

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

LEVER



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 48 NR. 4
DECEMBER 2024



In de schijnwerpers: **André Boonstra**

NVH activiteiten **4** In de schijnwerpers **6** De promovenda **9** Historisch perspectief **11**
NVH werkgroep **12** Casus **14** Radiologie **18** Farmacologie **19** Van eigen bodem **21**
Proefschriften **25**

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

● **6 - 7 FEBRUARI 2025**

Dutch Liver Retreat NASL (NVH)
Locatie: De Werelt, Lunteren
Inlichtingen: congres@nvh.nl

● **19 - 20 MAART 2025**

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

● **7-10 MEI 2025**

EASL, Amsterdam, Nederland
<https://www.easlcongress.eu/>

● **10 - 11 SEPTEMBER 2025**

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

● **23 - 26 SEPTEMBER 2025**

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

COLOFON

Nieuwsbrief van de Nederlandse Vereniging
voor Hepatologie.

Versijnt vier maal per jaar.

De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie
is opgericht op 30 september 1977.

Redactie:

Dr. L.C. Baak, hoofdredacteur
Prof. dr. J.W. Jonker
Dr. R. Maan
Dr. S. van Meer
Drs. D.C. Trampert
R. Koeleman, secretariaat

Redactie adres:

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

Bestuur:

Prof. dr. I.P.J. Alwayn
Dr. S. Busschow
Prof. dr. M.J. Coenraad, voorzitter
Prof. dr. J.W. Jonker, secretaris
Dr. C. van der Leij

Dr. S. van Meer
Dr. M.J. Sonneveld
Dr. R.B. Takkenberg, penningmeester
Dr. E.S. de Vries

Lidmaatschap:

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

Omslagfoto: André Boonstra, foto gemaakt door X. Remkes

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, Ipsen Farmaceutica en Norgine.



VAN DE REDACTIE

De laatste. De laatste LEVER van de laatste december 2024 ooit. Mijn laatste hoofdredactioneel. Niet dat ik veel reactie verwacht want feedback heb ik eigenlijk sinds 2019 nooit gekregen- en dat is prima. Geen nieuws is goed nieuws toch? Anderzijds, feedback is bedoeld om beter van te worden. Helaas is dat me dan nooit vergund geweest. Ik wens mijn opvolger Rael dezelfde radiostilte toe want het is wel lekker rustig. Laat ik eindi-

gen met een tekst uit het bekende openingskoor van Bachs Weinachtsoratorium. 'Jauchzet, frohlocket, auf, preiset die Tage. Lasset das Zagen, verbannet die Klage. Namens de redactie een feestelijke december toegewenst en een voorspoedig 2025. En veel LEVER- leesplezier.

Bert Baak, Hoofdredacteur LEVER

VAN DE VOORZITTER

Beste leden,

Met het verschijnen van het laatste nummer van de 'Lever' van 2024 kunnen we terugkijken op een mooi hepatologisch jaar. Een jaar waarin tussen de verschillende disciplines binnen onze vereniging opnieuw intensief is samengewerkt. Een voorbeeld hiervan was het goed bezochte symposium naar aanleiding van de nieuwe richtlijn Hepatocellulair Carcinoom op de Digestive Disease Days in Veldhoven, met sprekers van alle disciplines die betrokken zijn in de diagnostiek en behandeling van HCC. Het diverse karakter van onze vereniging blijkt ook uit deze editie van de 'Lever', waarin hepatologische onderwerpen vanuit verschillende invalshoeken aan bod komen: van pure hepatologie met 'cholestase in historisch perspectief' tot thermale ablatie vanuit de Interventieradiologie en medicatieveiligheid bij cirrose vanuit Farmacologie van de lever.

André Boonstra, voormalig secretaris van de NVH en organisator van de Dutch Liver Retreat (DLR) heeft zich met de organisatiecommissie van de DLR hard gemaakt voor meer interactie tussen klinici en basale onderzoekers. Zo is het 'drieluik' van patiënt, arts en onderzoeker een vast onderdeel geworden in het programma van de Dutch Liver Retreat. Dit jaar zat de bestuurstermijn van niet alleen André, maar ook

van Adriaan van der Meer erop. Adriaan en André hebben heel veel gedaan voor de vereniging. Daarbij noem ik in het bijzonder de organisatie van de Dutch Liver Week en de DLR, twee van de meest belangrijke activiteiten van de vereniging. André en Adriaan, nogmaals heel veel dank voor jullie inzet voor de vereniging! We verwelkomen Sonja Buschow en Elsemieke de Vries als hun opvolgers in het bestuur.

Tijd om vooruit te kijken naar 2025! Een nieuwe NVH-werkgroep Virale Hepatitis is opgericht onder voorzitterschap van Milan Sonneveld. Hiermee wordt voorzien in een behoefte, gezien de nieuwe ontwikkelingen op het gebied van onder meer hepatitis E en B. Hierover zal u in het komende jaar zeker meer horen. Daarnaast zijn de voorbereidingen voor de DLR op 6 en 7 februari 2025 in volle gang. Binnen het NVH bestuur gaan we in het komende jaar verder brainstormen over hoe we de interactie tussen klinici en basale/ translatie-onderzoekers verder kunnen verstevigen. Uw ideeën hierover zijn alvast van harte welkom bij Hans Jonker (secretaris) of bij mij.

Ik wens u gezellige feestdagen en weer veel leesplezier toe!

Minneke Coenraad
Voorzitter NVH

Dutch Liver Retreat (DLR) 2025

Dear experimental hepatology scientists,

After a succesful version of the DLR in Lunteren this year, we are very happy to remind you that the next Dutch Liver Retreat will be held on 6-7 February 2025! Again in De Werelt in Lunteren.

The scientific program will be based on (a selection) of the submitted abstracts. We will award prizes for the best oral and poster presentation. The Key note speaker will be **prof. dr. Ulrich Beuers**. Title: Cholestasis matters - a long way from hepatobiliary basics to clinical breakthroughs. We included the trilogy session again in which a specific liver

disease is discussed from the viewpoint of a patient, clinician and researcher. New this year is the hot topic session on Artificial Intelligence in Hepatology.

A social program is planned on Thursday. Information: www.hepatologie.org
We hope to see many of you!

Best regards,
Organization committee of the DLR 2025
*Hans Jonker, André Boonstra, Louis Penning
Monique Appelman, Alexandra Aaldijk*



terugblik DDD

Door: S. van Meer

Symposium van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie

Het symposium van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH) stond tijdens de najaarsvergadering in het teken van de onlangs gepubliceerde Nederlandse richtlijn voor hepatocellulair carcinoom (HCC). Het multidisciplinaire aspect van de HCC zorg kwam tijdens dit symposium duidelijk naar voren met sprekers vanuit verschillende disciplines.

Als eerste was het de beurt aan Dr. Suzanne van Meer, MDL-arts in het UMC Utrecht, die de toehoorders meenam in de huidige adviezen t.a.v. HCC surveillance en stilstand bij de verschillende subgroepen van patiënten. Vanuit de interventieradiologie werd vervolgens door Dr. Christiaan van der Leij, werkzaam in het MUMC, getoond wat een enorme vooruitgang er is bereikt op gebied van lokale behandelopties voor HCC, inclusief de mogelijkheid van combinatiebehandelingen. Echter zijn op dit gebied ook nog

genoeg openstaande vragen te beantwoorden. Stereotactische radiotherapie heeft inmiddels ook zijn plek gevonden in de HCC zorg als alternatieve behandelmodaliteit zoals Dr. Alejandra Méndez Romero, radiotherapeut in het Erasmus MC, ons met een mooi overzicht van de literatuur heeft laten zien. Dr. Dries Braat, chirurg in het LUMC, nam ons mee in de voor- en nadelen van minimale invasieve chirurgie versus ablatie voor een selectieve groep HCC patiënten. En als afsluiter gaf Dr. Nadia Haj Mohammad, oncoloog in het UMC Utrecht, een overzicht van de systemische behandelopties voor HCC, met relevante aanbevelingen voor de klinische praktijk.

Kortom, wij kijken terug op een geslaagd symposium met een prachtig overzicht vanuit alle betrokken disciplines over de huidige aanbevelingen in de nieuwe HCC richtlijn inclusief nieuwe ontwikkelingen die volop gaande zijn voor dit relatief zeldzame ziektebeeld.

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

86 aios en MDL-artsen hebben recent in Rotterdam de drie daagse cursus klinische hepatologie gevolgd, voorafgegaan door een kleinschalige cursus echografie voor 37 deelnemers. De dagen waren net als eerdere jaren weer een succes.

Met name het interactieve karakter van de cursus kwam dit jaar goed uit de verf. De nieuwe locatie aan het centraal station in Rotterdam was erg prettig voor de logistiek, maar blijkt volgend jaar vanwege sluiting niet beschikbaar.

De organisatiecommissie, die voor de 2025 editie onder leiding van Suzanne van Meer staat, zal zodoende wederom op

zoek gaan naar een andere plek. Namens de organisatiecommissie dank ik de enthousiaste deelnemers en sprekers!

Save the date voor de DLW 2025: 23-26 september!

Dr. Adriaan van der Meer, voorzitter DLW 2024



in bezonden

Nieuwste ontwikkelingen rondom hepatitis B

Recent heeft de werkgroep voor het HBV-richtsnoer vergaderd om de nieuwste ontwikkelingen rondom hepatitis B te bespreken.

Het richtsnoer biedt een praktische leidraad voor de diagnostiek, follow-up en behandeling van patiënten met (doorgemaakte) chronische hepatitis B-infectie, en is nu opnieuw geactualiseerd. Een belangrijke wijziging is het advies patiënten met een HDV co-infectie te verwijzen naar een expertisecentrum om een behandeling met bulevirtide te overwegen. Ook het

beleid rondom immuunsuppressie en chemotherapie is aangepast, waarbij de drempel om antivirale therapie te starten verder is verlaagd. Een andere belangrijke wijziging betreft de adviezen rond surveillance voor hepatocellulair carcinoom (HCC), waarbij een trend naar gepersonaliseerde surveillance zichtbaar is. Het huidige advies is dat, in overleg met de patiënt, kan worden afgezien van HCC-surveillance bij patiënten met een lage (m)PAGE-B-score. De volledige adviezen zijn te lezen op www.hbvrichtsnoer.nl.

VACATURE

NVH zoekt redactielid voor "LEVER"

De NVH is op zoek naar een nieuw redactielid voor het verenigingsblad "LEVER".

"LEVER" is het communicatieplatform dat de leden van de NVH met elkaar verbindt. Doel van het tijdschrift is om de leden betrokken bij onderzoek, behandeling en/of begeleiding van patiënten met een leverziekte te informeren over actuele onderwerpen binnen de hepatologie. Het geeft actuele ontwikkelingen weer binnen het veld van de hepatologie en geeft weer wat er leeft bij de leden van

de NVH. Het tijdschrift verschijnt 4 maal per jaar en is een belangrijk gezicht van de vereniging. Een redactielid maakt en verwerkt kopij en zorgt voor een onderlinge verdeling tussen de 5 redactieleden. De redactie wordt ondersteund door het secretariaat van de NVH.

De NVH geeft ruimte aan aanstormend talent en roept met name junior onderzoekers, aios en fellows op om mee te solliciteren naar deze functie.

André Boonstra

We treffen elkaar in de koffiekamer van Na10, de afdeling van het MDL-lab van het Erasmus MC. Met uitzicht op het bijna-winterse weer spreken we over het verleden, het heden en de toekomst. Prof. Boonstra, zoals ik hem sinds maart 2023 moet noemen, en afzwaaiend secretaris van de NVH, praat bevlogen over zijn werk, zijn levenswerk als ik het moet geloven. Een carrière die gekenmerkt wordt door reislust, samenwerking en de immunologie bij infectieziekten.

Op welk punt van jouw carrière had het anders kunnen lopen?

Eigenlijk had dit vrij snel na mijn studie kunnen gebeuren. Na mijn studie medische biologie had ik weinig zin om een onderzoeks carrière na te streven. Omdat ik toen geen enkel idee had welke kant ik op wilde gaan, ben ik maar voor een half jaar gaan reizen. Hierdoor probeerde ik erachter te komen wat ik zou willen gaan doen, helaas zonder succes. Tijdens mijn vervangende dienstplicht waarin ik een studie op het RIVM heb gedaan naar de immunotoxicologie van platvissen werd het onderzoekszaadje in mij geplant. Hier kon ik al mijn creativiteit kwijt en merkte ik dat ik het proces van onderzoek doen geweldig vond. Je begint op 0 met een vraagstelling, bedenkt daarna de methode hoe deze vraag te beantwoorden is en eindigt met het resultaat. Dat werkt gewoon verslavend. Later in mijn carrière heb ik alleen maar goede stappen gemaakt en daardoor heb ik nooit op een dood spoor gezeten.

