

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

LEVER



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 47 NR. 3
AUGUSTUS 2023



Vakantie hepatitis van *Condylactis gigantea*

NVH activiteiten 2023 - 2024 **4** In de schijnwerpers **6** Casus 1 en 2 **7**
Programma DDD **10** Van NAFLD naar SLD **12** Leverperfusie **14** Lever van Eigen
Bodem **17** Proefschriften **18**

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

● **13 - 14 SEPTEMBER 2023**

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

● **26 - 29 SEPTEMBER 2023**

Dutch Liver Week NVH
Locatie: Double Tree by Hilton,
Amsterdam
Inlichtingen: congres@nvh.nl

● **10 - 14 NOVEMBER 2023**

AASLD The Liver Meeting
Boston, VS
www.aasld.org/the-liver-meeting

● **23 NOVEMBER 2023**

38e Erasmus Liver Day
Locatie: De Doelen, Rotterdam
Informatie en registratie:
www.erasmusliverday.com

CONGRESAGENDA 2024

● **1 - 2 FEBRUARI 2024**

Dutch Liver Retreat NASL (NVH)
Locatie: De Werelt, Lunteren
Inlichtingen: congres@nvh.nl
Alle NVH - leden ontvangen t.z.t. een
persoonlijke link om in te schrijven

● **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

● **5 - 8 JUNI 2024**

EASL, Milaan, Italië
www.easl-congress-2024/

● **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
Drs. D.J. van Doorn (PhD, toehoorder)
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:

Anmelden bij de secretaris:
Prof. dr. A. Boonstra
Postbus 657
2003 RR Haarlem
E-mail: ledenadministratie@nvh.nl

Omslagfoto: Condylactis gigantea (casus bladzijde 9).

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

‘What’s in a name.’ Ik moest aan deze quote van Shakespeare [Romeo and Juliet, Act 2 scene 2] denken toen ‘Non Alcoholic Fatty Liver Disease’ na lange , en naar ik begreep heftige, discussie werd vervangen door ‘Steatotic Liver Disease’ en onderafdelingen. U kunt erover lezen in dit LEVER nummer. ‘Oh, be some other name’ voegde Shakespeare er aan toe. En

zo geschiedde. Minder negatief, minder stigma. Ik mag het hopen. Was ik net aan MAFLD gewend geraakt. Ik wens u namens de redactie weer een boeiende leeservaring toe.

Bert Baak,
Hoofdredacteur LEVER

VAN DE VOORZITTER

Beste leden,

Bijna 10 jaar nadat de C in PBC veranderde van ‘cirrose’ naar ‘cholangitis’, krijgt het hepatologische veld weer te maken met een naamswijziging. Vanaf nu spreken we overkoepelend over ‘Steatotic Liver Disease’ (SLD) en meer specifiek over ‘Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease’ (MASLD) in plaats van ‘Non-Alcoholic Fatty Liver Disease’ (NAFLD). Dit is de uitkomst van een zorgvuldig Delphi proces, uitgevoerd door de American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver, Latin American Association for the Study of the Liver en patiëntenorganisaties. Het goede aan de nieuwe terminologie is dat deze uitdrukt wat de patiënt wel heeft, namelijk steatose van de lever en tenminste een cardiometabole risicofactor. We nemen hiermee afscheid van een ontkenkende, potentieel stigmatiserende benaming. In dit nummer van de ‘Lever’ zal aan deze naamswijziging aandacht worden besteed, omdat het zowel voor de klinische praktijk als voor het (inter) nationale onderzoeksveld van belang is de nieuwe terminologie uniform te hanteren.

Na de zomerperiode staan er opnieuw interessante NVH-bijeenkomsten op het programma. Te beginnen met de Digestive Disease Days (DDD) in Veldhoven, waar de NVGE het 110-jarig jubileum zal vieren. Tijdens deze speciale editie zal in een NVH-symposium uitgebreid aandacht worden besteed aan de BAVENO VII richtlijn en wat deze betekent voor de Nederlandse situatie. We zijn blij dat Virginia Hernandez-Gea uit Hospital Clinic Barcelona, lid van de BAVENO VII groep, zal spreken op dit symposium. Ook bent u van harte welkom om met haar in discussie te gaan over deze richtlijn in een meet-the-expert sessie tijdens de DDD. Twee weken later volgt de Dutch Liver Week (DLW), met een nieuwe voorzitter van de organisatiecommissie Ad van der Meer. Het NVH-bestuur dankt de scheidend DLW-voorzitter Bart Takkenberg en de organisatiecommissie van harte voor hun inzet voor de succesvolle Dutch Liver Weeks in de afgelopen jaren! Ik wens u veel leesplezier en een mooie zomer toe!

Minneke Coenraad,
voorzitter NVH

De algemene ledenvergadering van de NVH zal plaatsvinden op woensdag 13 september om 16.00 uur in de Baroniezaal, aansluitend aan de abstractsessie. NVH leden ontvangen per e-mail de agenda en vergaderstukken.

Lustrumcongres MDL - 110 jaar MDL in Nederland

Op woensdag 13 en donderdag 14 september a.s. zal in NH Conference Center Koningshof weer de DDD plaatsvinden, ditmaal in het teken van het Lustrum: 110 jaar MDL! U vindt een programma overzicht in de middenpagina's van dit blad. Het volledige programma is te downloaden via www.mdl-congressen.nl. Naast de in het najaar gebruikelijke

sessie met presentaties van klinisch hepatologische abstracts is er deze dag ruim aandacht voor de lever in een tweetal programma onderdelen die u hieronder aantreft.

Het programma inclusief alle abstracts kunt u bekijken via www.mdl-congressen.nl

Meet-the-expert en symposium sessies Portale Hypertensie Werkgroep

Tijdens de komende Digestive Disease days verzorgt de NVH werkgroep portale hypertensie een tweetal sessies. Tijdens deze sessies zal de onlangs gepubliceerde BAVENO VII richtlijn centraal staan, welke betrekking heeft op iedere patiënt met portale hypertensie. Allereerst zal er tijdens de meet-the-expert sessie (woensdag 13 september, 14.30-16.00uur, Parkzaal) worden ingegaan op de veranderingen die de BAVENO VII richtlijn met zich meebrengt (in vergelijking met de BAVENO VI).

Gast spreker Virginia Hernandez-Gea (expert op gebied van portale hypertensie, zie curriculum vitae) zal de achtergrond en onderbouwing van deze veranderingen bespreken. Dit zal worden gevolgd door de presentatie van een door de portale

hypertensie werkgroep ontwikkeld stroomdiagram. Dit concept stroomdiagram heeft als doel handvaten te bieden voor de implementatie van de BAVENO VII richtlijn in de Nederlandse praktijk. Graag doen we een oproep om middels de digitale enquête feedback te leveren op dit stroomdiagram, de enquête zal beschikbaar worden gesteld na de sessie. De meet-the-expert sessie zal tevens ruimte bieden om casuïstiek en dilemma's rondom patiënten met portale hypertensie te bespreken. Aansluitend zal het symposium 'Hot topics in cirrhosis' plaatsvinden (woensdag 13 september 16.30-17.30uur, Brabantzaal). In dit symposium zijn Nederlandse experts op het gebied van portale hypertensie uitgenodigd om in te gaan op het gebruik van non-selectieve beta-blokkers, acuut op chronisch leverfalen en hepatische encephalopathie. We nodigen u allen van harte uit aanwezig te zijn.

Virginia Hernandez-Gea is a Senior Specialist in Hepatology in the Liver Unit at Hospital Clinic de Barcelona-IDIBAPS. Her main research interests are portal hypertension, vascular liver disease and the contribution of the liver endothelium in liver disease. She has more than 140 peer-reviewed publications and received funding for several competitive national and international research projects. She is recipient of the Rising Star in Gastroenterology prize by the UEG (2020) and the EASL Young Investigator Award (2019). Virginia is part of the Scientific Committee member of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Chair of the Vascular Liver Disease Group (VALDIG), Governing Board member of the European Reference Network (ERN) Rare-Liver, Baveno Scientific Advisory Board, Co-Chair of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Subcommittee on Hemostatic Management of Patients with Liver Diseases, member of the Inspiring and Writing Group at EF CLIF and past member of the Steering committee at the AASLD Special Interest group in Portal hypertension (2019-2021) and Governing Board of the Spanish Association for the Study of the Liver (2020-2021).



