

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

LEVER



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 47 NR. 4
DECEMBER 2023



In de schijnwerpers: Aad van den Berg

Terugblik NVH activiteiten 2023 **4** NVH activiteiten 2024 **5** In de schijnwerpers **5**
Historisch perspectief **8** Farmacologie **9** De promovendus **11** Nieuwe brochure NLV **14**
De interventieradioloog **15** Lever van Eigen Bodem **17** Proefschriften **21**

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

● **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

● **22 - 24 FEBRUARI 2024**

EASL Liver Cancer Summit 2024
De Doelen, Rotterdam

● **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

● **18 - 21 MEI 2024**

Digestive Disease Week
Washington DC & online
www.ddw.org

● **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

● **24 - 27 SEPTEMBER 2024**

Dutch Liver Week
Inlichtingen: congres@nvh.nl
Alle NVH - leden ontvangen t.z.t. het programma en een persoonlijke link om in te schrijven

● **12 - 15 OKTOBER 2024**

UEGW, Wenen
www.eug.eu

● **15 - 18 NOVEMBER 2024**

AASLD, San Diego
www.aasld.org/the-liver-meeting

COLOFON

Nieuwsbrief van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.
Verschijnt vier maal per jaar.
De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie is opgericht op 30 september 1977.

Redactie:

Dr. L.C. Baak, hoofdredacteur
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. 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:
Prof. dr. A. Boonstra
Postbus 657
2003 RR Haarlem
E-mail: ledenadministratie@nvh.nl

Omslagfoto: Aad van den Berg.

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

In november kon ik de jaarlijkse AASLD Liver Meeting bezoeken, voor de laatste keer in Boston. Daar bleek dat de USA nog helemaal aan het begin staan van hun HCV eliminatie, terwijl we in Nederland goed op weg zijn naar “HCV vrij” in 2030. Egypte, met evenveel HCV patiënten als de USA, had het ook allemaal veel beter gedaan en dat met veel minder hepatologen. Verbijsterend nieuws in het land

van Gilead en ‘Yes we can.’ En het land van Tesla. Nog nooit zo weinig Tesla’s gezien. Een zinvolle reality check. Laat u weer verrassen door deze laatste LEVER van 2023.

Namens de redactie een prettige decembermaand

Bert Baak, Hoofdredacteur LEVER

VAN DE SECRETARIS

Beste leden,

Het zal u niet ontgaan zijn dat er in de afgelopen maanden hard gewerkt is om de mogelijkheden te onderzoeken om ook na pensionering van Marie José van Gijtenbeek onze samenwerking met het secretariaat in Haarlem te kunnen voortzetten. De jarenlange expertise die het secretariaat heeft opgebouwd om onze vereniging op een soepele en efficiënte manier te laten functioneren, en niet te vergeten ook de organisatie van de verschillende bijeenkomsten en congressen, maken het secretariaat een zeer belangrijk onderdeel van onze vereniging. We zijn daarom zeer verheugd dat de leden tijdens de ALV van 15 november hebben ingestemd met ons voorstel tot gezamenlijke voortzetting van het secretariaat in Haarlem door de NVH, NVGE en NVMDL vanaf 2024, met als doel behoud van medewerkers, continuïteit, organisatie en expertise. Door deze gezamenlijke constructie verwachten we een soepele overgang naar de nieuwe situatie waarin we kunnen blijven vertrouwen op de kennis en kunde van de medewerkers van het secretariaat.

Het bestuur heeft in de afgelopen periode ook weer een tweetal wijzigingen ondergaan. Zo is Edith Kuiper aan het einde van haar termijn uit het bestuur getreden. We willen haar bedanken voor de enorme inzet in afgelopen jaren, in het bijzonder voor het organiseren van het NVH programma tijdens de DDD. Verder schuift Diederik van Doorn als toehoorder

promovendus aan bij de bestuursvergaderingen om input vanuit de kant van aios en promovendi bij NVH activiteiten te versterken.

Het jaar is bijna voorbij en daarin hebben we als NVH weer een aantal zeer goed bezochte en goed beoordeelde bijeenkomsten georganiseerd. In het voorjaar van 2024, op 1 en 2 februari om precies te zijn, zal de eerste meeting in het nieuwe jaar de Dutch Liver Retreat zijn. Graag wil ik van de gelegenheid gebruik maken om deze meeting extra onder uw aandacht te brengen. Dit jaar streven we ernaar om de meeting een sterk translationeel karakter te geven, waarin naast het basale onderzoek ook nadrukkelijk aandacht is voor de klinische kant van leverziekten. Zo zal de keynote lecture gegeven worden door Robert Porte, zal er een arts-patiënt presentatie zijn, en zullen de overige presentaties een helder overzicht geven van het onderzoek dat in de verschillende Nederlandse laboratoria verricht wordt op het gebied van de leverziekte. De registratie is inmiddels geopend, en de Retreat zal plaatsvinden in Lunteren.

Rest mij nog om u, namens het bestuur, een mooie decembermaand, goede eindejaarsdagen en een voorspoedig 2024 toe te wensen.

André Boonstra
secretaris

DDD najaar 2023 Portale Hypertensie Werkgroep

Portale hypertensie stond centraal tijdens de Meet the Expert sessie en Symposium van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, georganiseerd vanuit de Landelijke Portale Hypertensie Werkgroep. Allereerst werden tijdens een afgeladen Meet the Expert sessie de ruim 125 deelnemers meegenomen in de laatste ontwikkelingen op het gebied van portale hypertensie, voorbij de recente BAVENO VII consensus [1].

Aan de hand van de inspirerende gastspreker Dr. Virginia Hernandez-Gea, lid van de BAVENO VII werkgroep, hepatoloog in het gerenommeerde Hospital Clinic de Barcelona te Spanje, werden diverse klinische vignettes beschreven en van commentaar voorzien. Als slot werd het concept stroomschema 'Toepassing van de BAVENO VII consensus in de Nederlandse



Gastspreker Dr. Virginia Hernandez-Gea



Meet the Expert sessie Portale Hypertensie

situatie' gepresenteerd, met daarbij de oproep commentaar te geven (via BavenoVII@gmail.com). Middels deze weg willen wij u opnieuw vragen om voor het einde van het jaar uw commentaar te sturen. Indien u niet aanwezig was en het stroomschema wilt ontvangen, stuur ons dan een mail via genoemd e-mailadres.

Met de Meet the Expert sessie nog vers in gedachten stroomden we door naar het Symposium. Virginia Hernandez-Gea nam ons mee in de wereld van non-selectieve beta-blokkers en de toepassing hiervan bij patiënten met portale hypertensie. Vervolgens werd door Dr. Minneke Coenraad, hepatoloog LUMC, het klinisch spectrum van acuut op chronisch leverfalen nauwgezet besproken, waarbij Dr. Bart Takkenberg, hepatoloog AUMC, ons in vervoering bracht met zijn gepassioneerde presentatie over hepatische encefalopathie. Al met al, kijkt de organisatie terug op twee hele geslaagde sessies.

Frans Cuperus, MDL-arts UMCG; Marten Lantinga, MDL-arts Amsterdam UMC, locatie AMC; Raoul Maan, MDL-arts Erasmus MC

Referentie

[1] <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>

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

85 aios en MDL-artsen hebben recent in Rotterdam de drie daagse cursus klinische hepatologie gevolgd, voorafgegaan door een kleinschalige cursus echografie voor 30 deelnemers. De dagen waren net als eerdere jaren weer een succes. Maureen Guichelaar en Jeffrey Schouten namen afscheid als lid van de organisatiecommissie. Veel dank vanuit de NVH

voor hun enthousiaste inbreng in de afgelopen drie jaren!
Save the date 2024: 27-30 september!

Dr. Adriaan van der Meer,
bestuurslid NVH, voorzitter 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 remind you that the next Dutch Liver Retreat will be held on 1-2 February 2024! Again in a new venue: De Werelt in Lunteren.

The scientific program will be based on (a selection) of the submitted abstracts. We will award prizes for the best oral and poster presentation. The keynote speaker will be **prof. dr. Robert J. Porte**. Title: *How dynamic organ preservation methods are changing liver transplantation practice*. New this year is that we will have a session on a specific liver disease from the viewpoint of a patient, clinician and researcher.

A social program is planned on Thursday.
Information: www.hepatologie.org



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

in de schijnwerpers

Aad van den Berg

ONDER HEPATOLOGEN: AAD VAN DEN BERG, BOUDEWIJN DE VRIES, DAPHNE HOTHO, GRONINGEN

Op 30 november 2023 is er na 30 jaar voor Aad van den Berg een einde gekomen aan zijn carrière als hepatoloog in het UMCG. Hij was betrokken bij de beginjaren van het Groninger levertransplantatie programma. Tijdens zijn carrière heeft hij een onmiskenbare rol gespeeld in de vooruitgang van het levertransplantatieprogramma en de hepatologie van het UMC Groningen. Ook heeft hij op landelijk niveau bijgedragen aan nieuwe ontwikkelingen binnen het werkveld. Aad van den Berg was decennia een continue factor binnen de hepatologie in het UMCG. Collega's en patiënten waarderen hem om zijn kennis, vriendelijkheid, eerlijkheid en rust. Inmiddels zijn Daphne Hotho en Boudewijn de Vries als enthousiaste getalenteerde jonge hepatologen aan de slag gegaan in het UMCG om de hepatologie en het transplantatieprogramma verder te uit te bouwen, daar waar Aad van der Berg het nu afsluit. In een goudeerlijk onderonsje in de horeca vindt de overdracht plaats: Aad, Boudewijn en Daphne hebben afgesproken bij Het Feithuis te Groningen voor een biertje en borrelplank. Aanleiding: het aanstaande vertrek van Aad na ruim 30 jaar (transplantatie)hepatologie in het UMCG. Een interview zal het niet gaan worden, dat was tevoren al afgesproken: het wordt een uitwisseling van gedachten over vak toen, nu en straks tussen de gaande en de komende hepatologen. →



Aad: Wat was voor mij het mooiste?

