

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

LEVER



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 49 NR.2
SEPTEMBER 2025



In de schijnwerpers:
Minneke Coenraad

NVH activiteiten **3** Congres **5** De Dialoog **6** Lever in het buitenland **9**
Lever in Historisch Perspectief **12** In de schijnwerpers **14** Studies **20**
Lever in de prijzen **24** Perspectief van de patiënt **29**

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

● **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
Locatie: Crowne Plaza, Utrecht
Inlichtingen: congres@nvh.nl
Alle NVH - leden hebben op 10 april jl.
een persoonlijke link ontvangen om in te
schrijven.

● **4 - 7 OKTOBER 2025**

UEG Week, Berlijn
www.ueg.eu/week

● **6 FEBRUARI 2026**

Amsterdam Liver Course (NVVP)
Locatie: Rosarium Amsterdam
www.pathologie.nl/agenda/amsterdam-liver-course/

● **12 - 13 FEBRUARI 2026**

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

● **18 - 19 MAART 2026**

Digestive Disease Days Voorjaar
Locatie: Conference Center NH Koningshof, Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE
Tel.: 023 - 551 3016
E-mail: congres@nvge.nl

● **9 - 10 SEPTEMBER 2026**

Digestive Disease Days Najaar
Locatie: Conference Center NH Koningshof, Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE
Tel.: 023 - 551 3016
E-mail: congres@nvge.nl

COLOFON

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

Redactie:

Dr. R. Maan, hoofdredacteur
Dr. M. Borkent
Prof. dr. J.W. Jonker
Dr. S. van Meer
Dr. E.S. de Vries

Drs. E. Werner
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. M. Borkent, aios

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 via
ledenadministratie@nvh.nl

Omslagfoto: Minneke Coenraad, foto gemaakt door Xander 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: DamenGrafia, Haarlem. ISSN nr.: 1574-7867.

Deze uitgave is mede mogelijk gemaakt door AbbVie, Gilead Sciences en Ipsen Farmaceutica.

abbvie

 GILEAD
Creating Possible

 IPSEN

VACATURES

Vacature Kascommissie NVH

Per 2022 heeft de vereniging een kascommissie ingesteld om het financiële overzicht en de uitgaven jaarlijks te inspecteren. Dit betekent dat in- en uitgaven die de jaarrekening van de NVH vormen en die wordt opgesteld door de accountant, door de kascommissie wordt gecontroleerd voordat deze tijdens de ALV aan de leden wordt voorgelegd.

De afgelopen jaren hebben Hans Brouwer en Jan Maarten Vrolijk deze taak op zich genomen, waar het bestuur hen zeer erkentelijk voor is. Leden die m.i.v. 2026 het stokje van hen willen overnemen kunnen dit kenbaar maken door een mail te sturen naar secretariaat@nvh.nl. Uw bijdrage wordt zeer op prijs gesteld!

VAN DE REDACTIE

Allereerst hoop ik dat jullie allemaal een geweldige zomer (inclusief de verdiende vakantie) hebben gehad. Het nieuwe seizoen staat op het punt te beginnen. En zoals ieder seizoen begint dat met een weerzien in Veldhoven. Het belooft weer een mooie editie te worden, waarbij ik vooral uitkijk naar het IBD en cholestase symposium. Via deze route wil ik ook graag een warm welkom heten aan Marti Borkent en Ellen Werner. Wat fijn dat jullie onze redactie zijn komen versterken. Dit nummer heeft een aantal nieuwe rubrieken (en oude rubrieken door 'nieuwe' gezichten). Zo is het een eer dat Ulrich de pen van Thomas heeft overgenomen en de historie van de lever weer in een ander perspectief plaatst.

Verder zetten we een buitenlandse hepatologie afdeling in de etalage, leuk om te zien hoe ze in Schotland werken. Daarnaast een eerste bijdrage van de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging. Patiënten participatie heeft de laatste jaren eindelijk de aandacht die het verdient. Uiteindelijk doen wij alles om de zorg voor de patiënt te verbeteren. Tot slot "De Dialoog" waarin we twee hepafielen vragen een bepaald onderwerp te belichten. Ik hoop dat het uitpakt, zoals wij als redactie hebben bedacht. Rest mij jullie veel leesplezier te wensen en hopelijk zien we elkaar op 10 en 11 september.

Raoel Maan, Hoofdredacteur LEVER

nvh activiteiten

Dutch Liver Retreat (DLR) 2026

Dear experimental hepatology scientists,

Following the successful edition of the Dutch Liver Retreat at De Werelt in Lunteren this year, we are pleased to announce that the next DLR will once again take place at De Werelt on 12–13 February 2026!

We invite you to submit an abstract, and indicate whether you would like to give a full presentation or a poster presentation. We ask you to submit this abstract on hepatologie.org

The deadline for abstract submission is November 3rd, 2025

The scientific program will be based on (a selection) of the submitted abstracts. You'll be informed about your abstract submission in December.

We will award prizes for the best oral and poster presentation.

Registration

Your personal invitation to register for the DLR 2026 will follow shortly. Please feel free to pass this call for abstracts on to other liver researchers in The Netherlands, who may have interest to attend the DLR2026!

We hope to see many of you!

Best regards,

Organization committee of the DLR 2026

Hans Jonker, Monique Appelman, Alexandra Aaldijk, Sonja Busschow, Jung-Chin Chang

Digestive Disease Days

Tijdens de DDD in maart van dit jaar vond er een zeer goed bezocht symposium plaats over benigne levertumoren. Gedurende dit multidisciplinaire symposium, dat werd gecoördineerd door de DBLTG, werd dit belangrijke onderwerp belicht vanuit het perspectief van de radioloog, patholoog, gynaecoloog en natuurlijk de chirurg en MDL-arts. Getuige de afgeladen zaal was dit een groot succes.

Op woensdag 10 en donderdag 11 september a.s. zal in NH Conference Center Koningshof weer de DDD plaatsvinden. U vindt een programma overzicht op de middenpagina's van dit blad.

Op woensdag 10 september om 09.30 uur vindt een symposium plaats in samenwerking met de sectie IBD, waarbij er onder andere aandacht zal zijn voor hepatologische compli-

caties van IBD medicatie, zorg voor patiënten met PSC-IBD en de invloed van de aanwezigheid van (gevorderde) leverziekte op IBD chirurgie.

Vanaf 13.30 uur vinden in de Baronezaal verschillende sessies van de NVH plaats, beginnend met de in het jaar gebruikelijke presentaties van klinisch hepatologische abstracts. Aansluitend vinden de Algemene Ledenvergadering en het symposium met als thema 'nieuwe ontwikkeling op het gebied van cholestatische leverziekten' plaats. Tijdens deze bijeenkomst zal door vooraanstaande (inter)nationale experts worden gesproken over genetica bij cholestatische leverziekten, het monitoren en behandelen van galwegcomplicaties bij PSC, en de laatste ontwikkelingen op het gebied van PBC.

We hopen velen van u te zien in Veldhoven!

Dutch Liver Week 23 t/m 26 september 2025 in Utrecht



Graag nodigen wij u nogmaals uit voor deelname aan de Dutch Liver Week 2025 (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 hierna volgende cursus Klinische Hepatologie vindt plaats van woensdag 24 t/m vrijdag 26 september, in **Crowne Plaza**, Utrecht. In deze cursus zullen van diverse hepatologische onderwerpen de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en behandeling worden belicht. Het programma kunt u downloaden via hepatologie.org

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

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

De organisatiecommissie:

Dr. Suzanne van Meer, voorzitter

Dr. Adriaan van der Meer, Dr. Marti Borkent,

Dr. Helena Degroote, Dr. Sarah Raevens.



Dr. Falk Pharma - Eisai – Echosens – Mirum - Ophalan – Sirtex – W.L. Gore

Terugblik EASL

Geschreven door: Ellen Werner, arts-onderzoeker, Erasmus MC

In mei vond het jaarlijkse EASL congres plaats, een van de grootste Europese congressen waarbij de lever centraal staat. Wereldwijd komen er artsen, verpleegkundigen en onderzoekers op af; bij elkaar rond de 8000 professionals! Dit jaar was het voor ons een 'thuiswedstrijd' want het werd georganiseerd in de RAI in Amsterdam. Een keer op de fiets richting congres, te voet, met de trein of met de metro, het voelde vertrouwd.

Voor een kleine groep professionals, begon het allemaal al op 6 mei. Er vond op die dag een consensus meeting plaats over het gebruik van surrogate eindpunten en real world data bij primaire biliare cholangitis. Een soortgelijke meeting vond plaats in het kader van hepatocellulair carcinoom waarbij trial designs en verschillende eindpunten onder de aandacht werden gebracht. Beide meetings leverden interessante discussies op waarvan de inhoud mogelijk wordt meegenomen in de uiteindelijke documenten welke eind 2025 zullen worden ingediend bij Journal of Hepatology en Nature Reviews Clinical Oncology, wordt dus vervolgd.

Officieel begon het congres op 7 mei. Om alles uit het congres te halen, liepen de meesten al vroeg de RAI binnen om de bekende blauwe keycord aangereikt te krijgen met de toegangspas. Na ook nog even een koffer, tas of jas af te geven bij de garderobe, startte de dag pas echt. Het eerste waar iedereen naartoe gaat? Als ze onderweg niet al koffie hebben gehaald, naar de industrie hal. Daar komt iedereen samen voor een kop koffie of thee, om bij te kletsen met collega's (internationaal), ideeën uit te wisselen, samenwerkingen aan te gaan voor projecten of om na te praten over de verschillende sessies. Ook kon je daar langs alle posters lopen, waar een deel van de 1886 abstracts werd gepresenteerd.



E. Dongelmans presenteerde zijn onderzoek over Hepatitis B tijdens een van de abstractsessies

Niet alleen werden er posters opgehangen in rijen achter elkaar, sommige onderzoekers kregen de kans hun poster te presenteren in een kleine setting. In de hal stonden verschillende poster stages waar je met koptelefoon kon luisteren naar de presentaties en er natuurlijk ook ruimte was voor het stellen van vragen.

Naast posters, waren er vele abstractsessies over de verschillende onderwerpen binnen de hepatologie. Tijdens zo'n sessie is er voor de onderzoeker meer ruimte en tijd om de laatste bevindingen van zijn/haar onderzoek te delen waardoor ook de bezoekers op de hoogte zijn van de meest recente ontwikkelingen binnen het veld. Sommige abstracts werden geclusterd op onderwerp maar er is ook altijd een general sessie in een enorme hal met meerdere schermen naast en achter elkaar om te kunnen zien wat er gepresenteerd wordt. Wat waren dan de hot topics dit jaar? Net als de afgelopen paar jaar was er veel aandacht voor MASLD en virale hepatitis maar ook voor cholestatische ziektebeelden met de komst van nieuwe middelen. Daarnaast is er steeds meer aandacht voor public health, dit jaar droeg zelfs een



Samen met de mascotte bij de skills centres

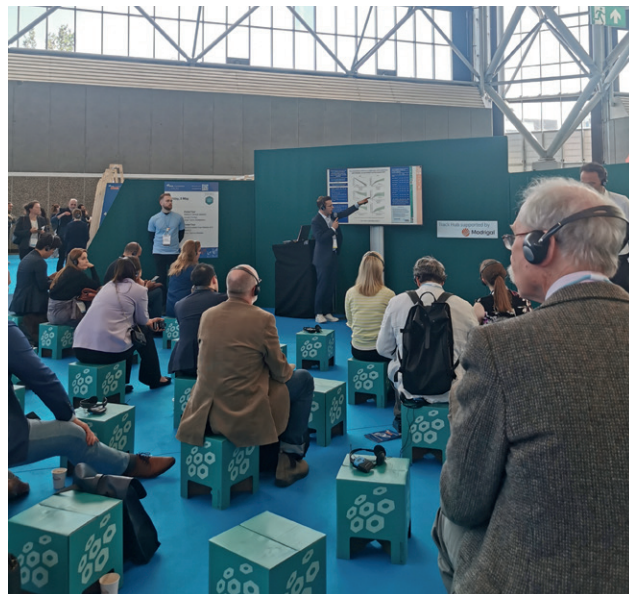
minister van Australië bij aan het onderwerp alcoholconsumptie. Er is tijdens het congres voor ieder wat wils en niet alleen op het gebied van kennis. Er is ook ruimte voor het aanleren van vaardigheden welke van pas kunnen komen bij de hepatologie. Zo heb ik zelf met een collega een echo-cursus gevolgd en was het bijvoorbeeld mogelijk een korte cursus te volgen over een opvang bij een varicesbloeding. Het is een leuke manier om met anderen in contact te komen en de experts in het veld op een laagdrempelige manier te leren kennen.

Een vol programma op het congres werd in de avonden en tijdens de lunch afgewisseld met ontspanning. Zo werd er door EASL een 'young investigators evening' georganiseerd



Met de arts-onderzoekers van Erasmus MC op de foto

in het centrum van Amsterdam en waren er op loopafstand gezellige terrasjes waar we ook nog even hebben genoten van het lekkere weer die week. Het congres draagt niet alleen bij aan het verspreiden van kennis en nieuwste ontwikkelingen binnen de hepatologie, het zorgt ook voor verbinding met de mensen en collega's om je heen. Op naar volgend jaar!



Dr. L.A. van Kleef presenteerde zijn onderzoek over MASLD tijdens een van de kleinere abstractsessies.

inonzonden stuk

'Multidisciplinaire aandacht voor genetische cholestase: een nieuw initiatief is gelanceerd!

Op 13 februari jongstleden vond de Dutch Cholestasis Academy plaats in Kasteel Oudaen te Utrecht. Het centrale thema van deze bijeenkomst was de zorg voor patiënten met aandoeningen binnen het spectrum van progressieve familiale intrahepatische cholestase (PFIC).

Deze zeldzame ziektebeelden worden veroorzaakt door mutaties in specifieke genen die betrokken zijn bij het galzuurmetabolisme, galvorming en/of galtransport. De verminderde of afwezige werking van (meestal) transporteiwitten in het canaliculaire membraan van de hepatocyt kan resulteren in diverse fenotypen. In ernstige gevallen, met homozygote mutaties of meerdere heterozygote mutaties, manifesteert de aandoening zich al op jonge leeftijd. Een voorbeeld hiervan is *bile salt export pump*-deficiëntie (voorheen bekend als PFIC2). Bij hepatologie-geïnteresseerde kinderartsen staan deze aandoeningen scherp op het netvlies, vooral omdat het grootste deel van deze kinderen al voor de volwassen leeftijd een levertransplantatie moet ondergaan.

