

LEVER

JAARGANG 47 NR. 2
MEI 2023

potstra keert terug in 1975



Jubileumsymposium 45 jaar NVH

NVH activiteiten **4** In de schijnwerpers: Bart van Hoek en Ulrich Beuers **7**
Werkgroep Cholestase **10** LeverStijl **12** Casus **13** Historisch perspectief **16**
Farmacologie **17** Van Eigen Bodem **20** Recent verschenen proefschriften **22**

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

● **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
Locatie: Hynes Convention Center
Boston
www.aasld.org/the-liver-meeting

● **23 NOVEMBER 2023**

38e Erasmus Liver Day
Locatie: de Doelen, Rotterdam
Informatie en registratie: www.erasmus-liverday.com

● **1 - 2 FEBRUARI 2024**

(beoogde datum)
Dutch Liver Retreat NVH
Inlichtingen: congres@nvh.nl
Tel: 023 - 551 3016

● **20 - 21 MAART 2024**

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

● **11 - 12 SEPTEMBER 2024**

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

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
M.J. van Gijtenbeek, secretariaat
Dr. R.F. van Golen
Prof. dr. J.W. Jonker
Dr. R. Maan
Dr. A.J.P. van der Meer
Drs. D.C. Trampert

Redactie adres:

Redactie Nieuwsbrief NVH
Postbus 657
2003 RR Haarlem
Tel.: 023-5513016
lever@nvh.nl

Bestuur:

Prof. dr. I.P.J. Alwayn
Prof. dr. A. Boonstra, secretaris
Dr. M.J. Coenraad, voorzitter
Dr. R.F. van Golen (aios, toehoorder)
Prof. dr. J.W. Jonker
Dr. E.M.M. Kuiper

Dr. C. van der Leij
Dr. S. van Meer
Dr. A.J.P. van der Meer
Dr. R.B. Takkenberg, penningmeester

Lidmaatschap:

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

Omslagfoto: Lustrumcongres NVH in Veldhoven.

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

Het paradigma dat 'voetballen' een veldsport is waarbij elk seizoen wordt afgesloten met AJAX als landskampioen is aan herziening toe. We moeten ineens anders naar de wereld kijken en daar is niets mis mee. Dat geldt ook in de geneeskunde. In het kader van zinnige zorg is in maart dit jaar voorgesteld om voortaan de Barrett patiënten niet meer aan surveillance te onderwerpen bij een slijmvliesafwijking kleiner dan vijf centimeter. Een ware revolutie. Wat zegt de kennisagenda van

de NVMDL over de hepatologie, bv de HCC-surveillance of het obligate leverbiopt bij NASH/NAFLD? Is er al eens een bevrucht ei over gelegd binnen onze levergemeenschap? Anders een mooi moment in deze mei maand. De redactie hoort graag over deze paradigmashifts. Ondertussen veel leesplezier met dit meinummer.

Bert Baak,
Hoofdredacteur LEVER

VAN DE SECRETARIS

Zoals u in deze issue van LEVER kunt lezen, hebben we een aantal zeer succesvolle maanden achter de rug wat betreft meetings en symposia. U vindt een uitvoerig verslag van de Dutch Liver Retreat in Zwolle, en verder een mooie samenvatting van het 45-jarig symposium van de NVH in Veldhoven enkele maanden geleden. Beiden werden zeer goed bezocht en heel goed gewaardeerd. Noemenswaardig is ook dat op de DDD dagen de Young Hepatologist Awards weer uitgereikt zijn, gekozen na korte presentaties van hun studies door een aantal geselecteerde kandidaten. Dit jaar waren er, bij wijze van uitzondering, drie gelukkigen: Floris Roos, Willemien van Zwol en Casper Zwarte. De uitreiking van deze awards past binnen de doelstelling van de NVH om het wetenschappelijk werk dat door haar leden verricht wordt en haar weg vindt in topbladen, te belonen. Verder dient de award ook om met name jonge onderzoekers een extra steuntje in de rug te geven. Mede door het aanpassen van de zittingstermijn voor bestuursleden naar vier jaar zijn er in de afgelopen maanden

een aantal wijzigingen binnen het bestuur geweest. Zo zijn zowel Bart van de Sluis als Mark Burgmans uit het bestuur getreden. We willen hen bedanken voor hun enorme inzet in de afgelopen jaren. Drie collega's hebben het stokje van hen overgenomen: Suzanne van Meer (UMCU), Hans Jonker (UMCG) en Christiaan van der Leij (MUMC+), en we zijn blij dat we hen in het bestuur mogen verwelkomen. Omdat we de actieve inbreng en betrokkenheid van jonge onderzoekers en jonge artsen heel belangrijk vinden, hebben we Rowan van Golen (LUMC) bereid gevonden als aios-lid toevoerder en zullen we in de komende maanden nog een promovendus-toehoorder aan het lijstje toevoegen. Veel wisselingen dus, maar dat is ook zeer wenselijk want ook in de komende periode zullen vanuit de NVH weer vele activiteiten georganiseerd worden, te beginnen met de Digestive Disease Days en de Dutch Liver Week in september.

André Boonstra

Bericht MLDS: Zuiderzee klassieker op 9 september a.s.



De MLDS organiseert jaarlijks de Zuiderzee Klassieker. Het fietsevenement om geld in te zamelen voor onderzoek naar spijsverteringsziekten. Een ontzettend belangrijke, maar

zeker ook gezellige dag. Deze staat geheel in het teken van samen in actie komen voor betere kwaliteit van leven en genezing. Op deze dag fietsen patiënten, naasten en nabestaanden naast elkaar. En wat zou het mooi zijn als we ook een grote groep mensen uit het MDL werkveld aan de start hebben staan!

Op zaterdag 9 september starten we met de fiets vanaf baanwielrencomplex Omnisport Apeldoorn. Op je racefiets, bakfiets,

e-bike, omafiets of ander type fiets leg je 40, 80, 120 of 180 km af over de Veluwe, langs de Zuiderzee. Nieuw dit jaar is de kidsroute van 15 km in de directe omgeving van Apeldoorn. Leuk voor families, en voor iedereen die 40 km net te ver vindt! Dit jaar is er de mogelijkheid om voor de korte afstanden ook vrij te starten tot 13.00 uur. Kom dus lekker op je gemak richting Apeldoorn. Er is die dag allerlei gezelligheid te beleven op het bruisende midden terrein. Elke dag komen jullie in actie voor mensen met spijsverteringsziekten! Kom dat ook laten zien op deze prachtige dag! Kom in actie met je ziekenhuis. Fiets met gelijkgestemden en zorg voor meer onderzoek! Informatie: www.zuiderzeeklassieker.nl

NVH 45 jaar- Jubileumsymposium

De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH) bestaat dit jaar 45 jaar. Tijdens de afgelopen NVGE dagen van maart 2023 werd daarom een feestelijk jubileumsymposium gehouden met twee prominente sprekers die de afgelopen jaren veel betekend hebben voor de hepatologie in Nederland en daarbuiten.

Na een introductie door de huidige voorzitter van de NVH, Dr. Minneke Coenraad (LUMC), nam Prof. dr. Herold Metselaar, emeritus-hoogleraar Levertransplantatie EMC, het woord. Hij besprak aan de hand van zijn eigen levensloop de ontwikkelingen binnen de hepatologie in 10 punten. Hij benoemde de zogenaamde non A- non B-hepatitis die we sinds 1989 HCV noemen en de succesvolle therapeutische ontwikkelingen - van interferon tot direct acting antivirals (DAA). Daarna de ontdekking van het Au-antigeen, de succesvolle HBV-vaccinatie en de huidige nucleosideanalogen (NUC). De cholestatische



Prof. dr. Herold Metselaar



Prof. dr. Maarten Slooff

leverziekten en de rol van ursodesoxycholzuur. De succesvolle ontwikkeling van interventies bij varicesbloedingen- de chirurgische bypass en de TIPS. De toenemende aandacht voor beeldvorming (CT, MR en echo) ten koste van het lichamelijk onderzoek. Het veranderende landschap van de klinische hepatologie met NASH/ NAFLD, HCC en levercysten.

In de afgelopen jaren hebben we een toename van hepatologische zorg gezien, zowel in de academische centra als in de perifere STZ-ziekenhuizen. Er zijn steeds meer MDL-artsen gekomen met aandacht voor de hepatologie. De NVH is vanaf het begin een combinatie van basalisten en klinici geweest. Dat was en is gunstig gebleken voor nauwe samenwerkingsverbanden en stemt hoopvol voor de toekomst.

De tweede spreker, Prof. dr. Maarten Slooff, emeritus-hoogleraar (lever-)chirurgie UMCG, besprak de boeiende geschiedenis van de levertransplantatie op wereldniveau en daarna in Nederland - te beginnen in Groningen. Aarzelende startpogingen in Leiden en Arnhem leiden tot de eerste geslaagde transplantatie in Groningen op 16 april 1979. De uitbouw daarna tot een succesvol levertransplantatiecentrum (toentertijd het vierde in de wereld) heeft om een welhaast militaire aanpak gevraagd. Het pionierswerk van Chris Gips en Ruud Krom was van cruciaal belang voor het slagen van de opzet.

Twee historisch geïnspireerde en inspirerende verhalen. Het waren andere tijden - nu terug naar de onze.

Young hepatologists Awards uitgereikt in Veldhoven

Naar aanleiding van een eerder voor de rubriek Lever van Eigen Bodem ingezonden artikel zijn zes kandidaten uitgenodigd om in Veldhoven een pitch te houden over hun onderzoek.

De basale Young Hepatologist Awards (gedeelde eerste plaats) werd gewonnen door Floris Roos ("Human branching cholangiocyte organoids recapitulate functional bile duct formation") en Willemien van Zwol ("Loss of hepatic SMLR1 causes hepatosteatosis and protects against atherosclerosis due to decreased hepatic VLDL secretion"). De klinische Young Hepatologist Award ging naar Casper Swarte ("Gut microbiome dysbiosis is associated with increased mortality after solid organ transplantation").

Namens het NVH bestuur van harte gefeliciteerd!



