



LEVER



Dave Sprengers:
‘Ik houd van fundamenteel
onderzoek met een
klinische oriëntatie’

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

● **8 - 10 JUNI 2022**

3rd European Fatty Liver Conference (EFLC2022)

Locatie: Maastricht University Medical Centre
www.EFLC2022.org

● **22 - 26 JUNI 2022**

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

● **7 - 8 JULI 2022**

Falk Foundation Symposium
Abdominal Imaging in Gastroenterology and Hepatology
Organisatie: Robert J. de Knecht, Marco Bruno, Arjun Koch, Michael P. Manns, Maarten G.J. Thomeer
Locatie: Beurs van Berlage, Amsterdam
www.falkfoundation.org

● **8 - 9 JULI 2022**

Falk Foundation Symposium
XXVI International Bile Acid meeting
Organisatie: Ulrich Beuers, Verena Keitel, Michael Trauner
Locatie: Beurs van Berlage, Amsterdam
www.falkfoundation.org

● **14 - 15 SEPTEMBER 2022**

Digestive Disease Days Najaar
Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE,
Tel.: 023 - 551 3016
E-mail: congres@nvge.nl

● **27 - 30 SEPTEMBER 2022**

Dutch Liver Week NVH
Locatie: Double Tree by Hilton, Amsterdam
Inlichtingen: congres@nvh.nl
Tel.: 023 - 551 3016

OKTOBER 2022

Cursorisch onderwijs NVMDL
Nederlandse Verenigingen van Maag-Darm-Leverartsen
Thema: Oncologie
Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen via het secretariaat NVMDL
Tel: 023 - 5513016
E-mail: congres@mdl.nl

● **12 - 14 DECEMBER 2022**

WGO: World Congress of Gastroenterology
Locatie: DICEC, Dubai

● **20 - 23 JUNI 2023**

Dutch Liver Week NVH
Locatie: Double Tree by Hilton, Amsterdam
Inlichtingen: congres@nvh.nl
Tel.: 023 - 551 3016

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. 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. A.J.A. van de Sluis
Dr. R.B. Takkenberg, penningmeester
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: Dave Sprengers (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

Deze maand was de altijd goedlachse premier Rutte ineens boos geworden op de tweede kamer. Hij ergerde zich aan het wantrouwen dat er heerste tegenover hem wegens het wissen van allerlei SMS-teksten vanaf zijn NOKIA- telefoon. Archiveren en registreren was niet zo aan hem besteed. Je moest vertrouwen hebben. Ik dacht even aan de 40% van de werktijd die artsen aan administratie en registratie moeten besteden. Dat zou veel minder kunnen zijn als overheden, zorgverzekeraars en kwaliteitsorganen wat meer vertrouwen zouden hebben

in de medische wereld. 'Ontregel de zorg' begint met het bestrijden van wantrouwen. Absolute transparantie is onwenselijk. De meeste mensen deugen. Zou Rutte voor één keertje gelijk hebben?

Wij als redactie hebben het volste vertrouwen dat u weer veel leesplezier zult beleven aan deze LEVER.

Bert Baak,
Hoofdredacteur LEVER

VAN DE VOORZITTER

Wat je niet wilt zien is er niet ?

Van onze ziekenhuis administratie ontving ik een overzicht van de reden van opnames in 2021. Een aantal trends vielen op. Er was een grote toename (~30% in 3 jaar) van patiënten met levercirrose in de kliniek. Bij 'slechts' 26-36% van de patiënten was alcohol een bekende (bijdragende) factor. Bij de overige patiënten stond alcoholgebruik niet op de voorgrond of was het zelfs afwezig. Zo'n twee derde van deze patiënten had een overgewicht met een BMI > 30 kg/m² en 55% ervan had daarnaast ook diabetes mellitus. We kunnen anno 2022 wel stellen dat de lang gevreesde epidemie van patiënten met vetleverziekte bij overgewicht nu definitief zijn entree in het ziekenhuis heeft gedaan.

Lange tijd is vetleverziekte afgedaan als een goedaardig probleem bij patiënten met af en toe verhoogde leverwaarden. Nu nog zijn er huisartsen die het moeilijk te geloven vinden dat dit in de eerste lijn een probleem gaat worden. De belangrijkste reden hiervoor is dat de diagnose niet gesteld wordt: wat je niet ziet, is er niet. Patiënten hebben lange tijd geen klachten en je zult gericht labonderzoek met radiologisch onderzoek moeten doen om de diagnose vetleverziekte te stellen. De vuistregel zegt dat zo'n 25% van onze bevolking

een vette lever heeft, daarvan heeft 25% leverfibrose dan wel cirrose en 25% van de laatste groep zal complicaties van de leverziekte gaan ontwikkelen.

Samen met de MLDS zijn we aan de gang gegaan om vast te stellen hoe vaak het probleem in de huisartsenpraktijk voorkomt. Dit is belangrijk omdat harde cijfers nodig zijn om dokters te overtuigen. In het komend jaar gaan we de eerste (landelijke) cijfers uit de huisartsenpraktijk krijgen. De stijging van de ziekenhuisopnames is het begin en ik ben ervan overtuigd dat het aandeel van vetleverziekte binnen de groep van ge(de)compenseerde levercirrose dominant zal worden. Een belangrijke partner voor de NVH is de EASL. Als onze zustervereniging bespelen zij het Europese speelveld. Recent hadden we als bestuur een meeting met EASL om ervaringen uit te wisselen en ook om te zien waar we elkaar kunnen versterken. Een van de ideeën was om een gecombineerd NVH-EASL lidmaatschap aan te bieden. EASL kondigde verder aan dat het ILC congres vóór 2030 naar Nederland zal komen. Dat biedt kansen.

Joost PH Drenth

Derde European Fatty liver conference (EFLC)

Van 8 t/m 10 juni aanstaande wordt voor de derde keer de EFLC georganiseerd in Maastricht.

Na uitstel door de pandemie is het moment aangebroken om weer on-site elkaar te ontmoeten en te inspireren betreffende niet alcoholische leververvetting (NAFLD). NAFLD is zeer actueel en vanuit verschillende aandachtsgebieden wordt, naast onderzoek, ook aan bewustwording veel aandacht besteed. Op het eerste congres in 2015 was de focus NAFLD als systeemziekte met zowel hepatische als extra hepatische aandoeningen. Het tweede en ook het derde congres richt zich op NAFLD als onderdeel van een multisysteem aandoening vandaar de titel:

Interorgan connection in NAFLD

– from basic science to a multidisciplinary clinical approach". En dus

spreekt het voor zich dat verschillende disciplines betrokken zijn in een multidisciplinair verband. Dat is ook waar de conferentie zich op focust, onderscheidend van andere NAFLD congressen, het creëren van een podium voor jonge

onderzoekers die samen met experts in discussie kunnen treden. We zijn in de sessies van plan om aan de hand van geselecteerde abstracts de dialoog op te zetten tussen de onderzoekers als stimulans voor verder innoverend onderzoek en netwerk opbouw.

De experts die gevraagd zijn: Kate Hallsworth, François Pattou, Raluka Pais, Christos Lionis, Jean Muris, Vicki Mooney, Catherine Postic, Amalia Gastaldelli, Myriam Aouadi, Charlotte Scott, Nathalie Delzenne, Leo van Grunsven, Mathias Heikenwälder, Stefano Remeo, Rui Castro, Helene Duez, Jérôme Boursier, Patrick Rensen, Manolis Tsochatsis, Achim Kautz, Jeffrey Lazarus, Madelon Johannesma en Onno Holleboom.

Voorafgaand is de mogelijkheid een hands on training te krijgen van Rob de Knecht betreffende echo bovenbuik en transiente elastografie. De laatste dag staat in het teken van de *International NASH Awareness Day* waarin de pati-

ent en verschillende maatschappelijke partijen in de panel discussie aan het einde van de dag samenkomen. Omdat er veel kennis en ervaring is met NAFLD in Nederland verzoeken we te komen naar de conferentie die in een aangename omgeving in het centrale hart van Maastricht aan de Maas wordt georganiseerd waarbij de organisatoren er voor zorgen dat het een onvergetelijke conferentie wordt.

Online registratie via de website

WWW.EFLC2022.ORG

Van harte uitgenodigd, Ger Koek, Sven Francque, Bart Staels, Ronit Shiri-Sverdlov, Leen Heyens

Voor informatie:

Fabienne Defauwes:

f.defauwes@maastrichtuniversity.nl

Locatie: Maastricht University Medical Centre (P. Debijelaan 25, 6229 HX Maastricht, The Netherlands) en Crowne Plaza Hotel Maastricht (Ruiterij 1, 6221 EW Maastricht, The Netherlands)

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

Geachte collega's,

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. De 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 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.



Cursuslocatie:
Double Tree by Hilton,
Amsterdam

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
Adriaan van der Meer
Jeffrey Schouten*

AIH research workshop

Vanuit de International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) en European Reference Network (ERN) RARE-LIVER wordt dit jaar op 3 en 4 juni de vierde editie van de AIH research workshop georganiseerd in Nederland. Na de drie succesvolle AIH research workshops in Hamburg, Newcastle en Wenen, en de langere pauze vanwege de pandemie, is nu Maastricht aan

de beurt. Voor deze workshop worden wereldwijd artsen en onderzoekers op het gebied van AIH uitgenodigd. Collega MDL-artsen en onderzoekers in Nederland zijn ook van harte welkom. Tot in Maastricht!

Voor meer informatie zie de website. Website link: <https://aihworkshop.wordpress.com/>



dutch liver retreat

LEVER | DLR

Terugblik DLR

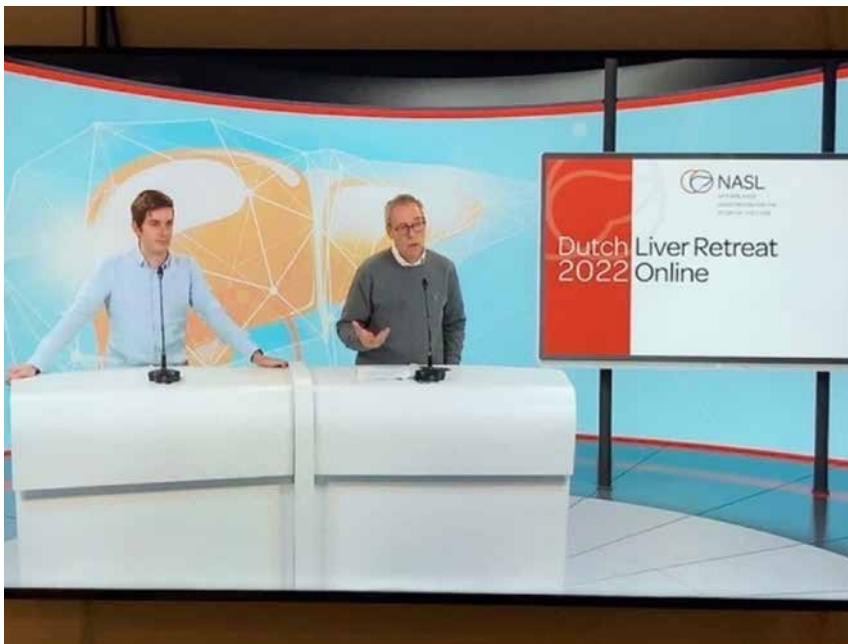
Op 3 februari vond de 11^e editie van de 'Dutch Liver Retreat' (DLR) plaats. Na een jaar zonder DLR, keken er 70 deelnemers naar uit om elkaar te ontmoeten op onze vertrouwde plek in Spier-Dwingeloo. Ook al waren de eerste tekenen gunstig, het stijgend aantal coronavirus besmettingen in Neder-

land voorkwam dat we de DLR in Spier-Dwingeloo konden organiseren. Echter, de leden van de organisatie commissie (OC) waren het er unaniem over eens dat we de DLR online moesten laten doorgaan.