Ongetwijfeld onderzoek. Je moet tijd hebben om de dingen te doen die het vak voor jou waardevol maken. Waar ik me zelf niet aan gehouden heb is, dat je steeds – iedere dag, iedere week iets nieuws moet doen, grenzen verleggen.

Daphne: ja, eens en daarvoor is het van belang om van een afstandje te kunnen kijken.

Boudewijn: Ja, echt energie krijg je van onderwijs zoals congres of cursus. Dat voelt als investeren in jezelf.

Boudewijn: Aad, voor welke indicaties verwacht je de grootste groei de komende jaren?

MASLD neemt volgens Aad als indicatie alleen nog maar toe. Zoals HCC de afgelopen jaren ook een groter aandeel in de indicatie voor levertransplantatie heeft gekregen. Allemaal te herleiden naar onze ouder en zwaarder wordende populatie.

Boudewijn: Ben je voor het stellen van een leeftijds grens aan transplantatie?

Nee, geeft Aad aan. Maar de grens is lastig te stellen. Van een marathonloper van 70 die moeiteloos door de transplantatie rolt verschuif je de grens naar een 70-jarige die het redelijk goed doet maar wel een hartinfarct heeft gehad. En daarna verschuif je verder op, en het gaat eerlijk gezegd vrijwel altijd goed. En er gaat eerlijk gezegd veel goed, maar natuurlijk hebben die jaren wel hun impact. De vraag of gewonnen levensjaren met transplantatie op hogere leeftijd evenveel waard zijn als op jongere leeftijd komt op tafel. Aad is stellig: een levensjaar van iemand zoals jullie heeft een andere waarde dan een levensjaar bij mij; er gebeurt meer bij jullie, je ontwikkelt nog in velerlei opzichten. Om die reden zou ik de leeftijd een belangrijke rol willen geven bij het bepalen van de volgorde op de wachtlijst. Dat nog los van het feit dat jongere ontvangers van een lever veel langer leven na transplantatie dan oudere – dus het aantal gewonnen levensjaren met dat donororgaan is veel groter. Hier wordt natuurlijk heel verschillend over gedacht, Maar echt

verstandige ouderen zullen het met me eens zijn.

Boudewijn: Aad, zie je de toekomst van regionaal gedeelde zorg voor de leverpatiënt gunstig in?

Aad: zeker! Ik denk dat we af moeten van de idee dat we als UMC superieur zijn aan de perifere centra. We hebben een andere rol en doen wellicht andere dingen, maar iedereen is belangrijk in deze zorgketen. Met die aanname begint het. En een groot deel van de zorg die we leveren zou net zo goed in de periferie kunnen gebeuren. Het is belangrijk dat we dit ook naar onze patiënten uitstralen. Die zijn - zeker na transplantatie – sinds lang gewend dat dat de zorg in het UMC plaats vindt. Boudewijn: we hebben hier natuurlijk wel de voorwaarden waardoor we bepaalde dingen beter kunnen faciliteren. Daarnaast is de samenwerking binnen het transplantatie team o.a. tussen chirurgen, IC-artsen, anesthesie en MDL-artsen heel goed.

Aad: als je makkelijker terugverwijst, dan kun je ook ruimte creëren om klaar te staan om bijvoorbeeld dezelfde dag een patiënt van een perifere collega te zien als die niet goed gaat. Ketzorg geeft dus veel meer flexibiliteit. Iedereen is het er mee eens: het met de perifere collega's gezamenlijk vervolgen van de leverpatiënt heeft de toekomst. Boudewijn: we moeten een spiegelbijeenkomst organiseren met onze verwijzers! Daphne sluit aan; goed idee; horen waar de behoefte ligt.

Liep jij in je begintijd ooit op je tenen?

Aad: het werk was niet zozeer moeilijk, maar het was wel vaak veel. We werkten veel meer zelfstandig, er was weinig coaching. Zeker in de begintijd was het: je doet wat je moet doen en als het niet lukt, dan help ik je. Een voortgangsgesprek met mijn opleider heb ik nooit gehad. Boudewijn concludeert: dus je kreeg ontzettend veel ruimte. Aad: ja ontzettend veel, en het heeft me wel gevormd. Maar of dat nou een goede manier van opleiden is weet ik niet.

Boudewijn: ik hoor dat jij iemand bent die zegt, je kunt eindeloos overleggen maar je moet een keuze maken. Wat betekent dat?

Aad: er is niets zo goed bij een lastig probleem als sparren met een paar mensen met kennis van zaken. Maar ik heb zo mijn twijfels over de reguliere MDO's. De kwaliteit daarvan - en dus de uitkomst van het overleg - is afhankelijk van degenen die er al dan niet toevallig zijn. En het plan wordt onderweg soms weer gewijzigd, terecht of niet terecht. We kijken maar weinig terug om de kwaliteit van de besluitvorming te evalueren. Hoe doen we het nou als MDO? En dat terwijl de inzet aan menskracht enorm is.

Boudewijn: dus wat bedoel je met: er moet een keuze gemaakt worden?

Aad: niets doen helpt niet.

Aad, geloof je dat we ons werk ooit in een redelijke werkweek gedaan krijgen?

Nee, ik ben bang van niet. Dit werk vraagt veel, en de balans tussen werk en privé was en is vaak zoek. Daphne: hoe zorg je dan dat je de hobby's erin houdt, of tijd krijgt voor nieuwe zoals een wekelijkse tennisles? Aad en Boudewijn: gewoon plannen, dan komt het vaak wel goed. Vergelijk het met het ochtendrapport: daar werk je ook omheen. Gewoon doen. Afbakenen.

Het gesprek verschuift naar overwegin-gen hoe meer tastbare doelen te kunnen bereiken in het werk.

Aad: afbakenen, een duidelijk doel stellen, dat kan helpen. Een voorbeeld: levende donor levertransplantatie bij volwassenen, naast het sterke Kinderlevertransplantatie van het UMCG. Dat is iets dat ik graag nog gerealiseerd had gezien: we zijn er al zo lang mee bezig maar we doen het bij volwassenen nog nauwelijks in ons centrum. Jij zou dus kunnen stellen, Daphne, mijn doel is het realiseren van levende donor levertransplantatie bij volwassenen, en dan met name ook van de rechter leverkwab. Daphne fleurt op; heel goed, een concreet doel. Ik zie er naar uit om dit mij eigen te maken en dit doel te bereiken.



Aad draagt letterlijk over aan de jong garde.

Daphne: als je naar de nieuwe garde kijkt, wat denk je dan?

Aad: Je zou zeggen dat het wel goed komt, met twee nieuwe stafleden ter vervanging van een die vertrekt. Maar de hoeveelheid patiëntenzorg blijft groot, en dan is er de kans dat er onvoldoende tijd en mogelijkheid is voor andere zaken die het vak ook leuk maken en die energie geven: zoals onderwijs, onderzoek, persoonlijke ontwikkeling. Wat maak ik me absoluut geen zorg over? Of jullie ‘dit vak’ aankunnen. Mogelijk mis je nog wat ervaring, maar die komt vanzelf!

Hierna eindigt de bewuste uitwisseling en verzanden we in de beleving

van het einde van de carrière van Aad als hepatoloog. Aad vertelt dat er zijn transplantatie patiënten zijn die hij sinds het begin van zijn werk hier kent. “Je maakt veel met patiënten mee, levertransplantatie betekent een spannend reis met ups en downs; je maakt mee hoe jongeren volwassen worden, een opleiding afronden, een partner vinden en een gezin stichten. In die tijd ben je een soort van vast bakken voor hen”. Omgekeerd ga je je aan patiënten hechten, ontstaat diep respect voor hoe ze ondanks tegenslagen hun leven vorm geven en optimistisch blijven. Te vaak gaat het niet goed: er komt niet bijtijds een donoraanbod, er zijn ellendige complicaties of de ziekte keert terug ...

En dat staat ook wel in contrast met alle het goede wat met het levertransplantatieteam bereikt is.

Ben je type glas halfvol, vraagt Daphne zich af?

Halfvol, glimlacht Aad. Ik ben altijd al een zondagskind geweest.

Beste Aad, jouw inzet voor de hepatologie en levertransplantatie in Groningen en Nederland is onuitputtelijk geweest en jouw expertise groot: namens al je collegae in den lande maar zeker ook namens alle patiënten die onder jouw hoede mochten zijn: bedankt!

DE EERSTE KEER

Marti Borkent (Radboudumc)

Het was de eerste keer dat ik zulk moeilijk nieuws moest brengen en waarschijnlijk de enige keer dat ik zo'n beeld zal gaan zien. Ik was oudste-co en nog van alles wat ik op de academische MDL afdeling zag uiterst onder de indruk. Maar deze casus zal me altijd bijblijven, ook nu 6 jaar later.

Het was ook voor het eerst een patiënt die jonger was dan ik, waarvan duidelijk werd dat hij zou overlijden. Hij stond midden in het leven, was ziek geworden op een werkreis, had net zijn eerste appartement en een vriendin. Omdat hij bekend was met een Fontan circulatie, was hij bij de cardioloog binnengekomen met de verdenking op hartfalen. Maar de echo en alle drukken waren -voor

zijn doen- normaal. Wel werd hij geel. Het CT beeld van de lever zag er groezelig uit, in heel de lever, geduid bij stuwing die er dus niet evident was. De hepatoloog liep de assistentenkamer binnen. Hij had de uitslag van de MRI doorgebeld gekregen en ik had net het torenhoge alfa-foetoproteïne gezien: deze jongen had een diffuus HCC! Blijkbaar had hij langdurig leverschade opgelopen door de Fontan circulatie, zoals geduid wordt bij chronisch forward- en backward failure.

‘Dus dit is het dan’ zei hij, zijn ouders snikkend weersziden. 25 jaar bonustijd na zijn hartoperatie, maar een paar maanden later was hij overleden.

