

LEVER



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 46 NR. 3
AUGUSTUS 2022



In de schijnwerpers: Robert Porte
**Volg in je professionele leven vooral
je gevoel**

NVH 45 jaar **3** Vooruitblik DDD **4** DLW update **4** Call for abstracts DLR **6**
In de schijnwerpers **6** Casus **10** De promovendus **16** Studies (I) **17**
Historisch perspectief **19** studies (II) **21** Van eigen bodem **21**

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

● **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

● **21 - 23 SEPTEMBER 2022**

14th International Meeting on Therapy
in Liver Diseases
www.barcelonalivermeeting.com

● **27 - 30 SEPTEMBER 2022**

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

● **4 OKTOBER 2022**

Cursus 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

● **4 - 8 NOVEMBER 2022**

AASLD, The Liver Meeting Washington
Inlichtingen www.aasld.org/the-liver-meeting

● **12 - 14 DECEMBER 2022**

WGO: World Congress of Gastro-
enterology
Locatie: DICEC, Dubai

● **21 - 22 DECEMBER 2022**

12th World Gastroenterology & Hepato-
logy Conference
Locatie: Dubai, UAE & online

● **2 - 3 FEBRUARI 2023**

Dutch Liver Retreat NVH
Inlichtingen: secretariaat@nvh.nl
Tel: 023 - 551 3016

● **22 - 23 MAART 2023**

Digestive Disease Days Voorjaar
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

● **20 - 23 JUNI 2023**

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

● **21 - 25 JUNI 2023**

EASL Congress Wenen
www.easl.eu/event/easl-congress-2023/

● **26 - 29 SEPTEMBER 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

Lidmaatschap:

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

Omslagfoto: Prof. dr. R.J. Porte

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 is een bloedhete zomer, de natuur ziet er inmiddels goudgeel geblakerd uit. Het ijs op Nova Zembla is hoorbaar aan het smelten, de permafrost ontdooit. De boeren zijn witheet van woede, de bermen staan in brand. In Oekraïne laaien de verhitte gevechten telkens weer op. Om maar eens iets te noemen. Het is dan heel verfrissend om een boek als 'Het is maar werk' te lezen van collega-arts Hans Rode. Een echt 'anti-afbrandboek voor

artsen'. Ik zou wensen dat er iets soortgelijks zou bestaan voor politiek en klimaat. Voor de noodzakelijke afkoeling. De redactie wenst u nog een prettig restantje zomer toe. Als u de LEVER uit heeft kunt u het blad als handwaaier gebruiken.

Bert Baak,
Hoofdredacteur LEVER

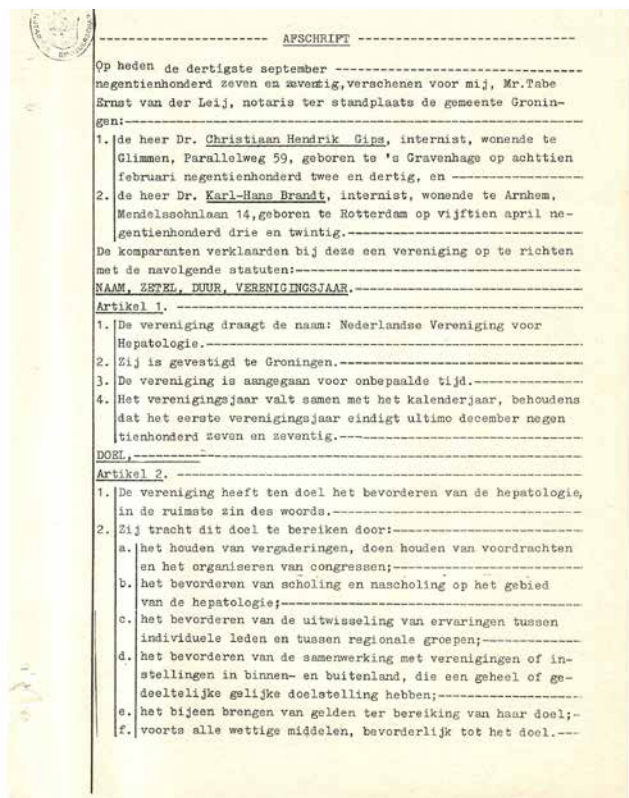
VAN DE VOORZITTER

NVH 45 jaar

De NVH bloeit als nooit tevoren en behaalt dit jaar een mijlpaal. Op 30 september is het 45 jaar geleden dat Chris Gips en Karl-Hans Brandt de NVH oprichten. Een mooi moment om hierbij stil te staan en terug te blikken. De reden van ons bestaan als vereniging is dat wij een platform bieden voor onze in de lever geïnteresseerde leden. Elkaar ontmoeten, ideeën uitwisselen en mogelijkheden tot samenwerkingen onderzoeken, dat is waar de NVH voor staat. We hebben, zoals elke wetenschappelijke vereniging, twee lastige jaren achter de rug. Natuurlijk hebben we de mogelijkheid van virtuele bijeenkomsten benut, maar niets is mooier om elkaar, live, te ontmoeten. Met de DLW in het vooruitzicht, in september van dit jaar, wordt dit weer mogelijk. Natuurlijk willen we ook in 2022 aandacht besteden aan ons jubileum. We zullen u op de hoogte houden in welke vorm dit gaat geschieden. Wij willen graag het succes van 45 jaar Nederlands leveronderzoek delen met jullie, leden van de NVH.

Joost PH Drenth

45 JAAR NVH



De ledenvergadering van de NVH vindt plaats in aansluiting aan de NVH abstractsessie op donderdag 16 september om 13.15 uur in de Baroniezaal. De stukken voor de ledenvergadering worden u in september toegezonden.

Vooruitblik DDD 14 en 15 september a.s.

Welkom terug in Veldhoven!



Na een lange periode van online congressen zal op woensdag 14 en donderdag 15 september a.s. in NH Conference Center Koningshof weer de DDD plaatsvinden.

Naast de in het najaar gebruikelijke abstractsessie - op donderdag 15 september a.s. om 12.15 uur - is er ruim

aandacht voor de lever in een tweetal programma onderdelen die u op de pagina hiernaast aantreft.

In de middenpagina's van deze LEVER treft u het volledige programma overzicht aan van beide dagen. Het programma inclusief alle abstracts kunt u bekijken via

www.mdl-congressen.nl

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

Het volledige programma van de DLW kunt u downloaden via www.hepatologie.org

De inschrijving voor de Dutch Liver Week 2022 in september a.s. is in volle gang. Locatie is ook dit jaar Double Tree by Hilton in Amsterdam. De echocursus was vanwege het kleinschalige karakter al snel volgeboekt. Indien u op de wachtlijst wilt, dan kunt u dit doorgeven via secretariaat@nvh.nl.

De driedaagse cursus van woensdag t/m vrijdag is na het succes van 2021 ook dit jaar weer online te volgen, de sessies kunnen nadien (ongeaccrediteerd) nog eens worden bekeken.

Bij online deelname kunt u ook per dag inschrijven.

Nieuw dit jaar is een sessie waarbij door de deelnemers tevoren een casus kan worden ingezonden die door de expert op het betreffende vakgebied wordt beantwoord. Met name deelnemende aios roepen we op aan deze sessie een bijdrage te leveren. Zij ontvangen na registratie bericht hierover met alle details vanuit het congressecretariaat.

Mede namens de organisatiecommissie, *Dr. M.M.J. Guichelaar, Dr. A.J.P. van der Meer, Prof. dr. J.N.M. Schouten, Dr. R.B. Takkenberg, voorzitter DLW 2022*



Symposium rond Niet-alcoholische leververvetting

In samenwerking met de MLDS vindt op donderdag 15 september een symposium plaats over de meest recente ontwikkelingen op het gebied van NAFLD/NASH. Hoewel er een levendige discussie bestaat of NAFLD geen MAFLD zou moeten heten, zal Stijn Meijnikman laten zien dat de ontkenning in NAFLD inderdaad niet terecht is. Vooralsnog is het aanpassen van de leefstijl niet de makkelijkste, maar wel de beste behandeling van NAFLD/NASH. Milena Schönke licht toe of meer lichaamsbeweging inderdaad een

goede behandeling kan zijn, maar vooral wat hiervoor dan het beste moment van de dag is. Dat fibrose bij NAFLD/NASH de beste voorspeller is voor morbiditeit en mortaliteit is bekend, maar wat in de klinische praktijk echter de beste manier van opsporen is, is minder goed uitgekristalliseerd. Lars Verschuren zal met behulp van de resultaten van een prachtig voorbeeld van nationaal translationeel onderzoek toelichten wat hier de mogelijkheden van kunnen zijn. Het volledige programma met de tijden treft u hieronder aan.

WOENSDAG 14 SEPTEMBER 2022

Symposium	NVH/ NVGE	Auditorium
<i>Voorzitter:</i>	<i>C. Buis en aios</i>	
Thema:	Nieuwe en aangepaste indicaties voor levertransplantatie in Nederland	
16.15	HCC richtsnoer Dr. M.J. Coenraad, MDL-arts, Leids Universitair Medisch Centrum	
	Neuro-endocriene tumoren Dr. C.M. den Hoed, MDL-arts, Erasmus MC, Rotterdam	
	Colorectaal carcinoom metastasen Dr. M.E. Tushuizen, MDL-arts, Leids Universitair Medisch Centrum	
17.30	Einde programma.	

DONDERDAG 15 SEPTEMBER 2022

Niet-alcoholische leververvetting (NAFLD)	Parkzaal
<i>Voorzitter:</i>	<i>M.M.J. Guichelaar en M.E. Tushuizen</i>
11.15	Is NAFLD wel N-AFLD? S. Meijnikman, PhD student Amsterdam UMC thans aios MDL, Leids Universitair Medisch Centrum
	The clock ticks: morning or evening training for NAFLD? M. Schönke, postdoctoral fellow, Leids Universitair Medisch Centrum
	Fibrose voorspeller in NAFLD/NASH L. Verschuren, Sr. Scientist Applied Systems Biology, TNO
12.15	Einde van deze sessie Dr. M.E. Tushuizen, MDL-arts, Leids Universitair Medisch Centrum
17.30	Einde programma.

dutch liver retreat

Call for abstract DLR 2-3 februari 2023

We zijn zeer blij om de volgende Dutch Liver Retreat (DLR) aan te mogen kondigen. DLR 2023 zal worden gehouden op 2-3 februari! Informatie over de locatie volgt.

Als keynote speaker hebben we: Prof. Frédéric Lemaire (de Duve Instituut, Universiteit van Leuven, België). De titel van zijn lezing is: Study of liver development: past, present, and impact on understanding disease. Frédéric

probeert te begrijpen welke processen betrokken zijn bij de ontwikkeling van de lever om vervolgens te achterhalen hoe deze processen betrokken zijn bij verschillende leverziekten, zoals biliaire cholangitis en leverkanker.