Minder ernstige, solitaire heterozygote mutaties kunnen zich ook onder volwassenen presenteren. De volwassen presentatie kan variëren van progressieve cholestase, intrahepatische cholestase tijdens de zwangerschap, het low-phospholipid associated cholestasis (LPAC)-syndroom of een verhoogde gevoeligheid voor door medicatie geïnduceerde leverschade. Daarnaast kan een mutatie in ABCB4 (dat codeert voor het multidrug resistance protein 3, MDR3) mogelijk een verhoogd risico op de ontwikkeling van een cholangiocarcinoom met zich meebrengen. Hoewel deze mutaties voor hepatologen die volwassenen behandelen uiteraard zeer zeldzaam zijn, verdient dit onderwerp meer aandacht. Dankzij recente medicamenteuze doorbraken zullen ook steeds meer kinderen met genetische cholestase zonder levertransplantatie de volwassen leeftijd bereiken. Dat zal een tot voor kort onbekende patiëntencategorie binnen de volwassenenhepatologie introduceren en zeker nieuwe uitdagingen met zich meebrengen.



v.l.n.r.: Willem Lexmond (UMCG), Wendy van der Woerd (UMCU), Barbara de Koning (EMC), Hans Blokzijl (UMCG), Floris Imhann (UMCG), Adriaan van der Meer (EMC), Deepak Joshi (King's College, Londen, VK), Daan van Wessel (Isala/UMCG), Bart Takkenberg (AUMC), Frans Cuperus (UMCG), Kirsten van der Beek (Radboud UMC), Remco van Dijk (LUMC), Joachim Schweizer (LUMC), Henk Jan Verkade (UMCG)
Aanwezig maar niet op foto: Nanja Bevers (MUMC), Relana Nowacki (MUMC), Ingrid van Roosmalen (UMCU)

Uniek aan de bijeenkomst was de achtergrond van de verschillende aanwezigen, namelijk hepatologen, kinderhepatologen, klinisch genetici en labspecialisten met vertegenwoordigingen uit alle Nederlandse universitaire centra. Deze brede multidisciplinaire en multicentrische samenwerking is essentieel om de zorg in Nederland voor deze complexe patiëntengroep verder te verbeteren. Naast de breed gedragen wens om de klinische bespreking te herhalen, hebben de aanwezigen ook de ambitie uitgesproken actief bij de dragen aan het opzetten van nieuwe onderzoekslijnen. Deze zullen worden geïmplementeerd binnen de NVH Cholestase Werkgroep. Al met al kijkt de nieuwe

werkgroep enthousiast terug op deze succesvolle eerste bijeenkomst. Nu de eerste stap is gezet, wordt ook bekeken hoe de gastroenterologie en de tweede lijn betrokken kunnen worden bij dit nieuwe initiatief om de bekendheid van deze zeldzame aandoeningen en de (nieuwe) behandel mogelijkheden verder te vergroten.

Namens de Dutch Cholestasis Academy, Adriaan van der Meer, Henkjan Verkade en Daan van Wessel

De Dutch Cholestasis Academy werd mogelijk gemaakt door Ipsen.

NEOLIVER: Nederlandse bioprinttechnologie als oplossing voor levertransplantatie

Onder coördinatie van universitair hoofddocent Bart Spee van de faculteit Diergeneeskunde is aan de Universiteit Utrecht het Europese project NEOLIVER op 1 januari 2025 van start gegaan. Dit baanbrekende initiatief, gefinancierd via het Horizon Europe-programma van de Europese Unie (10 miljoen euro), richt zich op de ontwikkeling van functioneel, implanteerbaar leverweefsel met behulp van geavanceerde bioprinttechnologie. Het doel: een oplossing bieden voor het groeiende tekort aan donorlevers wereldwijd.

NEOLIVER bouwt voort op de resultaten van het eerdere ORGANTRANS-project, waarin het voor het eerst lukte om kleine leverconstructen succesvol te transplanteren in muizen. In dit nieuwe project wordt ingezet op het opschalen van deze technologie, door leverweefsel te bioprinten op basis van patiënt-eigen stamcellen, zogenaamde organoïden. De geprinte weefsels hebben een hoge dichtheid, zijn doorbloed en geschikt voor implantatie. Daarmee vormt

NEOLIVER een belangrijke stap richting gepersonaliseerde levertherapie.

De kracht van het project ligt in de samenwerking tussen vooraanstaande Europese kennisinstellingen en bedrijven, waaronder ReGEN Biomedical in Maastricht, die zich richten op regeneratieve geneeskunde, bioprinting en klinische vertaling. Een essentiële rol is daarbij weggelegd voor prof. Luc van der Laan van het Erasmus MC, die als klinisch partner toeziet op de medische toepasbaarheid van de technologie. Dankzij deze samenwerking wordt er vanaf het begin gewerkt aan modellen die aansluiten bij de praktijk, met oog voor veiligheid, effectiviteit en toekomstige toepassing bij de mens.

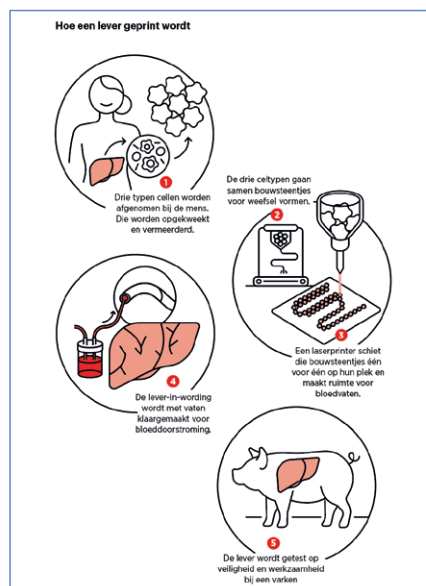
Naast het ontwikkelen van een geautomatiseerd en gestandaardiseerd bioprintplatform, welke geïntegreerd wordt bij ReGEN Biomedical, zal de technologie ook getest worden in grote diermodellen. Dit vormt een belangrijke schakel op →

weg naar toekomstige klinische studies, maar het project zal eindigen in dit preklinische stadium. Tegelijkertijd werkt het consortium aan richtlijnen voor productie onder GMP-condities, in overleg met regelgevende instanties. Ook wordt samengewerkt met Liver Patients International, de internationale koepel van lever-patiëntenorganisaties (met onder meer de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging) om de ethische en maatschappelijke inbedding van de technologie te waarborgen.

NEOLIVER markeert daarmee een belangrijke stap in het verder brengen van leverweefseltechnologie, met het oog op toekomstige toepassingen in de geneeskunde.

Dr B. Spee

Prof. dr. L. van der Laan



nieuw· de dialoog

R.J. De Kragt, MDL-arts en opleider, Erasmus MC, Rotterdam
versus A.J. Klompenhouwer, aios MDL, Erasmus MC, Rotterdam

Ha Julia,

Goed afgekeken is beter dan zelf iets nieuws bedenken. Wat leuk dat ons tijdschrift "Lever" gaat beginnen met "De Dialoog" en dat wij als eersten zijn gevraagd om de rubriek te vullen. Jij nog helemaal aan het begin van je carrière waarbij je vooral vooruitkijkt, en ik aan het einde waarbij ik misschien steeds meer terugblik.

Wat staat er in de hepatologie allemaal te gebeuren, en wat is er allemaal veranderd. Ik ben eind vorige eeuw opgeleid en ben nog een echte babyboomer, jij behoort tot de generatie Y en bent een millennial. Een groter contrast voor deze duocolumn is haast niet denkbaar.

In mijn opleidingstijd was er nog niet zo'n onderscheid tussen MD en L zoals we nu kennen: voor vele problemen hadden we immers geen oplossing. Patienten met de ziekte van Crohn waren 6 weken opgenomen voor sondevoeding en het maakte echt niet uit of de MDL-arts met MD of L belangstelling langsliep. Hepatocellulair carcinoom had zo'n beetje een infauste prognose. Een levertransplantatie duurde 16 uur en had 60 liter bloedverlies, door de veno-veneuze bypass.

Hepatologie was toen uitdagend, maar dat is het denk ik nog steeds. Terugkijkend heb ik voor mezelf destijds de juiste keuze gemaakt en dat zou ik anno 2025 weer doen: MDL met een grote L.

Ha Rob,

Je hebt gelijk: goed afgekeken is vaak beter dan zelf bedacht. En laat dat nu precies zijn wat mijn generatie doet: we zijn groot geworden met eindeloze tutorials, formats, en best practices. Voor alles is een blauwdruk, behalve voor onze carrière – die moeten we nog steeds zelf uitvogelen.

Ik ben inderdaad een millennial. Ik hoor bij de generatie die feedback vraagt en die "werk-privébalans" geen vies woord vindt. Voor ons is een goede werkdag er één waarin je niet alleen uitmuntende patiëntenzorg hebt geleverd, maar ook tijd had voor een lunch met je collega's. En waar jij misschien nog gewend was aan het credo "je leert het pas echt als je het een keer verkeerd hebt gedaan", zijn wij opgeleid met simulatietraining en supervisie op afroep.

Toch zie ik ook overeenkomsten. De fascinatie voor de lever is er bij ons beiden. Of het nu gaat om immuuntherapie voor HCC of om MASLD dat zich bijna ontwikkelt tot volksziekte – hepatologie blijft een vak in beweging. En net als jij ben ik trots op dit vak. Want de grote L staat niet alleen voor Lever, maar ook voor Leiderschap – de soort die je dagelijks toont op de werkvloer, door kennis te delen, vragen te stellen en samen te blijven groeien.

Dus ja, jij met decennia ervaring, ik met frisse energie. Gelukkig hoeven we niet te kiezen tussen oud of nieuw – we nemen gewoon het beste van beide mee. Op de werkvloer, én in deze duocolumn waarin we minder tegenover elkaar staan dan het lijkt.

nieuw: lever in het buitenland

The Scottish Liver Transplant Unit en Hepatology department in de Royal Infirmary Edinburgh/ University of Edinburgh

Interview met: prof. Peter C. Hayes, door: Marti Borkent, met dank aan: Isabelle Munsterman

We spraken met prof. Peter Hayes van de Universiteit van Edinburgh, Schotland; hoogleraar hepatologie en vanaf de oprichting in 1992 betrokken bij de Schotse levertransplantatieafdeling.

Hoe ziet jullie patiëntenpopulatie er uit?

We bedienen een bevolking van 6 miljoen Schotten, voor wie we ongeveer 70 transplantaties per jaar uitvoeren. De dominante oorzaak van leverziekte was vroeger ALD, maar zoals in de meeste westerse landen is MASLD snel de vraag naar levertransplantatie aan het evenaarden en is HCV-cirrose vrijwel verdwenen als indicatie. Wat in het VK relatief vaak voorkomt (30-40 verwijzingen voor ernstige hepatitis per jaar binnen Schotland), is een overdosis paracetamol, resulterend in 2 tot 10 levertransplantaties per jaar.

Hoe ziet jullie team er uit?

De Schotse levertransplantatieafdeling bestaat uit een multidisciplinair team van hepatologen, chirurgen, anesthesiologen en transplantatiecoördinatoren. We werken multidisciplinair, met dagelijkse gezamenlijke visite op de afdeling, waarbij de hepatoloog de leiding heeft. Daar zien we pre- en posttransplantatiepatiënten; alleen volwassenen. Pre-transplantatiepatiënten krijgen van maandag tot en met donderdag een klinische screening, resulterend in een ja of nee-beslissing tijdens de multidisciplinaire klinische vergadering op dezelfde vrijdag.

Na de transplantatie blijven patiënten op de intensive care en de medium care, gevolgd door de transplantatieafdeling, voor een gemiddelde opnameduur van 10-14 dagen. De reguliere hepatologieafdeling heeft circa 15 klinische bedden bezet per dag en wordt mede door verpleegkundig specialisten ondersteund.

Wat zijn de uitdagingen voor de kliniek?

Een zorg voor de toekomst is de groeiende wachtlijst (nu meer dan 70 patiënten) als gevolg van een mismatch tussen de behoefte aan en het aanbod van transplantaties. Waar levende donatie als optie eerder niet echt liep, zou het opnieuw als optie kunnen worden bekeken; voorheen werd het vaak niet de moeite waard geacht, omdat een wachtlijst van slechts 20 patiënten normaal was. Een andere zorg voor de toekomst is de tsunami van obesitas die op ons afkomt, wat resulteert in meer patiënten met meer comorbiditeit. Daarbij komt nog dat op MASLD minder stigma berust in vergelijking met ALD; waar ALD-patiënten in sommige delen van het land misschien niet zo snel worden doorverwezen als zou moeten, geldt dat wel voor MASLD-patiënten. De vraag is of men niet te hard is voor (post-) alcoholisten en te soft voor patiënten met metabool syndroom. Waar voormalige alcoholisten een contract moeten tekenen over hun abstinentie, hoeven MASLD-patiënten bijvoorbeeld niet per se dieetadviezen op te volgen om op de lijst te komen.

Waar zijn jullie trots op als kliniek, wat is er mogelijk en wat zijn de speerpunten?

De kliniek onderscheidt zich door pionierswerk met carvedilol en was de eerste kliniek in het Verenigd Koninkrijk die TIPS uitvoerde. Al sinds 2020 zijn ze gestopt met standaard endoscopieën bij cirrose en behandelen ze in plaats daarvan iedereen met veronderstelde portale hypertensie met carvedilol, al vóórdat de nieuwe Baveno-richtlijnen uitkwamen. Prof. Hayes denkt dat meer patiënten met vroeg stadium cirrose en tekenen van portale hypertensie baat kunnen hebben bij carvedilol. Die voordelen zullen echter moeilijk aan te tonen zijn, aangezien het effect op de uitkomst pas 5-10 jaar later wordt verwacht.

Bovendien is de kliniek een allround hepatologiekliniek, met een actieve afdeling interventionele radiologie die zeer regelmatig vasculaire interventies uitvoert bij Budd Chiari-patiënten en maligniteiten. Ze zien een toenemend aantal HCC's en ook toenemende mogelijkheden voor lokale behandeling. Het is een zeer populaire plek geworden voor fellows, zelfs uit Australië, met een planning die al loopt tot 2027. Dit is vanwege de brede multidisciplinaire klinische ervaring, ervaring met de vereiste documentatie, maar ten eerste vanwege de vriendelijke werksfeer.

Voor langere fellowships is praktische betrokkenheid mogelijk, maar voor kortere verblijven, zoals de vier maanden van Isabelle Munsterman (zie elders in deze LEVER), is een observationele stage gemakkelijk te regelen. Hierbij heb je wel actieve deelname aan het team, ben je betrokken bij het presenteren van patiënten en deelname aan de scholingsbijeenkomsten. Arts-assistenten en fellows uit Nederland zijn van harte welkom om te informeren naar de mogelijkheden.

The transplant team



Levertransplantatie stage in Edinburgh

Geschreven door Isabelle Munsterman, aios MDL, Radboudumc, Nijmegen

Op 27 februari was het zover: de kinderen hadden de opvang uitgezwaaid met zelfgebakken Nessie koekjes, de auto zat tot de nok van de dakkoffer vol en alle reisdocumenten waren veelvuldig gecheckt. Op naar de boot die ons naar de UK zou brengen om 3 maanden in Edinburgh te gaan wonen en werken.

Bijna aan het eind van mijn opleiding tot MDL-arts wilde ik graag nog ervaring op doen in een levertransplantatie centrum. Toen ik hoorde dat deze stage ook in het buitenland kon, zijn we aan de slag gegaan. Ik had tijdens mijn promotie met een patholoog uit Edinburgh samengewerkt en zo kwam ik in contact met het afdelingshoofd van de hepatologie daar. Na een paar mailtjes was het beklonken: We gingen naar Schotland!