Het programma werd teruggebracht naar één dag, hierdoor moesten we met

veel pijn in ons hart het aantal sprekers sterk terugdringen. Het was ons gelukt om alle hepatologische onderzoeksthema's binnen Nederland aan bod te laten komen en de dag af te laten sluiten met de 'keynote lecture' van Bart Staels. Bart is een onderzoeker bij

Lees verder op pagina 6.



het 'Institut Pasteur de Lille' en geïnteresseerd in de mechanismen die ten grondslag liggen aan de veranderingen in lipiden en glucose metabolisme die optreden bij aandoeningen zoals type 2 diabetes en 'non-alcoholic fatty liver disease' (NAFLD).

Zoals bij de vorige DLRs waren de presentaties nu ook weer van hoge kwaliteit. De bekende leverziekten, zoals cholestase, hepatitis, NAFLD en lever-

kanker passeerden de revue. Een link tussen galzouten en vetweefsel werd besproken en een nieuw eiwit betrokken bij de inductie van cholangiocyte proliferatie werd gepresenteerd. Naast het mechanisme van FXR-signalering in NAFLD kwam ook de rol van oxidized LDL in de ontwikkeling van hepatocellulair carcinoom aan bod. De sessie 'new models' gaf ons weer een mooi kijkje in de ontwikkelingen en de kracht van organoïdes om cholangiocarci-

noma te bestuderen. Tevens het nut van leverslices om beter grip te krijgen op aangeboren metabole ziekten, zoals de glycogeen stapelingsziekten type 1 werd besproken.

De deelnemers achter hun scherm thuis of in het lab waren zeer actief betrokken bij de online DLR, wat bleek uit de vele vragen die werden gesteld na elke presentatie. Ook nu mocht iedereen stemmen op de beste presentatie. Remco Kersten van het Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research (Amsterdam UMC) kreeg de eer om deze prachtige prijs in ontvangst te nemen. De titel van zijn presentatie was: 'Serum autoantibodies against annexin A11 may weaken the biliary bicarbonate umbrella in IgG4-related cholangitis'. Remco nogmaals gefeliciteerd! Ondanks dat de DLR online was kijkt de OC terug op een zeer succesvolle retraite. De OC dankt daarom ook iedereen voor zijn of haar actieve deelname aan de 11e DLR en kijkt nu al uit naar de 12e DLR (2023) – hopelijk zoals gewoon – in Spier-Dwingeloo.

*Cristy Verzijl, Floris Roos,
Louis Penning, Bart van de Sluis*
Organisatiecommissie DLR

in de schijnwerpers

Door **Raoul Maan**

Dave Sprengers

Dave Sprengers (1974) is al jarenlang de brug tussen 'het lab' en de kliniek in het Erasmus MC.

Hij richt zich met name op het immunologisch karakter van levertumoren. Bevlogen praat hij over de toekomst en het verleden, al vindt hij het laatste een stuk minder interessant.

TU REMANE BIS AMICUS MAXIMUS PERPETUO

(Er verschijnt een grote glimlach op zijn gezicht). Ten tijde van mijn studie heb ik met een groep vrienden een dispuut opgericht. En dan niet een dispuut onder de vleugels van een studentenvereniging. Dat vonden we allemaal maar niets. We noemden ons dispuut T.R.A.M.P., als een soort zwerversmythe. De betekenis van deze zin staat

voor 'jij zult voor altijd mijn beste vriend blijven'. We hebben dit later allemaal in ons proefschrift geplaatst. Ik zie de jongens nog graag.

Vertel ons eens iets over het beloop van je carrière tot nu toe.

Ik ben mijn studie Geneeskunde begonnen in Antwerpen, maar rondde deze vervolgens af in Nijmegen. Nadat Chris Mulder mij enthousiasmeerde voor het vak van de Maag-darm-en



Dat is altijd mijn einddoel geweest bij het onderzoek dat ik deed; het ontwikkelen van een klinische applicatie van onze bevindingen.

leverziekten (MDL), vertrok ik in 1999 voor een jaar naar North Carolina voor een onderzoeksstage. Alhier is mijn voorliefde voor basaal onderzoek ontstaan, en dan met name de immunopathologie van ziekten. Dat het onderwerp IBD was, maakte mij niet uit. Pas later ging ik mij interesseren in de hepatologie, het ondergeschoven kindje van de MDL. Vervolgens kon ik zowel in Groningen als in Rotterdam een promotieonderzoek starten. Uiteindelijk koos ik voor een AGIKO (assistent geneeskundige in opleiding tot klinisch onderzoeker) constructie in Rotterdam. Ik was de eerste promovende

dus van Prof. dr. H.L.A. Janssen en deed onderzoek naar de immunopathologie van chronische hepatitis B. Ik kreeg veel vrijheid en kon ook met name in het lab werken. *(Er valt een korte stilte, en opnieuw verschijnt een lach).* Al vanaf het moment dat ik Geneeskunde ging studeren had Harvard een enorme aantrekkingskracht. Tegen het einde van mijn AGIKO traject, tijdens de jaarlijkse Kerstborrel van het lab, kwam mijn promotor (Janssen) met het idee om mee te dingen naar een Vidi grant; hij had mijn hulp nodig. Op voorwaarde dat ik een jaar een post-doc mocht doen in Boston, stemde ik toe.

We waren runner-up, maar door terugtrekken van de nummer één, kregen wij alsnog de grant. En zo vertrok ik, na het tijdelijk onderbreken van mijn vooropleiding, naar Boston om onderzoek te doen naar T-cellen en NK cellen in de lever. Het was een geweldige tijd, waarin ik veel aspecten van het doen van research aan zo'n top universiteit heb mogen zien. Hard werken met toponderzoekers, in een competitieve omgeving met collega's (vaak uit Azië), die 24/7 op het lab aanwezig waren en tussentijds veel aan het gamen waren,

Lees verder op pagina 8.

Vervolg van pagina 7.

en soms ogenschijnlijk ongelimiteerde budgetten. Hoogtepunt van deze tijd was mijn artikel in *Gastroenterology*, een droom kwam uit. Na terugkomst heb ik mijn opleiding afgerond in Rotterdam. Toen ik klaar was heb ik eerst twee jaar met veel plezier in Amsterdam gewerkt, waarbij ik nog een dagdeel in de week in Rotterdam mijn onderzoek voortzette. Toen er in het Erasmus MC een plek kwam, was de keuze toch snel gemaakt. Ik koos voor de hepatologie in een transplantatiecentrum en wilde mijn onderzoek verder uitbreiden. Tot op de dag van vandaag ben ik enorm blij met die keuze, maar ook dankbaar voor de samenwerking met Amsterdam die wij hebben gecontinueerd.

Was de keuze voor de studie geneeskunde een uitgemaakte zaak (door familieleden die arts zijn / waren of een ultieme wens)?

Ik heb altijd een brede oriëntatie gehad, dus het had eigenlijk alle kanten op kunnen gaan. Niemand in de familie is arts geworden of geweest. Met mijn moeder had ik hier vaak gesprekken over en uiteindelijk kwam ik op de studie psychologie. Mijn moeder dacht dat ik hier geen brood mee kon verdienen. Zodoende kwam de studie Geneeskunde ter sprake, met het idee om dan psychiater te worden. Dat is uiteindelijk iets anders uitgekapt, maar ik ben mijn moeder nog altijd dankbaar.

Waar ben je het meest trots op in je carrière / leven?

Ik ben het meest trots op de duidelijke lijn die door mijn carrière loopt. Vanaf het begin heb ik een liefde voor de immunologie. Nadat ik de keuze heb gemaakt om mij met name te richten

op de lever, kwam al snel de immunopathologie van levertumoren op mijn pad. Allereerst hebben we de immunorespons kunnen karakteriseren. Nu proberen we deze zo te manipuleren dat de patiënt een voordeel heeft van deze immuunmodulatie. Dat is altijd mijn einddoel geweest bij het onderzoek dat ik deed; het ontwikkelen van een klinische applicatie van onze bevindingen. Ik ben al ruim 10 jaar bezig, en helaas duurt het langer dan ik had gedacht. Ik ben enorm trots op het team waar ik research mee doe, er is enorm veel expertise. Door veel samen te werken, creëren we steeds meer mogelijkheden. Ook met farmaceutische partners werken we graag samen. Door de jaren heen is daar ook ontzettend veel know-how gekomen. Privé ben ik uiteraard enorm trots op mijn gezin (vrouw en drie dochters). Ik probeer de werk-privé balans dan ook goed te bewaken. Mijn vrouw faciliteert veel en geeft mij de ruimte. Gelukkig hoef ik ook niet ten koste van alles de Nobelprijs te winnen.

Basaal of klinisch onderzoek?

Translationeel. Ik houd van fundamenteel onderzoek met een klinische oriëntatie. Door de komst van industriële partners is sommige research in een stroomversnelling geraakt. Maar de academische objectiviteit en de klinische praktijk blijven altijd key. Al werkt de academische rigiditeit soms niet mee om iets sneller gedaan te krijgen.

Wat probeer jij jouw collega's mee te geven?

Ik vind het enorm belangrijk dat men een kritische blik houdt, zowel op de medische informatie als op het eigen functioneren. Richtlijnen zijn mooie hulpmiddelen maar vaak alweer gedaeterd bij publicatie. In patiëntenzorg streef ik naar een meer 'tailormade' regime met een academische blik. Als opleider stimuleer ik bovendien zelfstandigheid en verantwoordelijkheid. Tot slot, werk ik graag in teamverband. In ons huidige team van hepatologen

heeft iedereen zijn of haar expertise maar beseft men ook het belang ervan om als team te groeien.

In jouw proefschrift noem je jouw huidige vrouw een experiment. Is dat experiment geslaagd? En, zie jij alles in het leven als een experiment?

Tot op heden is onze relatie als experiment zeer geslaagd en ik ben vol vertrouwen dat dit zo blijft! Maar om een experiment dynamisch te houden, moet je blijven investeren en blijven werken. Experimenten zorgen voor uitdaging en maken mij nieuwsgierig. Als iets saai is, ga ik me vervelen en kijk ik om me heen.

Is het vak veranderd gedurende de afgelopen jaren? En hoe zie jij de toekomst?

De grootste verandering is de manier van samenwerken. Op dit moment is men veel minder bezig met het individu en acteert men meer als een team. Zo zie ik steeds meer interdisciplinaire samenwerking ontstaan binnen de academie. Hierdoor maken we veel meer gebruik van andermans expertise en wordt het vakgebied nog interessanter gemaakt. Een kritische blik vanuit een andere hoek is ontzettend nuttig. (*Geeft aan nog een kritische noot te willen maken en zoekt even de goede woorden*). Ik zie dat er steeds minder tijd komt voor 'het gesprek'. De focus ligt momenteel vooral bij de productiecijfers, en hier lijkt geen einde aan te komen. Ook bij collega's zie ik dat er minder tijd komt om met elkaar te discussiëren en brainstormen over research. De academische vrijheid wordt hierdoor bedreigd.