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

Graag nodigen wij u nogmaals 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 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! Het programma is te vinden via: www.mdl-congressen.nl en www.nvh.org

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

abbvie

Hoofdsponsor DLW 2023



Dutch Liver Retreat (DLR) 2024

Dear experimental hepatology scientists,

After a succesful version of the DLR in Zwolle this year, we are very happy to announce that the next Dutch Liver Retreat will be held on 1-2 February 2024! Again in a new venue: De Werelt in Lunteren.

We invite you to submit an abstract, and indicate whether you would like to give a full presentation or a poster presentation. We ask you to submit this abstract on www.mdl-congressen.nl of www.nvh.org

The deadline for abstract submission is November 10th, 2023

The scientific program will be based on (a selection) of the submitted abstracts. You'll be informed about your abstract submission before 1st of December. We will award prizes for the best oral and poster presentation. A social program is planned on Thursday.

Registration

Your personal invitation to register for the DLR 2024 will follow shortly. Please feel free to pass this call for abstracts on to other liver researchers in The Netherlands, who may have



interest to attend the DLR2024!
We hope to see many of you!

Best regards,

Organization committee of the DLR 2024
Hans Jonker, André Boonstra, Louis Penning
Victoria Palasantzas, Monique Appelman

Ger Koek

Gegrepen door metabolisme en mechanismen van ziekten.

Op pagina 12 van deze LEVER beschrijft Ger Koek de nieuwe classificatie van steatotische leverziekten. Hij is in Nederland een van de eerste MDL-artsen geweest die zich al vroeg met dit ziektebeeld heeft beziggehouden. Reden voor een luchtig zomerinterview over zijn beweegredenen.



Je bent in Zoetermeer geboren. Waar komt dat zuidelijke accent vandaan?

Ik wilde na mijn studie Geneeskunde in opleiding komen tot internist. In Leiden lukte dat niet, vandaar dat ik via het toenmalige Clara ziekenhuis in Rotterdam mijn geluk in die regio ging beproeven. Ook dat bleek lastig. Toen werd ik door mijn toekomstige vrouw, die zelf uit Leuven kwam, op België attent gemaakt. Ik ben toen in Leuven en later in Brugge op de afdeling Interne Geneeskunde gaan werken. Ik kreeg zelfs de eerste drie maanden niet betaald om te tonen dat ik België "proof" was. Het was hard aanpoten, veel patiëntenzorg en geen tijd voor onderzoek. *En toen ben je de taal van de onderdrukker gaan spreken?* Een Stockholmsyndroom? Ik bleef "den 'Ollander" maar dan wel "n góéde".

Veel hepatologen zijn lange tijd druk geweest met virale hepatitis. Waar kwam jouw interesse in de steatotische lever al zo vroeg vandaan?

In Leuven hield ik me vooral bezig met hemochromatose, naast HBV. Het was op een EASL-congres in Lissabon dat ik gegrepen werd door de 'two hit' theorie inzake het ontstaan van NASH. Toen ik in Maastricht begon kwam ik in aanraking met een sterke 'Metabolisme'-groep binnen de MDL en Interne Geneeskunde. Voeding en metabolisme raakt sterk aan NASH en de centrale rol van de lever in dezen. Van oudsher was ik altijd al erg geïnteresseerd in fysiologie en energetische mechanismen. Zo viel alles op zijn plaats.

In LEVER beschrijf je de nieuwe classificatie van de steatotische lever. Wat vind je daar nu van - in alle eerlijkheid?

Wat je er ook verder van kunt zeggen vind ik het toch wel een verbetering. Er is sprake van de-stigmatisering. Enerzijds geef je wel aan wat er aan de hand is, maar de totale benaming is neutraal. Kijk maar goed naar het schema dat ik overigens zelf in het Nederlands vertaald heb. Voilà.

Hoe zie jij de rol van de MDL?

Je wilt het misschien niet maar het zijn wel heel veel patiënten. Samenwerking met de eerste lijn ligt voor de hand, maar blijkt in de praktijk nog wel lastig zo blijkt uit ons onderzoek in de eerste lijn. Veel huisartsen hebben het erg druk zodat allerlei projecten moeilijk van de grond komen, ook door een lage patiënten participatie. In België doen de patiënten veel makkelijker mee

waar we hetzelfde eerste lijnsonderzoek hebben lopen met een promovendus UHasselt en UM. In Maastricht hebben we recent een 1½ lijn zorg-poli opgezet waarbij we na een consult uitgebreid lab afspreken en een FibroScan uitvoeren. Ik maak daar dan een huisartsenbrief over met adviezen.

Hoe kan je dit leuk maken voor de overige MDL-artsen?

De MDL moet ook de steatotische lever naar zich toetrekken en niet overlaten aan stofwisselings-artsen. Je kunt het arsenaal voor de MDL uitbreiden met FibroScan, echo doppler, en portale drukmetingen. Dat laatste wordt nog te weinig toegepast in de hepatologische praktijk. En verder kan er meer aandacht komen voor het CYP450 polymorfisme en de klinische farmacogenetica. Er is meer dan virale hepatitis en de toekomst ziet er uitdagend uit voor MDLever artsen die ook internistisch zijn ingesteld.

Curriculum vitae

Naam:	Ger Koek
Geboren	8-8-1958 te Zoetermeer
1983-1990	Studie geneeskunde Rijks Universiteit Leiden
1991-1997	Medische specialisatie Interne-MDL, met bijzonder bekwaamheid in de gastroenterologie en hepatologie, Leuven
1998-2003	PhD researcher, afdeling Gastro-enterologie, Academisch Ziekenhuis Leuven Gastberghuis. België
2004	Proefschrift : Bile reflux in GERD: Pathophysiological mechanism, clinical relevance and therapeutic implications. Universiteit Maastricht, Nederland
1998-heden	Stafid Interne Geneeskunde, divisie MDL. Focus op hepatologie in klinische setting, research (NUTRIM) en onderwijs

Een spoor van vernieling

Een 61-jarige vrouw, bekend met obesitas (BMI 46) waarvoor zij al in 2012 een gastric bypass onderging, werd opgenomen vanwege decompensatie van haar recent gediagnosticeerde levercirrose (CP-C, MELD 24) zonder duidelijke oorzaak. De levercirrose werd circa vijf maanden voor opname gediagnosticeerd toen patiënte vanwege toegenomen buikomvang naar de huisarts ging. Bij aanvullende diagnostiek bleek sprake van portale hypertensie (ascites en splenomegalie) en een anemie. Zij ontkende overmatig alcoholgebruik en na het uitsluiten van auto-immuun hepatitis, vasculaire oorzaken en virale hepatitisen werd de cirrose werd geduid bij een (N)ASH.

De sinds een paar maanden bestaande normocytair anemie was ten tijde van opname toegenomen ten opzichte van eerder, met een hemoglobine van 4.2 mmol/L en MVC 108fL. Patiënte was hiervoor reeds poliklinisch verwezen naar de interne geneeskunde van het LUMC voor een second opinion. Aanvankelijk was foliumzuur onmeetbaar laag en vitamine B12 normaal. Na foliumzuur supplementie normaliseerde dit maar bleef er een duidelijke hemolytische anemie bestaan conform eerder, hierbij was de Coombs negatief, de reticulocyten 105x10⁹/L, bilirubine 286U/L en het LDH 197 umol/L. Aanvankelijk was het haptoglobine normaal, later was dit duidelijk verlaagd (<0.10g/L). Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een 'spur cell' anemie of de ziekte van Wilson. Een DIS werd minder waarschijnlijk geacht ondanks dat het fibrinogeen laag was (1.4g/L) en geduid als secundair aan de leversynthesestoornis. Bij spleetlamponderzoek was er geen Kayser-Fleischer ring zichtbaar. Vervolgens werd de ziekte van Wilson uitgesloten middels een leverbiopt waarbij de koper- en ijzerkleuringen negatief bleken. In de uitstrijk van het rode bloedbeeld werden acanthocyten gezien (figuur 1). Hierop werd de diagnose spur cell

anemie gesteld, secundair aan de levercirrose.

