

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

LEVER



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 48 NR.2

JUNI 2024



In de schijnwerpers:
Joost Drenth

NVH activiteiten **3** In memoriam **6** In de schijnwerpers **9** Historisch perspectief **10**
Casus **13** Farmacologie **17** De eerste keer **16** Van eigen bodem **18** Proefschriften **22**

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

● **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

● **5 NOVEMBER 2024**

Symposium: De rol van TIPS in de behandeling van portale hypertensie

VAN DE REDACTIE

De maand mei is van oudsher de maand van de verhuizingen. Weg uit de stinkende stad op weg naar de bloeiende en geurende natuur. In MDL Nederland is er ook reuring: Amsterdam heeft een nieuwe hoogleraar hepatologie, in Haarlem zijn er verschuivingen in ons secretariaat door de pensionering van Marie José van

Gijtenbeek. Alleen in politiek Den Haag blijft nog iedereen rustig op zijn stoel zitten in stille afwachting van wat (of wie) er gaat komen. Voor alsnog zou ik zeggen: gewoon doorgaan met ademen. En natuurlijk de LEVER lezen.

Bert Baak, Hoofdredacteur LEVER

COLOFON

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

Redactie:

Dr. L.C. Baak, hoofdredacteur
Dr. R.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: J.P.H. Drenth.

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.

Deze uitgave is mede mogelijk gemaakt door Gilead sciences en Ipsen Farmaceutica.



Dutch Liver Week 24 t/m 27 september 2024 in Rotterdam

Graag nodigen wij u uit voor deelname aan de Dutch Liver Week 2024 (DLW), opnieuw in samenwerking met de Vlaamse Universiteiten.

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

De echocursus vindt dit jaar plaats in het Erasmus MC.

De hierna volgende cursus Klinische Hepatologie vindt plaats van woensdag 25 t/m vrijdag 27 september, in **Engels Conference Center**, gevestigd in het Groothandelsgebouw, direct naast het station van Rotterdam. In deze cursus zullen van diverse hepatologische onderwerpen de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en behandeling worden belicht. Wanneer het programma gereed is, wordt deze aan alle deelnemers toegestuurd.

De cursus is bedoeld voor MDL-artsen, internist-infectiologen, chirurgen, kinderartsen en verpleegkundig specialisten al dan niet in opleiding. De cursus dient door de Nederlandse aios MDL **eenmaal verplicht** te worden gevolgd tijdens de oplei-

ding. De cursus wordt van harte aanbevolen aan de Vlaamse arts-specialist in opleiding als opleidingsonderdeel in het kader van de MaNaMa.

Er geldt een voorinschrijvingstarief tot 14 juli a.s.

Wij hopen vele collegae uit Nederland en Vlaanderen te mogen verwelkomen als deelnemers aan de cursus!

De organisatiecommissie:

Dr. Adriaan van der Meer, voorzitter DLW 2024

Dr. Marti Borkent, Dr. Suzanne van Meer, Dr. Helena Degroote,

Dr. Sarah Raevens



Digestive Disease Days 11 en 12 september 2024

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

Op de eerste congresdag, woensdag 11 september, vindt in de middag het NVH-symposium plaats over de nieuwe HCC richtlijn. Inschrijven is binnenkort mogelijk via de inschrijving-slink die aan u wordt toegezonden. We zien uit naar uw komst!





v.l.n.r. D.J. van Doorn, K. de Wit, L. Patmore, M.J. Coenraad

Terugblik DDD maart jl. in Veldhoven

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

De basale Young Hepatologist Award werd gewonnen door Koos de Wit ("Rifaximin stimulates nitrogen detoxification by PXR-independent mechanisms in human small intestinal organoids"). De klinische Young Hepatologist Award ging naar Lesley Patmore

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

Namens het NVH bestuur van harte gefeliciteerd!

Symposium NVH en radiologie

Het symposium van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH) stond tijdens de voorjaars DDD in het teken van de radiologische behandeling van portale hypertensie en complicaties hiervan. In een volle Brabant zaal werd het publiek aan de hand van drie uitstekende sprekers meegenomen in de klinische afwegingen en technische aspecten van o.a. de transjugulaire intraheptische portosystemische shunt (TIPS) plaatsing.

Als eerste spreker van het symposium gaf Dr. Rael Maan, hepatoloog in het Erasmus MC, een mooi overzichtsverhaal over de indicatiestelling voor TIPS, met daarbij ook aandacht voor aanwezige contra-indicaties. Een relevant verhaal omdat er in de praktijk toch te weinig aan TIPS plaatsing wordt gedacht. Vervolgens was het de beurt aan Dr. Reinoud Bokkers, interventieradioloog in het UMCG, die ons met al zijn enthousiasme meenam in de technische aspecten van de TIPS plaatsing. Als afsluiter was het de beurt aan Dr. Christiaan van der Leij, interventiera-

dioloog in het MUMC, die ons vertelde over de meer exotische radiologische benaderingen van de complicaties van portale hypertensie. Na een simpele uitleg over de verschillende afkortingen (o.a. BROTO, PTO, etc) werd aan de hand van indrukwekkende casuïstiek nog eens duidelijk wat interventieradiologen allemaal kunnen betekenen voor een selecte groep van onze patiënten met moeilijk te behandelen complicaties van portale hypertensie. Kortom, een groot succes dat naar meer duale symposia smaakt.

in memoriam

Prof. Dr. Ruud A.F. Krom (1941 - 2024)

Op 19 mei j.l. kregen wij het bericht van het plotseling overlijden van Prof. Dr. Ruud A. F. Krom in Rochester, M.N. in de Verenigde Staten. Alhoewel Ruud reeds 40 jaar geleden vertrok uit ons land is het belangrijk hem te memoreren. Hij was een van de pioniers op het gebied van levertransplantatie.

Ruud Krom werd in Utrecht en Leiden opgeleid tot chirurg. In 1972 was hij een van de oprichters van de Vereniging van Assistent-Geneskundigen in de Heelkunde (VAGH). Zijn belangstelling voor de levertransplantatie en speciaal voor de Achilleshiel van deze ingreep, de galwegen, kwam tot uiting in zijn proefschrift "De bilio-digestieve anastomose - een experimenteel onderzoek" dat hij in januari 1976 verdedigde aan de Universiteit van Leiden. Na zijn opleiding vertrok hij op eigen initiatief naar Denver in de Verenigde Staten om zich bij een van de pioniers in de levertransplantatie, Dr. Thomas E. Starzl, te bekwamen. Na het beëindigen van zijn *fellowship* in Denver in 1977 kreeg Krom, via bemiddeling van Gauke Kootstra, ook bij Starzl opgeleid in nier- en levertransplantatie, een stafplaats bij de afdeling Chirurgie in het Academisch Ziekenhuis Groningen. Daar groeide een vruchtbare samenwerking met de Groningse hepatoloog Chris Gips, die zich reeds had georiënteerd op het gebied van levertransplantatie bij Dr. Roger Williams in London. Na een gedegen voorbereiding onder leiding van Krom en Gips, gekenmerkt onder andere door een strakke protocollering van elke stap in de gehele procedure, werd in maart 1979 de eerste succesvolle orthotopie levertransplantatie in Groningen onder leiding van Krom verricht. Het levertransplantatieprogramma werd vanaf de start geken-



merkt door een nauwe multidisciplinaire samenwerking tussen chirurgen en hepatologen. Iets wat in die tijd nog allerminst vanzelfsprekend was, maar waarvan Ruud een groot voorstander was en waarvan hij het belang zijn hele leven is blijven uitdragen.

Na evaluatie van de eerste 10 levertransplantaties kon een overleving van 60% na een jaar worden gerapporteerd, hetgeen een verdubbeling

was van de gerapporteerde resultaten uit andere centra in de wereld. Deze unieke mijlpaal bleef niet onopgemerkt en Krom en Gips werden samen met de centra uit Denver, London/Cambridge en Hannover uitgenodigd door het NIH in Washington voor een consensus conferentie betreffende levertransplantatie. Mede op basis van de, voor die tijd, excellente resultaten van het Groningse team concludeerde het NIH-panel in 1983 dat levertransplantatie geen expe- →

rimentele behandeling meer was maar een goede behandelingsmodaliteit voor patiënten met een eindstadium leverziekte. Krom en Gips droegen daarmee bij aan een stimulans voor de ontwikkeling van deze activiteit, niet alleen in ons land maar ook in de rest van de wereld. Zijn succes bleef niet onopgemerkt en in 1984 werd Krom aangetrokken door de Mayo Clinic in Rochester, M.N., Verenigde Staten om daar een levertransplantatie programma op te zetten. Dat deed hij samen met de hepatoloog Dr. Russell Wiesner, volgens hetzelfde model zoals hij dat in Groningen had gedaan. Ook dit programma werd een succes en groeide uit tot een van de grootste en meest toonaangevende levertransplantatieprogramma's in de wereld. Samen met Wiesner was Krom van 1999 tot 2004 Editor van het wetenschappelijk tijdschrift 'Liver Transplantation'. Talloze Nederlandse

studenten en arts-onderzoekers hebben, mede dankzij Ruud Krom, de mogelijkheid gehad om onderzoek te doen in de Mayo Clinic, wat een waardevolle periode is geweest in hun wetenschappelijke ontwikkeling.

Voor zijn pioniersarbeid kreeg Krom in 1980 de prestigieuze Tilanus medaille toegekend door het Amsterdamse genootschap voor Natuur-, Genees- en Heelkunde en in 2004 werd hij door Koningin Beatrix benoemd tot Commandeur in de Orde van de Nederlandse Leeuw. In datzelfde jaar ontving hij ook de Distinguished Career Award van de Mayo Clinic. Sinds 2005 genoot hij samen met zijn vrouw Jeannette van zijn emeritaat, waarbij hij zich wat terugtrok in de anonimiteit, toelagde op het schilderen van portretten en genoot van wandelingen met hun honden.