Ik hoor eigenlijk helemaal niet dat je uit Brabant komt.

(Lachend staat hij op). Maar Brabant krijg je er nooit meer uit hoor! Verloochen je afkomst nooit. Ik heb trouwens getwijfeld of ik dit interview wel zou moeten doen. Heb minder met het verleden dan met de toekomst.

'Heb minder met het verleden dan met de toekomst'

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.

Medicatie en cirrose

Bijwerkingen van medicatie zorgen jaarlijks in Nederland voor duizenden vermijdbare ziekenhuisopnames.(1) Uit een onderzoek bij opgenomen patiënten met levercirrose bleek dat 28% bijwerkingen ondervond van de medicatie die ze gebruikten.(2) De lever heeft een grote overcapaciteit om geneesmiddelen te metaboliseren.(3) Zodoende zijn dosisaanpassingen pas noodzakelijk wanneer een chronische leverziekte gevorderd is tot cirrose. Bij een patiënt met levercirrose kunnen alle farmacokinetische parameters (absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie) veranderd zijn en kan daarnaast ook de farmacodynamiek anders zijn.(4)

Invloed van cirrose op de absorptie

Bij levercirrose vormen zich collaterale vaten langs de lever. Door een afname van het zogenoemde 'first-pass'-effect kan de hoeveelheid oraal ingenomen geneesmiddel die wordt doorgelaten naar de systemische circulatie (biologische beschikbaarheid) sterk toenemen. Hierdoor is er dus meer absorptie vanuit het maag-darmkanaal. Voor metoprolol is bijvoorbeeld beschreven dat de blootstelling 13x verhoogd wordt bij patiënten met Child-Turcotte-Pugh C ten opzichte van patiënten zonder cirrose. Ook door de plaatsing van een TIPS zal het 'first-pass'-effect afnemen, resulterend in een hogere systemische blootstelling van oraal ingenomen geneesmiddelen. Voorbeelden van geneesmiddelen met een groot 'first-pass'-effect waarbij u rekening dient te houden: morfine, domperi-

don, metoprolol (en andere bètablokkers), sertraline (en andere SSRI's) en budesonide. Ons advies is daarom om bij geneesmiddelen met een groot 'first-pass'-effect altijd te beginnen met een lage dosering en op geleide van effect en bijwerkingen te verhogen.

Invloed van cirrose op de distributie

De distributie van geneesmiddelen over het lichaam is onder andere afhankelijk van de plasma-eiwitbinding. De aanmaak van plasma-eiwitten, waaronder albumine, kan verminderd zijn bij patiënten met gevorderde levercirrose. Bij sterk eiwitgebonden geneesmiddelen, zoals valproïnezuur, leidt een lagere albuminespiegel tot hogere ongebonden fracties. Ook ascites beïnvloedt de distributie door het verdelingsvolume van wateroplosbare geneesmiddelen te vergroten. Een voorbeeld zijn bètalactamantibiotica, zoals amoxicilline. Tot op heden worden doseringen van antibiotica echter nog niet standaard aangepast bij ascites.

Invloed van cirrose op het metabolisme

Door cirrose neemt de activiteit van fase I-enzymen (onder andere CYP450-enzymen) en fase II-enzymen (onder andere enzymen betrokken bij glucuronidering en sulfatering) in de lever af. Sommige enzymen zijn gevoeliger voor leverschade dan andere. Zo neemt de activiteit van CYP2C19 al in een vroeg stadium van cirrose af, terwijl de activiteit van CYP2E1 pas later afneemt.

(3) De consequentie van een verlaagde enzymactiviteit is dat geneesmiddelen verminderd geïnactiveerd worden of in het geval van een prodrug juist verminderd geactiveerd worden. Geneesmiddelen waar u in de praktijk rekening mee dient te houden bij gevorderde cirrose zijn onder andere protonpompremmers, bètablokkers (zoals metoprolol) en clopidogrel (een prodrug). Voor de protonpompremmers geldt dat de blootstelling aan pantoprazol bij cirrose 5-7x hoger is t.o.v. patiënten zonder cirrose. De blootstelling aan esomeprazol wordt het minst gewijzigd, daarom raden wij aan om esomeprazol als voorkeurs protonpompremmer te gebruiken.(5) Als alternatief voor clopidogrel bij patiënten met cirrose raden wij, afhankelijk van de indicatie, een alternatieve P2Y12-receptor antagonist of de combinatie van dipyridamol met acetylsalicylzuur aan.

Invloed van cirrose op de eliminatie

De uitscheiding van geneesmiddelen in de gal kan afnemen bij cirrose. Dit geldt met name als er sprake is van cholestase. Meestal heeft dit geen grote consequenties aangezien de nieren vaak een deel van de excretie overnemen. Het is ook erg belangrijk om aandacht te hebben voor het feit dat de uitscheiding van geneesmiddelen via de urine flink afgenomen kan zijn bij patiënten met cirrose. Zo vinden er pathofysiologische veranderingen plaats, zoals de activering van het RAAS-systeem, en

Lees verder op pagina 10.

hebben patiënten met cirrose vaak een lage spiermassa en slechte voedingsstatus. Hierdoor wordt de nierfunctie, berekend op basis van de creatinine-waarde, vaak structureel overschat. Voorzichtigheid met nefrotoxische medicatie is gewenst en NSAID's dienen in alle gevallen vermeden te worden, denk hierbij ook aan de verschillende merken als Voltaren®, Advil® en Aleve®.

Invloed van cirrose op de farmacodynamiek

Naast de invloed van cirrose op de farmacokinetiek kan ook de farmacodynamiek van geneesmiddelen gewijzigd zijn. Zo kunnen patiënten gevoeliger zijn voor bijwerkingen van verschillende geneesmiddelen, zoals nefrotoxiciteit (NSAID's, RAAS-remmers en vancomycine), uitlokken/verergeren van hepatische encefalopathie (benzodiazepines en opiaten), verhoging van infectiegevoeligheid (protonpompremmers) en hematologische toxiciteit (azathioprine). Uit een onderzoek is bijvoorbeeld gebleken dat patiënten met cirrose die gedurende 3-10 dagen benzodiazepinen gebruikten een 5 keer hoger risico op hepatische encefalopathie hadden vergeleken met patiënten met cirrose die geen benzodiazepinen gebruikten.⁽⁶⁾

Website met adviezen

Om zorgverleners te ondersteunen bij het voorschrijven van medicijnen aan patiënten met levercirrose, staan op www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl adviezen voor bijna 300 geneesmiddelen, inclusief de onderbouwing uit de literatuur. Deze adviezen zijn geïntegreerd in de elektronische voorschrijfsystemen van zowel de eerste als de tweede lijn. Het advies is om bij een patiënt met levercirrose de contra-indicatie 'levercirrose' in het medicatiedossier vast te leggen. Er verschijnen dan automatisch meldingen

wanneer een (potentieel) onwenselijk geneesmiddel wordt voorgeschreven. Indien er voor een geneesmiddel nog geen advies geformuleerd is, raden wij u aan om contact op te nemen met uw eigen ziekenhuisapotheker of u kunt uiteraard ook contact opnemen met ondergetekende.

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

Referenties

1. 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.
2. Franz CC, Hildbrand C, Born C, Egger S, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: impact on adverse drug reactions and hospitalizations. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(8):1565-73.
3. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(12):1147-61.
4. Weersink RA, Drenth JPH, Ter Borg F, Mulder MB, Taxis K, Borgsteede SD. [Safe prescribing in patients with liver cirrhosis; 5 pitfalls] Veilig voorschrijven bij levercirrose: 5 misvattingen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2020;164.
5. Weersink RA, Bouma M, Burger DM, Drenth JPH, Harkes-Idzinga SF, Hunfeld NGM, et al. Safe use of proton pump inhibitors in patients with cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(8):1806-20.
6. Grønbaek L, Watson H, Vilstrup H, Jepsen P. Benzodiazepines and risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(3):407-12.

casus

'Het is niet altijd de schuld van de LEVER'

Bariatrische chirurgie is een effectieve behandeling voor obesitas en het metabool syndroom. Echter, met het toenemend aantal bariatrische operaties nemen ook de lange termijn complicaties toe. In dit artikel beschrijven we een patiënte met ernstige ondervoeding na bariatrische chirurgie die een metabole encefalopathie ontwikkelde met fatale afloop.

Ziektegeschiedenis

Oktober 2021 werd een 44-jarige patiënte opgenomen op de verpleegafdeling neurologie i.v.m. ernstige zwakte van armen en benen. In verband met morbide obesitas heeft zij in 2013 een gastric bypass ondergaan. Het jaar erna heeft zij een revisie gekregen i.v.m. onvoldoende gewichtsreductie, waarbij de effectieve dunne darm verder werd ingekort. Omdat ze in 2019 nog steeds overgewicht had wenste ze nog een revisie, hetgeen niet veilig werd geacht in Nederland. In België heeft

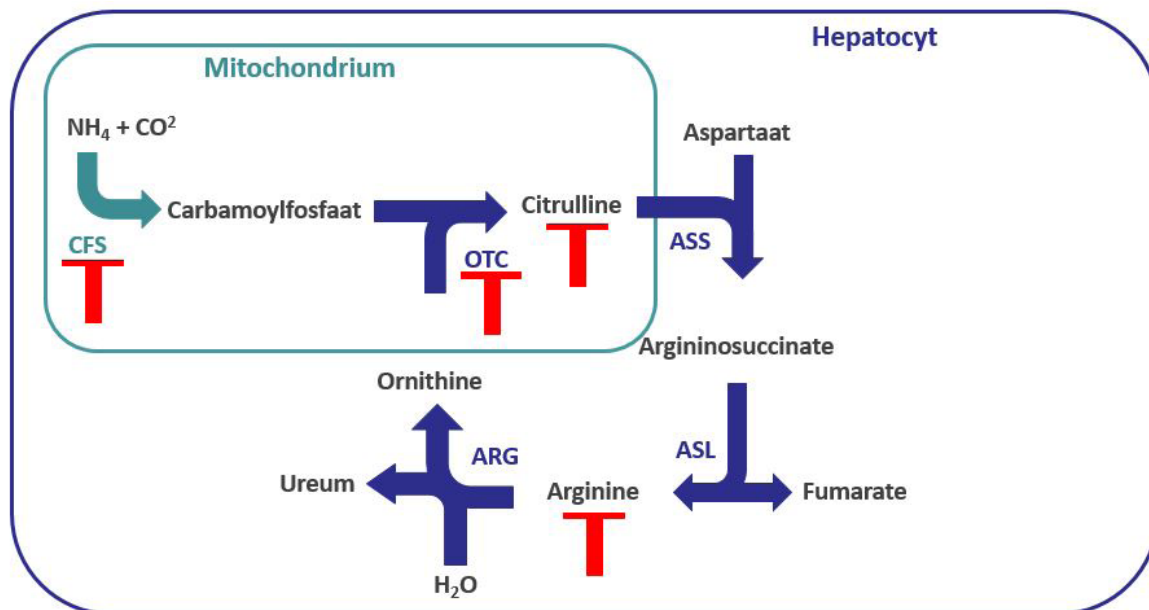


Fig 1. Versimpelde schematische weergave ureumcyclus. Inhibitie veroorzaakt door deficiënties aangegeven met rood.