Ik heb 3 maanden meegelopen op de Liver Transplant Unit van het Royal Infirmary Edinburgh. Dit is het enige ziekenhuis in Schotland waar levertransplantaties worden uitgevoerd, zo'n 80-100 per jaar. Voor zo'n korte periode was het lastig te regelen om zelfstandig als arts te werken en daarom heb ik ervoor gekozen om een observership te doen. Mijn zelfstandigheid was daardoor wat beperkt en ik heb bijvoorbeeld niet kunnen scopiëren, maar de maanden zijn voorbij gevlogen en ik heb ontzettend veel geleerd.

Natuurlijk was het begin wennen. Een ander land, andere taal, cultuur, en ziekenhuis. Het duurde even voor ik een inlog kreeg en had soms het gevoel weer co-assistent te zijn. Na een paar weken was ik wat meer geland. Elke ochtend kon ik lekker op mijn meegebrachte fiets naar werk. Een fijn begin van de dag, al was mijn logge mama-fiets niet ideaal voor de Edinburghse heuvels en podholes.

De AIOS namen me in hun groep op als 'one of the guys' en ik voelde me steeds meer onderdeel van het transplant team. Al zal mijn Hollandse directheid voor de Schotse collega's misschien ook wel even wennen zijn geweest. Iedereen was ontzettend vriendelijk en beleefd, maar men zal niet snel het achterste van hun tong laten zien, of echt zeggen wat ze denken tijdens een meningsverschil. Ik denk wel dat mijn proactieve houding er voor heeft gezorgd dat ik alles uit deze stage heb kunnen halen. Ik kijk terug op bijzondere ervaringen zoals een moeilijk familiegesprek over niet transplanteren bij een jonge patiënt met acuut leverfalen als gevolg van een paracetamol intoxicatie en het 's nachts bijwonen van een levertransplantatie.

Elke vrijdagmiddag beoordeelden we op de levertransplantatie assessment meeting welke patiënten nieuw op de transplantatielijst kwamen. Voorafgaand aan deze bespreking





werden de patiënten een week op de afdeling opgenomen. Ze ondergingen een batterij medische tests, maar we voerden ook persoonlijke gesprekken om ze beter te leren kennen. Door de patiënten casus zelf op het MDO te presenteren, heb ik een goed beeld gekregen van de verschillende uitingen van gevorderde leverziekte en kan ik beter inschatten wanneer transplantatie de beste keuze is, maar ook wanneer het niet haalbaar is. De uitkomst van deze meeting met patiënten bespreken was erg bijzonder en veel van hun gezichten staan me nog bij.

Daarnaast heb ik veel geleerd over de opvang bij acuut leverfalen, de peri-operatieve zorg en de uitdagingen post-transplantatie; van resectie tot het finetunen van de immuunsuppressiva. Doordat op de Transplant Unit de hepatologie, transplantatie chirurgie, anesthesie en paramedici nauw samenwerken en dagelijks samen visite lopen kan er snel geschakeld worden en heb ik ook van deze specialismen veel kunnen leren.

Inhoudelijk zijn er veel overeenkomsten tussen de zorg in Nederland en Schotland: we volgen dezelfde richtlijnen en bieden dezelfde behandelingen aan, die hooguit in detail verschillen.

Toch zijn er ook wel echt verschillen tussen het werken hier en daar. Een poliklinisch consult op papier uitwerken, brieven dicteren en de voorgeschiedenis in het papieren dossier doorpluizen zijn nog gemeengoed.

Hoewel wij dan misschien 'verder' zijn met ons digitale systeem, heeft het zeker niet alleen nadelen om zo te werken. Je leert kort en bondig te zijn in je statusvoering en ik denk dat de administratielast in Nederland vele malen groter is. Ook echt anders is het feit dat het zorgsysteem bestaat uit publieke en een private instellingen. Het is me nog niet duidelijk of dit systeem de lange wachtlijsten binnen de NHS in de hand werkt of juist de druk op de NHS vermindert. Helaas is er ook veel armoede en alcoholproblematiek, wat niet zelden tot schrijnende situaties leidde.

Het was heel bijzonder om deze periode met ons hele gezin te kunnen beleven. Mijn man had verlof opgenomen, zodat

hij voor onze kinderen van bijna 1 en 4 kon zorgen. Dit betekende dat hij eigenlijk het zware werk deed, terwijl ik lekker in het ziekenhuis rondliep. Maar door in een ander land te zijn vallen veel verplichtingen weg en hadden we meer tijd en rust als gezin. Edinburgh is een fantastische stad, ook met kinderen. Rond dwalen door de closes (steegjes) in Old Town, naar de schitterende (én gratis!) musea en rondrennen in één van de vele groene parken of speeltuinen. Het weer was ook uitzonderlijk goed, want in die 3 maanden hebben we maar een paar spatjes regen meegekapt. En met veel meer tijd dan thuis is het ook gelukt om regelmatig te sporten en sociale contacten op te bouwen. Helaas vliegen drie maanden dan wel zo voorbij en moesten we alweer afscheid nemen toen we net een beetje gesetteld waren.

Gelukkig hoefden we hierna niet meteen naar huis en hebben we nog een maand door het noorden van Schotland gereisd. Vanuit Edinburgh zijn we via de Cairngorms omhoog gereisd door het niemandsland van de schitterende North Coast 500 naar het noordelijkste puntje van the Outer Hebrides: Port of Ness op het eiland Lewis. Vervolgens zijn we weer afgezaakt via the Isle of Skye en onze laatste nachttjes op Schotse bodem brachten we door midden tussen de bergen in Glencoe. Het is een prachtig land met zijn groene heuvels en ruige kust. En ja, het is ook zo mooi omdat het zoveel regent... Waar we tijdens onze rondreis onze portie dan wel meer dan genoeg van hebben gehad.

Nu zijn we weer lekker thuis en genieten we van de Nederlandse zomer (die opeens bizar zonnig en warm voelt) en van het niet meer hoeven in- en uitpakken en slapen in ons eigen bed. Maar Edinburgh is ook ons home away from home geworden en we zullen snel weer op bezoek gaan om vrienden op te zoeken en veel meer ontdekken van dit mooie land!

Kortom, een buitenland stage is absoluut aan te raden! Het geregeld vooraf (vraag me zo nodig om tips), is het meer dan waard. Inhoudelijk leerzaam, maar vooral ook een bijzondere persoonlijke ervaring om ergens anders te wonen en in ons geval met je gezin even helemaal weg te zijn.

De ziekte van Wilson – een voorbeeld van enorme vooruitgang van de medische wetenschap

(en de morele achteruitgang van de farmaceutische industrie betrokken bij zeer zeldzame ziekten)

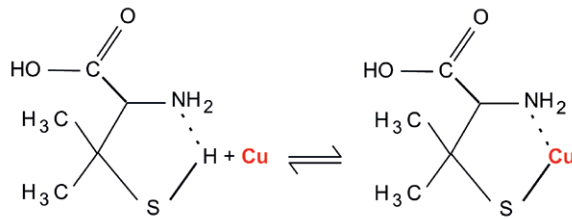
In het 18de en 19de eeuw suggereerden G.B. Morgagni (Padova) en F.T. von Frerichs (Berlijn) met casuïstische berichten het bestaan van een zeldzame, steeds dodelijkere ziekte van kinderen en jonge volwassenen, de *progressieve familiale hepatolenticulaire degeneratie*, die gekenmerkt was door variabele neurodegeneratieve, deels Parkinson-achtige verschijnselen in associatie met een levercirrose. In 1902 schreef de oogarts B. Kayser, werkzaam aan de Universiteitskliniek Tübingen, van een jonge man met ‘multipale sclerose’ - een toen vaak incorrecte diagnose van de neurologische manifestaties van de *progressieve familiale hepatolenticulaire degeneratie*: “Über einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Kornea” [1]. In 1903 voegde zijn collega B. Fleischer van dezelfde kliniek “Zwei weitere Fälle von grünlicher Verfärbung der Kornea” toe [2]. Zij waren daarmee de eerste die deze voor de progressieve familiale hepatolenticulaire degeneratie specifieke oogverandering, de ‘Kayser-Fleischer ring’ in beeld brachten (Afbeelding 1).



Afbeelding 1: De **Kayser-Fleischer ring**, een groen-bruine koper depositie in het membraan van Descemet van de cornea, gepubliceerd 1902/1903; te detecteren met spleetlamp onderzoek bij ~95% van mensen met en bij ~50% zonder neurologische manifestaties van de ziekte van Wilson.

Onder de titel “Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver” publiceerde de arts, en in het vervolg hoog gewaardeerde neuroloog en neuropatholoog, S.A. Kinnier Wilson in 1912 de resultaten van zijn in 1911 aan de Edinburgh University Medical School met een gouden medaille gewaardeerde thesis [3]. Hij documenteerde en detail klinische en, als beschikbaar, histopathologische kenmerken van 12 individuen die neurologische symptomen toonden waaronder onwillekeurige bewegingsstoornissen zoals tremor, spasticiteit van de extremiteiten, orofaciale dystonie, dysartrie, dysfagie, en ook transiënte mentale problematiek en tegelijkertijd een levercirrose hadden. Hij concludeerde in deze mijlpaal publicatie dat deze ziekte erfelijk en altijd op jonge leeftijd

dodelijk was, toonde histopathologisch in autopsieweefsel van hersenen schade vooral van de nucleus lenticularis met putamen en globus pallidum aan altijd gepaard gaande met levercirrose. Hij speculeerde dat het schade patroon van lever en hersenen door een toxine veroorzaakt zou kunnen zijn. Koper als mogelijk toxine in deze ziekte werd al in 1913 voor het eerst genoemd, maar overtuigend bewijs voor koper als ziekte uitlokkend metaal werd pas gevoerd door J.N. Cumings (London) in 1948 die enorme stapeling van koper in hersenen en leverweefsel kon aantonen [4]. Cumings probeerde bij zijn patiënten een behandeling met ‘British Anti-Lewisite’ om koper uit hun lichaam te verwijderen die helaas niet voldoende effectief was. De bevindingen van Cumings waren wel cruciaal voor het ontwikkelen van de eerste en tot vandaag meest effectieve medicamenteuze therapie door J.M. Walshe (Cambridge) in 1956, D-penicillamine (Afbeelding 2) [5]. Walshe was de zoon van een bekende Engelse neuroloog die getraind was door Kinnier Wilson. J.M. Walshe toonde het verschijnen van D-penicillamine in de urine van een met penicilline behandelde man met cirrose en bacteriële infectie en daarna in zijn eigen urine na administratie van een hoge intraveneuze dosis penicilline, toen nog zonder toestemming van een medisch ethische commissie. Zijn structuuranalyse van D-penicillamine in de urine voorspelde een goede koper-bindingsactiviteit door chelaat vorming van dit aminozuur met toxisch ‘vrij’ koper, een afbraakproduct van penicilline, die dan samen met het gebonden koper via de nier wordt uitgescheiden. Zijn thesis over dit onderwerp werd door de universiteit van Cambridge afgewezen, waarna hij een jaar in Boston hospiteerde en aldaar een eerste patiënt met ziekte van Wilson succesvol behandelde. Walshe kon vervolgens bij >300 mensen met de ziekte van Wilson aantonen dat D-penicillamine de koperuitscheiding via de urine duidelijk stimuleert en symptomen over de langere termijn verbetert. Bij de ziekte van Wilson is de dagelijkse koperopname via de dunne darm normaal (~1.5 mg), maar de dagelijkse koperuitscheiding via de gal verstoord (1-2 mg), waardoor koperopstapeling in de lever ontstaat met als gevolg uitstroom van ‘vrij’ koper naar het bloed en andere organen. De nucleus lenticularis was door Wilson al in 1912 histopathologisch in zijn cohort als bijzonder schadegevoelig beschreven toen het toxine koper nog niet geïdentificeerd was. D-penicillamine was/is wel belast met bijwerkingen zoals allergische reacties, glomerulonefritis, systemische lupus erythematoses, elastosis perforans serpiginosa, abdominale klachten en symptomen als vitamine B6 deficiëntie (door L-penicillamine verontreiniging) die in 15-30% leidde tot staken van de behandeling. Toch bereikten de mensen met de



D-Penicillamine, geïdentificeerd door J.M. Walshe in zijn urine na penicilline toediening, bindt opgestapeld 'vrij' koper bij de ziekte van Wilson en wordt renaal geëlimineerd samen met het gebonden koper.

ziekte van Wilson die de medicatie tolereerden voor het eerst een normale leeftijd – een medische sensatie. D-Penicillamine werd in 1970 geregistreerd als standaard medicatie voor de ziekte van Wilson in de Verenigde Staten en opgenomen in de WHO lijst van essentiële medicaties.

In 1968 werd door T. Starzl de eerste levertransplantatie bij een 11-jarige jongen met acuut leverfalen en hemolytische anemie o.b.v. ziekte van Wilson succesvol voorgenomen.

In 1969 introduceerde J.M. Walshe een tweede koper chelator, trientine (triethylenetetramine), welke algemeen goed getolereerd werd en vanaf de jaren 80 als reserve medicatie gebruikt kon worden voor mensen die D-penicillamine hadden moeten stoppen op basis van bijwerkingen [6].

In 1978 publiceerden Hoogenraad et al. (Utrecht) hun ervaring met orale zink therapie bij de ziekte van Wilson [7] die bijzonder geschikt is voor asymptomatische stadia of na ont kopering met chelatoren voor stabiele onderhoudstherapie. Het werkingsmechanisme houdt inductie van metallothioneïne in, een koper bindend eiwit in intestinale mucosacellen en de lever. Door de hoge turnover van de mucosacellen wordt geaccumuleerd koper samen met de om de 5-6 dagen afschilferende mucosacellen via de ontlasting verwijderd.

De mogelijkheid van orale zinktherapie was al eerder in een promotietraject (Amsterdam) bestudeerd [8].

Farmaceutische bedrijven geïnvolveerd in productie en verkoop van geneesmiddelen voor mensen met ziekte van Wilson deden wat zij inmiddels vaak doen bij standaard medicaties voor zeldzame ziekten: Valeant Pharmaceutical Industries in de VS verhoogde de prijs tussen 2010 en 2015 voor 100 capsules trientine van \$652 naar \$21,267 (33-foud) en Teva ("Teva's commitment to serving patient populations in need") verhoogde vervolgens de prijs voor 100 tabletten 'generic' trientine naar \$18,375 (28-foud) (New York Times, 23 feb 2018). Beide bedrijven en andere die deze schandalige weg in andere landen gevolgd zijn, hadden geen kosten voor ontwikkeling van de inmiddels oude medicatie. J.M. Walshe ontving nooit gedurende zijn 102-jaar lange leven een cent of penny voor zijn ontwikkelingen zoals D-penicillamine of trientine. Hij had contact met sommige van zijn behandelde patiënten over vele decades tot kort voor zijn overlijden in 2022, allemaal mensen die vroeger op kinder- of jong-volwassenen leeftijd overleden waren. Na een drastische prijsverhoging van trientine ook in Engeland kort na zijn 100ste verjaardag initieerde hij een campagne tegen de onverantwoorde en schandalige activiteit van de betrokken farma-industrie die ook vandaag voortduurt. Een moreel disaster!