Wij nodigen u uit om een abstract in te dienen en daarbij aan te geven of u een volledige presentatie of een poster-presentatie wilt geven (link website: <https://www.hepatologie.org/meetings-congressen/dutch-liver-retreat/>).

De deadline voor het indienen van abstracts is 11 november 2022. Er zullen weer prijzen zijn voor de beste presentaties, en we hebben een leuk sociaal event op het programma.

We hopen weer zoveel mogelijk jonge enthousiaste leveronderzoekers te mogen ontvangen.

Met vriendelijke groeten,
Cristy Verzijl, Floris Roos, Sabine Baumgartner, Bart van de Sluis

in de schijnwerpers

Door **Bart van de Sluis**

Robert Porte

Robert Porte (1962) is sinds 1998 als chirurg werkzaam bij het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). In 2007 werd hij benoemd tot hoogleraar hepato-pancreato-biliaire (HPB) chirurgie en levertransplantatie.

Hij is gespecialiseerd in lever-, galweg- en alvleesklierchirurgie. Robert Porte is hoofd van het Groningse levertransplantatieprogramma en (HPB) chirurgie in het UMCG. Daarnaast is hij voorzitter van het UMC Groningen Transplant Center. De redactie van LEVER sprak met hem.

Kan je iets kortst vertellen over je loopbaan (carrière) en waarom chirurgie en transplantaties?

In ben geboren in 1962 in Schiedam en opgegroeid in Hellevoetsluis. Na mijn middelbare school heb ik Geneeskunde gestudeerd aan de Erasmus Universiteit in Rotterdam. Ik ben ook aan de Erasmus Universiteit gepromoveerd. De titel van mijn proefschrift (1989) luidde: "Hemostatic Disorders in Orthotopic and Auxiliary Liver Transplantation". Mijn promotieonderzoek deed ik naast de studie Geneeskunde en vanuit die tijd stamt ook mijn belangstelling voor de leverchirurgie. Overigens wist ik als kind al dat ik chirurg wilde worden (geen idee waar dat vandaan kwam) en om die reden ben ik ook geneeskunde gaan studeren, maar de belangstelling voor de hepato-pancreato-biliaire (HPB) en transplantatiechirurgie is pas tijdens mijn studie en promotieonderzoek in Rotterdam ontstaan. Mijn grote rolmodel was Prof. Onno Terpstra, die

samen met Prof. Solko Schalm het auxiliaire levertransplantatieprogramma in Rotterdam is gestart en later mijn opleider is geworden in Leiden. Daarnaast heb ik de eer gehad om als student in 1988 onder Prof. Thomas Starzl te kunnen werken tijdens een research fellowship in Pittsburgh, in de V.S. Starzl heeft de eerste levertransplantatie uitgevoerd en was voor mij een groot voorbeeld. Achteraf gezien had ik geen betere subspecialisatie binnen de Chirurgie kunnen kiezen want de rechter bovenbuik is anatomisch gezien een zeer uitdagend deel van het menselijk lichaam en de operatietechnieken voor dat deel van de buik zijn nog volop in ontwikkeling.

Na mijn studie Geneeskunde moest ik in militaire dienst. Na een opleiding tot medisch officier kwam ik als militair arts te werken op afdeling Chirurgie van het St. Jozef ziekenhuis in Veldhoven (tegenwoordig het Maxima Medisch



Centrum). Na mijn diensttijd ben ik gestart met de opleiding tot chirurg in het Westeinde Ziekenhuis in Den Haag en het Leids Universitair Medisch Centrum in Leiden. Aansluitend heb ik een vervolgopleiding (fellowship) tot transplantatiechirurg gevolgd aan Duke University Medical Center in Durham, NC, in de V.S. Na mijn terugkeer uit de V.S. ben ik in 1998 als HPB en transplantatiechirurg in Groningen gaan werken. Naast de klinische praktijk ben ik actief met wetenschappelijk onderzoek en een aantal bestuurlijke taken. Zo ben ik een aantal jaren secretaris geweest van de European Liver and Intestine Transplantation Association (ELITA), bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH) en voorzitter van de Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV).

Als je terugkijkt is er iets waar je zeer trots op bent?

Ik ben trots op het Groningse HPB team

en het levertransplantatieprogramma. De HPB chirurgie in het UMCG is nauw verweven met de levertransplantatiechirurgie, wat de kwaliteit van zorg ten goede komt. Als team beheersen wij alle operatietechnieken die gebruikt kunnen worden voor patiënten met benigne of maligne aandoeningen van lever, alvleesklier of galwegen. We zijn het enige centrum in Nederland wat HPB operaties en levertransplantaties uitvoert bij kinderen. Ons team heeft aan de wieg gestaan van een aantal belangrijke innovaties, zoals minimaal invasieve leverchirurgie, levende donor levertransplantaties en prehabilitatie voorafgaand aan grote HPB operaties. Sinds ik hoofd ben geworden in 2007 is het aantal stafleden en het aantal operaties wat jaarlijks wordt uitgevoerd verdubbeld. Grote veranderingen in de afgelopen decennia zijn geweest de start van het levende donor levertransplantatieprogramma (aanvankelijk alleen voor kinderen, maar nu ook voor

volwassenen) en de introductie van machinale preservatietechnieken van donorlevers. Maar ook bij patiënten met een kwaadaardige aandoening in de lever, galwegen of alvleesklier zijn we steeds geavanceerdere operaties gaan doen en vormen we hét quaternaire verwijscentrum voor Noordoost Nederland. Al met al zijn we een van de grootste en meest ervaren HPB units in Nederland en kwalitatief gezien kunnen we ons meten met toonaangevende centra in Europa en Noord-Amerika. Daar ben ik heel trots op.

Naast je klinische taak doe je ook onderzoek, kan je hier iets meer over vertellen?

Al jaren richt ik mij met het wetenschappelijk onderzoek op twee thema's: 1) bloedstolling en leverziekten/leverchirurgie en 2) verbetering van uitkomsten na levertransplantatie. Dat laatste hebben we onder andere kunnen bereiken door de ontwikkeling van machinale, geoxygeneerde preservatietechnieken van donorlevers. Door machinale leverperfusies kunnen we niet alleen levers beter beschermen tegen ischemie-reperfusieschade en de gevolgen daarvan na de transplantatie, maar we kunnen hierdoor ook meer en kwalitatief minder goede organen accepteren voor transplantatie.

De onderzoekslijn bloedstolling bij leverziekten en leverchirurgie leid ik samen met Prof. Ton Lisman van het Chirurgisch Onderzoekslaboratorium in het UMCG. Ton is chemicus en voltijds onderzoeker met een wereldfaam op het gebied van alles wat met bloedstolling en de lever te maken heeft. Hij is een top-onderzoeker en het is een genot om met hem te kunnen samenwerken. Mijn belangstelling voor dit onderwerp dateert nog uit de tijd van mijn eigen promotieonderzoek in het Erasmus MC.

De laatste jaren ben ik mij vooral gaan focussen op verbetering van donorlever

Lees verder op pagina 8.

preservatie middels machinale perfusies. Mijn belangrijkste drijfveer daarbij was de hoge incidentie van galwegcomplicaties (vooral intrahepatische galwegstricturen) die we zagen na transplantatie en wat een bron is voor veel morbiditeit bij de getransplanteerde patiënten. Onderzoek heeft aangetoond dat ischemie-reperfusieschade, maar ook galzout-toxiciteit, verantwoordelijk is voor galwegbeschadigingen die optreden tijdens het transplantatieproces. Aanvankelijk merk je daar niks van en aan de buitenkant van de lever zie je niks, maar gemiddeld 4-5 maanden na de transplantatie komen de patiënten terug met geelzucht, cholangitis en cholestatische leverafwijkingen. Bij beeldvormingen is dan een PSC-achtig beeld te zien van multiple intrahepatische galwegvernauwingen. We weten nu dat dit het gevolg is van verlittekening van de galwegen als reactie op schade opgelopen tijdens het donatietransplantatieproces. Recent hebben we in een grote multicenter studie kunnen aantonen dat we de incidentie van deze vervelende galwegstricturen na levertransplantatie fors kunnen verlagen met machinale geoxygeneerde perfusie

van de donorlever vóór de transplantatie. De resultaten van deze studie zijn recent gepubliceerd in de New England Journal of Medicine en hebben de verdere ontwikkeling van deze technologie een enorme boost gegeven.

Zijn er specifieke uitdagingen binnen je onderzoek?

Mijn grootste uitdaging is om naast een drukke klinische praktijk en mijn managementstaken (naast hoofd van de HPB chirurgie ben ik ook voorzitter van het UMC Groningen Transplantatiecentrum) voldoende tijd te vinden voor de onderzoeksgroep van promovendi en studenten. Dat is niet altijd even gemakkelijk omdat ik geen “protected research time” heb. De wetenschap moet altijd “tussen de soep en de aardappelen door”. Ik prijs mijzelf wat dat betreft gelukkig dat we gegroeid zijn tot zo’n grote groep HPB chirurgen, waardoor er meer flexibiliteit is ontstaan in de werkzaamheden. We vormen een geweldig team waarin we elkaar ruimte gunnen en geven voor het wetenschappelijk onderzoek en persoonlijke ontwikkeling. Niet iedereen heeft een sterke researchbelangstelling en dat

hoeft ook niet. Sommige collega’s focussen meer op onderwijs of zijn echte “kliniek-tijgers”. Zo vullen we elkaar aan en maken we elkaar sterker.

Waar denk je waar we staan over 10 jaar met levertransplantaties of waar hoop je op en is dit haalbaar?

Ik verwacht dat we door de opkomst van de machinale preservatie technieken minder ‘s nachts hoeven te transplanteren, wat beter is voor een duurzame inzet van het hele team, maar ook voor de patiënten. Ook zullen we meer transplantaties kunnen doen door deze technologische ontwikkeling. Sinds de introductie van machine perfusies in de klinische praktijk hebben we in het UMCG een 20% groei gezien in het aantal transplantaties van levers van postmortale donoren.

Desondanks zal er een tekort blijven aan donorlevers en daarom verwacht ik ook een toename in het aantal transplantaties met een stuk lever van een levende donor. Voor kinderlevertransplantaties wordt nu al in meer dan de helft van de gevallen gebruik gemaakt van een levende donor. Meestal is dit de vader of moeder, maar we zien in Nederland ook relatief veel altruïstische donoren. Dat zijn mensen die zich op eigen initiatief melden om anoniem een stuk van hun lever te doneren om iemand (die ze verder niet kennen) te helpen. Dat zijn voor mij stille helden en ik blijf dat heel bijzonder vinden.