CFS carbamoylphosfaat synthase; OTC ornithine carbamoyltransferase; ASS argininosuccinate synthase; ASL argininosuccinate lyase; ARG arginase

patiënte alsnog de operatie ondergaan. Patiënte vertelde naast haar neurologische klachten dat ze de laatste maanden 15 kg gewicht was verloren en zich zwak en futloos voelde. Vitaminesuppletie had ze gestaakt vanwege een vieze smaak. Bij lichamelijk onderzoek was patiënte bleek, was er geen ascites of andere leverstigmata, maar wel pitting oedeem tot de heupen. Bij aanvullend laboratoriumonderzoek waren er milde leverenzymafwijkingen (ALAT 33 U/L, AF 161 U/L en bilirubine 36 $\mu\text{mol/L}$), een hypoalbuminemie (21 g/L), een normocytair anemie, trombopenie ($121 \times 10^9/\text{L}$), een spontane INR van 1.4, een normaal factor V (129%) en een ernstig laag vitamine B1 (30 nmol/L). Een echo cor toonde geen hartfalen en een CT-thorax-abdomen toonde geen maligniteit. Wel was er sprake van uitgesproken steatose hepatis zonder tekenen van levercirrose of portale hypertensie. Er werd geconcludeerd dat er sprake was van een ernstige ondervoeding met een vitamine B1 ('droge Beriberi') en eiwitdeficiëntie na bariatrische chirurgie. Ook was er sprake van een niet-alcoholische leversteatose, met onvoldoende aanwijzingen voor levercirrose. Er was een normale lever-synthese, waarbij de spontaan verlengde INR werd verklaard door een vitamine K-deficiëntie. Er werd gestart met Medium-Chain-Triglyceriden sondevoeding in opbouwschema (streefdoel 1950 kcal/ 78 g eiwit) i.c.m. pancreasenzym-suppletie (absorptie bevorderend) en hoge dosis thiamine i.v. Er vond dagelijkse controle plaats op het ontwikkelen van het refeeding syndroom.

In de dagen na het beschreven beleid werd patiënte toenemend somnolent. Het laboratoriumonderzoek toonde een

leversynthesefunctie conform eerder, wel was er sprake van een hyperammoniëmie (138 $\mu\text{mol/L}$). Dit is eerder beschreven bij patiënten met ernstige ondervoeding na bariatrische chirurgie na het starten van eiwitrijke enterale voeding.¹ Een hepatische oorzaak was onwaarschijnlijk gezien de normale leversynthesefunctie en de afwezigheid van portale hypertensie met portocavale shunts. De enterale voeding werd gestaakt en er werd gestart met lactulose en rifaximine met klinisch effect. Patiënte ontwikkelde vervolgens echter een hospital acquired pneumonie, waarbij verminderd bewustzijn en aspiratie een mogelijke rol speelde. De dag erna raakte ze in een reanimatiesetting ten gevolge van hypoxemie, waarna ze overleed.

Beschouwing

Hyperammoniëmie wordt met name gezien bij patiënten met een ernstige leverziekte. In ongeveer 10% heeft hyperammoniëmie een zeldzame extra-hepatische oorzaak, waarbij er sprake kan zijn van een verhoogde aanmaak, zoals bij een infectie met ureum splitsende bacteriën of multiple myeloom. Daarnaast kan een verminderde klaring gezien worden bij erfelijke metabole ziekte of katabolisme ten gevolge van zware inspanning, een epileptisch insult of ernstige ondervoeding. Andere oorzaken kunnen zijn toxisch-medicamenteus (antiepileptica) of multifactorieel.²

Hyperammoniëmie is een zeldzame maar ernstige complicatie die zich kan ontwikkelen tijdens de behandeling van

Lees verder op pagina 12.

ernstige ondervoeding bij patiënten na bariatrische chirurgie. De pathogenese is multifactorieel. Ten gevolge van het verhogen van de eiwitname, zoals bij starten van sondevoeding, ontstaat er een verhoogde aanmaak van ammoniak (eindproduct eiwitmetabolisme).

Daarnaast is het bekend dat drastisch gewichtsverlies, hyperinsulinisme en een zink deficiëntie ornithine transcarbamylase, een belangrijk enzym in de ureumcyclus, inhiberen. Ook deficiënties in aminozuren (o.a. arginine, glutamine en carnitine) en verminderde intestinale citrullinesynthese remmen de ureumcyclus op multiple punten (Fig 1.). Door verhoogde aanmaak en verminderde klaring ontstaat er een metabole encephalopathie o.b.v. hyperammonie.^{1,3}

Bij deze patiënten moet de enterale voeding direct gestaakt worden. Remming van proteolyse en gluconeogenese kan worden bereikt door starten van een hoge dosis glucose infuus. De intestinale aanvoer van ammoniak kan worden verminderd met lactulose en rifaximine, zoals bij patiënten met hepatische encephalopathie. Daarnaast moeten bovengenoemde deficiënties worden gecontroleerd en gesuppleerd. In extreme gevallen kan fenylboterzuur worden toegediend (alternatieve stikstofuitscheiding) of kan hemodialyse worden toegepast.⁴

Conclusie

Bij katabole patiënten na bariatrische chirurgie die een hyperammonie ontwikkelen na het starten van (sonde) voeding moet gedacht worden aan verworven ureumcyclus-

stoornissen. Door het tijdig herkennen en adequaat behandelen van dit zeldzame probleem kunnen complicaties voorkomen worden.

Dr. Erik J. van Helden,

AIOS MDL HagaZiekenhuis

(e.vanhelden@hagaziekenhuis.nl),

Dr. Jurriën G.P. Reijnders, MDL-arts HagaZiekenhuis

(j.reijnders@hagaziekenhuis.nl).

Referenties

1. Hendriks L, Brandts H, van Borren M, de Boer H. Recurrent Hyperammonemia During Enteral Tube Feeding for Severe Protein Malnutrition After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2019 Dec;29(12):4127-4130. PMID: 31654342.
2. Cichoz-Lach H, Michalak A. Current pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy. *World J Gastroenterol.* 2013 Jan 7;19(1):26-34. PMID: 23326159; PMCID: PMC3545226.
3. Castineira J, Goltser Y, Vila M, Patel R, Croix PS, Ashe D, Al-Andary S, Halleman C, Alkurdi B. Postbariatric Surgery Hyperammonemia: A Rare Cause of Encephalopathy. *ACG Case Rep J.* 2019 Jul 22;6(7):e00119. PMID: 31620519; PMCID: PMC6722362.
4. Vinegrad N, Staretz-Chacham O, Barski L, Bartal C. Nonhepatic hyperammonemic encephalopathy complications following bariatric surgery: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2021 Jul 20;15(1):385. PMID: 34281619; PMCID: PMC8290566.

ken uw lever

Door Thomas M. van Gulik, chirurg

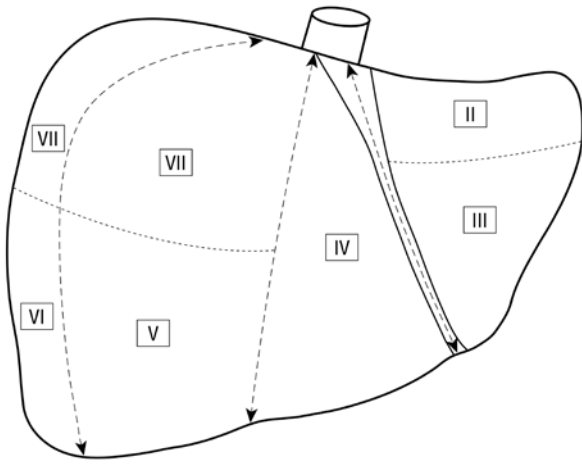
Claude Couinaud's segmentale indeling van de lever

Claude Couinaud (1922-2008), een Franse chirurg-anatoom, is beroemd geworden door zijn segmentale indeling van de lever. Hij definieerde de anatomische leversegmenten op grond van hun unieke, portaalveneuze bloedvoorziening en de intersegmentale grenzen die als waterscheiding fungeerden. In zijn anatomische studies toonde hij aan dat ieder segment diende als onafhankelijke, functionele eenheid met een eigen galgangstelsel dat draineerde in de centrale galwegen. Het portale bloed van alle segmenten werd verzameld in de drie grote levervenen die uitmonden in de vena cava inferior. Couinaud onderscheidde op deze manier acht leversegmenten.

Met zijn segmentale morfologie legde Couinaud de basis voor de 'chirurgische anatomie' van de lever. Hij gaf iedere segment een nummer, van I tot VIII,

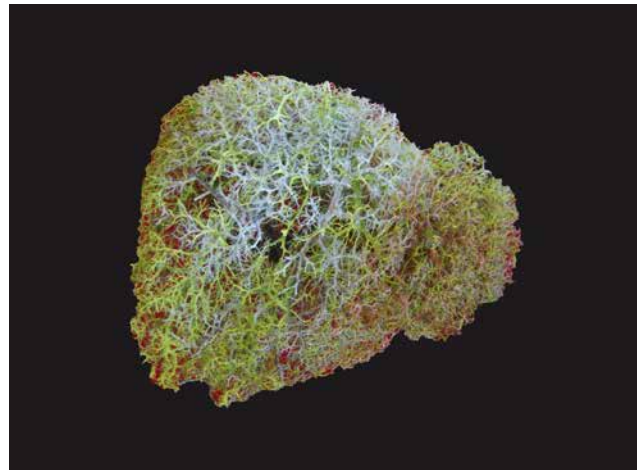
een systeem dat sinds jaar en dag in de leverchirurgie wordt gebruikt om het type en de omvang van een resectie aan te geven.¹ (Fig 1) Ook technieken om de segmenten van de geplande le-

verrest preoperatief te vergroten, zoals vena porta embolisatie vallen terug op de portaalveneuze verdeling die door Couinaud in de lever werd beschreven. Beschrijving van de leveranatomie, met



Figuur 1

Tekening van de acht leversegmenten door Claude Couinaud.¹ De segmenten VI en VII zijn smaller getekend omdat het grootste deel van deze segmenten zich aan de posterieure zijde van de lever bevindt en in 2D aan het zicht wordt onttrokken. Segment 1 ligt ook aan de achterzijde van de lever en is daarom op dit frontale beeld niet zichtbaar.



Figuur 2

Afgietsel van de levervaten vervaardigd door Claude Couinaud, te zien in het "Conservatoire d'Anatomie" van de oude Ecole de Médecine van Montpellier (foto door auteur).

name de intrahepatische structuren, was het levenswerk van Couinaud. In 1953 verrichtte hij zijn eerste studies in het anatomisch laboratorium van de faculteit Geneeskunde in Parijs met als doel het portale veneuze systeem in kaart te brengen. Hij ontdekte dat de vena porta zich volgens een vast patroon in de lever vertakte hetgeen leidde tot zijn concept van segmentatie van de lever. Couinaud's segmentale classificatie in combinatie met verbeterde, beeldvormende technieken legde de basis voor de moderne leverchirurgie die in de jaren 1950-1960 tot ontwikkeling kwam.