In 1993 kon het Wilson-gen, ATP7B, op chromosoom 13 in kaart gebracht, gekloond en genetisch gekarakteriseerd wor-

den, een koper transporterende ATPase in het endoplasmatisch reticulum (o.a. voor koper insertie in caeruloplasmine, 'gebonden koper', ~95% van totaal koper in het serum) en de canaliculaire membraan (uitscheiding van 'vrij', potentieel toxisch koper naar de gal). Mutatie analyses hebben inmiddels >2500 varianten/mutaties in het ATP7B gen opgeleverd die de pathogenese van de autosomaal recessieve aandoening deels kunnen verklaren.

Internationale richtlijnen [10] helpen vandaag voor de kliniek, diagnostiek (Kayser-Fleischer ring, serum caeruloplasmine, koper in 24 uur-urine, serum 'vrij' koper, MRI hersenen, neurologisch onderzoek, Leipzig score) en adequate therapie (koper chelator: 'start low, go slow') gebaseerd op de ervaring en creativiteit van een kleine groep van enthousiaste wetenschappers en sterk betrokken artsen gedurende de laatste 125 jaren. De ziekte van Wilson heeft bij goede begeleiding en behandeling haar schrik gelukkig verloren en kan bij vroege diagnose een normale levensverwachting mogelijk maken onder continue medicamenteuze therapie.

Prof. em. dr. Ulrich Beuers, afd. Maag-darm-leverziekten, Amsterdam UMC

Referenties

1. Kayser B. Über einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Kornea. Klinische Monatsblätter 1902;15:22-25.
2. Fleischer B. Zwei weitere Fälle von grünlicher Verfärbung der Kornea. Klinische Monatsblätter 1903;16:489-491.
3. Kinnier Wilson SA. Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain. 1912;34:295-509.
4. Cumings JN. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepatolenticular degeneration. Brain 1948; 71: 410-415.
5. Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. Am J Med 1956;21:487-495.
6. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. Lancet. 1982;319:643-7.
7. Hoogenraad TU et al. Oral zink in Wilson's disease. Lancet 1978;312:1262.
8. Schouwink G. De hepatocerebrale degeneratie, met een onderzoek naar de zinkstofwisseling. MD Thesis G Schouwink. Amsterdam State University, Van der Wiel, Arnhem 1961.
9. Lees AJ. Obituary: John Michael Walshe. Movement Disorders 2023;10:2011-2012.
10. EASL. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. J Hepatol 2025;82:690-728

Minneke Coenraad

Vorig jaar september sprak jij je oratie getiteld 'Op maat' uit. Hoe heb je deze dag ervaren?

Hartstikke leuk! Ik vond het echt een hele bijzondere dag. Nog veel bijzonderder dan ik me van tevoren had voorgesteld. Met name het feit dat er zoveel mensen waren; veel mensen met wie je samenwerkt of in het verleden hebt samengewerkt, maar ook familie en vrienden. Dat het allemaal die dag samenkwam, dat vond ik echt heel bijzonder. En het was vooral heel feestelijk, gewoon echt een ontzettend leuke dag. Ik heb vooral heel erg gewaardeerd dat iedereen de moeite heeft genomen om er die dag bij te zijn. Daarnaast is Leiden ook een mooie plek voor een oratie door de traditionele omgeving.

Voorafgaande aan je benoeming tot hoogleraar heb je natuurlijk al een indrukwekkende loopbaan doorlopen, voornamelijk in Leiden. Wat zijn de meest belangrijkste gebeurtenissen geweest die jouw loopbaan hebben beïnvloed?

Er zijn inderdaad een paar belangrijke mijlpalen geweest, momenten waarop ik op een splitsing stond en moest kiezen welke kant ik op wilde. Die keuzes hebben uiteindelijk geleid tot waar ik nu ben. Allereerst heb ik mijn studie geneeskunde in Leiden gedaan. Aanvankelijk was ik van plan om internist te worden. Ik kreeg ook een opleidingsplek interne geneeskunde en heb die hele opleiding afgerond. Tijdens die periode deed ik ook onderzoek bij Ad Masclee, die toen nog in de MDL staf in Leiden werkte. Later is hij naar Maasricht gegaan. Door het onderzoek bij hem raakte ik echt gegrepen door het vakgebied maag- darm- en leverziekten. Ik heb ook een aantal spreekuren met hem meegelopen en dat was eigenlijk de eerste keer dat ik me afvroeg: zit ik eigenlijk wel op mijn plek binnen

de interne? De laatste 4 maanden van mijn interne opleiding liep ik stage op de MDL-afdeling en toen dacht ik: "dit is het eigenlijk". Ik heb de opleiding interne toen wel afgemaakt en vervolgens heb ik als één van de allerlaatste via de buitenbocht de opleiding MDL gevolgd.

Tijdens mijn onderzoek bij interne geneeskunde deed ik ook promotieonderzoek bij Edo Meinders, de toenmalige opleider interne geneeskunde, en Jan Bolk. We deden onderzoek naar hyponatriëmie, met als focus het antidiuretisch hormoon. Eerst bij patiënten met intracraniele aandoeningen, maar later ontstond een discussie met Meinders — mijn promotor — over de vervolgrichting van het onderzoek. Hij wilde zich richten op obesitas, leptine en het antidiuretisch hormoon, terwijl ik eigenlijk al richting levercirrose en portale hypertensie wilde. Ik trok toen aan het kortste eind en heb uiteindelijk keurig mijn proefschrift afgerond over leptine en het antidiuretisch hormoon bij patiënten met overgewicht. Toch was mijn interesse in levergerelateerde aandoeningen wel echt gewekt. Tijdens de verdediging van mijn proefschrift was Frederik Nevens uit Leuven, België, lid van de promotiecommissie. Hij stelde mij een vraag buiten het bestek van het proefschrift, namelijk hoe ik onderzoek zou opzetten naar hyponatriëmie bij patiënten met levercirrose. Na afloop, bij de borrel, zei hij tegen mij: "Zal ik je niet introduceren bij het EF-CLIF-consortium, de European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure?" Zo konden we toen met Leiden meedoen aan de CANONIC studie. Dat is eigenlijk het begin van de samenwerking binnen EF-CLIF en met andere centra uit dat consortium en van het onderzoek dat we nu hier in Leiden op gebied van levercirrose-gerelateerde complicaties doen.

Een andere belangrijke mijlpaal was in 2019, toen ik de kans kreeg om op onderzoeksabbatical te gaan. Ik had toen de vrijheid om overal heen te gaan, maar heb er bewust voor gekozen om naar Leuven te gaan. Ik zat inmiddels in de MDL-staf in het LUMC en merkte dat ik behoefte had aan een nieuwe uitdaging, iets nieuws om me in vast te bijten. Dankzij die sabbatical kon ik zes maanden lang onderzoek doen. Bastian Ruijter nam intussen mijn klinische taken waar in Leiden en hij is daarna gelukkig ook in de staf gebleven. Ik heb toen gekozen voor een combinatie: deels onderzoek bij het Stamcelinstituut, deels bij de afdeling hepatologie, onder leiding van Frederik Nevens, met Schalk van der Merwe en met Tania Roskams op het gebied van leverpathologie. Leuven was voor mij ook praktisch haalbaar: ik had eerder wel gedacht aan een langere periode in het buitenland, maar met jonge kinderen was dat lastig. Nu waren ze wat ouder, waardoor ik doordeweeks in Leuven kon werken en in het weekend meestal thuis kon zijn. Dat heb ik zes maanden gedaan, en ook dat was een belangrijke periode in mijn carrière. Als ik terugkijk, begonnen de eerste twijfels aan de interne geneeskunde al tijdens die stage bij de MDL, toen ik me realiseerde dat ik eigenlijk liever MDL-arts wilde worden dan internist. En hoewel ik me nu in de meest internistische hoek van de MDL bevind, voelt het alsof alles op een organische manier die richting is opgegroeid.

Hoe zie jij de toekomst van de hepatologie?

Rooskleurig! Ik denk echt we al prachtige momenten hebben meegemaakt. Neem bijvoorbeeld de mogelijkheid om het beloop van bepaalde leverziekten gunstig te beïnvloeden om zelfs

daadwerkelijk te genezen. Zoals we nu zijn ingebed binnen de maag-, darm- en leverziekten zal ik de toekomst denk ik ook zo blijven en dat is ook echt van meerwaarde. Juist omdat veel hepatologische aandoeningen direct of indirect in verband staan met de maag- en darmziekten. Ik hoop dan ook dat we in de toekomst gewoon als onderdeel van het grotere geheel blijven samenwerken - als een volwaardig deelgebied binnen de MDL. Zelf ben ik gestopt met het uitvoeren van endoscopieën, maar dat heeft vooral te maken met andere neventaken die ik erbij heb gekregen. Het is dus niet zo dat ik vind dat de hepatologie zich helemaal zou moeten afscheiden van de maag- en darmziekten. Integendeel. Wat betreft de toekomst van de hepatologie: ik zie ongelooflijk veel technologische vernieuwingen. Veel van die innovaties zullen zich verder uitkristalliseren en hun plek vinden in de praktijk. Denk bijvoorbeeld aan machinepreservatie bij levertransplantatie – dat heeft een enorme bijdrage geleverd aan het beter benutten van donororganen en daarmee aan het kunnen helpen van meer patiënten. Ook de opkomst van machine learning en kunstmatige intelligentie biedt grote kansen. We proberen steeds meer richting preventie te bewegen en onze patiëntengroepen beter te stratificeren. Dat is belangrijk want we kunnen niet eindeloos blijven groeien in zorggebruik en kosten. Er zit ergens een plafond aan wat mogelijk is en daarom hoop ik dat we in de hepatologie doorgaan op het pad van

“De energie die ik haal uit mijn werk komt vooral voort uit het feit dat ik het écht heel leuk vind om te doen.”

betere patiëntselectie – met name door middel van non-invasieve technieken. Zo kunnen we identificeren welke patiënten echt baat hebben bij innovatieve behandelingen of invasieve diagnostiek en wie minder intensieve monitoring nodig heeft. Ik denk dat de technologische vernieuwingen die we nu al zien, in de toekomst nog verder ontwikkelen en breder toegepast kunnen worden. Ze zullen beter uitkristalliseren en hun plaats vinden binnen de klinische praktijk.

In mijn oratie heb ik benadrukt hoe belangrijk ik het vind dat we toewerken naar meer gepersonaliseerde behandelingen. Ik ben daar een groot voorstander van. Het doel is om op basis van biomarkers of patiëntkenmerken behandelingen alleen aan te bieden aan mensen bij wie er ook daadwerkelijk een verwachte kans op succes is. We moeten af van het oude “one size fits all”-model, waarbij iedereen dezelfde behandeling kreeg in de hoop dat het werkte. Dat leidde er vaak toe dat een deel van de patiënten werd behandeld zonder dat ze daar daadwerkelijk baat bij hadden. Daarnaast moeten we meer richting preventie werken, in plaats van alleen symptomatische behandeling. Zeker binnen het onderzoeksgebied

waarin ik actief ben, complicaties van cirrose en hepatocellulair carcinoom, is er nog enorm veel winst te behalen. Door een beter begrip van de onderliggende pathofysiologie kunnen we hopelijk het ziektebeloop eerder herkennen en beïnvloeden. De zou uiteindelijk moeten leiden tot een betere kwaliteit van leven voor onze patiënten. Daarnaast denk ik dat het betrekken van patiënten in hun eigen behandeling en diagnostiek steeds belangrijker wordt. En ik hoop dat dit in de toekomst nog verder vorm krijgt. We zien het nu al, bijvoorbeeld met de nieuwste versies van elektronische patiëntendossiers, waarin digitale vragenlijsten geïntegreerd worden. De lijsten dienen steeds vaker als basis voor het gesprek in de spreekkamer. Daardoor worden patiënten meer “empowered”, ze worden gestimuleerd om actief mee te denken en vooral ook mee te beslissen: wat wil ik wel en wat niet?

Samenvattend zijn dit voor mij de belangrijkste pijlers: de verdere digitalisering van de zorg, het streven naar gepersonaliseerde geneeskunde en het actief betrekken van patiënten bij hun zorg. En uiteraard: dat we als hepatologie stevig verbonden blijven met de MDL-structuur.

Naast je werk in het LUMC ben je ook zeer actief in regionale, landelijke en internationale werkgroepen en besturen. Waar haal jij de tijd en energie vandaan en hoe zorg jij voor een goede balans?

De energie die ik haal uit mijn werk



komt vooral voort uit het feit dat ik het écht heel leuk vind om te doen. En ik denk dat dat het verschil maakt. Als je je tijd besteedt aan iets wat je leuk vindt, dan voelt het niet als een last. Natuurlijk is het druk, dat is onvermijdelijk, en je moet accepteren dat niet alles altijd meteen kan. Dat geldt ook voor de mensen om mij heen. Collega's moeten bijvoorbeeld soms wat langer wachten op feedback op een artikel, dan ik zelf zou willen. Maar ik ben ontzettend dankbaar voor het team waarmee ik mag samenwerken, zowel klinisch als in het onderzoek. En ons poli- en stafsecretariaat zorgt voor goede ondersteuning. Wat ik misschien nog wel het leukst vind aan mijn werk is de samenwerking, zowel klinisch als wetenschappelijk. In multidisciplinaire teams, zoals bij levertransplantaties of oncologische zorg, maar ook binnen onderzoeksconsortia. Ik haal daar veel voldoening uit. Ik zou het veel lastiger vinden om alleen op een kamer te zitten en solistisch te werken. Dat zou mij minder energie geven dan het samenwerken met anderen, zoals ik nu doe. Tegelijkertijd is het natuurlijk ook een uitdaging om alles te combineren. Thuis heb ik een man die internist-oncoloog is, en twee kinderen van 17 en 20. Zij zijn gelukkig altijd enthousiast

en ondersteunend, ook als ik met een nieuw idee thuiskom. Die steun — van mijn gezin, familie en vrienden — betekent heel veel voor mij. Daar haal ik echt energie uit. Ik kan gelukkig ook goed afstand nemen van mijn werk. Als ik even wil ontspannen, kan ik het werk ook echt loslaten en er volledig voor anderen zijn. Dat helpt om in balans te blijven. Buiten het werk geniet ik van tijd met mijn familie en vrienden, van muziek, concerten en opera, en van sporten. Die afwisseling heb ik echt nodig om mentaal gezond te blijven. Soms lukt dat combineren minder goed. Zo ben ik gestopt met het orkest waarin ik speelde, omdat ik te vaak niet kon komen opdagen. Dat zijn keuzes die je moet maken. Maar ik heb daar geen spijt van, het is een fase. Muziek blijft altijd een rode draad in mijn leven, al is het soms op een wat lager pitje.

Wat zijn jouw doelen voor de rest van je carrière?

Wat betreft mijn persoonlijke doelen: ik wil mij de komende jaren graag blijven inzetten voor de verdere uitbouw en besteding van het levertransplantatieprogramma — zowel binnen ons eigen centrum als op nationaal en internationaal niveau. We moeten blijven

streven naar steeds betere zorg voor onze patiënten. Daarnaast wil ik mij blijven inzetten voor wetenschappelijk onderzoek, en in het bijzonder voor het begeleiden van jonge onderzoekers. Hen helpen hun weg te vinden en stappen te zetten in hun loopbaan — dat is iets waar ik veel voldoening uit haal.