Wij wensen zijn vrouw Jeannette, hun zoon RJ, en overige familieleden veel sterkte met de verwerking van dit plotselinge verlies. Wij zullen Ruud Krom altijd blijven herinneren als een pionier en een voorbeeld voor velen. Dankzij hem hebben duizenden patiënten met een leverziekte een langer en/of beter leven kunnen krijgen.

Namens (oud)collega's in de drie Nederlandse levertransplantatiecentra in Leiden (LUMC), Rotterdam (Erasmus MC) en Groningen (UMCG),

Ian Alwayn, Aad van den Berg, Maureen Guichelaar, Bart van Hoek, Harry Janssen, Gauke Kootstra, Vincent de Meijer, Robert Porte, Maarten Slooff

in memoriam

Professor Valeer J. Desmet

Emeritus Hoogleraar Pathologie, Katholieke Universiteit van Leuven
11 september 1931 - 9 maart 2024

- *Voormalig President van de International Association for the Study of the Liver (I.A.S.L.)*
- *Honorary President van de European Association for the Study of the Liver (E.A.S.L.)*
- *Founding Member van de International Liver Study Group (Gnomes)*
- *Dr. Honoris Causa Universiteiten van Kinshasa (Congo), Cagliari (Italië)*
- *Teacher, onderzoeker, vriend*

"Certamen eretavi, cursum consummavi." (Saulus van Tarsus) *Ik heb mijn strijd gestreden, ik heb mijn taak volbracht* stond er boven het overlijdensbericht van Professor Valeer

Desmet, wereldberoemd en de meest vooraanstaande leverpatholoog in het Nederlands- Vlaamse taalgebied. Het is een moment om even stil te staan bij enkele van zijn belangrijke bijdragen aan de geschiedenis van leverziekten waarover hij overigens zelf een prachtige terugblik schreef[1].

Chronische hepatitis was in de zestiger tot negentiger jaren van de vorige eeuw een belangrijk thema onder klinici en pathologen. Uit Leuven droegen wijlen de clinicus Professor Jan de Groote en de patholoog Valeer Desmet zeer veel bij aan die discussie. Hun globale platform werd de "Gnomes", de naam

van de International Liver Pathology Study group die zij mede hadden opgericht[2]. Ik leerde Valeer kennen via mijn mentoren, de patholoog Professor Peter J Scheuer en de clinica Professor Dame Sheila Sherlock in London, andere founding members.

Het was de tijd waarin we ons veel bezighielden met de vraag of we in een leverbiopt chronisch persisterende hepatitis (CPH, ontsteking binnen de limiting plate van het portale veld), of chronisch actieve hepatitis (CAH, ontsteking buiten de limiting plate 'piece meal necrosis') zagen en of dat zou kunnen voorspellen of patiënten



cirrhose zouden ontwikkelen. We hadden een zeer beperkt diagnostisch arsenaal aan bloedtesten, en moesten het veel vaker van de histopathologie en de zich ontwikkelende histochemie hebben. Een granuloom kon duiden op druggebruik of pleitte wat meer voor nonA, nonB-hepatitis. Active hepatitis kon in die tijd nog betekenen virale hepatitis, auto-immune hepatitis maar ook b.v. de ziekte van Wilson of alfa-1-antitrypsine deficiëntie. In mijn assistenten jaren begon de evaluatie van leverziekten al snel met een leverbiopsie, als chroniciteit eenmaal was vastgesteld (>6 mnd abnormale levertesten). Echografie startte, CT scanners werden toegevoegd aan de diagnostiek, de laatste destijds een test aan het einde van de rij als alle andere testen gefaald hadden....

In 1994 stelden de GNOMES in nauwe samenwerking met anderen een revisie voor van hun initiele Lancet bijdrage

van 1968 met nu een classificatie gebaseerd op staging (hoeveel fibrose) en gradering (ontstekingsactiviteit) en etiologie[3]. We hadden inmiddels serologische testen voor virussen en auto-immuunziekten! Valeer was een van de koplopers in deze discussies. Wat kon hij, gedreven als hij was, zich overigens opwinden als METAVIR en andere scorings systemen die waren ontwikkeld in een research setting voor grote groepen patiënten met virale hepatitis, simpelweg ook werden toegepast op individuele patiënten, voor ziekten zoals NASH en andere aandoeningen zonder enige validatie om niet te spreken van directe vertaling en vervanging door een nummer ontleend aan elastographie (Fibroscan). Zo was hij ook zeer kritisch over te gemakkelijke en te snelle conclusies over reversibiliteit van cirrhose.[4]

Het meest bekend is Valeer, denk ik, toch geworden door zijn onovertroffen bijdragen aan en perspectieven op de

ontogenese van de galgang pathologie, ductal plate malformation, biliary atresie, fibropolycystic disease en de betekenis van 'ductular reaction'.[5] Hij kon zijn gehoor mateloos boeien. Wie terugkijkt op zijn biliare bijdragen komt onder de indruk van de gedegenheid en systematisch wijze waarmee zoveel aspecten werden onderzocht. Hij liet zich omringen door kundige medewerkers en research fellows van overal ter wereld, die hij dankbaar vermeldde in zijn vele voordrachten. Het thema hepatic progenitor cells was in zijn vroege werk belangrijk in relatie tot HCC en kwam in de laatste fase van zijn werkzame leven terug [6]

Voor mij was Valeer (met b.v. Peter Scheuer) bovenal ook een rolmodel voor groei in het vak door een intensieve dialoog tussen pathologie en kliniek en anderen. Dat gebeurde in Leuven en wereldwijd als inspirerende gastdocent (een Afrikaans en Itali-

→



De auteur met
Professor Desmet
tijdens Rotterdamse
levercursus (2012)

aans Dr HC), en in het verband van de GNOMES.[7]. Het Gnomes model is een unieke andere manier dan grote bijeenkomsten om voortgang in het vak met veel plezier te vermengen. Het laatste model vond navolging, onder andere in de oprichting van de ELVES, een nieuwe generatie studie groep waaraan ook ik mij al weer na 30 + jaren emeritus member mag noemen[8]. Een van de de mooiste lever cursussen waaraan ik ooit heb mogen meewerken, was die waar Rob de Knecht en Harrie Janssen, Valeer en mij uitnodigden naar Rotterdam voor een middag leverpathologie als onderdeel van de jaarlijkse

lever cursus. Dat heeft ons beiden en de deelnemers werkelijk erg veel plezier bezorgd. Dat herinnerden we ons nog bij een lunch enkele jaren geleden in Leuven.

Tenslotte deelde hij nog een ander element van het leven en het ouder worden met mij. "Als ge dan Emeritus wordt, wordt ge aanvankelijk nog gekend door alle dokters in het ziekenhuis en steeds gegroet als Professor, maar als ge 85 bent en ge hen nodig hebt, wordt ge totaal niet meer gekend, en alleen mijn internist kende mij nog als zijn docent" Zijn laatste jaren werden

regelmatig flink bedorven door nare medische problemen.

Valeer Desmet heeft de goede strijd gestreden: Wat heeft hij bijgedragen aan velen van ons als gedreven leermeester, als inspirator onderzoeker en zeker ook als een dierbare vriend met wie je graag een bord mosselen en een glaasje witte wijn deelde.

Dirk J van Leeuwen MD PhD FAASLD
Professor (adj.) , The Geisel School of Medicine at Dartmouth College
Hanover NH 03755
dirk.j.vanleeuwen@gmail.com

Referenties

1. Desmet, V.J., *The amazing universe of hepatic microstructure*. Hepatology, 2009. 50(2): p. 333-44.
2. De Groote, J., et al., *A classification of chronic hepatitis*. Lancet, 1968. 2(7568): p. 626-8.
3. Desmet, V.J., et al., *Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging*. Hepatology, 1994. 19(6): p. 1513-20.
4. Desmet, V.J., *Comments on cirrhosis reversal*. Dig Liver Dis, 2005. 37(12): p. 909-16.
5. Desmet, V.J., *Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation"*. Hepatology, 1992. 16(4): p. 1069-83.
6. Roskams, T.A., L. Libbrecht, and V.J. Desmet, *Progenitor cells in diseased human liver*. Semin Liver Dis, 2003. 23(4): p. 385-96.
7. Torbenson, M., et al., *Fifty years of impact on liver pathology: a history of the Gnomes*. Virchows Arch, 2021. 478(2): p. 191-200.
8. International Liver Pathology Study, G., *Strategies for a Successful Anatomic Pathology Subspecialty Workgroup: The 26-Year Collaboration of "The Elves"*. Acad Pathol, 2016. 3: p. 1-7.

JOOST DRENTH

‘De grote oversteek’

Na het knallende afscheid in 2023 van Ulrich Beuers is zijn opvolger in het Amsterdam UMC voor zijn doen tamelijk geruisloos aangetreden vanaf 1 september 2023: Joost P.H. Drenth. Tijd voor een hernieuwde kennismaking. Tijd voor wat geluid.

En dan toch de grote oversteek naar Amsterdam

Ik ben ooit weleens door Ulrich over opvolging gepolst. Het geeft een verbreding van je horizon om te veranderen. Het onbekende trekt, alsook het translationele aspect in de samenwerking met het Tytgat instituut. En ik heb ooit gezegd dat de Wijzen uit het

Oosten kwamen. Boze tongen beweren dat ik dichterbij Schiphol wilde zijn vanwege mijn Europese nevenfunctie van vice-president van de UEG (United European Gastroenterology). Maar vanaf Nijmegen kon ik heel makkelijk via Düsseldorf vliegen. Wat dat betreft voel ik me Europeaan. De wereld is groter dan Nijmegen en Amsterdam.