Tenslotte verwacht ik dat we een verschuiving gaan zien in de indicaties voor levertransplantatie. Sommige leverziekten, zoals virale hepatitis, kunnen tegenwoordig medicamenteus behandeld worden waardoor transplantatie niet meer nodig is. Daar staat tegenover dat we geleidelijk een grotere rol zien voor levertransplantatie in de behandeling van maligniteiten. Van oudsher is het hepatocellulair carcinoom in geselecteerde gevallen een goede indicatie voor levertransplantatie, maar er is ook een indicatie ontstaan bij de behandeling van het

Curriculum Vitae – Robert Porte

Jan 2015 – heden	Voorzitter UMC Groningen Transplantatiecentrum
Mei 2009 – heden	Plaatsvervangend afdelingshoofd, afdeling Chirurgie, UMCG.
Sept. 2007 – heden	Hoofd Hepato-Pancreato-Biliaire (HPB) Chirurgie en Levertransplantatie, UMCG
Mei 2007 – heden	Hoogleraar Chirurgie, Rijksuniversiteit Groningen
Dec. 2003 - mei 2007	Universitair hoofddocent Chirurgie, Rijksuniversiteit Groningen
Juli 1998 – heden	Staflid Chirurgie, gespecialiseerd in HPB- en levertransplantatie-chirurgie, UMCG
Juli 1997 – juli 1998	Fellow Transplantatiechirurgie, Duke University Medical Center, Durham, NS, USA
Januari 1992 – juli 1997	Opleiding tot chirurg. Westeinde Ziekenhuis, Den Haag en Leids Universitair Medisch Centrum
Mei 1990 – januari 1992	Militaire dienst, werkzaam als eerste-luitenant arts
April 1990	Afronding studie geneeskunde (cum laude), Erasmus Universiteit, Rotterdam
Februari 1989	Afronding promotieonderzoek (PhD). Erasmus Universiteit, Rotterdam

perihilaire cholangiocarcinoom (Klatskin tumoren) en bij de behandeling van levermetastasen van coloncarcinoom of neuro-endocriene tumoren. Ik verwacht dat die verschuiving van benigne naar maligne indicaties de komende jaren nog wel zal doorzetten.

Heb je nog advies voor de lezer/je collega's?

Pfff, dat vind ik een lastige vraag... Ik ben namelijk iemand die vooral op gevoel leeft en niet te veel (vooruit) plant. Ik probeer me te focussen op zaken waar ik van kan genieten of door gefascineerd ben en volg daarbij een beetje m'n neus, zonder te veel na te denken. Voor mij heeft dat veel gebracht en vooral frustratie buiten de deur kunnen houden. Dus, misschien moet ik zeggen: Volg in je professionele leven vooral je gevoel en passie en sluit je af voor negatieve ruis. Dat laatste is er de afgelopen jaren helaas in toenemende mate door o.a. de sociale media en de tsunami aan e-mails waar we elkaar dagelijks mee spammen.

Daar komt bij dat we steeds minder vertrouwen in elkaar lijken te hebben. Er is in alle lagen van onze maatschappij een soort "gestold wantrouwen" ontstaan, waarbij hele groepen elkaar niet meer vertrouwen. Dat wantrouwen zie je bijvoorbeeld tussen burgers en politici, maar ook tussen bestuurders (o.a. zorg-

Wetenschappelijke publicaties:

Robert Porte heeft meer dan 400 wetenschappelijke artikelen geschreven. De vijf belangrijkste zijn:

1. Van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van den Berg AP, Cortes Cerisuelo M, Darwish Murad S, Erdmann JI, Gilbo N, de Haas RJ, Heaton N, van Hoek B, Huurman VAL, Jochmans I, van Leeuwen OB, de Meijer VE, Monbaliu D, Polak WG, Slangen JGG, Troisi RI, Vanlander A, de Jonge J, Porte RJ. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation - A Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2021; 384: 1391-1401.
2. van Leeuwen OB, de Vries Y, Fujiyoshi M, Nijsten MWN, Ubbink R, Pelgrim GJ, Werner MJM, Reyntjens KMEM, van den Berg AP, de Boer MT, de Kleine RHJ, Lisman T, de Meijer VE, Porte RJ. Transplantation of high-risk donor livers after ex situ resuscitation and assessment using combined hypo- and normothermic machine perfusion: A prospective clinical trial. *Ann Surg*. 2019; 270: 906-914.
3. Lisman T, Porte RJ. Mechanisms of platelet-mediated liver regeneration. *Blood*. 2016; 128: 625-629.
4. Op den Dries S, Westerkamp AC, Karimian N, Gouw AS, Bruinsma BG, Markmann JF, Lisman T, Yeh H, Uygun K, Martins PN, Porte RJ. Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures. *J Hepatol*. 2014; 60: 1172-1179.
5. Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, Groenland THN, Januszkiewicz A, Lindgren L, Palareti G, Hermans J, Terpstra OT. Aprotinin for reducing blood loss and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: A multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet* 2000; 355: 1303-1309

verzekeraar, politici) en zorgprofessionals, zoals verpleegkundigen en artsen. Als reactie daarop zie je een drang naar meer controle, wat bijdraagt aan de onnodige registratie- en administratielast in de gezondheidszorg. Geef elkaar en

vooral zorgprofessionals weer meer ruimte en vertrouwen, ze zullen meer tijd overhouden voor hetgeen waar ze toe opgeleid zijn en werkelijk voldoening uithalen: patiënten helpen!

DE EERSTE KEER

Deze rubriek wordt geschreven door aios; gegrepen uit de dagelijkse hepatologie praktijk, een bijzondere patiënt, een zeldzame diagnose of een opvallend ziektebeloop.

Hij was 32 jaar en zijn vader de eerste die mij een rouwkaart stuurde. Twee weken voordat ik de envelop met rand in mijn postvak trof had ik de trap naar de 6e etage beklommen om afscheid te nemen. Zijn bleke huid was nu fluorescerend groen en dat was zijn dorpsgenoten ook opgevallen. Toen hij een jaar geleden te horen had gekregen dat hij ongeneeslijk ziek was, had hij zijn leven

in de stad opgegeven en was bij zijn vader ingetrokken. Een mevrouw had aangebeld gewapend met een folder. Haar gezicht kwam bekend voor. Ze vertelde dat het nog niet te laat was. Als hij zich nu nog zou bekeren tot God, dan was er een plek in de hemel. Hij had de deur dichtgedaan. Als agnost benijd ik mensen die berusting vinden bij een straffende of liefhebbende God. Ik geloof in immunologie, DNA-schade, mismatch repair genen en chemotherapie, maar berusting dat 32-jarige mannen sterven levert me dat niet op.

Kirsten Boonstra, Amsterdam UMC

Een hollandse gele yogalerares

Een 46-jarige actieve yogalerares met een vrijwel blanco voorgeschiedenis kwam naar de spoedeisende hulp in verband met continue pijn rechtsboven in de buik en forse jeuk sinds enkele dagen. Daarbij was haar ontlasting opvallend ontkleurd. Zij had geen koorts. Sinds enkele maanden klaagde zij over progressieve vermoeidheid, wat zij eerder had gewijd aan een doorgemaakte COVID-19 infectie. Er werd een fors icterische, heldere vrouw gezien met een opvallend diffuus erythemateus huidbeeld waar een biopsie van werd genomen. Laboratoriumonderzoek toonde een hyperbilirubinemie van 216 $\mu\text{mol/L}$ met transaminasen boven de 1000 U/L, alkalisch fosfatase en γGT rond de 150 U/L, en behoudens een INR van 1.4 geen andere leversyntheseproblemen. Echografisch werd geen steenlijden, een normale portaal veneuze flow, maar wel een spoor ascites en splenomegalie (14cm) gezien.

Ruim een half jaar voor presentatie op de SEH had patiënte via de huisarts terbinafine gekregen, een behandeling van vier maanden voor schimmelnagels. Na afronden van de therapie kwam patiënte terug met jeuk en diffuus rode plekjes op de huid, waarbij er pragmatisch werd gestart met prednisolon en levocetirizine met snel goed effect. Destijds is er geen bloedonderzoek gedaan en zag patiënte niet geel. Behoudens bovenstaande medicatie gebruikte patiënte niets. Wat betreft intoxicaties dronk zij nu geen alcohol meer, maar tot vier jaar geleden nog veel in het weekend met daarbij af en toe cocaïne. Zij heeft nooit intraveneus drugs gebruikt en geen noemenswaardige supplementen of kruiden. Familie-anamnese en reisanamnese waren niet bijdragend.

Aanvullende diagnostiek toonde negatieve virale serologie en geen aanwijzingen voor een stapelingsziekte. IgG was wel verhoogd (17 g/L), terwijl IgA en IgM normaal waren. Aanvullend serologisch onderzoek liet een negatieve ANA, maar positieve AMA-M2 zien. De combinatie AMA-M2 en verhoogd IgG wekte de suggestie voor een variant syndroom AIH-PBC. Antistoffen passend bij AIH (ANA, ASMA, SLA, LKM) waren echter negatief en het alkalisch fosfatase en γGT waren slechts mild

verhoogd. Na afname van een leverbiopsie werd vanwege de forse klachten, de duidelijke hyperbilirubinemie (inmiddels opgelopen tot 600 $\mu\text{mol/L}$), de sterk verhoogde transaminasen en de spontaan verlengde stolling (INR 1.5) gestart met prednisolon. De jeukklachten verbeterden binnen enkele dagen. PA van het huidbiopsie toonde slechts een gering perivascuair infiltraat met enkele neutrofiële granulocyten, passend bij vroege fase urticaria. Er was met name geen eosinofilie of aanwijzingen voor vasculitis.

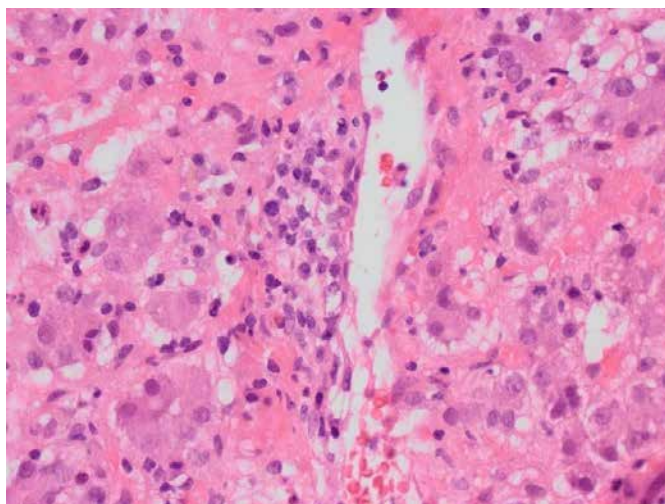
Het leverbiopsie toonde enige mate van interfase hepatitis, passend bij auto-immuun hepatitis. Echter ontbraken lymfocyttaire infiltraten of langer bestaande fibrose. Wat betreft galgang-

betrokkenheid was er enige mate van portale ontsteking zichtbaar zonder dicht infiltraat, derhalve niet passend bij PBC. Er was wel duidelijk sprake van een vooral perivenulaire schadepatroon (zone III, zie figuur 1) passend bij toxische leverschade door terbinafine.

