

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

LEVER



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 48 NR.1
FEBRUARI 2024



In de schijnwerpers: Rob de Man

Terugblik DLR **4** In de schijnwerpers **5** Historisch perspectief **8** Hot item **10**
Leven van een PhD student **11** DDD **12** MLDS **14** Nieuws **15** Studies **16** Lever van
Eigen Bodem **18** Reisbeursverslag **20** Proefschriften **21**

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

● **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.ueg.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
Prof. 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: Rob de Man.

Overname van gegevens uit deze nieuwsbrief is toegestaan met bronvermelding.

Correspondentie kan worden gestuurd naar het redactieadres. De redactie behoudt zich het recht voor om te bewerken.

Vormgeving: M.art, Haarlem. ISSN nr.: 1574-7867.

VAN DE REDACTIE

De oorlog in Oekraïne duurt nu twee jaar. Sinds een paar maanden is daar de strijd tussen Israël en Hamas bijgekomen. Er lijkt geen zicht op een spoedige oplossing. In Nederland moet de kabinetsformatie weer van voren af aan beginnen. Het stikstofprobleem is nog steeds niet opgelost. En we blijven maar vlees eten en alcohol drinken. In LEVER leest u daarover met geen woord.

Niet omdat we geen mening zouden hebben als redactie, of omdat we niet actueel zouden willen zijn. Er zijn echter ook andere zaken van belang.

Ondanks dit alles wensen we u weer veel leesplezier. En over die alcohol een andere keer.

Bert Baak, Hoofdredacteur LEVER

VAN DE VOORZITTER

Beste leden,

Voor u ligt de nieuwe editie van de 'Lever', de allerlaatste editie waaraan Marie José van Gijtenbeek heeft meegewerkt in de redactie. Na bijna 30 jaar intensieve en fijne samenwerking met Marie José en alle medewerkers van Bureau Van Gijtenbeek gaat er dan echt een einde komen, nu zij met pensioen gaat.

Het NVH bestuur is Marie José heel dankbaar voor de altijd prettige, professionele en betrouwbare samenwerking. Wat heeft ze veel voor onze vereniging gedaan en betekend! Ze stond altijd voor ons klaar, met welke vraag, op welk moment van de dag we haar en haar medewerkers dan ook benaderden. Marie José, bedankt!! Wij wensen jou veel geluk en plezier toe met jouw naasten in de jaren die voor je liggen!

Het werk wordt nu voortgezet door de medewerkers van Bureau Van Gijtenbeek. Het vertrek van Marie José was aanleiding voor de NVH om samen met NVMDL en NVGE de BV

'MDL Nederland' op te richten. MDL Nederland neemt de medewerkers van bureau Van Gijtenbeek in dienst. Daarmee zijn onder meer congresorganisatie, ledenadministratie en ondersteuning bij financiële zaken ook na het vertrek van Marie José gewaarborgd. Binnen MDL Nederland zullen de identiteit en missies van de drie verenigingen volledig behouden blijven. Start van een nieuw tijdperk in MDL Nederland!

Over tot de orde van de dag... de Dutch Liver Retreat 2024 is inmiddels achter de rug en is uitstekend verlopen! Dit jaar georganiseerd door Hans Jonker, Louis Penning en André Boonstra, samen met jonge onderzoekers. Er was een uitstekende opkomst met ca. 90 deelnemers en het programma was goed en gevarieerd. Een mooi begin van 2024!

Minneke Coenraad, voorzitter NVH

Joost Drenth naar Amsterdam UMC

Na ruim 30 jaar verbonden te zijn geweest aan het Radboudumc (Nijmegen) is Joost PH Drenth per 1 september 2023 werkzaam als Hoogleraar Hepatologie bij de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van het Amsterdam UMC. Als zodanig volgt hij Ulrich Beuers op die met emeritaat is gegaan. Hij zal zich richten op de ontwikkeling van het klinisch en translationeel onderzoek op het gebied van (zeldzame) leverziekten. Daarnaast zal hij mede vorm geven aan de inhoudelijke samenwerking met het LUMC op het gebied van levertransplantatie.



Terugblik 13^e Dutch Liver Retreat 2024

Op 1 en 2 februari vond in Hotel de Werelt te Lunteren de 13^e editie van de Dutch Liver Retreat plaats. Deze jaarlijkse meeting voor NVH basalistena werd ook dit jaar met ruim 80 deelnemers goed bezocht. Tijdens de meeting kwam er verscheidenheid aan onderwerpen aan bod zoals cholestatische leverziekten, leverfibrose, leverkanker, MAFLD, transplantatie/chirurgie en nieuwe modellsystemen voor de lever.

Voor het eerst was er dit jaar een sessie waarbij één ziekte vanuit drie verschillende perspectieven werd verteld: de patiënt, de arts en de onderzoeker. Deze drieluik had als focus Glycogeenstapelingsziekte type 1, een erfelijke aandoening waarbij de lever geen glucose kan produceren. Boelo Boelens (de patiënt) vertelde over de impact van deze ziekte op zijn leven en hoe zijn deelname aan een klinische studie met gentherapie zijn leven heeft veranderd. Dr. Terry Derks (de behande-

lend arts) en Kishore Krishnamurthy (onderzoeker) belichtten deze ziekte elk vanuit hun eigen expertise. Het was een indrukwekkende en inspirerende sessie die ook zeer goed gewaardeerd werd. We gaan daarom ons best doen om volgend jaar weer een drieluik te organiseren.

De Keynote lezing werd gegeven door Prof. Robert Porte (Erasmus MC). Robert heeft aan de wieg gestaan van de ontwikkeling van machineperfusie technieken waardoor een groter aantal levers van donoren geschikt gemaakt kunnen worden voor transplantatie. Hij hield een inspirerend overzichtsverhaal over de ontwikkelingen op dit gebied en zijn bijdragen daaraan. Op donderdagavond was er zoals elk jaar een sociale activiteit. Dit keer was er Liver & Co., waarbij in groepen verschillende opdrachten, variërend van kennisvragen tot tekenen en het uitbeelden van woorden, moesten worden uitgevoerd. De avond werd afgesloten met een feest met DJ en dans. Zoals elk jaar werden er prijzen uitge-

reikt voor de drie beste praatjes en één voor de beste poster. De eerste prijs werd gewonnen door Mark Nomden van de afdeling Kindergeneeskunde (UCMG). De titel van zijn presentatie was: "Pretreatment Serum Bile Acid Composition in Patients with Bile Salt Export Pump Deficiency Predicts Treatment Response to Ileal Bile Acid Transporter Inhibition by Odevixibat". De tweede prijs werd gewonnen door Marit ten Hove van de afdeling Medical Cell Biophysics (Universiteit Twente). De titel van haar presentatie was: "Engineered superparamagnetic iron oxide nanoparticles functionalized with endothelin receptor A antagonist inhibit hepatic stellate cells activation and ameliorate early liver fibrogenesis". De derde prijs werd gewonnen door Thomas Kluiver (Prinses Máxima Centrum). De titel van zijn presentatie was: "Multi-dimensional profiling of hepatoblastomas and patient-derived tumor organoids uncovers tumor subpopulations with divergent WNT activation profiles and drug sensitivities". Tot slot was er nog de prijs voor de beste poster. Deze werd gewonnen door Wenqiang Shen van de afdeling Kindergeneeskunde (UMCG). De titel van zijn poster was: "Gut microbiota depletion aggravates bile acid induced liver pathology in mice with a human bile acid composition". Wij willen alle winnaars nogmaals van harte feliciteren!

Tot slot kijken we terug op een zeer geslaagde meeting en we willen iedereen hartelijk bedanken voor hun actieve deelname en positieve bijdrage. Uiteraard willen we ook onze sponsors: NVH, Astrazeneca, Ipsen, Bioke en RidderPrint hartelijk bedanken voor hun financiële ondersteuning. We hopen iedereen volgend jaar weer te mogen begroeten op de 14^e DLR.

De organisatiecommissie:
Hans Jonker, Louis Penning, Andre Boonstra, Victoria Palasantzas, Monique Appelman

Rob de Man, Rotterdam

Op zeer korte termijn zal na meer dan 40 jaar, Rob de Man, mister Erasmus MC (mister Rotterdam), afscheid nemen, althans van de klinische taken. “Het is namelijk nooit klaar!” Hij was betrokken bij de opbouw van het Rotterdamse transplantatieprogramma, samen met Herold Metselaar, Paul Wilson en Solko Schalm. Daarnaast is hij een uitmuntend clinicus, bevlogen wetenschapper en oud-opleider van menig MDL-arts in ons land. Ik sprak hem, op de kamer waar vaak advies wordt gevraagd over casuïstiek, loopbaan en verdere zaken waar wij tegenaan lopen. Op de hem zo gebruikelijke manier (armen over elkaar, bedachtzaam en geen woord te veel) vuur ik enkele vragen op hem af.



Het zit er bijna op, na 32 jaar MDL in het Erasmus MC (en al meer dan 40 jaar in dit ziekenhuis). Is het ook klaar in jouw ogen?

Er verschijnt een brede glimlach. Het is nooit klaar natuurlijk, er zijn altijd nog plannen, projecten en ideeën. Maar het is wel tijd om af te ronden.

Ik ben nog bij 4 promovendi betrokken en er is nog een project samen met Milan Sonneveld en Dave Sprengers over screening bij HCC. Hoe ik hierbij betrokken blijf moeten we nog bezien, maar het heeft nog steeds mijn enorme belangstelling.

De reden waarom ik dit vraag is dat je (alweer 10 jaar geleden) in een interview hebt aangegeven dat Parijs, Hospital Universitaire, Paul Brousse, het summum van de leverziekten is. Zit er een verhuizing naar de stad van de liefde in het verschiet?

Ik heb ooit het Paul Brousse bezocht – een ziekenhuis *dedicated to the liver*. Zeer indrukwekkend hoe de organisatie daar was en alles ‘lever’ ademde. Alles wordt daar gefaciliteerd om de behandeling van patiënten met een leverziekte tot optima forma te kunnen uitvoeren. Die logistiek hebben we hier helaas nog niet, maar het zou wel een mooi doel zijn om zo nog meer mee te doen in de Champions League van de hepatologie.

Waar ben je het meest trots op in je carrière (cliché)?

Vooral om onderdeel te zijn geweest van iets dat heel klein begonnen is met veel enthousiasme onder Schalm en Wilson als de *godfathers* van de hepatologie Rotterdam. Dan ben ik trots om te zien waar de hepatologie Rotterdam nu staat. Niet alleen ten aanzien van de grootte en diversiteit van de groep, maar ook de complexiteit en de hoeveelheid patiënten die we nu behandelen. Daarin is natuurlijk veel veranderd, qua type patiënt, maar met name de prognose van de patiënten. Door de introductie van de TIPS en de behandeling van acuut op chronisch leverfalen bijvoorbeeld. Tevens ben ik trots op de opleiding (verwijst naar het boekje “de eerste 50 uit Rotterdam” dat hij samen met Ernst Kuipers heeft gemaakt). Daarnaast is het heel mooi om te zien hoe de MDL-artsen met een voorliefde voor hepatologie goed gedijen in het veld van de leverziekten.

Opleider of wetenschapper?

(Uiteraard weer zeer gevat): wetenschappelijk opleider. Ik probeerde de aios ook wetenschappelijk te vormen. Een consult Pubmed is ook een goed actiepoint bij de behandeling van bijzondere casus. Verder stuurde ik op verdieping in richtlijnen en waarom ze zo zijn. De combinatie van klinisch redeneren en de daarbij wetenschappelijke onderbouwing maakte het heel interessant en leuk om te doen. Ik denk ook dat het redelijk goed gelukt is om dit te bewerkstelligen.