Wat trof je in Amsterdam aan?

Ik kan zeggen dat ik heel warm ben onthaald. Zoals ik het nu meemaak denk ik dat de fusie tussen AMC en VU goed gelukt is. Hulde daarvoor aan Paul Fockens c.s. De sfeer is prima. Wellicht zijn de patiënten hier wat minder volgzzaam dan in Nijmegen maar dat kan ik wel hebben. Wat mij negatief treft is dat het in Amsterdam vaker lijkt te regenen. Daar heb ik weleens last van als ik mij met de fiets tussen de locaties moet verplaatsen.

Het regent in Amsterdam vaker

Maar geen levertransplantatie (??)

De levertransplantatie is de pinnacle van de hepatologie. We hebben daar gelukkig inmiddels een goede samenwerking met het LUMC voor. De zorg voor het cholangiocarcinoom is nu geconcentreerd in het Amsterdam UMC. Samenballing van kwaliteit is belangrijk voor goede zorg. Dat hebben we ook al gezien in Amsterdam bij de fusie. Verder maken we ons sterk voor patiënten met (zeldzame) cholestatische ziekten, en richten we ons op de zorg voor patiënten met portale hypertensie en de medicatie bij cirrose.

Kom je zelf toe aan patiëntenzorg?

Ik heb 2 dagdelen poli en scopieer 1 dagdeel. Ik leer nu single-handed scopiëren - dat deed ik tot nu toe niet. Het expertise centrum voor gecompliceerde patiënten met levercysten heb ik helaas in Nijmegen achter moeten laten.

Wat wil je in Amsterdam bereiken hebben of nalaten als je ooit vertrekt?

Drie zaken wil ik hier noemen. Ten eerste: op lokaal niveau wil ik me hard maken voor de positie van de VS (verpleegkundig specialist) binnen de leverzorg. Verder moeten we nog wat meer gaan inzetten op onderzoek op PI [principle investigator] niveau in →

Amsterdam. Dat moet meer gefaciliteerd worden. En tenslotte wil ik me via mijn functie bij de UEG inzetten voor betere samenwerking op allerlei gebied, zoals onderwijs en onderzoek. De UEG geeft een goede entree in Brussel. Verder blijft de positie van de vrouwelijke MDL-arts kwetsbaar, met name als je naar Oost-Europa kijkt en dat behoeft dus verbetering. Amsterdam als springplank naar Europa is wat handiger dan Nijmegen. Ik moet altijd eerst uitleggen waar dat ligt.

Amsterdam zie ik als een springplank naar Europa

Nog wat anders op je lever?

Ik denk dat we bij HBV-onderzoek veel meer moeten inzetten op vaccinatie en preventie. Verder is MASH [Metabool geassocieerde Steatotische Hepatitis] een enorme uitdaging. Er spelen vele factoren een rol bij het ontstaan. Het is

mijs inziens een waarschuwing van de natuur. 'Wees zuinig op jezelf'. Let op een betere leefstijl. En tenslotte wil ik terugkomen op mijn aanvankelijke aarzeling t.o.v. de fibroscan. In 2009 zei ik in een LEVER-interview dat ik het een grote nul vond. Inmiddels is de grote waarde van het apparaat gebleken bij diagnostiek en het volgen van behandel-effecten. Ik wil de jonge MDL-arts in opleiding oproepen: kies voor de lever.

De leverziekte is waanzinnig interessant. En leuk.

Joost Drenth is gehuwd met M.C. Dekker en heeft twee kinderen. Hij is nu woonachtig in Amsterdam.

MASH is een waarschuwing van de natuur

Curriculum vitae

1963	Geboren te Kerkrade als Johannes Paulus Hubertus Drenth
1983-1990	Studie geneeskunde Universiteit van Maastricht
1996	proefschrift (cum laude) 'Hyper-IgD syndrome a life with fever', Katholieke Universiteit Nijmegen
1992-2000	Opleiding Interne geneeskunde Nijmegen
2000-2004	Opleiding Maag-darm-leverziekten Nijmegen
Vanaf 2004	Staflid MDL RadboudUMC Nijmegen
2006-2023	Hoogleraar 'Moleculaire Gastro-enterologie en Hepatologie', RadboudUMC Nijmegen
Vanaf 2023	Hoogleraar Leverziekten, Amsterdam UMC

historisch perspectief

DE LEVER VAN LUDWIG

DNA diagnostiek op het haar van een meester componist

In 1770 werd in Bonn een getalenteerd toekomstig componist geboren; Ludwig van Beethoven¹. Het Nederlands klinkend voorvoegsel in zijn achternaam heeft hij te danken aan zijn grootvader, die uit Mechelen kwam. Op de lagere school leerde Beethoven Latijn, maar al gauw ging hij enkel en alleen voor de muziek. Beethoven begon als pianist/organist en schreef daarna zijn eigen composities. In zijn twintiger jaren trok Beethoven naar de Oostenrijkse hoofdstad Wenen, waar hij vermoedelijk de toen recent overleden Mozart heeft misgelopen. In Wenen speelde Beethoven in

zijn eigen pianoconcerten/sonates en componeerde meerdere symfonieën (in totaal negen).

Gehoorverlies

Beethoven kampte echter met diverse gezondheidsproblemen. Rondom de negende symfonie was zijn gehoor zoveel afgenomen, dat hij anekdotisch tijdens de première zich na afloop moest omdraaien om te zien of er geapplaudisseerd werd. Zijn gehoorklachten begonnen met een tinnitus in zijn twintiger jaren en ontwikkelde zich tot bilateraal progressief gehoorverlies, met name van de hoge frequenties, wat

feitelijk een einde maakte aan zijn live optredens als componist. In een brief naar zijn broer omschreef hij hopeloos aangedaan te zijn en zou zelfs suïcide overwogen hebben.

Over de exacte oorzaak van zijn doofheid wordt tot op de dag van vandaag gespeculeerd. Beethoven had meer gezondheidsproblemen, namelijk chronische diarree en zeer waarschijnlijk ook een levercirrose. In de latere stadia zou Beethoven ook geelzucht en "waterzucht" (ascites) met kortademigheid hebben ontwikkeld, wat diverse keren gepuncteerd zou zijn om grote hoeveelheden buikvocht af te voeren.



Ludwig van Beethoven portret. 1870. Library of Congress. Door Ferdinand Schimon (1797-1852). <http://hdl.loc.gov/loc.pnp/pga.11986>

Beethoven overleed op 56-jarige leeftijd in Wenen en het is denkbaar dat zijn (gedecompenseerde) levercirrose hier een oorzakelijke rol in heeft gespeeld.

Studie van de haarlok

Een recent onderzoek gepubliceerd in *Current Biology* (Cell Press) had als doel, middels DNA sequencing van haarlokken afkomstig van Beethoven, te ontrafelen wat de onderliggende oorzaken waren voor het gehoorverlies, de gastro-intestinale klachten en de levercirrose². In het kort werden geen genetische verklaringen gevonden voor de doofheid of gastro-intestinale klachten, echter kwam een breed palet aan leverziekten bovendrijven... In deze studie werden acht onafhankelijk haarlokken, welke afkomstig zouden zijn van Beethoven, uit publieke en private collecties voor analyse verzameld. Vijf van de acht haarlokken bleken na sequencing afkomstig te zijn

van eenzelfde mannelijk individu uit Europa met een DNA-schadepatroon passend bij de gedocumenteerde leeftijd van deze haarlokken (vroege 19^e eeuw). Verwantschap testen lieten zien dat deze vijf haarlokken inderdaad van eenzelfde individu (of eenenige tweeling) afkomstig waren. Voor degene van u die *Cell* (Press) publicaties lezen, hebben de auteurs een complete STAR methodiek opgeschreven over de verificatie van de haarlokken. DNA sequencing van de vijf geverifieerde haarlokken leverde geen genetische verklaring op voor zijn gehoorverlies. In tegenstelling tot monogenetische ziektebeelden, gaat hij bij multifactoriële ziektebeelden vaak om meerdere genen die geassocieerd zijn met een ziekte en een interactie kunnen hebben met niet-genetische factoren. Om een inschatting te maken van de genetische bijdrage van multifactoriële ziektebeelden wordt gebruik gemaakt van een zo-

genaamde Polygenic Risk Score (PRS). Van alle gepostuleerde oorzaken van Beethoven zijn gehoorverlies zoals otosclerose, ziekte van Paget, complicaties van inflammatoire darmziekte (IBD), sarcoïdose of systemische lupus erythematoses (SLE)³⁻⁶, werd alleen voor SLE een wat verhoogde PRS gevonden. De auteurs concludeerden dat zij voor het gehoorverlies geen betrouwbare genetische oorzaak konden vaststellen.

Leverziekten

Na de mogelijke tegenslag van het niet kunnen achterhalen waarom een van 's werelds meest getalenteerde componisten leed aan bilaterale doofheid gingen de auteurs op zoek naar genetische verklaringen voor Beethoven zijn levercirrose. Dit bleek raak! De Polygenic Risk Score van Beethoven voor levercirrose was hoog (96^{ste} percentiel). Beethoven bleek homozygoot voor een variant die in Genome Wide Association Studies (GWAS) een sterk verband heeft met levercirrose, namelijk variant rs738409 in het PNPLA3 gen en het modulerende rs2294918⁷⁻⁸. Beethovens PRS was niet verhoogd voor PBC of PSC, net als voor de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Daarnaast werd gekeken naar mogelijke monogenetische oorzaken voor zijn levercirrose. Er werden geen causale mutaties gevonden voor alpha-1 antitrypsine deficiënte, ziekte van Wilson of CF. Echter bleek Beethoven compound heterozygoot voor twee varianten in het HFE gen, rs1799945 (p.His63Asp) en rs1800562 (p.Cys282Tyr), causaal voor hereditaire hemochromatose. Beethoven zou anekdotisch ook veel alcohol gedronken hebben. Sommige referenties spreken zelfs over een liter wijn per dag bij de lunch⁹. Ook zou er een geschiedenis van overmatig alcohol gebruik en leverziekte in zijn familie beschreven zijn¹⁰⁻¹¹. Het gecombineerde effect van varianten in het PNPLA3 (en in mindere mate HFE) gen tezamen met alcoholmisbruik ("heavy drinking") werd bevestigd in een retrospectief cohort mannen uit het Verenigd Koninkrijk. Hierin werd gekeken naar de prevalentie van →

leverziekte en cirrose bij individuen met dezelfde varianten in het PNPLA3 en HFE gen als Beethoven. De variant in het PNPLA3 (en in mindere mate HFE) gen lijken susceptibiliteit te geven voor het ontwikkelen van leverziekte en cirrose bij alcoholmisbruik.