Bioloog of wetenschapper?

Wetenschapper, absoluut! Ik heb ooit een jaar farmacie gedaan, maar dat paste niet bij mij. Daarna ben ik begonnen met biologie, waarbij het begin van de studie wordt gekenmerkt door de leer over plantjes, mossen, algen en de evolutie. Dit was interessant, maar ik heb toen vrij snel besloten dat ik de kant van de

medische biologie op wilde. Ik vind het fascinerend om uit te zoeken wat het mechanisme is achter een patiënt die ziek wordt, of waarom geneesmiddelen bij iedereen anders werken. Dat vind ik nog steeds het allerleukste om te doen en maakt mij een rasechte onderzoeker.

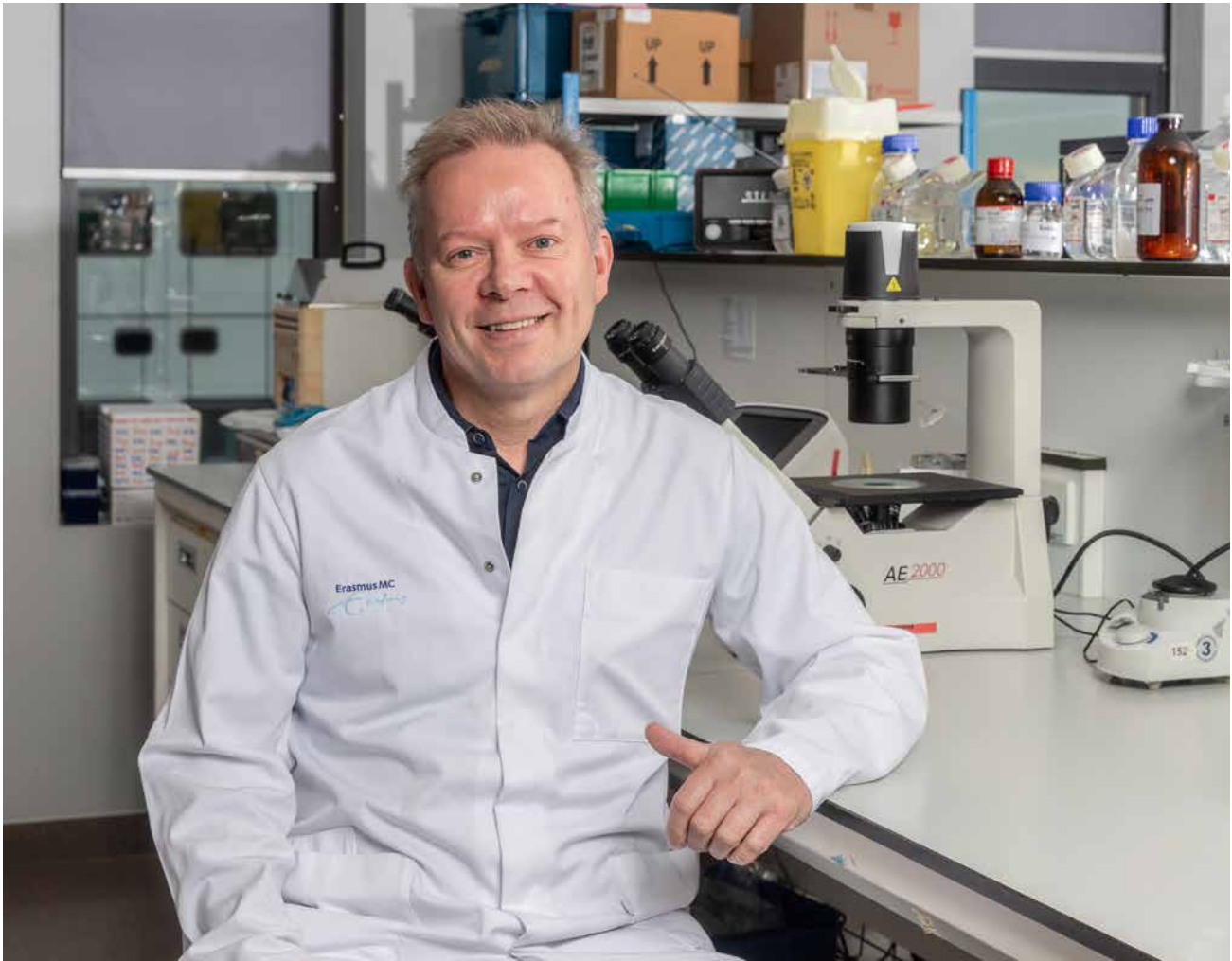
Waar ben je het meest trots op in je carrière?

Ik ben het meest trots op de stappen die we hebben gemaakt om de immunologie van virale hepatitis beter te begrijpen. En dan met name dat we dit niet alleen samen met mijn onderzoekers op het lab hebben gedaan, maar ook zeker met de artsen die hierbij betrokken zijn geweest. Als we kijken naar chronische hepatitis B, dan is de belangrijkste stap die we hebben gemaakt om te gaan kijken wat er in de lever gebeurt. Voorheen werd vooral gekeken naar wat we tegen kwamen in het bloed, maar dit is alleen maar een proxy voor wat er echt aan de hand is. Het is ook een goede manier om te kijken naar de verschillen tussen de patiënten. Waarom reageert de ene patiënt beter op behandeling dan de andere? En waarom krijgt niet iedereen significante schade door het virus? Door alle technieken en immunologische en moleculaire kennis die wij in huis hebben, zijn wij in staat dit beter te begrijpen. We doen veel fine needle aspiration biopsies (FNABs), en dit doen we al langere tijd. Je ziet dat de rest van de wereld dit nu ook steeds vaker gaat

doen en dat is mooi om te zien dat wij een soort grondleggers waren hiervan. Niemand hechtte er in het verleden waarde aan. Men dacht dat er te veel verontreiniging van bloed in zat. Ook omdat men nog veel vaker een regulier leverbiopt verrichte. Daar is men toch op teruggekomen en nu zie je dat het langzaam aan wordt overgenomen.

De publicaties waar ik het meest trots op zijn de studies waarin we de klinische fases die chronische hepatitis B karakteriseren in detail hebben uitgezocht. Deze studies hebben vele artikelen opgeleverd in *Hepatology* en *Journal of Hepatology*. In het eerste artikel "re-evaluation of hepatitis B virus clinical phases by systems biology identifies unappreciated roles for the innate immune response and B cells" uit 2015 hebben we verschillende genexpressie profielen aangetoond middels microarrays, en later hebben we dat verder uitgebreid met RNA-sequencing en single cell RNA-sequencing. Zeer gedetailleerde studies die een berg aan informatie en inzichten hebben opgeleverd. Het belang van de verschillen tussen patiënten werd hiermee veel duidelijker, iets dat hiervoor weinig werd gedaan.

Tot slot is het misschien mooi om te vertellen dat mijn proefschrift over ultraviolet licht ging waarbij vitamine D3 enorm belangrijk is. In Amerika heb ik onderzoek gedaan naar dexamethason en uiteindelijk ben ik vitamine D3 en dexamethason gaan combineren, waarbij bleek dat dit zorgde voor de aanmaak van regulatorische T-cellen, en het immuunsuppressieve effect veel sterker bleek. Ik heb zelf psoriasis en twee jaar gelden kwam ik erachter dat de farmaceuten onze bevindingen opgepikt hebben en dat er een zalfje bestaat dat deze twee elementen com-



bineert. Ik ben dit gaan gebruiken en het werkt zeer effectief.

Wat is het grootste verschil met de huidige praktijk ten opzichte van toen jij begon?

Het belangrijkste verschil is dat de snelheid waarmee onderzoeken kunnen worden verricht vele malen groter is. Vroeger, en dan praat ik over 10 jaar terug, konden we middels ELISA één bepaald eiwit bepalen, waarbij we nu 100 bepalingen in één keer doen. Vroeger deden we ook één PCR per keer, en nu doen we RNA sequencing als een soort standaard methode. Ditzelfde geldt voor single cell RNA sequencing, waardoor we enorm veel data genereren. Ook Artificial Intelligence zal hier invloed op gaan hebben. Ik vind het erg leuk om deze nieuwe technieken te volgen en te kijken hoe we dat kunnen implementeren in ons onderzoek. Deze

nieuwe technieken, die gebruik maken van heel weinig materiaal, zijn ontzettend belangrijk voor ons. Zeker als je je realiseert dat er uit een dunne naald aspiraats van de lever maar ongeveer 50.000 bruikbare cellen komen.

Minister van Binnenlandse of Buitenlandse zaken?

Begint breeduit te lachen. Zoals je gemerkt hebt, ben ik erg reislustig. Ik zou dus zeggen dat ik meer minister van Buitenlandse zaken ben. Ik ben eigenlijk altijd bezig om mijn onderzoek uit te venten, en of er mogelijkheden zijn om, met name internationaal, bepaalde samenwerkingen op te zetten. De enorme variatie binnen de wereldbevolking, met betrekking tot het genetisch profiel, maar ook van een virus en risicofactoren van een ziekte, kunnen we hiermee in kaart brengen. Samen kun je veel meer doen dan al-

leen. Ik ga er graag op uit, zoals je hebt gemerkt. *En als je in het buitenland bent, ben je dan alleen wetenschapper of ook bioloog?* Het is vaak puur zakelijk, maar aan elke trip plak ik een aantal dagen vast. Ik zie altijd veel leuke dingen. Reizen is een van mijn passies. Ik zorg dat ik de wereld zie.

Wie zijn jouw voorbeelden geweest?

Dat is mijn vorige baas, Anne O'Garra. Ik heb mijn promotieonderzoek hier in het Erasmus MC gedaan, bij de afdeling immunologie. Tijdens die periode ben ik naar Amerika gegaan om een samenwerking op te zetten. Hierdoor kon ik na mijn promotie teruggegaan als postdoc in het lab van O'Garra. Na een paar jaar in San Francisco te hebben gewerkt ben ik haar daarna gevolgd naar Londen. Recent is zij nog hier in Rotterdam geweest om een presentatie te geven, we hebben nog regelmatig contact. Het →

is een ongelofelijk gedreven onderzoeker, ze staat voor kwaliteit en heeft mij geleerd om de mechanismen achter zaken te doorgronden. Ze gaat niet voor de makkelijke route en heeft oog voor detail, en ik denk dat je daar het verst mee komt. Ze is absoluut een voorbeeld en ik denk wel één van de beste immunologen.

Wat is in jouw ogen de grootste en belangrijkste ontwikkeling binnen virale hepatitis en/of leverkanker?

De belangrijkste ontwikkeling is uiteraard geweest op het gebied van hepatitis C en dan met name dat men in staat was om in een cellijn het virus te kweken. Hierdoor kregen we een beter begrip van de replicatie en dus ook de aangrijpingspunten van behandeling. Deze revolutie is mede door het basale onderzoek mogelijk gemaakt. Met behulp van biomarkers hoop ik dat we ook het HCC vroeger kunnen opsporen, waardoor de behandeling ook eerder gegeven kan worden. Hier werk ik samen met Milan Sonneveld aan. Er zullen de komende jaren waarschijnlijk meerdere markers komen. Ook hepatitis B is nu een enorm actief terrein. Dit is een lastiger virus om te kraken, maar ik verwacht dat er veel belangrijke bevindingen gedaan worden wat hopelijk ook tot een betere behandeling leidt. Het zal waarschijnlijk een combinatietherapie zijn. Alles valt of staat met een gedegen kennis van de mechanismen van de ziekten en de processen die zich in de lever afspelen, en dus is translationeel onderzoek ontzettend belangrijk.

Wat zou je nog willen bereiken in je carrière?

Begint opnieuw te lachen. Ik heb alles al bereikt! Het makkelijkste antwoord is: hepatitis B oplossen. Dit is wellicht niet reëel, maar ik denk wel dat het die kant op zal gaan. We zitten in een goede positie. Er zijn veel onderzoekers die heel gedetailleerd alles aan het bekijken zijn en als we de krachten kunnen bundelen en met andere centra hier aan kunnen werken, kunnen we een heel eind

“Ik ben eigenlijk altijd bezig om te kijken of er mogelijkheden zijn om internationale samenwerkingen op te zetten”

komen. We begrijpen het virus nu al steeds beter. Als dit binnen die 10 jaar gebeurt, dan ben ik erg tevreden.

Waar word je enthousiast van binnen het werk?

Een van de leukste dingen is om mensen op te leiden. Het is heel mooi om de promovendi van begin tot het einde te begeleiden en ze enthousiast te maken voor dit onderzoek en wellicht ervoor te zorgen dat ze daarin verder gaan. Daar haal ik de meeste voldoening uit.