Patiënte werd gescreend voor levertransplantatie, tijdens deze opname ontwikkelde zij een pneumonie met 'acute-on-chronic liver failure' (ACLF) waardoor zij helaas overleed.

Beschouwing

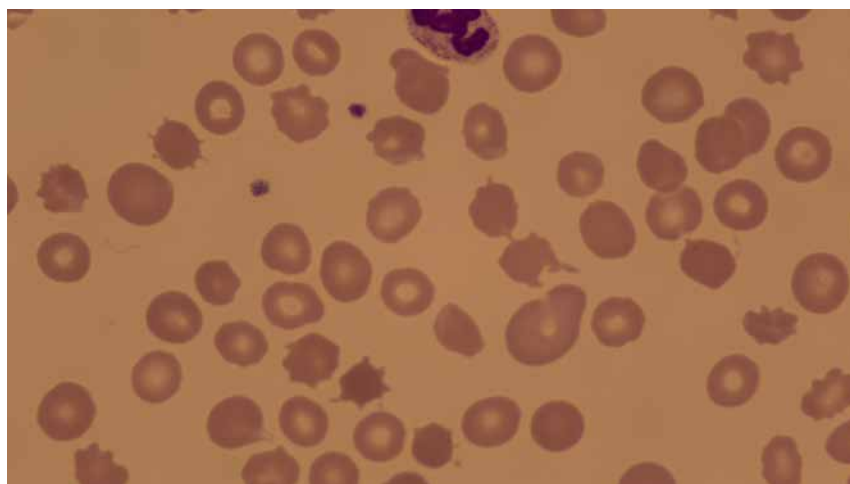
Een spur cell anemie (SCA) is een hemolytische anemie die wordt gezien bij patiënten met ernstige levercirrose, voornamelijk bij alcoholische origine.¹ Spur cellen, ook wel acanthocyten genoemd, zijn kleine rode bloedcellen met onregelmatige uitsteeksels. Onderscheid tussen spur cellen en bur cellen

(echynocyten, vaak een artefact) is erg lastig en wordt niet standaard gemaakt volgens de richtlijn van de Vereniging van Hematologisch Laboratoriumonderzoek.

Er zijn verschillende oorzaken voor acanthocyten, waaronder veel aangeboren aandoeningen. Verworven oorzaken zijn leverziekten, vitamine E deficiëntie of myelodysplastische syndromen. In het geval van leverziekten is dit meestal bij alcoholische cirrose maar kan ook worden gezien bij ernstige virale hepatitisen, cardiale cirrose, hemochromatose of Wilson's disease. De aanwezigheid van spur cellen gaat niet altijd gepaard met een spur cell anemie. Een hoger aantal spur cellen wordt voornamelijk gezien bij patiënten met een meer ernstige levercirrose (op basis van Child-Pugh-Turcott score > 7).³

De pathogenese van spur cellen is niet helemaal duidelijk.³ De hypothese is dat de acanthocyten een verstoorde cholesterol-fosfolipiden verhouding hebben in het erythrocytenmembraan. Het cholesterolgehalte zou tot wel 25 tot 65 keer verhoogd zijn terwijl het

→



figuur 1. spur cellen, hier herkenbaar als kleine rode bloedcellen met onregelmatige uitsteeksels.

fosfolipidengehalte niet verhoogd is. Dit wordt veroorzaakt door verminderde lecithine activiteit, het enzym dat plasma vrije cholesterol verestert en wordt gesynthetiseerd in de lever. Door de stugheid van het membraan wordt de erythrocyt vervroegd afgebroken. Hypersplenisme is hierbij cruciaal gezien de aanwezigheid van acanthocyten alleen (in niet lever gerelateerde ziekte), niet leidt tot hemolyse.

De behandeling van spur cell anemie bestaat uit levertransplantatie. In een case report is behandeling met statine beschreven waarbij er echter geen enkel effect bleek op de hemolyse en patiënt onverminderd transfusiebehoefte bleef. De hypothese was dat een flux van cholesterol vanuit het celmembraan naar het plasma compartiment plaats zou vinden. Ook een splenectomie geeft geen vermindering van hemolyse.⁴ Daarbij komen veel patiënten

met cirrose en portale hypertensie hier vaak niet voor in aanmerking gezien het operatierisico. Een spur cell anemie heeft een ongunstige prognose, meer dan 90% van de patiënten overlijdt binnen een jaar.²

Alhoewel het zeldzaam is dient bij patiënten met levercirrose en hemolytische anemie de diagnose spur cell anemie te worden overwogen

en, indien de diagnose bevestigd is, screening ingezet te worden voor levertransplantatie.

*Tessa Straatmijer¹,
Maarten E. Tushuizen¹*

¹ Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Referenties

1. Smith JA, Lonergan ET, Sterling K. Spur-cell anemia. Ahemolytic anemia with red cells resembling acanthocytes in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1964; 271: 396-8.
2. Powell, Lawrie W., June W. Halliday, and Brian R. Knowles. "The relationship of red cell membrane lipid content to red cell morphology and survival in patients with liver disease." *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 5.2 (1975): 101-107.
3. Sharma R, Holman CJ, Brown KE. A thorny matter: Spur cell anemia. *Ann Hepatol*. 2023 Jan-Feb;28(1):100771. doi: 10.1016/j.aohep.2022.100771. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36241039.
4. Cooper, Richard A., Daniel B. Kimball, and John R. Durocher. "Role of the spleen in membrane conditioning and hemolysis of spur cells in liver disease." *New England Journal of Medicine* 290.23 (1974): 1279-1284.

Column

Swipe, sleep & repeat

Tijdens een schaars moment van rust scroll ik gedachteloos langs een eindeloze sliert aan prestaties op LinkedIn. De één nog mooier dan de ander. Althans, dat suggereert de tekst onder de foto's. Want waar dit platform volgens mij ooit bedoeld was voor werkzoekenden en recruiters, is het tegenwoordig een etalage van mijlpalen, loftrompetten en levenszichten. De ene professional deelt mee dat 'ie zijn baan onderbreekt voor een broodnodige sabbatical, de ander dat het tijd is voor de volgende stap; die van zelfstandig ondernemer of – waarschijnlijk nog – levenscoach. Je kan tegenwoordig namelijk geen social media openen of je hebt ze binnen een minuut te pakken: de zelfbenoemde coach of goeroe. En als je écht pech hebt, de gezondheidsgoeroe. Want het lijkt voor de meeste welkenkenden onschuldig, al die zogenaamde adviezen van deze 'experts', maar de waarheid is dat talloze mensen niet in staat zijn om de absurditeit daarvan te herkennen. Met als gevolg dat zij medische behandelaars met wankele 'wetenschap' confronteren, of erger nog, naar

de adviezen handelen. Een probleem dat helaas steeds groter wordt. Dat de problemen van of door social media alsmaar verder toenemen, lijkt dan ook een understatement. Nog afgezien van de polariserende werking, heeft het bijvoorbeeld aantoonbaar een negatieve invloed op de geestelijke gezondheid. Zeker onder de jeugd. Jennifer Abbasi luidt daar de noodklok over in een recente bijdrage in JAMA. Het gebruik van social media (zeker net voor de slaap) gaat gepaard met meer gevoelens van depressie, angst en ideeën voor zelfmoord. Daar komt bij dat bijna 50% van de tieners zich slecht over zijn of haar lichaam voelt ten gevolge van social media. Datzelfde tijdschrift laat zien dat het gebruik van social media voor 3 uur of langer het risico op deze gevoelens significant verhoogt. Ook voor mij tijd dat ik m'n eigen schermtijd dus weer eens flink moet verlagen. Want die tikt inmiddels alweer ruim de 3,5 uur aan.

