. Successful HCV treatment of patients on contraindicated anti-epileptic drugs: role of drug level monitoring. J Hepatol 2019; 70: 552 – 4.
- [2] Marcos-Fosch C, et al. Anti-epileptic drugs and hepatitis C therapy: real-world experience. J Hepatol 2021; 75: 984-5.
- [3] Natali KM, et al. When coadministration cannot be avoided; real world experience of direct acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection on first generation anticonvulsants. J Pharm Pract; 15-12-2020; online ahead of print.

# 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!

**Objectively measured physical activity is inversely associated with non-alcoholic fatty liver disease: the rotterdam study**

The American Journal of Gastroenterology. 2021 Dec 14. doi: 10.14309/ajg.0000000000001584. Online ahead of print. Laurens A. van Kleef, Amy Hofman, Trudy Voortman, Robert J. de Knegt

We investigated the impact of objectively measured physical activity on NAFLD among 667 participants of The Rotterdam study. We found that physical activity was significantly associated with lower NAFLD prevalence. Importantly, all intensities of physical activity were beneficial, however, as expected higher effects were observed for higher intensities of physical activity. These beneficial effects were entirely mediated by better metabolic health, particularly waist circumference and HOMA-IR. We recommend incorporating physical activity to its full extent in NAFLD disease management and prevention, even for those unable to reach vigorous activity.

**Systematically comparing epidemiological and clinical features of MAFLD and NAFLD by meta-analysis: focusing on the non-overlap groups**

Liver International. 2021 Dec 25. doi: 10.1111/liv.15139. Online ahead of print.

Ibrahim Ayada, Laurens A. van Kleef, Louise J.M. Alferink, Pengfei Li, Robert J. de Knegt, Qiuwei Pan

We compared the epidemiological and clinical features of NAFLD and MAFLD by meta-analysis. We included 17 studies, comprising 9.808.677 individuals and found that

MAFLD was more common than NAFLD (33.0% vs. 29.1%). Significantly more individuals were additionally identified by MAFLD (MAFLD-only) than were missed (NAFLD-only). Notably, this MAFLD-only group was at significantly increased risk for fibrosis (RR 4.2), had higher ALT (+ 8.0 U/L) and higher AST (+ 6.4 U/L) compared to NAFLD-only. This indicates that the novel MAFLD definition is superior to NAFLD on a population level, and pledges for adapting the MAFLD-criteria.

**Role of the IgG4-related cholangitis autoantigen annexin A11 in cholangiocyte protection**

J Hepatol. 2021 27:0168-8278. PMID: 34718050, DOI: 10.1016/j.jhep.2021.10.009

Toni Herta\*, Remco Kersten\*, Jung-Chin Chang, Lowiek Hu-bers, Simei Go, Dagmar Tolenaars, Coen Paulusma, Michael Nathanson, Ronald Oude Elferink, Stan van de Graaf, Ulrich Beuers

This paper sheds new light on the enigmatic pathogenesis of IgG4-related cholangitis (IRC). We previously identified annexin A11 as the first specific IgG4-/IgG1-autoantigen in IRC, the hepatobiliary manifestation of IgG4-related systemic disease. Using human cholangiocytes we demonstrate that annexin A11 selectively mediates apical membrane targeting of the chloride channel ANO1, thereby stimulating biliary bicarbonate secretion and preventing toxic bile acid invasion. IRC patient serum containing anti-annexin A11 IgG1-/IgG4-autoantibodies, but not antibody-negative PSC serum blocks ANO1 and annexin A11 membrane transfer (live-cell

confocal microscopy). Thus, anti-annexin A11 autoantibodies might contribute to the pathogenesis of IRC by weakening the 'biliary bicarbonate umbrella'.

### **Humoral response to SARS-CoV-2 infection among liver transplant recipients**

Gut. 2022 Jan 5;gutjnl-2021-326609. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326609. Online ahead of print.