Terugblik 12^e Dutch Liver Retreat 2023

Op 2 en 3 februari vond de 12e editie van de 'Dutch Liver Retreat' (DLR) plaats. Na een jaar zonder DLR en een online DLR-event in 2022 keek de organisatie commissie (OC) er zeer naar uit om weer een fysieke DLR te organiseren. Dit jaar werd de DLR niet gehouden op onze vertrouwde plek in Spier-Dwingeloo, maar werd besloten om de DLR in Zwolle te houden om de toegankelijkheid te verbeteren. Gelukkig bleek dit ook uit de opkomst, we mochten namelijk 85 deelnemers ontvangen.

Zoals vanouds werd er een tweedaags programma georganiseerd waarin alle hepatologische onderzoeksthema's binnen Nederland weer aan bod konden

komen. Naast de vertrouwde presentaties van jonge en talentvolle leveronderzoekers werd er dit jaar besloten om de postersessie te herintroduceren in het DLR-programma. De postersessie was een groot succes en ons doel om de interactie tussen deelnemers te versterken werd bereikt. Onze keynote speaker, Prof. Frédéric Lemaigre (de Duve Instituut, Universiteit van Leuven, België), gaf een mooi overzicht van de processen betrokken bij de ontwikkeling van de lever, waaronder de galgangen. Ondanks de sterke technologische ontwikkeling in het sequencen van individuele cellen uit de lever, liet Frédéric ons duidelijk weten dat deze nieuwe technologische ontwikkeling nog niet veel nieuwe kennis heeft opgeleverd maar voornamelijk oude kennis heeft kunnen bevestigen.

Zoals elk jaar kwamen de verschillende onderwerpen weer aan bod, waaronder de bekende leverziekten,

zoals cholestase, hepatitis en NAFLD. De deelnemers kregen o.a. een kijkje in: het mechanisme hoe Sodium Taurocholate Co-transporting Polypeptide (NTCP) "post-translational" gemodificeerd kan worden en hoe deze modificatie betrokken is bij de proteosomale afbraak van NTCP; het gal-proteoom van humane lever donoren; nieuwe spelers in cholesterol metabolisme; de rol van microRNA's in NAFLD; het moment wanneer we moeten bewegen om leververvetting te voorkomen; en welke galzouten betrokken zijn bij het activeren van jeukreceptoren in patiënten met cholestase. Naast deze kleine selectie van onderwerpen kwamen nog vele andere interessante studies aan bod, waaronder vele nieuwe model-systemen, zoals iPSCs, organoïden, "organ-on-a-chip" en "co-culture" systemen, om meer inzicht te verkrijgen in verschillende ziekteprocessen, waaronder NAFLD, leverkanker en leverbeschade. Ondanks de zeer geslaagde →



Umesh Tharehalli (1^e prijs posterpresentatie)



Esther Verkade (1^e prijs presentatie)

en vermoeiende sociale activiteiten op donderdagavond, zorgden deze nieuwe ontwikkelingen voor goede en actieve discussies tussen de deelnemers op vrijdag. We hopen de komende jaren ook dit onderwerp vaak terug te zien in het programma van de DLR, met hopelijk mooie en interessante ontwikkelingen.

Zoals elk jaar was de kwaliteit van de presentaties hoog en ook dit jaar werd er gestemd voor de beste presentatie. De eerste prijs werd gewonnen door Esther Verkade van de afdeling Kindergeneeskunde (UMCG) met de titel van haar studie: "Gut microbiome depletion aggravates liver pathology in

Cyp2c70-deficient mice with human-like bile acid composition". De tweede prijs ging naar Victoria Palasantzas van de afdelingen Genetica en Kindergeneeskunde (UMCG) met de titel: "Use of liver-on-chip for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)". De derde prijs was voor Arty Kovynev van afdeling Endocrinologie (LUMC) met de titel: "Timing matters: Late, but not early exercise training remodels gut microbiota and attenuates hepatic steatosis in NASH". Dit jaar kon er ook gestemd worden op de beste posterpresentatie die gewonnen werd door Umesh Tharehalli van de afdeling Kindergeneeskunde (UMCG) met zijn poster: "Hepatic attenuation of GPR146 and ANGPTL3 reduces liver and circulating

lipid levels". Nogmaals gefeliciteerd aan alle winnaars.

De organisatiecommissie kijkt terug op een zeer inspirerende en succesvolle retraite en bedankt iedereen voor hun actieve deelname aan de 12e DLR. We willen nogmaals onze sponsors (NVH, Abbvie, Albireo, AstraZeneca, Bioke, Sable Systems/Promethion, Siemens Healthineers en RidderPrint) hartelijk bedanken voor hun financiële bijdrage en hun komst. Wij kijken uit naar de 13e DLR in 2024!

De organisatiecommissie:
Cristy Verzijl, Floris Roos, Louis Penning, André Boonstra en Bart van de Sluis.

komende nvh activiteiten

Dutch Liver Week 26 t/m 29 september 2023 in Amsterdam

Graag nodigen wij u uit voor de Dutch Liver Week 2023 (DLW). Deze cursus wordt inmiddels voor de veertiende maal georganiseerd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, opnieuw in samenwerking met de Vlaamse Universiteiten.

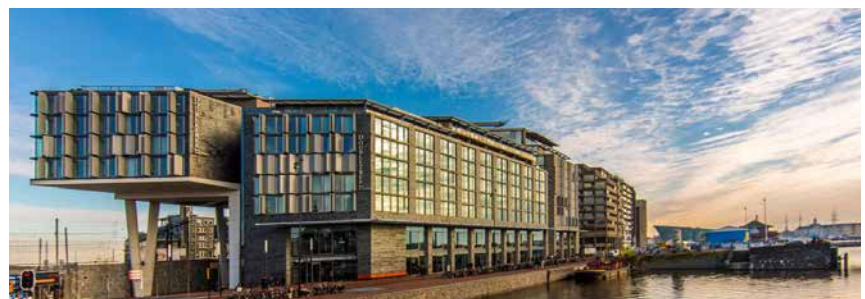
Op **dinsdag** start de DLW met een cursus abdominale echografie, waarbij de beginselen van de abdominale echografie zullen worden bijgebracht met een theoretische introductie. Hierna kunt u het geleerde in praktijk brengen op gezonde vrijwilligers en patiënten.

Van **woensdag t/m vrijdag** volgen drie dagen Klinische Hepatologie. In deze cursus zullen van diverse hepatologische onderwerpen de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en behandeling worden belicht.

De cursus is bedoeld voor MDL-artsen, internist-infectiologen, chirurgen, kinderartsen en verpleegkundig specialisten al dan niet in opleiding. Deze cursus dient door de Nederlandse aios MDL eenmaal verplicht te worden gevolgd tijdens de opleiding. De cursus wordt van harte aanbevolen aan de Vlaamse arts-specialist in opleiding als opleidingsonderdeel in het kader van de MaNaMa. De DLW vindt plaats van dinsdag 26 t/m vrijdag 29 september in Double Tree by Hilton

te Amsterdam, direct naast CS Amsterdam. Wij hopen vele collegae uit Nederland en Vlaanderen te mogen verwelkomen als deelnemers aan de cursus!

De organisatiecommissie:
Dr. Adriaan van der Meer, voorzitter DLW 2023
Dr. Heng Chi, Dr. Maureen Guichelaar, Astrid Loobuyck, Dr. Sarah Raevens, Prof. dr. Jeffrey Schouten



Double Tree by Hilton, Amsterdam

DDD 13 en 14 september a.s. te Veldhoven

Momenteel worden de voor onze vereniging ingezonden klinische hepatologische abstracts beoordeeld. Inzenders kunnen in juni bericht tegemoet zien over eventuele acceptatie.

Op de eerste congresdag, woensdag 13 september, vindt het NVH-symposium Portale Hypertensie plaats. In de avond wordt het 110-jarig bestaan van het specialisme maag-darm-leverziekten gevierd met een lustrumdiner en feest in de avond. Inschrijven is binnenkort mogelijk via de inschrijvingslink die aan u wordt toegezonden. We zien uit naar uw komst!



Koningshof, Veldhoven

in de schijnwerpers

Door **Bert Baak**

Bart van Hoek en Ulrich Beuers

Afscheid - een dubbelinterview

Nog een laatste week zaalsupervisie, een afscheidspoli met bekende patiënten en dan gaan Ulrich Beuers en Bart van Hoek bijna gelijktijdig met pensioen. Twee beeldbepalende hepatologen uit respectievelijk Amsterdam en Leiden nemen afscheid van hun voltijds academische werkplek. Tijd voor een dubbelinterview.

Met pensioen - en nu?

Van Hoek: 'Ik blijf wonen in Voorschoten en zal betrokken blijven bij de afdeling. Er zijn nog meerdere promovendi die ik blijf begeleiden. Ik heb daar een nul-aanstelling voor gekregen. Verder zal ik nog meer sportief bezig zijn met roeien, (berg)wandelen en fietsen. Ik houd van lezen, kunst en concerten en ga misschien weer piano spelen.'
Beuers: 'Ook ik blijf wonen waar ik woon (Amsterdam) en zal samen met Stan van de Graaf betrokken blijven bij het Tytgat-Instituut. Met een zeer beperkte gast-aanstelling in het instituut en klinische nul-aanstelling zal ik een aantal promovendi bij ons onderzoek blijven begeleiden. Daarnaast is er nog de kwestie van 'jeuk' bij cholestase. Samen met Ronald Oude Elferink gaan we daar mee door, we hebben ooit af-

gesproken om pas echt met pensioen te gaan als dat probleem is opgelost. Ook ik zal wat meer gaan sporten, denk dan aan tennis, fietsen en skiën. Voetballen doe ik al een paar jaar niet meer wegens een blessure. Ik zeil ook graag. Verder lees ik boeken, tuinier graag op ons eilandje op de Vinkeveense Plassen en ga regelmatig naar uitvoeringen in het Concertgebouw. En tenslotte meer piano spelen en mijn viool weer afstufen.

Waar zijn jullie trots op?

