

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

LEVER



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 47 NR. 1
FEBRUARI 2023



In de schijnwerpers: Monique Verstegen 'Van organoïden tot oldtimers'

Jubileumsymposium **4** In de schijnwerpers **4** DBLTG **7** LEVER op locatie **9**
HBV richtsnoer **10** Casus **11** Overzicht DDD **12** Historisch perspectief **15**
Farmacologie **17** Van Eigen Bodem **20**

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

● **27 - 29 MAART 2023**

15th Paris Hepatology Conference,
Parijs, Frankrijk

● **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

● **16 MEI 2023**

Casuïstische conferentie NVGE
Locatie: Online vanuit studio
Tijd: 19.00 uur

● **21 - 24 JUNI 2023**

EASL Congress
Locatie: Wenen, Oostenrijk
www.easl.eu

● **13 EN 14 SEPTEMBER 2023**

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

● **26 - 29 SEPTEMBER 2023**

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

● **14 - 17 OKTOBER 2023**

UEG Week
Locatie: Bella Center, Copenhagen
www.ueg.eu

● **10 - 14 NOVEMBER 2023**

The Liver Meeting AASLD
Hynes Convention Center Boston
www.aasld.org/the-liver-meeting

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
Dr. A.J.P. van der Meer
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. M.J. Coenraad, voorzitter
Dr. A. Boonstra, secretaris
Dr. R.B. Takkenberg, penningmeester
Prof. dr. I.P.J. Alwayn
Dr. M.C. Burgmans

Dr. E.M.M. Kuiper
Dr. A.J.P. van der Meer
Prof. dr. A.J.A. van de Sluis

Lidmaatschap:

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

Omslagfoto: Monique Verstegen, 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.

VAN DE REDACTIE

De laatste weken is er veel aandacht voor chatGPT, een chatbot met kunstmatige intelligentie. Scholieren zouden het (hem ?) massaal gebruiken voor essays en ook professionals zouden chatGPT beleidstukken laten maken. Vreugde en vrees alom. Docenten stellen dat ze de chatbot direct herkennen, zodra ze twee goedlopende zinnen lezen zonder taalfouten. Zelf heb ik inmiddels twee producten onder ogen gekregen - en dat viel nog niet mee. De platitudes struikelden over elkaar, inkoppers werden

naast gekopt, de stukken waren te lang en volkomen humorloos. Vooralsnog ben ik als redactielid van LEVER niet overtuigd. In dit nummer dus gewoon echt mensenwerk met humor, puntig geformuleerde en goed lopende zinnen. Perfectie wordt nagestreefd (maar zelden bereikt).

Bert Baak,
Hoofdredacteur LEVER

VAN DE VOORZITTER

Nieuw voorzitterschap, actieve inbreng jonge collega's en meer aansluiting met de EASL

An de vooravond van een bijzonder jaar, namelijk het jaar waarin de NVH haar saffieren jubileum viert, heb ik het voorzitterschap van prof. dr. Joost Drenth mogen overnemen. Veel dank aan allen die mij voorgingen als NVH-voorzitter en aan alle overige bestuursleden voor de bloeiende staat waarin de vereniging verkeert! Wij kunnen terugkijken op 45 jaar waarin de NVH is uitgegroeid tot een grote en actieve vereniging met ruim 600 leden. We hopen deze mijlpaal met velen van u samen te mogen vieren op het jubileumsymposium tijdens de DDD op 23 maart 2023 in Veldhoven.

Ik ben vereerd en blij om mij, samen met alle bestuursleden, opnieuw in te mogen zetten voor de NVH. Voor mij staat de NVH voor multidisciplinariteit en samenwerking. De terugblik op het 5-jarig bestaan van de NVH-werkgroep Dutch Benign Liver Tumor Group in deze editie is een prachtig voorbeeld van hoe onderlinge samenwerking kan leiden tot mooi en klinisch relevant hepatologisch onderzoek van Nederlandse bodem. Wij ondersteunen en stimuleren de samenwerking binnen alle NVH-werkgroepen van harte. De komende tijd zal er binnen de NVH ruim aandacht zijn

voor het bevorderen van aansluiting met alle geïnteresseerden in de lever. Zo kunnen we inventariseren waar de behoeftes liggen van onze leden en kunnen we onze activiteiten daarop aanpassen. Bij de organisatie van NVH-activiteiten en op ledenvergaderingen is actieve inbreng van jonge onderzoekers en jonge klinische collega's zeer gewenst! Het NVH-bestuur hoopt daarom, naast een aios lid-toehoorder, binnenkort ook een PhD lid-toehoorder bij het NVH-bestuur te mogen verwelkomen.

Ook staat de NVH open voor meer aansluiting met de European Association for the Study of the Liver, omdat wij menen dat nationale en Europese verenigingen elkaars activiteiten kunnen ondersteunen. Een concreet voorbeeld hiervan is dat de NVH en andere nationale verenigingen onlangs leden hebben mogen voordragen om deel te nemen aan Delphi panels voor aankomende Clinical Practice Guidelines van de EASL. We zien uit naar verdere onderlinge samenwerking. Ik wens u veel plezier toe met het lezen van deze editie van de Lever!

Minneke Coenraad, voorzitter NVH

Vacature promovendus binnen bestuur NVH

De NVH heeft tot doel het bevorderen van onderzoek naar en het uitwisselen en het gebruik van de kennis van het functioneren van de lever en de galwegen. Binnen het bestuur is ruimte voor een promovendus die samen met een aios MDL als toehoorder bij de bestuursvergadering aanwezig is en wil meedenken over alle initiatieven die ontplooid worden. Het bestuur vergadert vier keer per jaar in de avonden. Houd rekening met een tijdsbesteding van ca. 20 uur per jaar. De kandidaat moet minimaal twee jaar voor de functie beschikbaar zijn. Geïnteresseerde kandidaten kunnen hun CV opsturen naar de secretaris via secretariaat@nvh.nl

Jubileumsymposium 45 jaar Nederlandse Vereniging van Hepatologie

Donderdag 23 maart, 09.30 uur, Baroniezaal

Geen heden zonder verleden, zonder verleden geen toekomst.

Het is 45 jaar geleden dat Chris Gips en Karl-Hans Brandt de NVH oprichtten. Het jubileum symposium is het moment om hierbij stil te staan, om terug te blikken naar het verleden en om vooruit te kijken naar de toekomst.

Na een introductie door onze nieuwe voorzitter Dr. Minneke Coenraad, zullen 2 emeritus hoogleraren Prof. Maarten Slooff (hepatobiliaire chirurgie en LTX, UMCG) en Prof. Herold Metselaar (leverfalen en LTX, EMC) samen aftrappen met een terugblik op 45 jaar hepatologie in Nederland.

Na een korte pauze gaat het programma verder met het heden en wel in de vorm van de dagelijkse hepatologie in de spreekkamer.

Dr Maureen Guichelaar (MDL-arts MST, Enschede) bespreekt een van de meest voorkomende oorzaken van levertestafwijkingen met u; drug induced liver injury (DILI). Daarna neemt Dr. Hanneke van Soest (MDL-arts HMC, Den Haag) het stokje over om de somatische effecten van (overmatig) alcoholgebruik met u te bespreken. Opnieuw een onderwerp waar u in de dagelijkse praktijk veelvuldig mee te maken hebt. Tot slot presenteert Dr. Ynte de Boer (MDL-arts

Amsterdam UMC) de laatste resultaten van de AIH werkgroep, welke zeer mooi werk verricht.

Dat de NVH bloeit en een mooie toekomst heeft wordt zichtbaar tijdens de pitches voor de NVH Young Hepatologists Awards. Geselecteerd op basis van de beste publicaties van eigen bodem zullen 3 klinische en 3 basale jonge hepatologen hun data voor u pitchen. Via de DDD congresapp kunt u stemmen en bepaalt u mee wie de award in ontvangst mag nemen! Komt u allen, wij verwelkomen u graag!

Edith Kuiper en Joris Erdmann

in de schijnwerpers

Door **Raoul Maan**

Monique Verstegen

Monique Verstegen (1970) is succesvol stamcelbioloog aan het Erasmus MC, de plek waar zij in 2001 haar proefschrift verdedigde. Na een aantal functies elders, is zij sinds 2013 weer terug op het oude nest, werkzaam in het huidige Erasmus MC Transplantatie Instituut. We spraken over organoïden, schone vingers en Limburg.

Is er iets dat mensen die jou minder goed kennen moeten weten?

Ik denk dat maar weinig mensen weten dat ik het klussen aan huizen of auto's erg leuk vind. Het komt dan ook zelden voor dat ik schone vingers heb. Op dit moment hebben we drie oldtimers die we willen laten blijven rijden; dit vergt een hoop kluswerk. Daarnaast ben ik imker en vlecht ik korven voor de bijen. Uiteindelijk komt het erop neer dat ik graag met mijn handen werk en altijd bezig ben met het creëren en maken van dingen, zowel in mijn werk als thuis.

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

Ik ben dicht bij huis gestart met de HLO (Hoger Laboratorium Onderwijs) in Sittard, met name omdat ik iemand ben die praktisch bezig wil zijn. In Sittard werd je eigenlijk klaargestoomd voor de DSM of het ziekenhuis in Heerlen, en dat zag ik niet zitten. Aangezien ik vooral geïnteresseerd was in biologie, ben ik naar Delft vertrokken om daar zoölogie te studeren. Uiteindelijk besloot ik om biologie te gaan studeren in Utrecht. Dit kon vanwege mijn eerdere opleiding gelukkig verkort, waarbij we met een

groep studenten ook op zaterdag aan het studeren waren in de faculteit. Het betekende overigens niet dat er altijd gestudeerd werd. Ik heb daar zelfs mijn man leren kennen. Na mijn opleiding ben ik in het Erasmus gestart als promovendus op de afdeling hematologie. Na mijn promotie kreeg ik een Europese beurs (Marie Curie fellowship) waarmee ik een jaar gewerkt heb als research fellow in Hannover Medical School. Toen ik na een jaar weer terug kwam in het Erasmus wilde ik mijn grenzen verleggen om iets breder te oriënteren. Zodoende heb ik twee jaar

lang bij de kindergeneeskunde gewerkt aan leukemie. Daarna had ik het even gehad met de academie en ben ik een jaar klinische perfusie gaan studeren. Dit was een combinatie tussen studeren (in Leiden) en werken (in het Amphia ziekenhuis in Breda). Dit was het uiteindelijk toch niet, waarna ik als project set-up manager het bedrijfsleven ben ingerold. Ook hier vond ik mijn geluk niet, het werk daar was veel te administratief, ik kon niks met mijn handen! Uiteindelijk ben ik uitgenodigd door Luc van der Laan om te komen praten over een mogelijke onderzoeksplek in het Erasmus en zodoende zit ik nu hier, 10 jaar later.