Hoe kijk jij naar artsen?

Ik wil de vraag iets verdraaien en me richten op samenwerking. Ik denk namelijk dat er nog veel meer ruimte is om de samenwerking tussen het lab en de kliniek te versterken. Niet alleen binnen ons eigen centrum, maar binnen hepatologisch Nederland. Ik ben ook bij het NVH bestuur gegaan om eens te kijken wat er allemaal gebeurt, want ik had geen flauw benul. Ik kende de artsen niet en ook het netwerk niet. Het zijn eigenlijk twee totaal gescheiden werelden. De periode in het NVH bestuur heeft me veel geleerd. Ik leerde andere centra beter kennen en zag ik wat er op hepatologisch gebied in Nederland wordt gedaan. Het zou interessant zijn om die twee werelden beter samen te brengen. Ik werk veel met de artsen in het Erasmus MC, maar het blijven twee verschillende specialismen. Soms is dat lastig samen te brengen, maar ik zie dat wel als een van mijn taken voor de komende jaren. Het begint bij elkaar informeren over wat er gebeurt en kennis te delen. Voor de Dutch Liver Retreat gaan we proberen de werelden samen te brengen, onder andere middels een drieluik waarbij patiënt, onderzoeker en de arts over een

bepaald onderwerp gaan spreken. Het zou ook erg zinvol zijn tijdens de DDD in Veldhoven iets dergelijks te doen.

Overactief immuunsysteem of schade door de indringer?

Bij veel leverziekten is het overactief immuunsysteem de belangrijkste boosdoener. Dit zorgt voor de meeste pathologie, vaak meer dan het virus of de trigger zelf.

Wat is jouw favoriete T-cel en zo ja, waarom?

Ik heb wel een favoriete B-cel, maar als ik moet kiezen tussen de vele verschillende T cellen dan is de regulatoire T-cel toch wel mijn favoriet. Hier heb ik met Mark Claassen, mijn allereerste promovendus, veel aan gewerkt en dan met name via de route van Interleukine-10, wat een product is van de regulatoire T-cel. Dit eiwit onderdrukt het immuunsysteem, zorgt voor remming en daardoor een zeer interessant cytokine tijdens een chronische virale infectie waarbij het immuunsysteem onderdrukt is.

Tot slot, wat weten mensen niet van jou?

Ondanks dat ik bioloog ben houd ik niet van bos en natuur, maar meer van ruige landschappen. Ik ga binnenkort naar de Atacama woestijn in Chili en daarna naar de Amazone. Daar houd ik het meeste van en kijk ik enorm naar uit. Ik geniet ook erg van steden en het ontmoeten van mensen, maar mijn voorkeur gaat uit naar deze landschappen.

Hierna confronteer ik hem nog met een stelling uit zijn proefschrift.

To know is to know that you know nothing. That is the meaning of true knowledge (Confucius).

Eigenlijk klopt dat nog steeds met mijn aanpak van onderzoek; ik neem weinig zomaar aan, en trek alles in twijfel tot het moment dat ik door data overtuigd ben. Dit is overigens heel vervelend voor de promovendi.

de promovenda

Bloemen aan de finish

Op dinsdag 24 september verdedigde ik mijn proefschrift aan de Radboud Universiteit in Nijmegen. Het proefschrift, getiteld 'Treatment management and health-related quality of life in autoimmune hepatitis', markeerde het einde van mijn promotietraject.

In mijn proefschrift vergelijk ik onder andere de standaardbehandeling voor patiënten met auto-immuun hepatitis (AIH) - azathioprine met prednisolon - met mycofenolaatmofetil (MMF) en prednisolon. Na 24 weken bereikte de MMF-groep een significant hogere biochemische remissie (56,4% vs. 29,0%). Een kwart van de patiënten in de azathioprine-groep staakte de behandeling vanwege intolerantie of bijwerkingen, zoals misselijkheid en braken. (1) Daarnaast werd in dit proefschrift via een Delphi-proces consensus bereikt over gestandaardiseerde responscriteria voor AIH om uiteindelijk onderzoeksresultaten beter te kunnen vergelijken. De volgende responscriteria werden geformuleerd: response na vier weken, volledige biochemische response of onvoldoende response binnen zes maanden, remissie en intolerantie. (2) In het tweede deel van mijn proefschrift stond de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven centraal. In dit deel hebben we een Europese cross-sectionele studie opgezet naar de fysieke en mentale aspecten van kwaliteit van leven bij patiënten met AIH. De bevindingen toonden aan dat psychosociale en somatische symptomen aanzienlijke invloed hebben op de kwaliteit van leven van deze patiënten.

De weken voorafgaand aan mijn verdediging waren intensief. Zoals voor vele PhD studenten moet je vaak je PhD afmaken tijdens je fulltime baan als arts in de kliniek. Ik was op dit moment werkzaam als ANIOS in het Jeroen Bosch Ziekenhuis. Om goed voorbereid te zijn, had ik een week vrij genomen om mijn proefschrift grondig door te nemen. Ook al ken je elk detail van je onderzoek, het lezen van je eigen boekje kost onverwachts veel tijd. Dagenlang zat ik gebogen over mijn werk, terwijl ik mezelf betrapte op twijfels over details die me eerder zo duidelijk leken. Hoe zat het nu precies met tabel 3 op pagina 52? En voor welke variabele had ik wel of niet gecorrigeerd? Maar tegelijkertijd was het een waardevolle oefening in zelfvertrouwen opbouwen: vertrouwen dat ik, meer dan wie dan ook, dit beheerste.

Op de ochtend van mijn verdediging vertrokken we vroeg richting Nijmegen. Samen met mijn partner en schoonouders stapte ik in de auto, waarbij de spanning zichtbaar toenam naarmate we dichterbij de universiteit kwamen. Een vraag



Het Zweetkamertje

die voortdurend door mijn hoofd speelde was: ga ik nog iets nalezen of laat ik het nu maar los? Uiteindelijk besloot ik dat de basis stevig genoeg was. Eenmaal op de universiteit ontmoette ik mijn paranimfen, Tessa en Nienke, die me met hun aanwezigheid een gevoel van steun gaven. Ook mijn promotieteam was daar - prof. Joost P.H. Drenth (promotor) en dr. Tom J.G. Gevers (copromotor) - die me nog veel succes wensten en vooral benadrukten dat ik nu mocht gaan genieten. De laatste minuten voor de ceremonie brachten we door →



De verdediging Links; de promovendus, rechts; prof. Joost. P.H. Drenth (promotor)

in het welbekende "Zweetkamertje", waar de fotograaf ons op beeld vastlegde. En dan is het zover. Je neemt plaats voor de opponenten en het publiek, en alles waar je zo hard voor hebt gewerkt komt samen in één uur. Het uur vliegt voorbij. Ik herinner me de momenten waarop ik even moest nadenken, maar ook de momenten waarop ik met trots terug kon vallen op de diepgang van mijn eigen onderzoek. De woorden "bloemen aan de finish" klinken vaak in mijn familie, en dit werd de dag waarop ik het daadwerkelijk mocht ervaren. Er hing een gevoel van afsluiting in de lucht.

Wat deze dag voor mij extra speciaal maakte, was de aanwezigheid van mijn familie en vrienden. Voor hen was het een unieke gelegenheid om voor een moment binnen te stappen in mijn werkende leven als arts-onderzoeker. De kroon op de dag was het moment dat de manuscriptcommissie en de opponenten terugkeerden van hun overleg en ik hoorde dat ik cum laude was geslaagd. Wetende dat slechts 5% van de promovendi cum laude behaalt en dat dit percentage voor vrouwelijke promovendi nog lager ligt, voelde ik een overwelvend gevoel van trots en opluchting.

Familieleden en vriendinnen spreken nog steeds over deze dag, vooral omdat de rector mijn oma in het zonnetje zette en

omdat ze mij nog nooit zo zenuwachtig hadden gezien. Het was een dag vol hoogtepunten en emoties. Aan het einde van de dag kreeg ik mijn bloemen—zowel letterlijk als figuurlijk. Het was de finish van vier ontzettend leuke jaren aan het Radboudumc. Alle artsen of geneeskundestudenten die nog twijfelen, moedig ik aan om te starten. Zorg voor een gedreven, betrokken en enthousiast promotieteam en dan kan ik je beloven dat het een geweldig avontuur wordt!

*Roméé J.A.L.M. Snijders, Radboud Universiteit Nijmegen,
24 september 2024*

Referenties

- (1) **Snijders RJALM, Stoelinga AEC**, Gevers TJG, et al. An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naïve autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2024;80(4):576-585. doi:10.1016/j.jhep.2023.11.032
- (2) **Pape S, Snijders RJALM**, Gevers TJG, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2022;76(4):841-849. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.041

KEN UW LEVER

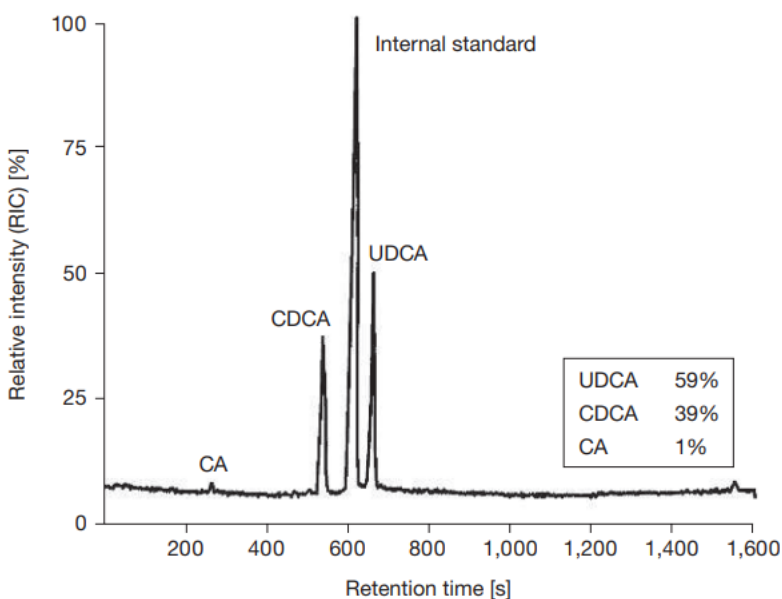
Cholestase

Cholestase*, de belemmering van galproductie en/of galafvoer, werd al vroeg bij optreden van geelzucht beschouwd als verstoorde drainage van gal. In de Chinese literatuur werd al ca 300 BCE ('Warring States' periode) geelzucht beschreven als hete vochtige blokkade van de levenskracht qi in lever, milt en maag (1). De Byzantijnse arts Alexander Trallian (525-605 CE) en anderen schreven van constipatie van de lever of lever obstructie. De experimenten van Mauritius van Reverhorst (1690) en Giovanni Alfonso Borelli (1710) wezen op het bestaan van een enterohepatische circulatie van galcomponenten in honden die voor adequate galvorming cruciaal leek. De samenstelling van de in het lichaam verborgen galvloeistof (voor chemische analyse anders dan bloed, urine of faeces toen bijna niet bereikbaar) werd pas 100 jaar later intens bestudeerd door Conradi (1775), Fourcroy (1801), Thénard (1806), Chevreul (1816), Gmelin (1824), Liebig (1843) en anderen waarbij zij de hoofdcomponenten zoals

galzuren, cholesterol en fosfolipiden konden scheiden (1,2). Windaus (1903-1927) lukte de structuuranalyse van verschillende galzuren, Fischer (1911-1942) de structuuranalyse en synthese van bilirubine en van den Bergh (1916-1918) de scheiding van "direct" (wateroplosbaar, met glucuronide geconjugeerd) en "indirect" (pas na bijvoegen van alcohol meetbaar in serum; ongeconjugeerd) bilirubine (1,2). Toch duurde het tot in de laatste decennia van de 20ste eeuw en eerste decennia van de 21ste eeuw dat relevante moleculaire mechanismen van galvorming en -secretie en hun defecten beter werden ontrafeld. Daarmee konden een veelvoud van tot cholestase leidende lever- en galwegziekten gedefinieerd en beter begrepen worden. Maar ook vandaag zijn de moleculaire mechanismen die tot genetische, immuun-gemedieerde, infectieuze, maligne, metabole, of toxische (door gifstoffen, hormonen, medicaties of kruiden) cholestatische lever- en galwegziekten leiden slechts gedeeltelijk ontrafeld.