Kunnen we dan op basis van het biopsie de positieve AMA-M2 helemaal naast ons neerleggen? De inmiddels evidente verbetering van de serum transaminasen na starten van prednisolon maakt de diagnose PBC ook veel minder waarschijnlijk.

Verdieping

AMA-M2 als zogenaamd “innocent bystander”, bestaat dat? Een toonaangevende groep uit de Verenigde Staten



Perivenulaire distributie (zone III)

toetste in 2007 de hypothese dat AMA ook positief kan zijn in het geval van oxidatieve stress.¹ In een prospectieve studie waarbij 69 patiënten met acuut leverfalen werden geïncubeerd had maar liefst 41 % een positieve AMA. In de follow-up zagen ze de AMA verdwijnen en bleef slechts één patiënt AMA-positief na 24 maanden. Een recente studie uit München bevestigde deze bevindingen.² Deze groep includeerde 143 patiënten met toxisch/medicamenteus acuut leverfalen, waarvan 10% AMA positief bleek. Deze groep had significant hogere aminotransferasen, bilirubine en verlengde stolling en scoorde daarmee hoger in de “Hy’s Law criteria” dan de AMA-negatieve groep. Daarnaast hadden significant meer

AMA-positieve patiënten een verhoogd bilirubine. Ook in de follow-up leek deze groep een slechtere uitkomst te hebben met meer kans op een chronisch of fataal beloop (OR 1.46; 95% confidence interval 0.36–5.9).

Beschouwing

In conclusie is hier sprake van een “auto-immune-like” toxisch medicamenteuze hepatitis bij terbinafine. De incidentie van hepatotoxiciteit bij dit middel is niet geheel duidelijk, omdat veel mensen de therapie staken bij aanvang van klachten zonder verdere diagnostiek. In de literatuur wordt het in 1 : 50.000 – 120.000 therapieën beschreven. Vaak ervaren patiënten binnen de eerste zes weken klachten

van geelzucht met daarbij gemengde leverenzymafwijkingen. Na staken van de therapie verdwijnen de klachten binnen 3 tot 6 maanden. Echter indien de therapie gecontinueerd wordt bestaat de kans op een fulminant beloop met uiteindelijk leverfalen. Mogelijk was het diffuse huidbeeld waarmee patiënte zich bij de huisarts presenteerde na drie maanden therapie een uiting van toxiciteit. Er is destijds helaas geen oriënterend bloedonderzoek verricht, maar direct voor een week met prednisolon behandeld.

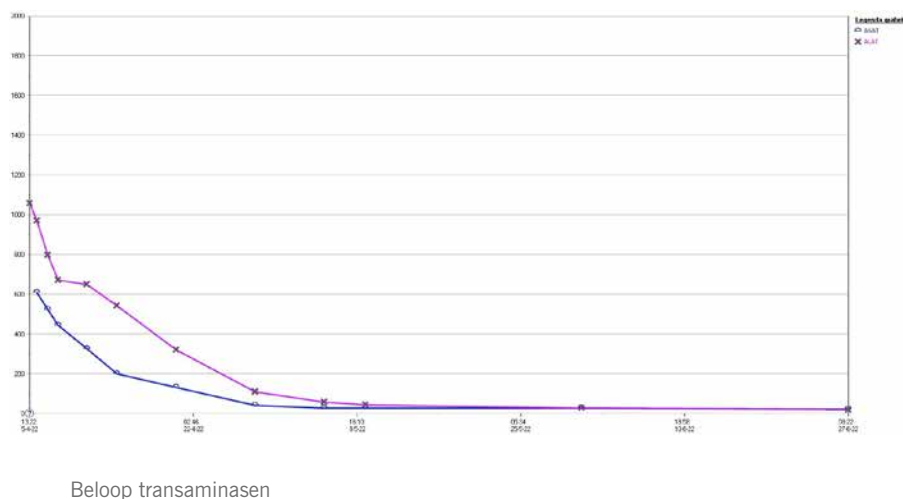
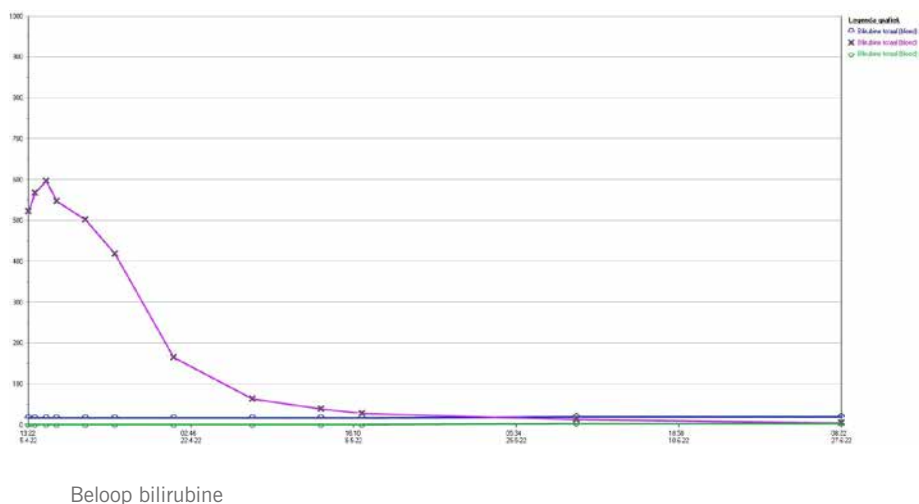
Wij hopen met bovenstaande casus duidelijk te maken dat (i) het leverbiopt in ons geval cruciaal was voor het stellen van de juiste diagnose van een “auto-immune-like” toxisch medicamenteuze hepatitis en dat (ii) AMA niet pathognomonisch is voor PBC en “vals-positief” kan zijn bij ernstige acute leverschade. Onze yogalerares is na zes weken behandeling met prednisolon klinisch en biochemisch volledig hersteld, heeft vol vreugde en geluk de spreekkamer verlaten en geeft weer regelmatig les. Over zes maanden zien we haar nog één keer voor controle terug.

Referenties

1. Leung PS, et al. Antimitochondrial antibodies in acute liver failure: implications for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:1436-42.
2. Weber S, et al. Antimitochondrial Rather than Antinuclear Antibodies Correlate with Severe Drug-Induced Liver Injury. *Dig Dis* 2021;39:275-282.

Auteurs:

Dr. L.G.J. Leijssen (1), Prof. Dr. J. Verheij (2) en Prof. Dr. U.H.W. Beuers (1)
 (1) Afdeling Maag-Darm-Leverziekten, Amsterdam UMC.
 (2) Afdeling Klinisch Pathologie Amsterdam UMC.



Verkorte MRI protocollen voor HCC-surveillance: een nieuwe standaard?

Hepatocellulair carcinoom (HCC) is de meest voorkomende vorm van primaire leverkanker. Voor patiënten met chronische virale hepatitis en/of levercirrose is HCC een gevreesde complicatie. Gezien de slechte prognose, is het van uiterst belang om HCC in een vroeg stadium te ontdekken. Hiervoor worden hoog-risico patiënten iedere zes maanden uitgenodigd voor een echo onderzoek van de lever^{1,2}. Het doel van deze imaging surveillance is het ontdekken van vroege, (kleine) HCC's. Deze kleine laesies kunnen veelal adequaat behandeld worden met bijvoorbeeld percutane ablatie technieken, om zo de overleving van de patiënt te verbeteren. Echo heeft echter haar beperkingen wanneer er sprake is van onderliggende lever parenchym lijden, zoals steato-hepatitis en cirrose, wat de echo penetratie verhindert. Een recente meta-analyse laat zien dat de sensitiviteit van echo voor het ontdekken van vroege HCC slechts 47% is³. Een ander onderzoek rapporteerde zelfs een lagere sensitiviteit van 27,9%⁴. Een analyse van eigen retrospectieve data bevestigde deze bevindingen.

Onderzoek naar betere surveillance technieken is volop gaande. Een veelbelovend alternatief zijn de verkorte MRI (abbreviated MRI: aMRI) protocollen. Dit zijn afgeleide protocollen van het klinische HCC diagnostiek protocol. In grote lijnen kan aMRI protocol worden onderverdeeld in aMRI met en zonder gebruik van intraveneus MRI contrast middel. Twee recente studies hebben aangetoond dat beide aMRI modellen een vergelijkbare diagnostische accuratesse hebben^{5,6}. Een onderzoek van ons eigen cohort van surveillance patiënten liet zien dat een aMRI protocol zonder i.v. contrast, bestaande uit DWI, T2W (fat-suppressie) en T1W in- en uit fase een waardevolle surveillance techniek kan zijn voor de detectie van vroege HCC. Ons aMRI protocol heeft een scantijd van minder dan 15 minuten. In een gesimuleerde studie met 240 patiënten had dit protocol een sensitiviteit range van 80-97% en een specificiteit range van 72-91% voor detectie van vroeg HCC, beoordeeld door drie verschillende radiologen.

Voor validatie van aMRI in de praktijk is een projectvoorstel goedgekeurd voor financiering door KWF. Dit betreft een prospectieve multicenter studie waarbij echo, momenteel huidige standaard, zal worden vergeleken met aMRI. Naast diagnostische accuratesse, zal er ook gekeken worden naar consistentie van aMRI beeldkwaliteit, inter-observer agree-

ment van aMRI bevindingen en patiëntenervaring. Belangrijk is ook de kosten effectiviteitsanalyse van aMRI.

De studieduur is 4 jaar met een toegekend budget van € 600.000. De deelnemende centra van dit project zijn: Erasmus MC; Amsterdam UMC; Maastricht Ziekenhuis; St. Franciscus Gasthuis & Vlietland; Albert Schweitzer Ziekenhuis Dordrecht en Medisch Spectrum Twente. Aan dit project zijn werken de volgende organisaties mee: Nederlandse Leverpatiënten Vereniging; Nederlandse Vereniging voor Hepatologie; Nederlandse Vereniging voor Radiologie en de Dutch Hepatocellular & Cholangiocarcinoma Group.