Waaruit blijkt dat je een echte wetenschapper bent?

De nieuwsgierigheid om dingen te ontrafelen, als een echte bioloog. Ik vind basale biologie ontzettend mooi - heel diep in de cel te kijken wat zich hier afspeelt, met name met betrekking tot stamcellen en tumorcellen. Waarom doet een cel wat hij doet? Hoe groeit hij uit tot andere cellen in een orgaan om weefsel te worden? Ik wil echt weten hoe iets in elkaar zit. Het moet overigens wel een praktisch onderzoek zijn; te veel zitten is niet voor mij weggelegd. Helaas heb ik hier tegenwoordig minder tijd voor, maar ik zou er wel tijd voor willen maken. Aan de andere kant kan ik door het aansturen van promovendi en mijn collega's in het lab uiteindelijk veel meer tegelijk doen. (Een brede glimlach verschijnt)

Welke mensen zijn belangrijk geweest in je carrière en/of leven?

Allereerst is dat Bob Löwenberg geweest, de motor van mijn carrière. Daarnaast ook mijn copromotor Gerard Wagemaker. Zij hebben in mij geloofd; zijn echt mijn mentoren geweest en hebben mij opgeleid tot zelfstandig onderzoeker. Later natuurlijk ook Luc (van der Laan), die mij uiteindelijk weer teruggehaald heeft naar de academie. Daar ben ik hem heel erg dankbaar voor. Uiteraard is het thuisfront, mijn



broer en zijn gezin, Bram en onze familie het meest belangrijke in mijn leven. Mijn pap en mam waren mijn grootste fan. Ik mis ze allebei enorm.

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

Het zijn vaak hele kleine dingen waar ik trots op ben. Ik ben met name trots op het mooie team waarin ik mag werken. Ik ben heel dankbaar dat ik heb mogen terugkeren, het onderzoek in, en dat

na alle omzwervingen. Mijn gedachte was dat als ik uit de academie zou vertrekken, ik nooit meer zou kunnen terugkomen. Trots dus op het feit dat mij dit gegund is en dat het me gelukt is om mooi onderzoek te doen.

Daarnaast ben ik trots op waar ik nu sta in mijn persoonlijke leven. Tien jaar geleden hebben we een bouwval van een huis gekocht en dat hebben we zelf helemaal opgebouwd. We hebben vloeren betegeld, wanden gestukt; alles →

zelf gedaan. Het huisje staat in Prinzenbeek, tussen Rotterdam en Limburg in eigenlijk. Wonen in de Randstad is niet voor mij weggelegd, vandaar deze mooie oplossing.

Nog steeds gelukkig met Bram?

Hoe weet je dat nou weer? Het klussen van het huis hebben we overleefd, dus daarna kunnen we alles aan. Hij werkt overigens ook hier (op de afdeling Interne Geneeskunde) en is betrokken bij onderzoek naar botziekten. Wij gaan samen met veel plezier naar het Erasmus MC. Een inspirerende omgeving, waar ik graag kom. Het thuiswerken tijdens (en na) de Corona-pandemie was dan ook niets voor mij.

Gepromoveerd op de afdeling hematologie en sinds 2013 in dienst van de afdeling heelkunde; waren de internisten te saai?

(Moet hardop lachen) Het is echt een ander volk. De internisten waren zeker niet te saai. Het was meer de fase in mijn leven. Ik dacht na 16 jaar hematologie: is dit het nou allemaal? Hoe is het aan de andere kant van de heg. Waarschijnlijk gedreven door mijn nieuwsgierigheid. Ik wilde weten hoe het in de klinische setting was (de uitstap naar de perfusie) en het bedrijfsleven. Het heeft niets met de hematologen te maken, want ik heb nog steeds goed contact met ze. Met de chirurgen is het ook ontzettend leuk om te werken. Ondanks de afstand tussen ons lab en de afdeling chirurgie hebben we wel een heel hecht en dedicated team. Wij willen dokters van de toekomst helpen hun werk te doen. En dit wordt enorm gewaardeerd, beide kanten op.

Is het onderzoek met proefdieren binnenkort verleden tijd in het kader van onze woke generatie?

Ik hoop het wel. Wij doen ons best met de organoïden. Er wordt gebruik gemaakt van kippeneieren voor bijvoorbeeld toxicologie onderzoek, echter is dat nog steeds niet heel erg woke. Het gebruik van bijvoorbeeld muizen en honden zal wel meer en

“Ik vind basale biologie ontzettend mooi – heel diep in de cel te kijken wat zich hier afspeelt, met name met betrekking tot stamcellen en tumorcellen”

meer verdwijnen door de komst van organoïden. Machine perfusie onderzoek maakt daarentegen weer wel meer gebruik van grote proefdieren, dus waarschijnlijk zal het niet heel snel zijn dat we er helemaal vanaf komen. Wat overigens wel gebeurt, is dat organen bij het slachthuis worden gehaald, en er dus geen proefdieren voor nodig zijn. We willen ook nog wel eens de tumor organoïden testen in muizen. Gelukkig wordt er nog niet hard aan onze deur geklopt, maar dit is waarschijnlijk een kwestie van tijd. De eerste demonstrant die zich aan een muis vastlijmt is nog geen feit.

Hoe zie jij de toekomst van levertransplantatie en de behandeling van maligniteiten van de galwegen?

Hier gaat een belangrijk deel van mijn werk over en gelukkig hebben we de financiële middelen gekregen om deze vragen te helpen beantwoorden. Galwegkanker is een lastige. Het wordt vaak laat ontdekt, en er zijn, buiten chirurgische resectie, weinig behandelopties. Ik wil met mijn onderzoek de tumorcel, maar ook de omgeving zoals de extracellulaire matrix waarin deze tumor zich bevindt, beter leren begrijpen en te modelleren in het lab. Hiermee kunnen we dan nieuwe behandelmethodes testen. Op dit moment is daar nog erg weinig naar gekeken. De organoïden die wij kunnen creëren kunnen ons hier enorm bij helpen. Tumorcellen kunnen we zodoende prachtig expanderen, zodat we er veel van kunnen maken. Hoe meer we er hebben, hoe beter we in parallel hier onderzoek mee kunnen doen. Wij proberen vooral de

extracellulaire matrix hierbij te kweken; waarbij andere groepen zich meer richten op de immuuncellen en de fibroblasten. Het doel is om een model te maken, waarbij we de interactie van de tumorcellen met hun omgeving in kaart kunnen brengen en dit te gebruiken als target voor behandeling. Dit zal in de nabije toekomst wel bij kunnen dragen aan de behandeling van deze tumoren.

Daarnaast zijn we niet alleen bezig met behandeling, maar ook met diagnostiek. Uit gal kunnen we namelijk organoïden kweken. Ons idee is dus dat we op een relatief makkelijke manier aan kunnen tonen in gal of er tumorcellen in groeien. Tot nu toe zijn we nog niet erg succesvol gebleken, maar ik heb goede hoop! Er is een nauwe samenwerking met de afdeling chirurgie om dit onderzoek op poten te zetten; dit staat helaas nog wel in de kinderschoenen.

Staan er over een aantal jaren levers te wachten op ontvangers?

Ik ben heel positief over het feit dat machine perfusie samen met tissue engineering er voor zal zorgen dat we die kant op gaan. We proberen in het lab kleine stukjes functioneel leverweefsel te bouwen. Dit uitbreiden naar grotere, transplanteerbare weefsels zou met de huidige technologie niet eens heel ver in de toekomst zijn. Ook hier werken we hard aan.

Kun se nog gaer in Remunj?

(Een lach volgt). Ich kom nog heel gaer in Remunj, maar nog lever in Melick. Je spreekt het overigens niet helemaal goed uit, maar dat vergeef ik je. De Limburgse taal ligt me na aan het hart. Ik heb ooit zelfs een kaderopleiding Limburgse taal gevolgd, en ik ben daarmee ambassadeur van de Limburgse taal. Overigens ben ik wel geboren in het ziekenhuis van Roermond, maar heb mijn jeugd doorgebracht in Melick, een dorpje ten zuidoosten van Roermond.

Kortom, deze geboren en getogen Limburgse is een manusje van alles.

Dutch Benign Liver Tumor Group

Benigne levertumoren: Een terugblik op vijf jaar landelijke samenwerking

Sinds 2022 is de Dutch Benign Liver Tumor Group (DBLTG) een werkgroep van de Nederlandse Vereniging van Hepatologie. De DBLTG werd als stichting opgericht in 2017 met ondersteuning van een NVGE-subsidie voor multidisciplinaire en instelling overstijgende onderzoeksinitiatieven en werkgroepen. Een van de belangrijkste doelen van de DBLTG is het coördineren, consolideren en faciliteren van wetenschappelijk onderzoek naar benigne levertumoren. Hierbij willen wij terugblikken op de eerste vijf jaar van de DBLTG, de behaalde resultaten en vooruitblikken naar de toekomst van de DBLTG en het veld van benigne levertumoren. Tot slot, en niet onbelangrijk, willen we een oproep doen voor nieuwe deelnemers en bestuursleden.

De resultaten van vijf jaar DBLTG komen onder andere tot uiting in een aantal wetenschappelijke publicaties en promoties. Patiënten met leveradenomen vormen een belangrijke groep waar we de afgelopen vijf jaar binnen de DBLTG wetenschappelijk onderzoek naar hebben verricht. Het adenoom van de lever kenmerkt zich door het risico op maligne ontaarding en bloeding. Volgens de Europese (EASL) richtlijnen uit 2016 is resectie van leveradenomen bij vrouwelijke patiënten geïndiceerd bij een grootte van meer dan vijf centimeter, zes maanden na leefstijlaanpassingen zoals gewichtsreductie en stoppen van de orale anticonceptiepillen.⁽¹⁾ Mede dankzij resultaten van Nederlandse (DBLTG) studies, lijken de aanbevelingen uit de EASL-guidelines wat meer genuanceerd te kunnen worden:

- In een landelijke cohort studie ontdekten we dat resectie van leveradenomen kleiner dan vijf centimeter (20% van alle resecties voor leveradenomen) meestal wordt verricht vanwege verdenking op (pre)maligniteit.⁽²⁾

- Voor patiënten met leveradenomen > 5cm die ondanks 6-12 maanden observatie niet tot kleiner dan 5 cm geworden zijn, ontwikkelden we een voorspellingsmodel dat regressie na 1 en 2 jaar follow-up kan voorspellen.⁽³⁾
- In een multicenter cohortstudie toonden we aan dat transarteriële embolisatie (TAE) voor leveradenomen veilig is en resulteert in afname van leveradenoom grootte, daarmee zou deze als alternatief voor resectie overwogen kunnen worden.⁽⁴⁾
- We hebben studies opgezet naar de subtypering van leveradenomen en het onderscheid met focale nodulaire hyperplasie en hepatocellulair carcinoom op basis van imaging.