Hank

casus 2

Zee anemoon hepatitis

Ik zag op de polikliniek MDL-ziekten een voorheen altijd gezond en sportieve 33-jarige man. Hij werd naar mij verwezen in verband met “hepatitis” opgelopen tijdens zijn vakantie op het Canarische eiland Lanzarote. Hij is een ervaren duiker en had zich op 20 meter diepte door een onverwachte stroming moeten vastgrijpen aan de rand van een grot. Omdat het water warm was droeg hij geen handschoenen. Hij voelde direct een pijn scheut vanuit zijn hand/pols door zijn arm tot op zijn borst waarna hij niet “lekker” werd. Hij bleek een zee anemoon vastgepakt te hebben waarvan zijn mededruiker een foto maakte (afbeelding). Vanwege decompressie stops duurde het even voordat hij boven was. De duikgids die hem begeleidde herkende de gebeurtenis en gaf aan dat het zou helpen als hij over de wond zou plassen. Na de duik is hij bij het hotel in het zwembad gaan liggen en dronk enkele gintonics.

De dag erna had hij klachten van misselijkheid, overgeven, malaise en gele sclerae. Hierna heeft hij contact gezocht met de duikarts van de school waarmee hij op pad was. Die heeft hem verwezen naar het lokale ziekenhuis waar hij na opname behandeld werd met methylprednison, dexamethason, pantozol en paracetamol. Bij bloed onderzoek bleken fors gestoorde leverenzymen

Laboratoriumresultaten bij opname in het ziekenhuis van Lanzarote:

Bilirubine	60
GGT	45
ALAT	2620
ASAT	983
LDH	881
INR	1.2



Condylactis gigantea.

(tabel) zonder leverfalen. Uitgebreid aanvullend onderzoek toonde geen virale, autoimmuun of obstructieve oorzaken. Het overig bloedonderzoek en een echo waren zonder afwijkingen. Na enkele dagen verbeterde zijn conditie en daalden de leverwaarden en werd hij ontslagen. Toen ik hem op de polikliniek zag voelde hij zich nog wat slapjes, bij lichamelijk onderzoek waren er geen afwijkingen behalve 3 kleine wondjes aan de hand en pols waarmee hij contact had gemaakt met de anemoon. Het bloedonderzoek toonde een ALAT van 813 en licht gestegen GGT en ASAT. De waardes normaliseerden in de maanden erna.

Zeeanemonen komen in alle wereldzeeën voor; meestal op niet al te grote diepten. Het zijn niet gewervelde dieren die een vastzittend bestaan leven met een bloemachtig uiterlijk variërend in grote van enkele millimeters tot een halve meter. Ze leven van prooien die ze vangen met tentakels rond de mond. De tentakels bevatten netelcellen die vergif bevatten. Het vergif van zeeanemonen wordt anemoniatoxine II (ATX II) genoemd en bevat met

name toxinen peptides. Slechts enkele microgrammen kunnen een kleine vis in een uur tijd doden. Het vergif kan ook bij contact met de menselijke huid een reactie geven. De reactie verschilt per soort maar veroorzaakt meestal onmiddellijke pijn vergelijkbaar met een bijensteek en soms zweervorming. De meeste verschijnselen verdwijnen binnen 24 uur maar ook neurologische verschijnselen en overlijden door acute hartdood is beschreven. Het pathofysiologisch mechanisme wordt verklaard door de blokkade van meerdere ionkanalen. Het hepatotoxische effect is beschreven bij experimenten met muizen. Ondersteuning voor de “plasbehandeling” heb ik niet kunnen vinden. Diagnose: hepatitis door contact met anemoon toxine.

Verder lezen:

Fulminant hepatic failure from a sea anemone sting. P J Garcia I, R M Schein, J W Burnett. Ann Intern Med. 1994 Apr 15;120(8):665-6.

Jan Maarten Vrolijk, MDL-arts
Ziekenhuis Rijnstate Arnhem

PROGRAMMA WOENSDAG 13 SEPTEMBER

Woensdag	Brabantzaal	Auditorium	Baroniezaal	Parkzaal
08.00 - 09.30	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie
08.30 - 09.30			Career event NVMDL i.o. College tour MDL	
09.30 - 10.45	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Oncologie en NVGIC I	NVGIC Symposium I		Abstractsessie Sectie NVGIC en IBD
10.45 - 11.15	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze
	Gemodereerde postersessie studiegroepen in expositiehal	Gemodereerde postersessie studiegroepen in expositiehal	Gemodereerde postersessie studiegroepen in expositiehal	Gemodereerde postersessie studiegroepen in expositiehal
11.15 - 12.15	Plenaire opening DDD en President select Uitreiking Gastrostartsubsidies Keynote Dr. M. Iacucci: New developments in endoscopy. IBD and AI			
12.15 - 12.30	Algemene Ledenvergadering - NVGE			
12.30 - 13.30	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
	Gemodereerde postersessies in expositiehal	Gemodereerde postersessies in expositiehal	Gemodereerde postersessies in expositiehal	Gemodereerde postersessies in expositiehal
13.30 - 14.30	Symposium Sectie Gastrointestinale Oncologie	Abstractsessie NVGIC II	Abstractsessie Nederlandse Vereniging voor Hepatologie	
14.30 - 16.00	Symposium sectie IBD en NVGIC I	NVGIC / NVCO Symposium II		Meet the Expert NVH Baveno VII
16.00 - 16.30	Theepauze	Theepauze	Theepauze	Theepauze
	Gemodereerde postersessie studiegroepen in expositiehal	Gemodereerde postersessie studiegroepen in expositiehal	Gemodereerde postersessie studiegroepen in expositiehal	Gemodereerde postersessie studiegroepen in expositiehal
16.30 - 17.30	Symposium Nederlandse Vereniging voor Hepatologie - Hot topics in cirrhosis	Research Netwerken ICC (Initiative Crohn Colitis) Pancreatitis Werkgroep Nederland	Research Netwerken DCCG (Dutch colorectal cancer group) ICC-S (Initiative on Crohn and Colitis – Surgery)	Research Netwerken DPCG (Dutch Pancreatic Cancer Group) DUCG (Dutch Upper GI Cancer Group)
17.30 - 18.15	Toekenningen erelidmaatschap en lidmaatschap van verdienste Uitreiking Dicke Medaille Tytgat Lecture.			
18.20 - 19.30	Informele afsluiting in expositiehal			
19.30 - 22.00	Diner en cabaret in Beneluxezaal			
22.00 - 00.00	Lustrumfeest in de Brabantzaal			
Woensdag	Zaal 80		Zaal 81	
09.30 - 10.45	Meet the Expert sessie Chronische Diarree			
10.45 - 11.15	Koffiepauze		koffiepauze	
12.00 - 15.00	Seniorenprogramma			
16.00 - 16.30	Theepauze		Theepauze	
16.30 - 17.30	Meet the Expert sessie Ischemie			