Voor de behandeling van geelzucht (bv. in het kader van cholestatische lever- en galwegziekten) werd al 2300 jaar geleden in China de mogelijk gunstige werking van dierlijke gal aangeprezen waarbij het therapeutisch principe *Yi Du Gong Du* (gifstoffen met gifstoffen behandelen) werd gevolgd en gal van de beer als "koning" van de dieren-gal werd beschouwd (1). In de Tang *Materia Medica*, het eerste 'farmacotherapeutisch kompas' wereldwijd geschreven gedurende de Tang dynastie (618-907 CE), een gouden tijd van de Chinese dichtkunst, werd samengevat dat "gal van de beer die bitter smaakt gebruikt kan worden voor behandeling van geelzucht, therapie-refractaire diarree in de zomer en cardialgie..." (1-3).

Een gaschromatografisch-massaspectrometrische analyse van gedroogde gal van de Chinese zwarte beer leverde een galzuur patroon met 59% ursodeoxycholzuur (UDCA) en 39% chenodeoxycholzuur (CDCA) in eigen handen op (3), terwijl de gal van de



Afbeelding 1: Een chromatogram van galzuren geëxtraheerd uit gedroogde gal van de Chinese zwarte beer en gesepareerd middels gecombineerde gaschromatografie-massaspectrometrie (3). Ursodeoxycholzuur (UDCA) en Chenodeoxycholzuur (CDCA) werden geïdentificeerd als dominante galzuren van de zwarte beer, alleen weinig Cholzuur (CA).

mens slechts 1-3% UDCA bevat en na behandeling met UDCA tabletten in therapeutische dosering (15 mg/kg/d) een verrijking van UDCA tot ca 50% van de totale galzuren kan bereiken – voor de Chinese zwarte beer's galwegen mogelijk een beschermend mechanisme gedurende hibernatie. UDCA werd door Poupon (1987) en Leuschner (1985/1989) voor de behandeling van chronische cholestatische leverziekten zoals de primaire biliare cholangitis (PBC) geïntroduceerd en normaliseert de anders beperkte levensverwachting van 2 van de 3 behandelde mensen met PBC. UDCA wordt vanwege zijn gunstige anticholestatische effecten en goede compatibiliteit ook voor de behandeling van andere cholestatische ziekten ingezet waarbij het bewijs voor verbeterde langetermijnprognose bij goede anticholestatische werking vaak nog ontbreekt, o.a. door gebrek aan adequate langetermijn studies. UDCA is een potent signaalmolecule in lever- en galwegcellen waar het de bij cholestase verstoorde galsecretie kan stimuleren via post-transcriptionele mechanismen (3). Gedurende de laatste 15 jaar zijn

bijkomende signaal stoffjes ontdekt en ontwikkeld, zogenoemde nucleaire receptoragonisten, die op transcriptioneel niveau ter hoogte van de celkern van lever- en galwegcellen gunstige anticholestatische effecten hebben en de post-transcriptionele werking van UDCA aanvullen, zoals de farnesoid X receptor (FXR) agonist obeticholzuur en peroxisomale proliferator-geactiveerde receptor (PPAR) agonisten zoals bezafibraat. Deze signaalstoffen zullen in adequate dosering de langetermijnprognose bij PBC en mogelijk andere chronische cholestatische leverziekten in combinatie met UDCA verder verbeteren. Nieuwe inzichten in de defecte formatie van gal bij cholestase met o.a. geelzucht, verlammende vermoeidheid en cholestatische jeuk waren over eeuwen/millennia – zoals vooruitgang in (bijna) alle wetenschapsdomeinen – ook afhankelijk van de ter beschikking staande wetenschappelijke methodes en technieken die het mogelijk gemaakt hebben en verder mogelijk zullen maken innovatieve behandelingen voor onze patiënten te ontwikkelen. Toch

kan de blik ver terug hoog respect voor de wijsheid van onze wetenschappelijke protagonisten leren.

Prof. em. Dr. U.H.W. Beuers

Department of Gastroenterology & Hepatology

Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research

Amsterdam University Medical Center

Referenties:

1. Herta T, Beuers U. A historical review of jaundice: May the golden oriole live forever. *Clin Liver Dis.* 2022;20(Suppl. 1):45–56
2. Beuers U, Boyer JL. Bile: a historical review of studies on its form and function. In: Kirsner JB, editor. *The growth of gastroenterologic knowledge during the 20th century.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1994; 267–288.
3. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3:318–328

**(χολη= gal; στασις = stilstaan)*

NVH werkgroep

Auto-immuun Hepatitis

De Nederlandse Auto-immuun Hepatitis (AIH) Werkgroep (NAIHG), opgericht in 2008, heeft als doel het onderzoek naar AIH te stimuleren en de samenwerking tussen onderzoeksinstituten te bevorderen. De werkgroep bestaat uit vertegenwoordigers van zowel universitaire als niet-universitaire ziekenhuizen en komt twee keer per jaar bijeen om onderzoeksresultaten en nieuwe studies te bespreken. Deelname staat open voor iedereen met interesse in AIH-onderzoek.

Sinds de oprichting heeft de NAIHG verschillende studies uitgevoerd in het cohort dat gegevens van ongeveer 1300 patiënten bevat, waarmee er beter zicht is ontstaan op de epidemiologie, prognose en genetische aanleg van AIH. In 2016 werd vanuit de Nederlandse werkgroep de “*International AIH Group – Retrospective Registry*” opgestart, waarin gegevens zijn verzameld van meer dan 3000 patiënten uit 38 centra in acht landen. In dit AIH-cohort werden cirrose, niet complete biochemische respons en PSC-AIH als belangrijkste prog-

nostische factoren voor sterfte geïdentificeerd (1). Daarnaast wordt gewerkt aan het definiëren van behandelrespons en de ontwikkeling van een klinisch predictiemodel voor transplantatievrije overleving.

De samenwerking binnen de werkgroep heeft geleid tot belangrijke klinische studies, waaronder de recent gepubliceerde CAMARO-studie waarin de standaardbehandeling, azathioprine (AZA) en prednisolon, vergeleken werd met mycofenolaatmofetil (MMF) en prednisolon bij nieuw gediagnosticeerde AIH-patiënten (2). Na 24 weken bereikte een grotere groep in de MMF-groep biochemische remissie en MMF werd tevens beter verdragen. De studie biedt daarmee sterk bewijs voor het gebruik van MMF in combinatie met prednisolon als eerstelijnsbehandeling. Momenteel worden de follow-up resultaten verzameld om te evalueren of deze positieve effecten op langere termijn standhouden. In juni 2024 publiceerde de werkgroep, in samenwerking met Belgische centra, een retrospectieve studie naar het AIH-

PBC variantsyndroom (3). Hieruit bleek dat een deel van de patiënten, die buiten de officiële diagnostische criteria vielen worden behandeld met immunosuppressiva in combinatie met ursodeoxycholzuur met vergelijkbare lange termijn uitkomsten. Daarnaast had een subgroep van PBC-patiënten met verhoogde aminotransferasen en IgG een slechtere transplantaatvrije overleving dan AIH-PBC-patiënten. Deze resultaten suggereren dat meer patiënten baat kunnen hebben van combinatietherapie.

De TAILOR-studie, die momenteel in meerdere Nederlandse centra wordt uitgevoerd, onderzoekt het effect van MMF in vergelijking met slow-dose tacrolimus als tweedelijns behandeling bij AIH-patiënten die na minimaal 6 maanden eerstelijns therapie onvoldoende respons hebben getoond. Na 12 maanden behandeling met de gerandomiseerde medicatie wordt het verschil in complete biochemische respons geëvalueerd. Interesse in deelname? Neem contact op met Anna Stoelinga (a.e.c.stoelinga@lumc.nl).

Met de bovengenoemde behaalde en toekomstige resultaten beoogt de werkgroep een bijdrage te leveren aan het verbeteren van zorg en behandeling voor AIH patiënten.

Lotte Slooter, Amsterdam UMC, Romée Sniijders, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Anna Stoelinga, Leiden UMC, Tom Gevers, Maastricht UMC+, Ynte de Boer, Amsterdam UMC

Referenties

- (1) Slooter C.D., van den Brand F.F., Lleo A., et al. Lack of complete biochemical response in autoimmune hepatitis leads to adverse outcome: First report of the IAIGH retrospective registry. *Hepatology*. 2024;79(3):538-550. doi:10.1097/HEP.0000000000000589
- (2) Sniijders R.J.A.L.M., Stoelinga A.E.C., Gevers T.J.G., et al. An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naïve autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2024;80(4):576-585. doi:10.1016/j.jhep.2023.11.032
- (3) Stoelinga A.E.C., Biewenga M., Drenth J.P.H., et al. Diagnostic criteria and long-term outcomes in AIH-PBC variant syndrome under combination therapy. *JHEP Rep*. 2024;6(7):101088. Published 2024 Jun 14. doi:10.1016/j.jhepr.2024.101088

Column

Zwaarder en ouder – een lastige balans

Het is 08:00 uur, ik zit in de auto en de radio-DJ kondigt het nieuws aan. Een item over de toekomst van de gezondheidszorg. De cijfers van het RIVM liegen er niet om: in 2050 zal bijna twee derde van de Nederlanders kampen met overgewicht. Tegelijkertijd stijgt de gemiddelde levensverwachting naar 86,5 jaar. Het lijkt een paradox: we worden ongezonder, maar leven langer. De verklaring ligt niet in ons gedrag, maar in de kracht van de gezondheidszorg.

Moderne geneeskunde redt levens die vroeger verloren gingen. Chronische ziekten zoals diabetes en hart- en vaatziekten worden met medicijnen en ingrepen beheersbaar gehouden, waardoor patiënten jaren winnen. Maar diezelfde gezondheidszorg die ons in leven houdt, dreigt zichzelf te overbelasten. Want het overgewicht van vandaag is de voedingsbodem voor de zorgvraag van morgen. En daar wringt de schoen. De gezondheidszorg fungeert als een uitstekende dwiel, zoals hoogleraar Van Rossum treffend stelt, maar de kraan blijft wijd open staan. De 'voedselomgeving' nodigt ons uit tot ongezonde keuzes, terwijl bewegingsarmoede de norm is geworden, zeker door het huidige kabinet. De verantwoordelijkheid wordt regelmatig bij het individu gelegd – een wandelingetje meer, een salade in plaats van een snack. Maar kan de overheid zich die luxe veroorloven?

Het is tijd voor stelselmatige maatregelen. Denk aan een suikertaks, duidelijke regelgeving rondom misleidende verpakkingen en betaalbare, gezonde producten. De maatschappelijke kosten van overgewicht zijn te groot om nog langer af te wachten.

Maar zelfs goede zorg en preventie treffen niet iedereen gelijk. Laagopgeleiden en mensen met een lager inkomen lopen disproportioneel risico op overgewicht en de gevolgen daarvan. De gezondheidskloof groeit, ondanks de stijgende levensverwachting.

De conclusie is helder: de vooruitgang in de gezondheidszorg verdient lof, maar zonder daadkrachtig beleid op preventie is het dweilen met de kraan open. Als we willen dat de extra jaren gezonde jaren zijn, moeten we nú ingrijpen. Want ouder worden is geen trofee als het met zoveel bagage moet gebeuren.

Ik word gebeld: een aanbod voor de patiënt die zo hard een nieuwe lever nodig heeft. Na het horen van de grootte en de leverwaarden word ik wat sceptisch. Een paar uur later krijg ik de macroscopie door: het is geel en groot. Niet doen dus, op naar het volgende aanbod. Als het maar op tijd komt...

Hank

Een tintelend gevoel bij mijn linker oog

Casus

Een 44-jarige vrouw komt op het spreekuur van de neuroloog met klachten van de linker gelaatshelft en een tintelend gevoel bij het linker oog. De volgende dag heeft zij juist klachten van de rechter gelaatshelft. Daarnaast is er sprake van een afhanginge mondhoek rechts en minder goed kunnen sluiten van het rechter oog. Met de werkdiagnose perifere facialis parese, oftewel een Bellse parese, wordt een MRI-hersenen gemaakt waarop bilateraal opvallend versterkte aankleuring van de nervus facialis te zien is. Differentiaal diagnostisch wordt gedacht aan een infectieuze, inflammatoire of neoplastische oorzaak. Voor een Bellse parese is de bilaterale betrokkenheid atypisch. In het lab zijn geen aanwijzingen voor infecties zoals Lues en Borrelia. Wel is er sprake van een verhoogde bezinking en een verhoogd waarde voor sIL-2Receptor 3.164 (<2500 normaal). Om een inflammatoire aandoening zoals sarcoidose onwaarschijnlijk te maken wordt een PET-CT gemaakt. Hierop worden multiple PET-avide laesies in de lever en milt gezien en de patiënt wordt verwezen naar de MDL-arts.