Als laatste puzzelstuk voor Beethoven zijn onderliggende leverziekte is eerder gepostuleerd dat hij wellicht een virale hepatitis had^{10,12}. In de vijf geverifieerde haarlokken van Beethoven werd gezocht naar sporen van HBV DNA. Eén van deze haarlokken toonde inderdaad sporen van HBV DNA. Om hier zekerder van te zijn hebben de auteurs aanvullende analyses gedaan (zie STAR methodiek) en concluderen dat Beethoven een HBV infectie heeft doorgemaakt.

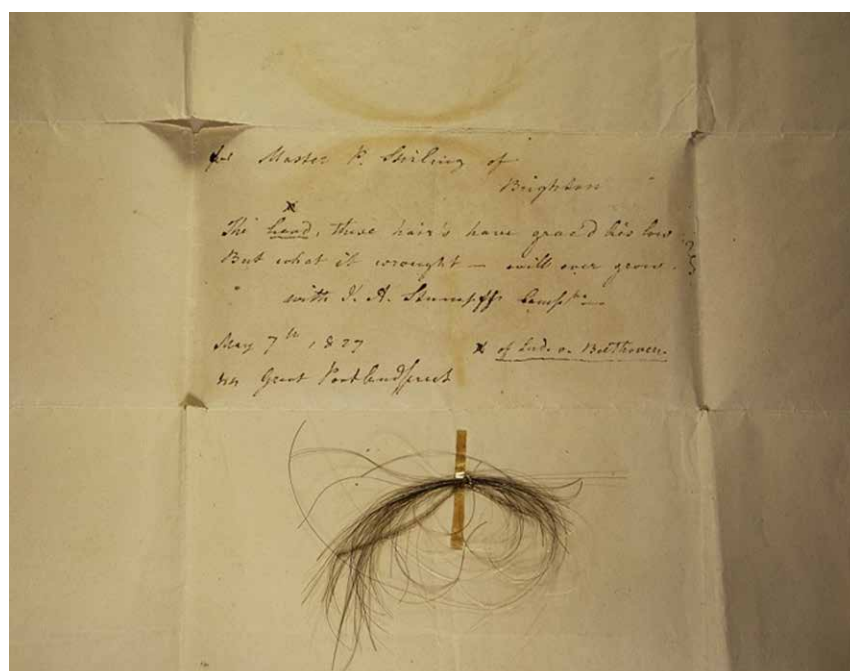
Beethoven op de poli

Ludwig van Beethoven is bekend geworden vanwege zijn enorme muzikale talent als componist, maar werd gedurende zijn loopbaan geteisterd door toenemende bilaterale doofheid. Vandaag de dag had Beethoven vrijwel zeker met een Maag-, Darm- Leverarts te maken gehad, gezien zijn chronische buikklachten en levercirrose met daarbij geelzucht en de nodige ascites drainages. Middels DNA diagnostiek op geverifieerde haarlokken van Beethoven lijkt de oorzaak van zijn cirrose

multifactorieel met een HBV infectie in het verleden, overmatig alcohol gebruik en varianten in genen betrokken bij levercirrose en hereditaire hemo-chromatose. Had u al deze mogelijke onderliggende oorzaken voor levercirrose geïdentificeerd als Beethoven bij u op de polikliniek/SEH kwam met geelzucht of wellicht opgenomen was voor een ascites drainage? Of denkt u een verklaring te hebben voor zijn

chronische buikklachten en langer bestaande doofheid? Dan raad ik u aan het originele onderzoek eens door te lezen². Reacties kunt u toesturen naar d.c.trampert@amsterdamumc.nl

David Trampert, MD | PhD Candidate.
Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Department of Gastroenterology & Hepatology, Amsterdam UMC.



Vermeende haarlok van Beethoven met bijgaande brief gedateerd op 1872. Afkomstig van Begg et al. Curr Biol. 2023;33:1431-1447.e22. Originele foto gemaakt in 2018 door American Beethoven Society lid Kevin Brown.

Referenties

1. <https://www.britannica.com/biography/Ludwig-van-Beethoven>.
2. Begg et al. Genomic analyses of hair from Ludwig van Beethoven. Curr Biol. 2023; 33: 1431-1447.e22.
3. Oiseth. Beethoven's autopsy revisited: a pathologist sounds a final note. J. Med. Biogr. 2017; 25: 139-147.
4. Karmody et al. The deafness of Ludwig van Beethoven: an immunopathy. Otol. Neurotol. 2005; 26: 809-814.
5. Palferman. Classical notes: Beethoven's medical history. Variations on a rheumatological theme. J. R. Soc. Med. 1990; 83: 640-645.
6. Thomas et al. Aetiology of Ludwig van Beethoven's hearing impairment: hypotheses over the past 100 years – A systematic review. Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. 2021; 278: 2703-2712.
7. Romeo et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat. Genet. 2008; 40: 1461-1465.
8. Donati et al. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain-containing 3 expression and liver damage. Hepatology. 2016; 63: 787-798.
9. Davies. The Character of a Genius: Beethoven in Perspective (Greenwood Press). 2002.
10. Davies. Beethoven in Person: His Deafness, Illnesses, and Death (Greenwood Press). 2001.
11. Mai. Diagnosing Genius: The Life and Death of Beethoven (McGill-Queen's University Press). 2007.
12. Keynes et al. The personality, deafness, and bad health of Ludwig van Beethoven. J. Med. Biogr. 2002; 10: 46-57.

Adembenemende hepatologie

Casus

Een 56-jarige man, bekend met hypertensie en een TIA, presenteert zich in de nacht op de Spoedeisende Eerste Hulp met orthopnoe. Sinds de middag ervaart hij toenemende dyspnoe en hij kan niet plat in bed liggen. Hij heeft geen hoestklachten of koorts. Hij heeft hevige pijn in beide schouders (VAS 8), die hij beschrijft als spierpijn, waardoor hij zijn armen niet meer goed kan heffen.

Bij lichamelijk onderzoek zien we een niet-acuut zieke man met goede vitale parameters, die rechtop in bed zit. Echter bij platliggen, wordt patiënt acuut dyspnoeisch en daalt de saturatie naar 90%. Bij lichamelijk onderzoek vinden we aan hart en longen geen afwijkingen. Hij heeft opvallende drukpijn in de schouder- en nekregio en beperkte abductie van de schouders tot 90°.

Laboratoriumonderzoek toont opvallende leverproefstoornissen (ASAT 197 U/L; ALAT 628 U/L; Alk. Fosfatase 289 U/L,

gamma-GT 1062 U/L, bilirubine 4 µmol/L), normaal bloedbeeld, goede nierfunctie en lage ontstekingsparameters.

Arterieel bloedgas in zittende positie is normaal. Het ECG is niet afwijkend. De X-thorax toont een matige inspiratiestand zonder verdere afwijkingen. Een globale echo cor toont globaal een goede ventrikelfunctie, geen kleplijden van belang en geen tekenen van overvulling. Patiënt wordt als casus pro diagnosi opgenomen voor de longziekten.

Uitgebreid lichamelijk onderzoek de volgende dag onthult een paradoxale ademhaling bij liggen: het abdomen trekt in bij een inademing en zet uit bij een uitademing. Dat duidt op dysfunctie van het diafragma.

Doorlichtingsonderzoek toont inderdaad verminderde beweeglijkheid van het diafragma, passend bij een bilaterale diafragmaparese (*Figuur 1*). Dat wordt bevestigd bij een longfunctie onderzoek, met een groot verschil in de longfunctie tussen een staand en zittend onderzoek (*Figuur 2*).

Een consult neurologie leidt tot de diagnose “neuralgische amyotrofie met bilaterale diafragmaparese”, ook bekend als het “Parsonage and Turner” syndroom. Dit is een zeldzame (incidentie 1 per 100.000(1)) neuropathie van de plexus brachialis en soms ook van aanliggende zenuwen, zoals de nervus phrenicus in onze casus. Het is een klinische diagnose die wordt gesteld bij hevige pijn, spierzwakte en atrofie van de spieren in de schouderregiotypisch bij mannen tussen de 30 en 60 jaar(1).

De exacte pathofysiologie is onduidelijk, maar in ongeveer een kwart van de patiënten is er een onderliggende virusinfectie zoals Parvo B19 of Cytomegalovirus. En daar komt de MDL om de hoek kijken, nadat wij eerder in consult waren gevraagd in verband met de afwijkende leverwaarden bij presentatie op de eerste hulp.

Er werd uitgebreid aanvullend onderzoek ingezet, waarbij positieve IgG en IgM antistoffen voor hepatitis E werden gevonden, bevestigd middels een positieve PCR test voor hepatitis E.

Derhalve werd de diagnose neuralgische amyotrofie (NA) met bilaterale diafragma parese ten gevolge van een acute hepatitis E infectie, gesteld.