Claude Couinaud leefde en werkte als chirurg in Parijs.² Hij verrichtte talloze studies op post-mortale levers, waarbij hij het segmentale systeem definieerde op een wijze die direct toepasbaar was op het uitvoeren van een leverresectie.³ Om de gebieden van portale perfusie te onderscheiden, maakte hij afgietsels van het vena portasysteem door vinylchloride-acetaatharsen opgelost in aceton, in te spuiten in de vena porta hoofdstam.⁴ Na verharding van de hars, werd het leverparenchym opgelost in zoutzuur en het resulterende afgietsel werd gewassen en gedroogd. Door het toevoegen van verschillende kleur-

stoffen aan de hars kon hij de vasculaire structuren en de galwegen in een driedimensionaal netwerk afbeelden. (Fig 2) Deze techniek van conserveren en driedimensionaal reconstrueren van vaatstelsels was al eerder toegepast door onze landgenoot, Frederik Ruysch (1638-1731), en in Engeland door Francis Glisson (1598-1677).

Couinaud liet zijn collectie van leverpreparaten na aan de faculteit Geneeskunde van de Universiteit van Parijs, die deze onderbracht in het Delmas-Orfila-Rouvière museum. André Delmas (1910-1999) was hoogleraar anatomie in Parijs en onder zijn leiding had Couinaud zijn eerste studies op afgietsels van de vena porta verricht. De collectie van het museum in Parijs waaronder de 116 leverpreparaten van Couinaud, werd in 2015 overgebracht naar de faculteit Geneeskunde van de Universiteit van Montpellier.⁴ De verzameling van Couinaud is daar nu te zien in het "Conservatoire d'Anatomie", in de oude lokalen van de Ecole de Médecine in Montpellier, een van de oudste medische faculteiten van Europa.⁵

Een Franse collega vertelde me eens dat Couinaud, die een rasechte Parijzenaar was, voor de nummering van zijn

leversegmenten de nummers van de arrondissementen in Parijs als voorbeeld had genomen. De nummering van de segmenten I-VIII gaat met de klok mee net als de nummers van de arrondissementen 1-8. Ik heb dit verhaal nooit kunnen verifiëren (Couinaud is in 2008 overleden) maar dat segment I, de lobus caudatus, overeenkomt met het meest centrale, 1^e arrondissement van Parijs lijkt heel aantrekkelijk.

Literatuur

1. Soupault R, Couinaud C. Sur un procede nouveau de derivation biliaire intrahepatique: Les cholangio-jejunosomies gauches sans sacrifice hepaticque. *Presse Med* 1957; 65:1157-1159
2. Sutherland F, Harris J. Claude Couinaud: a passion for the liver. *Arch Surg* 2002; 137:1305-1310.
3. Couinaud C. *Surgical Anatomy of the Liver Revisited*. Paris: C. Couinaud, 1989
4. Bonnel F, Duparc F. Historical anatomy of hepatic segmentation: about 250 liver corrosions by Rapp (1953) and Couinaud (1953) in the Conservatory of Anatomy in Montpellier. *Surg Radiolog Anatomy* 2020; 42:1407-1420
5. Dedet JP. *Teaching Medicine in Montpellier: a 900-year-long story*. Saunamps Médical, Montpellier, 2020

Non-alcoholic fatty liver disease

Nieuw platform voor onderzoek en outreach, en nieuw zorgpad voor patiënten

Als je alle elementen beschouwt, kan je stellen dat non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) aan de criteria voldoet van een majeur gezondheidsprobleem: het neemt sterk toe in prevalentie en ernst, er is gebrek aan awareness in de samenleving en gebrek aan zorgstructuur in de medische wereld, we begrijpen de pathofysiologie nog te weinig om patiënten met toekomstig risico op ernstige stadia met fibrose vooraf te kunnen onderscheiden van milde gevallen en er is nog geen bewezen effectieve en geregistreerde behandeling voor deze leverziekte.

De toename van NAFLD in prevalentie en ernst hangt zowel epidemiologisch als pathofysiologisch nauw samen met de toename van obesitas en diabetes mellitus type 2 (1-3). Op dit moment komt NAFLD voor bij 22% van de volwassen Nederlanders (4) en meer gevorderde stadia als non-alcoholische steatohepatitis (NASH) of NAFLD-fibrose bij 2 tot 3% van de volwassenen (6). Ook de zeer ernstige NAFLD-stadia, zoals ernstige fibrose, levercirrose en hepatocelulair carcinoom (HCC) komen steeds vaker voor. Maar patiënten en artsen merken progressie van NAFLD vaak onvoldoende op, ook omdat progressie van NAFLD-stadia vaak asymptomatisch verloopt en de awareness voor NAFLD zowel bij patiënten als bij zorgverleners beperkt is. Daarnaast zijn er nog geen zorgpaden om voortschrijdende NAFLD-stadia op tijd op te pikken (7,8).

Dit vormt een enorm motiverende medisch-wetenschappelijke uitdaging. Met steun van de MLDS willen wij hier een bijdrage aan leveren. Hiertoe hebben wij afgelopen najaar met hulp van de MLDS een platform geïnitieerd voor samenwerking op zorggebied en nadrukkelijk ook ter stimulatie van translatieel onderzoek op het gebied

van NAFLD-NASH: NAFLD-NL. We streven ernaar om dit platform uit te laten groeien tot een consortium waaraan artsen en wetenschappers uit meerdere UMC's en ziekenhuizen kunnen deelnemen, waarbij open discussie en inclusiviteit centraal staan. Hoofdoelen van het consortium zijn: het bieden van een platform voor overleg en het delen van kennis; het vergroten van awareness omtrent NAFLD-NASH zowel bij zorgverleners als bij patiënten; het coördineren van onderzoek, waaronder zorgpadonderzoek en datasurveys; het gezamenlijk aanvragen van onderzoeksbeurzen; het bieden van een paraplu voor promovendi die onderzoek doen op het gebied van NAFLD-NASH; en het opzetten van een gezamenlijke biobank voor NAFLD-NASH tussen verschillende centra.

Om de hubfunctie voor NAFLD-NL tastbaar te maken werken wij momenteel aan een NAFLD-NL website. Hierop gaat gewerkt worden aan awareness, outreach, samenbrengen van klinici en onderzoekers en een Nederlandse versie van de patiëntenrichtlijn, dit laatste ook in samenwerking met de NLV. Daarnaast willen we ruimte bieden voor informatie over investigator-initiated trials in de verschillende Nederlandse centra.

Zoals aangegeven is een van de hoofdoelen van dit nieuwe platform om te onderzoeken met welke non-invasieve leverfibrose testen op de meest efficiënte manier de zorg tussen huisarts, internist/diabetoloog en de hepatoloog verbeterd kan worden voor patiënten met NAFLD-NASH. Dit zorgpadonderzoek wordt ook door de MLDS ondersteund. Het zal in eerste instantie opgezet worden in drie academische ziekenhuizen en de bijbehorende adrentieregio's van huisartsen: Radboud UMC Nijmegen (prof. Drenth), LUMC Leiden (hepatoloog dr. Tushuizen), Amsterdam UMC (dr. Holleboom internist met focus op NAFLD-NASH). Het gaat hierbij om tweestaps-diagnostiek. Daarom heet dit zorgpadonderzoek de NLA2-studie: Nijmegen-Leiden-Amsterdam 2-staps fibrosediagnostiek. De coördinatie van dit onderzoek is in handen van arts-onderzoekers Koen van Son en Stan Driessen, en wij gaan nog dit jaar trachten om ook andere ziekenhuizen volop gelegenheid te bieden bij dit initiatief aan te sluiten, de gesprekken hiertoe zijn al gaande. Deze studie heeft als doel om combinaties van non-invasieve leverfibrosesets te onderzoeken bij de diagnostiek voor NAFLD-NASH. Onze hypothese is dat het mes aan twee kanten snijdt: we willen door systematische diagnostiek naar NAFLD-fibrose bij patiënten met een risicoprofiel voor NAFLD-NASH a) ernstige leverfibrose \geq F3 beter en eerder oppikken zodat adequaat verwezen kan worden naar de hepatoloog voor behandeling in multidisciplinair verband en/of in clinical trials en leverbiopsie en surveillance voor cirrose en HCC op indicatie (reductie onderdiagnostiek) en b) milde gevallen van NAFLD zonder ernstige fibrose

(F0-F2) een onnodige verwijzing naar de hepatoloog besparen (reductie overdiagnostiek) en bij de zorg voor deze milde NAFLD-patiënten de huisarts en internist betrekken, met focus op leefstijl, behandeling van cardiometabole comorbiditeit zoals diabetes mellitus en dyslipidemie, en hertesten op NAFLD-fibrose met ruime intervallen. We hypothesiseren dat tweestaps non-invasieve fibrosetest-combinaties de zorg voor patiënten met NAFLD-NASH zal stroomlijnen tussen de betrokken disciplines van huisarts, internist/ endocrinoloog/cardioloog en MDL-arts-hepatoloog, en zelfs potentie heeft om de awareness voor NAFLD-NASH te vergroten (reductie gebrek awareness).

Wij zijn hierbij geïnspireerd door recente eclatante resultaten van dr. Ankur Srivastava en zijn groep uit Univeristy College London, waarin 28 grote huisartspraktijken uit 2 Londense stadsdelen werkten met een 2-staps fibrose-diagnostiek voor NAFLD-NASH. Zij realiseerden hiermee een forse reductie van onnodige verwijzingen van lichte gevallen van NAFLD-NASH met maar liefst 80%, een respectievelijk 3- en 5-maal betere detectie van gevallen van ernstige NAFLD-fibrose en -cirrose en inderdaad een betere awareness voor NAFLD-NASH, gemeten aan de hand van geregistreerde diagnoses(7).

Hoe werkt ons nieuwe Nederlandse zorgpadonderzoek? Patiënten bij de huisarts of internist met een risico-profiel voor NAFLD-NASH kunnen meedoen. In plaats van directe verwijzing naar de hepatoloog voor nadere diagnostiek (reguliere zorg), komen ze naar ons voor 1 enkel studiebezoek. Wij bepalen een FIBROSIS4 score (kosten: €4,86) en maken een FibroScan. Daarnaast wordt in onderzoeksverband ook de Enhanced Liver Fibrosis (ELF)-test bepaald en slaan we bloed op voor later onderzoek. Patiënten die obv FIB4 en FibroScan (2-step approach) als hoog-risico op ernstige NAFLD-fibrose worden gestratificeerd, krijgen alsnog een verwijzing naar de hepatoloog, pa-



Van links naar rechts: Koen van Son, Stan Driessen, Maarten Tushuizen en Onno Holleboom

tienten met intermediair risico blijven bij de huisarts of internist en krijgen het advies voor strikt cardiometabool management en jaarlijkse controle-FibroScan. Patiënten met een laag risico op ernstige NAFLD-fibrose blijven ook

bij de huisarts of internist en hoeven slechts na 3-5 jaar een controle-FibroScan. De verwijzingen die niet via de NLA2 studie maar via reguliere zorg

Lees verder op pagina 16.

gaan, vormen de prospectieve vergelijkende arm. Deze vergelijking wordt aangevuld met een retrospectieve vergelijkende arm bestaande uit de verwijzingen voor ernstige NAFLD in de jaren voorafgaand aan de NLA2 studie. Wij verwachten dat het NLA2-zorgpad-onderzoek voor patiënten met NAFLD-NASH een belangrijke verbetering gaat geven voor patienten en artsen die met NAFLD-NASH te maken hebben. Ons doel is om de zorg voor deze leverziekte tussen huisarts, internist en hepatoloog te verbeteren.