Chiara Becchetti\*, Annelotte G C Broekhoven\*, Géraldine Dahlqvist, Montserrat Fraga, Marco Fabrizio Zambelli, Olga Ciccarelli, Anne-Catherine Saouli, Arianna Trizzino, Vanessa Banz, Jean-François Dufour, Anna H E Roukens, Shessy P Torres Morales, Sebentzile K Myeni, Marjolein Kikkert, Mariet C W Feltkamp, Minneke J Coenraad

\*Shared first co-authorship

In this prospective multicentre case-control study, we aimed to investigate the antibody response to SARS-CoV-2 in liver transplant (LT) recipients after COVID-19 infection. We analysed antibodies against the nucleocapsid protein and spike protein of SARS-CoV-2 and assessed their neutralising activity in LT recipients with confirmed SARS-CoV-2 infection compared to immunocompetent patients and LT recipients without COVID-19 symptoms. We show that the majority of LT recipients is able to produce functional antibodies against SARS-CoV-2 after a confirmed SARS-CoV2 infection.

### **Development and validation of a dynamic survival prediction model for patients with acute-on-chronic liver failure**

JHEP Reports. 2021; doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100369.

Goudsmit BFJ, Braat AE, Tushuizen ME, Coenraad MJ, Vogelgaar S, Alwayn IPJ, van Hoek B\*, Putter H\*. (\*joint senior authors)

No accurate prediction model exists for livertransplantation-free survival in Acute-on-Chronic-Liver Failure (ACLF). Repeated model for end-stage liver disease sodium (MELD-Na) measurements in 30,533 patients from the UNOS waitlist were jointly-modeled with Cox survival analysis to develop the ACLF joint model (ACLF-JM). ACLF grade 1-3 was present in 16.4, 10.4 and 6.2%. ACLF-JM predicted survival significantly ( $p < 0.001$ ) better than MELD-Na, both at baseline and during follow-up. For 28- and 90-day predictions, ACLF-JM AUCs ranged between 0.840-0.871 and 0.833-0.875, respectively. Compared to MELD-Na, AUCs and prediction errors were improved by 23.1%-62.0% and 5%-37.6% respectively. Model validation was done in separate testing data with area under curve (AUC) and prediction errors. An online ACLF-JM tool was created for clinical application.

### **Development and validation of a prognostic score for long-term transplant-free survival in autoimmune hepatitis type 1**

United European Gastroenterol J. 2021 Jul;9(6):662-671. doi: 10.1002/ueg2.12112. Epub 2021 Jun 24.

Maaïke Biewenga<sup>1</sup>, Xavier P D M J Verhelst<sup>2</sup>, Martine A M C Baven-Pronk<sup>3</sup>, Hein Putter<sup>4</sup>, Aad P van den Berg<sup>5</sup>, Karin C M J van Nieuwkerk<sup>6</sup>, Henk R van Buuren<sup>7</sup>, Gerd Bouma<sup>6</sup>, Ynte S de Boer<sup>6</sup>, Cedric Simoen<sup>2</sup>, Isabelle Colle<sup>8</sup>, Jeffrey Schouten

<sup>9</sup>, Filip Sermon<sup>10</sup>, Christophe van Steenkiste<sup>11, 12</sup>, Hans van Vlierberghe<sup>2</sup>, Adriaan J van der Meer<sup>7</sup>, Frederik Nevens<sup>13</sup>, Bart van Hoek<sup>1</sup>, Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group.

A prognostic score for autoimmune hepatitis (AIH) was developed using uni- & multivariate Cox regression in a 4-center Dutch cohort and validated in an independent 6-center Belgian cohort. In the derivation cohort (396 patients) age, non-caucasian ethnicity, cirrhosis and alanine aminotransferase level were independent predictors for mortality or liver transplantation. In the validation cohort of 408 patients the predicted 5-year event rate did not differ from observed event rate (C-statistic 0.744 [95% CI 0.644-0.844]). A Dutch-Belgian prognostic score for long-term transplant-free survival in AIH patients at diagnosis was developed and validated.