Waar ben je het meest trots op in het leven (nog meer cliché)?

Ik ben met name trots op mijn familie. Het is mooi om te zien hoe de familie in elkaar zit en de band die we met elkaar hebben. De kinderen zijn allemaal goed terecht gekomen en hebben allemaal hun eigen bestemming gevonden. Ze hebben inmiddels ook kinderen. Mijn dochter is in opleiding tot internist in het Erasmus MC. Wellicht dat dr. De Man dus niet het Erasmus MC gaat verlaten, en verder gaat op het gebied van oncologische farmacologie. Ik heb overigens geen invloed op haar carrière, het is een zelfsturend schip.

Wat is het grootste verschil van de huidige praktijk ten opzichte van destijds?

De huidige praktijk is grootser en professioneler, en is meer in onderdelen verdeeld. Je moet je indenken dat Herold Metselaar en ik zo’n beetje on-

→

der het bed slapen van de transplantatie patiënt op de ic om aan de knoppen te draaien. Wij zijn natuurlijk allemaal opgeleid als internist, dat scheelt. Nu zijn er specifieke IC-artsen die de zorg rondom dit soort patiënten op zich nemen. Toen vroeg dat om meer specifieke en vooral continue aandacht. Ook herinner ik mij Dr. Klootwijk – radioloog van destijds (baas van CT-scan). Alle handgeschreven aanvragen werden in een la gelegd voor minimaal 3 dagen. Tot die tijd werd er geen actie ondernomen en moest je als aanvrager zelf komen vertellen waarom die scan nou nodig was. Daarna werd het pas verricht. Dit illustreert de stroperigheid in de dagelijkse praktijk van destijds. Dit staat natuurlijk in schril contrast met de huidige praktijk. Het feit dat de machine (CT-scan) bij de SEH je al tegemoet lacht, zorgt ervoor dat deze snel wordt ingezet. Ik heb het idee dat dit niet altijd goed is. Het kan soms ook wel even wachten.

Schuilt er stiekem een econoom in jou? En wat zou je zijn geworden als je niet in dit vak terecht zou zijn gekomen?

Ik denk dat ik in de organisatie van de zorg terecht zou zijn gekomen. Ik was halverwege de studie economie en heb het afgerond tot en met het kandidaatsexamen. De reden waarom ik economie ben gaan doen is omdat ik drie keer uitgeloot ben voor de studie geneeskunde. Ik moest daarom wat geduld hebben om uiteindelijk te worden toegelaten. Die economische kant kent men overigens niet van mij.

Hoe gaat de tijd als pensionado eruit zien?

Ik wil vooral dingen gaan doen waar ik voorheen geen tijd voor heb gehad. Dit gaat met name om het bezoeken van musea, tijd voor fotografie, reizen en kamperen. Daarnaast hebben we net ons derde kleinkind verwelkomd waar veel tijd in zal gaan zitten.

Wie zijn jouw voorbeelden geweest destijds?

Als eerste denk ik aan Paul Wilson, hij was het hoofd van Interne Geneeskunde II, waar de leverziekten bij hoorde. Dit is een buitengewoon erudiet man, die zeer wetenschappelijk onderlegd was en problemen ook zeer zorgvuldig kon aanpakken en uiteen zetten.

Daarna volgt Solko Schalm, met veel internationale ervaring (onder andere in de Mayo Clinic), die een andere kijk op de zorg had en zeer veel ervaring had. Hij nam deze ervaring uit andere centra mee om de zorg in Rotterdam te verbeteren.

Ik heb zelf wat dingen samen gedaan met Rob Chamuleau, inmiddels ook met pensioen. Hij was *The Godfather* van de kunstlever in het AMC. Nog steeds wordt deze getest in het veld, alleen in Nederland is er wat gedoe over de cellen die in zo'n kunstlever worden gebruikt. Chamuleau heeft het ontwikkeld en ik heb het van dichtbij mogen meemaken als lid van de raad van Toezicht van de STW (Stichting Technische Wetenschappen). Het is prachtig om te zien hoe zoiets van niets wordt opgebouwd en zijn weg vindt naar klinische trials.

Blijft je telefoon altijd aan staan voor overleg?

Lachend. Die telefoon staat nu nog altijd aan. Laat een stilte vallen. Maar ik denk wel dat hij altijd aan blijft staan hoor.

Hoe laat je de huidige groep hepatologen achter?

Ik zie een groep die werkt volgens de huidige standaard, waarbij aandacht is voor de patiënt, zowel voor de ziekte als voor de mens erachter. Tevens aandacht voor het derde domein – het thuis zijn, het in balans blijven. Zorg er altijd voor dat je zelf op de been blijft. In het verleden zijn wel een paar grenzen overschreden. De aandacht voor deze grenzen is goed. Verder moeten we aandacht blijven houden voor onze werkzaamheden. Het probleem waar wij voor aangesteld zijn en waar we

voor werken, ligt in bed. Daar moet alle energie heen gaan. Er zijn veel belangrijke projecten, meer op maatschappelijk vlak, zoals groene MDL, groene pensioenfondsen en inclusiviteit. Echter, het belangrijkste is dat we zorgen voor die patiënten, zonder dat we dit uit het oog verliezen door nevenactiviteiten.

Hoe was jij als jonge klare?

De route naar de academie hangt van toevalligheden aan elkaar. Toen ik internist was en mij ging oriënteren op het vervolg, was ik al betrokken bij het transplantatieprogramma. De uitnodiging om hier structureel aan bij te dragen kon ik niet naast mij neer leggen. Het programma was alleen nog niet erkend. Het plan was om deze erkenning te krijgen, zodat het wat stabiel zou worden. Ik had een fellow-achtige constructie met als speerpunt de levertransplantatiezorg. Parallel hieraan zou ik dan de opleiding tot gastro-enteroloog kunnen volbrengen, en net als Henk van Buuren, ben ik toen MDL-arts geworden. Tijdens de opleiding heb ik de volle breedte van het MDL-vak gezien daar deden we erg veel zelf, waaronder laparoscopieën. In die tijd was er *never a dull moment*.

Je bent veel betrokken geweest bij de totstandkoming van de samenwerking binnen (en deels ook buiten) de regio. Wat moet er in de toekomst nog verbeteren hierin?

Netwerkgeneeskunde is zeker de toekomst, deels ook omdat het wat wordt opgelegd. Als academisch ziekenhuis bied je een aantal functies (zowel qua kennis als technisch) aan die andere centra niet kunnen uitvoeren. Om dit te kunnen faciliteren, zal er meer uitwisseling van patiënten moeten plaatsvinden. Elkaar kennen en vertrouwen is dan essentieel. We hebben daar stappen in gemaakt, maar er is nog zeker ruimte voor optimalisatie.

Tot slot leg ik hem wat stellingen voor uit zijn proefschrift om te kijken of dit in de huidige tijdgeest nog toe te passen is.

Er zijn niet te veel internisten, maar te veel internisten die te lang werken.

Ook in die tijd was er een werktijd probleem, en daarbij ook weinig perspectief voor jonge klaren. Er reed letterlijk een busje rond met internisten (en ook MDL-artsen) op zoek naar werk. Ik herinner mij een discussie over het aantal MDL-artsen. Destijds waren er 100 MDL-artsen, waarbij grote angst heerste om het niet verder uit te breiden. Inmiddels zijn er meer dan 600 MDL-artsen en komen we om in het werk en lopen de wachtlijsten alleen maar op. Toen werd gedacht dat langer werken beter is. Daar is men nu wel op teruggekomen.

Een samenleving die tolereert dat artsen langer dan 8 uur per dag onafgebroken werken en zich vervolgens beklagt over gebrek aan kwaliteit van de zorg dient aan introspectie te doen.

Men wil een uitgeruste dokter aan bed. Dat is de essentie.

Bij het bespreken van de vraag of een medische behandeling nuttig is voor een patiënt, dient het begrip nut eerst nader gedefinieerd te worden.

Nut is een typisch economisch begrip. Want als we het over nut hebben, gaat het dan over kwaliteit van leven, verdiende of bespaarde euro's, of het verdwijnen van symptomen? Het is belangrijk om te definiëren wat nut precies is voordat patiënten worden blootgesteld aan eventuele bijwerkingen.

De ontwikkelingen in een vakgebied lijken soms omgekeerd evenredig te zijn met het aantal congressen dat erover georganiseerd wordt.

Begint smakelijk te lachen. Als we naar de hoeveelheid NASH/MASLD congressen kijken is dit een hele actuele stelling. Uiteraard maken we stappen voorwaarts, maar sommige stappen zijn ook weer niet zo groot. Je kunt eindeloos en wellicht zelfs dagelijks een congres be-

zoeken over dit topic. Waar markt voor is, wordt aandacht aan besteed. Maar ik betwijfel of dit nou echt nodig is.

Nog een laatste toegift?

Het is altijd de vraag waar de hepatologie bij hoort. Hoort dit meer bij de interne geneeskunde of is het toch echt onderdeel van de MDL? Of hoort het gewoon bij de MDL, maar moeten we wel meer samenwerken met de interne geneeskunde? Ik denk dat we goed

aandacht moeten hebben voor scholing op gebieden van de interne geneeskunde, zoals infectieziekten, nefrologie en intensive care. En ik bedoel niet dat je het zelf moet kunnen doen, maar om een goede gesprekspartner te zijn, is het belangrijk om diepgaande kennis te hebben. Die tijd is er niet gedurende de opleiding tot MDL-arts, dus daarvoor moet aandacht zijn in de verdere beroepsontwikkeling van de leverdokter in zijn algemeenheid.

OVER LEVER

Van man tot de Man

Rob, jij hebt ook in redactie van LEVER gezeten?

Jazeker, maar toen heette het nog niet zo. Ik was als NVH-bestuurslid (bestuur Peter Jansen) onderdeel van de redactie. Het hoorde erbij.

Hoe zag het blad er toen uit?

Leverbruin.

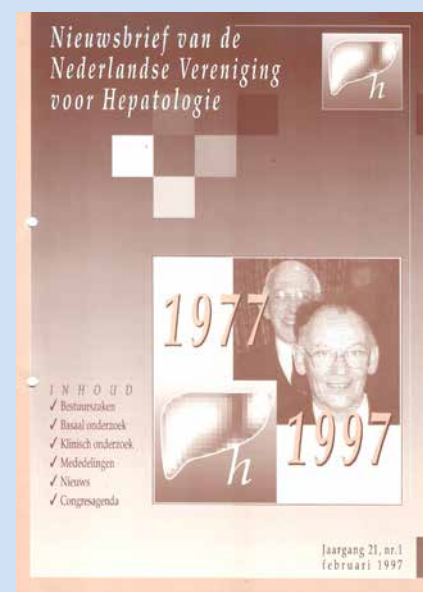
Ik bedoel inhoudelijk?

Het was vooral een clubblad voor de NVH met agenda, nieuws en mededelingen. En soms een uitgebreider artikel of een interview met een promovendus. Het was vaak sleuren om wat te hebben. Daarbij moest het wel taalkundig kloppen. Ik was en ben daarin een taalpurist.

Vergelijk dat eens met nu?

LEVER is een inhoudelijk blad en daarbij meestal neutraal van toon. Als je het vergelijkt met MAGMA dat is vaak ook wat politieker. LEVER mag ook weleens een vuist maken bv over alcohol gebruik en misbruik. Dat blijft een worsteling waarover we wat vaker mogen lezen. Preventie is toch heel belangrijk.