Bij aanvullend laboratorium onderzoek zijn er normale leverwaarden met daarbij niet verhoogde tumormarkers (AFP <7, CEA <1, CA 19.9 van 4). Een echo abdomen toont meerdere haarden in de lever verdacht voor metastasen. Bij verdere beeldvorming met CT pancreas/galwegen blijken er multiple hypodense leverlaesies en een hypodense milt laesie te zijn, zonder aanwijzingen voor een primaire tumor of voor een onderliggende cirrose. Het leverbiopt toont fibrose met onregelmatige vaatstructuren die worden bevestigd met de vaatmarkers ERG, CD31, CD34. Het betreft een epitheloïde, vaatvormende laesie met de morfologie en het immunohistochemische aankleuringspatroon dat goed past bij epitheloid hemangioendothelium.

Epitheloid hemangioendothelium (EHE) is een zeldzaam vasculair sarcoom en representeert minder dan 1% van de vasculaire tumoren. De mediane leeftijd bij diagnose is tussen de 30 en 50 jaar, waarbij vrouwen vaker zijn aangedaan dan mannen (1). De incidentie is ongeveer 1 / 1 000 000. Het

merendeel van de patiënten (50-76%) is asymptomatisch. Vaak is er bij de eerste presentatie al sprake van uitgebreide metastasering naar de lever, longen en/of botten (2). Bij meer dan 90% van de tumoren is er sprake van genmutaties in WWTR1 en CAMTA1, die normaliter niet worden gezien bij andere vasculaire tumoren (3). De behandeling is meestal operatief, indien lokaal en resectabel. Bij EHE-lokalisatie in de lever zijn lange termijn uitkomsten van levertransplantatie uitstekend met een 10-jaars overleving van gemiddeld 74% (4). Als er sprake is van uitgebreide metastasering dan wordt vaak behandeld met vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) tyrosine kinase inhibitors, zoals pazopanib.

Concluderend gaat het hier om een jonge vrouw met een epitheloid hemangioendothelium die werd gevonden bij beeldvorming na een Bellse parese. Aangezien er op de PET-CT geen traceractiviteit was in het hoofd-halsgebied is de relatie tussen Bellse parese en EHE onwaarschijnlijk. Vanwege de leverlokalisatie van EHE werd patiënt verwezen naar het LUMC voor levertransplantatie. De laesie in de milt zou kunnen passen bij lokalisatie van ziekte buiten de lever, maar op grond van de radiologische kenmerken en de hoge kans op complicaties die verbonden zijn aan een miltbiopt werd besloten om de groei middels beeldvorming te vervolgen in de tijd.

Leerpunten:

- Epitheloid hemangioendothelium (EHE) is een zeldzaam vasculair sarcoom en representeert minder dan 1% van de vasculaire tumoren.
- De mediane leeftijd bij diagnose is tussen de 30 en 50 jaar, waarbij vrouwen vaker zijn aangedaan dan mannen. De incidentie is ongeveer 1 / 1 000 000.
- Het merendeel van de patiënten (50-76%) is asymptomatisch.
- Vaak is er bij de eerste presentatie al sprake van uitgebreide metastasering naar de lever, longen en/of botten.
- De behandeling is meestal operatief, indien lokaal en resectabel. Wanneer er sprake is van uitgebreide metastasering dan wordt er vaak gebruik gemaakt van tyrosine kinase inhibitors, zoals pazopanib.

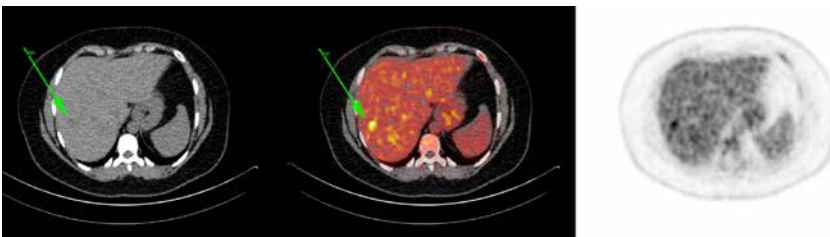
dr. M.R. Struyvenberg, AIOS MDL OLVG, Amsterdam

dr. P.C.F. Stokkers, MDL-arts OLVG, Amsterdam

dr. L.C. Baak, MDL-arts OLVG, Amsterdam

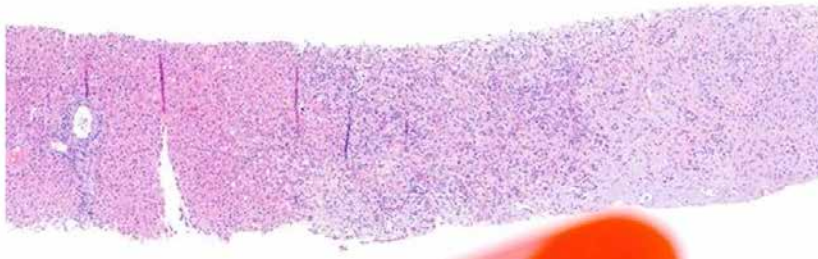
Referenties

1. Sardaro A, Bardoscia L, Petruzzelli MF, et al. Epithelioid hemangi endothelioma: an overview and update on a rare vascular tumor. *Oncol Rev.* 2014;8(2):259.
2. Lau K, Massad M, Pollak C, et al. Clinical patterns and outcome in epithelioid hemangi endothelioma with or without pulmonary involvement: insights from an internet registry in the study of a rare cancer. *Chest* 2011;140(5):1312.
3. Errani C, Zhang L, Sung YS, et al. A novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangi endothelioma of different anatomic sites. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50(8):644.
4. Lai Q, Feys E, Karam V, et al. Epithelioid Hemangi endothelioma and Adult Liver Transplantation: Proposal for a Prognostic Score Based on the Analysis of the ELTR-ELITA Registry. *Transplantation.* 2017;101(3):555.



Figuur 1.

Multipete PET-avide laesies in de lever waarvan de grootste aangewezen met een pijl



Figuur 2.

HE kleuring. Links normale lever. In het midden overgang lever naar tumor. Rechts is de tumor zichtbaar.



Figuur 3.

Heppar kleuring (kleurt hepatocyten aan). Links normale lever kleurt aan. Rechts de tumor die niet aankleurt.



Figuur 4.

CD34 (vaatmarker). Links is de normale lever negatief voor CD34. Rechts is de tumor sterk diffuus positief voor CD34. De normale sinusoiden in de lever kleuren wel positief aan.

Straf van Apollo

Casus

Een 42-jarige man, bekend met phimosis waarvoor hij dermovate gebruikt, presenteert zich op de Spoedeisende Eerste Hulp met klachten van buikpijn en icterus. Sinds 10 dagen ervaart hij pijn in de bovenbuik met uitstraling naar de rechter flank en de rug. Zijn urine is donker gekleurd en hij is de laatste maanden 10 kilogram afgevallen. Hij heeft geen verre reizen recent gemaakt, gebruikt geen homeopathische middelen. Qua intoxicaties rookt hij 5 sigaretten op een dag en ongeveer 5 joints per week. Er is geen sprake van problematisch alcoholgebruik en hij heeft recent geen harddrugs gebruikt.

Bij lichamelijk onderzoek zien we een niet acuut zieke icterische man met goede vitale parameters, zonder koorts. Bij auscultatie van het hart en de longen vinden we geen afwijkingen. Onderzoek van het abdomen laat normale peristaltiek horen, een wisselende tympanie met drukpijn in het epigastrium en de rechter bovenbuik.

Laboratoriumonderzoek toont forse cholestatische leverenzymstoornissen (bilirubine 117 $\mu\text{mol/L}$, Alkalische Fosfatase 764 U/L, gamma-GT 543 U/L, ASAT 233, ALAT 367). Amylase en lipase blijken niet verhoogd. Er was sprake van een verhoogd CRP 101 mg/L zonder leukocytose of een afwijkend bloedbeeld. Albumine bleek 32 g/L en de stolling was licht verlengd met een PT van 14.8 seconden (normaal 10.0-14.5).

Echografisch onderzoek van de buik vertoonde een diffuus vlekkelig echorijk leverparenchym zonder gedilateerde galwegen. CT Abdomen en MRCP vertoonden geen afwijkingen verklarend voor deze klachten.

Gedurende de opname stijgt het bilirubine door naar maximaal 273 $\mu\text{mol/L}$ zonder toename van de stollingstijd. Virale serologie (Hepatitis A t/m E, HSV, CMV, EBV) blijkt negatief, mede als auto-immuun diagnostiek (IgG is niet verhoogd, anti-gladspier is negatief, AMA en ANA zijn negatief). Er zijn geen tekenen van stapelingsziekten zoals hemochromatose of ziekte van Wilson.

Gedurende de opname blijkt dat de patiënt onbeschermd seksueel contact heeft gehad met mannen waarbij hij forse huidafwijking op zijn penis heeft ontwikkeld met pus en schilfering. Daarnaast ontwikkelde hij niet een jeukend exantheem op de romp en extremiteiten (rash). PCR diagnostiek voor syfilis bleek positief. Een swab welke werd genomen van de huidafwijking op de penis bleek positief voor *Treponema Pallidum* (PCR). De diagnose syfilis hepatitis werd gesteld.

Gestart werd met behandeling met doxyciline (in verband met een penicillineallergie). HIV screen bleek negatief.

Achtergrond Syfilis Hepatitis

Syfilis wordt veroorzaakt door de bacterie *Treponema Pallidum*. Wereldwijd worden er jaarlijks meer dan 5 miljoen patiënten met syfilis gediagnostiseerd, voornamelijk in tweede- en derde wereldlanden. In deze landen is de infectie endemisch en wordt deze infectie bij de geboorte doorgegeven. In eerste wereldlanden komt deze infectie vooral voor bij mannen welke seks hebben met mannen (MSM). In de populatie van de patiënten met syfilis is de incidentie van HIV ook verhoogd. (4) Zo werd volgens de "US department of Health and Human Services" onderzocht dat in 2014 40% van de patiënten met een diagnose syfilis ook HIV positief testten (2). In Nederland kregen 1693 patiënten de diagnose syfilis die zich lieten testen bij een Centrum Seksuele Gezondheid volgens het RIVM (2024) (6).

Syfilis kan worden overgedragen door onbeschermd seksueel contact. Daarnaast is het mogelijk om syfilis te krijgen via bloedtransfusie, tijdens de zwangerschap of bij de geboorte.

Er kan onderscheid worden gemaakt tussen primaire en secundaire syfilis. Dit kan ook weer leiden tot een tertiaire syfilis, ofwel neurolyues. Bij primaire syfilis krijgt de patiënt binnen één tot drie maanden na besmetting klachten van een ulcus, ook wel een sjanker genoemd, vaak ter plaatse van de genitaliën. Een secundaire syfilis openbaart zich vaak twee tot acht weken nadat het ulcus is verdwenen en waarbij er klachten kunnen optreden zoals koorts, huidafwijkingen (rash), lymfadenopathie of neurologische stoornissen (beroerte, meningitis). (3,4)

Syfilis wordt in eerste instantie behandeld met Benzylpenicilline, bij allergie kan gekozen worden voor doxycycline.

Tabel 1. Beloop leverenzymen

	13-06-2024	20-06-2024	12-07-2024	15-08-2024
Bilirubine	273	96	27	8
Alkalisch fosfatase	979	882	709	207
Gamma-GT	546	698	1035	276
ASAT	257	104	149	23
ALAT	350	132	150	35

Vervolg casus

Behandeling werd gestart met doxycycline per os 100 mg 2 keer per dag gedurende twee weken. De GGD werd op de hoogte gesteld. Één week na het starten van de doxycycline waren de huidafwijkingen op de romp en penis sterk verbeterd. Leverchemiestoornissen verminderden, het bilirubine daalde van 273 naar 96. Na 3 maanden waren de leverenzymen nagenoeg genormaliseerd. De titer van de syfilis wordt vervolgd door de GGD.

Discussie

Wanneer de resultaten naast een case-report met een review worden gelegd van Huang et al. (BMC Gastroenterology 2019 (5)) blijkt dat ook daar er na ongeveer twee maanden na behandeling normalisatie van de leverenzymen wordt bereikt met normale leverfunctie. Mullick (1) heeft in 2004 een case-report met een review van de literatuur opgesteld waarbij de diagnose syfilis hepatitis werd gesteld op basis van: leverenzymstoornissen (hepatocellulair), serologie passend bij syfilis, exclusie van andere oorzaken van leverenzymstoornissen en verbetering van de leverenzymstoornissen na starten van

de behandeling. De besproken patiënt voldoet aan deze gestelde criteria, daarnaast komt de rash ook overeen met de beschreven patiënt in dit case-report waarbij er ook herstel optreedt binnen ongeveer twee maanden.

De GGD zal bij onze patiënt de titer verder bepalen van de syfilis. Bij een viervoudige daling van de titer spreekt men van een adequate serologische respons, soms kan serologie daarbij weer negatief worden. Bij controle na drie maanden op de poli MDL in het Gelre Ziekenhuis had patiënt geen klachten meer en waren zoals eerder besproken de leverenzymen weer genormaliseerd.