Heb je nog advies voor jongere collega's die pas net komen kijken in de wereld van de hepatologie?

Kijk om je heen, kijk waar je door geraakt wordt en kies bewust. Elk vakgebied heeft minder leuke kanten, maar probeer vooral te ontdekken waar je écht enthousiast van wordt. Wees nieuwsgierig en zoek het onderdeel op dat jou het meeste aanspreekt. En zorg voor een werk-privébalans die voor jón werkt. Er is geen universele juiste manier; het is voor iedereen anders. Maar als je inhoudelijk iets doet waar je blij van wordt én je hebt een balans die bij je past, dan kun je je werk met plezier en energie blijven doen.

promovendus

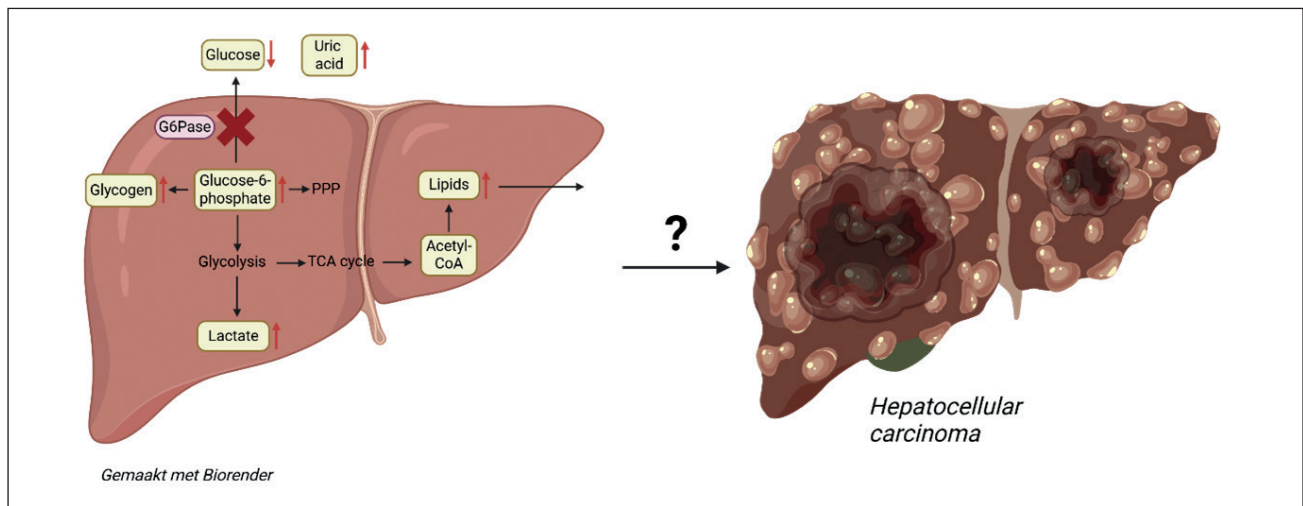
Ervaring van een lab promovendus

Hallo, mijn naam is Esther Homan. Op dit moment zit ik in het tweede jaar van mijn promotieonderzoek waarbij ik onderdeel ben van het Laboratorium Kindergeneeskunde in het Universitair Medisch Centrum in Groningen.

Ik had nooit gedacht dat ik in een witte jas op het lab zou staan en mijn eigen experimenten zou mogen uitvoeren. Toen ik tijdens mijn master Biomedische Wetenschappen stage liep in de Systems Medicine groep onder leiding van Barbara Bakker, werd mijn interesse in de wetenschap aangewakkerd. De combinatie van het doen van praktische experimenten en daarbij het bediscussiëren van de resultaten en de context spreekt mij erg aan. Een aantal jaar na

mijn master kreeg ik de kans om mijn promotieonderzoek in dezelfde groep te gaan doen. Ik ben mijn begeleiders Barbara Bakker, Rebecca Heiner-Fokkema en Maaïke Oosterveer hier erg dankbaar voor.

Als PhD student heb ik een gevarieerde baan. De ene dag sta ik op het lab een experiment te doen met in vitro precision-cut liver slices (in samenwerking met Peter Olinga), oftewel lever plakjes, en de andere dag zit ik achter mijn computer data te analyseren of literatuur te lezen. Daarnaast werkt onze groep met verschillende researchgroepen samen en hebben we regelmatig overleggen om ons werk te bespreken. Afgelopen jaar hebben 3FM serious request en Metakids samengewerkt om geld in te zamelen voor aangeboren



stofwisselingsziekten bij kinderen. Hiermee hebben zij voor landelijke bekendheid gezorgd voor deze ziekten. Ik doe onderzoek naar zo'n aangeboren stofwisselingsziekte, namelijk Glycogeenstapelingsziekte type Ia (GSD Ia). Kinderen met GSD Ia hebben een probleem in hun glucosehuishouding door een fout in een gen. Een tekort aan glucose in het bloed is levensbedreigend, waardoor de patiënten dag en nacht hun glucose op peil moeten houden. We slaan glucose onder andere op in de lever als glycogeen. Als we vasten, bijvoorbeeld 's nachts, zet het enzym glucose-6-fosfatase dit glycogeen weer om in glucose. Door een defect in het gen dat codeert voor glucose-6-fosfatase lopen kinderen met GSD Ia ernstig risico op een te laag bloedsuikergehalte tijdens vasten. Verder kunnen ze een groeiachterstand ontwikkelen, in shock raken of een epileptische aanval krijgen. Op de lange termijn kunnen deze patiënten lever adenomen en carcinoemen ontwikkelen. Na de leeftijd van 25 jaar zijn bij 75% van de patiënten adenomen ontstaan en bij 10% ontwikkelt zich dit tot carcinoemen. Patiënten met leverkanker kunnen een levertransplantatie ondergaan, maar het zou veel beter zijn om leverkanker te voorkomen in plaats van te genezen. Het UMCG is een expertisecentrum voor aangeboren stofwisselingsziekten, waaronder GSD Ia. Systeembioologie is een vakgebied in het Laboratorium Kindergeneeskunde. In samenwerking met andere leden van onze onderzoeksgroep, maar ook met kinderartsen onderzoek ik de mechanismen die leiden tot adenoombvorming en uiteindelijk levertumoren bij patiënten met GSD Ia. Het bijwonen van de Glycogeenstapelingsziekte patiënten dag in het UMCG heeft mij doen beseffen welke enorme impact deze ziekte op het leven van zowel kind als hele gezin heeft. Op de dag zelf werd er gezorgd voor speciaal bereide maaltijden, gezien de patiënten zich aan een strikt dieet moeten houden. Daarnaast moeten de patiënten hun bloedsuiker gehalte continue op peil houden waardoor ouders van kinderen nachtelijk moeten voeden. Voor tieners is het daardoor bijvoorbeeld moeilijk om 's nachts op stap te gaan met vrienden.

Op dit moment doe ik onderzoek naar de rol van het vitamine B3 en one-carbon metabolisme in GSD Ia. Wij hypothesiseren dat deze delen van het metabolisme veranderd zijn in



Esther Homan

GSDIa. Algemeen bekend is dat het one-carbon metabolisme veranderd is in diverse tumoren. Voor dit onderzoek gebruik ik precision-cut liver slices oftewel hele kleine plakjes lever. Er kunnen zo'n 60 lever plakjes verkregen worden vanuit één muizenlever, waardoor er veel minder dieren nodig zijn voor een experiment. In de leverplakjes meet ik zowel de concentraties van metabolieten als verrijkingsspatronen, waarmee ik uiteindelijk verschillende fluxen van het vitamine B3 en one-carbon metabolisme kan bepalen. Als vervolgstap gaan we eiwitconcentraties meten van de bijbehorende eiwitten die deze metabolieten omzetten. Vervolgens zullen we deze metingen verrichten op de levers van GSD Ia knockout muizen en van GSD Ia patiënten die we hebben verkregen na transplantatie. Deze metingen kunnen bijdragen aan het begrijpen van het ziekteproces en op de lange termijn helpen om tumoren te voorkomen bij GSD Ia patiënten.

Tussen noodzaak en risico: galwegdrainage bij galwegkanker

Auteurs: J.A. Luyten, M.J.L. Dewulf, C. van der Leij

Perihilair cholangiocarcinoom (pCCA) is een agressieve vorm van kanker die meestal ontstaat ter hoogte van de plek waar de linker en rechter hoofdgalweg samenkomen. Deze tumor veroorzaakt vaak een volledige verstopping van de galwegen, wat kan leiden tot ernstige leverfunctiestoornissen en een algemene verslechtering van de conditie van de patiënt. Om deze verstopping op te heffen wordt in veel gevallen een galwegdrainage uitgevoerd [1].

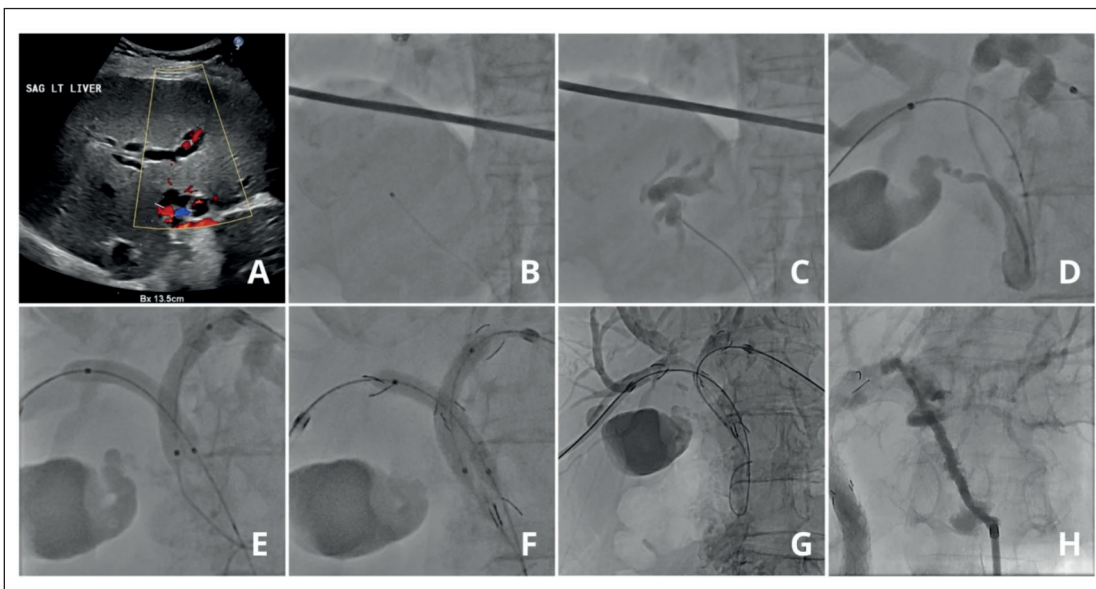
Er zijn grofweg twee benaderingen voor galwegdrainage, die vooral verschillen in de toegangsroute. Bij endoscopische retrograde cholangiopancreatografie (ERCP) wordt de galweg bereikt via het maag-darmkanaal. Bij percutane transhepatische cholangiografie en drainage (PTCD) gebeurt dit via een punctie door de huid en lever. In beide gevallen wordt de procedure onder sedatie uitgevoerd en tijdens de ingreep wordt een stent of drain langs de verstopping geplaatst om de galafvoer te herstellen [2].

In de context van pCCA wordt drainage ook vaak uitgevoerd ter voorbereiding op een operatie. Dit is momenteel de enige behandeling met een kans op genezing. Deze operaties zijn technisch complex en gaan gepaard met een aanzienlijke sterfte die ligt tussen de 8 en 18% [3]. In deze patiëntengroep

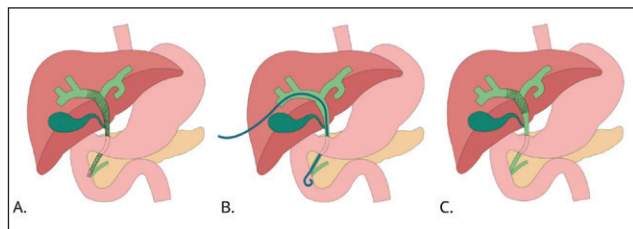
is drainage dan ook met name bedoeld om preoperatief de leverfunctie en de conditie van de patiënt te verbeteren om het risico op complicaties na de ingreep te verkleinen [4]. Soms is galwegdrainage ook noodzakelijk voorafgaand aan ingrepen die gedaan worden om de toekomstige restlever voor de operatie te laten aangroeien [5, 6].

Beide drainagetechnieken hebben echter risico's. Het risico op galwegs infectie (cholangitis) is aanzienlijk. Het galwegsysteem is van nature namelijk een steriele omgeving, beschermd van darmbacteriën door de papil van Vater. Bij beide procedures worden, door het plaatsen van de stent over de papil, vrijwel altijd darmbacteriën in de galwegen geïntroduceerd [7]. Zolang de stent doorgankelijk is hoeft dit geen probleem op te leveren. Echter wanneer de stent verstopt, kan dit leiden tot cholangitis. Dit kan uit- of zelfs afstel van een operatie tot gevolg hebben of de kans op postoperatieve complicaties verhogen [8, 9].

In de praktijk blijkt dat deze complicaties frequent voorkomen. De Nederlandse DRAINAGE-trial, die de effectiviteit van PTCD en ERCP bij patiënten met pCCA vóór de operatie onderzocht, moest vroegtijdig worden gestaakt vanwege een onverwacht hoge mortaliteit als gevolg van cholangitis in de



Figuur 1: Stap-voor-stap verloop van primaire percutane stenting (TESLA-Studie): Toegang tot de galwegen wordt verkregen met echogeleide punctie (A); en met fluoroscopie wordt bevestigd dat de katheter correct in de galweg is geplaatst (B); Injectie van contrastvloeistof brengt de galwegen en de obstructie in beeld (C); Een voeddraad wordt voorzichtig voorbij de tumor gebracht, waarbij de papil wordt vermeden (D); Vervolgens wordt de vernauwing opgerekt met een ballonkatheter (E); Daarna wordt een stent geplaatst, gevolgd door postdilatie met twee ballonnen (F); Bilaterale, niet-gecoverde, zelfexpanderende metalen stents worden geplaatst (G); en het punctiekanaal wordt afgesloten met Avitene (H). (Afkomstig uit referentie [17]).



Figuur 2: (A) Endoscopische galwegdrainage (ERCP); (B) Percutane galwegdrainage (PTCD); (C) TESLA-Studie: Primaire percutane stenting (PPS) (Afkomstig uit referentie [17]).