- We zijn bezig met een studie bij patiënten met leveradenomen waarin (de mate van) samen beslissen om wel of niet te opereren wordt onderzocht (SAPACHA).
- We hebben een landelijke prospectieve cohortstudie opgezet om beloop en klachten van patiënten met benigne levertumoren en -cysten in kaart te brengen, de BELIVER studie.⁽⁵⁾
- We hebben patiëntgerapporteerde uitkomstmaten specifiek voor benigne levertumoren en -cysten ontwikkeld, die kunnen worden gemeten middels het "Patient Reported Outcomes Measurement Information System" (PROMIS®).

Kortom, in de praktijk blijkt dat onder bepaalde omstandigheden, ook resectie van leveradenomen onder de vijf centimeter wordt verricht, en is er evidence voor langere follow-up termijnen en/of alternatieve behandeling (middels TAE) bij leveradenomen groter dan vijf centimeter. Tevens speelt het moleculaire subtype van leveradenomen, een belangrijke rol.⁽⁶⁾

Tot slot is ook de locatie van het leveradenoom en de voorkeur van de patiënt doorslaggevend. →

Promoties van promovendi binnen de DBLTG:

Julia Klompenhouwer	(09-10-2019): Benign liver tumors, from diagnosis to prognosis (Cum Laude)
Belle van Rosmalen	(11-11-2022): Benign liver tumors, a patient tailored approach
Martijn Haring	(20-02-2023): Benign liver tumors, beyond current guidelines
Alicia Furumaya	(beoogde promotiedatum: najaar 2023): Benign liver tumors, uncovering hidden risks and burden

Een landelijke samenwerking: potentie voor prospectieve studies en initiatieven.

Recent is de BELIVER-studie gestart, waarin prospectief klachten en kwaliteit van leven van patiënten met benigne levertumoren geregistreerd.⁽⁵⁾ De infrastructuur die hiermee wordt opgebouwd, kan ook gebruikt worden voor toekomstige, prospectieve studies naar (de indicaties voor resectie van) leveradenomen. Ook biedt dit ruimte om te kijken naar (de minimaal invasieve behandeling van) andere benigne levertumoren en cysten (focale nodulaire hyperplasie, levercysten en leverhemangiomen), en naar aanvullende projecten met betrekking tot de invloed van lifestyle op leveradenomen en leveradenomen bij zwangere patiënten.

Door: *Alicia Furumaya (MD/PhD kandidaat Amsterdam UMC), Martijn Haring (PhD-kandidaat UMCG), Robert A. de Man (MDL-arts Erasmus MC), Mark Burgmans (interventieradioloog LUMC), Vincent E. de Meijer (chirurg UMCG), Joris I. Erdmann (chirurg Amsterdam UMC)*

Actieve deelnemers en nieuwe bestuursleden gezocht!

Bent u of kent u een MDL-arts, chirurg, patholoog of radioloog met affiniteit voor benigne levertumoren? Wij zijn op zoek naar nieuwe deelnemers voor de DBLTG. Bij interesse kunt u contact opnemen met secretaris@dbltg.nl.

De eerstvolgende vergadering zal plaatsvinden op de voorjaars-DDD (22 en 23 maart 2023). Hier zullen nieuwe voorstellen en lopende projecten besproken worden.

Referenties

1. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol.* 2016;65(2):386-98.
2. Haring MPD EA, Oudmaier CAJ, Andel PCM, Furumaya A, de Jong N et al. Different indications for resection of small and large hepatocellular adenomas: a nationwide analysis. *Hepatol Commun.* 2022;2;7(1):e2110..
3. Klompenhouwer AJ, Alblas M, van Rosmalen BV, Haring MPD, Venema E, Doukas M, et al. Development and Validation of a Model to Predict Regression of Large Size Hepatocellular Adenoma. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2019;114(8).
4. van Rosmalen BV, Klompenhouwer AJ, de Graeff JJ, Haring MPD, de Meijer VE, Rifai L, et al. Safety and efficacy of transarterial embolization of hepatocellular adenomas. *Br J Surg.* 2019;106(10):1362-71.
5. Furumaya A, Haring MPD, van Rosmalen BV, Klompenhouwer AJ, Besselink MG, de Man RA, et al. Study protocol for a multicentre nationwide prospective cohort study to investigate the natural course and clinical outcome in benign liver tumours and cysts in the Netherlands: the BELIVER study. *BMJ Open.* 2022;12(9):e055104.
6. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanc JF, et al. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology.* 2017;152(4):880-94.e6.

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 sinds kerst aan het afvallen en zijn urine was donker geworden. De diagnose viel hem niet mee, maar met chemotherapie en operatie zou er kans zijn op nog een aantal jaren meer. Om tijd met zijn kinderen en kleinkinderen door te brengen en om misschien zijn dementerende moeder te begraven.

Dan moest er wel eerst een buisje in de galwegen worden geplaatst, met een nachtje in het ziekenhuis erna, voor de zekerheid. Dat mocht ik doen. De ligging van de papil in een divertikel was niet ideaal, maar de procedure verliep voorspoedig. Ik was trots.

Later op de dag toch buikpijn en koorts. Naar de intensive care de dag erna. De complicatie heeft hij overleefd, maar het verlies aan conditie en de necrose aan zijn voeten maakten dat er van verdere behandeling geen sprake meer kon zijn.

Drie weken na de ERCP wordt hij per ambulance naar een hospice in zijn woonplaats gebracht, vanuit waar hij zijn moeder voor het laatst zal bezoeken en waar zijn kinderen en kleinkinderen iedere dag langs kunnen komen. Er wordt gezegd dat iedere arts zijn eigen kerkhofje heeft, hij is de eerste op die van mij.

Martien van Wenum
aios MDL UMC Utrecht

Martien geeft de pen door aan Rowan van Golen (LUMC)

Levende donor levertransplantatie bij kinderen in het UMC Groningen

Hoe een multidisciplinair programma de wachtlijstmortaliteit verlaagt

Naast levertransplantaties bij volwassenen voert het UMC Groningen sinds 1982 als enige centrum in Nederland levertransplantaties uit bij kinderen. In 2004 is het UMC Groningen begonnen met het programma levende donor levertransplantatie.

Een van de belangrijkste redenen om meer gebruik te maken van levende donor levertransplantatie is het gebrek aan geschikte donoren, met name voor kinderen onder de 2 jaar. Ook maakt levende donatie een levertransplantatie beter planbaar, wat de perioperatieve zorg bij kinderen met een metabole aandoening sterk verbetert.

Bij levende donor levertransplantatie krijgt het kind een stukje (segment II, III, en soms IV) van de linker leverkwab van een volwassen donor. Dit is meestal een familielid, zoals een vader of moeder. In sommige gevallen, bijvoorbeeld

wanneer er geen familielid is die donor kan zijn, is donatie van een stukje lever door een anonieme (altruïstische) donor levensreddend.

De drempel om een levende donor levertransplantatie te verrichten ligt vanzelfsprekend hoog. Er is immers sprake van een situatie waarin een gezond iemand een grote operatie ondergaat. De potentiële donor ondergaat dan ook een uitgebreide screening, die wordt begeleid door de hepatologen en de verpleegkundig specialist (Annemarie Roelofs) van de afdeling MDL. Levertransplantatie bij kinderen is per definitie complexe zorg en daarmee teamwerk. Naast de (kinder-) MDL/hepatologie, HPB chirurgie, plastische chirurgie, anesthesie, radiologie en intensive care zijn ook vele paramedische disciplines betrokken. Zo spelen medisch maatschappelijk werk, de afdeling psychologie en een vertrouwenspersoon een belangrijke rol bij de screening van potentiële donoren. Inmiddels wordt een groot deel van de levertransplantaties bij kinderen

uitgevoerd met een levende donor. In 2022 werd er bij 16 van de 25 kinderlevertransplantaties gebruik gemaakt van een levende donor. Ook werd in 2022 de eerste levende donor levertransplantatie in het UMC Groningen bij een volwassen patiënt uitgevoerd. In totaal zijn er nu 122 levende donor levertransplantaties uitgevoerd in het UMC Groningen, waarvan 26 met anonieme (altruïstische) donoren.

Voordat het programma levende donor levertransplantatie bestond was er significante wachtlijstmortaliteit. Zo overleed ongeveer 1 op de 5 zeer jonge (<12 maanden) patiënten met biliëre atresie tijdens de wachtlijst periode. Dankzij het levende donor levertransplantatie programma is er nu voor vrijwel alle kinderen op tijd een donorlever. Met de unieke kennis van kinderhepatologie, levertransplantatie en de multidisciplinaire aanpak in het UMC Groningen kunnen wij de zorg voor kinderen rond levertransplantatie steeds verder verbeteren, nu en in de toekomst!



Team levende donor levertransplantatie bij kinderen UMC Groningen.

Nieuwe update van het hepatitis B richtsnoer is online!

Sinds de introductie van het HBV Richtsnoer in 2018 hebben velen van u de website www.HBVRichtsnoer.nl geraadpleegd. De HBV Richtsnoer werkgroep heeft recentelijk de aanbeveling opnieuw kritisch beoordeeld, mede naar aanleiding van vragen uit het veld, en op enkele plaatsen aangepast op basis van de laatste inzichten.

Ten eerste zijn de kosten van entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarate (TDF) en tenofovir alafenamide (TAF) geactualiseerd. De kostprijs van TAF is nog steeds ~25x hoger dan die van TDF en ETV. De werkgroep adviseert dan ook TAF alleen in te zetten bij patiënten waarbij er duidelijke meerwaarde is van TAF boven ETV/TDF.