### **Aminotransferases During Treatment Predict Long-Term Survival in Patients With Autoimmune Hepatitis Type 1: A Landmark Analysis**

Clin Gastroenterol Hepatol . 2021 May 20;S1542-3565(21)00562-0. doi: 10.1016/j.cgh.2021.05.024. Online ahead of print

Maaïke Biewenga<sup>1</sup>, Xavier Verhelst<sup>2</sup>, Martine Baven-Pronk<sup>3</sup>, Hein Putter<sup>4</sup>, Aad van den Berg<sup>5</sup>, Isabelle Colle<sup>6</sup>, Jeffrey Schouten<sup>7</sup>, Filip Sermon<sup>8</sup>, Christophe Van Steenkiste<sup>9</sup>, Hans van Vlierberghe<sup>2</sup>, Adriaan van der Meer<sup>10</sup>, Bart van Hoek<sup>11</sup>, Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group

In a multicenter cohort of 301 patients with autoimmune hepatitis (AIH) alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase (AST), and IgG were collected at diagnosis and 6, 12, 24, and 36 months after start of therapy and related to long-term outcome using Kaplan-Meier survival and Cox regression analysis with landmark analysis at these time points, excluding patients with follow-up ending before each landmark. Higher AST (but not IgG) at 12 months was associated with worse survival. AST at 12 months was predictive for survival independent of age, AST at diagnosis and cirrhosis; similarly at 6, 24 and 36 months. Normal amino-transferases should be the first goal of therapy.

### **Checkpoint inhibitor induced hepatitis and the relation with liver metastasis and outcome in advanced melanoma patients**

Hepatol Int 2021 Apr;15(2):510-519. doi: 10.1007/s12072-021-10151-4. Epub 2021 Feb 25.

Maaïke Biewenga<sup>1</sup>, Monique K van der Kooij<sup>2</sup>, Michel W J M Wouters<sup>3,4</sup>, Maureen J B Aarts<sup>5</sup>, Franchette W P J van den Berkmortel<sup>6</sup>, Jan Willem B de Groot<sup>7</sup>, Marye J Boers-Sonderen<sup>8</sup>, Geke A P Hospers<sup>9</sup>, Djura Piersma<sup>10</sup>, Rozemarijn S van Rijn<sup>11</sup>, Karijn P M Suijkerbuijk<sup>12</sup>, Albert J Ten Tije<sup>13</sup>, Astrid A M van der Veldt<sup>14</sup>, Gerard Vreugdenhil<sup>15</sup>, John B A G Haanen<sup>16</sup>, Alfons J M van der Eertwegh<sup>17</sup>, Bart van Hoek<sup>#1</sup>, Ellen Kapiteijn<sup>#18</sup>

In the Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR) incidence, riskfactors and outcome of checkpoint inhibitor (CPI)-induced grade 3-4 hepatitis were analyzed. Severe hepatitis

Lees verder op pagina 16.

occurred in 30/1620 (1.8%) patients with PD-1 inhibitors, in 29/1105 (2.6%) patients with ipilimumab and in 80/386 (20.7%) patients with combination therapy. Prevalence of liver metastasis was similar with or without hepatitis (32% vs. 27%;  $p = 0.58$  for PD-1 inhibitors; 42% vs. 29%;  $p = 0.16$  for ipilimumab; 38% vs. 43%;  $p = 0.50$  for combination). Median progression-free (.0 vs. 5.4 months;  $p=0.61$ ) and overall (17.0 vs. 16.2 months;  $p=0.44$ ) survival was similar with vs. without hepatitis.

#### Early Predictors of Short-Term Prognosis in Acute and Acute Severe Autoimmune Hepatitis.

Liver Transpl. 2020 Dec;26(12):1573-1581. doi: 10.1002/lt.25906. Epub 2020 Oct 27. PMID: 32997870

Biewenga M, Inderson A, Tushuizen ME, Crobach ASLP, van Hoek B.