Referenties:

- 1 Marrero, J. A. *et al.* Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **68**, 723-750 (2018).
- 2 Liver, E. A. F. T. S. O. T. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* **69**, 182-236 (2018).
- 3 Tzartzeva, K. *et al.* Surveillance Imaging and Alpha Feto-protein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* **154**, 1706-1718 e1701 (2018).
- 4 Park, H. J. *et al.* Non-enhanced magnetic resonance imaging as a surveillance tool for hepatocellular carcinoma: Comparison with ultrasound. *J Hepatol* **72**, 718-724 (2020).
- 5 Chan, M. V. *et al.* Noncontrast MRI for Hepatocellular Carcinoma Detection: A Systematic Review and Meta-analysis - A Potential Surveillance Tool? *Clin Gastroenterol Hepatol* **20**, 44-56 e42 (2022).
- 6 Gupta, P. *et al.* Abbreviated MRI for hepatocellular carcinoma screening: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* **75**, 108-119 (2021).

Céline van de Braak¹, Dr. Roy. S. Dwarkasing¹,
Prof. dr. Rob A. de Man²

¹ Afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

² Afdeling Hepatologie, Erasmus MC, Rotterdam



EASL International Liver Congress 2022

Best Poster Presentation Award

Van 22 tot en met 26 juni werd de 2022 editie van het International Liver Congress (ILC 2022) door de European Association for the Study of the Liver (EASL) georganiseerd in ExCeL London, UK. Zo'n 7000 hepatologen en wetenschappers met een bijzondere interesse in de lever kwamen na twee digitale edities weer fysiek bijeen om de huidige ontwikkelingen binnen het vakgebied te bespreken. Daarbij waren er onder andere voor de poster presentaties prijzen te behalen. Zo werd er per EASL-track de Best Poster Presentation Award uitgereikt. Voor de EASL-track Immune-mediated and cholestatic liver diseases werd deze toegekend aan David Trampert, arts-onderzoeker aan het Tytgat Instituut en de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van Amsterdam UMC. De titel van zijn poster was "The IgG4-related cholangitis autoantigen laminin 511-E8 stabilizes the biliary bicarbonate umbrella in human cholangiocytes". Een hele mond vol die titel..., maar in het kort is de focus van het onderzoeksproject om de pathogenese van IgG4-gerelateerde cholangitis op cellulair en moleculair niveau beter te begrijpen. Inzicht in het onderliggende ziektemechanisme kan als fundering dienen voor toekomstige nieuwe therapeutische targets naast het beter begrijpen van de huidige behandelstrategieën. Dit werk is op het Tytgat Instituut samen met zijn collega arts-onderzoeker Remco

Kersten verricht en wordt gesuperviseerd door Prof. Ulrich Beuers, Prof. Stan van de Graaf en Prof. Ronald Oude Elferink. Mocht u interesse hebben in het abstract van de poster dan kunt u deze inzien via DOI [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(22\)01523-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(22)01523-9).



De EASL International Liver Congress 2022 Best Poster Presentation Award ceremonie: links David Trampert, rechts EASL Secretary General Prof. Thomas Berg.

Meer dan vijftig tinten grijs

Ik heb dienst en loop over een desolate afdeling. In het systeem kan ik zien dat de afdeling gesloten is; personeelstekort. Sinds de Coronacrisis is het schering en inslag. En niet alleen binnen de zorg. In een nieuwsitem hoor ik dat er meer dan 60.000 vacatures open staan in de zorgsector, en dat deze maar moeilijk ingevuld kunnen worden. Legio redenen worden aangedragen, waaronder hoge werkdruk en bureaucratie. Dat laatste kan ik zeker beamen. De tijd die we fysiek spenderen aan een patiënt is maar een fractie van de tijd dat we totaal kwijt zijn. Ik zal jullie deze recidiverende klaagzang besparen... Belangrijker is dat er steeds meer mensen zijn die niet bijdragen aan de arbeidsmarkt; lees 65-plussers. En deze mensen hebben zorg nodig, meer dan de arbeiders. Men denkt dat er in 2040 voor elke 65-plusser nog maar twee mensen in de werkende leeftijd zijn. Zodoende zal het

personeelstekort in de zorg alleen maar toenemen. Dagelijks worden wij geconfronteerd met het stellen van grenzen aan behandelingen, en deze grenzen worden opgerekt. Echter, vaak is het motto: "we doen het, omdat we het kunnen en omdat de patiënt het wil". Darwin is vaak ver te zoeken. Zodoende moet men op zoek naar een andere oplossing. Zou een puntensysteem hier werken? Iedereen die zich inzet voor de zorg (als mantelzorger bijvoorbeeld) kan punten verdienen die later gebruikt kunnen worden om zorg te 'kopen'. Zodoende wordt maatschappelijke betrokkenheid beloond en heb je zelf enige garantie op een pensioen vol gezondheid. Althans, garantie krijgen we nooit...

Hank

**Welkom
terug in
Veldhoven!**

PROGRAMMA DDD 14

PROGRAMMA WOENSDAG 14 SEPTEMBER

Woensdag	Brabantzaal	Auditorium	Baroniezaal	Parkzaal
09.00 - 09.30	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie
09.30 - 10.45	NVGIC/ NVCO symposium I: Veranderende paradigma's bij de behandeling van GI tumoren	Symposium Inflamatoire Darmziekten: Precision medicine		
10.45 - 11.15	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze
11.15 - 12.30	President Select NVGE: - 3 abstracts State of the Art Early rectal cancer diagnostics and treatment Prijsuitreikingen Beste endoscopie video Gastrostart subsidies			
12.30 - 12.45	ALV-NVGE			
12.45 - 13.45	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
	Gemodereerde poster-sessies	Gemodereerde poster-sessies	Gemodereerde poster-sessies	Gemodereerde poster-sessies
13.45 - 14.45	Abstractsessie Nederlandse Vereniging voor Gastrointestinale Chirurgie	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Oncologie	Abstractsessie Sectie Inflamatoire Darmziekten	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Chirurgie
14.45 - 15.45	NVGIC Symposium II: "Non"-adenocarcinoom in het gastro-intestinale stelsel	Symposium Secties Oncologie en IBD: Checkpoint-inhibitor gerelateerde aandoeningen	Abstractsessie Sectie Inflamatoire Darmziekten	Abstractsessie Nederlandse Vereniging voor Gastrointestinale Chirurgie
15.45 - 16.15	Theepauze	Theepauze	Theepauze	Theepauze
16.15 - 17.30	NVGIC/ NVCO Symposium III: IBD ICC-Symposium 'De patiënt centraal'	NVGE Symposium: Nieuwe en aangepaste indicaties voor levertransplantatie in Nederland		
17.30 - 18.15	Best abstractsessie 2022			
18.15 - 19.30	Informeel afsluiting expositiehal			
19.30 - 22.00	Diner in Beneluxehal			
22.00 - 00.00	Gelegenheid tot netwerken			

Woensdag	Zaal 80	Zaal 81
13.45 - 14.45	Meet the expert: Belang voeding; wat kan een tarwekorrel uitrichten met onze darmen	
15.45 - 16.15	Koffiepauze	Koffiepauze

EN 15 SEPTEMBER 2022

PROGRAMMA DONDERDAG 15 SEPTEMBER

Donderdag	Brabantzaal	Auditorium	Baroniezaal	Parkzaal
08.00 - 09.30	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie
08.30 - 09.30		PhD-netwerk: Van onderzoeks-idee naar uitvoering	NVMDL i.o.: College tour MDL: extra curriculair verdiepen	
09.30 - 10.45	Programma V&VN MDL algemeen	Video symposium Sectie Gastrointestinale Endo- scopie	Programma rond de landelijke voortgangs- toets en het vernieuwde opleidingsplan NOVUM	
10.45 - 11.15	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze
11.15 - 12.15	Programma V&VN MDL: Endoscopie	Symposium motiliteit: Invasieve ingrepen voor functionele aandoeningen: indicatie, techniek en uitkomst	Programma V&VN MDL Chirurgie / Onco- logie	Symposium: Niet-alcoholische leverver- vetting (NAFLD)
12.15 - 13.15	Abstractsessie V&VN MDL	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Endo- scopie	Abstractsessie Neder- landse Vereniging voor Hepatology: gevolgd door ALV	Sectie Gastrointestinale Endoscopie: How to do it video's
13.15 - 14.00	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
	Gemodereerde poster- sessies	Gemodereerde poster- sessies	Gemodereerde poster- sessies	Gemodereerde poster- sessies
14.00 - 15.00	Programma V&VN MDL - Endoscopie 16.00 einde pro- gramma	'Best of DDD'	E-learning Voeding en nieuwe PEG richtlijn	V&VN MDL - Inflammatoire darmziekten 16.00 einde programma
15.00 - 16.30		Symposium Groene MDL: Wat kun JIJ doen	Symposium bariatric: Wat moet de MDL-arts weten	

Donderdag	Zaal 80	Zaal 81
08.00 - 09.30	NVMDL ledenvergadering	
08.30 - 9.30		
10.45 - 11.15	Koffiepauze	Koffiepauze
11.15 - 12.15	V&VN MDL-Lever & Kinder	
13.00 - 14.00	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
14.00 - 15.00	Middagprogramma V&VN MDL - Vepleegkundig endoscopisten 16.00 einde programma	
15.00 - 16.30		

Van internationaal congres tot Europese richtlijn

Als promovendus ben ik arts in opleiding tot onderzoeker. Regelmatig beoordeel ik de kwaliteit van mijn bronnen met behulp van 'risk of bias assessment' vragenlijsten. Deze vragenlijsten garanderen een systematische beoordeling en brengen daarmee de aanwezige bias aan het licht. Er bestaat geen beoordelingsformulier voor een congresbezoek, omdat eerdergenoemde vragenlijsten zijn toegespitst op specifieke onderzoeksdesigns. Toch neem ik u graag mee naar mijn International Liver Congress (ILC) 2022 ervaring. Ik ben mij terdege bewust dat deze beoordeling sterk beïnvloed wordt door mijn eigen bias.