In de laatste EASL richtlijn, welke alweer dateert uit 2017, werd het staken van nucleoside/nucleotide analogen bij HBsAg positieve patiënten geïntroduceerd. Inmiddels is op basis van de grootschalig onderzoek duidelijk geworden dat dit zeer vaak leidt tot virale relapse met potentieel ernstige gevolgen voor de patiënt. De werkgroep is dan ook van mening dat langdurige antivirale therapie tot HBsAg verlies de standaard is. Indien staken van de behandeling bij HBsAg positieve patiënten toch gewenst is dan kan dit, liefst in studieverband, alleen worden overwogen bij patiënten waarbij nooit aanwijzingen zijn geweest voor significante fibrose (nooit \geq F2) indien tevens sprake is van langdurig onderdrukt HBV DNA (minstens 1 jaar na HBeAg seroconversie, minstens 3 jaar indien HBeAg negatief bij start van behandeling) en de serum HBsAg concentratie laag is ($<$ 100 IU/mL). Strikte monito-

ring na het staken van de behandeling (minstens eens per 4 weken gedurende de eerste 3-6 maanden) is van groot belang gezien het risico op het ontstaan van ernstige hepatitis ten gevolge van virale relapse. Behandeling dient laagdrempelig te worden herstart.

Een belangrijk klinisch probleem is het persisterende verhoogde risico op hepatocellulair carcinoom ondanks succesvolle suppressie van HBV DNA met nucleo(s)tide analogen. Om deze reden dienen patiënten met een indicatie voor HCC surveillance ook gedurende antivirale therapie te worden gesurveilleerd middels 6-maandelijks beeldvorming van de lever. De praktijk leert dat dit beleid aanleiding is tot zeer veel echo's, MRI's en onzekerheid, terwijl de opbrengst beperkt lijkt. Recent onderzoek laat zien dat met een nucleo(s)tide analoog behandelde Oost-Aziatische patiënten

Column

De nieuwe atlas van 2023!

2023 is nog maar net begonnen, de kerstkilo's zijn er na Dry January bijna weer af. Ik bereid mijn poli voor en maak een inschatting van de gespreksduur per consult. Twee slecht nieuws gesprekken; gemetastaseerd leverkanker en eindstadium levercirrose zonder therapeutische opties. Wat een ellendige dag! Aan de andere kant ook mooi om een patiënt uit zijn/ haar lijden te verlossen. Op de achtergrond hoor ik minister Kuipers. Er is een nieuwe atlas, een kankeratlas wel te verstaand. Dit geeft ons meer inzicht hoe de vormen van kanker over het land zijn verspreid. Ondanks dat dit een kanshebber is voor het woord van het jaar, vraag ik mij af wat het doel is van deze atlas. Leren dat we

ons moeten insmeren met zonnebrandcrème aan de kust? Inzicht krijgen naar welke regio's we niet moeten verhuizen? Is het nou echt zo dat we in Kerkrade keelkanker krijgen en op Texel teelbalkanker? Of is het gewoon een andere manier om naar de sociaal economische status te kijken? Moeten we ons bevolkingsonderzoek aanpassen per regio? Of leren we waar de sigaretten het goedkoopst zijn? Allerlei vragen die door mijn hoofd schieten. Wat ik wel weet is dat de patiënt die morgen tegenover mij zit er geen reet aan heeft...

Hank

met een lage mPAGE-B score (welke wordt berekend op basis van geslacht, leeftijd, en biochemie) een zeer kleine kans hebben om binnen 5 jaar een HCC te ontwikkelen. Helaas is de mPAGE-B score nog onvoldoende gevalideerd in patiënten met cirrose, bij patiënten met metabole risicofactoren en bij patiënten met een positieve familieanamnese voor HCC. Op basis van de beschikbare gegevens adviseert de werkgroep om bij Oost-Aziatische patiënten zonder cirrose, zonder metabole risicofactoren en zonder positieve familie anamnese voor HCC bij een mPAGE-B score van

≤8 af te zien van HCC surveillance. Er staat een mPAGE-B calculator op de HBV Richtsnoer website.

Een andere relevante wijziging in het richtsnoer betreft de afkapwaarde voor de virale load waarbij nog risicovolle handelingen mogen worden verricht. Deze is recent door het RIVM aangepast van 20,000 IU/mL naar 1,000 IU/mL; dit is overgenomen in het Richtsnoer.

Tenslotte heeft de werkgroep het advies voor de therapiekeuze voor zwangeren

met een indicatie voor antivirale therapie aangepast; op basis van de laatste gegevens van onderzoek bij patiënten met hepatitis B en patiënten met HIV adviseert de werkgroep nu gebruik te maken van tenofovir (TDF of TAF).

Dr. M.J. Sonneveld,

MDL-arts Erasmus MC

Dr. K. Sebik Korkmaz,

MDL-arts IJsselland Ziekenhuis

Namens de HBV Richtsnoer werkgroep

casus

Case report Lever

Levertransplantatie voor hepatocellulair carcinoom in niet-cirrotische lever: size doesn't matter?

Een 46-jarige vrouw, die in het verleden een chirurgische fenestratie had ondergaan vanwege een grote levercyste, werd tien jaar later gezien vanwege buikklachten. Een CT-scan toonde een massa van 23 cm in de lever met heterogene arteriële aankleuring en wash-out met geringe groei ten opzichte van een 2 maanden eerder gemaakte MRI scan. Een biopt bevestigde dat het een goed gedifferentieerd hepatocellulair carcinoom (HCC) betrof. Patiënte werd naar ons verwezen voor behandeling.

Revisie van het 10 jaar eerder uitgenomen cyste weefsel toonde aan dat het geen cyste, maar een groot atypisch (unclassified) adenoom met tekenen van een bloeding betrof. Aanvullende moleculaire mutatieanalyse, een techniek die destijds niet breed beschikbaar was, toonde een bèta-catenine exon 3 mutatie aan. Deze mutatie is sterk geassocieerd met maligne ontaarding van adenomen [1]. Zeer waarschijnlijk

is het HCC dan ook ontstaan uit het eerdere leveradenoom.

Omdat het HCC meer dan 70% van het leverschape innam en er bovendien sprake was van zeer nauwe vaatbetrokkenheid waren resectie of locoregionale behandeling zoals selectieve interne radiotherapie (SIRT) niet mogelijk. Er waren bij aanvullend onderzoek en ook in het recente leverbiopt geen aanwijzingen voor een onderliggende leverziekte of leverfibrose. Bij afwezigheid van metastasen en een blanco cardiopulmonale voorgeschiedenis werd besloten om patiënte te screenen voor levertransplantatie.

Bij de screening werd als toevallsbevinding een nodus in de rechter mamma gezien op een herhaalde CT-scan, waarvan een punctie een lobulair mammacarcinoom toonde. Gezien deze bevinding en de eerdere groei van het zeer grote HCC werd besloten dat een levertransplantatie geen reële behandeloptie meer was. Patiënte werd naar huis ontslagen met best supportive care.

Na negen maanden werd patiënte echter opnieuw verwezen door de huisarts omdat zij nog steeds in een goede conditie verkeerde en graag meer dui-

Lees verder op pagina 14.

Eén laesie ≥ 2cm en ≤ 5cm of twee tot drie laesies ≥ 1cm en ≤ 3cm

Geen aanwijzingen voor vasculaire invasie

Geen aanwijzingen voor extrahepatische ziekte

Tabel 1. Milaan criteria.

PROGRAMMA WOENSDAG 22 MAART 2023

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	Symposium NVGIC I – Werkgroep zuur: Hoe is het nu met GERD?	Symposium Update van de richtlijn colo- scopie surveillance; less is more	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Endoscopie I	
10.45 - 11.15	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze
11.15 - 12.30	Plenaire opening DDD en president select. Uitreiking gastrostart- subsidies en Proefschriftprijs Keynote Prof. dr. H.L.A. Janssen: Viral Hepatitis: The Road to Elimination from Discovery to Treatment and Cure			
12.30 - 12.45	Algemene Leden- vergadering - NVGE			
12.45 - 13.45	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
Tijdens lunch in expohal	Gemodereerde poster- sessies in expositiehal	Gemodereerde poster- sessies in expositiehal	Gemodereerde poster- sessies in expositiehal	Gemodereerde poster- sessies in expositiehal
13.45 - 14.45	Abstractsessie Nederlandse Vereniging voor Gastrointestinale Chirurgie I	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Oncologie	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Endoscopie II	Abstractsessie Nederlandse Vereniging voor Gastrointestinale Chirurgie II
14.45 - 15.45	Symposium NVGIC II – de Levertransplantatie- patiënt	Symposium Bariatric Endoscopy	Symposium Alcoholpreventie	
15.45 - 16.15	Theepauze	Theepauze	Theepauze	Theepauze
16.15 - 17.30	Symposium NVGIC III – Lifestyle & Technology	Symposium Zinnige Zorg en Zinnige Kennissagenda's	Symposium Organisatie van multidisciplinaire voedingszorg in Nederland	
17.30 - 18.15	Best abstracts NVGE 2023			
18.15 - 19.30	Informeel afsluiting in 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 sessie dysplasie bij IBD, sessie I	
15.45 - 16.15	Theepauze	Theepauze
16.15 - 17.30	Meet the expert sessie dysplasie bij IBD, sessie II	

PROGRAMMA DONDERDAG 23 MAART 2023

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: Promoten van je onderzoek: Social medi-JA of Social medi-Nee?	Verpleegkundig Specialisten Netwerk
09.30 - 10.45	Ochtendprogramma V&VN - MDL algemeen	Symposium Sectie IBD: Ziektemonitoring bij IBD	Jubileumsymposium 45 jaar Nederlandse Vereniging voor Hepatologie	Abstractsessie en lecture Sectie Experimentele GE, sessie I
10.45 - 11.15	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze
11.15 - 12.15	Symposium V&VN MDL en Sectie Gastrointestinale Endoscopie		Jubileumsymposium 45 jaar Nederlandse Vereniging voor Hepatologie - vervolg	Abstractsessie en lecture Sectie Experimentele GE, sessie II
12.15 - 13.15	Abstractsessie Sectie Oncologie en Neurogastroenterologie en Motiliteit	Abstractsessie Sectie Inflammatoire Darmziekten	Pitches NVH Young Hepatologists Awards 2021/2022	Meet the expert Translational GI research in 2022: New tools and developments
13.15 - 14.00	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
Tijdens lunch in expohal	Gemodereerde poster-sessies in expositiehal	Gemodereerde poster-sessies in expositiehal	Gemodereerde poster-sessies in expositiehal	Gemodereerde poster-sessies in expositiehal
14.00 - 15.00	Middagprogramma V&VN - Endoscopie 16.00 einde programma	Symposium Sectie Kinder MDL- Jong gekregen, oud gehouden 15.30 einde programma	Best of DDD, wrap-up sessies Endoscopie, Experimentele GE en Chirurgie	V&VN MDL-IBD
15.00 - 16.30			NVGE Symposium Techniek en innovatie in de endoscopie	Abstractsessie Sectie Inflammatoire Darmziekten

Donderdag	Zaal 80	Zaal 81
08.00 - 09.30	ALV Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen	ALV Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
09.30 - 09.45		
10.45 - 11.15	Koffiepauze	Koffiepauze
11.15 - 12.15	V&VN MDL-IBD	
12.15 - 13.15	Abstracts in diverse zalen	
13.15 - 14.00	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
14.00 - 15.00	Middagprogramma V&VN – Verpleegkundig Endoscopisten	
15.00 - 16.30		Symposium Dutch Benign Liver Tumor Group



CT-abdomen (arteriële fase): beeld van HCC met diameter van 23cm zowel linker als rechter-leverkwab ingroeïend, deels exofytisch groeiend gebied en centrale necrose. Mesh ventraal zichtbaar na eerdere correctie van een hernia cicatricialis.

delijkheid wilde over de prognose. Ondertussen was de huisarts pragmatisch met Tamoxifen gestart om zo progressie van het mammacarcinoom te remmen. Gezien het onverwacht indolente beloop werd een CT-scan herhaald. Op deze CT werd circa 15% afname van het tumorvolume gezien, wederom zonder aanwijzingen voor metastasering. We kunnen niet uitsluiten dat deze afname verband houdt met de anti-oestrogene werking van Tamoxifen op het hormoon-gevoelige deel van het HCC. Een eenduidig positief effect van Tamoxifen op tumorgrootte en overleving bij HCC is echter nooit aangetoond [2].