Van Hoek: Ik ben trots op de levertransplantatie afdeling die in 1993 echt van de grond kwam. Onze sterkte is dat we niet te groot zijn geworden. We kennen alle patiënten en elkaar. We doen onderzoek naar complicaties van cirrose (o.a. HCC, ACLF) en na levertransplan-

tatie, en zijn betrokken bij de machineperfusie trials. Verder is onze afdeling actief met onderzoek op het gebied van auto-immuun hepatitis (AIH), alfa-1-antitrypsine (AAT) en hebben we ons steentje bijgedragen aan klinisch HCV-onderzoek. En ik ben trots op de bijdrage aan hepatologische kennis van MDL-artsen en verpleegkundig specialisten. Beuers: 'Ik heb vanuit internistisch perspectief bijgedragen aan de opleiding en de patiëntenzorg. Onze hepakliniek is gegroeid tot de tweede in Nederland. Verder ben ik trots op de invoering van de voortgangstoets, samen met Peter Wahab en Joost Hoekstra van de Interne Geneeskunde. Ik merkte wel eens dat een aios tévéél zelfvertrouwen in verhouding met de daadwerkelijke vakinhoudelijke kennis heeft - dan kan een anonieme toets met nuchtere ana-

→

“We moeten de jeugd blijven ondersteunen met onderzoeksgeld en op inhoudelijke wijze.”



Beknopt CV Bart van Hoek

1956 14-06 Geboren te Voorburg
1974-1982 Geneeskunde, Rijksuniversiteit (RU) en Academisch Ziekenhuis Groningen (AZG)
1982-1988 Opleiding tot Internist, AZG, Groningen. 1988 Internist
1984 Amerikaans Artsexamen (VQE), London, UK
1986 dec Liver Unit, Kings College Hospital, London, UK
1987 feb Med. Uniiversitätsklinik, Joh. Gutenberg Universität, Mainz, Duitsland
1988-1989 Internist-onderzoeker, Interne Geneeskunde, Afd. Hepatologie, AZG, Groningen
1989 Promotie (PhD.) geneeskunde, RU Groningen: *Clinical monitoring of 'autoimmune' chronic active hepatitis. A histological, biochemical and immunological study*
1989-1990 Fellow Surgery Research, Mayo Clinic, Rochester MN, U.S.A. (via NWO)
1990-1991 Fellow Advanced Clinical Hepatology, Mayo Clinic, Rochester MN, U.S.A.
1991-1992 Internist-hepatoloog, rest opleiding tot MDL-arts, afd. interne/MDL, Academisch Ziekenhuis Maastricht/ MUMC+, Maastricht; 1997 registratie als MDL-arts
1993-2023 Medisch hoofd levertransplantatie en hepatologie, afdeling maag-, darm-, leverziekten, Academisch Ziekenhuis Leiden / LUMC, Leiden
2009-2023 Hoogleraar Maag-, Darm-, Leverziekten, i.h.b.Hepatologie, Universiteit Leiden

lyse van de mogelijke tekortkomingen bijdragen dit zelfbeeld te corrigeren. Bijzonder veel voldoening had ik met ons translationeel onderzoek op het gebied van de cholestatische, immuun-gemedieerde leverziekten waar wij met

onze nieuwe concepten (o.a. 'biliaire bicarbonaatscherm' met gevolgen voor nieuwe behandelingen, ontstaan en behandelen van cholestase-geassocieerde jeuk) voor onze patiënten op lange termijn iets konden en kunnen betekenen.

Wie neemt het stokje over?

Van Hoek: 'Het AIH- en AAT-traject gaat Remco van Dijk overnemen- hij is overigens ooit gepromoveerd in het AMC. Bij de levertransplantatie wordt Minneke Coenraad medisch hoofd, maar het is een project van iedereen; zo onderzoeken Maarten Tushuizen en Bastian Ruijter immuun-suppressie en preservatie, en samen met Akin Inder-son de galwegproblematiek. Beuers: 'Joost Drenth komt in de loop van 2023 naar Amsterdam en wordt het hoofd van de hepatologie. Ik ben daar heel blij mee. Er is momenteel nog niemand die de cholestatische leverziekten gaat overnemen.'

Hoe maak je de hepatologie (weer) leuk voor de toekomstige generatie?

Nu buitelen de gesprekpartners over elkaar heen. 'Leuk? Wat dacht je van het 'acute on chronic' leverfalen? Hoe krijgen we meer grip op het hepatocellulaire carcinoom qua diagnostiek en behandeling? De cholestatische jeuk is nog steeds niet opgelost. En wat te denken van de immuun-gemedieerde leverziekten met IgG, en verder PSC en PBC.'

En wat te denken van NASH? De heren vallen even stil. 'NASH is echt voor de



“Pas echt met pensioen als ‘jeuk’ bij cholestase is opgelost.”

Beknopt CV Ulrich Beuers

1956 (20 juli)	Geboren te Hagen (Duitsland)
1976- 1983	Studie Geneeskunde [Gent, België 1976-1979, Berlijn 1979-1980, Freiburg 1980-1983]
1980-1983	Promotie: “Effect of the renin-angiotensin system on release of β -lipotropin and β -endorphin immunoreactivity in the rat”, Pharmakologie, Universität Freiburg
1984-1986	Postdoc Biochemie, Universität Göttingen
1986-1995	Opleiding Interne Geneeskunde en Maag-Darm-Leverziekten, Universität München
1991-1993	Fellow Liver Center, Yale University, New Haven, USA
1994	Habilitatie: “On clinical effectiveness , metabolism and mechanisms of action of ursodesoxycholic acid in chronic cholestatic diseases”, Interne Geneeskunde, Universität München
2000	Hoogleraar Interne geneeskunde, LMU München
2007	Hoogleraar MDL, AMC, Universiteit van Amsterdam
2010	Hoofd en kernhoogleraar Hepatologie, opleider MDL [AMC Amsterdam]
2012-2018	Voorzitter Nederlandse Vereniging voor Hepatologie

volgende generatie- er is geen ontkomen aan. Van Hoek: Maarten is bij ons in een landelijk project bezig dit te organiseren met de 1^e, anderhalve en 2^e lijn.’

Zijn er teleurstellingen geweest?

Beuers: ‘Toch jammer dat het niet is gelukt om de levertransplantatie in Amsterdam te krijgen.’

Van Hoek: ‘Jammer dat we nog geen levertransplantatie met levende donatie doen in Leiden, dus als we dat samen met Amsterdam kunnen oplossen zijn we beiden niet meer teleurgesteld.’

En ook weemoedigheid?

Van Hoek: ‘De patiënten die het uit-

eindelijk niet haalden. Beuers: ‘Ik ga de patiëntencontacten missen.’

Boodschap van twee Boomers voor de jeugd van tegenwoordig.

Van Hoek: ‘We moeten de jeugd blijven ondersteunen met onderzoeksgeld en op inhoudelijke wijze.’ Beuers: ‘er moet sprake zijn van ‘continuous teaching.’ Probeer buiten je eigen wereldje, bijvoorbeeld Europees (EASL), te zoeken naar educatie of werk. ‘Van Hoek: ‘Gluren bij de burens” kan heel positief werken voor afdelingen. Zo hebben we dat ook voor de transplantatieafdeling gedaan.’ *Maar is dat allemaal op te brengen voor de huidige generatie?* Beiden kijken elkaar aan. ‘We zijn allebei als ‘Boomers’ wel erg druk bezig geweest, hebben hard gewerkt en hebben moeite om zaken los te laten, nu nog.’ Beuers: ‘Mag ik een advies geven: probeer naast je werk één mooie hobby te hebben waar je je helemaal in kunt uitleven.’

Een geanimeerd gesprek met twee bevlogen kersverse pensionado’s op locatie aan de Amstel. Bij het afrekenen vroeg een lid van de bediening aan mij fluisterend: ‘Wie van de kandidaten is het geworden?’

Landelijke richtlijnen met betrekking tot levertransplantatie te vinden op NTV website

Alle nationale richtlijnen met betrekking tot levertransplantatie zijn vanaf nu te vinden op de website van de Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV). Hiermee wordt gezorgd voor een centraal punt waar de meest recente versies van alle richtlijnen/richtsnoeren van het Landelijke Overleg Levertransplantaties (LOL) te vinden zijn. Het betreft het algemene protocol indicatie en selectie voor levertransplantatie en

de protocollen voor levertransplantatie voor patiënten met hepatocellulair carcinoom, perihilaire cholangiocarcinoom, en levermetastasen van neuro-endocriene tumoren of colorectaal carcinoom. De richtlijnen zijn te vinden op het openbare deel van de NTV website www.transplantatievereniging.nl/richtlijnen en dus voor alle patiënten en zorgverleners in te zien. Bij aanvullende vragen of onduidelijkheden kunt u laagdrempelig terecht

voor overleg bij één van de specialisten van het levertransplantatiecentrum uit uw regio.

Namens het LOL:

Caroline den Hoed, Wojtek Polak (Erasmus MC), Minneke Coenraad, Ian Alwayn (LUMC), Hans Blokzijl, Vincent de Meijer (UMCG)

<https://www.transplantatievereniging.nl/richtlijnen/>

nvh werkgroep

Werkgroep Cholestase: waar basaal en klinisch onderzoek samenkomen

In 2014 is de Cholestase werkgroep formeel opgericht met als doel om het onderzoek naar cholestatische leverziekten in Nederland te faciliteren, stimuleren, en bevorderen. Mede gezien de relatieve zeldzaamheid van cholestatische leverziekten en vooral nog het onvermogen deze te genezen, is de interactie tussen basale en klinische onderzoekers een belangrijk speerpunt van de werkgroep om de kennis over deze aandoeningen te vergroten.

