

LEVER

JAARGANG 45 NR. 4
DECEMBER 2021



Saskia van Mil in de schijnwerpers:
**Passie voor onderzoek naar de
functie van galzouten als drijfveer**

In memoriam Peter Jansen **4** In de schijnwerpers **7** DLR 3 februari a.s. **9**
LEVER In de prijzen **10** Onder de loep **12** Historisch perspectief **14** Ingezonden **16**
Van Eigen Bodem **17** Lever op locatie: UMCG **21**

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

● **3 FEBRUARI**

Dutch Liver Retreat online
Tel.: 023 - 551 3016
E-mail: congres@nvh.nl
Inschrijven via www.mdl-congressen.nl

● **16 EN 17 MAART**

Digestive Disease Days Online
Inlichtingen: Secretariaat NVGE
Tel.: 023 - 551 3016
E-mail: congres@nvge.nl
Inschrijven via www.mdl-congressen.nl

● **14 APRIL**

Nationale Leververpleegkundigendag
V&VN MDL

Locatie: In de Driehoek, Utrecht
Meer informatie volgt
Inlichtingen: tel. 023 - 551 3016 of
congres@vangijtenbeek-haarlem.nl

● **61 - 10 APRIL**

International Liver Congress 2022
Locatie: London, United Kingdom
Website: <https://easl.eu/event/international-liver-congress-2022/>

● **21 - 24 JUNI**

Dutch Liver Week NVH
Locatie: Double Tree by Hilton,
Amsterdam
Inlichtingen via secretariaat NVH

Tel: 023-5513016
E-mail: congres@nvh.nl
Inschrijven t.z.t. via
www.mdl-congressen.nl

● **14 EN 15 SEPTEMBER**

Digestive Disease Days Najaar
Locatie: Conference Center NH
Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE
Tel.: 023 - 551 3016
E-mail: congres@nvge.nl
Inschrijven via www.mdl-congressen.nl

COLOFON

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

Redactie:

Dr. L.C. Baak, hoofdredacteur
Dr. R.B. Takkenberg
Dr. R. Maan
Prof. dr. A.J.A. van de Sluis
Drs. D.C. Trampert
M.J. van Gijtenbeek, secretariaat

Redactie adres:

Redactie Nieuwsbrief NVH
Postbus 657
2003 RR Haarlem
Tel.: 023-5513016
Fax: 023-5513087

Bestuur:

Dr. A. Boonstra, secretaris
Dr. M.C. Burgmans
Prof. dr. J.P.H. Drenth, voorzitter
Dr. J.I. Erdmann
Dr. E.M.M. Kuiper

Dr. A.J.P. van der Meer
Prof. dr. H.J. Metselaar, penningmeester
Prof. dr. A.J.A. van de Sluis
Dr. M.H. Harms, aios MDL

Lidmaatschap:

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

Omslagfoto: Saskia van Mil (Foto: 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: M.art, Haarlem. ISSN nr.: 1574-7867.
Deze uitgave is mede mogelijk gemaakt door Norgine.



VAN DE REDACTIE

Sint is net uitgezwaaid. COVID weer binnengehaald. Het zijn de donkere dagen van kerst die voor ons liggen. In dit nummer van LEVER opvallend veel aandacht voor alcoholgebruik en vooral misbruik. Dat zal een hepatoloog / MDL-arts niet verbazen. Op slechte dagen is op de MDL-afdeling in OLVG Amsterdam minstens een derde deel van de patiënten opgenomen ten gevolge van alcoholabusus (pancreatitis, hepatitis, cirrose). Ik durf soms thuis geen glaasje meer in te schenken. 'Wijn verheugt het hart van de mensen,' zegt de psalmdichter (ps. 104), maar het lijkt nu treurigheid troef.

De bisschopswijn is zuur geworden. De MDL-arts schuift aan bij de Alcoholtafel van VWS met een glaasje water. Deze doorgaande bewustwording is toe te juichen, maar laten we niet doorslaan: 'in der Beschränkung zeigt sich erst der Meister'

Namens de hele redactie van LEVER goede dagen toegewenst.

Drink met mate maar geniet met volle teugen.

Bert Baak, hoofdredacteur LEVER

VAN DE VOORZITTER

Van de tafel van de voorzitter

Als u dit leest gaan we het 3^{de} jaar van de COVID-19 pandemie in. Dit heeft voor ons, werkzaam in het laboratorium of in de zorg nog steeds diepgaande consequenties. We kunnen onze reguliere zorg niet leveren en worden nog steeds gedwongen om ruimte te houden voor zorg voor COVID-19 patiënten. Gelukkig zijn we met vaccinaties in staat het risico van verspreiding te verlagen en ik voorspel u dat de literatuur het komende jaar in teken zal staan van studies naar het effect van vaccinaties op cellulaire en humorale immuniteit bij patiënten met een leverziekte.