Presentation of autoimmune hepatitis (AIH) can be nonacute, acute (A-AIH) with bilirubin  $>45 \mu\text{mol}$  but  $\text{INR}<1.5$ , and acute severe (AS-AIH) with bilirubin  $>45 \mu\text{mol/L}$  and  $\text{INR} \geq 1.5$ . Of 81 patients, 17 (21%) had A-AIH, 14 (17%) AS-AIH. In A-AIH and AS-AIH after start of immunosuppression, bilirubin, albumin, and INR normalized in 70%, 77%, and 69%, in median 2.6, 3 and 1 months. Liver transplantation (LT)-free survival rate was 100% in nonacute AIH, 94% in A-AIH, and 57% in AS-AIH at 12 months. Increase of INR or bilirubin at 2 weeks was the best predictive factor for need of LT within 12 months.

#### Population pharmacokinetics and genetics of oral meltdose tacrolimus (Envarsus) in stable adult liver transplant recipients

Br J Clin Pharmacol 2021 Nov;87(11):4262-4272. doi: 10.1111/bcp.14842. Epub 2021 May 4.

Lisa C Martial, Maaïke Biewenga, Bastian N Ruijter, Ron Keizer, Jesse J Swen, Bart van Hoek\*, Dirk Jan A R Moes\* (\*joint senior authorship)

We developed a population pharmacokinetic (PK) model of Meltdose tacrolimus (Envarsus) for liver transplant patients and a limited sampling strategy (LSS). Fifty-five patients were included. Population PK parameters were estimated using nonlinear-mixed effect modelling. Demographic factors, and recipient and donor CYP3A4, CYP3A5, IL-6, -10 and -18 genotype were tested as potential covariates. A 2-compartment model with delayed absorption was the most suitable. The best 3-point LSS for AUC prediction was  $t = 0,4,8\text{h}$  with median bias of 1.8% (-12.5-12.5). No relevant covariates for PK of Envarsus, including CYP3A status, were identified.

#### Oncofetal Protein CRIPTO Is Involved in Wound Healing and Fibrogenesis in the Regenerating Liver and Is Associated with the Initial Stages of Cardiac Fibrosis

Cells. 2021 Dec; 10(12): 3325. Published online 2021 Nov 26. doi: 10.3390/cells10123325

Sofia Karkampouna\*, Danny van der Helm\*, Mario Scarpa, Bart van Hoek, Hein W. Verspaget, Marie-Jose Goumans,

Minneke J. Coenraad<sup>x</sup>, Boudewijn PT. Kruithof<sup>x</sup>, Marianna Kruithof-de Julio<sup>x</sup>

(\*joint first authorship; <sup>x</sup>joint senior authorship)

Oncofetal protein, CRIPTO, is silenced during homeostatic postnatal life and often re-expressed in different neoplastic processes, such as hepatocellular carcinoma. Given the reactivation of CRIPTO in pathological conditions reported in various adult tissues, the aim of this study was to explore whether CRIPTO is expressed during liver fibrogenesis and whether this is related to the disease severity and pathogenesis of fibrogenesis. Furthermore, we aimed to identify the impact of CRIPTO expression on fibrogenesis in organs with high versus low regenerative capacity, represented by murine liver fibrogenesis and adult murine heart fibrogenesis. Our results are indicative for a functional role of CRIPTO in the induction of fibrogenesis as well as a potential target in the antifibrotic treatments and stimulation of tissue regeneration.

#### Real-life data on the impact of successful downstaging in patients with hepatocellular carcinoma: A Dutch Multi-center Study

Eur J Intern Med 2021 Dec 21;S0953-6205(21)00411-8. doi: 10.1016/j.ejim.2021.12.009. Online ahead of print.