Beschouwing

Hepatitis E is een non-enveloped, single-stranded RNA virus. Het is het meest voorkomende hepatitis virus wereldwijd(2). Er zijn verschillende subtypen bekend met een sterke geo-

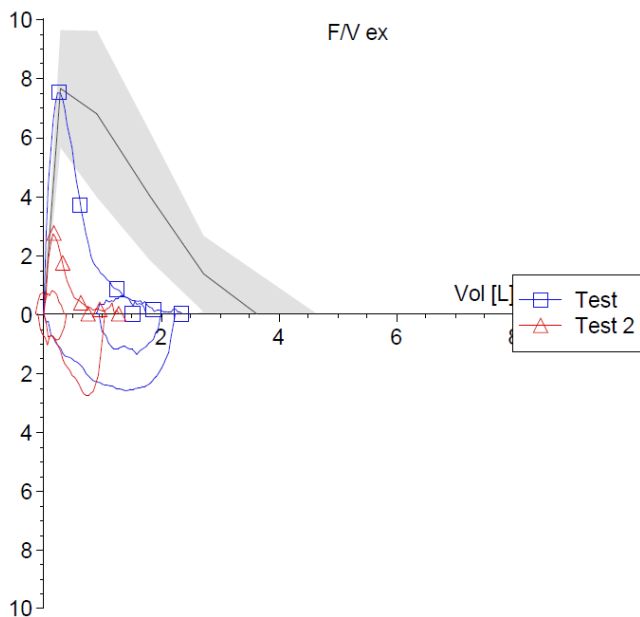
→

Figuur 1. Doorlichtingsonderzoek bij diagnose

Doorlichtingsonderzoek bij diagnose bij maximale inademing, toonde evident verminderde beweeglijkheid van het diafragma beiderzijds (normaliter bewegende beelden).

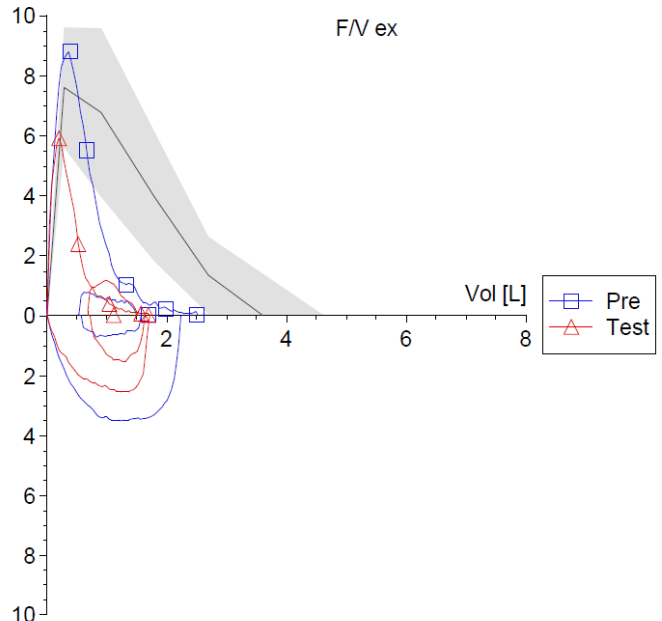


Figuur 2. Longfunctieonderzoek



A. Bij diagnose

Longfunctieonderzoek bij diagnose toont een evident verschil tussen de curve in staande (blauw) en liggende (rood) positie, dat duidt op diafragma dysfunctie en niet zozeer een primaire longaandoening.



B. Na 1 jaar

Na 1 jaar werd het longfunctie onderzoek herhaald, waarbij het verschil tussen de staande (blauw) en rode (liggende) curve duidelijk verminderd is.

grafische verdeling (Figuur 3). Subtype 1 en 2 komen met name in ontwikkelingslanden voor waarbij het typisch feco-oraal wordt overgedragen via besmet drinkwater. Subtype 3 komt met name in de Westerse wereld voor, waarbij besmet varkensvlees een belangrijke besmettingsbron is (Tabel 1)(3-5).

In ruim 95% van de patiënten verloopt de ziekte asymptomatisch en self-limiting. Echter, er zijn twee patiëntgroepen at risk voor een ernstig beloop. Zwangere vrouwen in het derde trimester van de zwangerschap hebben risico op een ernstig beloop, met name een besmetting met subtype 1 in ontwikkelingslanden kent een mortaliteit tot 25%. Daarnaast lopen immuungecompromiteerde patiënten, met name na besmetting met subtype 3 of 4, verhoogd risico op een chronische infectie. Na 2 jaar heeft 10% van deze patiënten een cirrose ontwikkeld(2).

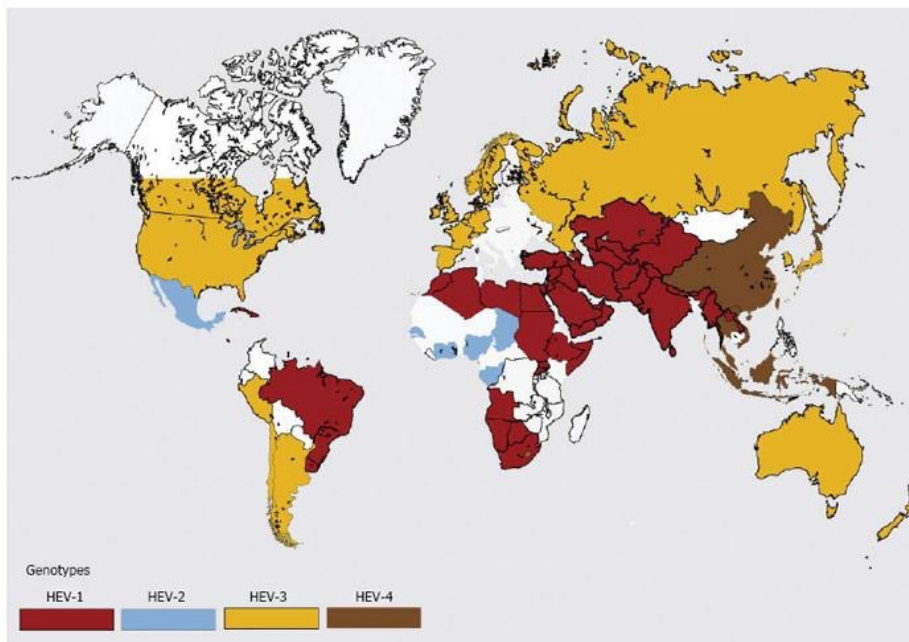
In 2009 werd de eerste casus beschreven van een NA ten gevolge van een acute hepatitis E infectie(6). De NA treedt over het algemeen 3 weken tot 2 maanden na het begin van de infectie op(7). Opvallend is dat de NA die veroorzaakt wordt door hepatitis E, een ernstiger fenotype kent. Vaak is een uitgebreider gebied van zenuwen aangedaan. Bovendien treedt veel vaker een diafragmaparese op (25% bij NA door hepatitis E, vs 3% bij NA door andere oorzaken), en deze diafragmaparese is vrijwel altijd bilate-

raal (90% bij NA door hepatitis E, vs 8% bij NA door andere oorzaken)(7).

De pathofysiologie is niet geheel opgehelderd. Mogelijk is er directe infectie door het virus van de zenuwen. Echter, gangbaarder is de gedachte dat het met name de immuunrespons is die schade geeft aan perifere zenuwen, waarbij er mogelijk een molecular mimicry mechanisme aan ten grondslag ligt, zoals bij Guillain-Barré(7).

Naast deze zeldzame complicatie, is wel bekend dat hepatitis E nog andere extrahepatische uitingen kent. Het meest gerapporteerd zijn neurologische aandoeningen in 18 tot 30% van de gevallen. Met name Guillain-Barré syndroom en meningoencephalitis(8).

Gezien de zeldzaamheid van het ziektebeeld ontbreekt het aan een evidence-based behandeling. Er wordt een mogelijk effect van steroiden beschreven, waarbij wordt benadrukt dat het belangrijk is om snel te starten en minimaal 2 weken te behandelen. Verder is de behandeling ondersteunend met pijnstilling en zo nodig nachtelijke beademing. De prognose voor wat betreft de lever is goed; >95% herstelt volledig. Voor de schouderklachten geldt dat 90% klachtenvrij is na gemiddeld 1 tot 3 jaar. Het herstel van de diafragmaparese duurt langer, gemiddeld zo'n 2-5 jaar, en meer dan de helft van de patiënten blijft klachten houden.



Figuur 3.
Geografische verdeling
van hepatitis E

Adapted from Khuroo,
World Journal of
Gastroenterology 2016

Vervolg casus

Bij onze patiënt werd snel gestart met prednison in hoge dosering; 60mg per dag gedurende 1 week met nadien een afbouwschema. Patiënt kon spoedig met ontslag naar huis. Na 1 maand was er nog geen verbetering van zijn orthopnoe, waarvoor werd gestart met nachtelijk CPAP via het centrum

voor thuisbeademing. De schouderklachten waren destijds wel vrijwel volledig hersteld en de leverwaarden waren volledig genormaliseerd.

Eén jaar later was er een duidelijke verbetering van zijn klachten en kon de nachtelijke beademing weer worden gestopt. De longfunctietesten werden herhaald waarbij de

→

Tabel 1. Hepatitis E subtypen

	HEV-1 en HEV-2	HEV-3
Geografische verdeling	Azië, Afrika, Latijns-Amerika, Mexico, West-Afrika	Centraal Europa, Oost-Azië, China
Ziekte patroon	Epidemie, endemisch	Sporadisch, case-clusters
Seizoensgebonden	Ja	Nee
Reservoir	Mens	Dier (varken, beer, hert)
Transmissie	Water, mens-op-mens, verticaal	Besmet voedsel
Leeftijd	15-40	>50
Man:vrouw	2:1	>3:1
Klinische uitkomst	Meestal self-limiting	Meestal self-limiting
Risicofactoren voor ernstig beloop	Zwangerschap, cirrose	Cirrose, levertransplantatie, HIV
Mortaliteit in zwangerschap	Hoog (tot 25%)	Niet beschreven
Chronische infectie	Niet gerapporteerd	Met name bij immuungecompromiteerde patiënten
Extrahepatische verschijnselen	Ja	Ja

zittende en staande curves al veel minder verschil vertoonden (*Figuur 2*). Na 2 jaar werd het doorlichtingsonderzoek herhaald waarbij er beiderzijds weer een normale beweeglijkheid van het diafragma werd gezien.