Heeft u interesse om ook als collega of zelfs centrum aan deze studie deel te nemen? Neem dan gerust contact op met

k.c.vanson@amsterdamumc.nl of
s.driessen2@amsterdamumc.nl

Referenties

1. Tushuizen ME, Holleboom AG, Koot BGP, Blokzijl H, van Mil SWC, Koek GH. [Non-alcoholic fatty liver disease; a full-bodied epidemic]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2020;164.
2. Ruissen MM, Mak AL, Beuers U, Tushuizen ME, Holleboom AG. Non-alcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary approach towards a cardiometabolic liver disease. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(3):R57-r73.
3. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell.* 2021;184(10):2537-64.
4. van den Berg EH, Amini M, Schreuder TC, Dullaart RP, Faber KN, Alizadeh BZ, et al. Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: A large Dutch population cohort. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171502.
5. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, van Rooij FJ, Hofman A, Stricker BH, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. *J Hepatol.* 2012;57(6):1305-11.
6. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11-20.
7. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, Trembling P, Parkes J, Rodger A, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2019;71(2):371-8.

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!

Abdominal wall hernia is a frequent complication of polycystic liver disease and associated with hepatomegaly

Liver International. 2022 Apr;42(4):871-878. doi: 10.1111/liv.15177. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35129293

Thijs R M Barten, Roos-Anne M P Bökkerink, Wulphert Venderink, Tom J G Gevers, Richard P G Ten Broek, Joost P H Drenth

Polycystic liver disease (PLD) is related to hepatomegaly which causes an increased mechanical pressure on the abdominal wall. This may lead to abdominal wall herniation (AWH). We set out to establish the prevalence of AWH in PLD and explore risk factors. We assessed AWH presence in PLD

patients using abdominal imaging (CT or MRI). We included 484 patients of which 40.1% (n = 194) had an AWH. We found a clear predominance of umbilical hernias (25.8%, n = 125). In addition to well-known risk factors sex and surgery, hepatomegaly was identified as an important disease-specific risk factor.

Blue-collar work is a risk factor for developing IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas

JHEP Rep. 2021;3:100385. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100385
Lowiek M. Hubers, Alex R. Schuurman, Jorie Buijs, Nahid

Mostafavi, Marco J. Bruno, Roel C. H. Vermeulen, Anke Huss, Henk R. van Buuren, Ulrich Beuers

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) of biliary tract and pancreas is a fibroinflammatory disease of unknown origin with striking male predominance. In an age- and sex-matched questionnaire-based case-control study among 101 patients with IgG4-RD of biliary tract and pancreas and 303 controls we found that blue-collar work is a risk factor for IgG4-RD (OR=3.66; CI 2.18–6.13; $p < 0.0001$). Long-term exposure (>1 year) to selected industrial compounds (e.g. mineral dust; vapors-dust-gases-fumes, asbestos) was found to drive the elevated risk of developing IgG4-RD of the biliary tract and pancreas and may explain the striking overrepresentation of middle-aged to elderly men among patients.

Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group

Journal of Hepatology. 2022 Apr;76(4):841-849

Simon Pape*, Romée JALM Snijders*, Tom JG Gevers, Oliver Chazouilleres, George N Dalekos, Gideon M Hirschfeld, Marco Lenzi, Michael Trauner, Michael P Manns, John M Vierling, Aldo J Montano-Loza, Ansgar W Lohse, Christoph Schramm, Joost PH Drenth, Michael A Heneghan

* Co-first authorship

De behoefte aan consensus over de responscriteria bij auto-immuun hepatitis is groot en tevens noodzakelijk in zowel de klinische praktijk als op onderzoeksgebied om vergelijkingen van resultaten in toekomstige klinische studies mogelijk te maken.

Na het uitvoeren van een systematische review en een gemodificeerd Delphi consensusproces, geïnitieerd door de *International Autoimmune Hepatitis Group*, zijn de volgende vijf overeengekomen responscriteria en eindpunten gedefinieerd. De term "*complete biochemical response*" wordt gedefinieerd als normalisatie van serum transaminasen en IgG onder de bovengrens van normaal, binnen zes maanden na het starten van de behandeling. Een "*insufficient response*" na zes maanden betekent dat niet aan de bovenstaande definitie is voldaan. "*Non-response*" wordt gedefinieerd als minder dan 50% daling van serum transaminasen na vier weken behandeling. "*Remission*" wordt gedefinieerd als leverhistologie met een *Hepatitis Activity Index* (HAI) <4/18. "*Intolerance to treatment*" wordt gedefinieerd als elk ongewenst event die mogelijk verband houdt met de behandeling en mogelijk leidt tot het staken van de behandeling. Deze definities bieden een eenvoudig en reproduceerbaar kader voor respons en non-respons op de behandeling van auto-immuun hepatitis, ongeacht de therapeutische interventie.

Volumetric Bioprinting of Organoids and Optically Tuned Hydrogels to Build Liver-Like Metabolic Biofactories

Adv Mater. 2022 Feb 15; DOI: 10.1002/adma.202110054

Paulina Nuñez Bernal*, Manon Bouwmeester*, Jorge Madrid-Wolff, Marc Falandt, Sammy Florczak, Nuria Ginés Rodríguez, Yang Li, Gabriel Größbacher, Roos-Anne Samsom, Monique van Wolferen, Luc J. W. van der Laan, Paul Delrot, Damien Loterie, Jos Malda, Christophe Moser, Bart Spee, and Riccardo Levato

*contributed equally

Intrahepatic cholangiocyte organoids are a promising in vitro model due to their donor-derived origin. Here, these organoids are combined with volumetric bioprinting, a novel light-based fabrication technique which can create complex and customizable structures. This layerless, nozzle-free technique poses no harmful mechanical stresses on organoids, resulting in preservation of viability, morphology and hepatic functionality post-printing. Organoids bioprinted into constructs with varying architectural profile, and cultured under perfusion showed that liver-specific ammonia detoxification can be enhanced by the construct design. The combination of volumetric bioprinting and organoid technology opens up new possibilities for regenerative medicine and personalized drug testing.

Bioprinting of Human Liver-Derived Epithelial Organoids for Toxicity Studies

Macromol Biosci. 2021 Dec; DOI: 10.1002/mabi.202100327

Manon C Bouwmeester, Paulina N Bernal, Loes A Oosterhoff, Monique E van Wolferen, Vivian Lehmann, Monique Vermaas, Maj-Britt Buchholz, Quentin C Peiffer, Jos Malda, Luc J W van der Laan, Nynke I Kramer, Kerstin Schneeberger, Riccardo Levato, Bart Spee

There is a need for long-lived hepatic in vitro models to better predict drug induced liver injury (DILI). Biofabrication techniques hold great potential for the design of physiological relevant in vitro models. Here, porous constructs containing intrahepatic cholangiocyte organoids are generated using extrusion based printing technology. Viability and expression of hepatic markers post-printing is comparable to non-printed controls. Exposure of bioprinted organoids to acetaminophen decreases cell viability, indicating the potential use of the bioprinted constructs for toxicity testing. The combination of organoids and a biofabrication approach gives possibilities to create perfusable, complex constructs which can be used as toxicology models.

Lees verder op pagina 18.

High antibody response in relation to immunosuppressive blood levels in liver transplant recipients after SARS-CoV-2 vaccination: an observational, cohort study

Gut Published Online First: 31 January 2022. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326755

Midas B Mulder, Annemiek A van der Eijk, Corine H Geurts-vanKessel, Nicole S Erler, Brenda C M de Winter, Wojciech G Polak, Herold J Metselaar, Caroline M den Hoed

We assessed the effect of immunosuppressive blood levels on the SARS-CoV-2-specific immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccination in LT recipients. A total of 476 LT recipients were eligible for analysis. Seroconversion occurred in 79.0% of our LT recipients. TAC trough levels were not associated with an effect on the immunogenicity. The median IgG SARS-CoV-2 antibody levels over the MPA trough concentration range were below the cut-off considered reactive by the manufacturer. The use of MMF, regardless the trough level, is associated with a very poor IgG SARS-CoV-2 anti-spike antibodies response to SARS-CoV-2 vaccination. Lowering the dose of MMF has no beneficial effect.

IgG4-related diseases of the digestive tract

Nature Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;19:185-197.

J-Matthias Löhr, Miroslav Vujanovic, Jonas Rosendahl, John H Stone, Ulrich Beuers

IgG4-related cholangitis (IRC) is part of a multi-organ fibro-inflammatory disorder termed IgG4-related disease (IgG4-RD), with autoimmune pancreatitis (AIP) and IRC representing the most prominent manifestations of the digestive tract. Symptoms include jaundice, weight loss, abdominal pain, biliary strictures, and pancreatic and hepatic masses that mimic malignant diseases. Diagnosis is based on histology (if available), imaging, serology, other organ involvement and response to therapy (HISORt criteria). Serum IgG4 is used as a biomarker with limited accuracy. The first-line therapy (glucocorticoids) is effective but disease flares are common. Second-line therapy consists of other immunosuppressive drugs such as thiopurines, mycophenolate mofetil or the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. Further trials are ongoing.

Multi-parametric analysis of human livers reveals variation in intrahepatic inflammation across phases of chronic hepatitis B infection.

J Hepatol. 2022 Feb 24:S0168-8278(22)00123-4. doi: 10.1016/j.jhep.2022.02.016.

Montanari NR, Ramirez R, Aggarwal A, van Buuren N, Doukas M, Moon C, Turner S, Diehl L, Li L, Debes JD, Feierbach B, Boonstra A.

Immunological studies on chronic HBV remains largely restricted to assessment of peripheral responses due to the limited access to the site of infection, the liver. In this study, we comprehensively analyzed the immunological composition and transcriptional profiles of core needle liver-biopsies across distinct disease phases of chronic HBV compared to those of healthy controls by multiplex immunofluorescence and RNA-sequencing (n = 37 and 78, resp). We demonstrated a high number of differentially expressed genes in immunoreactive and HBeAg-negative hepatitis livers (172 vs. 243 DEGs), which included ISG, chemokine, immune activation and exhaustion genes. Interestingly, all HBV phases showed downregulation of metabolic pathways vs. healthy livers (fatty and bile acid metabolism). Finally, increased leukocyte infiltrate correlated with serum ALT, but not with HBV DNA or viral proteins. In sum, our comprehensive multi-parametric analysis of human livers revealed distinct inflammatory profiles and pronounced differences in intrahepatic gene profiles across all chronic HBV phases in comparison to healthy liver.

Long-Term Effects of Biliverdin Reductase α Deficiency in Ugt1^{-/-} Mice: Impact on Redox Status and Metabolism.

First published: Antioxidants. 2021 Dec 20;10(12):2029. doi: 10.3390/antiox10122029.

Giulia Bortolussi, Xiaoxia Shi, Lysbeth Ten Bloemendaal, Bhaswati Banerjee, Dirk R De Waart, Gabriele Baj, Weiyu Chen, Ronald P Oude Elferink, Ulrich Beuers, Coen C Paulusma, Roland Stocker, Andrés F Muro, Piter J Bosma.