Leerpunten

Terugkijkend op deze casus is het belangrijkste leerpunt om bij leverenzymstoornissen seksueel onbeschermd contact altijd uitgevraagd dient te worden en indien nodig aanvullend lichamelijk onderzoek daarop aan te passen.

L.C.W. Mom, Physician Assistant MDL en
G.W. Erkelens, MDL-arts. Gelre Ziekenhuizen Apeldoorn

Literatuurlijst

1. C. J. Mullick, A. P. Liappis, D. A. Benator, A. D. Roberts, D. M. Parenti, G. L. Simon, Syphilitic Hepatitis in HIV-Infected Patients: A Report of 7 Cases and Review of the Literature, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 39, Issue 10, 15 November 2004, Pages e100–e105, <https://doi.org/10.1086/425501>
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2014. Atlanta: US Department of Health and Human Services, 2015.
3. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA*. 2003 Sep 17;290(11):1510-4. doi: 10.1001/jama.290.11.1510. PMID: 13129993.
4. Hook EW 3rd. Syphilis. *Lancet*. 2017 Apr 15;389(10078):1550-1557. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32411-4. Epub 2016 Dec 18. Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30483-0. PMID: 27993382.
5. Huang J, Lin S, Wang M, Wan B, Zhu Y. Syphilitic hepatitis: a case report and review of the literature. *BMC Gastroenterol*. 2019 Nov 19;19(1):191. doi: 10.1186/s12876-019-1112-z. PMID: 31744461; PMCID: PMC6862847.
6. Syfilis | RIVM. (z.d.). <https://www.rivm.nl/syfilis>

RECENTE ONTWIKKELINGEN

Thermale ablatie van levertumoren

Minimize to maximize...

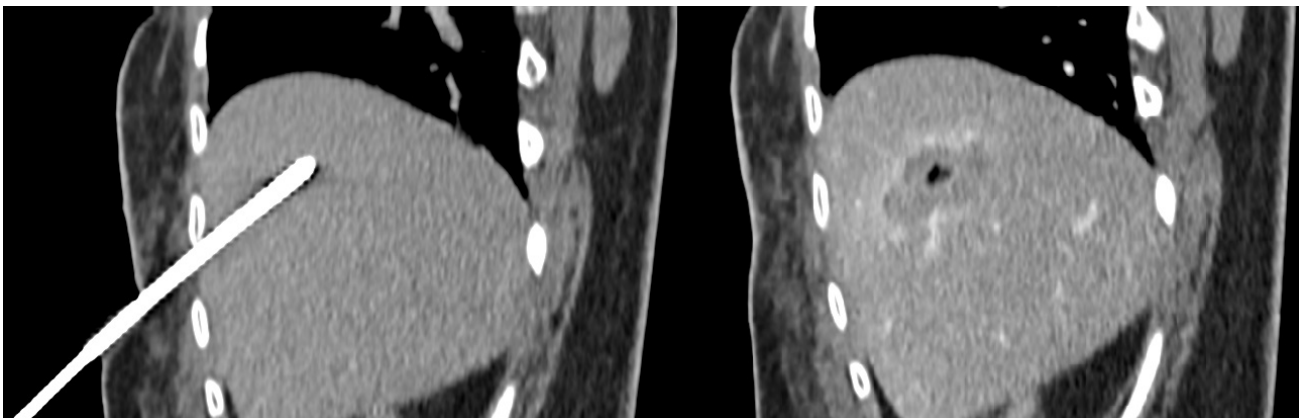
Thermale ablatie is een steeds vaker toegepaste behandelingsmethode voor maligne levertumoren. Bij deze minimaal invasieve behandeling wordt, met behulp van een speciale naald, tumorweefsel lokaal vernietigd door verhitting. Hierbij worden omliggend gezond leverweefsel en andere belangrijke leverstructuren zoveel mogelijk gespaard. De meest gebruikte methoden zijn radiofrequente ablatie (RFA) en microwave ablatie (MWA), waarbij MWA in toenemende mate de voorkeur krijgt vanwege diverse voordelen ten opzichte van de eerdergenoemde techniek (1). Thermale leverablatie wordt doorgaans uitgevoerd door een interventieradioloog. Deze procedure wordt verricht onder sedatie of narcose, waarbij de naaldplaatsing meestal percutaan ("door de huid") onder (echo- en) CT-beeldgeleiding plaatsvindt. Ablatie kan ook worden gecombineerd met een kijk- of open operatie.

Thermale ablatie is als standaardtherapie opgenomen in de behandelrichtlijn van het hepatocellulair carcinoom (HCC). Het wordt ook genoemd als therapieoptie bij de behandeling van levermetastasen, echter in selecte gevallen. Dit heeft voornamelijk te maken met het ontbreken van goede onderzoeken in deze patiëntenpopulatie. Recent, vanuit Nederland gecoördineerd, internationaal onderzoek heeft nu aangetoond dat thermale leverablatie van colorectale levermetastasen, in vergelijking met chirurgische resectie, vergelijkbare lokale tumorcontrole, gelijkwaardige overlevingskansen, lagere kosten en kortere ziekenhuisopnames oplevert (2). De

uitkomsten zijn bij het verschijnen van dit artikel waarschijnlijk net gepubliceerd en zullen naar verwachting bijdragen aan een meer prominente positie van deze therapie ook in de behandelrichtlijn van levermetastasen.

Dat betekent echter niet dat er geen onderzoek meer gedaan wordt naar deze behandeling, integendeel. Bijvoorbeeld naar de optimale marge van de ablatie, de grootte van de ablatiezone rondom de tumor. Deze marge, waarvan over het algemeen wordt aangenomen dat deze tussen de 5 en 10 mm ligt, bepaalt namelijk voor een belangrijk deel de kans op resterend (microscopisch) tumorweefsel en de kans op het ontstaan van nieuwe tumoren ter plaatse. Welke marge optimaal is wordt momenteel ook in Nederland onderzocht, specifiek voor het HCC (3). Ook de manier waarop de marge bepaald wordt, handmatig of door middel van het gebruik van co-registratiesoftware, is een actueel onderwerp van onderzoek (4).

Een andere essentiële factor die van invloed is op de klinische uitkomst is de precisie van de naaldplaatsing. Op dit gebied zijn tevens verschillende ontwikkelingen gaande, één ervan is de katheter-geleide ablatie. Hierbij wordt, voorafgaand aan de ablatie, via de lies een katheter in de leverarterie geplaatst voor de lokale toediening van contrast. Dit verbetert de tumorzichtbaarheid wat leidt tot een betere en preciezere naaldplaatsing (5). Andere hulpmiddelen, zoals (robot-geleide) naaldnavigatiesystemen en planningssoftware, zijn ontwikkeld om de naaldpositionering verder te optimaliseren, met name bij tumoren in lastig bereikbare locaties (6).



Studies naar de effectiviteit van deze hulpmiddelen lopen op dit moment eveneens in Nederland.

Een recente evaluatie heeft aangetoond dat er internationaal variatie bestaat in behandelmethodiek van thermale ablatie. Dit heeft als risico dat er verschillen in oncologische uitkomsten tussen klinieken kunnen ontstaan (7). Een recent vanuit Nederland gecoördineerd internationaal, prospectief, multicenter onderzoek (A-IMAGIO) zal zich richten op het verkrijgen van inzicht in de behandelvariatie en vervolgens op het optimaliseren van de ablatie-workflow. Hierbij zal gebruik worden gemaakt van AI-modellen/algoritmen. De

resultaten van deze studie zullen hopelijk bijdragen aan uniforme en optimale klinische uitkomsten van thermale leverablatie wereldwijd.

Deze ontwikkelingen en onderzoeken hebben als doel om het proces van thermale leverablatie stap voor stap verder te optimaliseren, van zorgvuldige patiëntselectie en nauwkeurige planning tot veilige uitvoering en effectieve nazorg. Er wordt gestreefd naar minimaal invasief behandelen met maximaal goede uitkomsten.

Minimize to maximize...

Referenties

1. Radošević A, Quesada R, Serlavos C, Sánchez J, Zugazaga A, Sierra A, et al. Microwave versus radiofrequency ablation for the treatment of liver malignancies: a randomized controlled phase 2 trial. *Sci Rep.* 2022 Jan 10;12(1):316.
2. Meijerink M, van der Lei S, Dijkstra M, Versteeg K, Buffart T, Lissenberg-Witte B, et al. Surgery versus thermal ablation for small-size colorectal liver metastases (COLLISION): An international, multicenter, phase III randomized controlled trial. *JCO* 42, LBA3501-LBA3501(2024).
3. Oosterveer T, van Erp G, Hendriks P, Broersen A, Overduin C, van Rijswijk C, et al. Study Protocol PROMETHEUS: Prospective Multicenter Study to Evaluate the Correlation Between Safety Margin and Local Recurrence After Thermal Ablation Using Image Co-registration in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022 May;45(5):606-612.
4. Faber R, Burghout K, Bijlstra O, Hendriks P, van Erp G, Broersen A, et al. Three-dimensional quantitative margin assessment in patients with colorectal liver metastases treated with percutaneous thermal ablation using semi-automatic rigid MRI/CECT-CECT co-registration. *Eur J Radiol.* 2022 Nov;156:110552.
5. Smits M, Bruijnen R, Tetteroo P, Vonken E, Meijerink M, Hagedoorn J, et al. Hepatic Arteriography and C-Arm CT-Guided Ablation (HepACAGA) to Improve Tumor Visualization, Navigation and Margin Confirmation in Percutaneous Liver Tumor Ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2023 Oct;46(10):1365-1374.
6. de Baère T, Roux C, Deschamps F, Tselikas L, Guiu B. Evaluation of a New CT-Guided Robotic System for Percutaneous Needle Insertion for Thermal Ablation of Liver Tumors: A Prospective Pilot Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022 Nov;45(11):1701-1709. doi: 10.1007/s00270-022-03267-z.
7. Verhagen CAM, van der Velden AL, Bale R, Bozzi E, Crocetti L, Denys A, et al. The Paradox of Modern Technology in Standardizing Thermal Liver Ablation: Fostering Uniformity or Diversity? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2024 Oct;47(10):1402-1406. doi: 10.1007/s00270-024-03846-2.

farmacologie

De lever is niet alleen voor hepatologen een interessant orgaan. Binnen de SIG Interne Geneeskunde van de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers (NVZA) is in 2020 de sectie hepatologie opgericht door ziekenhuisapothekers met belangstelling voor de hepatologie. In deze rubriek zullen zij ingaan op actuele zaken m.b.t. farmacologie en de lever.

Medicatieveiligheid bij levercirrose

In de vorige editie bespraken we de verwachte toename van patiënten met multimorbiditeiten en polyfarmacie, waarbij het belangrijk is om problematische voorschrijfcascades in patiënten met levercirrose te voorkomen. Ook is het voor deze kwetsbare groep cruciaal om bij het

voorschrijven van medicatie rekening te houden met de specifieke risico's die levercirrose met zich meebrengt. Onderzoek heeft aangetoond dat patiënten met gedecompenseerde cirrose gemiddeld zes medicatiegerelateerde problemen per patiënt ervaren [range 0-17].[1] Deze →

medicatiegerelateerde problemen worden onder andere veroorzaakt door veranderde farmacokinetiek en -dynamiek bij levercirrose waardoor het risico op bijwerkingen van geneesmiddelen is verhoogd. In de praktijk zien wij nog vaak dat deze veranderingen en risico's onvoldoende bekend zijn als de voorschrijver geen expert is op het gebied van leverziekten. In dit stuk willen we aandacht vragen voor het systematisch vastleggen van de contra-indicatie 'levercirrose' in het ziekenhuisinformatiesysteem zodat alle betrokken zorgverleners optimaal ondersteund kunnen worden.

Medicatiebewaking

In Nederlandse ziekenhuizen is de medicatiebewaking gebaseerd op de G-Standaard. Deze standaard bevat gedetailleerde farmacotheapeutische informatie over geneesmiddelen, waaronder farmaceutische gegevens zoals samenstelling, farmaceutische vorm en toedieningsweg, alsook medicatiebewakingsgegevens. Medicatiebewakingsgegevens bestaan bijvoorbeeld uit Medisch Farmaceutische Beslisregels, doseringsgegevens, informatie over overgevoeligheid, interacties en contra-indicaties. Bij het voorschrijven van geneesmiddelen biedt de G-Standaard ondersteuning aan voorschrijvers door middel van waarschuwingen en aanbevelingen. Dit systeem heeft als doel de veiligheid en effectiviteit van medicatie te waarborgen, door zorgprofessionals tijdig te informeren over mogelijke risico's of noodzakelijke aanpassingen in de therapie.