Voor vele jaren heeft prof. Ulrich Beuers (Amsterdam UMC) als voorzitter van deze werkgroep gefungeerd en werd daarbij ondersteund door dr. Adriaan van der Meer (Erasmus MC) als secretaris. Tijdens de vorige werkgroep vergadering op 22 november 2022 in De Witte Vosch in Utrecht heeft er een wissel van de wacht plaatsgevonden. dr. Adriaan van der Meer gaat als voorzitter nieuw wind in

de zeilen van de cholestase werkgroep blazen en zal hierbij ondersteund worden door drs. David Trampert (Amsterdam UMC) als secretaris. Het speerpunt van de cholestase werkgroep wordt benadrukt door deze combinatie van een klinisch-georiënteerde hepatoloog en een basale arts-onderzoeker.

Allereerst willen wij u erop wijzen dat de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie website (<https://www.hepatologie.org/werkgroepen/cholestase>) aparte pagina's heeft voor de diverse werkgroepen. Zo kunt u op het binnenkort geactualiseerde Cholestase werkgroep gedeelte informatie vinden over de aankomende vergaderdata, een overzicht van de lopende studies, een lijst van toonaangevende (recente) publicaties van onze werkgroep leden en tevens ook de Europese (EASL Clinical Practice Guidelines) en Amerikaanse

(AASLD Practice Guidelines and Guidances) richtlijnen van cholestatische leverziekten met bijgenoemde werkgroep vertegenwoordigers. De structuur van de werkgroep is dat wij tweemaal per jaar bijeenkomen. Tijdens deze vergaderingen worden lopende projecten besproken en kunnen nieuwe initiatieven worden gedeeld, met het streven de handen van verschillende centra ineen te slaan. Deze samenwerking heeft zijn vruchten reeds ruimschoots afgeworpen. Wij bieden ruimte in het programma voor het gehele scala aan onderzoek; van klinische studies tot basale projecten op het lab en stimuleren de aanwezigheid van cholestase-georiënteerde Hepatologen, principal investigators van basale onderzoeksgroepen en arts-onderzoekers; wees welkom.

Om u een idee te geven van de lopende studies, lichten wij de EpiPSC2 uit; een

prospectieve cohortstudie met als doel inzicht te verkrijgen in het natuurlijke beloop van PSC. Voor dit onderzoek worden zowel klinische data als patient reported outcomes (PROs) verzameld door middel van periodieke vragenlijsten en een mobiele applicatie. Alle patiënten met PSC in Nederland, zowel voor als na levertransplantatie, mogen aan deze studie deelnemen. Inmiddels zijn er meer dan 1300 patiënten geïncludeerd, resulterend in een totale follow-up tijd van bijna 15.000 patiënt jaren. Ruim 500 patiënten vullen op dit moment de periodieke vragenlijsten in. De EpiPSC2 studie heeft de afgelopen tijd geresulteerd in meerdere publicaties. Zo heeft Kim van Munster met behulp van de mobiele applicatie het dagelijkse klachtenpatroon van de meest voorkomende klachten bij PSC in kaart gebracht. Hierbij werd een duidelijk diurnaal patroon gezien in jeuk- en vermoeidheidsklachten (van Munster, 2022). Ook werd de Simple Cholestatic Complaints Score (SCCS) gevalideerd; een zeer korte vragenlijst om PSC gerelateerde klachten in kaart te brengen. Met behulp van de periodieke vragenlijsten zijn de ziektelast, uitgedrukt in transplant-free survival, QALYs, zorggebruik en werkverzuim in kaart gebracht (van Munster, 2023) en is op basis van repeating data de kwaliteit van leven en beïnvloedende factoren inzichtelijk gemaakt (Mol, 2023). Op dit moment lopen verschillende onderzoeksprojecten binnen de EpiPSC2 onderzoekslijn.

Een samenwerkingsproject dat zich concentreert op primaire biliare cholangitis (PBC) betreft de nationale retrospectieve PBC cohort studie, waar alle ziekenhuizen van Nederland inmiddels in participeren. De datacollectie van dit unieke project is inmiddels afgerond. Het resultaat: een klinische dataset met ~4300 patiënten met PBC, praktisch alle identificeerbare PBC patiënten in Nederland en dus zonder selectie bias. Tevens is er met die project een nationaal netwerk gevormd dat als goede basis kan dienen voor verschillende

kansrijke vervolgstappen. De komende jaren hopen wij met regelmaat onze bevindingen vanuit het cohort met jullie te delen via de internationale literatuur.

Naast het agenderen van lopende studies in hepatologisch Nederland, worden de werkgroep vergaderingen ook gebruikt om nieuwe of geactualiseerde behandelrichtlijnen te bespreken. Zo is in 2022 vanuit de EASL een nieuwe Clinical Practice Guideline gepubliceerd over scleroserende cholangitis, wat aanbevelingen doet over management van zowel PSC als andere oorzaken van scleroserende cholangitis. Begin 2023 heeft ook de AASLD een nieuwe richtlijn uitgebracht over PSC. Daar wij in Nederland de Europese EASL richtlijnen volgen, is het interessant deze beide tijdens een werkgroep vergadering langs elkaar te leggen.

Reeds gepubliceerd werk vanuit de Cholestase werkgroep heeft ook zijn impact gehad. Zo is in 2021 data van de Fibrates for Itch (FITCH) trial in het toonaangevende tijdschrift Gastroenterology gepubliceerd (de Vries, 2021). Deze dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie is opgezet vanuit de werkgroep en toonde dat het geneesmiddel bezafibraat succesvol de jeuk score

omlaag brengt in PBC en PSC patiënten met pruritus. Deze behandeling is ondertussen zodanig effectief gebleken, dat de bovengenoemde nieuwe EASL CPG uit 2022 voor de medicamenteuze behandeling van cholestatiche jeuk 1dd 400mg bezafibraat als eerste keus heeft opgenomen. Een mooi voorbeeld hoe een nationale samenwerking ondersteund door de werkgroep op den duur impact op internationale behandelrichtlijnen kan hebben.

Vanuit basaal oogpunt is in 2022 het indrukwekkende werk over de rol van autoantigen annexin A11 in IgG4-gerelateerd cholangitis (IRC) gepubliceerd in Journal of Hepatology (Herta, Kersten, 2022). Eerder werk vanuit Amsterdam UMC en het Tytgat Instituut voor Lever en Darmonderzoek heeft het eiwit annexin A11 als autoantigen ontdekt in patiënten met IRC (Hubers, 2018). In dit vervolgonderzoek hebben Toni Herta en Remco Kersten mechanistisch uitgezocht wat de rol van annexin A11 in cholangiocyten is; namelijk het sturen ("trafficking") van een chloride kanaal (ANO1) naar de plasmamembraan waar bicarbonaat tegen chloride uitgewisseld kan worden voor gezonde alkalische gal. Met live-imaging technieken wordt gedemonstreerd dat dit proces verstoord wordt →

Referenties

1. Van Munster et al. Liver Int. Symptom patterns in the daily life of PSC patients. 2022; 42: 1562-1570.
2. Van Munster, Mol et al. Liver Int. Disease burden in primary sclerosing cholangitis in the Netherlands: A long-term follow-up study. 2023; 43: 639-648.
3. Mol, van Munster et al. Liver Int. Health-related quality of life in patients with primary sclerosing cholangitis: A longitudinal population-based cohort study. 2023. doi: 10.1111/liv.15542.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines on sclerosing cholangitis. Journal of Hepatology. 2022; 77: 761-806.
5. Bowlus et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. Hepatology. 2023; 77: 659-702.
6. De Vries et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology. 2021; 160: 734-743.
7. Herta, Kersten et al. Role of the IgG4-related cholangitis autoantigen annexin A11 in cholangiocyte protection. Journal of Hepatology. 2022; 76: 319-331.
8. Hubers et al. Gut. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. 2018; 67 :728-735

als cholangiocyten blootgesteld worden aan IRC patiënt serum waar anti-annexin A11 autoantistoffen inzetten in tegenstelling tot PSC patiënt serum. Een mooi voorbeeld van mechanistisch inzicht in de pathogenese van een (cholestatische) leverziekte. Voor meer details en een levendige discussie met internationale experts rondom IgG4-gerelateerde ziekte kunt u op de EASL Campus deze Journal Club editie on-demand terugzien:

<https://easlcampus.eu/webinars/role-igg4-related-cholangitis-autoantigen-annexin-a11-cholangiocyte-protection>.

Tot slot nodigen wij iedereen met interesse in cholestatische leverziekten van harte uit om aan te sluiten bij onze werkgroep vergadering (exacte datum volgt via de NVH website). Mocht u geïnteresseerd zijn deel te nemen of heeft u andere vragen aan de cho-

lestase werkgroep over lopende studies, recente publicaties of de huidige behandelrichtlijnen. Neem dan contact op met de secretaris via d.c.trampert@amsterdamumc.nl

David Trampert (MD | PhD candidate Amsterdam UMC)

Adriaan van der Meer (MDL-arts | hepatoloog Erasmus MC).

digitaal

LeverStijl: een multimedia platform

In 1980 gaf de Amerikaanse patholoog Jurgen Ludwig aan het klinische beeld van een progressieve vorm van leververvetting, dat wel overeenkomsten, maar niet toegeschreven kon worden aan het

gebruik van alcohol de naam “niet-alcoholische steatohepatitis” (NASH). De aandacht voor leververvetting heeft de afgelopen twintig jaren een enorme vlucht genomen. In 2000 zijn volgens PubMed maar 15 publicaties over

NASH verschenen. Vorig jaar waren dat er maar liefst 4944. Ook in Nederland is de aandacht voor dit ziektebeeld toegenomen en doen nu alle 7 academische centra basaal en klinisch onderzoek naar leververvetting. De



Nederlandse MDL-artsen zien ook steeds meer patiënten met leververvetting en de gevolgen hiervan.

Deze enorme groei is goed te begrijpen als je de huidige pandemie van overgewicht in ogenschouw neemt. Overgewicht is namelijk de belangrijkste oorzaak van leververvetting, naast andere factoren zoals genetische aanleg, hepatitis C infectie of insuline resistentie.