Rob de Man en Bert Baak



De lever in de anatomische atlas van Govert Bidloo en het plagiaat van William Cowper

Onlangs heeft het Teylers Museum in Haarlem een exemplaar verworven van de 17^e eeuwse, anatomische atlas van Govert Bidloo (1649-1713), *Ontleding des Menschelijken Lichaams*, uitgebracht in 1690 in Amsterdam.¹ (afb 1) Deze atlas was eerder door Bidloo in het Latijn gepubliceerd onder de naam *Anatomia Humani Corporis* (1685). De Nederlandse uitgave van de atlas is een welkome aanvulling op de gepliegeerde versie van William Cowper (1666 - 1709) die zich verweesd in de collectie van de bibliotheek van het Teylers Museum bevond.

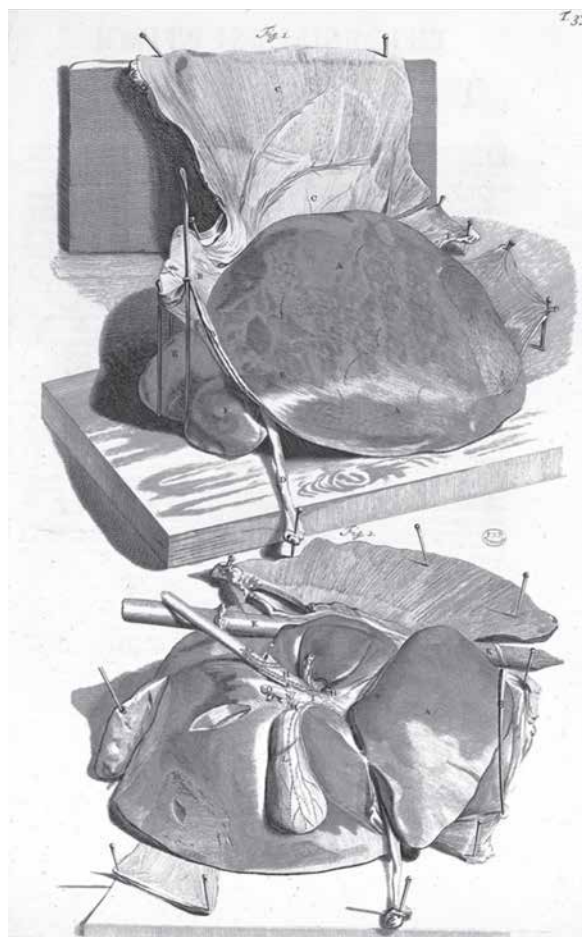
Het bijzondere van de anatomische atlas van Bidloo zijn de illustraties

vervaardigd door de vermaarde kunstenaar Gerard de Lairese (1640-1711), die op enig moment een leerling van Rembrandt is geweest. De chirurgijn Bidloo die goed met De Lairese was bevriend, vroeg hem de tekeningen te maken van de anatomische preparaten die hij voor zijn atlas had verzameld.² Het resultaat was een voor die tijd uitzonderlijke serie tekeningen van de menselijke anatomie. Van honderden-vijf van deze tekeningen werden gravures gemaakt die voor het drukken van de anatomische platen werden gebruikt. In de atlas is een fraaie gravure van de lever opgenomen.

Govert Bidloo werd in 1649 in Amsterdam geboren als zoon van een

apotheker. Hij volgde de opleiding tot chirurgijn in Amsterdam met als leermeester onder meer de beroemde anatoom Frederik Ruysch die als docent anatomie door het chirurgijngilde was aangesteld. Geïnspireerd door de lessen van Ruysch, legde Bidloo zich als chirurgijn vooral toe op praktische anatomische kennis. De anatomische atlas die hij met Gerard de Lairese samenstelde was door de kwaliteit en gedetailleerdheid van de afbeeldingen in die tijd uniek.

Bidloo toont in zijn atlas de lever met daaraan bevestigd nog een deel van het middenrif waarmee de lever is opgespeld. (afb 2) In de tekst (onder *zevenendertigste aftekenings*) wordt een

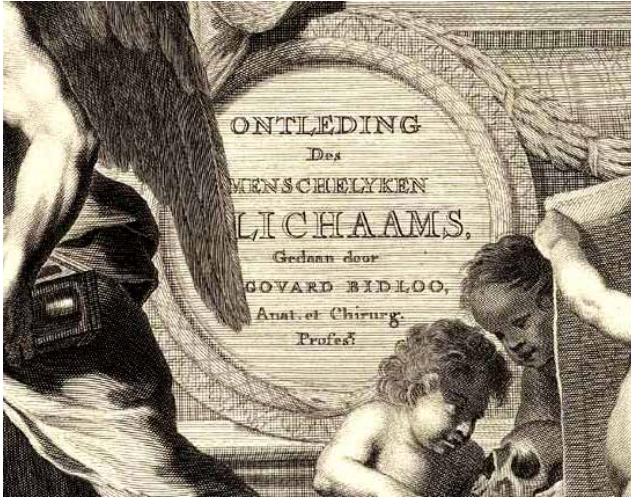


Afb 1 (links)

Titelplaat van Govert Bidloo's anatomische atlas, *Ontleding des Menschelijken Lichaams*, uitgebracht in 1690 in Amsterdam.

Afb 2 (rechts)

De lever afgebeeld in de anatomische atlas van Govert Bidloo voorzien van schitterende platen van Gerard de Lairese. De lever is in deze afbeelding omgekeerd met de galblaas die naar onder wijst maar ook gespiegeld door een fout bij het reproduceren van de tekening voor de gravure. De anatomische rechter en linker leverlob zijn om deze reden op deze plaat omgedraaid.



Afb 3a (links) en 3b (rechts)

In een door William Cowper geplagieerde versie van de anatomische atlas van Bidloo werden de platen van Gerard de Lairese zonder enige vermelding overgenomen. Op de titelpagina verving hij de oorspronkelijke naam van Bidloo in het medaillon (fig 3A) door zijn eigen naam (fig 3B).

uitvoerige beschrijving gegeven van de leverlobben, ligamentaire verbindingen met het middenrif, bloedvaten, galblaas en galweg. Houten pennen in de vena *cava inferior* (onderste holle ader) en in de *vena porta* (poortader) geven de plaats en richting van deze vaatstructuren aan. In de afbeelding is de lever omgekeerd met de galblaas die naar beneden is gericht.

Voor kenners van de morfologie van de lever is het bovendien opvallend dat in deze plaat de anatomische rechter en linker leverlob zijn omgedraaid.³ Die omkering is ontstaan bij het reproduceren van de originele tekening van De Lairese in de gravure. Voor het maken van een gravure moet de afbeelding namelijk in spiegelbeeld op de koperplaat worden aangebracht om zoals het origineel te kunnen worden afgedrukt. Bij

deze afbeelding van de lever is dat misgegaan en is deze direct overgetekend op de koperplaat. Het resultaat was een gespiegelde afbeelding van de lever, een fout die vaker bij deze druktechniek werd gemaakt, maar bij symmetrische lichaamsdelen niet opviel.

Een flagrante vorm van plagiaat deed zich voor in 1698 toen de Engelse chirurgijn en anatoom William Cowper een eigen editie van de atlas publiceerde waarin hij schaamteloos dezelfde serie platen van Gerard de Lairese had opgenomen zonder de naam van Bidloo ook maar te noemen.⁴ Zelfs op de titelpagina was in het medaillon de naam van Bidloo vervangen door die van Cowper. (afb 3A-B) Een hooglopend dispuut dat jarenlang voortduurde was het gevolg, zonder genoegdoening voor Bidloo. Voor wat de lever betreft moet

in het voordeel van Cowper wel worden gezegd dat hij de omkering van het beeld van de levergravure had gezien en vermeld. Dat mag ook wel als de platen na 18 jaar weer voor een 'nieuwe' uitgave worden gebruikt. En voor Bidloo was nog een mooie toekomst weggelegd als lijfarts van koning-stadhouder Willem III (1650 – 1702).

De befaamde anatomische atlas van Govert Bidloo, *Ontleding des Menschelyken Lichaams*, staat nu triomferend naast zijn geplagieerde evenbeeld van Williem Cowper in de prachtige bibliotheek van het Teylers Museum.

Em. Prof. Thomas van Gulik,
Afd. Chirurgie, Amsterdam UMC,
Januari 2024

Literatuur

1. Ontleding des menschelyken lichaams, gedaan en beschreeven door Govard Bidloo, Geneesheer en Hoogvoorleezer in de Ontleding- en Heelkunst binnen 's Graavenhaage; Uitgebeeld, naar het leeven, in Honderd en vyf Aftekeningen, Door de Heer Gerard de Lairese. Te Amsterdam, 1690.
2. Ijprma FFA, van Gulik TM. Bidloo's and De Lairese's early illustrations of the anatomy of the arm (1690): a successful collaboration between a prominent physician and a talented artist. *J Hand Surg Eur Vol* 2013; 38(1): 94-99
3. Guest RV, Margocsy S, Wigmore SJ. Govert Bidloo's liver: human symmetry reflected. *Lancet* 2014; 383: 688-89
4. Lindeboom, GA. Cowper's brutale 'plagiaat' van Bidloo's anatomische atlas. *Ned Tijdsch Geneesk* 1982; 126:1878-82

Levertransplantaties nu een 9-tot-5-operatie dankzij perfusiemachine: 'Uniek in de wereld'

Levertransplantaties hoeven in het UMCG niet meer bij nacht en ontij te worden gedaan, maar kunnen wachten tot de volgende dag. Met een speciale pomp kan men in het ziekenhuis de donororganen urenleng bewaren buiten het lichaam. 'Dit is zo uniek, het gebeurt nergens anders in de wereld'. Meer dan een etmaal, zo lang is de nieuwe lever van Margreet van Langerak buiten het menselijk lichaam geweest. Twee dagen na de transplantatie zit ze alweer rechtop in bed: 'Het gaat boven verwachting goed, alles werkt.'

Uitstellen heeft geen nadeel

Sinds begin 2023 worden in het UMCG de urenleng durende levertransplantaties standaard overdag verricht. In een speciale perfusiemachine kunnen levers gekoeld bewaard worden. Het UMCG is daarmee uniek in de wereld. Het onderzoek dat gepubliceerd werd laat zien dat dit uitstellen van de transplantatie geen nadelen heeft. Na een follow-up van tenminste 12 maanden zijn er geen negatieve effecten op de kwaliteit van de lever of de veiligheid van de ontvanger geconstateerd. Vincent de Meijer is transplantatiechirurg en hoofd van het transplantatiecentrum in het UMCG. De Meijer: 'Van de 83 levertransplantaties die we vorig jaar in het UMCG uitvoerden, zijn er 79 overdag gedaan. Alleen in zeer

uitzonderlijke, acute situaties is nog een transplantatie direct uitgevoerd.'

Niet halsoverkop moeten vertrekken

Op vrijdagmiddag kreeg mevrouw Van Langerak om half twee het telefoontje waar ze al zo lang op zat te wachten: 'We hebben een match.' Er was een donorlever voor haar. 'Ik heb in alle rust afscheid genomen van de familie', vertelt ze. Met haar man maakt ze de twee uur durende rit vanuit de kop van Noord-Holland naar Groningen. Eenmaal in het ziekenhuis ervaart ze rust. Van Langerak: 'Dat is heel belangrijk geweest, dat je alles even kunt laten bezinken.' De volgende ochtend om acht uur wordt ze naar de operatiekamer gebracht.