Leerpunten

- Hepatitis E kent vele extrahepatische manifestaties, met name op neurologisch gebied
- Neuralgische amyotrofie is een zeldzame complicatie van een hepatitis E infectie

- Denk hier aan bij de volgende trias:

- Man tussen de 35-60 jaar
- Bilaterale schouderpijn
- Verhoogde leverenzymen
- Behandeling is ondersteunend, met mogelijk een rol voor steroïden

Dr S.N. van Munster (aios MDL)¹, *Dr M.F.J. Stolk*¹ (MDL-arts)

¹ Afdeling maag- darm- leverziekten, St Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein, Nederland.

Referenties

1. van Alfen N, van Engelen BG, Hughes RA. Treatment for idiopathic and hereditary neuralgic amyotrophy (brachial neuritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(3):CD006976.
2. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, Dalton HR. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17086.
3. Slot E, Hogema BM, Riezebos-Brilman A, Kok TM, Molier M, Zaaijer HL. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Euro Surveill*. 2013;18(31).
4. Doting MHE, Weel J, Niesters HGM, Riezebos-Brilman A, Brandenburg A. The added value of hepatitis E diagnostics in determining causes of hepatitis in routine diagnostic settings in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(9):667-71.
5. Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2020;26(37):5543-60.
6. Fong F, Illahi M. Neuralgic amyotrophy associated with hepatitis E virus. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(2):193-5.
7. van Eijk JJJ, Dalton HR, Ripellino P, Madden RG, Jones C, Fritz M, et al. Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neuralgic amyotrophy. *Neurology*. 2017;89(9):909-17.
8. Woolson KL, Forbes A, Vine L, Beynon L, McElhinney L, Panayi V, et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(11-12):1282-91.

DE EERSTE KEER

Op de levertumoren poli komen patiënten met focale afwijkingen in de lever voor diagnose en behandeling. Bij velen hangt het woord kanker boven hun hoofd. Bij het eerste bezoek is er vaak nog geen diagnose. Ik leg daarom aan de patiënten uit dat ze begrijpelijkerwijs een angstige en onzekere tijd tegemoet gaan en ik probeer ze enigszins gerust te stellen door te zeggen dat we snel handelen en onze radiologen heel vaak levertumoren beoordelen.

De patiënten populatie is divers. Van een rasechte, nuchtere Rotterdammer die geen kik geeft om het verse nieuws van zijn niet behandelbare cholangiocarcinoom, tot een Brabantse dame met alcoholische levercirrose en nu een hepatocellulair carcinoom die helaas recent nog heeft gedronken met carnaval.

Zo ook werd een asielzoeker verwezen met een grote grillige afwijking in een cirrotische lever met diffuse lymfadenopathie. Biopst van een lymfeklier toonde granulomateuze ontsteking en zodoende moest een leverbiopst worden verricht. Medisch inhoudelijk complex, maar ook uitda-

gend qua logistiek. De eerste uitdaging voor hem is om überhaupt naar de polikliniek te komen. Na het missen van de tweede afspraak heb ik de huisartsenpraktijk gebeld. Zij beloofden nauwgezet het vervoer te coördineren met het asielzoekerscentrum. Bij het eerste bezoek kwam hij met een begeleider van de thuiszorg en een vriend die wel zijn taal sprak maar niet een taal die ik beheers. Via de tolkentelefoon werd de essentie besproken, maar een band opbouwen is onmogelijk. Na het aanvragen van aanvullend onderzoek glimlacht hij vriendelijk en zie ik mijn volgende patiënt. Ik vraag me af of hij blij is dat hij naar Nederland is gekomen en of hij dagelijks belt met zijn vrouw en zes kinderen die wonen in het land van herkomst. We mogen hem binnenkort vertellen dat het leverbiopst hepatocellulair carcinoom toont. Na de initieel gemiste afspraken is hij nadien op al zijn afspraken gekomen.

Heng Chi
aios MDL Erasmus MC Universitair Medisch Centrum
Rotterdam
Heng geeft de pen door aan Femke Stelma, AUMC
Amsterdam

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.

Leverschade door geneesmiddelen in patiënten met onderliggend leverlijden

Lever schade door geneesmiddelen (Drug-induced-liver-injury, DILI) is een bijwerking die ernstige gevolgen kan hebben. DILI wordt met name gevreesd bij de groep patiënten met de minste reservecapaciteit; patiënten met levercirrose. Recent werd er vanuit Livertox een webinar georganiseerd over dit onderwerp met als spreker prof. dr. Naga Chalsani¹. In dit stuk worden enkele leerpunten uit dit webinar gedeeld.

DILI wordt onderverdeeld in directe, idiosyncratische en indirecte hepatotoxiciteit². Bij directe hepatotoxiciteit is er een bekend mechanisme, komt het relatief vaak voor en is het dosis-afhankelijk. Het meest bekende voorbeeld hiervan is paracetamol. Idiosyncratische toxiciteit is daarentegen onvoorspelbaar, zeldzaam en niet dosis-afhankelijk. Amoxicilline-clavulaanzuur is hier een voorbeeld van. Recentelijk is hier nog een categorie aan toegevoegd, de indirecte hepatotoxiciteit². Deze middelen kunnen hepatotoxisch zijn door het effect dat ze hebben. Bijvoorbeeld immuunsysteem onderdrukking door corticosteroïden en reactivatie van een hepatitis B-infectie.

Bij geneesmiddelen die bekend staan om hun idiosyncratische hepatotoxiciteit, zijn er steeds meer studies die wel degelijk een link met de dosis en/of concentratie beschrijven. In meerdere case-reports wordt een dosis-gerelateerde hepatotoxiciteit bij gebruik van fluconazol beschreven^{3,4}, opknappend na dosisverlaging³. Ook in

een studie met salicylaat werd na vier weken een hogere salicylaatconcentratie gevonden in patiënten die een DILI ontwikkelden in vergelijking met patiënten die geen DILI ontwikkelden⁵. Een andere aanwijzing voor een link met dosis komt uit databaseonderzoek. In een Zweedse DILI-database bleken er significant meer DILI-gevallen op te treden bij geneesmiddelen gedoseerd in een dagdosis van 50 mg of hoger, ook hadden deze patiënten een ernstigere uitkomst⁶. Bij idiosyncratische hepatotoxiciteit werd altijd verondersteld dat dit met name immunologisch gemedieerd was, waar deze studies juist weer ander licht op doen schijnen. Mogelijk is er een bepaalde 'drempel'-concentratie nodig of spelen (de concentraties van) reactieve metabolieten een rol.

Een mogelijke concentratie-effect link bij idiosyncratische DILI kan bijzonder relevant zijn voor patiënten met cirrose, vanwege de veranderde farmacokinetiek. Door de belangrijke functie van de lever in de klaring van geneesmiddelen, is de concentratie van veel hepatisch geklaarde geneesmiddelen verhoogd en is er dus wellicht een hoger risico op idiosyncratische DILI. Dit is bij sommige geneesmiddelen beschreven. Een bekend voorbeeld is obeticholzuur, een farnesoid X-receptor (FXR) agonist gebruik in de behandeling van primaire biliare cholangitis (PBC). Als gevolg van een verminderde leverfunctie verandert de farmacokinetiek sterk bij patiënten met cirrose (gemiddelde blootstelling steeg met een factor 4 en factor 17, bij respectievelijk Child-Pugh

B en C cirrose). In de Verenigde Staten werden deze aanbevolen dosisaanpassingen echter niet altijd toegepast en dit leidde mogelijk tot meerdere gevallen van ernstige leverschade en overlijdens⁷. Een ander voorbeeld zijn enkele hepatitis C-middelen, zoals paritaprevir en grazoprevir⁸. Bij beide middelen stijgt de blootstelling fors bij gevorderde cirrose (respectievelijk 10 en 12x bij patiënten met Child-Pugh C). Ook hier werd een hoger risico op DILI gevonden bij de groep van patiënten met gevorderde levercirrose. Deze studies onderstrepen een rol van concentratie in het ontstaan van idiosyncratische DILI en het risico bij patiënten met cirrose. In het geval van bovenstaande geneesmiddelen kan dit risico verminderd worden door de dosering aan te passen.

Naast het risico op DILI, werd de uitkomst van DILI bij onderliggend leverlijden ook besproken. Zoals reeds verondersteld, hebben deze patiënten een slechtere uitkomst in vergelijking met patiënten zonder onderliggend leverlijden. Studies beschrijven een hogere mortaliteit in de zes maanden na een acute DILI en een hogere frequentie van overlijden als gevolg van de DILI in patiënten met een onderliggende leverziekte^{9,10}. Interessant hieraan is dat de uitkomst van DILI met een cholestatisch patroon ernstiger lijkt in patiënten met cirrose⁹. In de algehele populatie heeft een cholestatische DILI vaak een betere prognose met een laag risico op lever-gerelateerde mortaliteit. Bij patiënten met cirrose lijkt DILI met →

een cholestatisch patroon een net zo slechte prognose te hebben als een hepatocellulair patroon. Een voorbeeld hiervan is de beschreven DILI door obeticholzuur met meerdere overlijdens tot gevolg.