PROGRAMMA DONDERDAG 14 SEPTEMBER

Donderdag	Brabantzaal	Auditorium	Baroniezaal	Parkzaal
08.00 - 09.30	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie	Ontvangst en koffie
08.30 - 09.30			Symposium PhD netwerk - Groen onderzoek, hoe staan we ervoor en hoe kan jij dit doen?	
09.30 - 11.00	Ochtendprogramma V&VN MDL - plenair	Videosymposium Sectie Gastrointestinale Endoscopie	Symposium MLDS - Microbioom	
11.00 - 11.30	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze
	Gemodereerde postersessies in expositiehal	Gemodereerde postersessies in expositiehal	Gemodereerde postersessies in expositiehal	Gemodereerde postersessies in expositiehal
11.30 - 12.30	Programma V&VN MDL - Endoscopie	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Endoscopie I	Symposium Motiliteit-Prikkelbare Darm-syndroom de nieuwe behandelrichtlijn	Programma V&VN MDL - MDL Chirurgie en Oncologie
12.30 - 13.30	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
	Gemodereerde postersessies in expositiehal	Gemodereerde postersessies in expositiehal	Gemodereerde postersessies in expositiehal	Gemodereerde postersessies in expositiehal
13.30 - 14.30	Programma V&VN - Kwaliteitsverbeteringen en verpleegkundig onderzoek	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Endoscopie II	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Oncologie II	Meet the Expert sessie Management of functional gastrointestinal disorders in clinical practice
14.30 - 15.15	Programma V&VN MDL – Endoscopie II <i>16.00 einde programma</i>	Top Abstracts	Research Netwerken DMIS (Dutch Mesenteric Ischemia Study-group) AIH research werkgroep	Symposium Werkgroep Bariatrie
15.15 - 16.15		Symposium Sectie Gastrointestinale Endoscopie. Historie van de Endoscopie		
Donderdag	Zaal 80		Zaal 81	
08.00 - 09.30	ALV Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen		ALV Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen	
11.00 - 11.30	Koffiepauze		Koffiepauze	
11.30 - 12.30	Meet the Expert sessie PhD netwerk - Hoe doe je groener onderzoek?		Programma V&VN MDL - Lever en Voeding	
12.30 - 13.30	Lunch expositiehal		Lunch expositiehal	
14.30 - 15.15	Research Netwerken Nederlandse Barrett Expertise Centra Quest		Programma V&VN MDL – IBD <i>16.00 einde programma</i>	

Van Niet alcoholische vetleverziekte (NAFLD) naar Steatotische leverziekte (SLD)

Op het laatste EASL congres werd tijdens een sessie de nieuwe vetlever classificatie voorgesteld onder de term steatotische leverziekte. In het juli nummer van de journal of hepatology wordt het multi-society Delphi proces beschreven (1) wat geleid heeft tot de nieuwe indeling. Een panel van experts wereldwijd, inclusief patiënten verenigingen, heeft gewerkt aan de consensus voor de vervanging en verdere differentiatie van niet alcoholische vetleverziekte (NAFLD). Bij de indeling, zoals weergegeven in de figuur, is uitgegaan van de verschillende oorzaken voor leververvetting.

Leververvetting

Leververvetting is momenteel de meeste voorkomende aandoening wereldwijd. Was aanvankelijk alcohol consumptie de belangrijkste oorzaak, Ludwig et al (2) publiceerde in 1980 dat ook personen zonder overmatig of geen alcohol intake leververvetting met ontsteking ontwikkelden waarmee de term niet alcoholische steatohepatitis (NASH) was geboren. In een van de eerst retrospectieve cohort studies van de groep uit Newcastle Upon Tyne werd geëxtrapoleerd dat leververvetting als niet alcoholische vetleverziekte (NAFLD) een niet ernstige aandoening was (3). Christopher Day stelde op het

EASL congres in 1998 te Lissabon de resultaten van de cohortstudie voor en introduceerde de two-hit theorie (4). Een kleine groep patiënten ontwikkelde vanuit benigne steatose (eerste hit) een chronische ontsteking, NASH, als gevolg van oxidatieve stress (tweede hit). Uitgebreid onderzoek heeft inmiddels aangetoond dat een multiple hit model beter past bij deze metabool geassocieerde aandoening.

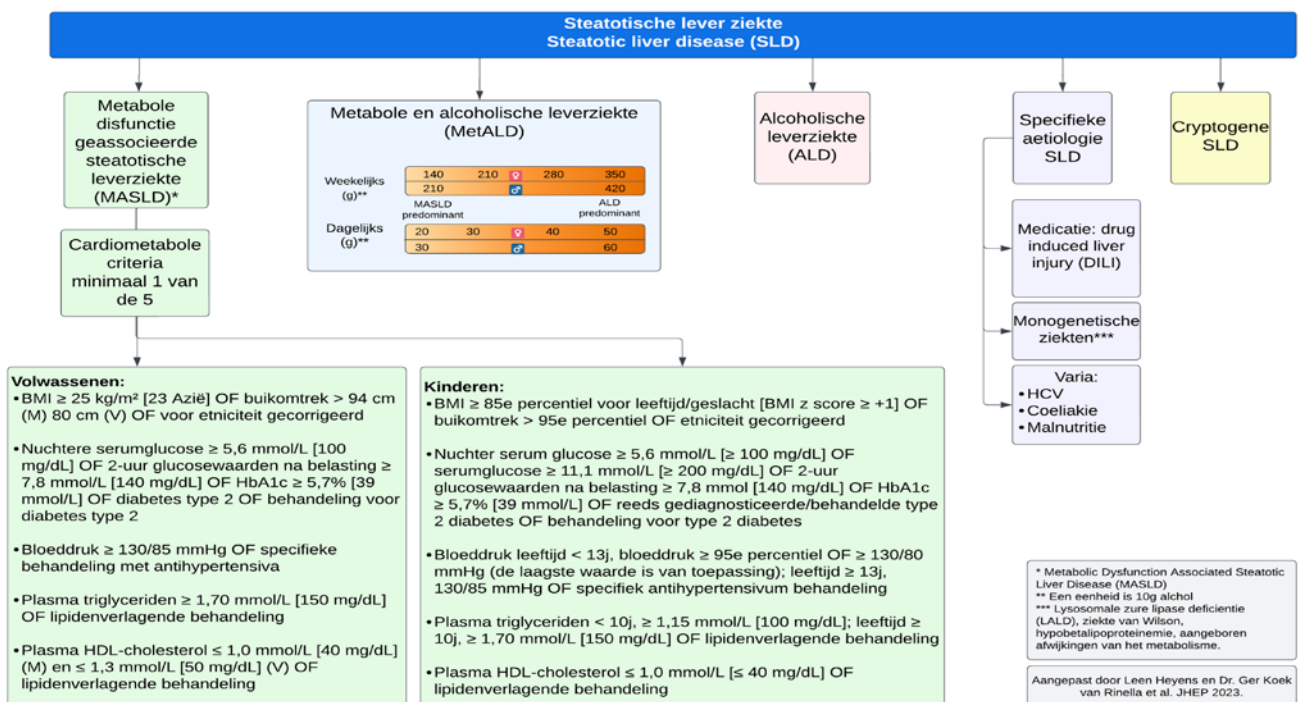
NAFLD de nummer één in hepatologie

Aanvankelijk was NAFLD geen belangrijk issue in de hepatologische wereld. Op de congressen lag de focus voor de

meeste hepatologen in het begin van de eeuw op de diagnostiek en behandeling van hepatitis C en B. Door de samenwerking tussen onderzoekers, klinici en farmaceuten werden zeer effectieve antivirale middelen ontwikkeld waardoor hepatitis C een "rare-disease" werd.

Het recente EASL congres in Wenen (21-24 juni) toonde de shift naar NAFLD duidelijk aan.

De jarenlange discussie over de termen NAFLD/NASH en metabolic dysfunction associated Fatty liver disease (MAFLD) waren aanleiding voor een internationale multi-society Delphi



consensus samen met patientenverenigingen.

De definitie niet-alcohol speelde een belangrijke rol in de discussie; in Europa werd een Noord-Zuid classificatie gehanteerd waarbij een dagelijkse hoeveelheid van 2-3 eenheden voor mannen en 1-2 voor vrouwen werd geaccepteerd. Veel patiënten hadden problemen met het stigma alcohol alsook vetlever. De consensus werd een indeling met als neutrale overkoepelende term Steatotic Liver disease (SLD): steatotische leverziekte. De genuanceerde onderverdeling in vijf groepen moet leiden tot een preciezere omschrijving van de oorzaak hetgeen een belangrijke rol speelt voor de behandeling.

Bij metabole disfunctie geassocieerde steatotische leverziekte (MASLD) ligt de nadruk op de metabole, niet alcohol geassocieerde aandoeningen, waarbij cardiometabole risicofactoren voor kinderen en volwassenen zijn gedefinieerd. Deze factoren hebben een grote overeenkomst met de metabool syndroom classificatie.