Patiënte werd aanvullend behandeld voor haar mammacarcinoom middels een ablatie en sentinel node procedure. Het bleek een prognostisch gunstig mammacarcinoom te betreffen (ypT1cN0M0, stadium I en hormoon-gevoelig) met een geschatte 10-jaars

overleving van 93%. Dit is geen reden om af te zien van levertransplantatie [3]. Na herhaalde screening voor levertransplantatie werd zij alsnog geaccepteerd en op de wachtlijst geplaatst. Vier maanden na de herverwijzing door de huisarts vond levertransplantatie plaats, welke helaas werd gecompliceerd door primair transplantaat falen waarvoor na drie dagen een re-transplantatie werd verricht. Het herstel nadien verliep voorspoedig en zij verkeert momenteel in een uitstekende conditie. Een recente MRI en CT-scan toonden 3 jaar na transplantatie geen aanwijzingen voor recidief HCC of metastasen.

Beschouwing

HCC is de vierde meest voorkomende oorzaak van kanker-gerelateerde mortaliteit wereldwijd en komt met name voor bij patiënten met cirrose, die om deze reden halfjaarlijkse HCC-surveillance middels echografie ondergaan.

Bij patiënten zonder onderliggende leverziekte of cirrose wordt een HCC vaak pas laat ontdekt, waardoor resectie niet meer mogelijk is. Een levertransplantatie is dan de enige curatieve optie. Anders dan in de groep met cirrose lijkt bij patiënten met HCC in een normale niet-cirrotische lever de tumorgrootte niet te correleren met een slechtere prognose. De Milaan criteria (tabel 1) voor levertransplantatie van HCC in cirrotische levers zijn dan ook niet toepasbaar in deze populatie [4-6]. In een retrospectieve Europese analyse van *Mergental et al.* werden 105 patiënten die van 1994 tot en met 2005 een levertransplantatie ondergingen i.v.m. HCC in een normale, niet-cirrotische lever geïdentificeerd [4]. In deze studie werden alle patiënten met leverfibrose of onderliggende leverziekte, inclusief virale hepatitis, geëxcludeerd. De 5-jaars overleving in deze groep patiënten met HCC in normale niet-cirrotische levers zonder onderliggende leverziekten was 49% en hing niet samen met tumorgrootte of Milaan criteria. Bij patiënten zonder macrovasculaire invasie of betrokkenheid van hilaire lymfeklieren was de 5-jaars overleving 59% [4]. Macrovasculaire invasie en lymfeklierstatus bleken ook negatieve prognostische factoren in een recente retrospectieve analyse van 4373 patiënten met HCC in een niet-cirrotische lever die van 2002-2018 een levertransplantatie ondergingen in de VS [5]. De overall overleving na levertransplantatie lijkt vergelijkbaar met die van patiënten met HCC in een cirrotische lever, hoewel de tumor-specifieke overleving minder is, mogelijk door een agressievere tumor biologie [6]. Het is momenteel niet bekend of en hoe leverfibrose of onderliggende leverziekten de prognose van HCC in een non-cirrotische lever na transplantatie beïnvloeden.

Samenvattend illustreert onze casus dat tumorgrootte (zelfs van ruim 23cm) geen reden hoeft te zijn om af te zien van levertransplantatie bij patiënten met HCC in een niet-cirrotische lever

zonder leverfibrose of een onderliggende leverziekte.

Koen R Beukema¹, Luuk F Wymenga¹, Maarten W Nijkamp², Robbert J de Haas³, Frans JC Cuperus¹

¹ Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten UMCG

² Afdeling Hepatopancreatobiliaire Chirurgie en Levertransplantatie UMCG

³ Afdeling Radiologie UMCG

Referenties

1. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanco JF et al. Molecular Classification of Hepatocellular

Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology* 2017;152:880-894

2. Nowak AK, Stockler MR, Chow PKH, Findlay M. Use of Tamoxifen in Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 2005;103:7

3. Al-Adra, D. P. et al. Pretransplant solid organ malignancy and organ transplant candidacy: A consensus expert opinion statement. *Am J Transplant* 21, 460–474 (2021).

4. Mergental H, Adam R, Ericzon BG, Kalicinski P, Mühlbacher F, Höcker-

stedt K et al. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *Journal of Hepatology* 2012;57:297-305

5. Shavelle RB, Kwak JH, Saur R, Brooks JC, Rosenthal P. Life Expectancy after Liver Transplantation for Non-Cirrhotic Hepatocellular Carcinoma. *Progress in Transplantation* 2021;31:117-125

6. Pommergaard HC, Rostved AA, Adam R, Rasmussen A, Salizzoni M, Bravo MAG et al. Mortality after Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Study from the European Liver Transplant Registry. *Liver Cancer* 2020;9:455-467

historisch perspectief

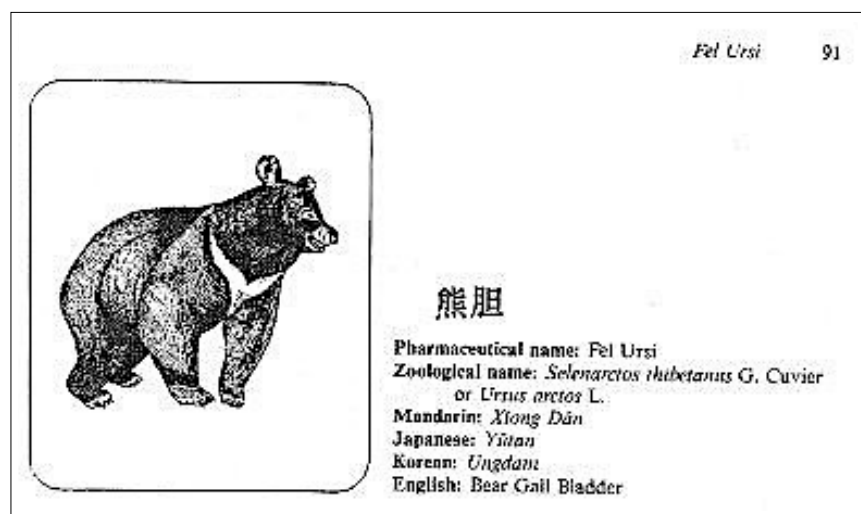
Ursodeoxycholzuur– “Een unieke geneesmiddelen carrière van berengal voor geelzucht naar COVID-19 medicatie”

Het gebruik van ursodeoxycholzuur (UDCA; 3 α ,7 β -dihydroxy-5 β -cholaanzuur) kent een lange geschiedenis en werd al ten tijde van de Tang-dynastie in China als traditioneel alternatief geneesmiddel gebruikt om leverziekten maar ook vele andere kwalen te behandelen.¹ In die tijd was de bron van UDCA gedroogd galpoeder van de zwarte beer, welke gewonnen werd door percutaan de galblaas te draineren. Middels gaschromatografie – massa spectrometrie is de galzuursamenstelling van zwarte berengal getoond. UDCA beslaat in de zwarte beer bijna 60% van de totale galzuurpool en is daarmee het meest voorkomende galzuur, vergeleken met maar 1-3% UDCA in de mens.² De medicinale eigenschappen van gal van de zwarte beer in China (*Ursus thibetanus*) werden omschreven in de Tang *Materia Medica*; de eerste farmacopee ter wereld.³ Moge het dan ook duidelijk zijn dat het voorvoegsel “urso-” is afgeleid van “ursus”, de Latijnse benaming voor beer. Tot op de dag van van-

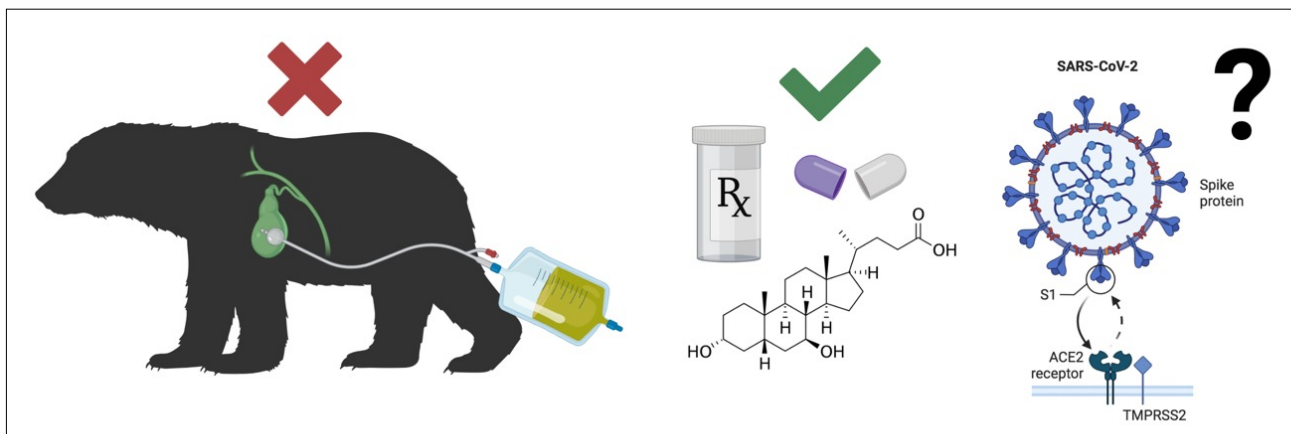
daag worden nog in delen van China gal en galblazen gewonnen uit zwarte beren die leven in onterend gevangenschap. Ondanks dat UDCA tegenwoordig semisynthetisch geproduceerd wordt van gal van slachtvee en het toezicht op de winning en handel in zwarte berengal in Azië verscherpt is,

blijft deze middeleeuwse benadering om berengal te winnen standhouden.⁴ De voornaamste reden hiervoor is dat zwarte berengal en galblazen in sommige landen voor een zeer hoge prijs verkocht worden; zodanig dat het op een zeker moment per gram boven de goudprijs uitsteeg.⁵

→



Materia Medica beschrijft “Fel Ursi” als traditioneel alternatief geneesmiddel. Weergave ontleend uit Bensky D. et al. *Chinese Herbal Medicine: Materia Medica*. Revised Edition 2004. Eastland Press. 1986.