Tijdsdruk

Organtransplantatie moet altijd onder enorme tijdsdruk gebeuren. De lever in het bijzonder is erg gevoelig voor zuurstoftekort. 'Donorlevers kunnen maar zes tot tien uur buiten het lichaam overleven', vertelt De Meijer. 'Zonder de machine waren we vrijdag aan het einde van de middag gestart met de operatie en hadden tot in de nacht doorgewerkt.' Een levertransplantatie duurt zo'n tien uur. Wanneer dit midden in de nacht moet gebeuren, moet er dus een extra operatieteam uit bed worden getrom-

meld. De Meijer: 'Mensen die je de volgende ochtend niet in kunt zetten.'

Fittere teams

De Meijer: 'Ga zelf maar na: Word je liever 's avonds laat geholpen door een chirurg die er al een hele shift op heeft zitten, of door een fris team dat eerst de nacht goed geslapen heeft?' Natuurlijk brengt hij ook midden in de nacht zo'n operatie tot een goed eind: 'Daar zijn we op getraind. Maar dat we het met een uitgerust team kunnen doen, dat is kwaliteit.'

Duurzame inzetbaarheid

Overdag opereren is volgens De Meijer belangrijk voor de duurzame inzetbaarheid van zorgpersoneel. De Meijer: 'Op dit moment lees ik een artikel waarin staat dat de levensverwachting van chirurgen acht jaar korter is dan van andere medische specialisten'. Dat heeft onder meer te maken met het altijd beschikbaar moeten zijn, het werken onder hoge druk en het werken in de nacht. 'Ik en mijn collega's willen ook graag gezond oud worden.'

Bijkomend voordeel

De Meijer vertelt dat na bijna een jaar er nog twee bijkomende voordelen blijken te zijn. 'Allereerst is hierdoor de drempel voor gecombineerde hart-levertransplantatie of long-levertransplantatie lager dan voorheen. Doordat de lever nu veilig langer bewaard kan worden, kan eerst de hart- of longtransplantatie uitgevoerd worden. Daarna kunnen we zonder tijdsdruk de levertransplantatie verrichten.' Verder blijkt uit de studie dat de operaties waarbij een lever overdag getransplanteerd werd, gemiddeld bijna twee uur korter duurden dan transplantaties in de nacht. Waarschijnlijk is dit een gevolg van het feit dat de teams overdag iets fitter zijn.



FOTO: JOS J. SCHUURMAN

Vincent de Meijer aan bed bij mevrouw Van Langerak

Leven van een PhD student in het UMCG



Hallo, ik ben Victoria Palasantzas, sinds oktober 2021 doe ik mijn promotieonderzoek in het lab van Pediatrics en Genetics in het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Als master student droomde ik ervan mijn twee grootste interesses in wetenschap te combineren: het bestuderen van de invloed van dieet op ziekte en het ontwikkelen van nieuwe modelsystemen om dit te doen zonder dierproeven. Ik kreeg de kans om deze ideeën op papier te zetten en mocht dit voorstel verdedigen voor een commissie. Met veel hard werken, een prachtig team aan begeleiders en een beetje geluk, kreeg ik een beurs om dit onderzoeksvoorstel uit te voeren. Mijn dank gaat dan ook uit naar mijn begeleiders: Jingyuan Fu, Hans Jonker en Sebo Withoff.

Ik zit in een unieke positie tussen drie onderzoeksgroepen, verspreid over twee afdelingen, gelukkig slechts één

trap van elkaar verwijderd. Mijn dagen zijn daardoor enorm afwisselend qua type werk en teams waarmee ik werk. De ene dag doe ik celkweek om leververvetting te bestuderen *in vitro*, de andere dag probeer ik hepatocyten te creëren vanuit stamcellen.

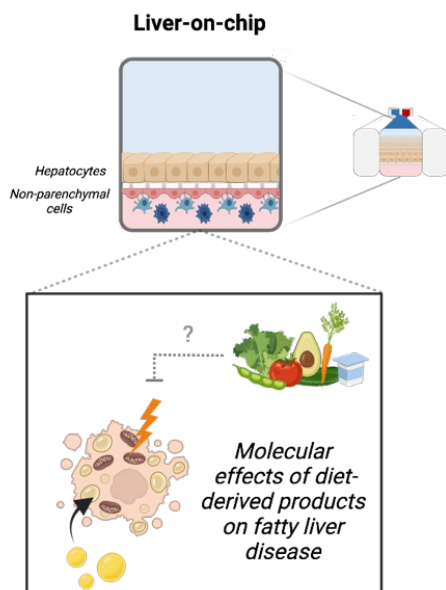
Om precies te zijn, doe ik onderzoek naar de rol van voeding op leververvetting, ook wel bekend als metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD). Deze ziekte gaat vaak gepaard met lifestyle karakteristieken zoals een chronisch verhoogde inname van vet en suiker, en fysieke inactiviteit. In mijn project kijk ik specifiek naar het effect van nutraceuticals, zoals antioxidanten en korte keten vetzuren op MASLD. Ik maak gebruik van de liver-on-chip technologie die de complexiteit van een humane lever beter kan nabootsen dan een 2D celkweek. Hierbij worden hepatocyten, eventueel in combinatie met andere celtypen op een chip gebracht waarin een constante nutriëntenstroom aanwezig is die tegelijkertijd zuurstof en voedingsstoffen aanvoert en metabolieten afvoert. Dit verbetert de driedimensionale organisatie van de cellen, hun functionaliteit en levensduur.

In mijn eerste jaar heb ik in samenwerking met mijn collega's het liver-on-chip systeem verder ontwikkeld en technieken geleerd die ik wil gebruiken om leververvetting te onderzoeken *in vitro*.

We zijn begonnen met het differentiëren van humane geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSCs) vanuit gezonde personen tot 'geïnduceerde' hepatocyten. iPSC differentiatie tot hepatocyten duurt zo'n 40 dagen waarbij iPSCs verschillende stadia doorlopen voordat ze hepatocyt-achtige cellen genoemd mogen worden. Het is be-

langrijk dat de hepatocyt-achtige cellen zoveel mogelijk lijken op 'volwassen' hepatocyten zoals men vindt in lever biopoten. Veel celculturen met iPSC origine, hebben het probleem dat deze cellen meer 'foetale' eigenschappen hebben en niet altijd de volwaardige kenmerken vertonen van het gewenste celtype. Bij hepatocyten is dit specifiek de expressie van drug-metaboliserende enzymen zoals de cytochroom P450 familie (bijv. CYP3A4), die meestal laag tot expressie komen in cellijnen.

Tijdens mijn onderzoek werk ik aan twee fenotypen van MASLD: vetophoping in de lever (steatose) en inflammatie als gevolg daarvan (steatohepatitis). In de context van de steatose zijn we vooral geïnteresseerd in hoe vetuitscheiding door de lever wordt beïnvloed door MASLD. Door de hepatocyt-achtige cellen met een cocktail van vetten en suikers te incuberen, kunnen we het leverfenotype van MASLD-patiënten nabootsen. De vetuitscheiding door de lever onderzoeken we door middel van het meten van lipoproteïne deeltjes (VLDL, LDL, HDL) waarin vetten (in de vorm van triglyceriden) in het bloed getransporteerd worden. Tegelijkertijd ben ik bezig met het opzetten van co-culturen van macrofagen en hepatocyten om de interactie tussen steatotische hepatocyten en immuuncellen te onderzoeken. In de vervolgstappen van mijn onderzoek zou ik willen kijken of nutraceuticals, maar ook MASLD geneesmiddelen in klinische fase III, invloed hebben op beide fenotypen. Veel dierstudies beschrijven voor beide groepen geneesmiddelen positieve effecten, maar hoe deze geneesmiddelen precies in mensen werken is vaak nog onduidelijk. Kortom, met mijn onderzoek met *in vitro* levermodellen hoop ik de wetenschap dichterbij de mens te brengen.



PROGRAMMA WOENSDAG 20 MAART 2024

Woensdag	Brabantzaal	Auditorium	Baroniezaal	Parkzaal
08.30				
09.30 - 10.45	Symposium / abstracts Sectie Inflammatoire Darmziekten	NVGIC symposium: Discovering new grounds – visualization aided by new techniques	Abstractsessie NVGIC en Sectie Gastrointestinale Endoscopie	
10.45 - 11.15	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze	
Tijdens koffiepauze	Gemodereerde poster- sessies in Meierij Foyer	Gemodereerde poster- sessies in Meierij Foyer	Gemodereerde poster- sessies in Meierij Foyer	
11.15- 12.15	Plenaire opening DDD en President Select. Uitreiking Gastrostart- subsidies Keynote Dr. G. Webster: Diagnostic possibilities of the cholangioscope			
12.15 - 12.30	ALV Nederlandse Vereniging voor Gastro- enterologie			
12.30 - 13.30	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	
Tijdens lunch in Meierij Foyer	Gemodereerde poster- sessies in Meierij Foyer	Gemodereerde poster- sessies in Meierij Foyer	Gemodereerde poster- sessies in Meierij Foyer	
13.30 - 14.30	Symposium Sectie Endoscopie / Radiologie: Thema: Bloedingen	Abstractsessie Nederlandse Vereniging voor Gastrointestinale Chirurgie	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Oncologie I	
14.30 - 16.00	Symposium NVGIC en Interventie Radiologie: Discovering new grounds - multimodal treatment of primary and secondary liver malignancies	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Endoscopie	Pitches NVH Young Hepatologists Awards 2024 15.30-16.00 uur: ALV Nederlandse Vereniging voor Hepatologie	
16.00 - 16.30	Theepauze	Theepauze	Theepauze	
Tijdens theepauze	Gemodereerde poster- sessies in Meierij Foyer	Gemodereerde poster- sessies in Meierij Foyer	Gemodereerde poster- sessies in Meierij Foyer	
16.30 - 17.30	Symposium NVH en Radiologie	NVGIC symposium II: Discovering new grounds – evaluation aided by artificial intelligence		
17.30 - 18.30	Top Abstracts NVGE Uitreiking Erelidmaat- schap Uitreiking Inspiratorprijs Uitreiking proefschrift- prijs			
18.15 - 19.30	Informele afsluiting in expositiehal			
19.30 - 22.00	Diner in Beneluxhal			
22.00 - 00.00	Gelegenheid tot netwerken			

PROGRAMMA DONDERDAG 21 MAART 2024

Donderdag	Brabantzaal	Auditorium	Baroniezaal	Parkzaal
08.45 - 09.45	Programma V&VN MDL algemeen (aanvang 09.00 uur)	Symposium / abstracts Sectie Inflammatoire Darmziekten	NVMDL symposium Echografie	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Oncologie II
09.45 - 10.15	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze
10.15 - 11.45	Vervolg programma V&VN MDL algemeen Einde sessie 12.00	Symposium MLDS- IBD: Leefstijl & IBD	Sectie Experimentele Gastroenterologie Symposium / abstracts	
12.00 - 12.45	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
Tijdens lunch in Meierij Foyer	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer Vanaf 11.45	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer Vanaf 11.45	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer Vanaf 11.45	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer Vanaf 11.45
12.45 - 13.45	Symposium Sectie Gastrointestinale Endoscopie – Kwaliteit van endoscopie	NVMDL symposium Sectie Voeding: Ziekte is topsport	Sectie Experimentele Gastroenterologie symposium / abstracts II	Programma V&VN MDL - IBD
13.45 - 14.15	Theepauze	Theepauze	Theepauze	Theepauze
14.15 - 15.15	Symposium / abstracts Sectie Inflammatoire Darmziekten		NVMDL Kennisagenda - Wat is Less en wat is More 1 jaar na presentatie?	Vervolg programma V&VN MDL - IBD
15.15 - 16.30			PhD Netwerk: Al voor wetenschappelijk onderzoek: voordelen en valkuilen	ALV Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Donderdag	Zaal 81
08.00 - 09.00	Verpleegkundig Specialisten Netwerk
10.15 - 11.45	Abstractsessie Sectie Neurogastroenterologie en Motiliteit
12.00 - 12.45	Lunch
Tijdens lunch in Meierij Foyer	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer Vanaf 11.45
12.45 - 13.45	Programma V&VN MDL VE / Endoscopie
13.45 - 14.15	Theepauze
14.15 - 15.15	Vervolg programma V&VN MDL VE / Endoscopie

Even voorstellen

Amersfoort, 2 januari 2024 - **Mariël Croon** is vandaag gestart als directeur-bestuurder van de Maag Lever Darm Stichting (MLDS). Mariël neemt veel ervaring mee. Dankzij haar medische achtergrond en haar vorige functie als directeur Communicatie van het Erasmus MC is zij bekend met alle deelgebieden binnen het specialisme Maag-Darm-Leverziekten.