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen de combinatie metabool geassocieerd

alcoholisch leverlijden (MetALD) met criteria voor alcohol consumptie en alcoholische leverziekte (ALD) als oorzaak voor steatose. Specifieke aetiologie SLD omvat de groepen, medicatie (DILI), monogenetische aandoeningen en varia zoals hepatitis C, coeliakie en malnutritie naast een groep met onduidelijke aetiologie (cryptogene SLD).

Overgang NAFLD naar SLD

Het is de vraag hoe snel deze nomenclatuur en classificatie geïmplementeerd wordt in de dagelijks klinische en wetenschappelijke praktijk. De hepatologische wereld heeft baat bij een snelle acceptatie hiervan omdat het belangrijk is in de multidisciplinaire samenwerking in de eerste en tweede lijn.

De vele verschillende onderzoeken in het kader van leververvetting hebben overduidelijk aangetoond dat de lever een centrale rol speelt in de globale gezondheid. Lever steatose speelt een cruciale rol in het ontstaan en verergeren van metabool geassocieerde leefstijl aandoeningen zoals type 2 diabetes, hart en vaatziekten en maligniteiten. De introductie van de nieuwe classifi-

catie is een eerste stap op de weg naar levergezondheid die in een multidisciplinaire basaal wetenschappelijke en klinische samenwerking aangepakt moet worden.

De lever *in the steatotic lead*; laten we dat als hepatologische gemeenschap aanpakken!

Ger Koek, juli 2023.

Referenties

1. Rinella, ME et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of hepatology*, 2023. Open Access: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>
2. Ludwig, J., et al., Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, 1980. 55 (7): 434-8.
3. Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of non-alcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-1719.
4. Day CP, James OFW, Steatohepatitis: A Tale of Two "Hits"? *Gastroenterology* 1998;114 (4): 842-5.

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.

Samen met zijn gezin is hij de oorlog in Oekraïne ontvlucht. 59 jaar, ooit was hij werkzaam als ingenieur. Huis en haard achtergelaten, op zoek naar vrijheid. Via Polen en Duitsland kwam hij terecht in een AZC in het Noorden van het land. Kort na aankomst aldaar werd hij mijn patiënt.

De cirrose was bekend, ontstaan door eerdere (succesvol behandelde) HCV infectie. De hepatische encefalopathie, koorts en buikpijn waarvoor hij nu werd opgenomen waren nieuw. Een hemorrhagische cholecystitis, zo bleek later.

Met antibiotica knapte hij enigszins op. Helaas gold dit niet voor zijn leverfunctie die snel verslechterde. We besloten

hem te screenen voor een levertransplantatie. Een week na plaatsing op de wachtlijst kwam er al een donorlever beschikbaar en werd hij getransplanteerd. Ongecompliceerd. Hij was mijn eerste patiënt die een nieuwe lever ontving.

Tijdens zijn opname liep ik dagelijks bij hem visite. We hebben het veel gehad over de oorlog. Over familieleden die zijn achtergebleven in Oekraïne en vrienden die vechten aan het front. Deze nieuwe lever geeft hem een toekomst. Een toekomst samen met zijn gezin. Maar wat hoop ik dat zij hun toekomst in vrede kunnen doorbrengen in het land dat zij vanwege een onzinnige oorlog moesten ontvluchten. Vaak heb ik mij afgevraagd: wat is gezondheid waard zonder vrede en vrijheid?

Robert Mousset geeft de pen door aan René van Aerts (Radboud UMC)

Leverperfusie: waar transplantatie technologie en farmacologie samen komen

Ex vivo leverperfusie is een methode die veelal toe wordt gepast in de wereld van levertransplantatie om orgaankwaliteit te kunnen bepalen alvorens transplantatie van de donor lever¹. Bij twijfel over kwaliteit, of om de nacht te overbruggen wordt de lever op de pomp geplaatst. Door herstel van de bloedsomloop in combinatie met het toedienen van o.a. zuurstof wordt het orgaan weer metabool actief en kunnen er vervolgens verschillende metabole processen gemeten worden².

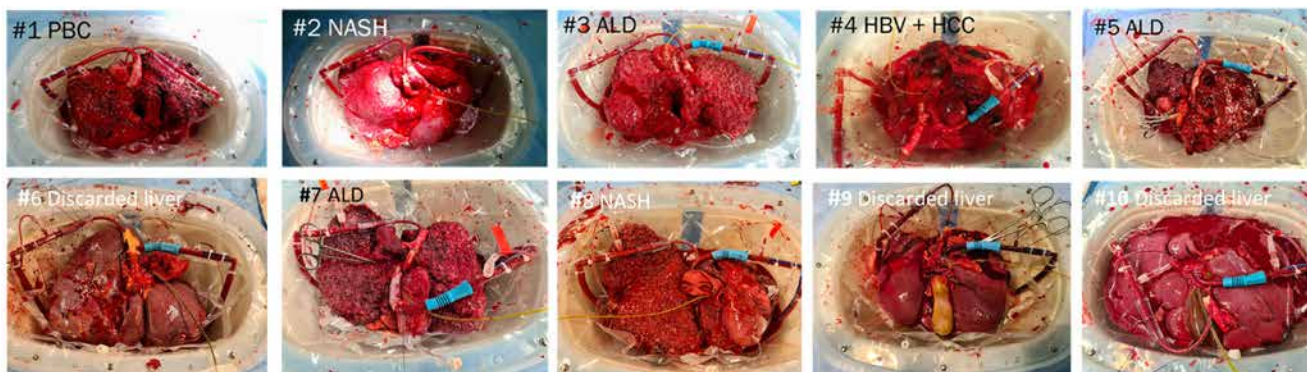
Naast de bekende toepassingen binnen het transplantatieveld is deze techniek ook uitermate interessant voor andere onderzoeksvelden, bijvoorbeeld binnen de farmacologie. Processen als transporter-gemedieerde opname, CYP450 gemedieerd metabolisme en galklaring van medicijnen zijn moeilijk te voorspellen maar karakterisatie van deze processen is van groot belang voordat een geneesmiddel in de mens getest kan worden. Ex vivo leverperfusie is een excellent platform om deze processen in kaart te brengen. Voorheen werden hiertoe voornamelijk rattenlevers als model gebruikt³ maar de transleerbaar-

heid van rat naar mens is echter vaak onvoldoende wat kan leiden tot een hoge failure rate van geneesmiddelen in de klinische fase van ontwikkeling. Dit werd grotendeels veroorzaakt door ongewenste bijwerkingen (toxiciteit) en gebrek aan effectiviteit van de bestudeerde middelen^{4,5}. Daarom is er een grote vraag naar beter voorspellende en translationele modellen waarin leverklaring, metabolisme en galexcretie van geneesmiddelen bestudeerd kunnen worden in gezonde maar ook vooral in zieke omstandigheden.

De huidige state-of-the art druk gestuurde perfusie machines die voor transplantatiedoeleinden zijn ontwikkeld bieden een nieuwe insteek voor bovengenoemd probleem. Een toepassing binnen de machineperfusie die onlangs bestudeerd is binnen het LUMC, is het gebruik van tijdens transplantatie geëxplanteerde humane levers om medicijn opname en excretie te bestuderen⁶. Door geëxplanteerde zieke levers te perfunderen, kan inzicht worden verkregen in het humane levermetabolisme en de invloed van bijvoorbeeld cirrose op klaring worden bestudeerd. Deze geëxplanteerde

levers bleken uitermate geschikt te zijn voor ex vivo perfusie o.a. door de korte warme ischemie tijden van slechts enkele minuten tussen uitname en flush van het orgaan.