Deze explosie van overgewicht wereldwijd heeft te maken met de verandering in leefstijl met minder fysieke arbeid en meer gebruik van vet, koolhydraten, suikers en frisdranken. In Nederland heeft 53% van de mannen en 47% van de vrouwen een overgewicht. Geschat zou in Nederland een kwart van de Nederlandse volwassenen (ruim 3 miljoen) leververvetting hebben en ongeveer 800.000 NASH. De gevolgen hiervan zien we terug in meer patiënten met levercirrose, leverkanker en indicatie voor levertransplantatie als gevolg van NASH. Als er niets verandert zal dit probleem alleen maar toenemen.

In het Nationaal Preventieakkoord is afgesproken om het overgewicht bij volwassenen van 50% naar 38% terug te dringen voor het jaar 2040.

Een andere leefstijl met minder calorieën, minder alcohol, suikers en frisdranken en meer lichaamsbeweging zal leiden tot een afname van gewicht en daardoor minder leververvetting en lagere kans op (toekomstige) levercomplicaties. Studies hebben aangetoond dat een kleine afname van 5 % al een positief effect heeft op de lever. Bij meer gevorderde leverschade (leverfibrose F2 of hoger) heeft naast een andere leefstijl medicamenteuze behandeling met b.v. pioglitazone en vitamine E een plek.

Die gezondere leefstijl voor patiënten met leververvetting is essentieel, niet alleen lastig om te starten, maar vooral om vol te houden. Daarom is met steun van de firma Norgine een multimedia platform ontwikkeld, dat mensen kan helpen bij veranderen van hun ongezonde leefstijl. Dit platform richt zich vooral op de leververvetting en heeft daarom de naam LeverStijl gekregen.

De website (<https://www.leverstijl.nl>) is vorig jaar maart in de lucht gegaan en heeft al meer dan 2000 volgers. Op deze website is een eiland in de vorm van de lever te zien, waarop men diverse korte filmpjes kan bekijken met informatie over leververvetting, gevolgen voor het functioneren van de lever, de rol van voeding en lichamelijke beweging. Op dit multimedia platform zijn ook ervaringen van patiënten vastgelegd. Het doel van deze langlopende leefstijlcampagne is niet alleen om meer aandacht voor leververvetting te krijgen, maar ook handvatten te bieden aan zorgverleners en patiënten met leververvetting om in kleine stappen een groot resultaat te bereiken. De inhoud van het platform wordt regelmatig ververs met nieuwe inhoud. Om de continuïteit en verdere uitbouw van de website te borgen zijn gesprekken gestart met o.a. de MLDS en de Happi Lever app.

Herold Metselaar,
Emeritus Hoogleraar Leverfalen en
Levertransplantatie
NP MDL-arts, Erasmus MC Rotterdam

casus

Een COVID-patiënte met buikpijn

Een 58-jarige vrouw wordt opgenomen op de afdeling longgeneeskunde in verband met sinds 2 weken progressieve dyspnoe, thoracale pijn en buikpijn. In de voorgeschiedenis is zij bekend met een recent behandeld T1cNOMO triple negatief mammacarcinoom, waarvoor lumpectomie links en neoadjuvante chemotherapie. De behandeling werd na 4 AC kuren gestaakt wegens bijwerkingen.

De klachten bij opname worden initieel geduid bij een middels PCR bewezen COVID-19 infectie. Tijdens opname bleken de leverwaarden afwijkend, waarbij met name het alkalisch

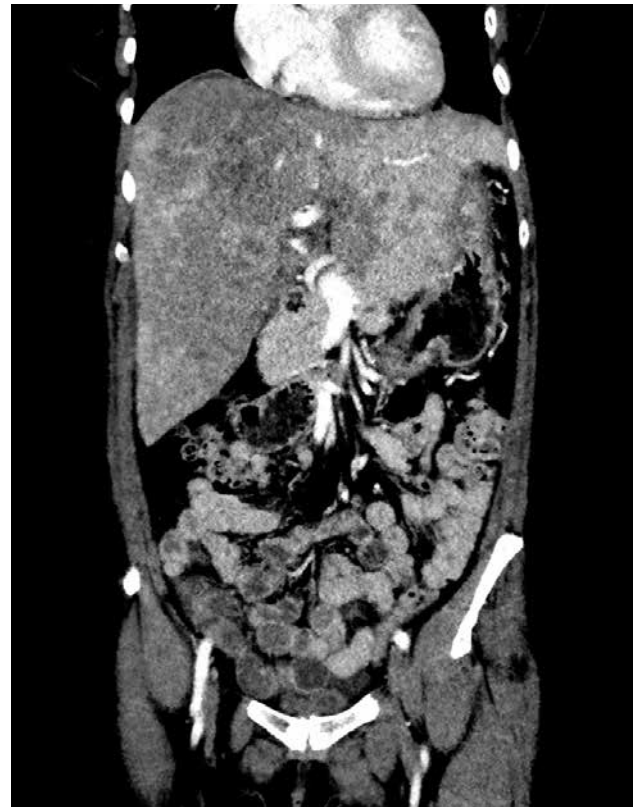
fosfatase (685) en gamma-GT (937), alsmede het LDH (2.134) verhoogd waren. Het ASAT (256) en ALAT (185) waren in mindere mate verhoogd en het bilirubine was normaal. De maag-darm-leverziekten werd in consult ge-

vraagd. Bij verdenking longembolieën werd besloten een CT-longembolie te verrichten, waarbij pragmatisch werd besloten de lever mee te scannen.

De vervaardigde CT-scan liet hepatomegalie zien met peri-hepatisch een spoort vocht, alsmede geografisch verminderde aankleuring van de lever (Figuur 1). De vena portae en levervenen waren doorgankelijk. Geconcludeerd werd dat het beeld zou kunnen passen bij hepatitis; diffuse levermetastasering werd door de radioloog →



Figuur 1. CT-scan op opnamedag 1



Figuur 2. CT-scan op opnamedag 4.

minder waarschijnlijk geacht. Patiënte bleek overigens geen longembolieën te hebben.

Besloten werd aanvullend serologisch onderzoek naar virale- en auto-immuun hepatitis in te zetten en de leverwaarden en -functie dagelijks te vervolgen. Op opnamedag 3 neemt de buikpijn toe, en zien wij verdere stijging van de (cholestatische) leverwaarden en het LDH. De leverfunctie is op dat moment nog goed. Serologisch waren er geen aanwijzingen voor virale- danwel auto-immuun hepatitis. Aanvullende echo abdomen toont opnieuw een doorgankelijke vena portae en levervenen. Patiënt wordt op dat moment overgenomen door de maag-darm-leverziekten. Op opnamedag 4 beschrijft patiënte hevige buikpijn, de leverwaarden stijgen verder en nu verslechtert ook de leverfunctie. Besloten wordt om de CT-scan te herhalen en voor de volgende dag een leverbiopsie in te plannen. De radioloog beschrijft een zeer

afwijkend aspect van de lever, minimaal toegenomen ten opzichte van de eerdere CT (Figuur 2). In tegenstelling tot de eerdere beoordeling, beschrijft deze radioloog dat dit beeld goed zou kunnen passen bij diffuse intrasinusoidale levermetastasen. Hierop wordt de oncoloog in consult gevraagd, die bevestigt dat dit snel progressieve beloop goed kan passen bij deze zeldzame vorm van hepatogene metastasering van een triple negatief mammacarcinoom. Gezien de infauste prognose, de pre-existente klinische conditie van patiënte en de snel verslechterende leverfunctie wordt door de oncoloog in overleg met patiënte en familie besloten af te zien van een leverbiopsie en een palliatief beleid te voeren. Patiënte overlijdt uiteindelijk op opnamedag 6. Familie stemt in met het nemen van een post-mortaal leverbiopsie, waarbij zeer uitgebreide levermetastasering wordt gezien, passend bij metastasen van het bekende mammacarcinoom.

Beschouwing

Mammacarcinoom metastaseert doorgaans naar de botten, longen, lever en de hersenen^{1,2}. In de lever betreft dit nodulaire, begrensde en radiologisch goed herkenbare afwijkingen. In zeldzame gevallen is er sprake van diffuse levermetastasering met infiltratie tussen de hepatische sinusoiden. Deze diffuse intrasinusoidale metastasering wordt vaak pas in een laat stadium klinisch manifest en leidt tot obstructie van de hepatische sinusoiden, vaak met acuut leverfalen tot gevolg³. De diffuse infiltratie van het leverparenchym bemoeilijkt radiologische herkenning. Deze zeldzame vorm van levermetastasering wordt beschreven bij hematologische maligniteiten, maar ook bij primaire solide tumoren zoals het mammacarcinoom. Diffuse intrasinusoidale levermetastasen bij mammacarcinoom worden beschreven in verschillende case reports^{4,5,6,7}, waarbij opvallende parallellen te trekken zijn met het beloop van onze casus. In deze

case reports presenteren patiënten zich met snel progressieve klinische achteruitgang, leverinsufficiëntie of acuut leverfalen, aspecifieke bevindingen bij aanvullende beeldvorming, waarbij hepatomegalie, heterogene en verminderde aankleuring van de lever en necrose worden beschreven. Behandeling middels chemotherapie is vaak niet meer mogelijk bij een verslechterde leverfunctie en daarmee is de prognose infaust⁸. De definitieve diagnose wordt doorgaans pas bij obductie gesteld. Middels deze casus willen wij aandacht vragen voor deze zeldzame vorm van hepatogene metastasering, waarbij patiënten zich kunnen presenteren met acute leverinsufficiëntie. Radiologische bevindingen kunnen specifiek zijn en vergen een kritische blik van radioloog én maag-darm-leverarts.