Concluderend komt er steeds meer bewijs dat ook bij idiosyncratische DILI

een hoge geneesmiddelconcentratie een rol kan spelen. Om dit risico te verkleinen, is het bij patiënten met cirrose van belang doseringen aan te passen conform het label. Patiënten met een chronische leverziekte hebben een hoger risico op een ernstigere uitkomst van DILI en het lijkt dat met name in

de cirrose-groep een cholestatisch DILI-patroon vaker een ernstigere DILI veroorzaakt dan in gezonde patiënten.

Namens de SIG Interne Geneeskunde NVZA, sectie hepatologie,
Dr. Rianne A. Weersink, aios ziekenhuisfarmacie Deventer Ziekenhuis

Referenties

1. Naga Chalasani. DILI in patients with underlying liver disease – risks, potential mechanisms, and impact. AASLD sponsored webinar on hepatotoxicity. Gevolgd via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548354/>
2. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury—types and phenotypes. *New England Journal of Medicine*. 2019 18;381(3):264-73.
3. Wells C, Lever A. Dose-dependent fluconazole hepatotoxicity proven on like that found in the present case. biopsy and rechallenge. *J Infect* 1992;24:111–2.
4. Bronstein JA, Gros P, Hernandez E, Larroque P, Molinié C. Fatal acute hepatic necrosis due to dose-dependent fluconazole hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1266-7
5. Juluri R, Gupta S, Vuppalaanchi R. Serum concentration-dependent hepatotoxicity in individuals receiving oral salsalate. *Digestive diseases and sciences*. 2009 Jun;54:1375-6.
6. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Björnsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: Search for signals. *Hepatology*. 2008;47:2003–2009. doi:10.1002/hep.22272.
7. FDA Drug Safety Communication. Beschikbaar via: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-highlight-correct-dosing-ocaliva-obeticholic-acid-patients-rare-chronic-liver>
8. Mishra P, Chen M. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C: can drug properties signal potential for liver injury? *Gastroenterol* 2017 1;152(6):1270-4.
9. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology*. 2015 1;148(7):1340-52.
10. Stephens C, Robles-Diaz M, Medina-Caliz I, et al. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. *J Hepatol*. 2021 1;75(1):86-97.

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!

PPAR α , PPAR δ or both – that is the question !

Hepatology. 2024 Feb 16. doi: 10.1097/HEP.0000000000000791. PMID: 38373084
Wolters F, Oude Elferink RPJ, Beuers U.

Cholestatic pruritus may affect two out of three individuals with common chronic cholestatic liver diseases. Medical therapy of cholestatic pruritus has advanced in recent years with introduction of the peroxisome proliferator-activated

receptor (PPAR) agonist bezafibrate as an antipruritic strategy (FITCH and BEZURSO trials). Bezafibrate stimulates PPAR α , PPAR δ (=β) and PPAR γ . Recently, the PPAR δ agonist seladelpar (10 mg/d) in patients with PBC improved markers of cholestasis, but also modestly pruritus in a subgroup (ENHANCE trial, PMID:37386786). In post-hoc analyses, pruritogenic interleukin (IL)-31 was reduced after seladelpar treatment (PMID:38117036). It remains unclear from data shown whether IL-31 contributes to itch in PBC.

Hepatocellular carcinoma risk in sub-Saharan African and Afro-Surinamese individuals with chronic hepatitis B living in Europe

J. Hepatology. 2024 Feb;80(2):243-250 doi: 10.1016/j.jhep.2023.10.019

Lesley A. Patmore, Kirsi M.A. van Eekhout, Maria Buti, Özgür. M. Koc, Kosh Agarwal, Rob J. de Knegt, Harry L.A. Janssen, Marc van der Valk, Faydra I. Lieveld, Bettina E. Hansen, Matthijs Kramer, Joep de Bruijne, Mark A.A. Claassen, Colette Smit, Rob A. de Man, Bart Takkenberg, Ivana Carey and Milan J. Sonneveld on behalf of the HARP study group and HepNed

In dit unieke internationale multicenter cohort van chronische hepatitis B patiënten geboren in sub-Sahara Afrika of Suriname, observeerden we een respectievelijk 5- en 10-jaars cumulatieve incidentie voor het ontwikkelen van een hepatocellulair carcinoom van 1% en 2,4%. Het risico op het ontwikkelen van een hepatocellulair carcinoom was verwaarloosbaar voor patiënten zonder gevorderde fibrose, en onder patiënten met een lage PAGE-B score. Deze bevindingen kunnen worden gebruikt om surveillancestrategieën voor hepatocellulair carcinoom te begeleiden.

The phospholipid flippase ATP8B1 is involved in the pathogenesis of Ulcerative Colitis via establishment of intestinal barrier function.

J Crohns Colitis. 2024 Feb 16;jjae024. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae024. Online ahead of print. PMID: 38366839

Koelink PJ, Gómez-Mellado VE, Duijst S, van Roest M, Meisner S, Ho-Mok KS, Frank S, Appelman BS, Ten Bloemendaal L, Vogel GF, van de Graaf SFJ, Bosma PJ, Oude Elferink RPJ, Wil- denberg ME, Paulusma CC.

Deficiency of the lipid transporter ATP8B1 causes progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 (PFIC1), characterized by progressive cholestasis but also by gastrointestinal dysfunction. We investigated the role of ATP8B1 in the intestine. ATP8B1 was decreased in UC patients and mice with a DSS-induced colitis. ATP8B1 deficient mice were extremely sensitive to DSS colitis. ATP8B1-depleted Caco-2 cells showed delayed barrier establishment that associated with affected Claudin-4 expression and localization. CLDN4 was mislocalized in colon of PFIC1 and UC patients. We conclude that ATP8B1 is essential in intestinal barrier establishment and plays a role in the pathogenesis of Ulcerative Colitis.

Microbially conjugated bile salts found in human bile activate the bile salt receptors TGR5 and FXR.

Hepatol Commun. 8:e0383 (2024). DOI: 10.1097/HC9.0000000000000383

Ümran Ay, Martin Leníček, Raphael S Haider, Arno Classen, Hans van Eijk, Kiran VK Koelfat, Gregory van der Kroft, Ulf P Neumann, Carsten Hoffmann, Carsten Bolm, Steven WM Olde Damink, Frank G Schaap.

In the liver, bile acids are amidated with glycine or taurine before secretion into bile. Gut bacteria employ non-canonical amino acids for conjugation. Function of these microbial bile salt conjugates (MBSCs) is yet unknown. We show that MBSCs activate host bile salt receptors at the cell surface (TGR5) and intracellularly (FXR), and are substrates for intestinal and hepatic bile salt transporters. Levels in the human circulation are negligible, but MBSCs comprise a minor fraction in bile. Given the surplus of other equipotent bile salts, the studied MBSCs are unlikely to contribute to signaling via TGR5/FXR signaling in humans.

Clinical Management of Liver Cyst Infections: An International Delphi-based Clinical Decision Framework.

Lancet Gastroenterology and Hepatology

Status: Accepted for publication.

Renée Duijzer, Lucas H.P. Bernts, Anja Geerts, Bart van Hoek, Minneke J. Coenraad, Chantal Rovers, Domenico Alvaro, Ed J. Kuijper, Frederik Nevens, Jan Halbritter, Jordi Colmenero, Juozas Kupcinskis, Mahdi Salih, Marie C. Hogan, Maxime Ronot, Valerie Vilgrain, Nicolien M. Hanemaaijer, Patrick S. Kamath, Pavel Strnad, Richard Taubert, Ron T. Gansevoort, Roser Torra, Silvio Nadalin, Tatsuya Suwabe, Tom J.G. Gevers, Vincenzo Cardinale, Joost P.H. Drenth, Marten A. Lantinga.

Summary (max 100): Liver cyst infections in the context of cystic liver disease can present as a challenging complication and is associated with considerable morbidity and mortality. We conducted a modified Delphi method with an international multidisciplinary expert panel to create a consensus-based clinical decision framework, with the aim to standardize management. This study resulted in a phenotype-based classification of liver cyst infections, identification of crucial decision-making factors and criteria to define treatment success or failure. Consensus was achieved on multiple individual management statements, which combined are presented as one comprehensive treatment algorithm to promote consistent patient care.

→

Targeting bile salt homeostasis in biliary diseases

Current Opinion in Gastroenterology. 2024; 40: 62-69.

Trampert D.C.#, Kunst R.F.#, van de Graaf S.F.J.

Purpose of review: Advances in the understanding of bile salt synthesis, transport and signalling show the potential of modulating bile salt homeostasis as a therapeutic strategy in cholestatic liver diseases. Here, recent developments in (pre) clinical research in this field are summarized and discussed. Recent findings: Inhibition of the apical sodium-dependent bile salt transporter (ASBT) and Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) seems effective against cholestatic liver diseases, as well as Farnesoid X receptor (FXR) agonism or a combination of both. While approved for the treatment of primary biliary cholangitis (PBC) and intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), ursodeoxycholic acid (UDCA) has retrospectively shown carefully promising results in primary sclerosing cholangitis (PSC). The side chain shortened derivate norUDCA is of further therapeutic interest since its mechanisms of action are independent of the bile salt transport machinery. In the pathogenesis of sclerosing cholangiopathies, a skewed T-cell response with alterations in gut microbiota and bile salt pool compositions are observed. In PSC pathogenesis, the bile salt receptor Takeda G-protein-coupled receptor 5 (TGR5) in cholangiocytes is implicated, whilst in immunoglobulin G4-related cholangitis the autoantigens annexin A11 and laminin 511-E8 are involved in protecting cholangiocytes.

A beneficial response of fetal wound healing gone bad in the bile duct: The overarching cause of biliary atresia?

Journal of Hepatology. 2024; 80: 387-389.

Trampert D.C., Beuers U.