Tijdens de studie zijn, als 'proof of concept', verschillende middelen via de poortader toegediend; rosuvastatine, digoxine, metformine en digoxine. Samples werden op verschillende plekken (poortader, vena cava, gal, weefsel) van het systeem genomen om zo inzicht te krijgen in de farmacokinetiek. Cirrotische levers lieten ten opzichte van niet-cirrotische levers een zeer vertraagde opname zien van rosuvastatine, een OATP1B1/1B3 substraat met een hoog first-pass effect. Ook digoxine, een middel met een hoge galklaring liet verschillen zien in de opname tussen cirrotische en niet cirrotische levers. Deze specifieke perfusie studies kunnen uiteindelijk leiden tot beter en specifiek doseringsadvies voor patiënten met bijvoorbeeld eind-stadium leverziekte. Daarnaast hebben we kunnen aantonen dat het systeem ook kan worden gebruikt als interventieplatform om potentiële geneesmiddelen interacties te onderzoeken. Vooral bij ouderen, waar



Figuur 1. Overzicht van 10 geëxplanteerde levers tijdens normotherme perfusie. (PBC= primaire biliaire cholangitis, NASH= non-alcoholische steatohepatitis, ALD = alcoholic liver disease, HBV+HCC= hepatitis B virus i.c.m. hepatocellulair carcinoom, discarded liver = afgewezen lever voor transplantatie).

polyfarmacie frequent voorkomt, kunnen de verschillende interacties tussen geneesmiddelen tot ernstige gevolgen leiden⁷. Een translationeel platform om deze processen te onderzoeken is daarom van groot belang.

Ex vivo orgaan perfusie heeft nog meer potentie binnen de farmacologie. Een stap na geïsoleerde leverperfusie is het perfunderen van meerdere organen tegelijkertijd, bijvoorbeeld een gecombineerde lever-nier perfusie, of zelfs multiviscerale orgaanperfusie. Hiertoe wordt in het LUMC een onderzoeksmodel ontwikkeld waarbij het gehele abdominale orgaanpakket van slachthuis varkens en-bloc wordt geperfundeed via de aorta. Met de aanwezigheid van een intacte intestinale barrière kan inzicht worden verkregen in processen als absorptie, first-pass effect en darmwand metabolisme. Deze bovengenoemde modellen hebben een hoge translationele waarde, wat het tijdschap voor ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen kan verkorten. Bovendien is dit een mooie stap in de goede richting naar proefdiervrije innovaties in geneesmiddel ontwikkeling.

Lianne Stevens^{1,2,3}, Jeroen Dubbeld^{1,2},
Evita van de Steeg³ & Ian Alwayn^{1,2}

¹ Department of Surgery, Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden, the Netherlands

² LUMC Transplant Center, Leiden

University Medical Center (LUMC), Leiden, the Netherlands

³ Metabolic Health Research, The Netherlands Organization for Applied Scientific Research (TNO), Leiden, the Netherlands

Referenties

- 1 Vogel, T., Brockmann, J. G., & Friend, P. J. (2010). Ex-vivo normothermic liver perfusion: an update. *Current opinion in organ transplantation*, 15(2), 167-172.
- 2 Watson, C. J., Kosmoliaptis, V., Randle, L. V., Gimson, A. E., Brais, R., Klinck, J. R., ... & Butler, A. J. (2017). Normothermic perfusion in the assessment and preservation of declined livers before transplantation: hyperoxia and vasoplegia—important lessons from the first 12 cases. *Transplantation*, 101(5), 1084.
- 3 Stevens, L. J., Donkers, J. M., Dubbeld, J., Vaes, W. H., Knibbe, C. A., Alwayn, I. P., & van de Steeg, E. (2020). Towards human ex vivo organ perfusion models to elucidate drug pharmacokinetics in health and disease. *Drug metabolism reviews*, 52(3), 438-454.
- 4 Shanks, N., Greek, R., & Greek, J. (2009). Are animal models predictive for humans?. *Philosophy, ethics, and humanities in medicine*, 4(1), 1-20.
- 5 Wendler, A., & Wehling, M. (2010). The translatability of animal models for clinical development: biomarkers and disease models. *Current opinion in pharmacology*, 10(5), 601-606.
- 6 Stevens, L. J., Dubbeld, J., Doppenberg, J. B., van Hoek, B., Menke, A. L., Donkers, J. M., ... & Alwayn, I. P. (2023). Novel explanted human liver model to assess hepatic extraction, biliary excretion and transporter function. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*.
- 7 Franz, C. C., Egger, S., Born, C., Rätz Bravo, A. E., & Krähenbühl, S. (2012). Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. *European journal of clinical pharmacology*, 68, 179-188.

de promovendus

Weg van de studie- en labprotocollen: tijd voor de kliniek

Ik ben nu enkele maanden geleden gestart als aios MDL met mijn vooropleiding Interne Geneeskunde in het Spaarne Gasthuis. Het was even flink schakelen van arts-onderzoeker naar aios.

Tijdens mijn tijd als arts-onderzoeker heb ik mij enerzijds beziggehouden in het Amsterdam UMC met onder andere multicenter geneesmiddelenstudies bij patiënten

met levercirrose en anderzijds in het (Saskia) van Mil lab in het Centre for Molecular Medicine in het UMC Utrecht met laboratoriumonderzoek naar de effecten van rifaximine op het dunne darmepitheel.

In het Amsterdam UMC begeleidde ik veel patiënten door verschillende klinische randomized controlled trials met strakke protocollen met uitgebreide in- en exclusiecriteria, bloedafnames op gezette tijden, afnemen van

vragenlijsten, klinische beoordeling en strikte start- en stopcriteria. Dit deed ik samen met de onmisbare(!) researchverpleegkundigen Martine Peters en Jeltje Helder en hepatologen dr. Bart Takkenberg en prof. dr. Ulrich Beuers. Het begeleiden van studiepatiënten was een enorm interessante bezigheid. Ik had vaak veel tijd voor de studiepatiënten, begeleidde ze maanden tot een jaar en leerde ze hierdoor erg goed kennen. Het administratieve proces voor goedkeuring van de trials via de METC →

was een minder interessante en vooral bureaucratische bezigheid. Ik maakte er een sport van om dit zo efficiënt mogelijk te doen. Veel bellen, documenten met track-changes en handtekeningen waren telkens weer nodig voor goedkeuring van een nieuwe versie van de protocollen.

In het lab van prof. dr. Saskia van Mil in Utrecht deed ik basaal onderzoek naar de directe effecten van rifaximine op het dunne darmepitheel. Rifaximine is een antibioticum met lage systemische beschikbaarheid en is belangrijk als behandeling van recidiverende episodes van hepatische encefalopathie. Het werkingsmechanisme van rifaximine is niet geheel opgehelderd. Er waren eerder minimale effecten op het microbiom vastgesteld, maar wij waren ervan overtuigd dat rifaximine ook effecten had op het darmepitheel. Het dunne

darmepitheel in het bijzonder aangezien dit een belangrijke rol speelt bij de opname van voedingsstoffen maar ook metabolisme via cytochroom P450 enzymen. Doormiddel van het kweken van humane dunne darm organoïden heb ik aangetoond dat rifaximine het metabolisme van ammoniak in de dunne darm enterocyten beïnvloed en daarbij zorgt voor minder ammoniak. In het lab werd er net als in de studies protocollair gewerkt.

En toen startte ik als aios. Weg van de studieprotocollen, weg van de lab-protocollen. In het ziekenhuis zijn er natuurlijk ook verschillende protocollen, maar de klinische beoordeling van een patiënt is richtinggevend voor het handelen. "Geneeskunst, met nadruk op kunst, is niet eenvoudig in protocollen te vangen" aldus een van mijn opleiders in de eerste weken. Dat maakt

ons vak zo mooi. Ik geniet met volle teugen van het dokteren en heb veel vaardigheden uit mijn promotietijd al kunnen toepassen in de kliniek. Het is nog steeds mijn sport om bureaucratische zaken zo efficiënt mogelijk te doen zodat er meer tijd overblijft voor de patiënt en klinische beoordeling. Het omschakelen zat 'm deels in de inperking van vrije tijd. Ik ben nu gebonden aan het rooster inclusief alle avond-, nacht- en weekenddiensten, terwijl ik eerst enorm flexibel met mijn tijd kon omgaan. Anderzijds deed ik tijdens mijn tijd als onderzoeker sommige dingen uiteindelijk routinematig, en daar is nu (nog) weinig sprake van in de kliniek. Desalniettemin maakt dat de uitdaging extra leuk!