Jeroen de Groof^{1,2}, Bert Baak¹

¹ Afdeling Maag-Darm-Leverziekten, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

² Afdeling Maag-Darm-Leverziekten, Amsterdam UMC, Amsterdam

Referenties

1. Ji L, Cheng L, Zhu X, Gao Y, Fan L, Wang Z. Risk and prognostic factors of breast cancer with liver metastases. *BMC Cancer*. 2021 Mar 6;21(1):238. doi: 10.1186/s12885-021-07968-5. PMID: 33676449; PMCID: PMC7937288.
2. Berman AT, Thukral AD, Hwang WT, Solin LJ, Vapiwala N. Incidence and patterns of distant metastases for patients with early-stage breast cancer after breast conservation treatment. *Clin Breast Cancer*. 2013 Apr;13(2):88-94. doi: 10.1016/j.clbc.2012.11.001. Epub 2012 Dec 5. PMID: 23218473.
3. Nazario HE, Lepe R, Trotter JF. Metastatic breast cancer presenting as acute liver failure. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Jan;7(1):65-6. PMID: 21346858; PMCID: PMC3038322.
4. Parikh P, Rose T, Jeong D, Lam CA, Afiat TP, Rosa M, Araujo C. Diffuse intrasinusoidal hepatic metastasis from breast cancer: Multimodality imaging with pathology correlation. *Radiol Case Rep*. 2021 Feb 24;16(5):1005-1009. doi: 10.1016/j.radcr.2021.02.005. Erratum in: *Radiol Case Rep*. 2022 Nov 25;18(2):733-734. PMID: 33680266; PMCID: PMC7917459.
5. Gulia S, Khurana S, Shet T, Gupta S. Radiographically occult intrasinusoidal liver metastases leading to hepatic failure in a case of breast cancer. *BMJ Case Rep*. 2016 Feb 15;2016:bcr2015214120. doi: 10.1136/bcr-2015-214120. PMID: 26880826; PMCID: PMC5483579.
6. Allison KH, Fligner CL, Parks WT. Radiographically occult, diffuse intrasinusoidal hepatic metastases from primary breast carcinomas: a clinicopathologic study of 3 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Dec;128(12):1418-23. doi: 10.5858/2004-128-1418-RODIHM. PMID: 15578887.
7. Goswami R, Babich M, Farah KF. Occult breast malignancy masquerading as acute hepatic failure. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Jan;7(1):62-5. PMID: 21346857; PMCID: PMC3038321.
8. Afiat TN, Hembree TN, Dean EA, Araujo C, Pena LR, Rosa M, Han HS, Hendrix K, Ramsakal A. Diffuse Intrasinusoidal Hepatic Metastasis from Breast Cancer Presenting as Liver Failure: Effective and Rapid Treatment with Weekly Low-Dose Adriamycin. *Am J Case Rep*. 2020 Sep 2;21:e924141. doi: 10.12659/AJCR.924141. PMID: 32877389; PMCID: PMC7491943.

Column

De zorg 3.0

De laatste kabinetscrisis is nog maar even geleden (het fijne is dat je dit tegenwoordig te alle tijde kan schrijven), en de volgende is in zicht. De zorg, ze barst uit haar voegen. Meer doen, met minder personeel. Dit jaar stijgen de zorgkosten voor het eerst tot boven 100 miljard euro. Ziekenhuizen hangen vol met leuzen als “van hero naar zero” en “van Covid niets geleerd, we worden nog steeds niet gewaardeerd”. Meer dan ooit tevoren voelt het zorgpersoneel zich zo belazerd. Uiteindelijk zijn de Cao-onderhandelingen dan succesvol afgerond. Maar is meer salaris nou echt de oplossing? Is de werkdruk niet datgene dat aandacht behoeft? Zou een 4-daagse werkweek niet een goede oplossing zijn? Meer werkgelegenheid, en een

beter werk-privé balans. Preventie is nog nooit zo belangrijk geweest. Preventie van uitval van zorgpersoneel. En het voorkómen van omscholing van zorgpersoneel naar andere sectoren. Daarnaast kan men beter inzetten op betere voeding en meer beweging dan op salarisverhoging. Trek dit door in de gehele samenleving en de ziekenhuizen krijgen ook een mindere patiëntenstroom. Dan heeft het zorgpersoneel weer tijd, tijd voor waar ze echt voor zijn opgeleid. Het zorgen voor patiënten. Want achter die spandoeken gebeuren zoveel mooie dingen.

Hank

Ken uw lever

Een Babylonische kleitablet in de vorm van een lever

De Babyloniërs waren een volk uit de oudheid dat leefde van ongeveer 2000 - 1600 v.Chr. in het zuiden van Mesopotamië, een vruchtbaar gebied gelegen tussen de rivieren, de Tigris en de Eufraat, een gebied dat grotendeels overeenkomt met het huidige Irak. Zij hadden een hoog niveau van beschaving met eigen tradities, Akkadische taal (de oudste semitische taal) en een eigen schrift (het spijkerschrift). Volgens hun godsdienst vereerden zij een groot aantal

goden en godinnen, elk met verschillende namen en functies. Hoe hoog hun beschaving stond laat zich meten aan hun opvattingen over de lever.

De oude Babyloniërs leefden met hun goden en raadpleegden hen graag voor het voorspellen van de toekomst met als intermediair 'orgaan' een schapenlever.¹ Hiertoe offerden priesters gespecialiseerd in het waarzeggen, een schaap waaruit zij de lever namen en nauwkeurig inspecteerden op specifieke

ke uitwendige kenmerken. De viscerele zijde van de lever werd verdeeld in 55 vakjes en voorzien van inscripties, elk vakje met een eigen betekenis. Een kleimodel van de lever (zie figuur 1) werd gebruikt om profetische tekens te markeren met behulp van staafjes die in kleine gaatjes werden gestoken overeenkomend met de vakjes en inscripties op het model.² Het patroon van de stokjes, zoals geïnterpreteerd door priesters die als orakel fungeerden, bepaalde een goed of slecht voorteken.



Figuur 1
Babylonische kleitablet van een schapenlever (collectie British Museum, London)

Voor een zwaarwegende beslissing werd eerst een schaap geofferd en de uitslag van het orakel op grond van inspectie van de lever afgewacht. Veel van wat wij weten van de Babylonische cultuur en religie is afkomstig van talloze kleitabletten die zijn teruggevonden in de grond van het oude Mesopotamië.

Een kleimodel van een schapenlever zoals afgebeeld in figuur 1, werd waarschijnlijk gebruikt voor instructie van priesters die tot waarzegger werden opgeleid. Eerder schreven wij in dit blad hierover in verband met de Etrusken (1000 v.Chr. - 30 v.Chr.), een hoog ontwikkelde beschaving gevestigd in het huidige Toscane in Italië, die bronzen modellen van schapenlevers gebruikten voor hetzelfde doeleinde, maar 1000 jaar later.³ Zo lang bestond

kennelijk het concept van de lever als intermediair voor het voorspellen van de toekomst. De schapenlever wordt in omgekeerde positie getoond, met de fundus van de galblaas naar beneden in plaats van naar boven. De rechter- en linkerkwab van de lever zijn te zien met in het middengedeelte twee uitwendige structuren aan de viscerale zijde: een meer prominente, piramidevormige kwab die de processus pyramidalis wordt genoemd en een kleinere kwab, de processus papillaris, bij de mens overeenkomend met respectievelijk, de lobus caudatus en de paracavale uitloper daarvan. We hebben eerder in verse schapenlevers gezien dat deze structuren sterk kunnen variëren in voorkomen en in vorm.³ Het afwezig zijn van een kwab of een meer of minder puntige vorm waren variaties

op grond waarvan het orakel de toekomst kon voorspellen. Zo werden belangrijke, persoonlijke en algemene beslissingen pas genomen nadat een waarzegger de lever van een pas geofferd schaap had 'gelezen' en zich over de toekomst had uitgesproken: *hepatoscopiae avant la lettre*.

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

Literatuur

1. Cavalcanti de A Martins A, Martins C. History of liver anatomy: Mesopotamian liver clay models. *HPB* 2013; 15: 322-323
2. [Britishmuseum.org/collection/object/W_1889-0426-238](https://britishmuseum.org/collection/object/W_1889-0426-238)
3. Van Gulik TM, van Rosmalen BV et al. Koffiedik kijken in schapenlevers, *Lever* 2020; 44 (3): 11-12

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

Protonpompremmers bij patiënten met cirrose: dosis en duur van belang

Patiënten met levercirrose gebruiken vaak protonpompremmers (PPI's). In Nederland bleek 60-80% van de patiënten met levercirrose een PPI te gebruiken.^{1,2} Langdurig PPI gebruik is bij patiënten met cirrose geassocieerd met een verhoogd risico op infecties zoals spontane bacteriële peritonitis. Verondersteld wordt dat de hogere pH in de maag voor bacteriële overgroei en translocatie kan zorgen. Veel van deze studies waren van lage kwaliteit door kleine deelnemersaantallen; uitvoer in één centrum en beperkte mogelijkheden om voor confounding te corrigeren.

Recentelijk verscheen er in Gastroenterology³ een grote studie waarbij ze de associatie tussen PPI blootstelling, lever-gerelateerde uitkomsten (ernstige infectie, decompensatie) en mortaliteit onderzochten. In dit artikel wordt deze studie besproken en de klinische implicaties ervan.

Publicatie Gastroenterology

In de studie gebruikten ze de *Veterans Health administration (VHA)*, een gezondheidszorgsysteem voor meer dan 9 miljoen veteranen in de Verenigde Staten. Binnen deze database werd eerder een cohort gevormd van meer dan 129.000 patiënten met een nieuwe

diagnose van cirrose tussen 2008 en 2021. In de huidige studie werden nog additionele selectiecriteria toegepast waardoor uiteindelijk 76.251 patiënten met cirrose werden geïncludeerd. De blootstelling aan PPI's werd uit de gekoppelde apotheekdatabase met aflevergegevens gehaald en hierbij werd ook naar de dosering (in omeprazol-equivalenten) en de duur van gebruik gekeken. Blootstelling werd in 30-dagen intervallen bekeken waarbij één afgeleverd recept telde als blootstelling. Als uitkomst werd naar het optreden van ernstige infecties, decompensatie en mortaliteit gekeken; vastgesteld met behulp van gevalideerde algoritmes. Met →

propensityscore-analyses is geprobeerd voor confounding te corrigeren.