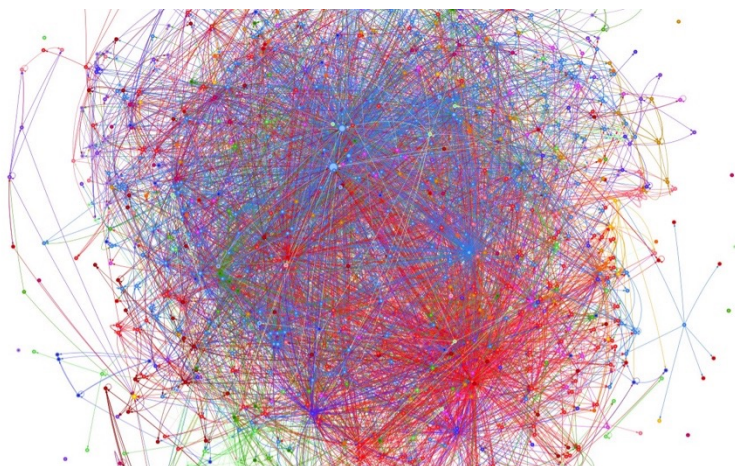
Voordat ik aan de kwalitatieve beoordeling begin, zal ik het congres kwantitatief in kaart brengen. Allereerst een korte opsomming van het congres: gedurende 5 dagen ontving het ILC zo'n 7000 bezoekers uit 114 verschillende landen. Er werden 1726 abstracts gepresenteerd, 26 Poster-tours gehouden en er waren 28 'Meet-the-Expert' sessies. Het ILC

bood hiermee interessante nieuwe inzichten aan iedere aanwezige hepatoloog. Op de laatste congresdag had ILC 2022 al 52 miljoen twitter impressies; dit aantal is na het congres uiteraard verder toegenomen. Helaas zijn er geen data beschikbaar betreffende het aantal nieuwe contacten dat tijdens dit het congres is ontstaan. Het bron-en-contactonderzoek bij coronabesmettingen leerde ons dat dit soort menselijk contact zich maar lastig laat kwantificeren.

U zult begrijpen dat ik, na verschillende corona-lockdowns en een serie aan virtuele congressen vol verwachting uitkeek naar het ILC 2022. De organisatie koos voor een hybride opzet en zodoende was het congres zowel op locatie als online te volgen. De slogan van het congres laat echter geen twijfel over de optie die de voorkeur geniet: "Savour science together again". Het ILC 2022 was groots opgezet en vond plaats in het ExCeL congrescentrum in Londen. Het deed eenieder goed elkaar weer fysiek te kunnen treffen. Hoewel ik de virtuele aanwezigen niet gezien heb, zag ik bij de congresbezoekers met hoge frequentie een grote glimlach. De mogelijkheden elkaar te ontmoeten op het ILC waren talrijk. In het congrescentrum was een volledige hal

ingedeeld met kleine overlegruimten en regelmatig liepen congresbezoekers met gehaaste pas naar hun volgende afspraak of presentatie. Diezelfde congresbezoekers bleken gemakkelijk te herkennen aan de toegangsbewijzen die ze bij zich droegen. Regelmatig zag ik groepjes congresbezoekers die na een volle congresdag, de 'tube' richting het centrum namen. Ik doe hierbij de aanname dat de banden tussen deze onderzoekers versterkt werden onder het genot van een Engelse pint.

Ook werden specifieke activiteiten georganiseerd, gericht op de jongere aanwezigen (geduid als 35-). De young investigators borrel in club TigerTiger was hiervan een duidelijk voorbeeld. Als verbindende factor en om onderzoekers van andere instituten te leren kennen bleek aanwezigheid hierbij een absolute must. De aantrekkingskracht van deze borrel werd pijnlijk duidelijk toen ook enkele congresbezoekers boven de leeftijdsgrens van 35 bij dit feest aanwezig probeerden te zijn; zij werden tot hun teleurstelling niet binnengelaten. Naast dit feest waren verschillende sessies gewijd aan de opleiding en carrière van jonge onderzoekers. In de inspirerende sessie "Young Investigators Forum: Live(R) without borders" krijgen congresbezoekers tips over



Grafische weergave van >1700 online connecties tijdens EALS ILC 2022 op #LiverTwitter. Met dank aan @jturnesv (Juan Turnes).



stages in het buitenland, het aanvragen van research grants en het bewaren van een gezonde werk-privé balans.

Tot slot deel ik graag mijn persoonlijke hoogtepunt van het ILC met u, namelijk "The Clinical Practice Guideline on the management of cystic liver diseases". Deze richtlijn beantwoordt klinische vragen over non-infectieuze cysteuze leverziekten en is een absolute aanrader voor in de dagelijkse praktijk. Wederom moet ik u melden dat mijn oordeel bias bevat gezien het heugelijke feit dat ik zelf aan deze richtlijn mocht

meewerken. Als secretary to the chair heb ik met veel plezier experts uit heel Europa mogen ondersteunen bij het schrijven van dit manuscript. Ik ben de European Association for the Study of the Liver (EASL), en professor Joost Drenth dankbaar voor deze unieke kans.

Samengevat was het ILC 2022, gesitueerd in een prachtige stad, een feest der (h)erkenning. De ervaren collegae konden elkaar wederom treffen en zette het uitwisselen van hun kennis voort. Zij genoten hier zichtbaar van. Voor de

jonge onderzoekers betrof het congres een bevestiging van dat wat zij vermoedden, namelijk de meerwaarde van het ontmoeten van gelijkgestemden en een krachtige bron van inspiratie voor wetenschappelijk onderzoek. De volgende editie zal plaatsvinden van 21 tot en met 25 juni 2023 in Wenen, Oostenrijk. Ik hoop u daar te ontmoeten en de samenwerking tussen hepatologische onderzoekscentra verder te versterken.

Thijs R.M. Barten, MD, PhD Candidate Radboudumc, Department of Gastroenterology and Hepatology

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases

Publication details: Journal of Hepatology. 2022 Jun 7;S0168-8278(22)00347-6. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.002.

Online ahead of print. (EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases - ScienceDirect)

Clinical Practice Guideline Panel:

Chair: Joost P.H. Drenth; Secretary to the Chair: Thijs R.M. Barten; EASL Governing Board representative: Tobias Bötter;

Panel members: Hermien Hartog, Frederik Nevens, Richard Taubert, Roser Torra Balcells, Valerie Vilgrain.

Corresponding author. Address: European Association for the Study of the Liver (EASL), The EASL Building - Home of Hepatology, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Swit-

zerland. Tel.: +41 (0) 22 807 03 60; fax: +41 (0) 22 328 07 24. E-mail address: easloffice@easloffice.eu.

Cystic liver lesions are frequently discovered and the scientific evidence for the treatment of these has matured in recent decades. Clinical guidance on cystic liver lesions is therefore warranted. This guideline has been prepared by the European Association for the Study of the Liver and encompasses simple hepatic cysts, mucinous cystic neoplasms of the liver, polycystic liver disease, Caroli's disease/syndrome, biliary hamartomas, and peribiliary cysts. We provide recommendations followed by supporting text to navigate clinical dilemmas. We aim to provide the best available evidence to aid the clinical decision-making process in the management of patients with cystic liver disease.

studies (I)

Portale hypertensie werkgroep Hepatische encefalopathie

In de uitgebrachte editie van Lever in augustus 2020 werd in de rubriek ingezonden aan de hand van enkele casussen gesproken over hepatische encefalopathie (HE) na het plaatsen van een transjugulaire intrahepatische porto-systemische shunt (TIPS). In deze rubriek werd niet alleen het belang van de TIPS als procedure toegelicht, maar ook de complicaties die kunnen optreden

na de procedure. De meest voorkomende complicatie is het optreden van post-TIPS HE. Post-TIPS HE treedt in 20-45% van de gevallen op na het plaatsen van een TIPS (1). Tevens werd in deze editie de PEARL-studie uitgelicht. Deze dubbelblinde internationale multicenter randomized controlled trial werd in 2020 gestart. In de PEARL-studie wordt het effect van profylactische toediening van

lactulose al dan niet met rifaximine onderzocht. Patiënten starten 72 uur voor TIPS-plaatsing met lactulose in combinatie met rifaximin óf placebo. De behandeling duurt tot en met 3 maanden na TIPS plaatsing, de periode waarin post-TIPS HE het meest voorkomt. Het doel van de studie is om te onderzoeken of lactulose met

Lees verder op pagina 18.

rifaximine de incidentie van klinisch manifeste post-TIPS HE kan verlagen.

Nadat de studie ongeveer een jaar stilgelegen heeft vanwege de COVID-19 pandemie, is de studie nu goed onderweg. ZonMw heeft daarom ook een COVID gerelateerde verlenging aan deze studie toegekend.

Momenteel zijn er 54 patiënten geïncubeerd en loopt de studie in 8 centra (Amsterdam UMC, Erasmus MC, LUMC, MUMC, Radboudumc, UMCG, St. Antonius en UZ Leuven). Tevens worden er voorbereidingen getroffen om de studie op te starten in het UMC Utrecht en UZ Antwerpen.

Niet alleen de PEARL-studie doet onderzoek naar post-TIPS HE. In 2021 verscheen een studie uit Frankrijk in de *Annals of Internal Medicine* (2). Deze studie, met relatief vergelijkbare opzet, keek bij 186 patiënten naar het effect van rifaximine monotherapie als profylaxe voor post-TIPS HE. Patiënten ontvingen 2 weken voor TIPS tot en met 168 dagen na TIPS rifaximine of placebo. Het grootste verschil met de PEARL-studie is dat in deze studie geen

lactulose werd gegeven. Het primaire eindpunt van deze studie was klinisch manifeste HE gedefinieerd als graad 2 HE of hoger volgens de West Haven criteria. De uitkomst was dat tijdens de studieperiode 32 van de 93 patiënten (34%) die rifaximine kregen, en 49 van de 93 patiënten (53%) met placebo een episode van HE hadden doorgemaakt. In de post hoc analyse naar patiënten met nog niet eerder meegemaakte episode van HE, lukte het deze studie niet om een significant verschil te laten zien tussen rifaximine en placebo. Mogelijk komt dat, omdat eerder is gebleken dat rifaximine effectiever werkt in combinatie met lactulose (3).

In conclusie blijft de noodzaak voor HE-profylaxe na TIPS bestaan. Tot nu toe zijn er nog geen studies geweest die een sluitend antwoord op deze vraag hebben gegeven. Toch wordt er in de recent bijgewerkte *EASL-richtlijn beleid omtrent hepatische encefalopathie* voorzichtig geadviseerd om post-procedureel rifaximine te starten (4).

Naast deze klinische studie voeren we ook nog een interview-studie uit naar

de ervaringen van patiënten met het gebruik van lactulose én rifaximine. Doel van de studie is om percepties van patiënten over het gebruik van deze middelen te kwantificeren en de zorg te verbeteren door betere voorlichting te kunnen geven bij het voorschrijven. Heeft u een patiënt die lactulose en rifaximine gebruikt dan kunt u hem of haar wijzen op deze studie. Het invullen van de vragenlijst duurt 20 minuten en er staat een kleine vergoeding tegenover. U kunt contact opnemen met leverresearch@amc.uva.nl

Alle patiënten die een TIPS gaan krijgen komen in aanmerking voor deelname aan de PEARL-studie. Heeft u een patiënt die binnenkort een TIPS krijgt of heeft u vragen over een patiënt (bv als u twijfelt of patiënt in aanmerking komt voor TIPS)? Neem dan contact op met het studie-team info@pearl-trial.eu of kijk op www.pearl-trial.eu.