Marti Borkent geeft de pen door aan Sylvester Groen (MUMC).

Het vijfde stigma

In het Indianapolis Museum of Art in Newfields (VS) is een opmerkelijk schilderij te zien van de heilige Franciscus van Assisi, geschilderd door de Italiaanse meester Pietro da Rimini (ca 1330). Het schilderij is getiteld 'Franciscus ontvangt de stigmata' en laat zien hoe de heilige een visioen krijgt terwijl hij knielend bidt. (Fig. 1) Hij ziet Christus die meegedragen wordt door een vliegende seraf (een soort engel) met de wonden van zijn kruisiging zichtbaar op beide handen en voeten.

Deze stigmata van Christus vertegenwoordigen de vier plaatsen waar tijdens de kruisiging nagels door zijn handen en voeten werden geslagen. Een vijfde stigma verschijnt als een wond rechts in zijn borstwand, waar hij met een lans tussen zijn ribben werd gestoken door de Romeinse soldaat Longinus,

die zijn dood aan het kruis wilde vaststellen.

In de ontelbare kunstwerken die de gekruisigde Christus laten zien, wordt een bloedende wond afgebeeld doorgaans in de rechter 5e of 6e intercostale ruimte. Dit suggereert dat Christus door de smalle interpleurale ruimte in dat gebied werd gestoken, rechtstreeks in de rechterkwab van zijn lever. Dat het dan hard uit de lever kan bloeden weten we, donker gekleurd bloed zoals de rode wijn die bij de eucharistieviering wordt geschonken gelijk gesteld wordt aan het bloed van Christus. Figuur 2 toont een houten beeld van Christus met bloedende wond in de 6e intercostale ruimte rechts, te zien naast de ingang in de Krijtbergkerk op het Singel in Amsterdam.

De wond tussen de ribben en de verwonde lever erachter roepen het beeld op van Prometheus met zijn wond aan rechter zijde van zijn borstkas. In de Griekse mythologie werd Prometheus, het icoon van leverregeneratie, door

Zeus gestraft omdat hij het vuur aan de mensheid had gegeven. Hij werd aan een rotswand van de Kaukasus geketend waar hij elke dag door een adelaar werd bezocht die een deel van zijn lever opat via een wond in zijn borstwand. Kennelijk wisten de Oude Grieken dat de kortste weg naar het diepste deel van de lever door de 5e of 6e rechter intercostale ruimte was, naar segment 8 van de lever.

De overeenkomst tussen Christus en Prometheus is niet alleen visueel: beiden waren martelaren die extreem hebben geleden ter wille van de mensheid. Christus is genageld aan het kruis overleden. Prometheus was echter als Olympische god onsterfelijk en moest genageld aan de rotswand voor de eeuwigheid toezien hoe de adelaar iedere dag terugkwam om een deel van zijn lever weg te pikken. Maar ook al ben je onsterfelijk, zonder lever kan je niet leven. Dat wisten de Oude Grieken ook en zij rekenden erop dat de lever iedere dag weer aangroeide. In oude beschavingen had de lever een belangrijke, bijzondere beteke-



Figuur 1.

Schilderij van Pietro da Rimini getiteld 'Sint Franciscus ontvangt de stigmata' (ca 1330). Christus die de stigmata, de wonden van zijn kruisiging draagt, verschijnt vliegend op een seraf (een soort engel) aan Franciscus die in gebed zijn visioen beleeft. Het vijfde stigma van Christus stelt een wond voor aan de rechterkant van zijn borst ter hoogte van de lever. Lichtbundels stralen uit van de wonden van Christus naar Franciscus en veroorzaken op wonderbaarlijke wijze wonden op overeenkomstige plaatsen. Door een scheur in zijn bovenkleed is de straal van het vijfde stigma zichtbaar die de borstwand ter hoogte van de lever treft.

(Collectie Indianapolis Museum of Art, Newfields IN, VS).



Figuur 2. Houten beeldhouwwerk van Christus in de Krijtbergkerk aan het Singel te Amsterdam. Het vijfde stigma is te zien in de 6^e intercostaalruimte rechts.

nis: in de lever zetelde de ziel (en dus niet in het hart). Je zou kunnen zeggen dat het oerbeeld van de ziel in de lever is gelegen en dat je iemand niet harder kan raken dan in zijn of haar lever. In het visioen van de heilige Franciscus zoals afgebeeld in het schilderij van Pietro da Rimini, zie je dat de wonden van Christus in de vlucht van de seraf

lichtbundels uitstralen die het lichaam van Franciscus treffen. Op wonderbaarlijke wijze ontstaan op overeenkomstige plaatsen dezelfde wonden, waaronder ook het vijfde stigma aan de rechterkant van zijn borst. Zijn kleed is gescheurd en onthult de intercostale wond in zijn borstwand die naar de lever reikt, de zetel van de ziel.

Met dank aan Julia van Rosmalen (MSc Kunstgeschiedenis, Courtauld Institute of Art, Londen) voor het onderzoek naar het schilderij 'Franciscus ontvangt de stigmata' van Pietro da Rimini.

Em.Prof. Thomas van Gulik, chirurg
Amsterdam UMC

Literatuur

1. Indianapolis Museum of Art: St. Franciscus ontvangt de Stigmata. <http://collection.imamuseum.org/artwork/42064/>
2. Van Rosmalen J, van Gulik T. The wounds of Christ and Prometheus – two of a kind? Hektoen International 2022, Vol 14, Issue 3. Open access publicatie: <https://hekitn.org/2022/03/15/the-wounds-of-christ-and-prometheus-two-of-a-kind/>
3. Van Rosmalen J, van Gulik M, van Rosmalen B, et al. Prometheus and the Liver. Amsterdam: Amsterdam University Press, 2022. Free E-boek: <https://library.oapen.org/handle/20.500.12657/53539>

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.

Medicatie voor het stimuleren van ontwenning van alcohol bij patiënten met levercirrose

Alcohol gerelateerde leverziekte is de voornaamste oorzaak van lever gerelateerd overlijden in Europa.(1) Recent verscheen in *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* een systematische review over interventies om alcohol gebruik tegen te gaan in patiënten met alcoholische levercirrose.(2) Veruit de meeste studies die geïnccludeerd zijn betroffen onderzoeken naar het effect van psychologische behandelingen. Slechts 4 van de 23 geïnccludeerde studies beoordeelden de effectiviteit

en veiligheid van farmacologische interventies, zoals het gebruik van naltrexon, baclofen en acamprosaat. Er wordt voorzichtig aangegeven dat alle onderzochte geneesmiddelen een mogelijk positief effect hebben op abstinentie, het aantal episodes van decompensaties verlagen en potentieel ook de mortaliteit verlagen. Echter, helaas wordt er weinig concreet ingegaan op de geneesmiddelen die gebruikt worden om ontwenning van alcohol te stimuleren in relatie tot de eigenschappen van de lever die gewijzigd zijn bij levercirrose. Daarom vindt u hieronder een kort overzicht en aanbevelingen voor de beschikbare

middelen die gebruikt worden bij alcoholafhankelijkheid.

Medicatie die de behoefte aan alcohol vermindert

Acamprosaat

Acamprosaat herstelt waarschijnlijk de balans tussen glutamaat en GABA in het brein, waardoor de behoefte aan alcohol wordt verminderd. Acamprosaat wordt niet door de lever geëlimineerd en de farmacokinetiek wijzigt niet bij Child-Pugh A en B cirrose. Het middel is niet onderzocht bij patiënten met Child-Pugh C cirrose. Acamprosaat wordt voornamelijk

→

onveranderd via de urine uitgescheiden waardoor men bij patiënten met levercirrose en nierfunctiestoornissen alert dient te zijn en zo nodig de dosering te verlagen (creatinineklaring ≤ 50 ml/min).

Naltrexon

Naltrexon is een selectieve opioïd-antagonist en vermindert de behoefte aan alcohol. Dit middel ondergaat een groot first-pass effect. Door portosystemische shunts en een verminderde first-pass klaring bij patiënten met levercirrose neemt de biologische beschikbaarheid van dit geneesmiddel fors toe.

Daarnaast wordt dit middel voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en omgezet tot een metaboliet die ook actief is. Bij patiënten met levercirrose zal dit proces minder verlopen waardoor naltrexon langer in het bloed beschikbaar zal zijn. Bij Child-Pugh A en B cirrose neemt de blootstelling aan naltrexon (zgn. area under the curve (AUC)) al met ongeveer een factor 5 toe, bij Child-Pugh C cirrose ongeveer een factor 8. Het wordt daarom afgeraden om naltrexon in patiënten met levercirrose te gebruiken.

Nalmefeen

Nalmefeen is, net als naltrexon, een selectieve opioïd-antagonist en vermindert de behoefte aan alcohol. Nalmefeen ondergaat geen uitgebreid first-pass effect, maar wordt wel door de lever gemetaboliseerd tot zowel inactieve als actieve metabolieten die via de urine worden uitgescheiden. Bij Child-Pugh A cirrose is de AUC met een factor 1,5 verhoogd en bij Child-Pugh B cirrose is de AUC verhoogd met een factor 3. Bij Child-Pugh C cirrose worden nog grotere veranderingen in AUC verwacht en is nalmefeen gecontra-indiceerd door de fabrikant. Ook bij Child-Pugh B wordt aangeraden een alternatief te kiezen, er is geen dosisaanpassing mogelijk en het is onbekend hoe de sterke stijging in blootstelling wordt verdragen. Bij Child-Pugh A kan het middel gebruikt worden, mits een lage startdosering wordt toegepast en goed op bijwerkingen wordt gemonitord (o.a. alert

op psychische en cardiale klachten, duizeligheid en blaasretentie).