Annelotte G C Broekhoven, Marta Fiocco, Dave Sprengers, R Bart Takkenberg, Suzanne van Meer, Karel J van Erpecum<sup>5</sup>, Dewkoemar Ramsoekh, Hein W Verspaget, Mark C Burgmans, Susanne Osanto, Andrzej G Baranski, Bart van Hoek, Minneke J Coenraad

In a retrospective analysis of the Dutch hepatocellular carcinoma (HCC) registry 1409 HCC patients 2005-2013 from 5 Dutch centers were identified, 165 with intermediate stage HCC. 63 (38%) did not receive locoregional treatment (LRT), 102 (62%) did; 50 (49%) of these 102 were successfully downstaged, and 11 (22%) of successfully downstaged patients underwent liver transplantation. Cox regression analysis showed that a lower MELD score, an AFP value  $<100 \text{ ng/ml}$ , successful downstaging and liver transplantation (all  $\leq p = 0.01$ ) were positively associated to overall survival. So, LRT is currently not routinely offered to intermediate stage HCC despite excellent results after downstaging.

#### Systematically comparing epidemiological and clinical features of MAFLD and NAFLD by meta-analysis: Focusing on the non-overlap groups.

Liver Int. 2021 Dec 25. doi: 10.1111/liv.15139. PMID: 34953098

Ayada I, van Kleef LA, Alferink LJM, Li P, de Knegt RJ, Pan Q.

The novel metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD) definition has been studied in numerous cohorts and compared to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), but no consensus has been reached. This meta-analysis compared the epidemiological and clinical features of NAFLD and MAFLD in the general and special populations. Both are highly prevalent in the general population with considerable overlap. However, compared to NAFLD, significantly more individuals were additionally identified by MAFLD definition. Importantly, by using the MAFLD criteria, more individu-



als with liver damage were identified. Therefore, the novel MAFLD definition is superior to NAFLD on a population level.

---

### **Estimating the global prevalence of hepatitis E virus in swine and pork products.**

One Health. 2021 Dec 14;14:100362. PMID: 34977322

*Li P, Ji Y, Li Y, Ma Z, Pan Q.*

Zoonotic transmission of hepatitis E virus (HEV) constitutes a major one health issue. Swine serves as an important reservoir and the processed pork products essentially contribute to foodborne transmission. At global level, this study found nearly 60% domestic pigs and 27% wild boars have ever encountered HEV infection. Nearly 13% domestic and 9.5% wild swine are actively infected with HEV. Importantly, about 10% of commercial pork products are HEV positive. These findings are important for better understanding the global epidemiology and clinical burden of HEV infection in human population related to zoonotic transmission.

---

### **Estimating the burden and modeling mitigation strategies of pork-related hepatitis E virus foodborne transmission in representative European countries.**

One Health. 2021 Nov 18;13:100350. PMID: 34841035

*Ji Y, Li P, Jia Y, Wang X, Zheng Q, Peppelenbosch MP, Ma Z, Pan Q.*

Hepatitis E virus (HEV) is an emerging zoonotic pathogen posing global health burden, and the concerns in Europe are tremendously growing. Pigs serve as a main reservoir, contributing to pork-related foodborne transmission. This study established a dose-response relationship between the risk of transmission to human and the amount of ingested viruses. Incidence of HEV infection specifically attributed to pork-related foodborne transmission was estimated in four representative European countries. Finally, mitigating HEV transmission by implementing vaccination in human and pig populations was mathematically modeled. These findings bear essential implications for better understanding HEV transmission and for developing mitigation strategies.

---

### **Niclosamide inhibits hepatitis E virus through suppression of NF- $\kappa$ B signalling.**

Antiviral Res. 2021 Dec 17;197:105228. PMID: 34929248

*Li Y, Li P, He Q, Zhang R, Li Y, Kamar N, Peppelenbosch MP, de Man RA, Wang L, Pan Q.*

Hepatitis E virus (HEV) infection can cause severe acute hepatitis in pregnant women and chronic infection in immunocompromised patients, promoting the development of effective antiviral therapies. This study identified niclosamide, a widely used anthelmintic drug, as a potent inhibitor of HEV replication in a range of cell line and liver organoids models. Interestingly, HEV infection activated NF- $\kappa$ B and activation of NF- $\kappa$ B promoted viral replication. By targeting NF- $\kappa$ B signaling, we further revealed its role in mediating the anti-HEV action of niclosamide. These results demonstrated that niclosamide potentially inhibits HEV replication by inhibiting NF- $\kappa$ B signaling.