PTCD-groep [10]. Ook uit gegevens uit de palliatieve setting blijkt dat complicatievrije drainage zeldzaam is: slechts 45% van de PTCD's en 24% van de ERCP's verloopt zonder complicaties of noodzaak tot herhaalde ingrepen [11]. Deze getallen geven aan dat de manier van drainage de kans op een operatieve behandeling kan beïnvloeden [12]. Het is daarom essentieel om patiënten, voorafgaand aan drainage, te verwijzen naar een expertisecentrum of ten minste vooraf te overleggen. Soms is drainage namelijk helemaal niet noodzakelijk [13-15] en patiënten kunnen veilig geopereerd worden zonder voorafgaande drainage. Soms hoeft alleen de toekomstige restlever te worden gedraineerd [16]. Deze keuzes worden idealiter gemaakt in samenwerking met het operatieteam als onderdeel van het behandelplan. Daarnaast worden in deze centra ook vaak nieuwe behandelmethodes onderzocht in studieverband.

Een voorbeeld hiervan is de TESLA-studie uit het Erasmus MC in Rotterdam, waarin uitgezocht wordt of percutane galwegdrainage zonder het passeren van de papil van Vater beter is dan middels ERCP. De stent wordt geplaatst ter hoogte van de tumor en de aanprikroute wordt direct daarna afgesloten. Theoretisch gezien zou dit het risico op infecties aanzienlijk verkleinen. Daarnaast is het een patiëntvriendelijke techniek in vergelijking met de "klassieke" PTCD, aangezien er namelijk geen drain door de huid meer wordt achtergelaten [17].

Hoewel galwegdrainage bij pCCA dus vaak noodzakelijk blijft, is een zorgvuldige afweging en planning erg belangrijk. Overleg met gespecialiseerde centra, individuele risicobeoordeling en het gebruik van geoptimaliseerde technieken zijn essentieel om de veiligheid van de patiënt te waarborgen. Nieuwe studies en internationale samenwerking zullen een sleutelrol spelen in het verder verbeteren van deze complexe zorg.

Referenties

- Soares, K.C., et al., Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary surgery and nutrition*, 2014. **3**(1): p. 18.
- Blechacz, B. and G.J. Gores, Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology*, 2008. **48**(1): p. 308-321.
- van Keulen, A.-M., et al., Major complications and mortality after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*, 2022.
- Kennedy, T.J., et al., Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB*, 2009. **11**(5): p. 445-451.
- Olthof, P.B., et al., Portal vein embolization is associated with reduced liver failure and mortality in high-risk resections for perihilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgical oncology*, 2020. **27**: p. 2311-2318.
- You, Y., et al., Optimal timing of portal vein embolization (PVE) after preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *HPB*, 2022. **24**(5): p. 635-644.
- Bednarsch, J., et al., Bacterial bile duct colonization in perihilar cholangiocarcinoma and its clinical significance. *Scientific Reports*, 2021. **11**(1): p. 2926.
- Sakata, J., et al., Preoperative cholangitis independently increases in-hospital mortality after combined major hepatic and bile duct resection for hilar cholangiocarcinoma. *Langenbeck's archives of surgery*, 2009. **394**: p. 1065-1072.
- Yokoyama, Y., et al., The adverse effects of preoperative cholangitis on the outcome of portal vein embolization and subsequent major hepatectomies. *Surgery*, 2014. **156**(5): p. 1190-1196.
- Coelen, R.J., et al., Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & hepatology*, 2018. **3**(10): p. 681-690.
- van Keulen, A.-M., et al., Success, complication, and mortality rates of initial biliary drainage in patients with unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery*, 2022. **172**(6): p. 1606-1613.
- Giulante, F., et al., Liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: Impact of biliary drainage failure on postoperative outcome. Results of an Italian multicenter study. *Surgery*, 2021. **170**(2): p. 383-389.
- Luyten, J.A., et al., Safe surgery for perihilar cholangiocarcinoma without preoperative biliary drainage: A retrospective multicentre analysis of data from 2067 patients. 2025: Unpublished manuscript (Submitted to *Annals of Surgery*).
- Cherqui, D., et al., Major liver resection for carcinoma in jaundiced patients without preoperative biliary drainage. *Archives of Surgery*, 2000. **135**(3): p. 302-308.
- Mehrabi, A., et al., Meta-analysis of the efficacy of preoperative biliary drainage in patients undergoing liver resection for perihilar cholangiocarcinoma. *European Journal of Radiology*, 2020. **125**: p. 108897.
- Catania, R., et al. Noninvasive Imaging Prior to Biliary Interventions. in *Seminars in Interventional Radiology*. 2021. Thieme Medical Publishers, Inc.
- Rousian, M., et al., Primary percutaneous stenting above the ampulla versus endoscopic drainage for unresectable malignant hilar biliary obstruction (TESLA RCT): study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC cancer*, 2025. **25**(1): p. 1-8.
- Luyten, J., et al., Primary percutaneous metal stenting above the ampulla in resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Acta Chirurgica Belgica*, 2025. **125**(2): p. 103-107.

Gepersonaliseerde langdurige behandeling met albumine bij patiënten met levercirrose: de ALB-trial

Levercirrose in een vergevorderd stadium kan leiden tot ernstige klachten, complicaties en frequente ziekenhuisopnames. Systemische inflammatie en circulatoire dysfunctie spelen hierin een centrale pathofysiologische rol en dragen bij aan multiorgaanfalen en een ongunstige prognose. Levertransplantatie is momenteel de enige curatieve behandeloptie, maar een groot deel van de patiënten komt hiervoor niet in aanmerking of overlijdt op de wachtlijst. Nieuwe therapeutische strategieën voor de behandeling van eindstadium levercirrose blijven dan ook hard nodig.

Binnen het kader van het Europese MICROB-PREDICT consortium is de ALB-trial opgezet: een multicenter, gerandomiseerde dubbelblinde studie die onderzoekt of een gepersonaliseerde aanpak van langdurige albuminesuppletie de klinische uitkomsten bij patiënten met gedecompenseerde levercirrose kan verbeteren.

Albumine

Albumine is het meest voorkomende circulerende plasma-eiwit en vervult naast zijn rol in het handhaven van de colloïd-osmotische druk diverse niet-oncotische functies. Hiertoe behoren onder andere antioxidatieve en immunomodulerende effecten, de binding en transport van endogene en exogene substraten, en het behoud van endotheelstabiliteit. Hypoalbuminemie bij cirrose is het gevolg van een verminderde albuminesynthese door hepatocyten en wordt verder verergerd door de aanwezigheid van ascites, renale dysfunctie en systemische inflammatie.

Albumine wordt routinematig voorgeschreven ter preventie van circulatoire dysfunctie bij gedecompenseerde cirrose. Eerdere studies onderzochten het effect van langdurige toediening van albumine bij patiënten met gedecompenseerde cirrose, uitgaande van de hypothese dat deze behandeling het aantal complicaties en de mortaliteit vermindert. De resultaten van deze trials waren echter tegenstrijdig, vermoedelijk omdat niet alle patiënten evenveel baat hebben bij deze interventie. Langdurige toediening van albumine is daarom ook nog geen standaardbehandeling en niet opgenomen in de huidige klinische richtlijnen.

ALB-trial

Binnen het MICROB-PREDICT consortium is een biomarker in het bloed geïdentificeerd die mogelijk kan voorspellen welke patiënten wél klinisch profiteren van langdurige toediening van albumine. De ALB-trial is opgezet om deze hypothese prospectief te toetsen. Het doel van de studie is dat een gepersonaliseerde toediening van albumine leidt tot be-

tere overleving, minder klachten en een betere kwaliteit van leven. Tegelijkertijd kan zo worden voorkomen dat albumine wordt toegediend aan patiënten die er geen baat bij hebben.

Studieopzet

In deze studie worden patiënten met gedecompenseerde levercirrose vooraf gestratificeerd op basis van de biomarker die voorspelt of zij wel of niet zullen reageren op albuminebehandeling (responder vs. non-responder). Binnen beide groepen worden patiënten vervolgens gerandomiseerd naar intraveneuze toediening van albumine of placebo, iedere tien dagen gedurende een periode van zes maanden.

Daarnaast worden patiënten ook meer frequent gemonitord op eventuele decompensatie of complicaties gedurende de studieperiode.

De primaire uitkomstmaat is het cumulatieve aantal cirrose-gerelateerde complicaties, waaronder spontane bacteriële peritonitis, gastro-intestinale bloedingen, progressieve ascites, infecties met opname-indicatie, acute nierinsufficiëntie en hepatische encefalopathie, alsmede transplantatievrije overleving. Secundaire uitkomsten zijn onder andere kwaliteit van leven, ziekenhuisopnames en kosteneffectiviteit.

Inclusie: Child-Pugh B of C cirrose, met klinische aanwezigheid van ascites danwel op recente beeldvorming een spoor ascites met heden diureticagebruik.

Exclusie: o.a. TIPSS, refractaire ascites, portatrombose en ernstige comorbiditeiten

De ALB-trial is sinds juli 2024 gestart in het LUMC en in het Alrijne Ziekenhuis, en loopt momenteel in 13 ziekenhuizen verspreid over zes Europese landen. De studie wordt gefinancierd door European Union's Horizon 2020.

Contact

Voor eventuele verwijzingen of vragen kunt u contact opnemen met het studieteam via onderstaande gegevens.

Minneke Coenraad, Sunje Abraham en Susan Fischer
071-5298870 - s.e.fischer@lumc.nl



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

Tijdens het EASL congres in Amsterdam was er wederom veel aandacht voor de ontwikkelingen binnen het veld van de Metabole-disfunctie geassocieerde Steatotische Leverziekte (MASLD) en metabole-disfunctie geassocieerde Steatohepatitis (MASH). In de komende jaren komen er interessante, nieuwe medicamenteuze ontwikkelingen aan. Meerdere fase 3 studies zijn inmiddels actief of gaan in de komende jaren van start. In dit artikel wordt alvast een overzicht gegeven van de verschillende nieuwe geneesmiddelen, hun werkingsmechanisme en de verschillende lopende dan wel reeds gepubliceerde studies.

THR- β -agonisten

THR- β -agonisten zijn een groep medicijnen met een nieuw werkingsmechanisme. Door activatie van THR- β wordt de transcriptie van genen betrokken in het vetmetabolisme gereguleerd. Dit resulteert in verhoogde β -oxidatie van vetzuren, verhoogde mitochondriële biogenese, en mitofagie en tegelijkertijd wordt de novo lipogenese verlaagd en lipofagie gestimuleerd.

Resmetirom is een selectieve agonist van THR- β in de lever dat reeds toegelaten is door de FDA in de USA en momenteel door de EMA wordt beoordeeld voor toelating op de Europese markt.

GLP-1-agonisten

Glucagon Like Peptide (GLP) 1-agonisten werken door zich te binden aan de GLP-1 receptoren in het lichaam, waardoor de effecten van het natuurlijke GLP-1 hormoon worden nagebootst: stimulering van insulineafgifte, remming van glucagonafgifte, vermindering van de eetlust, vertraging van de maagontlediging.

GLP-1 agonisten zijn reeds geregistreerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 en obesitas en overgewicht. Van de GLP-1 agonisten bevindt semaglutide zich momenteel in fase 3 onderzoek, waarbij de resultaten van de interim analyse reeds gepubliceerd zijn eind april 2025 en de studie volledig afgerond is in 2029.

GLP-1 / GIP agonist

GLP-1 en GIP (glucoseafhankelijke insulinetropisch polypeptide) zijn incretine hormonen die een rol spelen bij de regulering van de bloedsuikerspiegel en de eetlust. GLP-1 agonisten en GIP agonisten zijn medicijnen die de werking van deze hormonen nabootsen.

Tirzepatide is een langwerkende GLP-1 / GIP agonist dat sinds 2022 beschikbaar is voor de behandeling van diabetes type 2, obesitas en overgewicht. Fase 2 onderzoek voor de indicatie MASH is afgerond en moet nog een fase 3 onderzoek worden opgestart.

Glucagon / GLP-1 agonist

Glucagon is een hormoon dat wordt aangemaakt in de alvleesklier. Het speelt een cruciale rol bij het reguleren van de bloedsuikerspiegel, samen met insuline. De werking van GLP-1 agonisten is hierboven reeds beschreven. Survodutide wordt momenteel ontwikkeld voor de behandeling van obesitas en MASH. Resultaten van het fase 3 onderzoek worden verwacht in 2032.

FGF-21 analogen

Fibroblast Growth Factor (FGF)-21-analogen werken door zich te binden aan dezelfde receptoren als het hormoon FGF21 van nature doet, namelijk FGF receptor 1 en het β -klotho (KLB) complex. FGF-21 is een hormoon dat van nature in het lichaam wordt aangemaakt, voornamelijk in de lever, maar ook in andere weefsels zoals vetweefsel en spieren. Het speelt een belangrijke rol bij het reguleren van de stofwisseling, waaronder het glucose- en vetmetabolisme, en heeft ook invloed op de energiehuishouding en het gewicht. De volgende FGF-21 analogen bevinden zich in fase 3 onderzoek voor de behandeling van MAFLD/MASH: Efruxifermin en pegozafermin. Resultaten van fase 3 onderzoek worden verwacht voor efruxifermin in 2029 en voor pegozafermin in 2031. Efimosfermin alfa bevindt zich momenteel in fase 2 onderzoek.

Pan-PPAR agonisten

Een pan-peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonist is een geneesmiddel dat inwerkt op alle drie de PPAR-receptoren (alfa, bèta/delta en gamma) in het lichaam. PPAR's zijn transcriptiefactoren die betrokken zijn bij het reguleren van vetzuuroxidatie, glucosemetabolisme, ontsteking en fibrose vorming in de lever.

Lanifibranor is een pan-PPAR agonist dat momenteel in fase 3 onderzoek wordt getest. De eerste resultaten worden verwacht in eind 2026.

FASN inhibitors

Fatty Acid Synthase (FASN) is een essentieel enzym dat

→

Tabel: overzicht nieuwe geneesmiddelen voor MAFLD/MASH						
Geneesmiddel groep		Werkzame stof(fen)	Gepubliceerde studie	Fase studie	Toediening	Resultaten verwacht van fase 3 studies
Glucagon Like Peptide 1-agonist Schildklierhormoonreceptor- bèta-agonist	1-	Semaglutide	ESSENCE trial(1) interim analyse	Fase 3 met interim analyse	1x per week subcutaan	ESSENCE studie resultaten in 2029
		Resmetirom	MAESTRO-NASH(2)	Reeds toegelaten door de FDA op de Amerikaanse markt en ondergaat momenteel beoordeling door de EMA	1x per dag oraal	Reeds gepubliceerd
Fibroblast growth factor analogen	21	Efruxifermin Pegozafermin Efimosfermin alfa	Efruxifermin HARMONY & SYMMETRY (3, 4) Pegozafermin ENLIVEN(5)	Efruxifermin & Pegozafermin momenteel in fase 3 Efimosfermin alfa – fase 2	Efruxifermin 1x per week subcutaan Pegozafermin 1x per week of 1x per 2 weken subcutaan Efimosfermin alfa 1x per maand subcutaan	Efruxifermin – SYNCHRONY studies resultaten verwacht in 2029 Pegozafermin – ENLIGHTEN studie resultaten verwacht 2031
Pan-peroxisome proliferator-activated receptor agonist FASN inhibitor		Lanifibranor Denifanstat	NATIVE(6) FASCINATE-2(7)	Momenteel in Fase 3 studie Momenteel in fase 3	1x per dag oraal 1x per dag oraal	NATIV3 studie resultaten verwacht eind 2026 FASCINATE-3 studie resultaten verwacht 2030.
GLP- 1 / GIP agonist		Tirzepatide	SYNERGY-NASH(8)	Fase 2	1x per week subcutaan	Fase 3 onderzoek wordt nog opgezet
Glucagon / GLP-1 / agonist		Survodutide	A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis(9)	Momenteel in fase 3	1x per week subcutaan	LIVERAGE studies resultaten verwacht in 2032

betrokken is bij de aanmaak van langeketenvetzuren in het lichaam. FASN is een multienzymcomplex dat bestaat uit verschillende domeinen. Ontregeling van FASN draagt bij aan het ontstaan en de ontwikkeling van immuungerelateerde ziekten.