Van de 76,251 geïncludeerde patiënten met cirrose, gebruikte 21,0% bij inclusie al een PPI en 36,7% gedurende de follow-up (mediane follow-up: 49 maanden (IQR 24,9-78,8)). De meeste patiënten gebruikten omeprazol (76.7%) of pantoprazol (22.2%), beide vooral in een dosering van 20 mg. Gebruik van PPI's was significant geassocieerd met een lagere mortaliteit voor patiënten opgenomen met een gastro-intestinale bloeding (hazard ratio (HR) 0,88; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,84-0,91), waarbij de auteurs aangaven dat het waarschijnlijk met name om maagulcera bloeding ging omdat de HR nog verder verlaagde als alleen naar deze groep werd gekeken (ruim 25% van het totaal aantal bloedingen). Gebruik van PPI's in de rest van de populatie was niet met een verhoogde of verlaagde mortaliteit geassocieerd, maar wel als naar de dosering en het cumulatieve gebruik werd gekeken: per maand omeprazol gebruik was de hazard ratio 1,07 (95%BI 1,06-1,08; $p < 0.001$). Tevens was PPI blootstelling significant geassocieerd met ernstige infectie (HR 1,21; 95%BI 1,18-1,24), decompensatie (HR 1,64; 95%BI 1,61-1,68) en (hiermee samenhangend) lever-gerelateerde mortaliteit (HR 1,28; 95%BI 1,19-1,28).

Discussie

Deze grootschalige studie onderstreept

dat PPI gebruik na maagulcera bloedingen een beschermend effect heeft bij patiënten met cirrose. Anderzijds laat het ook zien dat het risico op lever-gerelateerde complicaties zoals een ernstige infectie en decompensatie verhoogd is. Uiteraard kent de studie beperkingen vanwege de retrospectieve opzet met het risico op confounding. Daarnaast is de VHA, ondanks de grootte, wel een cohort met specifieke kenmerken: het zijn met name mannen (ca. 97%) met veel cardiovasculaire en psychosomatische comorbiditeit waardoor de resultaten mogelijk niet direct te vertalen zijn naar de Nederlandse situatie. Echter, recent Nederlands onderzoek laat ook een trend richting een verhoogde mortaliteit bij PPI gebruik bij cirrose zien.²

Nieuw aan deze studie is dat het dosis-effect zo duidelijk naar voren komt. Hoe hoger de dosis en hoe langer cumulatief gebruik van PPI's, hoe hoger het risico op mortaliteit, infecties en decompensatie. Echter, voor de dosis-effect analyse zijn de dosering van alle PPI's vertaald in omeprazol-equivalenten. Hier is wel een kanttekening bij te plaatsen omdat eerder onderzoek liet zien dat er belangrijke farmacokinetische verschillen bestaan tussen de PPI's bij patiënten met cirrose³, waarbij de spiegels van sommige PPI's (pantoprazol en lansoprazol) veel hoger zijn dan van andere PPI's, afhankelijk van de ernst van de cirrose. De vertaling naar omeprazol-equivalenten is dus niet zo

makkelijk te maken: beter was geweest de dosis-effect relatie per individuele PPI te bekijken. Deze beperking is voor de cumulatieve analyses minder relevant.

Klinische implicaties

Deze studie benadrukt de bekende boodschap dat PPI's alleen gebruikt moeten worden als er daadwerkelijk een indicatie voor is. Uit Nederlands onderzoek bleek maar bij 54% van de PPI-gebruikers met cirrose daadwerkelijk een indicatie te bestaan.² Wat deze studie toevoegt is dat de dosering en duur van belang zijn: gebruik ze in de laagst mogelijk effectieve dosis voor een zo kort mogelijk duur. Bij patiënten met cirrose gaat de voorkeur uit naar esomeprazol, maximaal 20 mg bij Child-Pugh C cirrose, conform advies op www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl. Esomeprazol is één van de stereoisomeren van omeprazol en blijkt minder dan de andere PPI's afhankelijk van CYP2C19 metabolisme waardoor de blootstelling minder toeneemt bij cirrose.⁴ Omdat de indicatie soms na verloop van tijd kan verdwijnen, bijvoorbeeld na stoppen van een risico-geneesmiddel, is het goed deze met enige regelmaat te evalueren. Namens de SIG Interne Geneeskunde NVZA, sectie hepatologie,

Dr. Rianne A. Weersink, AIOS ziekenhuisfarmacie Deventer Ziekenhuis/Radboudumc

Referenties

1. Weersink RA, Taxis K, Drenth JP, Houben E, Metselaar HJ, Borgsteede SD. Prevalence of drug prescriptions and potential safety in patients with cirrhosis: a retrospective real-world study. *Drug safety*. 2019;42:539-46.
2. de Wit K, Kuipers T, Van der Ploeg K, Baak LC, Beuers U, Takkenberg RB. Decompensation as initial presentation in patients with liver cirrhosis is associated with an increased risk of future decompensation and mortality. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2023 17:1-8.
3. Mahmud N, Serper M, Taddei TH, Kaplan DE. The association between proton pump inhibitor exposure and key liver-related outcomes in patients with cirrhosis: A Veterans Affairs cohort study. *Gastroenterology*. 2022;163(1):257-69.
4. Weersink RA, Bouma M, Burger DM, Drenth JP, Harkes-Idzinga SF, Hunfeld NG, Metselaar HJ, Monster-Simons MH, van Putten SA, Taxis K, Borgsteede SD. Safe use of proton pump inhibitors in patients with cirrhosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;84(8):1806-20.

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!

Epstein-Barr Viral Load Monitoring Strategy and the Risk for Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Adult Liver Transplantation. A Cohort Study

Annals of Internal Medicine 2023 Feb;176(2):174-181. doi:

10.7326/M22-0364. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36645888

Ruijter BN, Wolterbeek R, Hew M, van Reeve M, van der Helm D, Dubbeld J, Tushuizen ME,

Metselaar H, Vossen ACTM, van Hoek B.

Bij kinderen na levertransplantatie (LT) lijkt monitoring van Epstein-Barr viral load (EBV-VL) met verlagen van immuunsuppressie bij meetbare load de incidentie van posttransplantatie lymfopom (PTLD) te verlagen. Bij volwassenen betreft een meetbare load meestal reactivatie van EBV en was het nut van zo'n monitoring strategie niet bewezen. Sinds 2003 wordt in Leiden na levertransplantatie bij volwassenen deze monitoring strategie toegepast, in Rotterdam niet. Na correctie voor confounders waren er na 15 jaar bijna 71 minder PTLDs per 1000 patienten met versus zonder EBV VL monitoring strategie. EBV VL monitoring na LT bij volwassenen kan dus waarschijnlijk veel PTLD voorkomen.

Importance of complete response for outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis

Liver International 2023 Apr;43(4):855-864. doi: 10.1111/liv.15511. Epub 2023 Jan 13

Fischer SE, de Vries ES, Tushuizen ME, de Boer YS, van der Meer AJP, De Man RA, Brouwer JT, Kuyvenhoven JP, Klemm-Kropp M, Gevers TJG, Tjwa ETTL, Kuiper EMM, Verhagen MAMT, Friederich PW, van Hoek B.

De invloed van remissie op uitkomst van zwangerschap bij auto-immuun hepatitis (AIH) was niet duidelijk. In 11 Nederlandse ziekenhuizen werden uitkomsten en risicofactoren van 97 zwangerschappen in 50 patiënten onderzocht. 98.5% van de kinderen werd levend geboren. AIH relapse was er in 6% tijdens en 27% na zwangerschap; geen complete biochemische AIH respons en relapse in het jaar voor de zwangerschap als risicofactor voor beide. Geen complete biochemische respons verhoogde ook het risico op hyperten-

sieve aandoeningen in de zwangerschap en intrahepatische cholestase. Cirrose was een risicofactor voor een miskraam. Remissie voor en tijdens de zwangerschap geeft een betere uitkomst.

Randomized Trial of Ciclosporin with 2-h Monitoring vs. Tacrolimus with Trough Monitoring in Liver Transplantation: DELTA Study

Journal of Clinical and Translational Hepatology 2023 DOI: 10.14218/JCTH.2022.00348

Ruijter BN, Inderson A*, van den Berg AP, Metselaar HJ, Dubbeld J, Tushuizen ME, Porte RJ, Polak W, van der Helm D, van Reeve M, Rodriguez-Gironde M, van Hoek B.*

Voorgaande randomized controlled trials (RCT) met tacrolimus versus cyclosporine na levertransplantatie (LT) gaven conflicterende resultaten. In de 3 Nederlandse LT centra bij patiënten direct na LT waren deze gerandomiseerd naar tacrolimus (n=85) met dalspiegel monitoring of cyclosporine (n=84) met 2-uur monitoring. In het eerste jaar na transplantatie was er in de intention-to-treat analyse minder behandelde biopsie-bewezen rejectie (9.7% vs. 21.9%), minder mortaliteit (5.9% vs. 15.5%) en minder transplantaatverlies door overlijden of retransplantatie (9.4% vs. 23.8%) met tacrolimus versus cyclosporine. Tacrolimus heeft dus de voorkeur in het eerste jaar na LT.

Drug Metabolism of Hepatocyte-like Organoids and Their Applicability in In Vitro Toxicity Testing

Molecules. 2023 Jan; DOI: 10.3390/molecules28020621

Manon C. Bouwmeester, Yu Tao, Susana Proença, Frank G. van Steenbeek, Roos-Anne Samsom, Sandra M. Nijmeijer, Theo Sinnige, Luc J. W. van der Laan, Juliette Legler, Kerstin Schneeberger, Nynke I. Kramer, and Bart Spee**

*contributed equally

Emerging advances in the field of toxicology attempt to meet the need for reliable human-based safety assessment in drug development. Here, we explored the potential of hepatocyte-like organoids in in vitro toxicity testing. The activity of CYP3A4, a major enzyme in drug metabolism, was comparable between organoids and primary human hepatocytes, however the expression and activity of other drug metabolism enzymes needed improvement. Exposure to five known hepatotoxicants showed comparable toxicity in organoids and primary human hepatocytes, except for acetaminophen. This study showed a first step in exploring the utility of hepatocyte-like organoids for toxicological screenings.