### **Editorial: genome-wide association studies for developing chronic hepatitis B**

Aliment Pharmacol Ther 2020 Sep;52(6):1083-1084. doi:

10.1111/apt.15960.

*Bart van Hoek*

Approximately 3% of the world's population is chronically infected with hepatitis B virus (HBV), responsible for 800 000 deaths yearly. Genetic factors are associated with HBV chronicity. With the unbiased approach of genome-wide association studies (GWAS), single-nucleotide polymorphisms (SNPs) mainly related to HLA class II (but also HLA-C) alleles related to chronicity have been identified. These are discussed here. Since antigens are presented to T lymphocytes in the context of HLA, polymorphisms in HLA can alter specificity and strength of HBV antigen binding, affecting T lymphocyte-mediated immunity to HBV. In addition, several associations with chronicity of HBV outside classic HLA alleles (some within and some outside HLA) have been identified. All these SNPs concern immunological functions, such as the polymorphisms in CFB representing a variant in complement factor B.

---

### **Local but not systemic administration of mesenchymal stromal cells ameliorates fibrogenesis in regenerating livers**

J Cell Mol Med 2019 Sep;23(9):6238-6250. doi: 10.1111/jcmm.14508. Epub 2019 Jun 27.

*Danny van der Helm, Marieke C Barnhoorn, Eveline S M de Jonge-Muller, Ilse Molendijk, Luuk J A C Hawinkels, Minneke J Coenraad, Bart van Hoek, Hein W Verspaget*

Mesenchymal stromal cells (MSCs) stimulate tissue regeneration and modulate immune responses. We assessed whether liver fibrosis and cirrhosis can be reversed by treatment with MSCs or fibroblasts concomitant to partial hepatectomy (pHx)-induced liver regeneration. After carbon tetrachloride-induced fibrosis and cirrhosis, mice underwent a pHx and received either systemically or locally MSCs in one of the two remaining fibrotic/cirrhotic liver lobes. Eight days after treatment, liver fibrogenesis was evaluated by Sirius-red staining for collagen deposition. Local administration of MSCs after pHx, in contrast to fibroblasts, results in a dose-dependent on-site reduction of collagen deposition in mouse models for liver fibrosis and cirrhosis.

---

### **Disease activity in inflammatory bowel disease patients is associated with increased liver fat content and liver fibrosis during follow-up**

Int J Colorectal Dis. 2021 Nov 17. doi: 10.1007/s00384-021-04065-8. Online ahead of print.

*E van Lingen<sup>1</sup>, M E Tushuizen<sup>2</sup>, M E J Steenhuis<sup>2</sup>, T van Deynen<sup>2</sup>, J Martens<sup>2</sup>, D Diaz-Infante Morales<sup>2</sup>, A E van der Meulen-de Jong<sup>2</sup>, I Molendijk<sup>2</sup>, S van der Marel<sup>3</sup>, P W J Maljaars<sup>2</sup>*

Purpose: Liver steatosis is a frequently reported condition in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Different