Denifanstat, ook bekend als TVB-2640, is een oraal medicijn dat de werking van het enzym FASN remt. Denifanstat wordt onderzocht voor de behandeling van MASH en bepaalde vormen van kanker. Resultaten van het fase 3 onderzoek voor de behandeling van MASH worden verwacht in 2030.

Ontwikkelingen komende jaren

In de komende jaren komen er diverse middelen beschikbaar met verschillende werkingsmechanismen, toedienfrequenties en toedieningsvormen voor de behandeling van MASLD/MASH. Alle geïnitieerde of geplande fase 3 studies hebben lever gerelateerde en all-cause mortaliteit als primaire eindpunten. Gezien het feit dat cardiovasculaire ziekte de belangrijkste doodsoorzaak is voor patiënten met MASLD/MASH ben ik erg benieuwd naar de resultaten op cardiovasculaire eindpunten van deze middelen in de komende jaren. Ook head-to-head vergelijkingen van de verschillende middelen zullen belangrijk worden om een goede plaatsbepaling te kunnen maken van de nieuwe middelen in de behandeling van MASLD/MASH.

Namens de SIG Interne Geneeskunde NVZA, sectie hepatologie, Dr. Midas B. Mulder, ziekenhuisapotheker Haaglanden MC

Referenties

- Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, Cali AMG, et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. N Engl J Med 2025;392:2089-2099.
- Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, Labriola D, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. N Engl J Med 2024;390:497-509.
- Harrison SA, Frias JP, Neff G, Abrams GA, Lucas KJ, Sanchez W, Gogia S, et al. Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in non-alcoholic steatohepatitis (HARMONY): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8:1080-1093.
- Noureddin M, Rinella ME, Chalasani NP, Neff GW, Lucas KJ, Rodriguez ME, Rudraraju M, et al. Efruxifermin in Compensated Liver Cirrhosis Caused by MASH. N Engl J Med 2025.
- Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, Bhatt DL, Alkhouri N, Frias JP, Bedossa P, et al. Randomized, Controlled Trial of the FGF21 Analogue Pegozafermin in NASH. N Engl J Med 2023;389:998-1008.
- Francque SM, Bedossa P, Ratzliff V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, Loomba R, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. N Engl J Med 2021;385:1547-1558.
- Loomba R, Bedossa P, Grimmer K, Kemble G, Bruno Martins E, McCulloch W, O'Farrell M, et al. Denifanstat for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2024;9:1090-1100.
- Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, Yoneda M, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. N Engl J Med 2024;391:299-310.
- Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, Neff GW, Lawitz E, Bugianesi E, Anstee QM, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. N Engl J Med 2024;391:311-319.

Stan van de Graaf ontvangt NVH Distinguished Hepatologist Award



Afgelopen voorjaarseditie van de Digestive Disease Days mocht ik uit handen van uw voorzitter Minneke Coenraad de NVH Distinguished Hepatologist Award in ontvangst nemen. Deze prijs wordt slechts eens in de 6 jaar aan een basalist uitgereikt en voelt voor mij daarmee als behoorlijk prestigieus en als een hele eer. Het is ook een pluim voor iedereen die een rol speelt of heeft gespeeld in mijn onderzoek. Enorm bedankt aan iedereen. De redactie van de Lever vroeg of ik een kort stukje wilde aanleveren om mijn onderzoek aan de NVH leden duidelijk te maken.

Mijn onderzoeksgroep richt zich op de wisselwerking tussen de lever en andere organen. Als eerste orgaan dat signalen vanuit de darm opvangt, fungeert de lever als een soort controlecentrum dat bepaalt welke signalen het lichaam in gaan en hoe daarmee wordt omgegaan, maar ook als filter dat allerlei stoffen juist weghoudt van de andere organen. In ons onderzoek proberen we deze signalen te begrijpen en beïnvloeden door te sleutelen aan hoe de lever ze opneemt en verwerkt. Een belangrijk doel van ons onderzoek is om

uiteindelijk veelvoorkomende stofwisselingsziekten te voorkomen of te behandelen. Hiervoor ontwikkelen we speciale technieken om gericht in te grijpen in de leverfunctie, bijvoorbeeld via genetische aanpassingen of het blokkeren van bepaalde transporteiwitten.

Een belangrijk voorbeeld uit ons onderzoek is de studie naar NTCP, een transporteiwit in de lever dat galzouten opneemt. Door NTCP genetisch of met medicijnen te remmen, zagen we dat galzouten langer in het lichaam bleven circuleren. Dit leidde tot gunstige effecten zoals verhoogde afgifte van het hormoon GLP-1 (dat de bloedsuiker regelt), meer energieverbruik, minder vetopname uit voeding en verminderde ontstekingen in lever en darm.

Vroeger dacht men dat galzouten vooral een passieve rol speelden als 'detergenten' die vetten helpen verteren. Maar inmiddels weten we dat galzouten ook actieve signalen geven aan het lichaam via specifieke receptoren zoals FXR en TGR5. Deze signalen kunnen gezondheid bevorderend zijn, en dat maakt galzouten een interessant aanknopingspunt voor therapieën tegen stofwisselingsziekten, bijvoorbeeld ontsteking van de lever als gevolg van leververvetting.

Daarnaast kijken we naar galzouten in relatie tot leverziekten waarbij de galafvoer verstoord is, zoals de cholestatische leverziekten PBC en PSC, maar ook genetische vormen van cholestase. Bij deze ziekten hopen galzouten zich op in de lever, wat leidt tot schade. We ontdekten dat remming van NTCP ook hierbij gunstig werkt: het verlaagt de ophoping van galzouten en vermindert zo leverschade. Reden dat we nu bezig zijn met de ontwikkeling van een oraal opneembare NTCP remmer samen met CD, KU Leuven en UGent. Wat ik een erg leuke ontwikkeling vind is dat mijn onderzoek steeds meer samen met andere groepen gaat. Lokaal nog steeds veel samen met Ulrich Beuers en hepatologen en chirurgen van het Amsterdam UMC. Maar ook steeds meer in nationaal verband, waar ik erg enthousiast ben over Nederlandse ontwikkelingen in onderzoek aan lever-regeneratie en herstel van de lever met geavanceerde cel- en gentherapie, en aan steeds betere modellen voor leveronderzoek. Ik zie deze NVH prijs dan ook vooral als een aanmoediging voor mezelf en mijn team om met dit onderzoek door te gaan, en als teken dat ook het basale/translationele leveronderzoek in Nederland enorm wordt gewaardeerd en floreert.

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!

Rifaximin- δ reduces healthcare utilization in patients with cirrhosis and recurrent episodes of hepatic encephalopathy

United European Gastroenterol Journal. 2025 Apr 30. doi: 10.1002/ueg2.12767.

D.J. van Doorn, K.M.A. van Eekhout, K. de Wit, L.C. Baak, M. Klemt-Kropp, B.J. Verwer, P. Friederich, G.J. de Bruin, X.G. Vos, J.P.H. Drenth en R.B. Takkenberg

Hepatic encephalopathy (HE) is a common and debilitating complication of cirrhosis, often leading to frequent hospital admissions and substantial healthcare use. Rifaximin- δ is recommended for secondary prophylaxis of HE, but real-world data on its effectiveness and economic impact remain limited. In this multicenter cohort study from seven hospitals in the Netherlands, we assessed the effect of rifaximin- δ on healthcare utilization and costs in 126 patients with cirrhosis. Data from six months before and six months after treatment with rifaximin- δ were compared.

Following the start of rifaximin- δ , the mean number of HE episodes significantly decreased from 2.2 to 0.9 per patient. Healthcare utilization also declined substantially: the number of total healthcare contacts dropped from 6.1 to 3.3, hospital admissions from 1.7 to 1.0, and outpatient visits from 2.4 to 1.7 (all $p \leq 0.001$). Despite these reductions in clinical events and healthcare use, the average annual healthcare costs per patient remained essentially unchanged (€13,320 before vs. €13,120 after rifaximin- δ).

Our findings demonstrate that rifaximin- δ effectively reduces HE-related disease burden and healthcare utilization in routine clinical practice. However, due to the high drug costs, overall healthcare expenditure did not decrease.

Liver function maximum capacity test during normo-thermic regional perfusion predicts graft function after transplantation

EPMA J. 2024 Jul 16;15(3):545-558.

I.J. Schurink, F.H.C. de Goeij, F.J. van der Heijden, R.M. van Rooden, M.C. van Dijk, W.G. Polak, L.J.W. van der Laan, V.A.L. Huurman, J. de Jonge

Deze studie onderzoekt het gebruik van abdominale normo-thermische regionale perfusie (aNRP) om donorleverfuncties individueel te beoordelen en postoperatieve complicaties te verminderen. De lever maximum capaciteit (LiMAx) test werd succesvol uitgevoerd bij 17 van de 18 donorlevers. Levers met goede lactaatklaring tijdens aNRP hadden hogere LiMAx-scores en minder complicaties. LiMAx-scores correleerden met ALT- en AST-niveaus en hielpen bij het selecteren van geschikte donorlevers voor transplantatie. De studie toont aan dat LiMAx een waardevol hulpmiddel kan zijn voor het voorspellen van donorleverfunctie en het personaliseren van donorleverselectie.

Multi-omics analysis reveals distinct gene regulatory mechanisms between primary and organoid-derived human hepatocytes.

Dis Model Mech. 2025 Jan 1;18(1):dmm050883.

H. Wu, A.S.P. Yang, S. Stelloo, F.J.M. Roos, R.H.M. Te Morsche, A.H. Verkerk, M.V. Luna-Velez, L. Wiggins, J.H.W. de Wilt, R.W. Sauerwein, K.W. Mulde, S.J. van Heeringen, M.M.A. Verstegen, L.J.W. van der Laan, H. Marks, R. Bártfai.

Organoïden modellen om leverontwikkeling en -ziekten in vitro te bestuderen zijn in opkomst. Echter, hepatocyt-achtige cellen uit deze orgaanculturen blijven onvolwassen vergeleken met primaire menselijke levercellen. Door integratieve analyse van enkelvoudige celtranscriptomen en chromatine-toegankelijkheid onthulden we genregulatiemechanismen die deze verschillen verklaren. In volwassen levercellen bezetten activator-eiwit 1 factoren regulerende regio's samen met levercel-specifieke transcriptiefactoren zoals hepatocyte nuclear factor 4 alpha. ELF3, uniek in levercellen afgeleid

van intrahepatische cholangiocyt-organoïden, correleerde negatief met levermarker-genen. ELF3-depletie verhoogde de expressie van belangrijke levermarkers. Deze analyse biedt inzicht in de transcriptieregulatienetwerken van primaire menselijke levercellen en hepatische orgaanculturen.

Clinical applications of human organoids

Nat Med. 2025 Feb;31(2):409-421.

M.M.A. Verstegen, R.P. Coppes, A. Beghin, P. De Coppi, M.F.M. Gerl, N. de Graeff, Q. Pan, Y. Saito, S. Shi, A.A. Zadpoor, L.J.W. van der Laan.

Organoïden zijn innovatieve driedimensionale en zelforganiserende celculturen die diverse weefsels en organen kunnen bestuderen. Ze hebben ons begrip van ontwikkelings- en ziektebiologie aanzienlijk vergroot en bieden patiëntspecifieke modellen met voordelen boven diermodellen. Organoïden kunnen ook inzicht geven in toekomstige gezondheidsbedreigingen zoals klimaatverandering, zoönotische infecties en microzwaartekracht. Ze tonen potentieel voor regeneratieve celtherapieën en orgaantransplantatie. Echter, uitdagingen voor klinische toepassing blijven bestaan, zoals inefficiënties in initiatie en uitbreiding, toenemende modelcomplexiteit en moeilijkheden bij opschaling van klinische culturen. Interdisciplinaire inspanningen zijn nodig om de volledige potentie van organoïdtechnologie te benutten.

Towards Safety and Regulation Criteria for Clinical Applications of Decellularized Organ-Derived Matrices

Bioengineering (Basel). 2025 Jan 30;12(2):136

E.V.A. van Hengel, L.J.W. van der Laan, J. de Jonge, M.M.A. Verstegen.

Decellularisatie van hele organen zoals de lever voor het isoleren van de native extracellulaire matrixcomponenten en behouden weefsel microarchitectuur biedt veelbelovende toepassingen op het gebied van tissue engineering en regeneratieve geneeskunde. Decellularisatie behoudt de integriteit van de extracellulaire matrix, essentieel voor celhechting, groei, differentiatie en biologische functie. Ondanks richtlijnen voor standaardisatie van decellularisatieprocessen en matrixkarakterisering, ontbreken specifieke criteria voor sterielheid en biosafety. Deze lacune belemmert de klinische toepassing van gedecellulariseerde steigers. Deze review identificeert essentiële criteria voor veilig klinisch gebruik van gedecellulariseerde producten, zoals decellularisatie-efficiëntie, chemische residuen, behoud van matrixsamenstelling en aseptische verwerking. Het aanpakken van deze uitdagingen is cruciaal voor het versnellen van de adoptie van weefsel-technologische producten.

Assessment of Ex Situ Liver Function by Indocyanine Green Clearance During Clinical Normothermic Machine Perfusion of Extended Criteria Grafts

Transplantation. 2025 Mar 6.PMID: 40045462

J.J. Schurink, S.H. Luijmes, J. Willemse, F.H.C. de Goeij, P.C. Groen, E.H. Küçükerbil, R. Broere, M.M. Pascale, R.J. Porte, A.N. Tintu, L.J.W. van der Laan, W.G. Polak, J. de Jonge.

Normotherme machineperfusie maakt het mogelijk om de levensvatbaarheid van donorlevers voor transplantatie te beoordelen. Deze studie onderzoekt of de indocyaninegroen (ICG) eliminatietest kan worden gebruikt om de leverfunctie tijdens perfusie te beoordelen. Donorlevers ondergingen dubbele hypotherme geoxygeneerde machineperfusie en normotherme machineperfusie. De ICG eliminatietest werd geoptimaliseerd en getest op functionele perfusieparameters en posttransplantatie-uitkomsten. De gecorrigeerde plasma-verdwijningstijd (NMP-PDR) correleerde met de leverextractiesnelheid en ATP-inhoud in leverbiopten. NMP-PDR was hoger in de getransplanteerde groep en correleerde met de leverfunctie na transplantatie. Deze test kan de benutting van donorlevers verhogen en leverdisfunctie na transplantatie voorkomen.

Increase in prevalence and costs of cirrhosis in the Netherlands: a nationwide hospital diagnosis data analysis.