The accumulation of unconjugated bilirubin due to transient neonatal or persistent inherited deficiency of bilirubin glucuronidation can cause irreversible potential lethal brain damage. Inhibition of bilirubin production can prevent neurotoxicity. We demonstrated that Biliverdin reductase α (Bvr α) deficiency rescues mice, deficient for bilirubin glucuronidation, from lethal bilirubin accumulation. Biliverdin accumulated in Bvr α ^{-/-} embryos without affecting their viability. Afterbirth biliverdin is effectively disposed via bile and urine. The lack of overt pathology and normalization of bilirubin levels in adult and aging mice showed that lifelong Bvr α inhibition will be safe and effective, warranting the search for an inhibitor.

Estimating Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Overweight or Obese Adults.

Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022 Mar;20(3):e573-e582. PMID: 33618024

Liu J, Ayada I, Zhang X, Wang L, Li Y, Wen T, Ma Z, Bruno MJ, de Knegt RJ, Cao W, Peppelenbosch MP, Ghanbari M, Li Z, Pan Q.

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is a new terminology updated from non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). This study estimated the global prevalence of MAFLD specifically in overweight and obese adults from the general population by performing a systematic review and meta-analysis through mining the existing epidemiological data on fatty liver disease. The estimated global MAFLD prevalence is 50.7% among this population. The pooled estimate prevalence of comorbidities such as type 2 diabetes and metabolic syndrome is 19.7% and 57.5%, respectively. These findings call for attentions and dedicated actions to combat the MAFLD pandemic.

Recapitulating lipid accumulation and related metabolic dysregulation in human liver-derived organoids.

Journal of Molecular Medicine. 2022 Mar;100(3):471-484. PMID: 35059746

Wang L, Li M, Yu B, Shi S, Liu J, Zhang R, Ayada I, Versteegen MMA, van der Laan LJW, Peppelenbosch MP, Cao W, Pan Q.

The lack of robust experimental models is hampering the research and therapeutic development for fatty liver disease. This study developed a human liver organoid-based 3D culture model to recapitulate key features of fatty liver disease focusing on intracellular lipid accumulation and metabolic dysregulation. Lipid accumulation induced by exposure to lactate, pyruvate and octanoic acid affected mitochondria as shown by morphological transitions, alternations in expression of mitochondrial encoded genes, and reduction of ATP production. Treatment with obeticholic acid and metformin can alleviate lipid accumulation in organoids. This provides an innovative model for studying fatty liver disease and testing potential therapeutics.

Probing the direct effects of antiretroviral drugs on hepatitis E virus replication in cell culture models.

Liver International. 2022 Mar;42(3):716-717. PMID: 35065541
Li Y, Li P, de Man RA, Peppelenbosch MP, Pan Q.

A recent clinical study has reported that HIV-infected women especially those receiving antiretroviral therapy had a better clinical outcome of hepatitis E virus (HEV) infection. One possible mechanistic explanation is that antiretroviral agents may have a direct effect against HEV. To probe this direct effect, HEV cell culture models were used to test eight antiretroviral drugs. Overall, these medications have minimal effects on HEV replication in these experimental models. Hyperinflammation is a hallmark of severe acute hepatitis E. Whether antiretroviral medications can inhibit inflammation to indirectly improve clinical outcomes of acute HEV infection is interesting to be further studied.

Recapitulating hepatitis E virus-host interactions and facilitating antiviral drug discovery in human liver-derived organoids.

Science Advances. 2022 Jan 21;8(3):eabj5908. PMID: 35044825

Li P, Li Y, Wang Y, Liu J, Lavrijsen M, Li Y, Zhang R, Versteegen MMA, Wang Y, Li TC, Ma Z, Kainov DE, Bruno MJ, de Man RA, van der Laan LJW, Peppelenbosch MP, Pan Q.

This study demonstrated that 3D cultured organoids from human liver with cholangiocyte or hepatocyte phenotype support hepatitis E virus (HEV) replication. Inoculation with infectious HEV particles demonstrates support of the full life cycle of HEV infection. By directing organoids toward polarized monolayers in a transwell system, predominantly apical secretion of HEV particles was observed. Genome-wide transcriptomic and tRNAome analyses revealed robust host responses triggered by viral replication. Drug screening in organoids identified brequinar and homoharringtonine as potent HEV inhibitors. Thus, successful recapitulation of HEV infection in organoids shall facilitate the study of virus-host interactions and development of antiviral therapies.

A novel role for GalNAc-T2 dependent glycosylation in energy homeostasis

Molecular Metabolism, Published online 2022 March 15, PMID 35304331

<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101472>

Cristy R.C. Verzijl, Federico Oldoni, Natalia Loaiza, Justina C. Wolters, Antoine Rimbart, E Tian, Weiming Yang, Dicky Struik, Marieke Smit, Niels J. Kloosterhuis, Amy J. Fernandez, Nadine L. Samara, Kelly G. Ten Hagen, Kruti Dalal, Aliona Chernish, Peggy McCluggage, Lawrence A. Tabak, Johan W. Jonker, Jan Albert Kuivenhoven

GALNT2, encoding GalNAc-T2, regulates the activity of liver-secreted proteins, including *Angptl3* and *ApoC3*, with important functions in regulating plasma lipids. We now investigated the role of GALNT2 in whole body energy homeostasis. We uncovered associations between GALNT2 gene variation, adiposity, and body mass index in humans. In *Galnt2*^{-/-} mice, we demonstrated that the insulin receptor is a new target of *Galnt2*-mediated O-glycosylation, and absence of O-glycosylation of the insulin receptor leads to aberrant downstream Akt and mTORC1 signaling. Thus, our study indicates that *Galnt2* exerts local effects through O-glycosylation of the insulin receptor, which contributes to balanced insulin signaling.

OLVG

Hepatitis behandelcentrum in transitie

Er is een tijd geweest dat in OLVG Amsterdam de internisten sterk betrokken waren bij de maag-, darm- en leverziekten. Ze verrichtten endoscopieën en verzorgden de hepatologie in de gehele breedte. Leverbiopten werden eigenhandig 'blind' verricht, zelfs laparoscopisch (iets minder blind). Virale hepatitis werd met wisselend succes met interferon behandeld.

Die tijd ligt ver achter ons.

De gastro-enteroloog deed zijn intrede en bleek veel handiger met de scoop. En door pensioneringen viel de gehele hepatologie in handen van een langzaam groeiend groepje MDL-artsen (met grote L). De nadruk lag op de zorg voor een grote groep cirroten en de groeiende groep van patiënten met HBV en HCV. Nieuwe medicatie kwam op de markt, landelijke HCV-trials werden uitgerold en binnen een aantal jaren was het een drukte van belang. Patiënten kregen 48 weken interferon injecties en hadden veel zorg nodig. Ondersteuners werden gezocht en gevonden - een hepatitis behandel centrum avant la lettre. Hernieuwde samenwerking kwam tot stand met de internist-infectiologen (want HIV was een beetje klaar), zodat er gezamenlijk kon worden opgetrokken. We konden een fibroscan aanschaffen, als derde ziekenhuis in Nederland. Een echt Hepatitis Behandel Centrum werd opgericht met twee voordeuren, een MDL deur en een internistische. Accreditatie voor het HBC werd verkregen, als eerste in Nederland. De DAA (direct acting antivirals) deden hun intrede en in 4 jaar tijd werden meer dan 400 patiënten behandeld. Het

stuwmeer van onbehandelde HCV patiënten dat in voorafgaande jaren was ontstaan kon snel en succesvol worden weggewerkt.

Die tijd ligt achter ons.

Er worden nu op jaarbasis ongeveer 15-20 HCV patiënten behandeld ondanks een veel groter speelveld ten gevolge van de fusie tussen OLVG en SLAZ, nu OLVG OOST en WEST. Een kleine opleving van HCV behandeling was te zien in 2019 (N=55) ten gevolge van ons eigen retrieval project RADAR. Intussen lijkt het aantal cirroten toegenomen o.a. door verbeterde survival. Een

nieuwe volksziekte is in ontwikkeling, de vervette lever in al haar verschijnningen. Het is tijd geworden om ons hepatitis behandel centrum door te ontwikkelen richting een hepatologie behandel centrum, met aandacht voor zorgpaden voor gevorderd leverlijden, NASH-patiënten, alcoholverslaafden. En er is nog veel meer te noemen. We zijn daarom blij dat we na de pensionering van Juup van Meyel en Annet van der Sluys Veer een nieuwe MDL-arts met leverprofiel mochten aannemen, Louis Jansen. En de internisten mogen weer gewoon mee doen.

Een nieuwe tijd is aangebroken.



(v.l.n.r.) Bert Baak, MDL-arts; Marijke Spelbrink, hepatitis consulente; Lida Roos-Blesing, PA MDL; Sjoerd Kuiken, MDL-arts



Karin Formark,
Verpleegkundig specialist
MDL



Louis Jansen,
MDL-arts



Svend Rietdijk,
MDL-arts

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT F.J.M. ROOS

'Studying the biliary tree using organoid-technology'

Promotiedatum: 21 april 2022

Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotor:

Prof. dr. J.N.M. IJzermans

Prof. dr. L.J.W. van der Laan

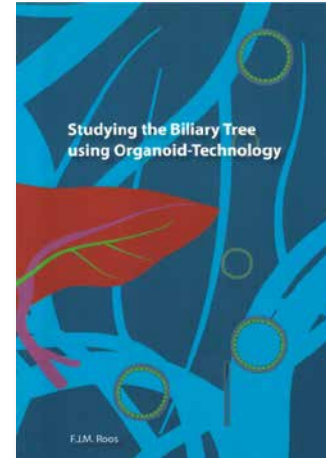
Copromotor:

Dr. ing. M.M.A. Versteeg

Ziekten van de galwegen (cholangiopathieën) zijn een groot probleem binnen de hepato-pancreato-biliaire chirurgie en hepatologie. Dit blijkt onder andere uit de indicaties voor levertransplantatie. Zo'n 5% van alle levertransplantaties bij volwassenen wordt uitgevoerd vanwege de galwegziekte primaire scleroserende cholangitis (PSC). Daarnaast zijn galwegcomplicaties na een transplantatie één van de meest frequente oorzaken voor een re-transplantatie en is bij kinderen het percentage van galwegziekten (circa 80%) de nummer één indicatie voor een levertransplantatie. Het continue vergaren van kennis over de ziekteontwikkeling en het bedenken en optimaliseren van effectieve therapieën is een belangrijk speerpunt in leverziekten en levertransplantatie-gerelateerd onderzoek. Echter, de voortgang

van dit onderzoek wordt mede beperkt door het gebrek aan goede in vitro en in vivo modellen om galwegziekten mee te bestuderen. De grootste uitdaging hierin is het kweken van primaire galwegcellen, dat nagenoeg onmogelijk is met de huidige technieken. Hierdoor is het onhaalbaar om voldoende galwegweefsel te maken in het laboratorium om ziekten te bestuderen, maar is er ook onvoldoende materiaal op handen om nieuwe galwegweefsel te maken voor eventuele klinische toepassing. Deze opgaven kunnen mogelijk worden opgelost met de introductie van "bipotente lever stamcel organoïden" zoals die zijn beschreven voor het eerst in 2015. In hoofdstuk twee van dit proefschrift werd de definitie van deze specifieke organoïd geherdefinieerd, in nauwe samenwerking met 60 experts binnen het veld, als intrahepatische galweg organoïden.