Ook beschikt Mariël over een groot en relevant netwerk en expertise op het gebied van strategische communicatie en beleidsbeïnvloeding. Als uitgever bracht zij diverse titels op de markt over het vakgebied, waaronder Het darmkankerlogboek (in samenwerking met de MLDS); De probioticarevolutie en het kinderboek Kars in de poepfabriek.

Mariël: "Mijn geschiedenis in de samenwerking met de MLDS gaat jaren terug. Ik vind het dan ook geweldig dat ik nu zelf, samen met alle collega's, mag bijdragen aan de gezondheid van patiënten met een spijsverteringsaandoening. En aan een gezonde buik voor alle Nederlanders. Er valt veel werk te verzetten. Daar zie ik enorm naar uit."



Viola Peulen, voorzitter van de Raad van Toezicht: "We zijn erg blij met de komst van Mariël Croon. We zijn ervan overtuigd dat zij met haar kennis, ervaring en verbindend vermogen de MLDS nog zichtbaarder kan maken, zodat we samen met alle medewerkers kunnen werken aan het voorkomen en behandelen van spijsverteringsziekten. We zien uit naar een vruchtbare samenwerking en wensen Mariël veel succes."

Mariël neemt het stokje over van Bernique Tool, die vanwege een nieuwe uitdaging in november afscheid heeft genomen als directeur van de MLDS. We bedanken Bernique voor haar jarenlange inzet voor de MLDS en wensen ook haar veel succes in haar nieuwe functie.

DE FERSTE KEER

Het was een eerste keer in veelvoud. Onlangs ben ik begonnen als aios in de academie voor de laatste 2 jaar van de opleiding. Aan het einde van een drukke dagdienst werd een jongeman met een fulminante DILI overgeplaatst vanuit de periferie naar mijn afdeling. Het bleek een eerste keer dat kliniek en privé dichtbij elkaar kwamen.

Sinds een aantal jaar maakt fanatiek sporten een deel uit van mijn leven en vormt een mooie uitlaatklep voor alles wat ik meemaak in de kliniek. Hierbij horen inmiddels diverse trainingsschema's in het krachthok en een voedingsprogramma, met onder andere proteïneshakes en kreatinine. Vanuit een perifeer ziekenhuis in de regio werd een jonge patiënt met een ernstige hepatitis bij ons in de academie gepresenteerd, waarbij er behoudens een forse hyperbilirubinemie ook sprake bleek van tekenen van een leverinsufficiëntie en een AKI. Tijdens de anamnese - zijn hand vastgehouden door zijn moeder - en enigszins stotterend werd opgebiecht dat hij via een vriend in de sport-

school een tijdje Stanazolol had gebruikt, een dihydrotestosteronderivaat - ofwel een anabool steroïd. Hoewel ik zelf nooit dergelijke "hulpjes" in het sporten heb gebruikt, is het gebruik van steroïden binnen de sportschoolwereld zeker niet onbekend. De ambitie om meer spiermassa te berokkenen had helaas alleen maar toxiciteit opgeleverd en niet het gewenste effect gehad. Onder de werkdiaagnose bile-cast nefropathie bij deze DILI werd gestart met plasmaferese en werd al snel overlegd met een transplantatiecentrum. Gelukkig bleek na een kleine week dat zowel biochemisch als klinisch de bocht werd genomen. Na een aantal weken opname kon patiënt uiteindelijk met een dalend bilirubine en een herstelde nierfunctie worden ontslagen. Een heftig en turbulent ziekbed voor een ijdele wens, iets wat ik niet snel zal vergeten!

Sylvester Groen, aios MDL MUMC+

Sylvester Groen geeft de pen door aan Heng Chi (Erasmus MC).

Koninklijke onderscheiding voor Prof. dr. Bart van Hoek

Prof. dr. Bart van Hoek (67) is op woensdag 24 januari 2024 benoemd tot Officier in de Orde van Oranje Nassau ter gelegenheid van zijn pensionering. Hij is benoemd voor zijn totale werk in de gezondheidszorg. Burgemeester Stermerdink reikte in Kasteel Oud-Poelgeest in Oegstgeest de versierselen uit.

Na zijn opleidingen in Groningen en Maastricht kwam prof. dr. Bart van Hoek begin jaren negentig naar het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), waar hij een belangrijke rol speelde in het opzetten van het huidige levertransplantatieprogramma. De eerste jaren was hij de enige hepatoloog en vrijwel dagelijks, dag en nacht, hét aanspreekpunt voor patiënten en collega's. Hierdoor kon het levertransplantatieprogramma uitgroeien tot het huidige vitale en prestigieuze programma. Vorig jaar werd het dertigjarig jubileum van het levertransplantatieprogramma in het LUMC gevierd: lever nummer 750 werd toen getransplanteerd. Was de eenjaarsoverleving in 1990 nog 70%, nu is dit bijna 90%.

In 2009 werd prof. dr. Van Hoek benoemd als hoogleraar Maag-, Darm-, Leverziekten, in het bijzonder Hepatologie, aan de Universiteit Leiden. In zijn rol als onderzoeker heeft hij talrijke artikelen over onder andere auto-immuunleverziekten, leverfalen en levertransplantaties gepubliceerd in (inter-) nationale wetenschappelijke tijdschriften en (studie-)boeken. Daarnaast heeft hij vele publieke optredens verzorgd, waaronder wetenschappelijke workshops, lezingen en (poster-)presentaties in binnen- en buitenland; hij trad op als expert bij paneldiscussies en gaf

interviews. Prof. dr. Van Hoek werkte met andere onderzoekers samen in diverse lokale, nationale en internationale onderzoekssamenwerkingsverbanden. Hij was een voorbeeld voor jonge onderzoekers die niet zelden bij hem konden promoveren met een prachtig proefschrift. Zelf promoveerde hij in 1989 aan de Universiteit van Groningen. Na twee internationale fellowships in de Verenigde Staten keerde hij terug naar Nederland en specialiseerde hij zich in maag-, darm- en leverziekten.

Sinds 1988 heeft prof. dr. Van Hoek verschillende subsidies ontvangen voor het uitvoeren van diverse onderzoeksprojecten. Zo werd met een subsidie van ZonMw een database ontwikkeld door het AMC, samen met het LUMC, ErasmusMC en UMCG en in nauw verband met de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging en de farmaceutische industrie, om de kennis over de behandeling van chronische hepatitis te vergroten. De informatie in de database stelt artsen beter in staat om de behandelstrategie voor patiënten te bepalen.

Op 22 juni 2023 werd de DHOPE-DCD trial uitgeroepen tot winnaar van de Wetenschaps- en Innovatieprijs 2023 van de Federatie Medisch Specialisten. De studie werd door de jury als terechte winnaar aangemerkt vanwege de klinische relevantie, het vernieuwende aspect en de grote impact voor de patiënt. Prof. dr. Van Hoek was een van de onderzoekers. Naast medicus, wetenschapper en manager was prof. dr. Van Hoek vele jaren betrokken bij het onderwijs. Hij was twintig jaar opleider van verpleegkundig specialisten en physician assistants levertransplantatie in het LUMC. Ook was hij waarnemend opleider maag-, darm-, leverziekten in het LUMC. Hij gaf theoretisch én praktisch onderwijs aan undergraduate en graduate studenten



Bron: Voorschotense krant, 25 januari 2024

en verzorgde tevens postgraduate onderwijs. Daarnaast was hij betrokken bij patiënteducatie via de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging.

In 2022 ontving prof. dr. Van Hoek de Gouden Klim als blijk van waardering voor zijn bovenmatige inspanning om bewustwording omtrent donatie en transplantatie te bevorderen. Deze onderscheiding is een initiatief van de Stichting Nationaal Donor Monument. Tot zijn afscheid in april 2023 verrichtte prof. dr. Van Hoek klinische werkzaamheden, inclusief endoscopie en supervisie van de polikliniek en de afdeling en fungeerde hij als vraagbaak voor zijn directe (jonge) collega's. Bovendien wisten collega's uit heel Nederland hem te vinden om moeilijke casuïstiek te bespreken.

Naast zijn klinische en wetenschappelijke werkzaamheden was prof. dr. Van Hoek bovendien actief als lid en voorzitter van diverse gremia op het gebied van levertransplantatie, zoals van het Landelijk Overleg Levertransplantatie, patiëntenverenigingen en als Nederlandse vertegenwoordiger in de European Liver and Intestinal Advisory Committee van Eurotransplant.

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.

Tacrolimus Versus Mycophenolate for Autoimmune Hepatitis Patients With Incomplete Response on First Line Therapy (TAILOR)

Patiënten met AIH en incomplete biochemische respons op eerstelijns therapie?

De TAILOR studie is een multicenter, open-label, gerandomiseerde, fase IIIB studie naar de effectiviteit van mycophenolaat mofetil (MMF) en tacrolimus (TAC) als tweedelijns therapie voor patiënten met autoimmuun hepatitis (AIH) en incomplete biochemische respons op eerstelijns behandeling. Patiënten komen in aanmerking voor deelname wanneer zij (1) een probable of definite AIH hebben (volgens simplified of original revised criteria), (2) minimaal zes maanden behandeld zijn met combinatietherapie van corticosteroiden en azathioprine/6-MP/6-TG, waarbij (3) het ALT minimaal 2 maanden 1.5-10xULN is. Patiënten mogen niet meedoen wanneer er sprake is van een van de volgende exclusiecriteria:

- Aanwezigheid gedecompenseerde leverziekte
- Aanwijzingen voor andere leverziekten (inclusief variant syndromen)
- LTx in verleden of actief op wachtlijst
- Geen therapietrouw
- Actieve systemische infecties
- eGFR <60ml/min
- Eerder MMF of tacrolimus gebruik
- Zwangerschap (swens)
- Maligniteit in de voorgeschiedenis

De studie bestaat uit 7 studievisites gedurende de studieperiode van 1 jaar. De studievisites kunnen grotendeels gecombineerd worden met de standaard zorg. Na screening worden patiënten gerandomiseerd tussen MMF en TAC. Thiopurines worden gestaakt en corticosteroiden worden doorgebruikt. Indien complete biochemische respons wordt bereikt zullen deze worden afgebouwd.

