



Samenvatting proefschrift

F. A. von Meijefeldt

‘Hemostatic changes in patients with liver disease and in patients with COVID-19

Contribution to bleeding, thrombosis and disease progression”

Promotiedatum: 10 juni 2026

Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:

Prof. dr. J. A. Lisman

Prof. dr. R. J. Porte

De lever speelt een grote rol in ons hemostatische systeem en is onder andere verantwoordelijk voor de aanmaak en klaring van de meeste bloedstollingseiwitten en het reguleren van bloedplaatjes. Leverschade of -ziekte resulteert dan ook in veranderingen in het hemostatische systeem. De precieze hemostatische veranderingen in patiënten met leverziekte zijn complex en verschillen onder andere per type en ernst van leverziekte. Het blijft een uitdaging het optreden van bloedingen en trombose te voorspellen en te voorkomen in patiënten met leverziekte. Het doel van dit proefschrift was de rol van het hemostatische systeem in bloedings- en trombotische complicaties en in progressie van leverziekte te onderzoeken.

Het eerste deel omvat studies die de hemostatische effecten van middelen die bloedingen of trombose moeten voorkomen in patiënten met leverziekte onderzoekt. Zo bevestigt een van de studies dat de international normalized ratio (INR) slecht correleert met de hemostatische staat van patiënten met leverziekte en deze resultaten dragen daarmee bij aan de discussie het gebruik van de INR om het bloedingsrisico van een leverpatiënt in te schatten te stoppen. Daarnaast onderzocht ik poortadertrombose, een specifieke complicatie die frequent voorkomt in patiënten met chronische leverziekte en is geassocieerd met verminderde overleving en slechtere levertransplantatie-uitkomsten. Het precieze ontstaansmechanisme is onbekend en om deze beter te begrijpen onderzochten wij poortaders met trombose van patiënten die een levertransplantatie ondergingen onder de microscoop. Opvallend genoeg werd maar in 1/3 van de poortaders klassieke trombose met fibrinedraden gezien, wat mogelijk kan verklaren waarom in een deel van de patiënten de trombose blijft bestaan ondanks adequate anti-stollingsmedicatie. Alle poortaders toonde een verdikte binnenste poortaderwand (de tunica intima), die niet werd gezien bij patiënten zonder leverziekte of met acuut leverfalen, wat suggereert dat intima verdikking vooraf gaat aan het ontstaan van poortadertrombose en een interessant aangrijpingspunt vormt voor de preventie en behandeling van poortadertrombose.

Aan de publicatie van dit proefschrift werd een financiële bijdrage geleverd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org

Deel twee van dit proefschrift richt zich op de bijdrage van bloedstolling en ‘neutrophil extra-cellular traps’ (NETs) aan progressie van leverziekte. NETs zijn webvormige structuren die door geactiveerde neutrofielen worden uitgescheiden en geassocieerd zijn met inflammatoire aandoeningen en trombose. Over de rol van NETs in leverziekte was nog niet veel bekend. In een groot Amerikaans cohort van patiënten met acuut leverfalen toonde ik verhoogde plasmaspiegels van markers voor NETs aan die geassocieerd waren met overlijden of levertransplantatie en daarmee mogelijk een nieuw target voor therapie vormen. Daarnaast vond ik aanwijzingen voor NETs in lever biopten in ongeveer de helft van een cohort patiënten met inflammatoire leverziekte. De bijdrage van bloedstolling aan progressie van leverziekte onderzocht ik onder andere in een muismodel van acute leverschade. Hier liet ik met behulp van ‘real-life intravital microscopy’ van de lever zien dat trombinevorming relatief vroeg in de cascade van leverschade plaatsvindt en dat remming van trombinevorming met antistollingsmedicatie leverschade significant vermindert. In de toekomst zou er meer nadruk mogen worden gelegd op preventie van trombose in leverziekte, omdat trombose ten minste gedeeltelijk lijkt bij te dragen aan de progressie van leverziekte en remming van trombose een veelbelovende strategie lijkt om die progressie te voorkomen.

Het derde deel van dit proefschrift, dat werd geschreven tijdens de COVID-19 pandemie, maakt een uitstapje van de lever en onderzoekt de bijdrage van het hemostatische systeem aan de progressie en het herstel van coronavirus-19 (COVID-19). Alhoewel de link tussen de twee niet vanzelfsprekend is vond ik wel degelijk gelijkenissen.

Aan de publicatie van dit proefschrift werd een financiële bijdrage geleverd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

*Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org*