Grafische samenvatting van de historisch percutane winning van UDCA uit gal van de zwarte beer in China, de hedendaagse semisyntetische productie van UDCA en mogelijke klinische toepassing van dit geneesmiddel voor de behandeling van COVID-19. Created with BioRender.com.

De laatste decennia zijn de klinische indicaties voor behandeling met UDCA op wetenschappelijke wijze getoetst en heeft het een belangrijke plaats gekregen in de behandeling van diverse cholestatische leverziekten. Een van de eerste hepatologische indicaties betrof UDCA gebruik bij symptomatisch cholesterolgalsteenlijden. UDCA heeft namelijk litolytische eigenschappen en bood wellicht een alternatief voor de open chirurgische cholecystectomie. Door de opkomst van laparoscopische chirurgie en de traagheid van het oplossend vermogen van UDCA verdiende de chirurgische benadering de voorkeur en kent UDCA enkel nog in sommige gevallen na bariatrische chirurgie een plaats.⁶

Voor de immuun-gemedieerde cholestatische leverziekte primaire biliare cholangitis (PBC), is UDCA onomstreden de eerste keus behandeling en is internationaal opgenomen in de Europese (EASL) en Amerikaanse (AASLD) behandelrichtlijnen.⁷ Het geneesmiddel wordt doorgaans goed verdragen, biochemische surrogaatmarkers van prognose verbeteren en bovenal neemt de levertransplantatievrije overleving toe. UDCA wordt ook aanbevolen bij intrahepatische zwangerschapscholestase en verbeterd vooral de intense jeukklachten van de moeder.⁸ Primaire scleroserende cholangitis (PSC) is een ziektebeeld waarbij tot op heden zeer goedwerkende medicijnen ontbreken ondanks de onderzoeksinspanningen.

In de nieuwe Europese (EASL) richtlijn over scleroserende cholangitiden is opgenomen dat UDCA in normale dosering (15-20 mg/kg/dag) bij PSC gegeven kan worden, hoewel het wetenschappelijke bewijs voor langdurige verbetering van prognose nog dun is.⁸ Zeer hoge dosis UDCA (30 mg/kg/dag) moet hierbij vermeden worden omdat het een nadelig lange termijn beloop in studieverband opleverde. Voor secundaire scleroserende cholangitiden o.a. van genetische en ischemische aard kan een lage dosis UDCA (10-15 mg/kg/dag) gegeven worden.⁸

De Chinese alternatieve geneeskundigen hebben aan het begin van de COVID-19 pandemie in 2020 weer gegrepen naar de zwarte berengal tot afkeer van de dierenbescherming.⁹ Zij hadden aldaar zoveel vertrouwen in dit ogenschijnlijk "wondermiddel" dat het Chinese nationale gezondheidscomité aan de start van de pandemie een lijst heeft gepubliceerd van aanbevolen traditionele en westerse mogelijk effectieve behandelingen van ernstige COVID-19. De wetenschappelijke onderbouwing ten tijde van deze aanbevelingen ontbrak. Wat UDCA ten opzichte van andere galzuren overigens wel uniek maakt zijn de anti-inflammatoire eigenschappen en het vermogen om cellen in leven te houden. Maar hoe zit dat nu met de huidige wetenschappelijke inzichten anno 2023?

Het zal u wellicht ook verbazen maar het mogelijk positieve effect van UDCA op COVID-19 is mechanistisch tot in detail onderzocht en recent in het toonaangevende tijdschrift Nature gepubliceerd.¹⁰ Zoals velen van u zullen weten, is angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) niet alleen een enzym maar ook een breed geëxprimeerde cel receptor via welk het SARS-CoV-2 virus cellen binnendringt. Al vroeg in de pandemie was de gedachte dat herstel van de ACE/ACE2 dysbalans een gedegen farmacologische strategie zou kunnen zijn in de behandeling van COVID-19. Het onderliggende mechanisme via welke de expressie van ACE2 op transcriptioneel niveau gereguleerd werd ontbrak echter. Uit de publicatie van Brevini et al. blijkt dat de farnesoid X receptor (FXR) een directe regulator is van ACE2 transcriptie. Dit hebben zij in diverse COVID-19 geïnfecteerde organoid modellen en weefsels laten zien van de tractus respiratorius en digestivus. Vervolgens laten de auteurs zien dat behandeling met UDCA om FXR-signalering te remmen inderdaad een lagere ACE2 expressie tot gevolg heeft. Dit laten zij voor diverse orgaan-systemen met organoiden zien, maar ook *in vivo* in dezelfde weefsels van muizen en hamsters. Als UDCA behandeling succesvol de expressie van ACE2 (op de celmembranen) kan verlagen in organen die worden geïnfecteerd met het SARS-CoV-2 virus, rijst de vraag of UDCA profylactisch zou kunnen wer-

ken tegen COVID-19 infectie. Brevini et al. hebben het onderzocht in organoïden, *in vivo* proefdiermodellen en in geperfundeerde humane longen en levers *ex situ*. Hieruit bleek dat UDCA behandeling de vatbaarheid voor SARS-CoV-2 infectie vermindert en tevens dat UDCA de expressie van ACE2 in het neusepitheel verlaagt. Tot slot hebben zij in een retrospectief cohort een correlatie gevonden tussen UDCA gebruik en positieve klinische uitkomsten na SARS-CoV-2 infectie en deze bevindingen bevestigd in een onafhankelijk validatie cohort van levertransplantatie patiënten. Of UDCA in klinisch trial verband nader onderzocht zal worden als mogelijk profylaxe of therapeuticum voor de behandeling van COVID-19 zal de toekomst moeten uitwijzen...

Al met al kunnen wij wel stellen dat ursodeoxycholzuur (UDCA; 3 α ,7 β -dihydroxy-5 β -cholaanzuur) een unieke geneesmiddelen carrière doorloopt en anno 2023 mogelijk weer in een nieuwe stroomversnelling komt. De oorsprong

van UDCA productie en gebruik stamt uit de traditioneel alternatieve Chinese geneeskunst en is nadien op wetenschappelijk gedegen wijze getoetst en heeft voor beperkte indicaties zijn meerwaarde in het medicinale voorschrijfsarsenaal van de Maag-, Darm- en Leverarts verdiend.

David Trampert & Ulrich Beuers.

Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Department of Gastroenterology & Hepatology, Amsterdam UMC.

Referenties

1. Beuers U., Trampert D.C. Ursodeoxycholzuur: geschiedenis en klinische toepassingen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2022; 166: D6970.
2. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006; 3: 318-28.
3. Bensky D. et al. Chinese Herbal Medicine: Materia Medica. Revised Edition 2004. Eastland Press. 1986.
4. Foley, K.E., Stengel, C.J. and Shepherd, C.R. (2011). Pills, Powders, Vials and Flakes: the bear bile trade in Asia. *TRAFFIC Southeast Asia, Petaling Jaya, Selangor, Malaysia.*
5. <https://priceconomics.com/why-is-bear-bile-so-expensive/>
6. Elbert N.J. Ursodeoxycholzuur na bariatrische chirurgie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2022; 166: D6603.
7. Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2019; 71: 357-65.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines on sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology.* 2022; 77: 761-806.
9. <https://www.nationalgeographic.com/animals/article/chinese-government-promotes-bear-bile-as-coronavirus-covid19-treatment>
10. Brevini et al. FXR inhibition may protect from SARS-CoV-2 infection by reducing ACE2. *Nature.* 2022. doi: 10.1038/s41586-022-05594-0.

farmacologie

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

Combinatie antiretrovirale therapie voor HIV infectie in een patiënt met Child-Pugh C levercirrose

Achtergrond

Incidenteel komt het voor dat zich een nieuwe HIV patiënt presenteert met levercirrose. De huidige combinatie antiretrovirale therapie (cART) is i.h.a. uitermate effectief en wordt relatief goed verdragen, maar hoe zit dat bij patiënten met levercirrose? Met welke cART is de meeste ervaring, en is een dosisaanpassing nodig? Aan de hand van onderstaande casus proberen wij deze vragen te beantwoorden.

Casus

Een 37-jarige man van Poolse afkomst, sinds 2013 in Nederland, presenteert zich vanwege een trauma in het ziekenhuis. Er blijkt daarnaast levercirrose de novo te zijn, waarschijnlijk op basis van alcohol abususes, met tevens een HIV/HCV co-infectie. Het leverlab laat het volgende zien: ALAT 109 U/L, ASAT 240 U/L, gammaGT 520 U/L, totaal bilirubine 50 μ mol/L, albumine 22 g/L, INR 1.7. De nierfunctie is goed, er is sprake van ascites 1+, encefalopathie is dubieus vanwege alcoholonttrekking. De Child-Pugh score komt op C-10 tot 12.

Het HIV-RNA is <40 kopieën/mL zonder dat patiënt hiervoor wordt behandeld (de zogenaamde elite controller), maar CD4 aantal is wel verlaagd tot 440 cellen/mm³, en het HIV behandelteam wil cART starten zoals ook aanbevolen in internationale richtlijnen. De vraag aan de ziekenhuisapotheker en de consulent hepatologie is welke cART de voorkeur heeft bij een Child-Pugh C levercirrose?

→



DEFITELIO[®]
defibrotide

**Een snelle start met Defitelio kan,
na diagnose van ernstige hepatische
VOD/SOS, levensreddend zijn¹**



I'M STILL A
SURVIVOR

Defitelio[®] is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige veno-occlusieve leverziekte (VOD) bij hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT). Voor volwassenen en kinderen ouder dan 1 maand.²



Jazz Pharmaceuticals

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.
Voor Verkorte Productinformatie zie elders in deze uitgave. VOD, veno-occlusieve leverziekte;
SOS, sinusoidaal obstructiesyndroom; HSCT, hematopoëtische stamceltransplantatie.