Koos de Wit, aios MDL

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

Research gaps and opportunities in autoimmune hepatitis – Results of the international autoimmune hepatitis group research workshop 2022

Liver Int. 2023 Jul;43(7):1375-1384. doi: 10.1111/liv.15573.

Epub 2023 Apr 10. PMID: 37035872.

Snijders RJALM, Assis DN, Oo YH, Sebode M, Taubert R, Willemse J, Tomsin B, Lohse AW, Drenth JPH, Gevers TJG; International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) collaborators and the European Reference Network for Rare Liver Diseases (ERN RARE-LIVER).

De International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) heeft een reeks research workshops georganiseerd om de wetenschappelijke hiaten en kansen in auto-immuun hepatitis (AIH) te identificeren. Deze review geeft een overzicht van de bevindingen van de meest recente workshop die in juni 2022 in Maastricht plaatsvond. Hierbij worden onderwerpen als diagnostiek, nieuwe immunomodulerende therapieën, klinisch trialontwerp en onvervulde klinische behoeften vanuit het patiëntenperspectief behandeld. Tevens wordt de vooruitgang sinds de vorige AIH research workshop in 2017

samengevat. Patiënten en vertegenwoordigers van patiënten hebben actief deelgenomen aan parallelle werkgroepen, samen met klinici en onderzoekers.

Ontvangen Grants

KWF clinical research project: € 545.687,-

Toegekend aan: Maarten Thomeer (Erasmus MC)

Titel: Effect van toevoegen van FAPI PET-CT bij het achterhalen van uitzaaiingen bij patiënten met galwegkanker: prospectieve multicenter studie en kosten-effectiviteitsanalyse.

Galwegkanker heeft een slechte prognose en een operatieve resectie is enkel zinvol als er geen uitzaaiingen zijn in lymfeklieren, buikvlies of organen. Echter, bij meer dan een kwart van de patiënten waar met de klassieke beeldvormende technieken zoals CT en MRI geen uitzaaiingen zijn gevonden, blijken deze toch nog aanwezig te kunnen zijn. Op basis →

van recent onderzoek is aangetoond dat de relatief nieuwe radioactieve stof, fibroblast activating protein (FAPI), heel specifiek wordt opgenomen in 'tumorresten' en significant beter kanker doet oplichten dan de klassieke FDG op een PET-CT.

Aan de hand van een multicenter studie samen met AUMC

(Rutger-Jan Swijnenburg) en UMCU (Jeroen Hagendoorn) willen we bij een 100-tal patiënten nagaan of het toevoegen van FAPI PET-CT tot minimaal een halvering kan leiden van onnodige resecties. Bovendien gaan we na of deze strategie kosteneffectief is vergeleken met een standaard work-up zonder FAPI PET-CT.

proefschriften

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT A.H. HEIDA

'Exploring the role of novel candidates in the initiation and progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease'

Promotiedatum: 31 mei 2023

Rijksuniversiteit Groningen

Promotoren:

Prof. dr. A.J.A. van de Sluis

Prof. dr. A. de Bruin

Copromotoren:

Prof. dr. A.J. Moshage

Prof. dr. R. Shiri-Sverdlow

Prof. dr. H.J. Verkade

Niet-alcoholische lever vervetting (NAFLD) is wereldwijd de meest voorkomende oorzaak van chronische leverziekte. NAFLD omvat meerdere leverbeschadigingen, waaronder opho-

ping van vetten (lipiden), beter bekend als steatose, levercelschade gecombineerd met leverontstekingen (niet-alcoholische steatohepatitis (NASH)), en de formatie van beginnend of geavanceerd littekenweefsel (fibrose of cirrose). Terwijl steatose en ontstekingen van de lever omkeerbaar zijn, kan NASH zich verder ontwikkelen tot onomkeerbare leverschade, zoals cirrose en leverkanker. Daarnaast verhoogt NAFLD ook het risico op atherosclerotische cardiovasculaire ziekten (ASCVD) en is NAFLD sterk geassocieerd met overgewicht, insulineresistentie en diabetes.

Momenteel zijn er geen geneesmiddelen om NAFLD te behandelen. Om in de toekomst NAFLD toch te kunnen behandelen is er meer kennis nodig over hoe NAFLD ontstaat en hoe het zich verder ontwikkelt naar NASH en leverkanker. Het werk in dit proefschrift toont het belang aan van chronische leverontsteking bij de initiatie van NAFLD en het verhogen van het risico op ASCVD. Door gebruikt te maken van genetisch gemodificeerde muizen laten we zien dat chronische activatie van de inflammatoire transcriptiefactor "Nuclear



Bijsluiters

factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells" (NF- κ B) in levercellen de aanmaak van vetten, zowel triglyceriden als cholesterol, in de lever stimuleert. Ook tonen we aan dat het "long non-coding RNA hepatocyte nuclear factor 4 alpha antisense RNA 1" (HNF4A-AS1), recentelijk geassocieerd met NASH, geen directe rol speelt in de ontwikkeling en progressie van NAFLD. Echter blijkt wel dat HNF4A-AS1 een mogelijke bijdrage levert aan het ontstaan van leverkanker. Tenslotte hebben we met een darm-specifieke knock-out muismodel aangetoond

dat WASHC1, een eiwit dat betrokken is bij het endosomaal transport van transmembraan eiwitten, een belangrijke rol heeft in cholesterol absorptie in de darm. Als we deze muizen een hoog cholesterol dieet geven zien we dat deze dieren minder cholesterol stapeling in de lever laten zien. Er is aangetoond dat er een grote variatie in cholesterol absorptie in de darm bij mensen is. Onze bevindingen met de darm-specifieke knock-out muismodel zouden mogelijk meer inzichten kunnen geven hoe deze variatie bij de mens verklaart kan worden.



SAMENVATTING PROEFSCHRIFT M. VAN DIJK

'Micro-elimination of chronic hepatitis C in lost to follow-up patients – The road to nationwide hepatitis C elimination'



Promotiedatum: 17 mei 2023
Radboud Universiteit te Nijmegen
Promotor: Prof. dr. J.P.H. Drenth

De Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) heeft landen wereldwijd oproepen om virushepatitis uit te roeien, waaronder het hepatitis C virus (HCV). HCV infecties kunnen tegenwoordig genezen door behandeling met direct

antivirale middelen (DAA's). Een groot deel van gediagnosticeerde mensen komt echter niet toe aan deze behandeling, omdat ze eerder in het proces uit zorg zijn geraakt (lost to follow-up, LTFU).

Dit proefschrift geeft allereerst een overzicht van de omvang van het LTFU probleem. In uiteenlopende populaties blijkt LTFU een probleem te zijn in alle stappen van het zorgproces. Dit probleem kan worden aangepakt door LTFU geraakte mensen op te sporen en terug in zorg te brengen, een proces dat retrieval wordt genoemd. Er komen echter verschillende ethische en juridische uitdagingen bij een dergelijk proces om de hoek kijken. Aan de hand van deze uitdagingen worden er verschillende oplossingen geschetst, om vervolgens het plan voor een landelijk hepatitis C opsporingsproject op te stellen.

Dit landelijke project, getiteld CELINE,

laat zien dat retrieval haalbaar is in de kleine groep patiënten die LTFU was en geschikt om op te sporen. Het proces is echter tijdrovend, maar versimpeling en regelmatige uitvoering kan de tijdsinvestering verkleinen. Het blijkt dat een lagere sociaaleconomische status, verblijf in instellingen en gevangenis, en psychische comorbiditeiten geassocieerd zijn met LTFU raken. Ook blijkt mortaliteit onder LTFU mensen hoger en overlijden zij vaker aan externe, psychiatrische of middelenmisbruik-gerelateerde oorzaken.

Als laatste wordt gemodelleerd hoe ver Nederland verwijderd is van de WGO hepatitis eliminatiedoelen. Indien vastgehouden wordt aan de jaarlijkse diagnose en behandelcijfers van 2019, worden de doelen in 2030 bereikt. Er zal echter veel inspanning moeten worden geleverd om deze cijfers op peil te houden en dus eliminatie te bereiken in 2030.

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.