Momenteel worden patiënten gerekruteerd in: LUMC, UMC Utrecht, MUMC+, Reinier de Graaf Gasthuis en Jeroen Bosch Ziekenhuis

NCT nummer: NCT05221411

Behandelt u een patiënt die mogelijk in aanmerking komt voor deelname of bent u geïnteresseerd in de studie?

Neem dan contact op met: Anna Stoelinga
a.e.c.stoelinga@lumc.nl / TAILOR@lumc.nl

NCT nummer: NCT05221411

EudraCT nummer: 2020-005949-16

POSITANO

In het Radboudumc loopt momenteel de POSITANO studie, deze studie wordt gesponsord door Camarus, een Zweedse farmaceut. De POSITANO is een randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter fase 2/3 studie naar de effectiviteit en veiligheid van CAM2029 bij patiënten met symptomatische polycysteuze leverziekte (in het kader van ADPLD of ADPKD). CAM2029 is een injectoren, waarmee subcutaan een depot van octreotide wordt aangebracht. Voor deze studie zijn we op zoek naar patiënten met een leverbolume van >1800 mL/m en klachten van

een vergrote lever. De studie duurt 53 weken, waarna patiënten kunnen doorstromen in een 24 weken durende open label extensie. Binnen deze studie is een 1/3 placebo-kans gedurende de dubbelblinde behandelingsperiode.

Indien u meer informatie wilt of een mogelijk geschikte patiënt heeft, kunt u contact opnemen per mail:

researchunit.mdl@radboudumc.nl of telefonisch:

024-3619190.

NCT05281328

Synbiotica en microbiomcapsules voor MASH: de SYNCH-trial (NCT05821010)

In de pathofysiologie van metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) spelen het darmmicrobioom en de intestinale barrièrefunctie een grote rol. In een recente pilotstudie observeerden we een afname van steatohepatitis na fecale microbiota transplantatie (FMT) via neussonde. Daarom onderzoeken we in onze nieuwe SYNCH-trial of MASH behandeld kan worden met nieuwe FMT-capsules (voordelen: patiëntvriendelijker, veiliger en continue doseringen i.p.v. in bolus) i.c.m. specifieke pre- en probiotica.

De SYNCH-studie is een single-center gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase 2-trial en is reeds 9 maanden van start. Iedere deelnemer krijgt drie typen probiotica (Anaerobutyricum soehngeni, gepasteuriseerde Akkermansia muciniphila, en Bifidobacterium animalis, subsp. lactis) en prebiotica (fructo-oligosacchariden). Daarnaast worden deelnemers gerandomiseerd tussen FMT-capsules van vegetarische donoren of placebo-capsules.

De studie duurt 24 weken waarin deelnemers vijf keer het Amsterdam UMC, locatie AMC, bezoeken. Aan begin en eind krijgen deelnemers een biopsie en MRI van de lever, FibroScan, bloedafnames en vragenlijsten. Een klinisch leverbiopsie van < 32 weken oud kan ook als ingangsbioopsie dienen en ook zonder MRI is deelname mogelijk.

Voornaamste inclusiecriteria

Geïnteresseerde patiënten met actieve MASH en een fibrosegraad 0 tot 3. Wanneer u als behandelend MDL-arts/hepatoloog hierop verdenking heeft, kunnen wij nader screenen d.m.v. FibroScan en eventueel leverbiopsie.

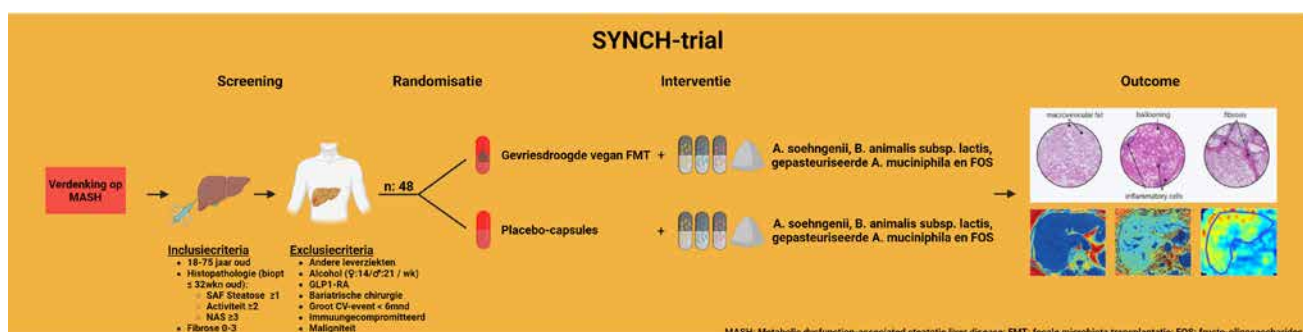
- 18-75 jaar
- Biopsie-bewezen MASH; biopsie <32 weken voor screening verricht met: SAF-steatosescore ≥ 1 , activiteit ≥ 2 , fibrose <4. Biopsies worden in tandem gescoord.

Voornaamste exclusiecriteria

- Andere leverziekten, levercirrose, of levertransplantatie
- Meer dan 14 (♀) of 21 (♂) eenheden alcohol per week
- Behandeling met GLP1-receptor agonist
- Bariatrische chirurgie
- Andere contra-indicaties voor een leverbiopsie of trialdeelname.

Contact

Wij zijn per direct op zoek naar nieuwe deelnemers voor de SYNCH-trial. Kent u geschikte kandidaten, neemt u dan alstublieft contact met ons op. Email: q.j.augustijn@amsterdamumc.nl, Telefoon: 020-5661267. Onderzoekers: Drs. Quinten Augustijn, arts-onderzoeker en Dr. Onno Holleboom, internist-endocrinoloog en vasculaire geneeskunde, associate professor.



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!

Prolonged hypothermic machine perfusion enables day-time liver transplantation - an IDEAL stage 2 prospective clinical trial

EclinicalMedicine. 2024;68:102411. Doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102411. PMID 38235423

Isabel M.A. Brüggewirth, Veerle A. Lantinga, Bianca Lascaris, Adam M. Thorne, Mark Meerdink, Ruben H. de Kleine, Hans Blokzij, Aad P. van den Berg, Koen M.E.M. Reyntjens, Ton Lisman, Robert J. Porte, Vincent E. de Meijer, DHOPE-PRO Trial Investigators.

Een levertransplantatie gebeurt altijd onder tijdsdruk om de koude ischemietijd van de donorlever zoveel mogelijk te beperken. Met deze klinische trial laten we voor het eerst zien dat DHOPE (duale hypotherme geoxygeneerde machineperfusie) een veilige en eenvoudig toepasbare methode is om de bewaartijd van donorlever te verlengen om zo nachtelijke levertransplantaties te voorkomen. Er werden 24 patiënten geïncubeerd, waarbij de mediane bewaartijd voor de verlengde DHOPE-groep 14.5 uur (IQR 13.9-15.5) bedroeg. In elke groep waren er 3 patiënten met een 'serious adverse event'. Met een minimale follow-up van 1 jaar na transplantatie is de overleving 100% in beide groepen.

Fetuin B in white adipose tissue induces inflammation and is associated with peripheral insulin resistance in mice and humans

Obesity (Silver Spring) 2023 Dec 19. doi: 10.1002/oby.23961
Kenneth Pasmans, Gijs H Goossens, Evi Groenhuijzen, Esther J Kemper, Dorien Reijnders, Jasper Most, Ellen E Blaak, Matthew J Watt, Ruth C R Meex

Hepatokines zijn eiwitten die worden uitgescheiden door de lever en die de stofwisseling in andere organen kunnen beïnvloeden. Fetuin B is een hepatokine dat verhoogd is bij leververvetting en bijdraagt aan verstoringen in de suikerstofwisseling. Hoe dit komt is niet duidelijk. Dit onderzoek toont aan dat Fetuin B na afgifte door de lever wordt opgenomen in het vetweefsel, en de hoeveelheid Fetuin B in het vetweefsel bleek sterk gecorreleerd met de mate van insuline resistentie in de spier. Fetuin B verhoogt ook verschillende ontstekingsfactoren in vetcellen. Dit draagt mogelijk bij tot het ontstaan van insuline resistentie in de spier.

Manuscripts accepted LETIS, Erasmus MC: Deciphering potential implications of dietary microplastics for human health.

Nat. Rev. Gastroenterol.Hepatol. 2023 Jun;20(6):340-341.
van der Laan LJW, Bosker T, Peijnenburg WJGM.

Recently the World Health Organization published a report on the potential implications of nanoplastic and microplastic particles (NMPs) for human health. There is growing public concern about NMPs in marine and freshwater ecosystems and as contaminants of food and drinks. Such concerns include the effects of the plastic polymers or monomers themselves, the additives used for plastic manufacturing and adsorbed chemical contaminants, and the potential risks of NMP biofilms as vectors of infectious disease transmission. It is clear that humans are being exposed to NMP. Presently, no convincing evidence of adverse health effects are found, but further research is eminent.

Protocol for inducing branching morphogenesis in human cholangiocyte and cholangiocarcinoma organoids.

STAR Protoc. 2023 Jul 9;4(3):102431.

Kimberley Ober, Floris J M Roos, Gilles S van Tienderen, Kübra Köten, Annelot Klaassen, Wunan Mi, Luc J W van der Laan, Monique M A Verstegen.

Bile ducts are essential for bile transport and consist of complex branching tubular networks. Human patient-derived cholangiocyte develops a cystic rather than branching duct morphology. Here, we present a protocol to establish branching morphogenesis in cholangiocyte and cholangiocarcinoma organoids. We describe steps for the initiation, maintenance, and expansion of intrahepatic cholangiocyte organoids branching morphology. This protocol enables the study of organ-specific and mesenchymal-independent branching morphogenesis and provides an improved model to study biliary function and diseases. For complete details on the use and execution of this protocol, please refer to Roos et al. (2022).1.

Emerging organoid-immune co-culture models for cancer research: from oncoimmunology to personalized immunotherapies.

J. Immunother. Cancer. 2023 May;11(5):e006290.

Magré L, Versteegen MMA, Buschow S, van der Laan LJW, Peppelenbosch M, Desai J.

In this review, we present an overview of the development of patient-specific tumor organoid-immune co-culture models to study the tumor-specific immune interactions and their possible therapeutic infringement. We also discuss applications of these models which advance personalized therapy efficacy and understanding the tumor microenvironment such as: (1) Screening for efficacy of immune checkpoint inhibition and CAR therapy screening in a personalized manner. (2) Generation of tumor reactive lymphocytes for adoptive cell transfer therapies. (3) Studying tumor-immune interactions to detect cell-specific roles in tumor progression and remission. Overall, these onco-immune co-cultures might hold a promising future toward developing patient-specific therapeutic approaches as well as increase our understanding of tumor-immune interactions.

Bacteremia After Liver Transplantation Is a Risk Factor for Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis.

Intestinal Transplantation. 2023 Aug 1;107(8):1764-1775.

Mammadov RA, Selten JW, Roest HP, Verhoeven CJ, Maroni L, Bril SI, Tolenaars D, Gadjradj PS, van de Graaf SFJ, Oude Elferink RPJ, Kwekkeboom J, Metselaar HJ, Peppelenbosch MP, Beuers U, IJzermans JNM, van der Laan LJW.

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic progressive pathological process, related to inflammatory bowel disease and subsequent bacterial translocation. Liver transplantation (LT) is the only curative therapy, but outcomes are compromised by recurrence of PSC (rPSC). The aim of the study was to investigate a potential link between intestinal bacteremia, fucosyltransferase-2 (FUT2), and rPSC after LT. In this article, we showed that bacterial translocation is associated with rPSC after LT and related to the FUT2 non-secretor status.