Baclofen

Baclofen is een GABAB-agonist waardoor het bepaalde neurotransmitters beïnvloedt en de behoefte aan alcohol mogelijk wordt verminderd. Het middel is niet geregistreerd voor deze registratie en is dus een off-label behandeling. Baclofen wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. Het wordt voor slechts 15% gemetaboliseerd in de lever, waardoor de farmacokinetiek van baclofen slechts beperkt gewijzigd zal zijn. Baclofen wordt vooral ongewijzigd met de urine uitgescheiden, waardoor men bij nierfunctiestoornissen alert dient te zijn en zo nodig de dosering te verlagen (creatinineklaring ≤ 50 ml/min). Uit een meta-analyse blijken er aanwijzingen voor effectiviteit te zijn. (3) Een gerandomiseerd onderzoek in patiënten met levercirrose (alle Child-Pugh klassen geïnccludeerd) toont aan dat baclofen goed verdragen wordt. (4) Echter, patiënten met cirrose kunnen gevoeliger zijn voor centrale bijwerkingen en men moet hierop bedacht zijn. Bijwerkingen zijn onder andere slaperigheid, duizeligheid, droge mond en asthenie.

Medicatie die een aversie opwekt tegen alcohol

Disulfiram

Disulfiram zorgt ervoor dat afbraakproducten van alcohol het lichaam minder snel verlaten. Dit veroorzaakt binnen 5

tot 10 minuten na alcoholgebruik onaangename lichamelijke effecten (o.a. blozen, hoofdpijn, misselijkheid) waardoor aversie tegen gebruik van alcohol wordt opgewerkt. Disulfiram wordt goed geabsorbeerd en uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. De farmacokinetiek verandert bij cirrose wat mogelijk een verminderd effect veroorzaakt, echter de literatuur is tegenstrijdig. Bij Child-Pugh A cirrose wordt geadviseerd om te starten met 50% van de normale dosering en in Child-Pugh B en C cirrose wordt gebruik helemaal afgeraden. Disulfiram is ook geassocieerd met een (dosisafhankelijke) hepatotoxiciteit.

Conclusie

Vrijwel alle middelen gebruikt bij alcoholafhankelijkheid worden uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Farmacokinetische veranderingen zijn gevonden voor disulfiram, nalmefeen en naltrexon. Op basis van de beschikbare onderzoeken en farmacokinetiek verdienen acamprosaat en baclofen (off-label) de voorkeur bij patiënten met levercirrose om alcohol gebruik tegen te gaan. Bezoek voor meer informatie de website:

[geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl).

Namens de SIG Interne Geneeskunde NVZA, sectie hepatologie
Midas Mulder, MSc
Ziekenhuisapotheker – PhD-student,
Erasmus MC Rotterdam
thans werkzaam in Haaglanden MC
midas.mulder@haaglandenmc.nl.

Referenties

1. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifirooz M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):245-66.
2. Oldroyd C, Greenham O, Martin G, Allison M, Notley C. Systematic review: Interventions for alcohol use disorder in patients with cirrhosis or alcohol-associated hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;58(8):763-73.
3. Pierce M, Sutherland A, Beraha EM, Morley K, van den Brink W. Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018;28(7):795-806.
4. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007;370(9603):1915-22.

Onderzoek, Organoids en Overlevering, mijn ontdekkingsreis in Cambridge

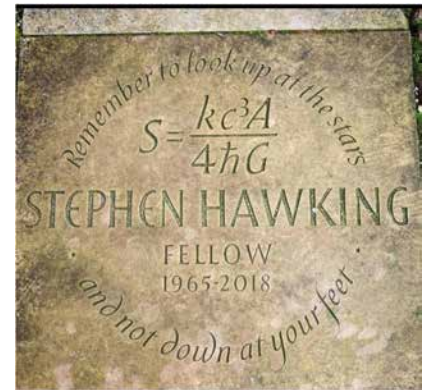
Promotieonderzoek

Tijdens mijn studie geneeskunde kwam ik via Prof. Metselaar (Erasmus MC) in aanraking met de galwegen en gaandeweg besefte ik dat dit ogenschijnlijk relatief eenvoudige orgaan veel (vaak onbehandelbare) problemen kon veroorzaken. Vanaf dat moment was ik verkocht, ik wilde onderzoek doen naar galwegen en het allerliefste in het laboratorium. Na een succesvolle, als onderdeel van het 'Dedicated Schakeljaar Heelkunde', wetenschapsstage in het LETIS laboratorium onder begeleiding van prof. Luc van der Laan kon mijn promotietraject (met dr. Monique Verstege en prof. Jan IJzermans als mede supervisors) beginnen. Door gebruik te maken van cholangiocyte organoïden (3D-cel model, Marsee A & Roos FJM, et al. Cell Stem Cell 2021) hebben wij galwegziekten gemodelleerd, de regeneratieve toepassingen van cholangiocyte-organoiden onderzocht en de foetale ontwikkeling van de intrahepatische galwegen nagebootst in vitro (Roos FJM, et al. Cell Stem Cell, 2022). De motivatie, stimulans en begeleiding van mijn mentoren zorgden ervoor dat het proefschrift op tijd afgerond kon worden en uiteindelijk heeft geresulteerd in een 'cum laude' verdediging. Meer recentelijk viel mij de eer te beurt om een onderscheiding, uit handen van Burgemeester Aboutaleb, te ontvangen voor het beste proefschrift vanuit het Erasmus Medisch Centrum (periode 2021-2023).

Onderzoek in Cambridge

Het onderzoek dat wij in verschillende tijdschriften publiceerden was niet onopgemerkt gebleven. Derhalve kreeg ik tijdens mijn promotieonderzoek de vraag of ik niet mijn onderzoek voort wilden zetten aan de Universiteit van Cambridge (Verenigd Koninkrijk), tevens zou ik hier twee dagen per week

aan het werk kunnen als fellow HPB-chirurgie (Cambridge University Hospital, supervisor Mr. Emmanuel Huguet) en zo mijn passie voor zowel onderzoek als chirurgie kunnen combineren. Dit was een kans waar ik geen nee tegen kon zeggen en zo begon het avontuur. Drie dagen per week werkte ik als postdoctoraal onderzoeker (begeleiders prof. Ludovic Vallier en dr. Irina Mohorianu) in het Cambridge Stem Cell Institute aan het modelleren van humane foetale ontwikkeling middels organoïden als mede de ziekteprogressie van NAFLD tot cirrose met HCC verder in kaart te brengen. De universiteit zelf fungeert als een soort overkoepelend orgaan voor Cambridge. De gehele stad heeft op een bepaalde manier banden met de universiteit, maar het bruisende deel van de universiteit zijn de colleges. Deze 31 instituten vormen het hart en ziel van de stad en de universiteiten zijn het dagelijks onderkomen voor studenten en docenten van de universiteit. Bovendien is het duidelijk dat het academische niveau zeer hoog is, en dat Cambridge een gewilde bestemming voor vooraanstaande onderzoekers blijft. In deze betrekkelijk kleine stad is er altijd wel iemand die weet hoe je een bepaald experiment moet uitvoeren en



Gedenkplaat Prof. Stephen Hawking, Fellow, Gonville and Caius College.

beschikt over de benodigde middelen daarvoor. Daarnaast viel het op dat de universiteit er alles aan doet om de doorstroom van patiëntenmonsters tot publicaties zo soepel mogelijk te laten verlopen. Bovendien zijn er onafhankelijke topinstituten zoals Altos (voornamelijk gefinancierd door Jeff Bezos) en het MRC Laboratory of Molecular Biology (bijgenaamd de Nobelprijsboerderij) gevestigd waar intensief mee wordt samengewerkt. Hetgeen tezamen een interessante mix voor toonaangevend wetenschappelijk onderzoek vormt.

Trinity en Tradities

Echter Cambridge is veel meer dan al- →



Trinity College May Ball.



Sir. Isaac Newton's Appellboom,
Trinity College.

leen werken. De Universiteit is nu ruim 800 jaar oud en het oudste college dat nog bestaat (Peterhouse) viert binnenkort haar 750-jarig bestaan. Het college waar ik aan verbonden ben, Trinity College, is opgericht in 1546 door Henry VIII (die van die vele vrouwen) en is het college waar onder andere Sir Isaac Newton zowel aan heeft gestudeerd als Fellow was. Op een doordeweekse dag kon je dan ook zonder enig probleem onder zijn appelboom lunchen. Daarnaast staat Cambridge bekend om haar eigenaardige en intrigerende

tradities. Het dragen van academische toga's, formele diners in de 'hall', en de beroemde May Ball zijn enkele voorbeelden van deze rijke tradities die de universiteit haar unieke karakter geven. Helemaal met Christ College (Oxford) als zuster college, daar waar Harry Potter is opgenomen, waande je van tot tijd echt in Zweinstein. Samenvattend stelde deze ervaring mij in staat om mijn passie voor wetenschap en chirurgie te volgen, maar ook om ondergedompeld te worden in de rijke tradities, met al haar eigenaardigheden, van de

universiteit en Trinity College. Dit heeft mij enorm doen groeien als professional en persoon en maakt mij dankbaar voor de kansen die ik heb gekregen in deze bijzondere stad. Ik raad het dan ook eenieder aan dat als deze kans zich ook voor jou voordoet hem met beide handen te grijpen.

Dr. Floris J.M. Roos, Clinical Research Associate, MRC Cambridge Stem Cell Institute; Honorary Clinical Fellow, HPB-Surgery, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust



Cholangiocyte Organoid, KRT7 (rood), KRT19 (geel), DAPI (Blauw).

Column Rael Maan

Meat-the-lobbyist

Nog even en we worden weer overladen met de tijdloze kersthits op de radio en de plannen voor 'de feestdagen'. En dat terwijl de goedheiligman net het land binnen is. Wat zullen we dit jaar eens vragen aan de goede Sint? Verbetering van de suikertaks? Prijsverlaging voor gezond voedsel? En wat te doen met de massa's vlees die worden geconsumeerd tijdens Kerst? Moet de Sint zijn compagnon daar niet voor straffen?