Gekozen aanpak

Allereerst is een overzicht gemaakt van de opties voor de 1e lijnsbehandeling van HIV therapie voor patiënten zonder levercirrose. Vervolgens is de website www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl geraadpleegd. Hierna is een literatuuronderzoek uitgevoerd naar beschikbare gegevens m.b.t. farmacokinetiek van cART bij levercirrose en evt. hepatotoxiciteit als bijwerking van moderne cART. Een voorlopig advies is aan een aantal internationale experts voorgelegd. Ten slotte is het definitieve therapie-advies besproken in een gezamenlijk MDO met hepatologen, ziekenhuisapothekers en HIV behandelaren.

Ontwikkeling van het therapie-advies

Er zijn momenteel in Nederland ca. 25 middelen beschikbaar waarmee cART kan worden samengesteld. Amerikaanse richtlijnen bevelen als 1e keuze een combinatie van 1 of 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors aan met daaraan toegevoegd een integrase inhibitor zoals dolutegravir of bictegravir. De richtlijn van de European AIDS Clinical Society (EACS) noemt deze opties ook, met daarnaast ook de integrase inhibitor raltegravir of de

non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor doravirine als “3e middel”. De website www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl heeft cART nog niet beoordeeld, al staan tenofovir en lamivudine wel genoemd omdat deze ook voor HBV infectie geregistreerd zijn. Deze middelen zijn veilig zonder dosisaanpassing in deze patiëntenpopulatie te gebruiken. Het literatuuronderzoek liet zien dat alleen van raltegravir gepubliceerde case series zijn bij HIV-patiënten met CP-C levercirrose. Die lieten een geringe stijging zien van de topspiegel (C_{max}; +25%) en AUC (+72%) terwijl de dalspiegel (C_{min}) wel sterk toenam (+558%). Twee andere case series suggereerden dat er geen verschil was in het optreden van bijwerkingen op raltegravir in patiënten met/zonder levercirrose.

De LiverTox website kent de “likelijkheid scores” van C-E toe aan de verschillende HIV medicaties, maar geeft ook aan dat er sprake is van beperkte data voor een goed oordeel.

Als voorlopig therapie-advies werd geformuleerd een combinatie van tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC, generiek beschikbaar; emtricitabine wordt als even veilig als

lamivudine beoordeeld) + raltegravir in een dosering van 2 dd 400mg of 1 dd 1200mg. De meeste andere middelen zijn niet gekozen vanwege gebrek aan data of omdat sterk verhoogde spiegels worden verwacht, zoals bij abacavir, bictegravir en darunavir (zie tabel 1). Volgens de EACS richtlijn is een dosis-aanpassing bij raltegravir niet nodig bij Child-Pugh C. Een bijkomend voordeel van deze combinatie is dat het geen interacties zal geven indien tevens de HCV infectie met DAAs behandeld zal gaan worden.

De drie geraadpleegde internationale experts bevestigden deze combinatie als 1e keuze voor onze patiënt. Zij verschilden wel van mening of raltegravir 1dd of 2dd gegeven moest worden; voordeel van 1dd zou een betere therapietrouw kunnen zijn, nadeel mogelijk de verhoogde piekspiegels.

Bespreking in gezamenlijk MDO en uitkomst van de casus

Een presentatie werd gegeven door de ziekenhuisapotheker en het voorstel ingebracht voor TDF/FTC + raltegravir 1dd of 2dd. Vanuit het HIV behandelteam werd als belangrijk nadeel genoemd dat deze combinatie uit 3 losse tabletten bestaat en daarmee een onzekere therapietrouw. Zij hadden daarom een sterke voorkeur voor een zogenaamde single tablet regime (STR). Het enige product met TDF/FTC als backbone en aanbevolen door de EACS is Delstrigo® (TDF, lamivudine, doravirine) met therapeutic drug monitoring (TDM) van doravirine. Vijf maanden na start van cART bleef de HIV virale load negatief, het CD4 aantal was gestegen tot 780 cellen/mm³, en de leverfunctie verbeterde naar een CP-B8 score. Doravirine spiegels afgenomen 5-6 uur na inname kwamen overeen met populatiegegevens van HIV-patiënten zonder levercirrose (1,0-1,2 mg/L). Vanwege wijziging van werkgever werd patiënt overgedragen aan een ander HIV-behandelcentrum.

Namens de SIG Interne Geneeskunde NVZA, sectie hepatologie,
Prof. dr. David Burger,
 ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog RadboudUMC

Klasse	Middel	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
NRTI	Abacavir	Verlaag dosering met 1/3	Contra-indicatie	Contra-indicatie
	Tenofovir DF	Normale dosering	Normale dosering	Normale dosering
	Tenofovir AF	Normale dosering	Normale dosering	Normale dosering
	Lamivudine	Normale dosering	Normale dosering	Normale dosering
	Emtricitabine	Normale dosering	Normale dosering	Normale dosering
NNRTI	Rilpivirine	Normale dosering	Normale dosering	Geen data
	Doravirine	Normale dosering	Normale dosering	Geen data
PI	Darunavir	Normale dosering	Normale dosering	Niet aanbevolen
InSTI	Raltegravir	Normale dosering	Normale dosering	Normale dosering
	Elvitegravir	Normale dosering	Normale dosering	Geen data
	Dolutegravir	Normale dosering	Normale dosering	Geen data
	Bictegravir	Normale dosering	Normale dosering	Niet aanbevolen
	Cabotegravir	Normale dosering	Normale dosering	Geen data

Tabel 1: Doseringsadviezen HIV medicatie bij leverfunctiestoornissen (https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf). Gebruikte afkortingen: NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI: protease inhibitor; InSTI: Integrase inhibitor.

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!

Sven van IJendoorn

Cholangiocarcinoma cell proliferation is enhanced in primary sclerosing cholangitis: A role for IL-17A.

Int J Cancer. 2022 Nov 8. doi: 10.1002/ijc.34350. Online ahead of print.

Lieshout R, Kamp EJCA, Verstegen MMA, Doukas M, Dinjens WNM, Köten K, IJzermans JNM, Bruno MJ, Peppelenbosch MP, van der Laan LJW, de Vries AC.

The pathogenesis of PSC-related CCA is largely unclear, although the chronic inflammatory environment may play a role. We investigated the effect of inflammation-related cytokines in PSC on the proliferation rate of cancer cells. The proliferation index in PSC-CCA and sporadic CCA was determined by Ki-67 immunohistochemistry which was significantly higher in PSC-CCA. Correlation analysis found a significant correlation between IL-17A expression and proliferation. IL-17A increases CCA cell proliferation in vitro and may contribute to the high proliferation rate in PSC-CCA in situ. Therefore, IL-17A represents a new potential therapeutic target in (PSC-)CCA, to be tested in future trials.

Extracellular matrix drives tumor organoids toward desmoplastic matrix deposition and mesenchymal transition.

Acta Biomater. 2022 Nov 22:S1742-7061(22)00763-2. doi: 10.1016/j.actbio.2022.11.038.

van Tienderen GS, Rosmark O, Lieshout R, Willemse J, de Weijer F, Rendin LE, Westergren-Thorsson G, Doukas M, Koerkamp BG, van Royen ME, van der Laan LJ, Verstegen MM.

We combined CCA organoids (CCAOs) with native tumor and liver scaffolds, obtained by decellularization, to effectuate a model to study the interaction between epithelial tumor cells and their surrounding ECM. The transcriptome of CCAOs in a tumor scaffold much more resembled that of patient-paired CCA tissue compared to CCAOs cultured in liver scaffolds. This was accompanied by an increase in chemoresistance to clinically-relevant chemotherapeutics. CCAOs in decellularized scaffolds revealed environment-dependent proliferation dynamics, driven by the occurrence of epithelial-mesenchymal transition. Furthermore, CCAOs initiated an environment-specific desmoplastic reaction by increasing production of multiple collagen types.

Scalable Production of Size-Controlled Cholangiocyte and Cholangiocarcinoma Organoids within Liver Extracellular Matrix-Containing Microcapsules.

Cells. 2022 Nov 18;11(22):3657. doi: 10.3390/cells11223657.

van Tienderen GS, Willemse J, van Loo B, van Hengel EVA, de Jonge J, van der Laan LJW, Leijten J, Verstegen MMA.

Advances in biomaterials, particularly in combination with encapsulation strategies, have provided excellent opportunities to increase reproducibility and standardization for cell culture applications. We produced hybrid microcapsules in a flow-focusing microfluidic droplet generator combined with enzymatic outside-in crosslinking of dextran-tyramine, enriched with human liver extracellular matrix (ECM). The microcapsules provide a physiologically relevant microenvironment for the culture of intrahepatic cholangiocyte organoids (ICO) and patient-derived cholangiocarcinoma organoids (CCAO).

Enhanced recovery for liver transplantation: recommendations from the 2022 International Liver Transplantation Society consensus conference

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023 Jan;8(1):81-94. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00268-0.

Joerg M Pollok, Pascale Tinguely, Marina Berenguer, Claus U Niemann, Dimitri A Raptis, Michael Spiro, ERAS4OLT.org collaborative

There is much controversy regarding enhanced recovery for recipients of liver transplants from deceased and living donors. The objectives of this Review were to summarize current knowledge on individual enhanced recovery elements on short-term outcomes, identify key components for comprehensive pathways, and create internationally accepted guidelines on enhanced recovery for liver-transplant recipients. The recommendations represent a comprehensive overview of the relevant elements and areas of enhanced recovery for liver transplantation. These internationally established guidelines could direct the development of enhanced recovery programs worldwide, allowing adjustments according to local resources and practices.

A human kidney and liver organoid-based multi-organ-on-a-chip model to study the therapeutic effects and biodistribution of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles

J Extracell Vesicles. 2022 Nov;11(11):e12280. doi: 10.1002/jev2.12280.

Nguyen VVT, Ye S, Gkouzioti V, van Wolferen ME, Yengej FY, Melkert D, Siti S, de Jong B, Besseling PJ, Spee B, van der Laan LJW, Horland R, Verhaar MC, van Balkom BWM.

Clinical translation of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles (EVs) requires further preclinical and regulatory developments, including elucidation of the biodistribution and mode of action. We hypothesised that, based on developments in microfluidics and human organoid technology, in vitro multi-organ-on-a-chip models allow us to study effects of sEVs in modelled human organs like kidney and liver in a semi-systemic manner. This new model recapitulates therapeutic efficacy and biodistribution of sEVs as observed in animal models.