Diederick van Doorn, Koos de Wit en Bart Takkenberg

1. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, Attili AF, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738-2746.
2. The Use of Rifaximin in the Prevention of Overt Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Annals of Internal Medicine* 2021;174:633-640.
3. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-1081.
4. Montagnese S, Rautou P-E, Romero-Gómez M, Larsen FS, Shawcross DL, Thabut D, Vilstrup H, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*.



Diederick van Doorn



Links Bart Takkenberg, rechts Koos de Wit

Hemochromatose “Van middeleeuwse aderlating tot sequencing van genvarianten”

Het was een zonnige zondagochtend en tijdens de koffie zat ik te bladeren in het boek van emeritus-hoogleraar reumatologie J. Dequeker met de titel: “De kunstenaar en de dokter – anders kijken naar schilderijen”. Hierin wordt de lezer meegenomen in de intrigerende onthulling van ziektebeelden bij afgebeelde personages op schilderijen door symptomen te observeren. Met alle rechten voorbehouden aan het boek wil ik u meenemen naar een kunstwerk van de Napolitaanse schilder Giovanni Battista Caracciolo, ook wel Bastistello genoemd, waarop de heilige Maria met kind en de heilige Anna afgebeeld zijn. Vanuit een stilistisch oogpunt is het noemenswaardig dat Bastistello één van de grote volgelingen van Caravag-

gio was. Wij gaan echter met hulp van Prof. Jan Dequeker de medische bril opzetten. Links op het schilderij ziet u een oudere vrouw, moeder van de heilige Maria en grootmoeder van het kind Jezus. Wat direct opvalt is de donkere bronsachtige huidskleur, welke scherp contrasteert met de bleke witte huid van Maria en kind. Naast de bronskleurige huid ziet Anna er uitgeput uit, wat vermoedelijk veroorzaakt wordt door het onderliggend lijden, namelijk hemochromatose. Hemochromatose is een erfelijke ijzerstapelingsziekte, waarbij er een overmaat ijzer in de dunne darm wordt opgenomen. De historische triade van dit ziektebeeld

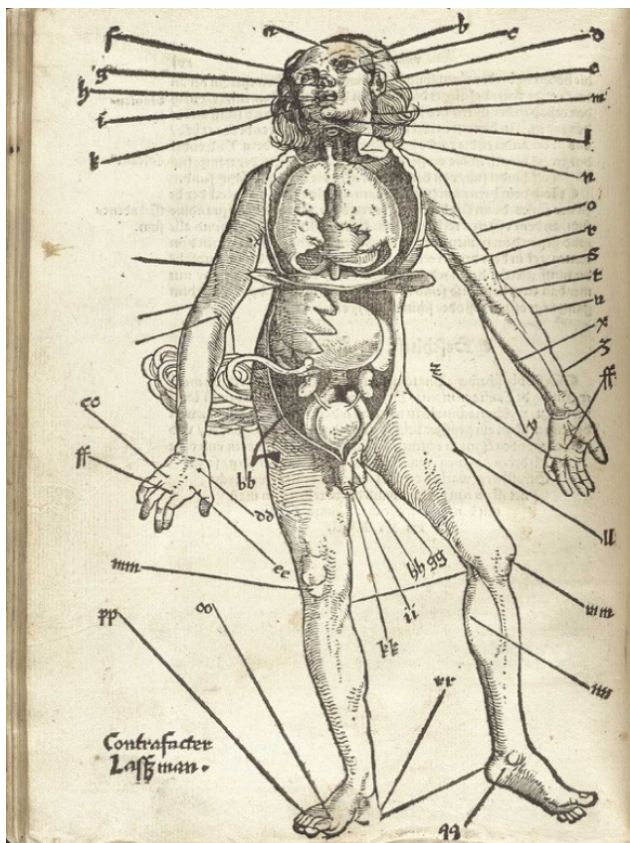
Lees verder op pagina 20.



Schilderij van Giovanni Battista Caracciolo (1578-1635). De heilige Maria met kind en de heilige Anna. Kunst Historisches Museum, Wenen, Oostenrijk.

omvat hyperpigmentatie, levercirrose en diabetes mellitus (bronsdiabetes). Overmatige ijzerdepositie leidt tot een breed scala aan klinische manifestaties, welke naast de triade, hypopituïtarisme met hypogonadisme, artropathie met name van de MCP-gewrichten en decompensatio cordis (hartfalen) omvat. Het mechanisme van hyperpigmentatie is waarschijnlijk tweeledig: 1) depositie van hemosiderine in de huid en 2) verhoogde melanine productie. Dit laatste mechanisme is aanverwant aan de hyperpigmentatie welke gezien wordt bij een primaire bijnierschorsinsufficiëntie (ziekte van Addison). De hypofyse wordt dan gestimuleerd om voorloperhormoon pro-opiomelanocortine (POMC) aan te maken. POMC wordt op zijn beurt weer gesplitst in melanocyt-stimulerend hormoon (MSH) en ACTH. MSH zorgt voor melanine synthese in de huid.

Voortbouwend op de leer van Hippocrates, meende arts Claudius Galenus dat een disbalans tussen de vier lichaams-sappen; bloed (sanguis), slijm (flegma), gele gal (cholè) en zwarte gal (melaina cholè) het lichamelijke en geestelijke evenwicht verstoorden en dus ziekte kon veroorzaken. Tot in de middeleeuwen werd aderlating (flebotomie) door artsen frequent toegepast voor de behandeling van allerlei soorten kwalen. Zo waren er illustraties waarop alle aderlaatzpunten van het lichaam zijn afgebeeld. De hoeveelheid bloed die werd afgenomen wilde ook geregeld afhangen van de stand



Hans von Gersdorff (ca. 1455-1529). Aderlaatzpunten in het Feldtbuch der Wundartzney. Straatsburg, Frankrijk.

van de zon, maan en sterren. Over de tijd heen, mede door de (on)nodige verbloedingen welke resulteerden in sterfte, werden de indicaties voor aderlating steeds verder teruggedrongen. Met de komst van evidence based medicine is hemochromatose nog altijd een van de resterende indicaties voor aderlating!

Dit brengt mij tot het hedendaagse deel van de column. De European Association for the Study of the Liver (EASL) heeft namelijk zeer recent de nieuwe Clinical Practice Guideline (CPG) gepubliceerd over de diagnostiek en management van hemochromatose. Voor de klinici onder u is dit een mooi overzicht geworden waar diverse aanbevelingen rondom diagnostiek en behandeling worden gedaan en tevens zijn gewogen met een level of evidence zoals wij van alle EASL CPG's gewend zijn. In het diagnostisch algoritme voor hemochromatose zit de bepaling van het ijzerpanel in het bloed indien nodig gevolgd door HFE genotypering, waarbij homozygoot zijn voor de C282Y variant het meest voorkomende onderliggende genetische defect is. In speciale gevallen kan er zelfs overgegaan worden op sequencing van HFE en non-HFE hemochromatose genen om de diagnose te stellen. Mijn gedachten op die zonnige zondagochtend waren dat de ontwikkeling van de geneeskunde over de laatste eeuwen toch indrukwekkend is; sommige medische handelingen blijven voortbestaan, terwijl anderen door "trial & error" juist vervagen, zeker met de snelle opmars van geavanceerde technologieën zoals de diverse vormen van sequencing. Zoals altijd kunt u reacties toesturen naar

d.c.trampert@amsterdamumc.nl

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

Referenties

1. <https://www.khm.at/en/object/188/> (Kunst Historisches Museum, Wenen, Oostenrijk).
2. J. Dequeker. De kunstenaar en de dokter – anders kijken naar schilderijen. 2006. ISBN 90-5826-338-X.
3. Hans von Gersdorff (ca. 1455- 1529): Feldtbuch der Wundartzney (Strassburg, 1519) Aderlasspunkte. https://www.nlm.nih.gov/exhibition/historicalanatomies/gersdorff_home.html.
4. Keeman et al. Aderlating; een verdwenen populair therapeutisch. Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:206-211.
5. Krikke et al. De ziekte van Addison, Primaire bijnierschorsinsufficiëntie bij volwassenen. Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A6078.
6. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. Journal of Hepatology. 2022.

studies (II)

Behandelstudie bij genotype ZZ alfa-1-antitrypsine (ZZ-AAT) deficiëntie

Levercirrose kan ontstaan bij genotype ZZ alfa-1-antitrypsine (ZZ-AAT) deficiëntie. Patiënten met deze autosomaal erfelijke afwijking produceren in hepatocyten het eiwit alfa-1-antitrypsine met een mutatie op positie 342 (Glu342Lys, het Z allel) van het SERPINA1 gen. Het gemuteerde eiwit polymeriseert in de hepatocyt en is in leverbiopten aan te tonen d.m.v. immunohistochemie met een specifiek monoclonaal antilichaam. Iedereen met de homozygote (Glu342Lys) mutatie in het SERPINA1 gen heeft gepolymeriseerd alfa-1-antitrypsine eiwit in de lever, hetgeen binnen 5 maanden na de geboorte bij 15% van deze neonaten cholestase kan veroorzaken, maar slechts 3 tot 5% van deze kinderen ontwikkelt levercirrose. Rond het 50ste levensjaar kan cirrose zich ook klinisch manifesteren door oesofagusvarices-bloedingen of ascites. Een verschil tussen individuen in het vermogen van hepatocyten om ZZ-alfa-1-antitrypsine polymeren uit het endoplasmatisch reticulum te transporteren voor afbraak door proteasomen, of in autofagische afbraakroutes van hepatocyten, lijkt een cruciale rol te spelen bij het verschil in de ontwikkeling van leverfibrose en cirrose. Vanwege de associatie tussen hierboven genoemde ZZ-AAT polymeren en cirrose richt nieuw onderzoek zich op een specifieke SERPINA1 RNA rem-

mingstechniek (RNA silencing) om bij patiënten met deze genetische afwijking de productie van ZZ-AAT polymeren te stoppen. In fase I studies is aangetoond dat dit mogelijk is. In juli 2022 start in het LUMC een studie voor patiënten met cirrose of ernstige lever fibrose geassocieerd met ZZ-AAT deficiëntie. Wild-type MM alfa-1-antitrypsine functioneert als acute-fase eiwit, en om patiënten deze functie te laten behouden wordt tijdens de studieperiode van 2 jaar wekelijks het wild type eiwit intraveneus toegediend. De primaire uitkomst parameter van de RNA silencing studie is het beloop van de serum AAT concentratie over de tijd met als belangrijkste secundaire uitkomsten de verandering van Metavir en Ishak score ten opzichte van baseline. Inclusie- en exclusiecriteria voor de studie kunnen per email toegestuurd worden na aanvraag via aad@lumc.nl. Verwijzing naar het AAT expertise centrum in het LUMC van patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor deze studie en mogelijk willen deelnemen wordt op prijs gesteld.