Het traditionele gourmetten tijdens Kerst, een oer-Hollandse gewoonte, kan niet zomaar worden overgeslagen. Maar voor transplantatiepatiënten is het vaak een uitdaging om met de dieetvoorschriften met betrekking tot vlees om te gaan. "Want dokter zeg nou zelf, een doorbakken biefstuk is toch niet te (vr)eten?" En ik geef ze groot gelijk. Maar moeten we niet af de massale vleesconsumptie? De patiënt met een coloncarcinoom zal zijn stuk rood vlees toch hopelijk ook wel laten staan? En de alternatieve

mogelijkheden zijn er zeker. Misschien is het tijd om vaker te kiezen voor een kleurrijk bord vol groenten en plantaardige eiwitten.

Recent startte er nog een ordinaire vleeslobby om de consumptie hiervan op peil te houden en de kritieken te ontkrachten. Totaler Wahnsinn als je het mij vraagt. Het is niet voor niets dat het voedingscentrum adviseert om 40-50% minder vlees te gebruiken. De gevolgen zijn er zeker! En niet alleen komt onze directe gezondheid in gevaar. De impact op Moeder Aarde moeten we zeker niet vergeten. Broeikasgasemissie, ontbossing en verlies van biodiversiteit. Het wordt tijd dat we de komende jaren keuzes gaan maken die een positieve impact hebben op onze gezondheid en de gezondheid van onze planeet. Ons lichaam en Moeder Aarde zullen ons dankbaar zijn.

Hank

Nieuwe rubriek: klinische farmacologie of interventie studies

Recent hebben we een oproep gedaan om in de LEVER een nieuwe rubriek op te nemen waarin korte aankondigingen kunnen worden opgenomen van klinisch relevante studies, met handreiking om patiënten aan te leveren etc.

Klinische farmacologie of interventie studies zijn van groot belang om de hepatologie verder te brengen. Hierbij vormen sommige medicatie studies (fase 2/3) ook een kans voor patiënten die geen andere behandelmogelijkheid hebben of waarbij de huidige behandeling onvoldoende werkt.

Met als doel om de zichtbaarheid te vergroten, worden onderzoekers van harte uitgenodigd om via LEVER kenbaarheid te geven aan de lopende farmacologie of interventie studies in hun centrum. Stuur ons hiervoor een korte tekst (250 woorden) waarin je de studie beschrijft. Vermeld in ieder geval om welk middel of welke interventie het gaat, in welke fase de klinische

studie zit, het NCT nummer, de studieopzet en -duur, en de belangrijkste in- en exclusiecriteria.

Eventuele contactgegevens kunnen worden gedeeld, zodat NVH leden u kunnen bereiken met potentiële kandidaten. Bent u op de hoogte van andere centra in Nederland waar deze studie loopt, dan horen wij dat ook graag. Wij vermelden graag alle rekruterende centra bij de studie.

Dezelfde tekst kan tevens op de NVH website worden gepubliceerd. Hier is ook ruimte voor een uitgebreidere tekst (500 woorden). Lever deze eventueel apart aan via: lever@nvh.nl. We kunnen hiervoor een QR code plaatsen.

Naar aanleiding van de oproep hieronder de eerste 3 aankondigingen:

AGAINST-PLD: A GnRH Agonist IN pre-menopausal women Study to treat severe Polycystic Liver Disease

In het UMCG en het Radboudumc loopt momenteel de AGAINST-PLD studie. De AGAINST-PLD is een randomized, open label, multicenter fase 2/3 studie naar de effectiviteit en veiligheid van Lucrin bij jonge vrouwelijke patiënten met ernstige polycysteuze leverziekte (in het kader van ADPLD of ADPKD). Lucrin is een GnRH-agonist dat effectief de productie van oestrogeen en progesteron stopt. Aan deze studie kunnen mee doen: vrouwen ≤ 45 jaar; met een groeiend levervolume van >2 L/m en klachten; waarbij er geen lever of niertransplantatie verwacht wordt $<1,5$ jaar. De studie duurt 36 maanden waarbij patiënten gerandomiseerd worden tussen groep A: behandeling met Lucrin

gedurende de gehele studie, en groep B: gedurende de eerste 1,5 jaar standaard zorg, gedurende de laatste 1,5 jaar behandeling met Lucrin.

Indien u meer informatie wilt of een mogelijk geschikt patiënt heeft, kunt u contact opnemen met:

Studiecoördinator: drs. Renée Duijzer.

Mail: renee.duijzer@radboudumc.nl.

Tel: 0629669242

Gepubliceerd protocol: DOI: 10.1186/s12876-022-02142-y

EudraCT nummer: 2020-005949-16

Een fase-2 onderzoek naar VIR-2218 en VIR-3434 bij patiënten met chronische hepatitis D infectie

Sinds dit najaar is de SOLSTICE, een multicenter internationale fase 2 studie, open voor inclusie in het Erasmus MC (NCT05461170). Het doel van dit onderzoek is om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van verschillende behandlungsstrategieën bestaande uit VIR-2218 en/of VIR-3434 te testen bij patiënten met chronische hepatitis delta virus (HDV) infectie. In lopende studies is aangetoond dat VIR-2218 (een small interfering RNA) en

VIR-3434 (een monoklonaal antilichaam), het HBsAg kunnen verlagen in patiënten met een hepatitis B virus (HBV) mono-infectie. Daarbij komt dat het verlagen van het HBsAg in preklinische modellen gepaard ging met het verlagen van de HDV viremie.

Naar verwachting zullen in Nederland minstens 4 proefpersonen kunnen worden geïncludeerd. Een proefpersoon wordt maximaal 112 weken om de 2 of 4 weken met een of

→

beide onderzoeksmiddel(len) behandeld, afhankelijk van het cohort waaraan de proefpersoon wordt toegewezen.

De belangrijkste inclusiecriteria zijn:

- ≥18 jaar en <70 jaar
- Chronische HBV-HDV co-infectie
- Minimaal 12 weken behandeld met een nucleos(t)ide analoge
- ALAT > ULN en <5 x ULN

Belangrijkste exclusiecriteria zijn:

- Co-infectie met HCV of HIV
- Gedecompenseerde cirrose (Child Pugh B of C)

Wilt u meer informatie over deze studie of een patiënt verwijzen voor deelname? Dan kunt u contact opnemen met Lesley Patmore via l.patmore@erasmusmc.nl.

Ketogeen dieet als behandeltherapie effectief voor hepatocellulaire adenomen

Er loopt een wetenschappelijk onderzoek in het Erasmus MC naar het effect van een ketogeen dieet op het beloop van hepatocellulair adenomen bij vrouwen met overgewicht. In de tussentijdse analyse zien wij gunstige resultaten: het lukt patiënten om substantieel gewichtsverlies te bewerkstelligen. Daarnaast behouden ze hun spiermassa en verliezen ze met name vetmassa, waarna ze een blijvende aanpassing in levensstijl kunnen bewerkstelligen.

Bij verwijzing naar de polikliniek Focale Leverlaesies /Leverschirurgie worden patiënten geselecteerd door de MDL-arts danwel transplantatiechirurg. Deelname is mogelijk wanneer het een patiënte betreft met een ongecompliceerd adenoom die voor 6 maanden vervolgd zal worden. De patiënte zal vervolgens voor 6 maanden een ketogeen dieet volgen onder begeleiding van een ervaren diëtist-onderzoeker. Afhankelijk van de resultaten van de MRI zal via de behandelend arts aanvullend beleid volgen.

Wij willen u graag attenderen op de mogelijkheid om laagdrempelig patiënten te verwijzen, ook bij de ongecompliceer-

de casuïstiek/nieuwe diagnoses. Wij kunnen deze patiënten de optie bieden deel te nemen aan wetenschappelijk onderzoek en er zijn aanvullende mogelijkheden voor diagnostiek (bijv. moleculaire typering) die van meerwaarde kan zijn voor de patiënt. Daarbij komt de te verwachten gewichtsreductie ten goede aan uw patiënt.

Inclusie criteria

- Leeftijd 18-50 jaar
- BMI > 25 kg/m²

Exclusie criteria

- Actuele zwangerschap danwel geven van borstvoeding
- Diabetes Mellitus type 1 of 2
- Onvoldoende begrip van de Nederlandse taal

Inhoudelijke informatie kunt u vinden op onze website, PubMed (PMID: 35168973) en de Trialregistratie (NL9092). U kunt ook u contact opnemen met de arts-onderzoeker drs. C.A.J. Oudmaijer, via c.oudmaijer@erasmusmc.nl.

nlv

Nieuwe brochure voor patiënten over steatotische leverziekte

De Nederlandse Leverpatiënten Vereniging heeft een nieuwe brochure beschikbaar over steatotische leverziekte. Deze bevat 14 belangrijke punten voor iedereen die met deze aandoening te maken heeft of een groot risico hierop heeft.

De brochure is voor zowel Nederland als Vlaanderen bestemd.

De inhoud van de brochure is gebaseerd op de *patient guidelines* van de EASL (welke ook op de website staat vermeld) en de internationale verkorte versie hiervan.

Echter, de NLV-brochure is uitgebreider en bevat meer praktische adviezen en tips toegepast op de Nederlandse en Vlaamse situatie. De NVH, de BASL en de EASL hebben ingestemd met de inhoud van de brochure. Uiteraard zijn we daar trots op. Deze brochure is de eerste ter wereld



na de nomenclature waarin de nieuwe benaming consequent is doorgevoerd. In overleg met een groep experts, zowel uit Nederland als Vlaanderen, is besloten tot de naam *steatotische leverziekte*. Het woord steatose is bewust niet vertaald naar de oorspronkelijke betekenis, omdat dit wederom het stigma van vervetting zou raken. Patiënten zullen wennen aan de nieuwe benaming en deze accepteren als gegeven. Ter illustratie: welke patiënt kent de letterlijke betekenis van het woord diabetes, of primaire scleroserende cholangitis? Het is de naam van hun aandoening. Dit advies met bijbehorende toelichting heeft de NLV ook gegeven aan landen

die problemen hebben met de vertaling van het woord *steatotic*. Ook de EASL heeft dit advies overgenomen en zal dit verspreiden onder die landen die de terminologie moeten vertalen naar hun eigen taal.