Contra-indicatie 'levercirrose'

De lever beschikt over een aanzienlijke overcapaciteit, waardoor veranderingen in farmacokinetiek en -dynamiek pas klinisch relevant worden als er sprake is van levercirrose.[2] De eerdere contra-indicatie 'leverfunctiestoornissen' leidde tot oversignalering, aangezien veel patiënten geen levercirrose hadden maar andere leveraandoeningen. Waarschuwingen werden hierdoor vaak onterecht afgegeven.[3] De contra-indicatie 'levercirrose' is om deze reden een aantal jaar geleden herzien.

De huidige contra-indicatie 'levercirrose' in de G-standaard is gebaseerd op de website www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl welke concrete evidence based aanbevelingen voor meer dan 250 geneesmiddelen bevat.[4] Adviezen zijn tot stand gekomen door literatuuronderzoek te combineren met expert opinion volgens een vaste methode.[5] De aanbevelingen zijn gericht op de veiligheid van geneesmiddelen en omvatten specifieke dosisaanpassingen of alternatieve behandelingen, waarbij de CTP-klasse wordt gebruikt als diagnostische bepaling. Er worden ook waarschuwingen getoond voor geneesmiddelen die niet zijn beoordeeld. In dat geval raden wij de voorschrijver aan om contact op te nemen met de eigen (ziekenhuis)apotheker.

Praktijk

Om de adviezen in de praktijk te kunnen gebruiken dient de voorschrijver de contra-indicatie 'levercirrose' vast te leggen in het patiëntendossier. In het Jeroen Bosch Ziekenhuis hebben we een vangnet ingericht voor patiënten waarbij deze handmatige actie niet is uitgevoerd. Er is een rapport ontwikkeld waarin patiënten getoond worden met een actieve Diagnose Behandel Combinatie (DBC) gecompenseerde of gedecompenseerde levercirrose waarbij de contra-indicatie niet in het patiëntendossier is vastgelegd. In overleg met de voorschrijvers wordt de contra-indicatie vervolgens handmatig toegevoegd.

Samengevat raden wij artsen aan om gebruik te maken van de contra-indicatie 'levercirrose'. Dit ondersteunt niet alleen de zorgverleners in het ziekenhuis, maar ook de collega's in de eerste lijn bij het voorschrijven van geneesmiddelen aan patiënten die ook écht aandacht behoeven.

Namens de SIG Interne Geneeskunde NVZA, sectie hepatologie,

Dr. Minou van Seyen, ziekenhuisapotheker Jeroen Bosch Ziekenhuis

DE EERSTE KEER

Het was voor haar de eerste keer. Onwennig zat ze in het ziekenhuisbed. Ze zag geel, maar had verder eigenlijk geen klachten. Kon dit virus er echt voor zorgen dat haar lever ermee op zou houden? Met matige labwaarden maar helder en adequaat liet ik haar achter. De volgende ochtend had ze een nieuwe lever. Tijd om eraan te wennen was er niet geweest. De verwardheid had ingezet en er was geen weg terug. Maar zo intens gewenst als een nieuw orgaan bij sommigen, zo onwennig en vervreemdend was het voor haar.

En dat was voor mij de eerste keer. Talloze patiënten zag ik op de poli die hoopten de volgende dag het verlossende telefoontje te krijgen. Vol met ascites, gek van de

jeuk, wekelijkse opnames met cholangitis; natuurlijk wilden deze mensen een nieuwe lever! Anders was deze vrouw die van gezond naar transplantatie ontvanger ging binnen een week. Geen tijd om te wennen en initieel veel moeite om te copen met de nieuwe situatie. Tijdens de daaropvolgende polibezoeken kwam week voor week langzaam de acceptatie en ook de dankbaarheid jegens die andere persoon en de medische wereld. Het liet mij maar weer eens inzien dat alles relatief is en eenieder een eigen referentiekader heeft.

Femke Stelma, Aios MDL, Amsterdam UMC

Referenties

1. Hayward KL, Patel PJ, Valery PC et al. Medication-related problems in outpatients with decompensated cirrhosis: opportunities for harm prevention. *Hepatology communications*. 2019 May;3(5):620-31.
2. Morgan DJ, McLean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease: An update. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:370-91.
3. Mulder MB, Weersink RA, Borgsteede SD et al. Veilig voorschrijven bij levercirrose. *Huisarts Wet* 2019;62
4. Weersink RA, Bouma M, Burger DM et al. Evidence-based recommendations to improve the safe use of drugs in patients with liver cirrhosis. *Drug Saf* 2018;41:603-13
5. Weersink RA, Bouma M, Burger DM et al. Evaluating the safety and dosing of drugs in patients with liver cirrhosis by literature review and expert opinion. *BMJ Open*. 2016 Oct 12;6(10):e012991.

nvh reisbeursverslag

Last week, I had the honor of attending the AASLD 2024 conference in San Diego, California, where I delivered an oral presentation titled "DNA Methylation of Tumor Tissues and Circulating Tumor DNA in Early Detection of Hepatocellular Carcinoma." The central aim of our study was to investigate specific DNA methylation patterns associated with hepatocellular carcinoma (HCC) and assess the potential for translating these findings from liver tissue to blood samples, thereby exploring the feasibility of using these patterns as non-invasive biomarkers for early HCC detection in clinical practice.

Our findings demonstrated that DNA methylation patterns in liver tissue are highly effective at differentiating HCC cases from both cirrhotic and non-cirrhotic controls. However, the performance of circulating tumor DNA (ctDNA) for distinguishing early cirrhotic HCC from cirrhotic controls was comparatively weaker. This reduced performance may be due to elevated methylation levels in the blood of cirrhotic patients,

which complicates the distinction. These results highlight the significant challenges in applying DNA methylation markers as non-invasive diagnostic tools for early-stage HCC detection, especially in patients with cirrhosis. To my delight, I was also honored to receive the Prof. Mindie H. Nguyen Award from AASLD, which further validated our efforts and findings.

The conference was not only a platform to showcase my work but also an invaluable opportunity to broaden my knowledge and connect with leading experts in the field. I attended numerous insightful presentations and panel discussions, which deepened my understanding of the latest developments in hepatology and oncology. Conversations with other researchers and clinicians provided me with constructive feedback on my research and opened avenues for potential collaborations.

S. Fu, PhD student, Erasmus MC

van eigen bodem

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!

Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis reduces interferon and macrophage gene signatures in the liver of chronic hepatitis B patients. 2024.

Osmani Z., Brouwer W.P., Grashof D.G.B., Lim Y., Doukas M., Janssen H.L.A., van de Werken H.J.G., Boonstra A.

J Hepatol. Oct 26: S0168-8278(24)02653-9. doi: 10.1016/j.jhep.2024.10.032.

Chronic HBV patients with concomitant metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) have been shown to develop more advanced fibrosis faster with more severe liver disease as compared to patients with chronic HBV alone. However, our understanding of the underlying mechanisms is limited. We conducted bulk RNA sequencing on liver biopsies from patients with only MASH, only chronic HBV, →

Referenties

1. Hayward KL, Patel PJ, Valery PC et al. Medication-related problems in outpatients with decompensated cirrhosis: opportunities for harm prevention. *Hepatology communications*. 2019 May;3(5):620-31.
2. Morgan DJ, McLean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease: An update. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:370-91.
3. Mulder MB, Weersink RA, Borgsteede SD et al. Veilig voorschrijven bij levercirrose. *Huisarts Wet* 2019;62
4. Weersink RA, Bouma M, Burger DM et al. Evidence-based recommendations to improve the safe use of drugs in patients with liver cirrhosis. *Drug Saf* 2018;41:603-13
5. Weersink RA, Bouma M, Burger DM et al. Evaluating the safety and dosing of drugs in patients with liver cirrhosis by literature review and expert opinion. *BMJ Open*. 2016 Oct 12;6(10):e012991.

nvh reisbeursverslag

Last week, I had the honor of attending the AASLD 2024 conference in San Diego, California, where I delivered an oral presentation titled "DNA Methylation of Tumor Tissues and Circulating Tumor DNA in Early Detection of Hepatocellular Carcinoma." The central aim of our study was to investigate specific DNA methylation patterns associated with hepatocellular carcinoma (HCC) and assess the potential for translating these findings from liver tissue to blood samples, thereby exploring the feasibility of using these patterns as non-invasive biomarkers for early HCC detection in clinical practice.

Our findings demonstrated that DNA methylation patterns in liver tissue are highly effective at differentiating HCC cases from both cirrhotic and non-cirrhotic controls. However, the performance of circulating tumor DNA (ctDNA) for distinguishing early cirrhotic HCC from cirrhotic controls was comparatively weaker. This reduced performance may be due to elevated methylation levels in the blood of cirrhotic patients,

which complicates the distinction. These results highlight the significant challenges in applying DNA methylation markers as non-invasive diagnostic tools for early-stage HCC detection, especially in patients with cirrhosis. To my delight, I was also honored to receive the Prof. Mindie H. Nguyen Award from AASLD, which further validated our efforts and findings.

The conference was not only a platform to showcase my work but also an invaluable opportunity to broaden my knowledge and connect with leading experts in the field. I attended numerous insightful presentations and panel discussions, which deepened my understanding of the latest developments in hepatology and oncology. Conversations with other researchers and clinicians provided me with constructive feedback on my research and opened avenues for potential collaborations.

S. Fu, PhD student, Erasmus MC

van eigen bodem

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!

Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis reduces interferon and macrophage gene signatures in the liver of chronic hepatitis B patients. 2024.

Osmani Z., Brouwer W.P., Grashof D.G.B., Lim Y., Doukas M., Janssen H.L.A., van de Werken H.J.G., Boonstra A.

J Hepatol. Oct 26: S0168-8278(24)02653-9. doi: 10.1016/j.jhep.2024.10.032.

Chronic HBV patients with concomitant metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) have been shown to develop more advanced fibrosis faster with more severe liver disease as compared to patients with chronic HBV alone. However, our understanding of the underlying mechanisms is limited. We conducted bulk RNA sequencing on liver biopsies from patients with only MASH, only chronic HBV, →

Als het gaat om
hoogwaardige
darmreiniging,



is het verschil
duidelijk.¹

*Hoogwaardige darmreiniging zou prioriteit moeten
krijgen bij de darmvoorbereiding, aangezien dit de
preventie van darmkanker verbetert.¹*


PLEINVUE®

Poeder voor drank

Macrogol 3350, natriumsulfaat,
natriumascorbaat, ascorbinezuur
en elektrolyten



@norgine | www.norgine.com

PLEINVUE, NORGINE en het zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine bedrijvengroep.
De afbeeldingen worden alleen gebruikt voor illustratieve doeleinden.

combined MASH/HBV and healthy controls. Our findings show that in patients with HBV, MASH co-morbidity significantly reduced interferon pathway activity, the expression of interferon stimulated genes (ISG), and macrophage gene, when compared to patients with HBV alone. We conclude that MASH negatively impacts the transcriptome in the liver of patients with HBV, affecting antiviral immune pathways, viral replication and inflammatory responses resulting in an increased risk of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B.

Liver cyst penetration of antibiotics at the target site of infection: a randomized pharmacokinetic trial.

Bernts L.H.P., Brüggemann R.J.M., Jansen A.M.E., Jager N.G.L., Wertheim H.F.L., Drenth J.P.H., Lantinga M.A.
J Antimicrob Chemother. <https://doi.org/10.1093/jac/dkae394>

Drug penetration at the site of infection (liver cyst) is essential for successful treatment, but pharmacokinetic (PK) data on cyst penetration are limited. We performed a single-dose PK-study in which patients prior to percutaneous drainage of a non-infected liver cyst received antibiotics. A total of 20 patients were included. Median cyst-fluid-to-plasma concentration ratio was 4.2% (IQR 1.6%–8.9%) for ciprofloxacin, 0.3% (IQR

0.0%–1.3%) for piperacillin, 0.2% (IQR 0.0%–1.3%) for tazobactam, 12.2% (IQR 6.3%–16.1%) for trimethoprim, 0.4% (IQR 0.2%–3.8%) for sulfamethoxazole and 1.6% (IQR 0.9%–2.3%) for doxycycline.

This study shows that liver cyst penetration varies widely between drugs after a single IV dose and that trimethoprim and ciprofloxacin have the highest liver cyst penetration ratios amongst antibiotics tested.

Pharmacokinetics of ceftriaxone, gentamicin, meropenem and vancomycin in liver cirrhosis: a systematic review.

Comce M.H., Weersink R.A., Beuers U., van Hest R.M., Lantinga M.A.