Drs. N. Kappe, arts-onderzoeker, *Dr. J. Stolk*, longarts, *Prof. dr. P.S. Hiemstra*, lab. Longziekten, en *Prof. dr. B. van Hoek*, MDL-arts, expertisecentrum alfa-1-antitrypsine (ZZ-AAT) deficiëntie, LUMC, Leiden. aad@lumc.nl 071-5269111

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!

High childhood serum triglyceride concentrations associate with hepatocellular adenoma development in patients with glycogen storage disease type Ia

JHEP Reports 2022; S2589-5559(22)00084-2. Online ahead of print

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100512>.

Martijn P.D. Haring, Fabian Peek, Maaïke H. Oosterveer, Martijn C.G.J. Brouwers, Carla E.M. Hollak, Mirian C.H. Janssen, Janneke G. Langendonk, Alexander J.M. Rennings, Margreet A.E.M. Wagenmakers, Henkjan J. Verkade, Terry G.J. Derks, Vincent E. de Meijer

This nation-wide, retrospective, observational cohort study investigated hepatocellular adenoma (HCA) formation in glycogen storage disease Ia (GSDIa) patients in relation to sex, G6PC1 genotype, and childhood (<12 years) serum triglyceride concentration (TG). During a median follow-up time of 32 years, HCA developed in 26/53 GSDIa patients. High childhood serum TG concentration was associated with an increased risk of HCA, and earlier onset of HCA development (18 vs. 33 years; $p=0.001$), independent of sex-associated hy-

Lees verder op pagina 22.

pertriglyceridemia, and G6PC1 genotype (HR 6.0; $p=0.028$). Recognition of these risk factors may assist in further development of individual monitoring strategies for GSD1a.

Amino acid metabolism, transport and signalling in the liver revisited

Biochem Pharmacol. 2022 ;201:115074. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115074. PMID: 35568239

Coen C. Paulusma, Wouter Lamers, Stefan Broer and Stan F.J. van de Graaf

The liver is a central organ in the regulation of amino acid metabolism. After intestinal digestion of proteins, amino acids are transported via the portal blood to the liver where most amino acids are efficiently absorbed by dedicated amino acid transporters. To maintain metabolic homeostasis, plasma and tissue amino acid levels are carefully controlled by their uptake, synthesis and usage, and are monitored by several amino acid sensing and signaling pathways. In this paper we review the present knowledge on the molecular machinery and zonated distribution of hepatic amino acid transport, signaling and metabolism.

Insufficient evidence for NTCP activity in stellate cells.

Gut. 2021 Dec 15;gutjnl-2021-326452. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326452. PMID: 34911743.

Kunst RE, Paulusma CC, van de Graaf SFJ

NTCP is een essentieel transporteiwit in de enterohepatische circulatie en faciliteert de opname van galzouten vanuit het portale bloed in de lever. In een recente publicatie van Salhab et al., wordt beweerd dat NTCP ook tot expressie komt in de stellaatcel en daar een rol speelt in fibrosevorming. Door middel van verschillende functionele assays met humane stellaatcellen en farmacologische inhibitie van NTCP met Myrcludex B (bulevirtide) laten wij zien dat deze veronderstelling onwaarschijnlijk is.

Association of non-alcoholic fatty liver disease and fibrosis with incident dementia and cognition: The Rotterdam Study

Neurology. 2022 doi: doi.org/10.1212/

WNL.000000000200770. Online ahead of print.

Tian Xiao, Laurens A. van Kleef, M. Kamran Ikram, Robert J. de Knecht, M. Arfan Ikram

There is increasing evidence for a direct association of NAFLD with brain structural changes via the so-called liver-brain axis. Using different sets of the Rotterdam Study with up to 4.577 participants and 15.5 years of follow-up, we demonstrated that NAFLD and fibrosis were consistently not associated with increased risk for dementia (NAFLD-ultrasound,

HR:0.84, 95%CI:0.61-1.16; NAFLD-FLI, HR:0.92, 95%CI:0.69-1.22; fibrosis, HR:1.07, 95%CI:0.58-1.99). Similarly, NAFLD was not associated with cognition. Interestingly, NAFLD was associated with decreased risk for dementia until five years after NAFLD-assessment (HR:0.48; 95%CI:0.24-0.94), hinting towards NAFLD regression before dementia onset. As yet, NAFLD has no clinical implications for dementia awareness.

Liver stiffness but not fatty liver disease is associated with atrial fibrillation: The Rotterdam study

Journal of Hepatology, 2022

doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.030>. Online ahead of print.

Laurens A. van Kleef, Zuolin Lu, M. Arfan Ikram, Natasja M.S. de Groot, Maryam Kavousi, Robert J. de Knecht

Within 5.825 participants of the Rotterdam Study we demonstrated that not fatty liver disease (OR:0.80, 95%CI:0.62-1.03), but liver stiffness (OR:1.09 per kPa, 95%CI:1.03-1.16) was associated with prevalent atrial fibrillation; however, this was only persistent among those without steatosis (OR:1.18 per kPa, 95%CI:1.08-1.29). Interestingly, both atrial fibrillation and liver stiffness were associated with subclinical signs of venous congestion, indicating that the association between atrial fibrillation and liver stiffness may be driven by venous congestion and not solely by fibrogenesis. Therefore, we recommend to consider assessing cardiovascular health in participants with high liver stiffness, especially in the absence of overt liver disease.

Hepatitis C Elimination in the Netherlands (CELINE): How nationwide retrieval of lost to follow-up hepatitis C patients contributes to micro-elimination

Eur J Intern Med. 2022 Jul;101:93-97. <https://10.03.248/j.ejim.2022.04.024>

Cas J Isfordink, Marleen van Dijk, Sylvia M Brakenhoff, Patricia AM Kracht, Joop E Arends, Robert J de Knecht, Marc van der Valk, Joost PH Drenth, CELINE Study Group

Loss to follow-up (LTFU) threatens hepatitis C virus (HCV) elimination. We therefore initiated a nationwide project retrieving LTFU patients. Only 8% ($n=1,537$) of ever-diagnosed patients in 45 centres were eligible for retrieval (alive and residing in the Netherlands). Nine percent ($n=131$) refused re-evaluation and 24% ($n=369$) were successfully treated elsewhere. Sixteen percent ($n=251$) were referred, of whom 219 were re-evaluated. The majority was RNA-positive (83%), of whom 27% had advanced fibrosis or cirrhosis. Antiviral treatment was initiated in 86% of patients so far. These results emphasize the potential value of systematic retrieval for LTFU HCV patients.

Chronic hepatitis E: advancing research and patient care

Journal of Hepatology. 2022 May 20:S0168-8278(22)00319-1
PMID: 35605741

Ma Z, de Man RA, Kamar N, Pan Q.

The hepatitis E virus (HEV) was initially thought to exclusively cause acute hepatitis. However, the first diagnosis of chronic hepatitis E in transplant recipients in 2008 profoundly changed our understanding of this pathogen. We have now begun to understand that specific HEV genotypes can cause chronic infection in certain immunocompromised populations. Nevertheless, many gaps and major challenges remain. This review highlighted the latest developments in the understanding and management of chronic hepatitis E. More importantly, we attempted to identify major knowledge gaps and discuss strategies for further advancing both research and patient care of chronic HEV infection.

Factors Associated With COVID-19 Vaccine Response in Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis

Transplantation. 2022 Jun 28. doi: 10.1097/TP.0000000000004256. PMID: 35761439

Li J, Ayada I, Wang Y, den Hoed CM, Kamar N, Peppelenbosch MP, de Vries AC, Li P, Pan Q.

There are major concerns regarding COVID-19 vaccine response in (liver) transplant recipients. Through a systematic review and meta-analysis of 96 studies, this study found that transplant recipients compared with the general population have much lower rates of seroconversion upon receiving COVID-19 vaccines. Immunosuppressants are the most prominent factors associated with seroconversion, although different types may have differential effects. Advanced age, short interval from receiving the vaccine to the time of transplantation, or comorbidities confers a higher risk for seroconversion failure. These findings will facilitate the optimization of vaccination and immunosuppressive strategies aimed at better protecting this vulnerable population against COVID-19.

Monitoring and managing SARS-CoV-2 evolution in immunocompromised populations

Lancet Microbe. 2022 May;3(5):e325-e326. PMID: 35309711

Li P, de Vries AC, Kamar N, Peppelenbosch MP, Pan Q.

Immunocompromised populations include a variety of subpopulations, such as (liver) transplant recipients receiving immunosuppressive medications. Such populations have impaired immune system, and therefore in general they are more susceptible to infections. SARS-CoV-2 infection in immunocompromised populations might facilitate viral evolution and accelerate the emergence of new variants. We propose that effective interventions are needed to actively prevent possible emergence of new variants in immuno-

compromised populations. Treatment with potent antiviral regimens is expected to rapidly reduce SARS-CoV-2 viral load and accelerate viral clearance in these patients, which shall improve patient outcomes but also prevent the possible emergence of new variants.

Fatty liver disease is not associated with increased mortality in the elderly – Time for a paradigm shift?

Hepatology. 2022 Jun 26. doi: 10.1002/hep.32635. Online ahead of print.

Laurens A. van Kleef, Milan J. Sonneveld, Maryam Kavousi, M. Arfan Ikram, Robert A. de Man, Robert J. de Knegt

Guidelines recommend screening for liver disease among individuals with metabolic dysfunction, targeting predominantly elderly individuals. Our findings in 4,093 elderly participants (6.9 years follow-up, 793 deaths) from a prospective population-based cohort indicate that fatty liver disease was not associated with mortality (aHR:0.87, 95%CI:0.73-1.03). Findings were consistent across a range of clinically relevant subgroups, beyond five years of follow-up and for both cancer-related and cerebro-cardiovascular mortality. Furthermore, among participants with steatosis, higher liver stiffness was not associated with mortality. Therefore, screening for and follow-up of elderly patients with fatty liver disease is unlikely to improve outcomes and should not be advised.

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and excessive alcohol consumption are both independent risk factors for mortality

Hepatology. 2022 Jul 1. doi: 10.1002/hep.32642. Online ahead of print.

Laurens A. van Kleef, Robert J. de Knegt, Willem P. Brouwer

Interactions between MAFLD and excessive alcohol consumption concerning adverse outcomes remain debated. Our findings in 12,656 participants (22.9 years follow-up, 3,804 deaths) from a prospective population-based cohort indicate that both MAFLD and excessive alcohol intake are independent risk-factors for all-cause mortality without effect modification. Similarly, MAFLD was associated with equally increased mortality risk in individuals with and without excessive alcohol consumption. Results were consistent using the initial ten years of follow-up, a stringent definition of excessive alcohol, and propensity score weighting. These findings underscore the importance of MAFLD, even in patients with excessive alcohol consumption.