In de brochure leggen we uit wat steatose van de lever is en wat het betekent voor de gezondheid. Er worden tal van adviezen gegeven over een gezonde leefstijl, maar vooral het advies om dichtbij jezelf te blijven. Iedereen weet immers dat je gedrag niet volhoudt als je er eigenlijk een hekel aan hebt. De eerste reacties van patiënten zijn zeer lovend, juist omdat de brochure

praktisch en bemoedigend van toon is. Maar ook de hepatologen zijn blij met deze brochure.

Uiteraard tot tevredenheid van ons als NLV. We zijn momenteel bezig om te kijken hoe we huisartsen kunnen bereiken. Als ook zij de brochure gaan delen, dan wordt een grote groep mensen bereikt.

De NLV heeft twee links naar de brochure op haar website geplaatst, een pdf-versie om te downloaden en een bladerbare om online te lezen. Deze links kunt u delen of downloaden de brochure en geef een print mee aan de patiënt. Beide links zijn gratis toegankelijk en te vinden op <https://www.leverpatientenvereniging.nl/steatotischeleverziekte>

Alle leden van de NLV hebben de link naar de brochure al toegestuurd gekregen.

Wij hopen dat deze brochure ook door behandelaren wordt gebruikt als dé gids voor patiënten over steatotische leverziekte.

de interventieradioloog

Minimize to maximize

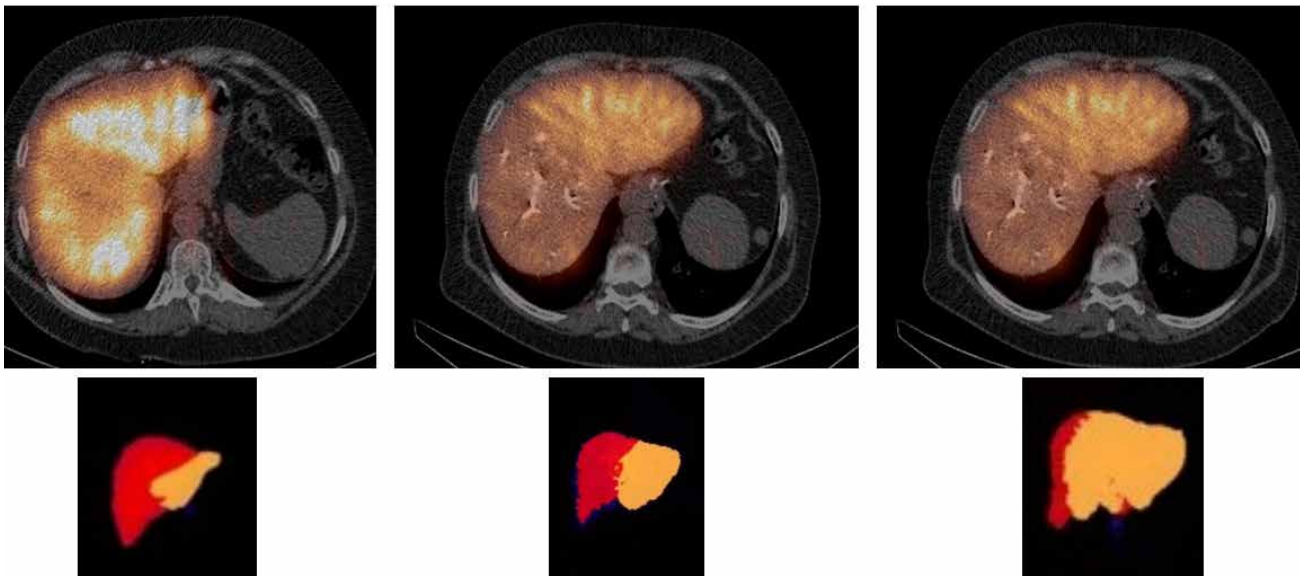
Interventieoncologische (IO) procedures vormen een groeiend aandeel in de behandeling van (levergerelateerde) oncologie, denk aan de ablatie van maligne leverlesies. Echter ook in het streven naar optimalisatie van uitkomsten na leverchirurgie speelt de interventieoncologie een groter wordende rol. Bijvoorbeeld bij patiënten die een grote leverresectie moeten ondergaan omwille van colorectale levermetastasen (CRLM) of een primaire levertumor. In deze groep geeft resectie nog steeds de beste kans op een curatieve behandeling. De mogelijkheid tot uitgebreide resectie kan echter worden beperkt door het volume en/of functie van de

toekomstige restlever (Future Liver Remnant - FLR). In een normaal functionerende lever wordt bijvoorbeeld een FLR-volume van tenminste 30% van het totale levervolume (TLV) beschouwd als het minimum om het risico op post-hepatectomie leverfalen (PHLF) te minimaliseren. (1-3) In cirrhotische levers kan dit minimaal vereiste volume zelfs oplopen tot 50%. Het voorkomen van PHLF is essentieel, aangezien dit gepaard gaat met aanzienlijke postoperatieve morbiditeit en mortaliteit.(4) Om patiënten met een te kleine FLR toch in aanmerking te kunnen laten komen voor resectie kan preoperatief de FLR (in volume en functie) worden vergroot. Portaal vene embolisatie

(PVE) geldt momenteel als de standaard voor inductie van FLR-hypertrofie (5, 6). Dit is een procedure uitgevoerd door de interventieradioloog, vaak onder sedatie. Tijdens de procedure wordt de (meestal rechtszijdige) portale vene geoccludeerd middels lijmen en/of partikels en coils waardoor de andere zijde (de zijde die achterblijft, FLR) gaat groeien in volume en functie. (Figuur 1). Niettemin blijkt circa 25% van de patiënten met CRLM na PVE alsnog niet in aanmerking te komen voor resectie. (8) Dit is voornamelijk toe te schrijven aan tumorprogressie in het interval tussen embolisatie en de operatie, of door onvoldoende FLR-groei.(6)

→

Afbeelding 1.



Voorafgaand aan PVE/HVE

1 week na PVE/HVE

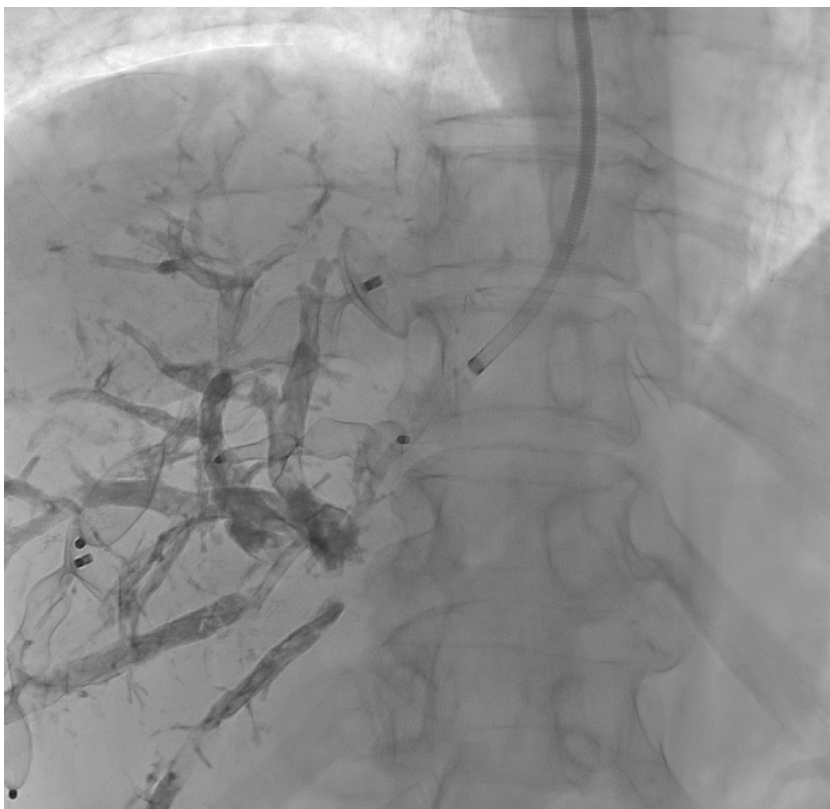
1 maand na PVE/HVE

Gelijktijdige embolisatie van zowel de portale als de levervenen (PVE-HVE) (Figuur 2) werd ontwikkeld met als doel FLR-hypertrofie en als gevolg daarvan de resectiepercentages te verhogen. (7) Retrospectieve studies suggereren dat PVE-HVE superieur is aan PVE met betrekking tot bovengenoemde uitkomsten (8). Om dit verder te onderzoeken is enkele jaren geleden het DRAGON-

trial collaborative opgericht. In dit internationale samenwerkingsverband werken ongeveer 70 toonaangevende ziekenhuizen op het gebied van de lever(-chirurgische-) zorg vanuit alle hoeken van de wereld samen (voor meer informatie zie www.dragontrial.com). Inmiddels zijn er verschillende projecten door het samenwerkingsverband

uitgevoerd. De eerste publicatie betrof een retrospectieve analyse van alle patiënten die middels PVE/HVE werden behandeld binnen de deelnemende ziekenhuizen, vergeleken met een patiëntengroep die werd behandeld met PVE. Hier bleek al de potentie van de gecombineerde behandeling: de lever groeide sneller en meer patiënten kwamen in aanmerking voor een resectie. Inmiddels is ook het 2e project afgerond, met de focus op veiligheid en implementatie van PVE/HVE-techniek. De resultaten van deze studie worden binnenkort gepubliceerd. Op het moment loopt de DRAGON-2 trial, een gerandomiseerde studie tussen PVE en PVE-HVE bij CRLM patiënten, welke uiteindelijk het definitieve antwoord moet geven of de PVE-HVE superieur is aan PVE. En binnenkort wordt een vergelijkbare gerandomiseerde studie opgestart voor patiënten met primaire levertumoren en een te kleine FLR (DRAGON-PLC). Interventieoncologie speelt in de voorbereiding op een chirurgische behandeling van primaire of secundaire levertumoren dus ook een steeds belangrijkere rol. “Minimaal invasief, maximaal effect” is een visie die hierbij in de toekomst alleen maar aan belang zal winnen.