Editorial on: "A fetal wound healing program after intrauterine bile duct injury may contribute to biliary atresia" Journal of Hepatology. 2023; 79 :1396-1407.

Biliary atresia (BA) is a neonatal fibro-obliterative disease of the extrahepatic bile ducts. To further improve the management of BA, a better understanding of its pathogenesis is critically needed. This would include an overarching concept that could potentially unify previous findings and link intrauterine infection with cholangiotropic viruses, biliary toxins and genetic factors (affecting cilia formation and cholangiocyte polarity) under one common umbrella. In the December 2023 issue of the Journal of Hepatology, a large step may have been taken towards this crucial unifying concept. De Jong et al. demonstrate that, in BA, an overshoot of the fetal wound healing program after intrauterine bile duct

damage (by cholangiotropic viruses, biliary toxins and/or underlying genetic defects) may cause obstruction of the extrahepatic bile ducts in utero leading to irreversible damage to the biliary tree in some cases.

Laminin 511-E8, an autoantigen in IgG4-related cholangitis, contributes to cholangiocyte protection

JHEP Reports. 2024; 6: 101015.

Trampert D.C.#, Kersten R.#, Tolenaars W.D., Jongejan A., van de Graaf S.F.J., Beuers U.

A subset of patients with IgG4-related cholangitis (IRC) has autoantibodies against laminin 511-E8. In human cholangiocytes, laminin 511 protects against (T lymphocyte-induced) epithelial barrier dysfunction and hydrophobic bile acids. Laminin 511 and claudin 1 staining may be altered in extrahepatic bile ducts of patients with IRC who are anti-laminin 511-E8 positive. This makes it tempting to speculate that a decreased epithelial barrier function with attraction of immune cells and impaired bicarbonate secretion as a result of dysfunction of laminin 511 by autoantibody binding could potentially be a common systemic pathogenic mechanism in a subset of patients with IgG4-RD.

Galectin-3 and prohibitin 1 are autoantigens in IgG4-related cholangitis without clear-cut protective effects against toxic bile acids

Frontiers in Immunology. 2024; 14: 1251134.

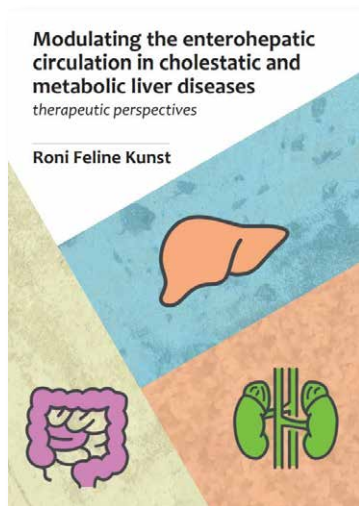
Kersten R.#, Trampert D.C.#, Hubers L.M., Tolenaars W.D., Vos H.R., van de Graaf S.F.J., Beuers U.

IgG4-related cholangitis (IRC) is the hepatobiliary manifestation of IgG4-related disease, a systemic fibroinflammatory disorder. Four autoantigens have recently been described in IgG4-RD: annexin A11, galectin-3, laminin 511-E8, and prohibitin 1. We have previously reported a protective role of annexin A11 and laminin 511-E8 in human cholangiocytes against toxic bile acids. Here, we explored the potentially protective role of galectin-3 and prohibitins.

A subset of individuals with IRC have autoantibodies against galectin-3 and prohibitin 1. Gene-specific knockdown, pharmacological inhibition and recombinant protein substitution did not clearly disclose a protective role of these autoantigens in human cholangiocytes against toxic bile acids. The involvement of these autoantibodies in processes surpassing epithelial secretion remains to be elucidated.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT R.F. KUNST

'Modulating the enterohepatic circulation in cholestatic and metabolic liver diseases therapeutic perspectives'



Promotiedatum: 7 maart 2024

Agnietenkapel, Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Prof. dr. K.F.J. van de Graaf

Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink

Tijdens cholestase is de galstroom van de lever naar de dunne darm verstoord of volledig geblokkeerd, waardoor galzouten zich ophopen in de lever

en ernstige weefselschade kunnen veroorzaken. Om een levertransplantatie of in zeer ernstige gevallen vroegtijdig overlijden te voorkomen, is het essentieel dat patiënten een behandeling ondergaan die cholestase verlicht. De huidige therapieën zijn helaas niet altijd toereikend. Naast het soms uitblijven van resultaat worden ook ongewenste bijwerkingen gemeld, zoals jeuk en diarree. In dit proefschrift onderzoeken wij daarom nieuwe behandelstrategieën in cholestatiche en metabole leverziekten.

Wij laten zien dat het gezamenlijk remmen van galzoutsynthese en stimuleren van galzoutuitscheiding effectief kan zijn in het verminderen van cholestase. Farmacologische intestinale ASBT remming blokkeert galzoutopname in de darm en werd gecombineerd met FXR agonisten obeticholzuur (OCA) of cilofexor, maar ook AAV-gemedieerd FGF19 signalering via aldafermin. Met name cilofexor en aldafermin in combinatie met ASBT remming zorgden voor minder leverschade in een DDC-

geïnduceerd cholestase muismodel ten opzichte van monotherapie. Tevens waren fecale galzouten verlaagd, mogelijk een belangrijke factor bij het voorkomen van diarree. Verder onderzochten wij het effect van systemische ASBT remming (ASBT komt ook tot expressie in de nieren) door middel van een ASBT knock-out muis, en vonden sterk toegenomen galzoutuitscheiding via de urine wanneer ASBT afwezig was. In combinatie met een kleinere galzoutpool zorgde dit voor aanzienlijke verbetering in leverschade na galgangligatie ten opzichte van wild type muizen. Als laatste bestudeerden we een belangrijke galzouttransporter verantwoordelijk voor galzoutopname in de lever: NTCP. Met behulp van specifieke NTCP-remmer Myrcludex B en verscheidene NTCP mutanten, maakten wij inzichtelijk welke aminozuren onder andere belangrijk zijn voor transportfunctie en Myrcludex B binding. Deze kennis zou mogelijk kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van NTCP als target in de behandeling van cholestatiche en metabole leverziekten.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT F.F. VAN DEN BRAND

'Therapeutic and prognostic aspects of autoimmune hepatitis'

Promotiedatum: 8 april 2024

Vrije Universiteit Amsterdam

Promotor:

Prof. dr. G. Bouma

Copromotor:

Dr. Y.S. de Boer

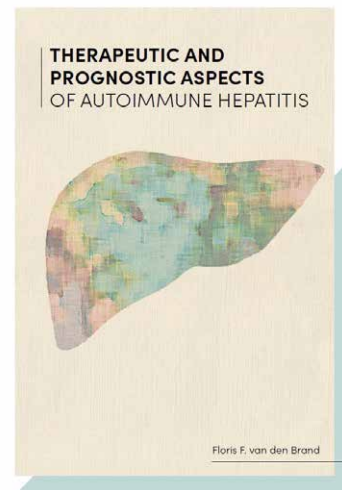
Auto-immuun hepatitis (AIH) is een ernstige ontstekingsziekte van de lever waarvoor meestal levenslange

behandeling nodig is. Dit proefschrift beschrijft een slechtere prognose in verschillende patiënt populaties zoals patiënten met cirrose, overlap met primaire scleroserende cholangitis of patiënten met een sub-Sahara Afrikaanse komaf. Het uitblijven van normale levertesten na 6 maanden bleek eveneens een indicator van een slechtere prognose. We tonen aan dat een grote registratie van AIH patiënten, opgezet door de 'International Autoim-

mune Hepatitis Group' (IAIHG), een uitstekend platform is voor toekomstig onderzoek naar AIH. De behandeling van AIH wordt veelal gekenmerkt door langdurig gebruik van corticosteroiden. Zeer lage doseringen corticosteroiden worden in het proefschrift geassocieerd met een verhoogde kans op bijwerkingen zoals fractures, cataract en diabetes mellitus. Veelal willen patiënten vanwege bijwerkingen of het risico daarop, op een gegeven

moment elke vorm van medicatie staken. Dit gaat gepaard met opvlammings van ziekte bij veruit de meeste patiënten (50-87%). In het proefschrift is onderzocht of bewijs van weinig tot geen ziekteactiviteit, geleverd door een leverbiopsie, leidt tot een groter aandeel succesvolle stoppogingen. We tonen aan dat door deze strikte selectie, 2 van de 3 patiënten een succesvolle stoppoging had, gemeten aan herhaaldelijk normale lab resultaten gedurende minimaal 12 maanden na het staken van de medicatie. Het gebruik van tioguanine voor de behandeling van patiënten met AIH die azathioprine of mercaptopurine eerder niet verdroegen of te weinig reageerden op deze medicatie, werd

onderzocht. Het voordeel van tioguanine betreft de directe afbraak in één stap tot een werkzame stof, waarbij weinig tot geen schadelijke stoffen worden gemaakt. Onze eerste resultaten laten zien dat tioguanine effectief is bij AIH patiënten en daarnaast vrijwel altijd goed wordt verdragen. Tot slot wordt laboratoriumonderzoek beschreven naar leverweefsel van patiënten met AIH ten tijde van diagnose. De resultaten laten zien dat een specifiek adhesiemolecuul (MAdCAM-1) bij de meeste patiënten afwezig zijn in de lever ten tijde van diagnose. Onze resultaten suggereren dat MAdCAM-1 geen grote rol speelt in de leverontsteking die bij AIH wordt waargenomen bij diagnose.



Proefschriftenservice

Het is voor leden van de vereniging mogelijk om via het secretariaat recente proefschriften aan te vragen. Aan toekomstige promovendi wordt verzocht om een exemplaar van hun proefschrift toe te zenden aan het secretariaat onder vermelding van correspondentieadres, zodat aanvragen doorgestuurd kunnen worden naar de promovendus.



Bijsluiters