Ursodeoxycholic acid treatment-induced GLOBE score changes are associated with liver transplantation-free survival in patients with primary biliary cholangitis

Am J Gastroenterol. 2022 Dec 8. doi: 10.14309/ajg.0000000000002128. Online ahead of print

de Veer, Rozanne C; van Hooff, Maria C; Corpechot, Christophe; Thorburn, Douglas; Invernizzi, Pietro; Lammers, Willem J; Janssen, Harry LA; Battezzati, Pier; Nevens, Frederik; Lindor, Keith D; Floreani, Annarosa; Ponsioen, Cyriel Y; Mayo, Marlyn J; Parés, Albert MD; Mason, Andrew L; Kowdley, Kris V; Trivedi, Palak J; Hirschfield, Gideon M; Goet, Jorn C; Bruns, Tony; Dalekos, George N; Gatselis, Nikolaos K; Verhelst, Xavier; Hansen, Bettina E; Harms, Maren H; van der Meer, Adriaan J; on behalf of the Global PBC Study Group.

Treatment of primary biliary cholangitis (PBC) can improve the GLOBE score (a model to predict the prognosis of PBC patients). We assessed the association between changes in the GLOBE score and liver transplantation (LT)-free survival in patients with PBC who were treated with ursodeoxycholic acid (UDCA). We showed how short-term UDCA-induced changes in GLOBE score were related to the long-term risk of LT or death among patients with PBC. Importantly, among patients with an unfavorable prognosis at baseline, a similar reduction in the GLOBE score resulted in a larger absolute improvement of their LT-free survival.

Quality of life in Dutch patients with primary biliary cholangitis: discrepancies between patients' perspectives and objective disease parameters

Hepatol Res. 2023 Jan 12. doi: 10.1111/hepr.13880. Online ahead of print.

Rozanne C. de Veer; Maria C. van Hooff; Geraldine da Silva;

Maren H. Harms; Herold J. Metselaar; José Willemse; Elaine Utomo; Adriaan J. van der Meer.

This was the first study to assess the HRQoL in a Dutch population of PBC patients in relation to objective disease parameters and patients' perspectives on treatment and prognosis. We showed that the HRQoL of patients with PBC was impaired in case of non-favorable disease status according to the expectations of patients, but not according to objective disease parameters. Substantial discrepancies between patients' perspectives and objective parameters were observed, which highlights the need for better patient counseling, education and guidance among patient with PBC, which may help to improve their self-perceived quality of life.

Rifaximin stimulates nitrogen detoxification by PXR-independent mechanisms in human small intestinal organoids.

Liver Int. 2022 Dec 4. doi: 10.1111/liv.15491. PMID: 36463417
Koos de Wit, Ulrich Beuers, Anna Mukha, Edwin C A Stigter, M Can Gulersonmez, Jose M Ramos Pittol, Sabine Middendorp, R Bart Takkenberg*, Saskia W C van Mil* (* equal contribution)

Hepatische encefalopathie (HE) is een veelvoorkomende complicaties bij patienten met eind stadium leverziekten en wordt behandeld met lactulose en rifaximine. Rifaximine is een antibioticum met lage systemische biologische beschikbaarheid en hoge biologische beschikbaarheid in het darm-lumen. Het werkingsmechanisme van rifaximine is onduidelijk. Deze in vitro studie, uitgevoerd in organoids van humane dunne darm weefsel, maakt de moleculaire mechanismen inzichtelijk waardoor rifaximine accumulatie van toxische stikstof bevattende moleculen ontgift in de enterocyten zelf. Daarnaast wordt de lage systemische biologische beschikbaarheid verklaard, via apicale excretie van rifaximine via de ABCB1 transporter.

Ontvangen Grants

MLDS Right on time grant, € 250.000,-

Toegekend aan: dr. Tom Gevers (Maastricht UMC+), dr. Govert Veldhuijzen (Radboudumc en Gelre Ziekenhuizen) en Britt van Ruijven, MD (Radboudumc/Maastricht UMC+) Titel: Improving healthcare outcomes with early detection of liver related complications in liver cirrhosis patients by implementing a telemedicine care pathway (myLIVERcoach)

Liver cirrhosis prevalence increases due to rising alcohol consumption and obesity. Serious complications such as ascites, hepatic encephalopathy and variceal bleeding, lead to high morbidity and mortality. Current biannual outpatient consultations are insufficient in preventing these complications and address subjective wellbeing and lifestyle factors, →

which require a more proactive and integrative approach. Remote monitoring improves outcomes in multiple chronic diseases but is not yet implemented in liver cirrhosis healthcare. By developing myLIVERcoach, a remote monitoring

platform that enables transmural communication, patient tailored guidance and tight control of cirrhotic patients, we aim to reduce complications, emergency admissions, and improve subjective wellbeing.

proefschriften

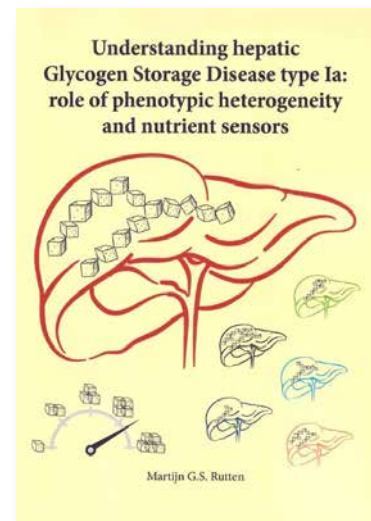
SAMENVATTING PROEFSCHRIFT M.G.S. RUTTEN

‘Understanding hepatic Glycogen Storage Disease type Ia: role of phenotypic heterogeneity and nutrient sensors’

Promotiedatum: 14 september 2022
Universitair Medisch Centrum Groningen
Promotor:
Prof. dr. A.J.A. van de Sluis
Copromotor:
Dr. M.H. Oosterveer

Patiënten met Glycogeenstapelingsziekte type Ia (GSD Ia), een erfelijke aandoening in de suikerstofwisseling, hebben een verhoogd risico op het ontstaan van levertumoren en laten individuele verschillen zien in ziekte-ernst en -beloop. De studies in dit proefschrift beogen de klinische heterogeniteit in GSD Ia symptomen te modelleren in een muismodel, en het inzicht in de mechanismen onderliggend aan de ontwikkeling van levertumoren in GSD Ia te vergroten. Gezien beide aspecten momenteel onopgelost zijn, vormen ze grote uitdagingen voor optimale medische zorg. We laten zien dat somatische CRISPR/Cas9-gemedieerde uitschake-

ling van hepatisch glucose-6-fosfatase (G6pc, het gen dat is aangedaan in GSD Ia) in staat stelt tot het modelleren van een spectrum van GSD Ia fenotypes en het gelijktijdig moduleren van meerdere genen in levercellen. Deze aanpak kan mogelijk gebruikt worden om de bijdrage van verschillen in G6PC1 restactiviteit en van interactie tussen G6PC1 en andere genen aan levertumorontwikkeling in GSD Ia te onderzoeken. Daarnaast liet ons werk zien dat activering van “Carbohydrate Response Element Binding Protein” (ChREBP) in GSD Ia beschermt tegen de progressie van leverziekte en het ontstaan van levertumoren vertraagt. De nieuw verkregen inzichten helpen om mechanismen onderliggend aan GSD Ia-geassocieerde tumorgenese beter te begrijpen, en onderstrepen het belang van de content-specifieke rollen van ChREBP in het kader van het therapeutisch potentieel. Tenslotte onthulde



ons werk aan “Sirtuin 1” (SIRT1) niet eerder gerapporteerde veranderingen in NAD⁺- en methyl-metabolisme in hepatische GSD Ia. Deze bevinding opent mogelijk nieuwe perspectieven voor (pre)klinisch onderzoek naar en ontwikkeling van therapie voor GSD Ia.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT M.T.A. DE BEIJER

‘Antigenpresentatie in Hepatitis B-virusinfectie en hepatocellulair carcinoom’

Promotiedatum: 5 oktober 2022
Erasmus Universiteit Rotterdam
Promotor:
Prof. dr. R.A. de Man
Copromotoren:
Dr. S. I. Buschow
Dr. A.M. Woltman

Het Hepatitis B virus (HBV) infecteert cellen van de lever die ook wel hepatocyten worden genoemd. Chronische infectie kan leiden tot een vorm van leverkanker; hepatocellulair carcinoom (HCC). Antigeen-specifieke immunotherapie heeft potentie om deze ziekten te bestrijden en is gebaseerd op het feit dat een T-cel van het immuunsysteem

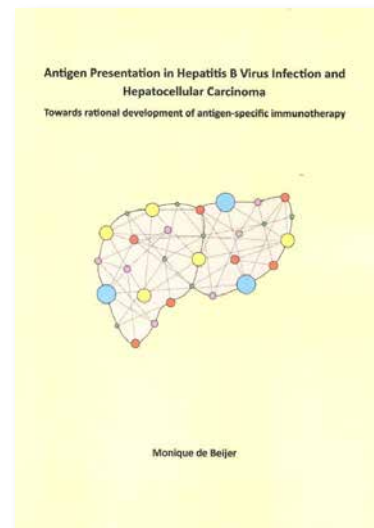
een geïnfecteerde of kwaadaardige hepatocyt kan herkennen aan een HLA-molecuul op de hepatocyt waar een peptide (stukje HBV of tumor) in wordt gepresenteerd, waarna deze hepatocyt wordt opgeruimd.

De uitdaging is echter om een therapie te ontwikkelen die specifiek is voor de

tumor en effectief bij het merendeel van de patiënten. In dit proefschrift is dit probleem aan de kaak gesteld op verschillende manieren. Allereerst is bekeken welke delen van HBV voorkomen in het merendeel van de patiënten, onmisbaar zijn voor het virus en het immuunsysteem kunnen stimuleren. Naast rationele selectie van bekende epitopen (immunogene peptiden) leidde dit tot 22 nieuwe epitopen die een rationele basis leggen voor ontwikkeling van antigeen-specifieke immuuntherapie tegen HBV.

Vervolgens werd de state-of-the-art techniek van massaspectrometrie geop-

timaliseerd om te bekijken welke van HBV- en HCC-afkomstige epitopen in het HLA-molecuul van hepatocyten gepresenteerd worden. Middels deze techniek werden er 8 HBV-peptiden en 14 HCC-peptiden geïdentificeerd die door hepatocyten van HBV en/of HCC patiënten gepresenteerd worden en mogelijk goede aangrijpingspunten zijn voor T-cellen. Tevens is gevonden dat het merendeel van de HCC patiënten immuunresponsen kan opwekken tegen tumor-specifieke eiwitten, wat vooruitzicht geeft op de klinische toepasbaarheid van het onderzoek beschreven in dit proefschrift.



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.



Bijsluiters