Dr. Christiaan van der Leij, *Interventieradioloog Maastricht UMC+*.



Afbeelding 2.

Referenties

1. Lim MC, Tan CH, Cai J, Zheng J, Kow AW. CT volumetry of the liver: where does it stand in clinical practice? *Clin Radiol.* 2014;69(9):887-95.
2. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1545-59.
3. Cieslak KP, Bennink RJ, de Graaf W, van Lienden KP, Besselink MG, Busch OR, et al. Measurement of liver function using hepatobiliary scintigraphy improves risk assessment in patients undergoing major liver resection. *HPB (Oxford).* 2016;18(9):773-80.
4. Ray S, Mehta NN, Golhar A, Nundy S. Post hepatectomy liver failure - A comprehensive review of current concepts and controversies. *Ann Med Surg (Lond).* 2018;34:4-10.
5. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg.* 2002;137(6):675-80; discussion 80-1.
6. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, Bipat S, Lameris JS, van Gulik TM, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(1):25-34.
7. Guiu B, Chevallier P, Denys A, Delhom E, Pierredon-Foulongne MA, Rouanet P, et al. Simultaneous trans-hepatic portal and hepatic vein embolization before major hepatectomy: the liver venous deprivation technique. *Eur Radiol.* 2016;26(12):4259-67.
8. Korenblik R, van Zon J, Olij B, Heil J, Dewulf MJL, Neumann UP, et al. Resectability of bilobar liver tumours after simultaneous portal and hepatic vein embolization versus portal vein embolization alone: meta-analysis. *BJS Open.* 2022;6(6).

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!

Odevixibat Treatment Induces Biliary Bile Acid Secretion in Responsive Patients With Bile Salt Export Pump Deficiency.

Gastroenterology 2023 Aug;165(2):496-498.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2023.03.226. Epub 2023 Mar 31. PMID: 37003564.

Nomden M, Kuipers F, Hulscher JBF, Lindström E, Valcheva V, Verkade HJ.

Odevixibat is een nieuw medicijn voor behandeling van kinderen met progressieve familiale intrahepatische cholestase 2 (PFIC2). Odevixibat remt de reabsorptie van geconjugeerde galzouten in het ileum en blijkt effectief (verlaging $\geq 70\%$ van de serum galzoutenconcentratie) in $\sim 50\%$ van de PFIC2 patiënten. Responders hadden na 24 weken behandeling een 70% hoger aandeel van ongeconjugeerde galzouten in hun serum (3.7%) dan non-responders (0.05%) en placebo-behandelde patiënten (0.05%). Omdat ongeconjugeerde galzouten alleen kunnen worden gevormd in het colon, suggereert deze bevinding dat verbeterde actieve uitscheiding van geconjugeerde galzouten in de gal verantwoordelijk is voor de daling van de galzoutenconcentratie in het serum van responders.

IgG4-related cholangitis - a mimicker of fibrosing and malignant cholangiopathies

J Hepatol. 2023 Aug 18;S0168-8278(23)05058-4. doi: 10.1016/j.jhep.2023.08.005

Kersten R, Trampert DC, Herta T, Hubers LM, Maillette de Buy Wenniger LJ, Verheij J, van de Graaf SFJ, Beuers U; Amsterdam UMC, Department of Gastroenterology & Hepatology, Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Amsterdam, The Netherlands.

IgG4-related cholangitis (IRC) is the major hepatobiliary manifestation of IgG4-related disease (IgG4-RD). The pathogenesis of IgG4-RD/IRC is multifactorial with risk factors such as (i) genetic predisposition, (ii) environmental toxins [e.g., blue-collar work], and (iii) autoantigens [e.g., annexin A11, laminin 511-E8] exerting protective functions in human cholangiocytes. IgG4+ plasmablasts are oligoclonally expanded in serum and affected tissue of IRC patients and disappear upon treatment. IRC mimics primary sclerosing cholangitis or cholangiocarcinoma leading to potentially invalidating erroneous medical and surgical interventions. "HISORt criteria" determine diagnosis. Treatment consists of (i) remission induction with glucocorticosteroids, (ii) remission maintenance with immunomodulators and (iii) long-term management.

Association between the presence of metabolic comorbidities and liver-related events in patients with chronic hepatitis B

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Nov;21(12):3089-3096.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2023.03.024.

→

Patmore LA, Katwaroe WK, van der Spek D, Choi HSJ, Patel K, Brakenhoff S, van der Meer AJ, Brouwer WP, van Kleef LA, de Knecht RJ, Hansen BE, de Man RA, Feld JJ, Janssen HLA, Sonneveld MJ

In deze retrospectieve multicenter cohort studie vonden we dat de aanwezigheid van metabole comorbiditeiten (diabetes, hypertensie, dyslipidemie en overgewicht) in patiënten met chronische hepatitis B patiënten geassocieerd was met een verhoogd risico op het ontwikkelen van lever-gerelateerde uitkomsten (hepatocellulair carcinoom, levertransplantatie of lever gerelateerde sterfte). Het hoogste risico hoogste risico werd geobserveerd in patiënten met meerdere comorbiditeiten. Deze bevindingen waren consistent in verschillende klinische relevante subgroepen, wat het belang benadrukt voor een metabole beoordeling bij patiënten met chronische hepatitis B.

Hypermethylation of DNA Methylation Markers in Non-Cirrhotic Hepatocellular Carcinoma.

Cancers (Basel). 2023 Sep 28;15(19):4784.

Fu S, Deger T, Boers RG, Boers JB, Doukas M, Gribnau J, Wilting SM, Debes JD, Boonstra A.

Aberrant DNA methylation changes have been reported to be associated with carcinogenesis in cirrhotic HCC, but DNA methylation patterns for non-cirrhotic HCC cases were not examined, although up to 20-30% of patients develop HCC in a non-cirrhotic liver. By performing quantitative methylation-specific PCR and methylated DNA sequencing on 146 liver

tissues, we identified aberrant hypermethylation changes in HOXA1, CLEC11A, AK055957, and TSPYL5 genes in non-cirrhotic HCC tissues compared to cirrhosis, hepatitis, and benign lesions, providing information that could be used as potentially detectable biomarkers for these unusual HCC cases in clinical practice.

Validation and optimization of AFP-based biomarker panels for early HCC detection in Latin America and Europ.

Hepatology. 2023 Sep 15;77(10):e0264.

Beudeker BJB, Fu S, Balderramo D, Mattos AZ, Carrera E, Diaz J, Prieto J, Banales J, Vogel A, Arrese M, Oliveira J, Groot-huismink ZMA, van Oord G, Hansen BE, de Man RA, Debes JD, Boonstra A

Serum biomarkers such as alpha-fetoprotein (AFP), protein induced by vitamin K absence-II, and the Gender, Age, AFP-L3, AFP, Des-gamma-carboxy prothrombin (GALAD) score have been recommended for HCC surveillance. However, inconsistent recommendations in international guidelines limit their clinical utility. We performed a multicenter study with over 2000 patients from 6 Latin American and 2 European countries to validate the performance of the GALAD score in cirrhotic cases. In addition, we described an GALAD score without AFP-L3, the ASAP score, and demonstrated that it is a good alternative with greater promise for early-stage HCC and pre-diagnostic HCC detection.

Single-cell RNA sequencing of liver fine-needle aspirates captures immune diversity in the blood and liver in chronic hepatitis B patients.

Hepatology. 2023 Nov 1;78(5):1525-1541

Genshaft AS, Subudhi S, Keo A, Sanchez Vasquez JD, Conceição-Neto N, Mahamed D, Boeijen LL, Alatrakchi N, Oetheimer C, Vilme M, Drake R, Fleming I, Tran N, Tzouanas C, Joseph-Chazan J, Arreola Villanueva M, van de Werken HJG, van Oord GW, Groot-huismink ZMA, Beudeker BJ, Osmani Z, Nkongolo S, Mehrotra A, Spittaels K, Feld J, Chung RT, de Knecht RJ, Janssen HLA, Aerssens J, Bollekens J, Hacohen N, Lauer GM, Shalek AK, Gehring AJ, Boonstra A

Ons begrip van lever-specifieke immuniteit gerelateerd aan virale controle en leverschade in chronische hepatitis B is vrijwel uitsluitend gebaseerd op diermodellen of bloed biomarkers. In samenwerking met een internationaal consortium beschrijven wij een nieuwe benadering voor het onderzoeken van immuuncellen in bloed en lever van chronische hepatitis B patiënten met behulp van single-cell RNA-sequencing. Door fijne naald aspiraats biopten van de lever te analyseren met gepaard bloed, zijn we in staat om de cellulaire samenstelling en heterogeniteit van immuuncellen in de lever in kaart te brengen en te vergelijken met bloed. Ook kunnen we unieke lever-specifieke genexpressieprofielen detecteren. Deze techniek biedt waardevolle inzichten in de complexe biologie van chronische hepatitis B.

→



Bijsluiter

DNA methylation markers in the detection of hepatocellular carcinoma.

Eur J Cancer. 2023 Sep;191:112960.

Fu S, Debes JD, Boonstra A.

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver malignancy and has a poor prognosis. Epigenetic modification has been shown to be deregulated during HCC development by dramatically impacting the differentiation, proliferation, and function of cells. In this review, we provide a detailed rationalisation of the approach and basis for the use of methylation biomarkers for HCC detection and summarise recent studies on methylated DNA markers in HCC focusing on the importance of the aetiological cause of liver disease in the mechanisms leading to cancer.