J Antimicrob Chemother. 2024 Sep 18:dkae310. doi: 10.1093/jac/dkae310. Online ahead of print.
PMID: 39289819

Patients with liver cirrhosis are prone to develop severe bacterial infections. Treatment is complicated by potential changes in the pharmacokinetics (PK) of antibiotics in these patients.

We performed a systematic review to investigate to what extent PK of selected antibiotics (ceftriaxone, fosfomycin, gentamicin, meropenem, nitrofurantoin, piperacillin/tazobactam and vancomycin) are affected in adults with cirrhosis. We identified 15 studies including 379 patients with cirrhosis, of which only two were of high quality. No eligible studies were identified for fosfomycin, nitrofurantoin or piperacillin/tazobactam. Available data in studies of mostly moderate quality suggest that PK of ceftriaxone, meropenem and vancomycin are altered in cirrhosis. More advanced PK studies are needed to provide specific dosing recommendations.

Clinical management of liver cyst infections: an international, modified Delphi-based clinical decision framework.

Duijzer R., Bernts L.H.P., Geerts A., van Hoek B., Coenraad M.J., Rovers C., Alvaro D., Kuijper E.J., Nevens E., Halbritter J., Colmenero J., Kupcinskis J., Salih M., Hogan M.C., Ronot M., Vilgrain V., Hanemaaijer N.M., Kamath P.S., Strnad P., Taubert R., Gansevoort R.T., Torra R., Nadalin S., Suwabe T., Gevers T.J.G., Cardinale V., Drenth J.P.H., Lantinga M.A.

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024 Sep;9(9):884-894. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00094-3. Epub 2024 Jun 12.
PMID: 38878785

Liver cyst infections often necessitate long-term hospital admission and are associated with considerable morbidity and mortality. We conducted a modified Delphi study to reach expert consensus for a clinical decision framework. We identified five subclassifications of liver cyst infection according



Bijsluiter

to cyst phenotypes and patient immune status and consensus on episode definitions and criteria for treatment success or failure. Consensus was reached on several management statements for patients with liver cyst infections, including a treatment algorithm.

MRI-serum-based score accurately identifies patients undergoing liver transplant without rejection avoiding the need for liver biopsy: A multisite European study

Jelte Schaapman, Elizabeth Shumbayawonda, Miguel Castelo-Branco, Filipe Caseiro Alves, Tania Costa, Emer Fitzpatrick, Katie Tupper, Anil Dhawan, Maesha Deheragoda, Eva Sticova, Marika French, Cayden Beyer, Soubera Rymell, Dimitar Tonev, Hein Verspaget, Stefan Neubauer, Rajarshi Banerjee, Hildo Lamb, Minneke Coenraad

Liver Transpl 2024 Aug 23. doi: 10.1097/LVT.0000000000000450.

This study investigates the use of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) combined with serum liver tests to identify low-risk liver transplant patients who could avoid invasive liver biopsies. Conducted as part of the RADICAL2 multicenter prospective study, 131 adult and pediatric liver transplant patients from the Netherlands, Portugal, and the UK were assessed using mpMRI alongside liver biopsies. The goal was to determine whether this combination could noninvasively detect patients with no rejection or those who might need a biopsy. The results showed that mpMRI combined with serum tests had a diagnostic accuracy (area under the curve 0.7) to identify patients without rejection, with a negative predictive value of 0.8. This approach offers potential for risk stratification and monitoring liver graft to effectively risk stratify patients and identify those most likely to benefit from a noninvasive diagnostic approach, reducing the need for liver biopsy.

proefschriften

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT K. ALAGERE KRISHNAMURTHY

‘Exploring therapeutic targets for Glycogen Storage Disease type 1 by modulating signal transduction pathways in hepatic in vivo and ex vivo models’

Promotiedatum: 25 september 2024

Supervisors:

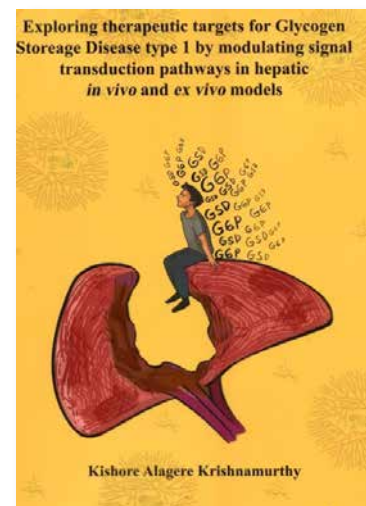
Prof. B.M. Bakker
Prof. T.G.J. Berks

Co-supervisor:

Dr. M.H. Oosterveer

This PhD thesis explores the regulation of glucose 6-phosphatase (G6PC)-independent glucose production in hepatic Glycogen Storage Disease (GSD) types Ia and Ib, with the objective of optimizing glucose homeostasis and reducing hepatic glycogen accumulation and hepatomegaly. Building on prior findings, the research primarily focuses on the role of carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP) in modulating glucose and glycogen metabolism, especially when G6PC function is compromised.

In an acute GSD Ib model, induced by inhibiting the G6P transporter SLC37A4 via S4048, ChREBP was observed to play a critical role in regulating glucose metabolism. Downregulation of ChREBP through short-hairpin RNA (shRNA) exacerbated the GSD Ib phenotype, leading to increased hepatic glycogen accumulation and further reductions in blood glucose levels. This downregulation also elevated glucokinase (GCK) mRNA and protein levels, independently of GCKR regulation, suggesting ChREBP may act as a transcriptional repressor of the Gck gene. Interestingly, even though predicted ChREBP target genes like *Gys2* and *Pygl* had reduced expression and protein levels, fluxes through glycogen metabolism pathways were increased, indicating that metabolite- and hormone-driven flux regulation predominated over enzyme-



driven effects during hepatic ChREBP normalization.

On the other hand, a novel ex vivo model using precision-cut liver slices (PCLS) was developed to further →

investigate hepatic glucose production and AMPK signaling. The PCLS model validated key findings related to glucose production in GSD not only from the murine models but also from the patient samples (including GSD I patients), offering a promising platform

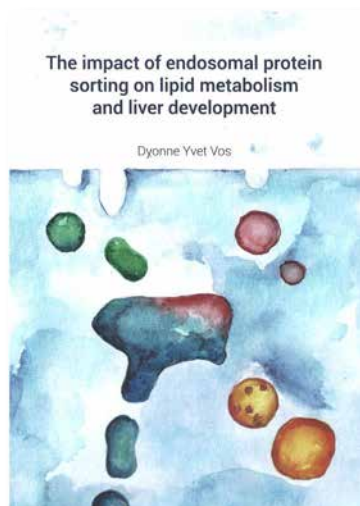
for studying inborn errors of metabolism and potential therapeutic interventions.

In conclusion, this research offers new insights into ChREBP's role and AMPK signaling in hepatic glucose and glyco-

gen metabolism. Its future implications set the stage for further studies that will utilize both in vivo and ex vivo models to focus on the detailed mechanisms of ChREBP-mediated and AMPK-mediated regulation and its clinical applications.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT D.Y. VOS

'The impact of endosomal protein sorting in lipid metabolism and liver development'



Promotiedatum: 19 juni 2024
Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:
Prof. dr. A.J.A. van de Sluis
Prof. dr. J.A. Kuivenhoven

Het endo-lysosomale netwerk is een belangrijk systeem in onze cellen dat stoffen zoals eiwitten en lipiden opneemt en transporteert. Dit netwerk is cruciaal voor verschillende cellulaire processen, zoals signaaltransductie en transport van voedingsstoffen, en heeft daardoor een essentiële rol in het behouden van homeostase in de cel.

Hoewel er veel kennis is opgedaan in celmodellen, is er steeds meer bewijs dat het endo-lysosomale netwerk ook invloed heeft op fysiologische en metabole processen in ons lichaam en kan bijdragen aan ziektes. Met behulp van muismodellen en in vitro systemen onderzoeken wij in dit proefschrift de bijdrage van verschillende endo-lysosomale eiwitten aan fysiologische en metabole processen in de lever, in relatie tot ziekten zoals leververvetting, dyslipidemie, lysosomale stapelingsziekten en leverkanker. Wij laten onder andere zien dat het endosomale eiwitcomplex Retriever een speci-



Bijsluiters

fieke rol heeft in het reguleren van de opname van triglyceride-rijke deeltjes in levercellen. Verder tonen wij aan dat een ander endosomaal eiwitcomplex, Retromer, belangrijk is voor de opname en transport van cholesterol in de lever, en dat Retromer daardoor onmisbaar is voor de regulatie van de cholesterolbalans in het hele lichaam. Daarnaast

is Retromer ook nodig voor de juiste balans tussen proliferatie en differentiatie van levercellen, en heeft het een belangrijke rol in de postnatale ontwikkeling van de lever.

Samengevat bieden de studies in dit proefschrift nieuwe inzichten in de rol van de endosomale

eiwitcomplexen Retriever en Retromer in lipide metabolisme en leverontwikkeling. Ook benadrukken deze studies het belang van zowel cel- als muismodellen om te begrijpen hoe deze eiwitcomplexen werken en bijdragen aan biologische processen en de ontwikkeling van ziekten.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT H.D. DE VRIES

'Bile acid metabolism in health and disease'

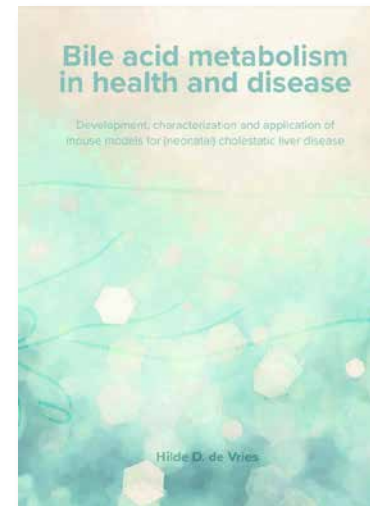
Promotiedatum: 27 juni 2024
Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:
Prof. dr. F. Kuipers

Copromotores:
Dr. T. van Zutphen
Dr. J.F. de Boer

Cholestase is gekarakteriseerd door ophoping van galzouten in de lever, wat kan leiden tot ernstige leverschade. Preklinisch onderzoek naar cholestase en galzoutmetabolisme in het algemeen wordt meestal uitgevoerd met behulp van muismodellen. Echter, muizen produceren muis-specifieke galzouten in de lever, de zogenaamde muricholaten (MCA). MCAs komen niet in mensen voor en hebben andere biochemische eigenschappen dan de humane galzouten, waardoor de uitkomsten van preklinisch onderzoek lastig vertaald kunnen worden naar de mens. Dit proefschrift omschrijft de ontwikkeling van een muismodel zonder MCAs: het *Cyp2c70* knock out (*Cyp2c70-KO*) muismodel. *Cyp2c70-KO* muizen synthetiseren geen MCAs waardoor hun galzoutprofiel meer lijkt

op dat van de mens. Door gebruik te maken van gelabelde galzouten kon voor het eerst aangetoond worden dat *CYP2C70* niet alleen verantwoordelijk is voor de 6 β -hydroxylatie van de galzouten CDCA en UDCA, waardoor α MCA en β MCA ontstaan, maar ook voor de epimerisatie van de hydroxylgroep aan de C7 positie van α MCA en CDCA. Drie weken oude *Cyp2c70-KO* vertoonden kenmerken van cholestase, zoals verhoogde galzoutconcentraties in plasma. Deze verhoogde galzoutconcentraties gingen samen met een veranderde genexpressie in het hart en met 'verwitting' van het bruinvetweefsel. Perinatale behandeling met UDCA kon zowel cholestase als de veranderde genexpressie in het hart voorkomen. Vooral *Cyp2c70-KO* vrouwtjes bleken op volwassen leeftijd leverschade te ontwikkelen, wat verergerde naarmate de muizen verouderden. Behandeling met UDCA kon de leverschade terugdraaien. Daarnaast werd aangetoond dat de afwezigheid van de galzoutreceptor FXR in *Cyp2c70-KO* muizen niet zorgt voor ernstige leverschade, terwijl dit in mensen wel het geval is. In het tweede deel van dit proefschrift werd gevonden dat gesulfateerde galzouten



aanzienlijk aanwezig zijn in plasma van gezonde mensen, terwijl werd aangenomen dat deze galzouten vooral geproduceerd worden in cholestatiche condities. Gesulfateerde galzouten bleken geassocieerd te zijn met lipidekenmerken en in *Cyp2c70-KO* muizen zelfs met een verlaagde secretie van fosfolipiden in gal. In een ander onderzoek werd gevonden dat specifieke galzouten in de moeder correleren met deze galzouten in de fetus.

Kortom, dit proefschrift omschrijft nieuwe inzichten in verschillende aspecten van galzoutmetabolisme op verschillende leeftijden, in zowel muizen als mensen.

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.