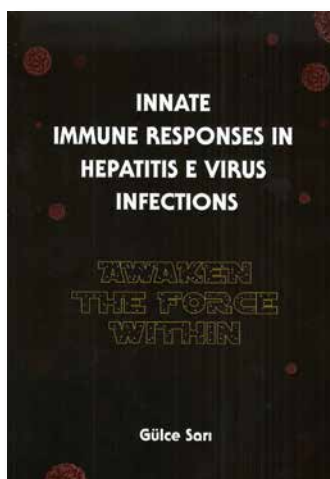
In dit proefschrift is de basis gelegd om cellen van galwegorganoïden in de toekomst te kunnen gebruiken in de kliniek, is de toepasbaarheid van deze cellen om de biologie van de galwegen te bestuderen uitgebreid en is de weten-



schappelijke gemeenschap rondom galweg organoïden verenigd. Tevens is aangetoond dat galwegcel organoïden geschikt zijn om galwegziekten te modelleren en is het belang van de lokale oorsprong van deze cellen beschreven. De bevinding dat deze cellen de potentie kunnen hebben om nieuwe galwegen in vitro te creëren, en dat deze in de nabije toekomst kunnen worden toegevoegd aan een beschadigd transplantaat biedt unieke mogelijkheden om meer donorlevers geschikt te maken voor transplantatie.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT G. SARI

'Innate immune responses in hepatitis E virus infections: awaken the force within'



Promotiedatum: 22 maart 2022

Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotor:

Prof. dr. R.A. de Man

Copromotor:

Dr. A. Boonstra

Dr. T. Vanwollegem

Hepatitis E virus (HEV) infections are the major cause of acute hepatitis worldwide with more than 3 million symptomatic cases and around 60000 fatalities. Whilst HEV infections can cause both acute and chronic infec-

tions, acute HEV cases are largely connected to outbreaks in developing countries which vary in size, but sporadically are recognized in western countries. Differently, chronic HEV infections are common in developed countries, and affect patients with an immunocompromised status, such as patients who received a solid organ transplant, or human immunodeficiency virus infection. The limitations of the model systems, the molecular biology

Lees verder op pagina 22.

Vervolg van pagina 21.

of HEV being incompletely undeciphered and the unavailability of specific antiviral compounds hamper the fight to control HEV.

In the PART I of this thesis, our studies focused on two main subjects: 1) We examined the experimental factors associated with HEV infection and PHH engraftment in 2 xenograft systems TK-NOG and uPA-NOG; and then 2) We examined the suitability of these liver humanized models as a model

for lipoprotein studies and studies on atherosclerotic plaque formation.

In the PART II of this thesis, we studied: 1) Compartmentalization of HEV in chronic HEV gt3 patients and additionally the spontaneous genomic alterations of HEV after in vitro or in vivo propagation. 2) The functions of open reading frame (ORF) 3 protein in HEV spread, replication and release in in vitro and in vivo systems. 3) The potential of pegylated (peg) IFN λ as a new treatment candidate against chronic gt3 HEV infections.

Overall, we showed that human liver chimeric mice have an undeniable role in increasing our understanding of human viruses and diseases. As scientists, we all should strive for excellence; a good design, an adequate model and all the necessary controls to obtain repeatable and universal results. Our study expanded the knowledge on HEV biology, and anti-HEV treatment strategies and further studies are required to test whether obtained data can be translated into clinical studies.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT J. YANG

'The metabolic and developmental role of FXR in adipose tissue and proximal small intestine'

Promotiedatum: 2 maart 2022

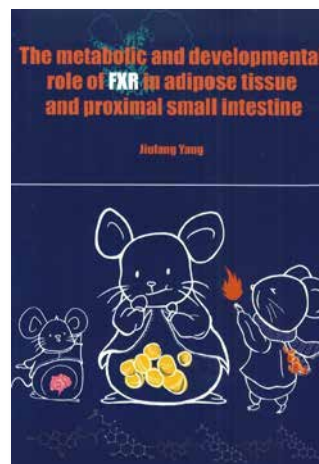
Universitair Medisch Centrum Groningen

Promotor: Prof. dr. F. Kuipers

Copromotor: Dr. T. van Zutphen

Bile acids act not only as natural detergents to facilitate fat absorption but also as signalling molecules, regulating different metabolic processes such as glucose, lipid and energy metabolism. Many effects of bile acids mediated by farnesoid X receptor (FXR), a transcription factor that is specifically activated by bile acids and derivatives thereof. FXR is highly expressed in liver and intestine, and several FXR agonists have been developed and tested in clinical trials for the treatment of bile acid-related liver disorders. FXR is also lowly expressed in other organs and tissues

such as adipose tissues. However, the role of FXR in adipose tissues and how FXR regulates the cross-talk between liver and adipose tissues remains unclear.



In this thesis, we investigated the role of FXR in white and brown adipose tissues by using adipose specific FXR $^{-/-}$ or overexpression mice. We found that deletion of FXR in adipocytes does not affect glucose metabolism while overexpression of FXR in adipose tissues has adverse metabolic consequences such as limited lipid storage capacity, ectopic lipid accumulation in liver, whole-body insulin resistance and whitened brown fat. The function of brown adipose tissue is also partially impaired. It suggests that treatment with FXR agonists might trigger fat-specific actions and current chronic use of FXR agonists for the treatment of liver and metabolic diseases deserve careful evaluation of their effects in adipose tissues.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT M. BIEWENGA

'Prediction of outcome in Autoimmune Hepatitis and Variant Syndromes'

Promotiedatum: 17 mei 2022

Academiegebouw Universiteit Leiden

Promotor: Prof. dr. B. van Hoek

Copromotor: Dr. L.A. Trouw

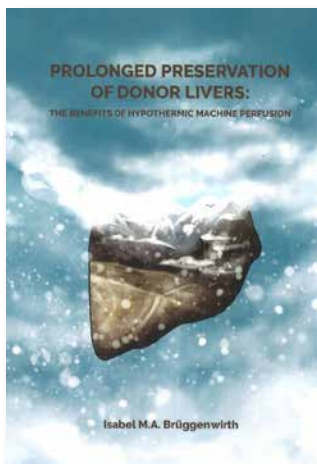
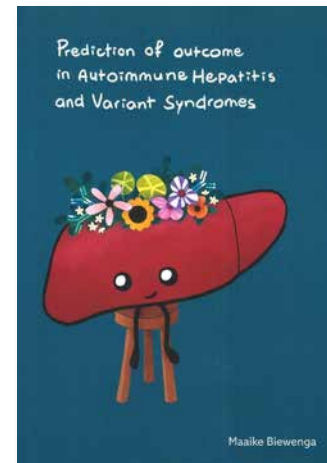
De prognose van patiënten met autoimmuun hepatitis die behandeld worden met immuunsuppressie is over het algemeen goed. Echter de kennis rondom risicofactoren geassocieerd met lange termijns overleving is

beperkt. Betere kennis van risicofactoren kan op de lange termijn leiden tot behandeling op maat. Zo kan ziekteprogressie voorkomen worden bij patiënten die nu onderbehandeld worden en bijwerkingen voorkomen worden voor patiënten die nu overbehandeld worden. Bij diagnose blijken de leeftijd, etniciteit, aanwezigheid van cirrose en de hoogte van het ALAT de belangrijkste voorspellers te zijn voor lange

termijns overleving. Tijdens behandeling blijkt therapieresponse, gedefinieerd als de hoogte van het ALAT, een belangrijke toegevoegde voorspeller te zijn. De hoogte van het IgG na 1 jaar was niet gerelateerd met overleving. Voor patiënten die presenteren met acuut of acuut op chronisch leverfalen, is de verbetering van leverfunctie in de eerste 2 weken van de behandeling de belangrijkste voorspeller. In patiënten

met variantsyndromen blijkt dat meer patiënten met een combinatie van ursodeoxycholzuur en immuunsuppressie behandeld worden dan de huidige richtlijnen noodzakelijk achten. De uitkomsten zijn echter vergelijkbaar. Naast kennis over risicofactoren, zijn nieuwe behandelopties hard nodig voor patiënten met bijwerkingen of onvoldoende response op de huidige behandeling. Tot onze verbazing bleek complement vrijwel geen rol te spelen in de pathofysiologie van deze autoimmuun ziekte, suggererend dat remming

van complement geen nieuwe behandeloptie zou zijn. De B-cel cytokines BAFF en IL-21 waren verhoogd in subgroepen van autoimmuun hepatitis patiënten met verschillende presentatie en therapieresponse. Inmiddels loopt een clinical trial naar BAFF inhibitie in AIH patiënten, mogelijk is dit een goede optie voor patiënten met verhoogd BAFF. Lage dosering van IL-2, een antagonist van IL-21, zou in de patiënten met een verhoogd IL-21 een toekomstige optie kunnen zijn.



Promotiedatum: 16 mei 2022

Rijksuniversiteit Groningen

Promotors: Prof. dr. R.J. Porte,
Prof. dr. J.A. Lisman

Copromotors: Dr. V.E. de Meijer,
Dr. P.N. Martins

Levertransplantatie is de enige effectieve behandeling voor eindstadium leverfalen. Één van de grootste uitdagingen binnen de levertransplantatie is de beperkte tijd (circa 8 uur) die een donorlever kan overleven buiten het lichaam. Het doel van dit

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT I.M.A. BRÜGGEWIRTH

‘The benefits of hypothermic machine perfusion’

proefschrift was om te onderzoeken of koude geoxygeneerde machine perfusie (hypothermic oxygenated machine perfusion, HOPE) gebruikt kan worden om levers langer buiten het lichaam te kunnen bewaren dan de traditionele methode van bewaren op ijs.

In dit proefschrift hebben we stapsgewijs laten zien dat HOPE een veelbelovende methode is om de bewaartijd van donorlevers buiten het lichaam te verlengen. Verlengde HOPE werd eerst onderzocht in een diermodel, waar varkenslevers succesvol konden worden bewaard tot wel 24 uur. Vervolgens bevestigen we in een retrospectieve cohort studie dat het verlengen van de bewaartijd middels HOPE niet tot meer complicaties na levertransplantatie leidt. Na de veelbelovende resultaten van voorgaande studies, werd een prospectieve klinische trial geïnitieerd om de veiligheid en haalbaarheid van verlengde HOPE voor levertransplantatie te onderzoeken. In deze trial

worden alle donorlevers die 's avonds of 's nachts het UMCG binnenkomen middels verlengde HOPE bewaard tot de volgende ochtend. Op deze manier kan het transplantatieteam uitgerust overdag aan de transplantatie beginnen. Naar verwachting zijn eind dit jaar de inclusies afgerond en zullen begin volgend jaar de resultaten worden gedeeld.

Concluderend, de studies in dit proefschrift laten zien dat HOPE een veelbelovende methode is om de bewaartijd van donorlevers te verlengen. Waar met verlengd bewaren van donorlevers volgens de traditionele methode op ijs het risico op postoperatieve complicaties toeneemt, zijn de resultaten na verlengd bewaren met HOPE uitstekend. De mogelijkheid om donorlevers langer buiten het lichaam te bewaren biedt voordelen voor de vaak complexe logistiek en tijdsdruk rondom de allocatie en transplantatie van een donorlever.

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.