Combined inhibition of bile salt synthesis and intestinal uptake reduces cholestatic liver damage and colonic bile salts in mice

Journal of Hepatology Reports, in press <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100917>

Roni F. Kunst, Isabelle Bolt, Rychon D.J. van Dasselaar, Bart A. Nijmeijer, Ulrich Beuers, Ronald P.J. Oude Elferink en Stan F.J. van de Graaf

In deze studie testen we combinaties van 2 verschillende (experimentele) behandelingen van cholestase. Individueel gaan deze behandelingen helaas frequent gepaard met onwenselijke effecten zoals diarree of jeuk. Een combinatie kan wellicht synergie geven in bestrijden van leverschade,

terwijl de nadelen juist opgeheven worden. Dit is getest in een pre-klinisch model voor cholestase in muizen. Combinaties van FXR-agonisme en intestinale ASBT-remming verminderden door cholestase geïnduceerde leverbeschadiging. ASBT-remming met AAV-gemedieerde behandeling met aldafermin verlaagde leverschade, ontstekings- en fibrose markers. Combinatiebehandelingen (ASBTi met FXR agonisme of met aldafermin) verlagen de galzoutbelasting in het colon, wat het risico op diarree kan verminderen.

Ontvangen Grants

NASH-in-a-dish: Identifying targetable metabolite crosstalk for NASH treatment

NWO Veni Grant € 280.000

Dr. J.C. Chang, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is an inflammatory reaction of the liver in response to non-alcoholic fatty liver disease. NASH is becoming the leading cause of liver failure and liver cancers, but there is no effective treatment.

Aberrant metabolic crosstalk in liver drives NASH progression, but till now it cannot be studied directly in liver tissues. In this proposal, the researcher will develop a novel co-culture system, "NASH-in-a-dish", to model NASH in a culture dish. By studying the metabolic crosstalk of different liver cells, the researcher aims to identify disease-causing metabolites that can be targeted to treat NASH in the future.



Bijsluiters

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT ROBIN ERKEN

'Towards a functional cure for chronic hepatitis B'

Promotiedatum: 30 juni 2023

Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Dr. N.A. Kootstra

Prof. dr. U.H.W. Beuers

Copromotores:

Dr. H.W. Reesink

Dr. S.B. Willemse

Besmetting met het hepatitis B virus kan leiden tot een chronische infectie. Patiënten die leven met chronische hepatitis B (CHB) hebben kans op het ontwikkelen van levercirrose en een hepatocellulair carcinoom (HCC). Heden zijn er nucleot(s)ide analogen beschikbaar die de virusreproductie onderdrukken en zo het risico op cirrose en HCC verminderen. Deze medicatie leidt echter niet tot klaring van het virus en moet door patiënten vaak levenslang gebruikt worden. De zoektocht naar een therapie die tot een vorm van genezing van de infectie leidt is derhalve nog vol in gang. In dit proefschrift wordt er aandacht besteed aan verschillende aspecten

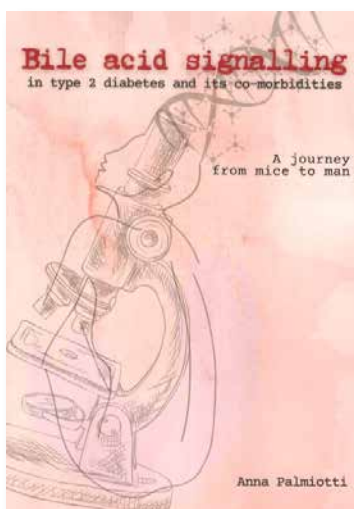
die bijdragen aan het ontwikkelen van een functionele genezing voor CHB. In het eerste deel van dit proefschrift wordt er gekeken naar de immunologische respons van patiënten tijdens een nieuwe infectie om zo meer inzicht te krijgen in het proces van spontane virale klaring, dan wel het uitblijven daarvan. In deel 2 van het proefschrift wordt de waarde van verschillende nieuwe markers voor CHB geëvalueerd waaronder het hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) en het viraal RNA. Ook wordt er nader gekeken naar de eigenschap van het hepatitis B virus om viraal DNA te integreren in het humaan genoom. De mate waarin het virus integreert blijkt te verschillen tussen patiënten in verschillende fasen van hun chronische infectie. Het derde deel van dit proefschrift beschrijft het effect van verschillende behandelingen tegen CHB op het gebied van veiligheid en werkzaamheid. Het lange termijneffect van een combinatie therapie van de bestaande middelen PEG-interferon en adefovir/tenofovir wordt beschreven.



Het percentage patiënten die 5 jaar na combinatie behandeling een functionele genezing heeft bereikt blijkt niet hoger of lager te liggen dan die van onbehandelde patiënten. Tot slot beschrijft een eerste studie naar het gebruik van een FXR-agonist voor de behandeling van CHB dat deze redelijk tot goed verdragen wordt door patiënten en dat het veilig is om deze nieuwe therapie verder te ontwikkelen in fase 2 studies.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT A. PALMIOTTI

'Bile acid signalling in type 2 diabetes and its co-morbidities: a journey from mice to man'



Promotiedatum: 1 november 2023

Academiegebouw van Universiteit Groningen

Promotores:

Prof. dr. F. Kuipers

Prof. dr. H.J. Verkade

Copromotor:

Dr. J.F. de Boer

Bile acids (BAs) regulate several aspects of metabolism (lipid, glucose, and energy metabolism) by interacting with nuclear (such as FXR/NR1H4) and membrane-bound (such as TGR5/GPBAR1) receptors. BA signalling

pathways are increasingly viewed as potential therapeutic targets for a wide range of (metabolic syndrome-related) diseases, including type 2 diabetes (T2D). This dissertation explores the molecular mechanisms by which BAs are causally associated with T2D, insulin resistance (IR), and their co-morbidities and how they may affect metabolic parameters that are frequently dysregulated in these (pathological) conditions. A mouse model with a BA composition similar to that of a human has been created and characterised.

→

Cyp2c70^{-/-} mice exhibit a sex-dependent cholangiopathy (particularly females). UDCA treatment completely restores the liver phenotype, and BA sequestration with colesvelam ameliorated liver pathology in Cyp2c70^{-/-} mice (without affecting insulin sensitivity), which was accompanied by a decrease in the hydrophobicity of biliary BAs.

In regards of human investigations, no associations between BA composition and weight-loss-induced improvements in insulin sensitivity were detected. However, due to the substantial inter-individual variation in BA concentration and composition, subgroup-specific analyses would be useful for the evaluation of future BA-related

treatment approaches. In conclusion, the results presented and discussed in this PhD dissertation indicate that BA composition and, consequently, BA hydrophobicity are important and must be considered when interpreting the effects of BAs on glucose metabolism and insulin sensitivity.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT VLADIMIR LOUKACHOV

'miRNA's in chronische hepatitis B: van potentiële biomarkers tot therapie'

Promotiedatum: 13 september 2023
Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Dr. N.A. Kootstra

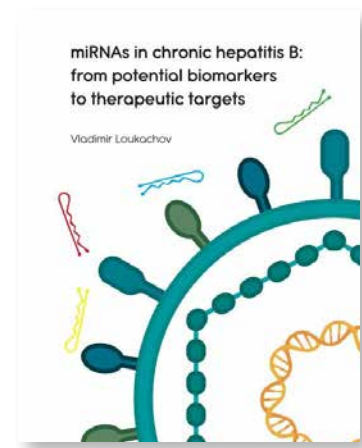
Prof. dr. U.H.W. Beuers

Copromotores:

Dr. H.W. Reesink

Besmetting met het hepatitis B virus (HBV) kan leiden tot chronische hepatitis B (CHB), het ontwikkelen van levercirrose en een hepatocellulair carcinoom (HCC). De tegenwoordig beschikbare nucleot(s)ide analogen (NAs) onderdrukken de virale replicatie en verlagen zo het risico op levercirrose en HCC. Echter leidt deze therapie niet tot de klaring van het virus en moet meestal levenslang gebruikt worden. Er zijn tegenwoordig een scala aan nieuwe medicijnen in ontwikkeling om de klaring van het virus te bevorderen. Dit proefschrift is gericht op het identificeren van nieuwe micro (mi)RNA's die geassocieerd zijn met CHB en mogelijk als biomarker gebruikt kunnen worden om het effect van nieuwe therapieën

te meten. Tevens wordt er onderzoek gedaan naar de rol van deze miRNA's in de replicatie van HBV. We laten zien dat HBeAg-negatieve CHB-patiënten met een lage virale load geen baat hebben bij combinatietherapie met Peg-IFN en NAs. Daarom hebben we geprobeerd om miRNA's te identificeren in plasma en leverweefsel van CHB-patiënten, welke zouden kunnen dienen als biomarkers of als een potentieel aangrijpingspunt voor nieuwe therapieën. Sommige van deze geïdentificeerde miRNA waren geassocieerd met plasm niveaus van HBsAg of HBV-DNA, of leverweefsel schade. Tevens had de overexpressie van twee miRNA's effect op de virale replicatie. Aansluitend hieraan laten we zien dat eerder beschreven miRNA's in plasma gecorreleerd zijn met hepatische cccDNA spiegels of HBV-transcriptionele activiteit en derhalve mogelijk als surrogaat biomarkers zouden kunnen dienen van therapie respons. Geïntegreerde HBV-sequenties en hiervan afgeleide mRNA-transcripten hebben wij in hepatocyten



van CHB-patiënten gekwantificeerd. Deze correleerden met virale activiteit en leverschade. Verdere analyse toonde aan dat lagere hoeveelheden geïntegreerd HBV voor de start van peg-IFN/NAs combinatietherapie onafhankelijk geassocieerd waren met het verlies van HBsAg. Een HBV gecodeerde miRNA werd in het leverweefsel, maar niet in plasma, van CHB-patiënten geïdentificeerd, genaamd HBV-miR-6. Aanvullend onderzoek toonde aan dat deze virale miRNA een rol zou kunnen spelen in het virale excretie proces of deeltjesvorming.

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.