*Lees verder op pagina 18.*

factors, both metabolic and IBD-associated, are believed to contribute to the pathogenesis. The aim of our study was to calculate the prevalence of liver steatosis and fibrosis in IBD patients and to evaluate which factors influence changes in steatosis and fibrosis during follow-up. Methods: From June 2017 to February 2018, demographic and biochemical data was collected at baseline and after 6-12 months. Measured by transient elastography (FibroScan), liver steatosis was defined as Controlled Attenuation Parameter (CAP)  $\geq 248$  and fibrosis as liver stiffness value (Emed)  $\geq 7.3$  kPa. IBD disease activity was defined as C-reactive protein (CRP)  $\geq 10$  mg/l and/or fecal calprotectin (FCP)  $\geq 150$   $\mu\text{g/g}$ . Univariate and multivariate regression analysis was performed; a p-value of  $\leq 0.05$  was considered significant. Results: Eighty-two out of 112 patients were seen for follow-up; 56% were male. The mean age was  $43 \pm 16.0$  years, and mean BMI was  $25.1 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup>. The prevalence of liver steatosis was 40% and of fibrosis was 20%. At baseline, 26 patients (32%) had an active episode of IBD. Using a multivariate analysis, disease activity at baseline was associated with an increase in liver steatosis (B = 37, 95% CI 4.31-69.35, p = 0.027) and liver fibrosis (B = 1.2, 95% CI 0.27-2.14, p = 0.016) during follow-up. Conclusions: This study confirms the relatively high prevalence of liver steatosis and fibrosis in IBD patients. We demonstrate that active IBD at baseline is associated with both an increase in liver steatosis and fibrosis during follow-up.

#### Referral care paths for non-alcoholic fatty liver disease- Gearing up for an ever more prevalent and severe liver disease

United European Gastroenterol J. 2021 Oct;9(8):903-909. doi: 10.1002/ueg2.12150. Epub 2021 Oct 5.

Anne-Marieke van Dijk <sup>1</sup>, Jörn M Schattenberg <sup>2</sup>, Adriaan G Holleboom <sup>1</sup>, Maarten E Tushuizen <sup>3</sup>

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an increasingly prevalent and potentially severe liver disease, emphasizing the need for implementation of widely supported care paths for patients at risk for advanced stages of NAFLD. In particular, the distinction of patients with a progressive and/or advanced, fibrotic NAFLD from those with simple steatosis requires improvement, as well as the awareness for NAFLD among health care professionals. Broad acceptance and implementation of interdisciplinary care paths in the near future will bring enhanced identification of those patients that benefit from surveillance, intensive lifestyle management, and empirical or investigational pharmacotherapy and enhance our epidemiological grasp of NAFLD in relation to lifestyle, genetic background, and cardiometabolic comorbidities related to NAFLD.

#### Thermal ablation combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: What is the right treatment sequence?

Eur J Radiol. 2021 Nov;144:110006. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.110006. Epub 2021 Oct 26.

P Hendriks <sup>1</sup>, D R Sudiono <sup>2</sup>, JJ Schaapman <sup>3</sup>, MJ Coenraad <sup>3</sup>, ME Tushuizen <sup>3</sup>, R B Takkenberg <sup>4</sup>, T T M Oosterveer <sup>5</sup>, L F de Geus-Oei <sup>6</sup>, O M van Delden <sup>7</sup>, M C Burgmans <sup>5</sup>

Background: The combination treatment regimen of thermal ablation (TA) and transarterial chemoembolization (TACE) has gained a place in treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) lesions > 3 cm unsuitable for surgery. Despite a high heterogeneity in the currently used treatment protocols, the pooled results of combined treatments seem to outperform those of TA or TACE alone. TACE preceding TA has been studied extensively, while results of the reverse treatment sequence are lacking. In this retrospective cohort study we compared the two treatment sequences. Patients and methods: 38 patients (median age: 68.5 yrs (range 40-84), male: 34, liver cirrhosis: 33, early stage HCC: 21, intermediate stage HCC: 17) were included in two tertiary referral centers, of whom 27 were treated with TA and adjuvant TACE (TA + TACE). The other 11 patients received TA with neoadjuvant TACE (TACE + TA). Overall survival (OS), time to progression (TTP) and local tumor progression (LTP) free survival were determined for the entire cohort and compared between the two treatment sequences. Results: The median OS of all patients was 52.7 months and the median time to LTP was 11.5 months (censored for liver transplantation). No differences were found with respect to OS between the two treatment sequences. Median time to LTP for TACE + TA was 23.6 months and 8.1 months for TA + TACE (p = 0.19).

Discussion: No statistical differences were found for OS, TTP and time to LTP between patients treated with TA combined with neoadjuvant or adjuvant TACE.