Criteria for preclinical models of cholangiocarcinoma: scientific and medical relevance. Nat. Rev.

Gastroenterol. Hepatol. 2023 Jul;20(7):462-480.

Calvisi DF, Boulter L, Vaquero J, Saborowski A, Fabris L, Rodrigues PM, Coulouarn C, Castro RE, Segatto O, Raggi C, van der Laan LJW, Carpino G, Goepfert B, Roessler S, Kendall TJ, Evert M, Gonzalez-Sanchez E, Valle JW, Vogel A, Bridgewater J, Borad MJ, Gores GJ, Roberts LR, Marin JGG, Andersen JB, Alvaro D, Forner A, Banales JM, Cardinale V, Macias RIR, Vicent S, Chen X, Braconi C, Versteegen MMA, Fouassier L; CCA Model Consortium.

In this Consensus Statement, a task force of 45 experts in cholangiocarcinoma (CCA) molecular and cellular biology and

clinicians, including pathologists, from ten countries provides recommendations on the minimal criteria for preclinical models to provide a uniform approach. These recommendations are based on two rounds of questionnaires completed by 35 (first round) and 45 (second round) experts to reach a consensus with 13 statements. An agreement was defined when at least 90% of the participants voting anonymously agreed with a statement. The ultimate goal was to transfer basic laboratory research to the clinics through increased disease understanding and to develop clinical biomarkers and innovative therapies for patients with CCA.

Modelling metastatic colonization of cholangiocarcinoma organoids in decellularized lung and lymph nodes.

Front. Oncol. 2023 Jan 18;12:1101901.

van Tienderen GS, van Beek MEA, Schurink IJ, Rosmark O, Roest HP, Tieleman J, Demmers J, Muntz I, Conboy J, Westergren-Thorsson G, Koenderink G, van der Laan LJ, Versteegen MMA.

The metastasis of cholangiocarcinoma (CCA) cancer cells to distant organs, commonly lung and lymph nodes, drastically reduces overall survival. However, mechanistic insight how CCA invades these metastatic sites is still lacking. We designed an in vitro model in which interactions between epithelial tumor cells and their surrounding extracellular matrix (ECM) can be studied in a metastatic setting. In conclusion, CCA metastatic outgrowth is dictated both by the tumor itself as well as by the ECM of the target organ. Convergence of CCAOs with the ECM of its metastatic organs provide a new platform for mechanistic study of cancer metastasis.

Modeling bile duct ischemia and reoxygenation injury in human cholangiocyte organoids for screening of novel cholangio-protective agents.

EBioMedicine. 2023 Feb;88:104431.

Shi S, Roest HP, van den Bosch TPP, Bijvelds MJC, Boehnert MU, de Jonge J, Dekker SO, de Vries AAF, de Jonge HR, Versteegen MMA & van der Laan LJW.

Ischemia of the bile duct is a common feature in liver disease and transplantation, which represents a major cause of morbidity and mortality, especially after liver transplantation. Detailed knowledge of its pathogenesis remains incomplete due to the lack of appropriate in vitro models. Here we describe our findings and demonstrate that intrahepatic cholangiocyte organoids recapitulate ischemic cholangiopathy in vitro and enable drug assessment studies for the discovery of new therapeutics for ischemic cholangiopathies. →

Tumor decellularization reveals proteomic and mechanical characteristics of the extracellular matrix of primary liver cancer.

Biomater Adv. 2023 Mar;146:213289.

van Tienderen GS, Conboy J, Muntz I, Willemse J, Tieleman J, Monfils K, Schurink IJ, Demmers JAA, Doukas M, Koenderink GH, van der Laan LJW, Verstege MMA.

Tumor initiation and progression are critically dependent on interaction of cancer cells with their cellular and extracellular microenvironment. Alterations in the composition, integrity, and mechanical properties of the extracellular matrix (ECM) dictate tumor processes including cell proliferation, migration, and invasion. Also in primary liver cancer the dysregulation of the extracellular environment by liver fibrosis and tumor desmoplasia is pertinent. We used an integrative molecular and mechanical approach to characterize the ECM of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma tumors and identified a myriad of proteins in both tumor and adjacent liver tissue, uncovering distinct malignancy-related ECM signatures. The differences in ECM protein composition resulted in divergent mechanical properties on a macro- and micro-scale that are tumor-type specific. Furthermore, the decellularized tumor ECM was employed to create a tumor-specific hydrogel that supports patient-derived tumor

organoids, which provides a new avenue for personalized medicine applications.

The extracellular matrix as hallmark of cancer and metastasis: From biomechanics to therapeutic targets.

Sci Transl Med, Jan 2024

Jelle J. F. Sleeboom, Gilles S. van Tienderen, Katja Schenke-Layland, Luc J. W. van der Laan, Antoine A. Khalil, Monique M. A. Verstege.

The extracellular matrix (ECM) is essential for cell support during homeostasis and plays a critical role in cancer. Although research often concentrates on the tumor's cellular aspect, attention is growing for the importance of the cancer-associated ECM. Biochemical and physical ECM signals affect tumor formation, invasion, metastasis, and therapy resistance. Examining the tumor microenvironment uncovers intricate ECM dysregulation and interactions with cancer and stromal cells. Anticancer therapies targeting ECM sensors and remodelers, including integrins and matrix metalloproteinases, and ECM-remodeling cells, have seen limited success. This review explores the ECM's role in cancer and discusses potential therapeutic strategies for cell-ECM interactions.

nvh

NVH Reisbeursverslag

Reisbeurs voor The Liver Meeting van de American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) in Boston

Arts-promovendi Maria van Hooff en Lesley Patmore bezochten The Liver Meeting van de American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) in Boston in november 2023 via de NVH congresbeurs. Dit jaarlijkse congres biedt gedurende vijf dagen inzicht in de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van leverziekten. Maria en Lesley presenteerden de resultaten die ze eerder dat najaar hadden getoond tijdens de Digestive Disease Days in Veldhoven.

Maria: 'Op vrijdag presenteerde ik de resultaten over het off-label voorschrijven van fibraten als tweedelijns therapie bij patiënten met Primaire Biliaire Cholangitis (PBC). De resultaten, uit de Dutch PBC Cohort Study, lieten een biochemische verbetering van het al-

kalisch fosfatase en bilirubine zien gedurende het eerste jaar. Bij ongeveer een derde van de patiënten waren deze markers genormaliseerd na twaalf maanden behandeling. Echter, dit real-world cohort toonde een hoog stoppercentage (21.1%) binnen het eerste jaar, met bijwerkingen als meest gerapporteerde reden. Dit laat zien dat er nog ruimte en noodzaak is om fibraat-behandeling te optimaliseren. Het congres bood ook de gelegenheid om ervaringen en gedachten hierover uit te wisselen met internationale collega's en de late-breaking abstracts presentaties bij te wonen, waar de uitkomsten van fase 2 en 3 studies voor PSC en PBC werden besproken.'

Lesley presenteerde op maandag resultaten van haar studie. Lesley: 'Het risico op leverkanker bij patiënten met hepatitis B uit sub-Sahara Afrika, nu woonachtig in Europa, blijkt lager te zijn dan algemeen gedacht. Vooral bij patiënten met weinig tot geen fibrose en lage PAGE-B-scores, een risicoscore voor lever-



Maria van Hooff en
Lesley Patmore en
mede promovendi in
Boston

kanker op basis van leeftijd, geslacht en trombocytentellingen. Door gebruik van deze risico score zouden we de helft minder patiënten uit sub-Sahara Afrika kunnen screenen.'

Vanuit het Erasmus MC gingen in totaal zes arts-promovendi van de MDL naar het congres. Naast de wetenschappelijke bijdragen verkenden we Boston, genietend van de geschie-

denis, haven, foodmarket (*lobster roll!*) en restaurants. We bezochten Harvard gehuld in herfstkleuren en vonden op een regenachtige dag nog tijd om een bezoek te brengen aan het museum of fine arts. Dank gaat uit naar de NVH, die ons middels een reisbeurs in staat stelde hun resultaten in deze prachtige stad te presenteren!

proefschriften

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT A. FURUMAYA

'Benign liver tumours and cysts: uncovering hidden burdens and risks'

Promotiedatum: 3 november 2023

Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Prof. dr. M.G. Besselink

Prof. dr. O.M. van Delden

Copromotores:

Prof. dr. J. Verheij

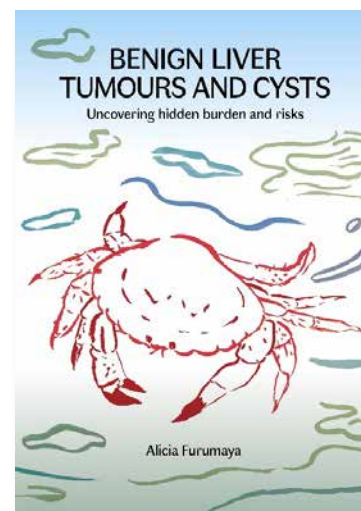
Dr. J.I. Erdmann

Dit proefschrift richt zich op benigne levertumoren en cysten (BLTC) met een focus op de ervaren ziektelast bij patiënten en de risico's van BLTC.

Het proefschrift toont aan dat chirurgische behandeling van BLTC in geselecteerde patiënten leidt tot een verbeterd cognitief en emotioneel functioneren, minder pijn, minder slapeloosheid, minder verlies van eetlust, minder gewichtstoename en minder klachten van een opgeblazen gevoel. Uit literatuuronderzoek bleek dat transarteriële lipiodolisatie/embolisatie veilig en effectief is bij leverhemangiomen, en percutane aspiratie en sclerotherapie bij simpele levercysten.

In het onderzoek naar de klachten en kwaliteit van leven van patiënten met BLTC worden tot op heden nauwelijks gestandaardiseerde, patiëntgerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) gebruikt. Derhalve werd een PROMs set geselecteerd die relevante uitkomsten meet. In de prospectieve BELIVER-studie, waarin de PROMs set de primaire uitkomstmaat is, wordt het natuurlijk beloop en worden de behandeluitkomsten van BLTC onderzocht.

Next generation sequencing blijkt aanvullende waarde te hebben voor het identificeren van B-catenine mutaties (en daarmee het voorspellen van maligne ontaarding) in leveradenomen (HCA). De rol van beeldvorming door magnetische resonantie (MRI) met Gd-EOB-DTPA contrast wordt nog onderzocht. Dit proefschrift bevestigt dat de opname van Gd-EOB-DTPA door HCA gemedieerd wordt door de OATP1B3 transporter. Er worden beeldvormingskenmerken beschre-

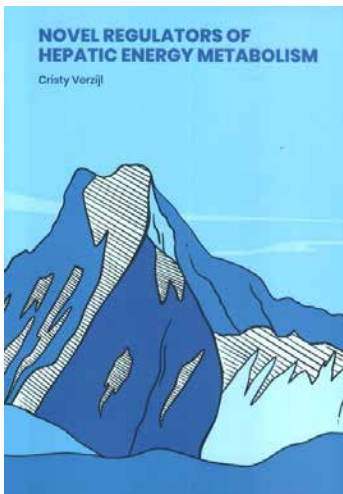


ven om HCA te onderscheiden van andere leverlaesies die Gd-EOB-DTPA opnemen.