Wilson disease (WD) is a rare, inherited metabolic disorder manifested with varying clinical presentations including hepatic, neurological, psychiatric, and ophthalmological features, often in combination. Causative mutations in the ATP7B gene result in copper accumulation in hepatocytes and/or neurons, but clinical diagnosis remains challenging. Diagnosis is complicated by mild, non-specific presentations, mutations exerting no clear effect on protein function, and inconclusive laboratory tests, particularly regarding serum ceruloplasmin levels. As early diagnosis and effective treatment are crucial to prevent progressive damage, we report here on the establishment of a global collaboration of researchers, clinicians, and patient advocacy groups to identify and address the outstanding challenges posed by WD.

A Century of Progress on Wilson Disease and the Enduring Challenges of Genetics, Diagnosis, and Treatment

Biomedicines 2023 Feb 1;11(2):420.

doi: 10.3390/biomedicines11020420.

Louis C Penning, Marina Berenguer, Anna Czlonkowska, Kay L Double, Petr Dusek, Carmen Espinós, Svetlana Lutsenko, Valentina Medici, Wiebke Papenthin, Wolfgang Stremmel, Jose Willemse, Ralf Weiskirchen

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.

De telefoon gaat: “we mogen over 10 minuten naar de Intensive Care”. Ik werk pas sinds enkele dagen als aios in dit ziekenhuis en sta ingedeeld op het endoscopie spoedprogramma. Aangekomen op de Intensive Care is het op de kamer een georganiseerde chaos van artsen en verpleegkundigen. In bed ligt een man, in diepe shock. Het alcoholpromillage was bij binnenkomst ongeveer gelijk aan het Hb en uit zowel neus als mond siepelt gestaag een stroompje bloed. De buik is bol en de kleur van de huid is donkergeel. Op de monitor knippert een bloeddruk die veel lager is dan je zou willen en gezien de bezorgde blik lijkt deze gedachte te worden gedeeld door de IC fellow die bij het hoofd van de patiënt staat. De endoscopietoren wordt opgebouwd en we mogen even later beginnen

aan de gastroscopie. In wat voor mij -en ongetwijfeld voor alle anderen in de kamer ook- voelt als een eeuwigheid proberen we te vinden waar het bloed vandaan komt. Tijdens deze zoektocht worden we begeleid door een kakafonie van onheilspellende piepjes en alarmen van het beademingsapparaat en de infuuspompen. Goed overzicht krijgen is lastig, mede dankzij de (on)handige elastiekjes-schieter die op de tip van de scoop is gemonteerd. Uiteindelijk plaatsen we enkele rubber bandjes in de slokdarm en lijkt het bloeden zowaar gestopt. Een eerste varicesbloeding is onder controle gebracht. Een paar uur later kijk ik in het EPD, nieuwsgierig naar hoe het verdere herstel is verlopen. Echter staat er inmiddels een groot zwart kruis naast de naam van de patiënt. Operatie geslaagd, patiënt overleden. Zo voelt dat dus.

Rowan van Golen geeft de pen door aan Robert Mousset (UMCG).

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT I.E.M. DE JONG

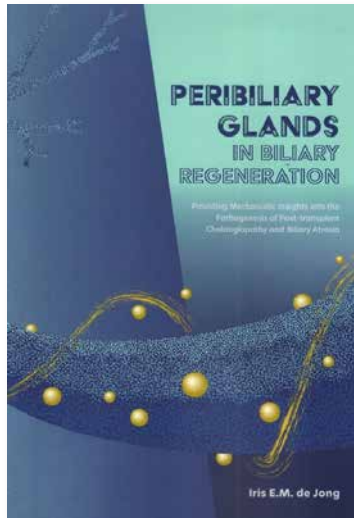
'Peribiliary Glands in Biliary Regeneration - Providing Mechanistic Insights into the Pathogenesis of Post-transplant Cholangiopathy and Biliary Atresia'

Promotiedatum: 17 oktober 2022
Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:

Prof. dr. R.J. Porte
Prof. dr. J.A. Lisman
Prof. dr. R.G. Wells

De galwegboom is onderdeel van de lever en bestaat uit een intrahepatisch en extrahepatisch deel. De functie van de galwegboom is het transporteren van gal van de levercellen naar het gastro-intestinale systeem en de aanpassing van gal tijdens dit transport. De galwegboom is een vitaal onderdeel van het verteringssysteem; obstructie van de galweg leidt tot ernstige symptomen en vraagt om direct ingrijpen van een medisch specialist. Als de galweg schade ondervindt, zorgt een netwerk



van stamcellen in de galwegwand voor regeneratie van het beschadigde epitheel. Deze stamcelniches, genaamd peribiliaire klieren, zijn pas kortgeleden ontdekt en over de rol van deze klieren

in galwegziektes is nog weinig bekend. In dit proefschrift kijk ik naar de rol van de peribiliaire klieren in galwegregeneratie vóór, tijdens en na een levertransplantatie en in het ontstaan van posttransplantatie galwegcomplicaties. Daarnaast wordt galwegregeneratie onderzocht in context van de kinderziekte 'galwegatresie'.

De resultaten van onze onderzoeken tonen aan dat ischemische schade leidt tot het volledig verdwijnen van het lumenale galwegepitheel en het overleven van enkel de peribiliaire klieren. Regeneratie van het epitheel wordt geïnitieerd vanuit de peribiliaire klieren, als dit onvoldoende gebeurt kunnen galwegcomplicaties ontstaan. In dit proefschrift wordt antwoord gegeven op de vraag waarom sommige



Bijsluiters

donorlevers posttransplantatie galwegcomplicaties ontwikkelen en andere levers niet. Preservatie van de microvasculatuur tijdens een levertransplantatie bleek cruciaal te zijn om regeneratie vanuit de peribiliaire klieren te waarborgen na implantatie van de lever. We hebben chronische hypoxie in de galwegwand door te veel schade aan de microvasculatuur geïdentificeerd

als een onderliggend mechanisme van posttransplantatie galwegcomplicaties. We hebben ons vervolgens gericht op het onderliggende mechanisme van galwegatresie. We hebben laten zien dat de compositie van de extracellulaire matrix in de extrahepatische galweg van foetussen en neonaten verschilt van volwassenen. Meer hyaluronzuur rondom het lumen zorgt voor het

zwellen van de galwegwand in reactie op regeneratie vanuit de peribiliaire klieren na schade aan de foetale galweg. Schade aan de foetale of neonatale galweg kan op deze manier leiden tot obstructie van de galweg. Dit mechanisme zou de presentatie van galwegatresie kunnen verklaren.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT C. ISFORDINK

'Remaining challenges for hepatitis C virus elimination in the era of direct-acting antiviral agents'

Promotiedatum: 15 december 2022
Universiteit Utrecht

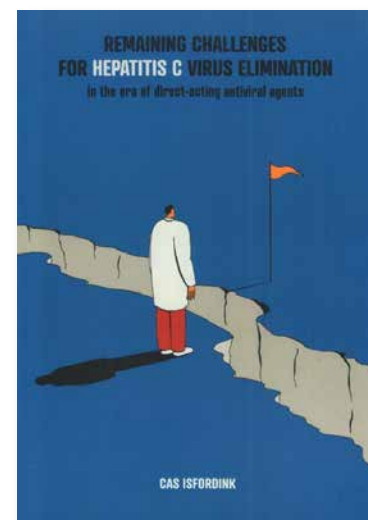
Promotor:
Prof. dr. F.P. Vleggaar
Prof. dr. M. van der Valk

Copromotor:
Dr. E.P. Mauser-Bunschoten
Dr. C.J. Schinkel

Hepatitis C (HCV) is een infectieziekte veroorzaakt door een virus dat voornamelijk de lever aantast. Bij ongeveer 70-80% leidt HCV besmetting tot een chronische HCV infectie. Bij deze personen kan progressieve schade aan de lever tot cirrose leiden, met het risico op ontstaan van hepatocellulair carcinoom, slokdarmvaricesbloedingen en leverfalen. Tot 2014 was HCV behandeling gebaseerd op PEG-interferon injecties, welke 6 tot 12 maanden dienden te worden gebruikt, veel bijwerkingen kenden en een relatief beperkte effectiviteit hadden. In 2014 kwamen direct-acting antivirals (DAA) beschikbaar. Deze orale therapie heeft na 8 tot 12 weken behandeling een slagingskans van >95%, ten koste van relatief weinig bijwerkingen.

Mede vanwege de introductie van DAA heeft de Wereldgezondheidsorganisatie in 2016 het doel gesteld om HCV in 2030 te elimineren als een bedreiging voor de wereldwijde publieke gezondheid. Het doel van dit proefschrift was het beschrijven van resterende uitdagingen voor HCV-eliminatie in het tijdperk van DAA. In de eerste twee delen van het proefschrift wordt gefocust op HCV-eliminatie binnen twee specifieke doelgroepen, namelijk personen met hemofilie en personen met hiv. In het derde deel worden algemene uitdagingen voor HCV-eliminatie in Nederland beschreven.

Belangrijke bevindingen van dit proefschrift zijn dat HCV-eliminatie in Nederland binnen bereik is voor personen met hemofilie en personen met hiv. Desondanks worden ook voor deze doelgroepen nog resterende uitdagingen in het DAA-tijdperk gevonden, zoals de incidentie van hepatocellulair carcinoom na HCV-genezing bij personen met hemofilie en verschillen in HCV-prevalentie binnen verschillende doelgroepen van personen met hiv. Verder beschrijven we de resultaten van een succesvol landelijk HCV her-opsporingsproject. Ook verrichten



we twee studies die de effectiviteit van DAA-behandeling bij zeldzame HCV-genotypes onderzochten.

Tot slot blijkt uit een modelleringstudie dat Nederland op koers lijkt om rond 2030 te voldoen aan de WHO doelen voor HCV-eliminatie. Om dit te bereiken is het cruciaal dat het aantal personen dat op HCV getest en voor HCV behandeld wordt niet te veel terugloopt. In de discussie van het proefschrift worden beleidswijzigingen besproken die nodig lijken om daadwerkelijk HCV-eliminatie te bereiken.

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.