#### Grants

##### NWO Open Competition Domain Science ENW-XS, € 50.000,-

Toegekend aan: dr. Monique Verstegen (Erasmus MC)

Titel: Assessing mobilized cancer stem cells in bile for diagnosis of cholangiocarcinoma and drug-sensitivity screening.

Er zijn betere methoden nodig waarmee galwegkanker (cholangiocarcinoma) sneller kan worden opgespoord en patiënten eerder en gericht behandeld kunnen ontvangen. Het doel van dit project is om een galweg-on-a-chip te ontwikkelen, waarbij we humane lever extracellulaire matrix gebruiken om buisvormige structuren te maken. Deze buis wordt bekleed met galwegepitheel (vermeerderd als cholangiocyt organoïden) waarna tumor organoïden, maar ook gal van cholangiocarcinoma patiënten waarin zich mogelijk tumor cellen bevinden, door de buis worden gevoerd. We bestuderen het invasieve gedrag van de tumor cellen en leren hiermee hoe tumorcellen uitgroeien. Uiteindelijk hopen we hiermee nieuwe detectiemethoden en medicijnen te kunnen ontwikkelen voor cholangiocarcinoma.

**Open mind Convergence Health & Technology,  
€ 10.000,-**

Toegekend aan: Gilles van Tienderen (Erasmus MC) in col-  
laboratie met Ian Muntz (TU Delft)

Titel: Converging organoids and decellularization to create  
patient-specific metastasis models for bile duct cancer.

De drijvende mechanismen achter cholangiocarcinoma me-  
tastase, meestal naar long, lymfeklieren en bot, zijn niet goed

bekend. Deze weefsels zijn zeer verschillend als het gaat om  
structuur en eigenschappen. Dit project focust op het maken  
van metastase modelen voor cholangiocarcinoma. We  
maken daarbij gebruik van patiënt tumor organoïden die we  
groeien in gedecellulariseerde extracellulaire matrix (ECM)  
van lever, long en lymfeklieren. Histologie, en diverse 'omics'  
worden bestudeerd om te onderzoeken wat tumor metastase  
naar deze specifieke organen drijft.



**3<sup>rd</sup> European Fatty Liver Conference 2022**

**Interorgan connection in NAFLD – from basic science  
to a multidisciplinary clinical approach**

**Latest insights into the interorgan connection of NAFLD**

- Diagnosis of NAFLD/NASH today
- Metabolic regulation and insulin resistance
- Inflammation and immune mechanisms
- Hepatic and extrahepatic complications
- Treatment of NAFLD
- Story of the patient and role of policy makers



**International NASH awareness day: June 10th**

**Hands-on workshop liver ultrasonography and transient elastography**

**Meeting internationally-established experts in the field**

Join the participating speakers and discuss your research by sending abstracts: Kate Hallsworth, François Pattou, Raluka Pais, Christos Lionis, Vicki Mooney, Catherine Postic, Amalia Gastaldelli, Myriam Aouadi, Charlotte Scott, Nathalie Delzenne, Jan Boren, Leo van Grunsven, Mathias Heikenwälder, Stefano Remeo, Rui Castro, Jérôme Boursier, Patrick Rensen, Manolis Tsochatsis

**Hoping to see you at the EFLC 2022 and feel free to spread the word!**

Warm greetings from the organizing committee,  
**Ger Koek, Sven Francque, Bart Staels, Ronit Shiri-Sverdlov and Leen Heyens**

**REGISTER NOW:** [www.EFLC2022.org](http://www.EFLC2022.org)

**For more information contact Fabienne Defauwes:** [f.defauwes@maastrichtuniversity.nl](mailto:f.defauwes@maastrichtuniversity.nl)

**Venues:**

Maastricht University Medical Centre (*P. Debye laan 25, 6229 HX Maastricht, The Netherlands*) and Crowne Plaza Hotel Maastricht (*Ruiterij 1, 6221 EW Maastricht, The Netherlands*)