Tot slot blijkt op basis van beeldvorming er een aanzienlijk risico op misdiagnose van mucineuze cisteuze neoplasieën. Mede daarom wordt afgeraden een majeure leverresectie te verrichten voor deze indicatie. Bij patiënten met HCA blijkt er behoefte tot meer patiëntbetrokkenheid en informatievoorziening. →

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT R.C. VERZIJL

'Novel regulators of hepatic energy metabolism'



Promotiedatum: 8 november 2023
Academisch gebouw, Rijksuniversiteit
Groningen

Promotores:
Prof. dr. J.W. Jonker
Prof. dr. J.A. Kuivenhoven

Het metabool syndroom is een snel toenemende wereldwijde epidemie met een prevalentie van 20 tot 25% in de volwassen bevolking. Het metabool syndroom wordt gedefinieerd door een clustering van obesitas, insuline-resistentie, hypertensie, hoge plasma

lipiden en lage high-density lipoprotein (HDL) cholesterolniveaus. De constellatie van deze metabole afwijkingen verhoogt sterk het risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten, wat wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak blijft. De hepatische manifestatie van het metabool syndroom is niet-alcoholische leververvetting (NAFLD), een chronische leveraandoening die wordt gekenmerkt door een spectrum van ziektestadia variërend van eenvoudige steatose en niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) tot cirrose en hepatocellulair carcinoom. NAFLD is wereldwijd de meest voorkomende chronische leveraandoening en verhoogt sterk het risico op hart- en vaatziekten, met name coronaire hartziekte. Ondanks grote vooruitgang in het begrijpen van de pathofysiologie van NAFLD, zijn er momenteel geen door de Food and Drug Administration (FDA) of European Medicines Agency (EMA) goedgekeurde geneesmiddelen voor de behandeling van NAFLD.

Momenteel worden veel medicijnen ontwikkeld voor de behandeling van

NAFLD. Een veelbelovende groep van geneesmiddelen is gebaseerd op verschillende leden van de fibroblast-groefactor (FGF)-familie. In preklinische studies hebben deze groeifactoren sterke metabole effecten, waaronder verbetering van hepatische steatose. De moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de anti-steatotische effecten van de verschillende FGF-leden zijn echter nog grotendeels onbekend. In ons onderzoek naar de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de anti-steatotische effecten van FGF1, hebben we recent een aantal interessante kandidaten geïdentificeerd. Dit proefschrift onderzoekt de rol van deze FGF-targets in het vetmetabolisme in de lever en hun potentie bij de behandeling van NAFLD. Met behulp van verschillende experimentele benaderingen, waaronder muismodellen en in vitro systemen, hebben we de biologische functie en moleculaire mechanismen van deze regulatoren en hun betrokkenheid bij het energiemetabolisme in de lever en de ontwikkeling van NAFLD bestudeerd.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT S. YE

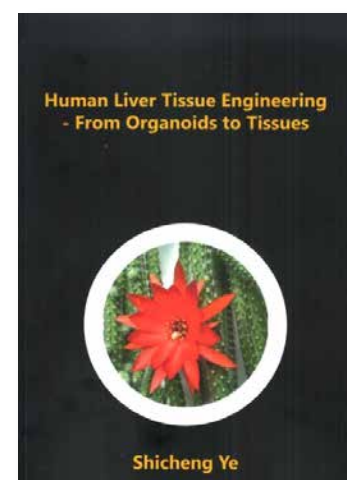
'Human Liver Tissue Engineering – From Organoids to Tissues'

Promotiedatum: 14 november 2023
Academiegebouw, Universiteit Utrecht
Prof. dr. ir. J. Malda
Dr. B. Spee
Copromotor:
Dr. K. Schneeberger

End-stage liver diseases cause more than two million deaths yearly worldwide. Currently, the only effective treatment for end-stage liver diseases is liver transplantation. While less than 10% of patients obtain a suitable donor liver for transplantation, many patients

are dying on the waiting list. Therefore, there is an urgent need to find alternatives for donor livers for transplantation.

In the PhD dissertation "Human Liver Tissue Engineering- From Organoids to Tissues", Shicheng Ye et al. describe his achievements towards creating mini liver tissues that can be explored for transplantation purposes in the future. Part I of the thesis focuses on developing animal-free and well-defined hydrogels for liver organoids, a source for



major liver cell types. These hydrogels are promising to expand and differentiate the liver organoids into functional

liver cells. In Part II, Shicheng established two bioreactor-based methods for large-scale and rapid production of liver organoids. These two methods bridge the gap between tedious static organoid culture in hydrogel droplets and the need for a large number of or-

ganoids for liver tissue engineering. In Part III, Shicheng developed a strategy to create mini liver tissues with multiple different liver cell types in well-defined hydrogels and under dynamic fluidic stimuli.

To conclude, the achievements made in this thesis can be applied as advanced in vitro models for fundamental studies, including liver development and disease modelling and are a foundation for translational research and possible clinical applications in the future.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT V. LEHMANN

‘The Modern Day Heracles - Patient-derived Liver Organoids to Model Rare Pediatric Liver Diseases’

Promotiedatum: 30 november 2023

Universiteit Utrecht

Promotores:

Prof. dr. M.A. Tryfonidou

Assoc. prof. dr. B. Spee

Copromotor:

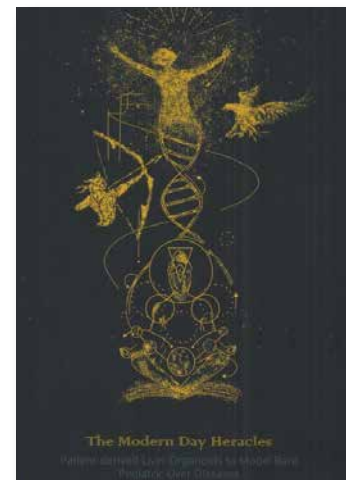
Assoc. prof. dr. S.A. Fuchs

De lever is verantwoordelijk voor veel essentiële functies in het lichaam, zoals het neutraliseren van giftige stoffen en de omzetting van voedingsstoffen naar kleinere bruikbare fragmenten. Als de balans van deze zogenoemde stofwisselingsfuncties ontregeld is, door bijvoorbeeld een onderliggende genetische fout, kunnen bijproducten van deze reacties zich ophopen tot giftige hoeveelheden. Deze stofwisselingsziekten komen vooral voor bij kinderen. Helaas is het, door de grote verschillen tussen stofwisselingsziekten, vaak moeilijk om te weten wat er precies mis is en hoe men patiënten kan helpen. Er is meer kennis nodig om de oorzaak van de ziekte en mogelijke therapieën voor elke patiënt te kunnen achterhalen.

Een aantal jaar geleden werd een nieuwe methode gepresenteerd om patiënt-eigen levercellen voor lange tijd

op het lab te groeien en zo individuele aandoeningen te kunnen bestuderen; zogenoemde leverorganoïden. In dit proefschrift is onderzocht in hoeverre deze leverorganoïden leverfuncties en ziektepatronen weerspiegelen. We laten zien dat leverorganoïden geschikt zijn om genetische ziektes zoals de koperstapelingsziekte van Wilson, de aminozuur stofwisselingsziekte methylmalonylacidurie (MMA) en taaislijmziekte te bestuderen. Ook hebben wij gekeken naar de toepassing van leverorganoïden voor het modelleren van de prenatale ziekte galgangatresie. Zo tonen wij aan dat organoïden van galgangatresie patiënten onder normale omstandigheden kleine verschillen in gedrag uiten vergeleken met organoïden van gezonde donoren. De nabootsing van een virale infectie verhoogd de verschillen zelfs.

Terwijl we laten zien dat leverorganoïden van patiënten geschikt zijn om een aantal ziektes te bestuderen, tonen wij ook aan dat dit voor een aantal ziektes nog niet mogelijk is. Één mogelijke reden is dat de omgeving waarin leverorganoïden worden gegroeid niet voldoende lijkt op de omgeving die de cellen in de menselijke lever ervaren.



Daarom hebben wij tenslotte een nieuwe methode ontwikkeld om leverorganoïden te groeien. We laten zien dat organoïden in dit systeem essentiële leverfuncties beter uiten. Daarnaast kan de galzoutziekte Progressieve Familiaire Intrahepatische Cholestase (PFIC) op deze wijze beter bestudeerd worden. Leverorganoïden zijn een geschikt model om een geselecteerde groep zeldzame genetische ziektes te bestuderen. Door optimalisatie van hoe leverorganoïden worden gegroeid kan deze groep worden uitgebreid om zo meer kinderen met stofwisselingsziekten te helpen.

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.



NVGE research prijs

De NVGE researchprijs is een competitieve prijs die talentvolle onderzoekers een persoonsgeboden financiering biedt. De NVGE research prijs richt zich op de toekomstige groep van Nederlandse top Maag-, Darm- en Lever (MDL) onderzoekers. De prijs maakt het mogelijk om onderzoek naar eigen keuze te doen. Door dit onderzoek wordt verwacht dat vernieuwend MDL onderzoek een impuls krijgt en dat de internationale positie van Nederlands MDL onderzoek verstevigd wordt.

Wie komt in aanmerking

De aanvrager dient minimaal 3 jaar lid te zijn van de NVGE op het moment van de deadline van de aanvraag.

Aanvragen kunnen worden ingediend door gepromoveerde kandidaten die in een Nederlandse onderzoeksinstituting werkzaam zijn. Er kan maximaal 2 keer een aanvraag worden ingediend.

De prijs kan worden aangevraagd als u minimaal 2 jaar MDL-gerelateerd onderzoek heeft verricht op post-doc niveau.

U bent minimaal 2 tot maximaal 8 jaar geleden gepromoveerd (tijd van promotie tot deadline indiening). Extensie van 6 maanden per kind (voor maximaal 2 kinderen) wordt verleend voor biologische kinderen en niet-biologische kinderen voor zowel de moeder als de vader, waarbij de kinderen onderdeel moeten zijn van het huishouden. De aanvraag wordt gedaan door een individuele onderzoeker.

Wat aanvragen

Het maximale bedrag is € 240.000,-, dit wordt in twee termijnen uitgekeerd. Na het eerste jaar zal een voortgangsrapportage moeten worden ingediend. Als de studie volgens schema verloopt, kan de tweede termijn worden overgemaakt.

Er is éénmaal per drie jaar een aanvraagronde.

Wanneer aanvragen

De deadline voor de aanvraag is 15 mei 2024 (17.00 uur).

Aanvragen die na de deadline zijn ingediend worden niet meegenomen in de procedure.

Beoordeling

Alle aanvragen worden beoordeeld door minimaal 3 beoordelaars, die afhankelijk van het voorstel uit Nederland dan wel uit het buitenland afkomstig zijn. Er kan een voorselectie plaatsvinden door het bestuur van de NVGE, indien er meer dan 10 aanvragen worden gedaan. Voorselectie gebeurt op basis van de CV van de onderzoeker (excellentie blijkend uit publicaties en andere wetenschappelijke verworvenheden zoals verkregen subsidies, nationaal en internationaal), de kwaliteit, innovatief karakter en wetenschappelijke impact van het onderzoek en de relevantie van het onderzoeksvoorstel voor de MDL wetenschap in Nederland.

Beoordelingscriteria

- De kwaliteit van de onderzoeker
- De kwaliteit, het innovatieve karakter en de wetenschappelijke impact van het onderzoeksvoorstel voor MDL Nederland.

De aanvraag dient in het Engels worden geschreven en bevat de volgende onderdelen:

- Project proposal (incl bijlagen 1,2,3)
- Budgettemplate (bijlage 4)

De bijlagen zijn te downloaden op www.nvge.nl.