K. de Wit, D.J. van Doorn, G.M.C. Masclee, M.J. Coenraad, H. van Soest, F.J.C. Cuperus, M. Kramer, R. Maan, R.B. Takkenberg, M.A. Lantinga; on behalf of the Dutch Portal Hypertension Working Group.

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2025 Mar 1;37(3):350-357. doi: 10.1097/MEG.0000000000002905. Epub 2025 Jan 29. PMID: 39661537

This study aimed to determine the year-prevalence of adults with cirrhosis actively registered in Dutch hospitals and to assess the associated annual healthcare costs. Using data from the Dutch hospital claims database, we analyzed trends from 2017 to 2021.

The prevalence of cirrhosis increased by 54%, from 48.7 to 75.2 patients per 100.000, with notable regional variation reaching up to 105.6 per 100.000. Although yearly incidence based on hospital claims remained relatively stable, hospital admissions rose by 19%. Over the same period, total reimbursed healthcare costs more than doubled, from €35 million in 2017 to an inflation-adjusted €85 million in 2021. These findings reveal a growing clinical and economic burden of cirrhosis in the Netherlands.

Human albumin administration at the time of large volume paracentesis: A modified Delphi study.

Y.M. Ibrahim, E.B. Tapper, J.P. Drenth, M.A. Lantinga; Delphi panel members.

J Hepatol. 2024 Nov 22:S0168-8278(24)02727-2. doi: 10.1016/j.jhep.2024.11.027. Online ahead of print.

This Delphi study aimed to inform the design of a clinical trial comparing low versus standard-dose human albumin (HA) during large-volume paracentesis (LVP) in patients with cirrhosis. Current practice recommends 6–8 g/L of ascites removed, based largely on expert opinion, though a lower dose (4 g/L) may be similarly effective.

A three-round survey among 26 international experts revealed variation in practice and consensus emerged for a non-inferiority trial design with a composite primary endpoint including refractory ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome-AKI, variceal bleeding, and hepatic encephalopathy.

This study offers a structured framework for a future trial to evaluate whether reduced HA dosing is as safe and effective as current standards, with potential implications for improving patient care and optimizing healthcare resource use.

Hyperammonemia induces programmed liver cell death.

A.J.C. Kerbert, C. Engelmann, A. Habtesion, P. Kumar, M. Hassan, T. Qi, I. Volkert, T. Otto, A. Hall, V.U. Khetan, S. Olde Damink, F. Aguilar, C. Chollet, L. Brunet, J. Clària, R. Moreau, V. Arroyo, M.J. Coenraad, G. Mehta, F. Castelli, C. Trautwein, F. Fenaille, F. Andreola, R. Jalan.

Science Advances 2025 Mar 7;11(10):eado1648. doi: 10.1126/sciadv.ado1648.

Hyperammonemia is known as the fundamental driver of hepatic encephalopathy in cirrhosis. However, little is known about its hepatotoxic effects. In a mouse model of chronic hyperammonemia without pre-existing liver disease, we observed liver fibrosis and cell death, predominantly necroptosis. This was associated with impaired function of the urea cycle, the main metabolic pathway of ammonia. Inhibition of the necroptosis regulator RIPK1 and its upstream inducer TLR4 protected against hyperammonemia-induced liver injury and significantly reduced ammonia levels. This was confirmed in two clinically relevant rodent models of hyperammonemia (i.e., cirrhosis and genetic urea cycle disorder). This study provides insight in the deleterious effects of hyperammonemia on the liver and points towards RIPK1 and TLR4 as potential novel therapeutic targets.



Bijsluiters

perspectief van de patiënt

Ervaringsverhaal: PBC en meer: zonder donker zie je geen licht

Iemand met PBC vertelt:

Ik zat in een spagaat tussen mijn hoofd en mijn lijf en dreigde uiteen te scheuren. In mijn hoofd kon ik alles, maakte plannen, had dromen. Maar mijn bedrijvigheid strookte steeds minder met mijn belastbaarheid door mijn auto-immuunziektes. Willen en Kunnen dreven alsmat verder uit elkaar.

Ondanks alle diagnoses bleef ik doen wat ik altijd deed, maar ik liep keihard tegen grenzen op. Niets was meer gewoon. Alles was pijnlijk, kostte moeite of onevenredig veel tijd en energie. Even snel iets doen, was er niet meer bij. Zo ontzettend frustrerend!

In de loop der jaren heb ik moeten leren plannen en afwegen. Waar stak ik mijn schaarse energie wel in, en waar niet? Ik moest 'nee' leren zeggen. Niet omdat ik iets niet wilde, maar omdat ik het niet kon. Leren om me niet steeds te verantwoorden voor de keuzes die ik maakte. Uitleggen waarom 'dit wel en dat niet kan', bleek een onmogelijke missie. Ik wist het zelf vaak niet eens en het was elke dag weer anders.

Ik ging mezelf ook op goede dagen mat en moe gedragen, want anders wekte ik weer verwachtingen. Steeds wanneer ik dacht een redelijke balans tussen het Willen en Kunnen gevonden te hebben, kwam er iets nieuws bij en was het wankele evenwicht weer verstoord.

Acceptatie en Berusting

Toch heb ik uiteindelijk gemerkt dat het erg belangrijk is steeds te blijven proberen om Willen en Kunnen op één lijn te krijgen. Dat betekent Acceptatie en Berusting; niet echt mijn sterkste punten. Ik heb mijn ziek-zijn lange tijd ontkend en me euforisch gedragen.

Maar het blijven ontkennen, ging niet meer en me ertegen verzetten werkte averechts.

Accepteren betekende een pijnlijk proces van afscheid nemen. Afscheid van mijn werkzame leven, van hobby's, van collega's en 'vrienden', van mijn gezondheid en vooral een deel van mijn vrijheid. Ik moest leren leven met beperkingen, onzekerheden, onbegrip en afhankelijkheid. Ik moest mijn leven aanpassen, mijn wensen en verwachtingen drastisch bijstellen. En vooral opnieuw leren houden van het leven en van mijzelf.

Tegen alle verwachtingen in werd het leven weer leuk. Ik heb geleerd dat vechten tegen mezelf zonde is van de energie en het me van mijzelf vervreemd. Maar ook dat het verzetten tegen gevoelens van verdriet om verlies (rouw) het lijden alleen maar versterkt. Het aanvaarden dat het ziek-zijn bij mij hoort, maakte het minder zwaar. Toen ik dat echt onder ogen kon zien, ontstond er ruimte om te zoeken naar nieuwe wegen en vond ik, met vallen en opstaan weer licht en geluk. Zo kan ik op mijn eigen wijze weer bijdragen aan de maatschappij en iets voor anderen betekenen. En juist dat geeft me nieuwe energie. En dromen... dat blijf ik doen, net als vallen, opstaan en weer doorgaan. Want zonder zwart is er geen wit, zonder donker zie je geen licht!



Bijsluiter



SAMENVATTING PROEFSCHRIFT E. VERKADE

'Exploring novel therapies for cholestatic liver disease in 'humanized' mouse models'

Promotiedatum:

21 mei 2025

Rijksuniversiteit Groningen

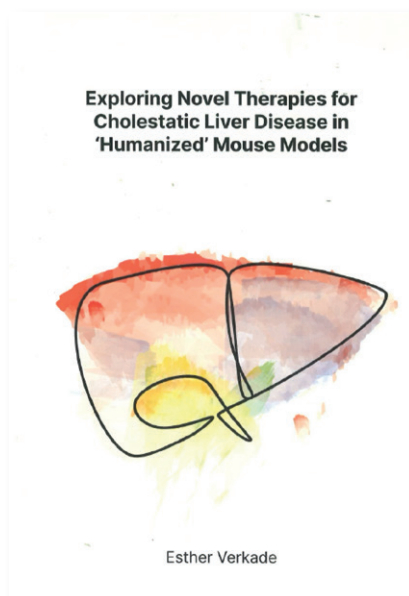
Promotores:

Prof. dr. F. Kuipers

Copromotor:

Dr. J.F. de Boer

Gal en het belangrijkste bestanddeel, galzouten, hebben veel functies in het menselijk lichaam. Deze functies worden vooral zichtbaar bij cholestatische leveraandoeningen wanneer er een verstoring is in galvorming. Muizen hebben een andere galzoutpool samenstelling met andere eigenschappen dan de galzout soorten die aanwezig zijn in mensen, wat de vertaling van preklinische bevindingen op het gebied van leveronderzoek bemoeilijkt. De hydrofiele muricholaat galzouten (MCAs) die overvloedig aanwezig zijn in muizen, zijn minder cytotoxisch en vertonen andere signaleringseffecten dan de meer hydrofobe menselijke galzouten. Het werk dat in dit proefschrift wordt gepresenteerd, richt zich op de ontwikkeling en karakterisering van muizen met een meer op de mens gelijkende



galzoutpool en past deze modellen toe om nieuwe behandelmethoden voor cholestatische leverziekte te bestuderen. Er wordt aangetoond dat het enzym CYP2C70 verantwoordelijk is voor de synthese van MCAs. Dit leidde tot de ontwikkeling van Cyp2c70-knock-out (Cyp2c70^{-/-}) muizen die een op de mens gelijkende hydrofobe galzoutpool hebben en die anders reageerden op farmacologische FXR-activatie en depletie van het darmmicrobioom. De

op de mens gelijkende galzoutpool van Cyp2c70^{-/-} muizen gaf de mogelijkheid een model te ontwikkelen voor de cholestatische leverziekte progressieve familiale intrahepatische cholestase type 2 (PFIC2). Echter, ongeacht hun hydrofobe galzouten, ontwikkelen Cyp2c70^{-/-} muizen met een deficiëntie in de galzout transporter BSEP geen ernstige progressieve cholestase zoals PFIC2 patiënten. Tot slot werden de Cyp2c70^{-/-} muizen gebruikt om de onderliggende mechanismen en metabole effecten van twee nieuwe potentiële therapieën voor cholestatische leverziekte te bestuderen, namelijk pemafibraat en norUDCA.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT J. WANG

'Extracellular Vesicles: Key Mediators of Intercellular Communication between Liver Cells'

Promotiedatum:

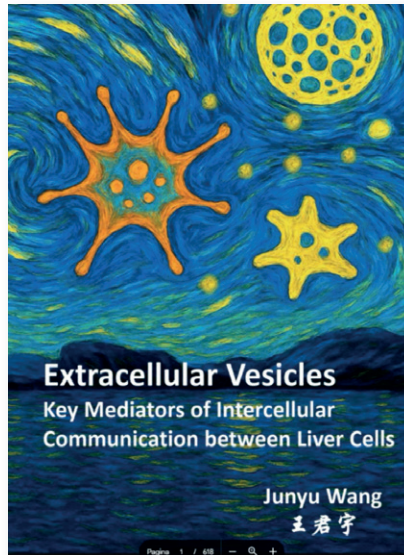
26 juni 2025

Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:

Prof. dr. A.J. Moshage

Prof. dr. M.C. Harmsen



This thesis focuses on cellular crosstalk during the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), formerly known as NAFLD.

My PhD thesis, conducted within the Department of Gastroenterology and

Hepatology at the University Medical Center Groningen, explores intercellular communication within the liver microenvironment, with particular emphasis on extracellular vesicle (EV)-mediated signaling between liver sinusoidal endothelial cells (LSECs), hepatic stellate cells (HSCs), hepatocytes, and Kupffer cells. Through the development of in vitro co-culture models and functional assays, I have underscored the critical roles of specific cell-derived EVs in mediating intercellular communication within the liver microenvironment, particularly in the progression and potential treatment of MASLD.

The hepatological nature of the thesis is reflected in its core aim: to uncover novel mechanistic insights into early fibrogenic signaling during MASLD progression, potentially contributing to future therapeutic targeting.

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.

PROGRAMMA SEPTEMBER 2025

SCHEMA DIGESTIVE DISEASE DAYS NAJAAR WOENSDAG 10 SEPTEMBER 2025

Woensdag	Brabantzaal	Auditorium	Baroniezaal	Parkzaal
09.30 - 10.45	Symposium Sectie Inflammatoire Darmziekten I	Meet the Expert: Eosinofiele oesofagitis	Symposium NVMDL i.o. Aansluitend ALV NVMDLio	
10.45 - 11.15	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze
Tijdens koffiepauze	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer
11.15 - 12.15	Plenaire opening DDD en President Select. Uitreiking Gastrostartsub- sidies Keynote Dr. A.H.W. Bruns : Veel voorkomende infecties bij immuungecompromit- teerde patiënten: laatste inzichten t.a.v. preventie en vaccinatie			
12.15 - 12.30	ALV Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie			
12.30 - 13.30	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
Tijdens lunch in Meierij Foyer	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer
13.30 - 14.30	Gecombineerde abstractsessie Sectie Endoscopie/NVGIC	Abstractsessie Sectie Gastrointestinale Onco- logie	Abstractsessie Nederlandse Vereniging voor Hepatologie	Symposium / abstracts Sectie Inflammatoire Darmziekten II
14.30 - 16.00	NVMDL Symposium Kwaliteit	Symposium Chronische Pancreatitis	Aansluitend om 14.45 uur: ALV Nederlandse Vereniging voor Hepato- logie	Gecombineerde abstractsessie
16.00 - 16.30	Theepauze	Theepauze	Theepauze	Theepauze
16.30 - 17.30	Symposium / abstracts Sectie Inflammatoire Darmziekten III		NVH Symposium Cholestase	
17.30 - 18.30	Top abstracts NVGE Uitreiking erelidmaatschap Tytgat Lecture			
18.30 - 19.30	Borrel in expo			
19.30 - 22.00	Diner in Beneluxhal			
22.00 - 00.00	Gelegenheid tot netwerken			

PROGRAMMA SEPTEMBER 2025

SCHEMA DIGESTIVE DISEASE DAYS NAJAAR DONDERDAG 11 SEPTEMBER 2025

Donderdag	Brabantzaal	Auditorium	Baroniezaal	Parkzaal
08.30 - 10.00	Programma V&VN MDL (aanvang 08.45 uur)	Videosymposium Sectie Gastrointestinale endoscopie	NVMDL symposium Cie. Digitalisering	Symposium Voeding
10.00 - 10.30	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze	Koffiepauze
Tijdens koffiepauze	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer
10.30 - 12.00	Vervolg programma V&VN MDL	Symposium MDL Fonds: Het nut en de noodzaak van surveillance	PhD Netwerk: Het belang van patiënt participatie in je onderzoek: tips & tricks	Symposium Motiliteit: Fecale incontinentie
12.00 - 13.00	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Meet the Expert: FAP	Meet the Expert: Lynch
13.00 - 15.00	Jubileumsymposium StOET i.s.m. Sectie Oncologie en V&VN MDL			Programma V&VN MDL i.s.m. Groene MDL
15.15 - 16.30			ALV Nederlandse Vereni- ging van Maag-Darm- Leverartsen	

Donderdag	Zaal 80
10.45 - 11.15	Koffiepauze
Tijdens koffiepauze	Gemodereerde postersessies in Meierij Foyer
12.00 - 14.30	Seniorenprogramma
12.00 - 13.00	Ontvangst en lunch in restaurant Porticato