Op het nascholingsfront zijn de ontwikkelingen razendsnel gegaan. Grote levercongressen in het afgelopen jaar zoals het ILC-2021 en The Liver Meeting (AASLD) waren volledig virtueel. Ook in ons land zijn we meegegaan en werd bijvoorbeeld het recente HepNed symposium en de 36ste Erasmus Liver Day via een virtueel platform aangeboden. We zijn er bijna aan gewend geraakt en we hebben geleerd om kortere presentaties te geven en aandacht te hebben voor betere interactie tussen spreker en publiek. In 2022 zullen vele congressen een hybride karakter hebben waardoor ze zowel thuis als op locatie te volgen zijn. Zo kunt U de Dutch Liver week komend jaar opnieuw live volgen, maar als dat gewenst is ook vanuit thuis en misschien is dat het beste van 2 werelden. De Dutch Liver Retreat vormt een uitzondering en de basale leveronderzoekers komen op 3 en 4 februari in Spier samen. Het belangrijkste doel van de NVH is artsen en onderzoekers bij elkaar te brengen en er zijn binnen de leverziekten in Nederland een groot aantal voorbeelden van goed geslaagde netwerken. De NVH heeft de werkgroepen ingericht die deze netwerken een plek geeft. Een nieuwe ontwikkeling is het NAFLD-consortium dat tussen het LUMC, Amsterdam UMC en het Radboudumc is gestart. NAFLD is erg frequent en onze nieuwbakken Mr. Dutch Liver Week, Prof Herold Metselaar, gebruikt de volgende vuistregel voor de omvang van het pro-

bleem: 25% van de bevolking heeft NAFLD, 25% daarvan heeft levercirrose en 25% daarvan ontwikkelt decompensatie of levercelkanker. Kortom een groot probleem. Koen van Os, de promovendus op dit traject, zal een consortium inrichten om NAFLD te lijf te gaan. Samen met de MLDS, de Nederlandse Leverpatiëntenvereniging, de NVMDL en NVGE trekken we hierin op.

In deze uitgave van LEVER veel aandacht voor alcohol als aanjager van leverschade. Bart Takkenberg schrijft over de maatschappelijke verantwoordelijkheid die wij als leverdokters en onderzoekers hebben. Dit is een gezamenlijk initiatief van maar liefst 70 publiek / private organisaties die de ambitie hebben om de gezondheid van Nederlanders te verbeteren. Daarbij richt men zich op 3 aspecten, obesitas, alcohol en roken. Dit heeft geresulteerd in het nationaal preventieakkoord, waarbij als meest herkenbare uitkomst het einde van stuntprijzen voor kratjes bier, strengere naleving van de leeftijdsgrens en verdwijnen van de alcoholreclame op sportclubs. Bart heeft zitting genomen aan de alcoholtafel. Met Bart hebben we een gepassioneerd pleitbezorger van initiatieven die zullen leiden tot afname van alcohol als risicofactor van leverziekten. Als laatste aandacht voor de rol van de apotheker bij de behandeling van leverpatiënten. In een uitermate goed overzicht van Minou van Seyen laat zij zien dat het uitmaakt hoe een geneesmiddel wordt toegediend. Minou heeft een spraakmakende publicatie op haar naam waarbij zij aantoont dat Coca Cola een betere opname van een antiviraal middel geeft bij zuurreming. In dit stuk laat zij zien dat het vermalen van tabletten effect heeft op de opname van die geneesmiddelen. In het Radboudumc schuiven de ziekenhuisapothekers wekelijks aan bij de leverbespreking en hun input maakt onze zorg beter.

Joost PH Drenth

Peter Jansen

Peter Jansen en ik kenden elkaar van wetenschappelijke bijeenkomsten wereldwijd. Een van onze gemeenschappelijke interesses was het ontsleutelen van het ontstaan van bepaalde leverziekten die wij cholestatische leverziekten noemen. Wij wilden daarvoor nieuwe therapieën voor onze patiënten ontwikkelen. Peter Jansen was op dit gebied wereldwijd een autoriteit.

Hoe is dat zo gekomen, vraagt u zich wellicht af. Peter heeft als 3^e jaars student in 1967 een zomercursus gevolgd in de state New York, waar hij voor het eerst in aanraking kwam met experimenteel leveronderzoek in het kader van geelzucht. Dat leidde tot een promotie in de farmacologie in Nijmegen in 1975. Maar al in 1973 vertrok hij weer naar de VS als research fellow. Hij bracht in het Albert Einstein College in New York 4 jaar door met leveronderzoek, waar Tineke en hij ondertussen ook 2 kinderen kregen.

In 1976 keerde het gezin terug naar Nederland, en heeft Peter in Nijmegen zijn geneeskunde studies afgesloten en is daarna stafarts in de Interne Geneeskunde van het Radboud Universitair Medisch Centrum geweest tot 1986.

Hij is toen - van wat destijds als de bloeiende top van de "denkende" academische gastroenterologie in Nijmegen wel gezien werd, overgestapt naar de bloeiende top van de "doende" endoscopisch georiënteerde gastroenterologie, onder leiding van vooral de hoogleraren Tytgat en Huijbregtse in Amsterdam. Daar was hij tussen 1986 en 1993 als Associate Professor vooral op de hepatologie (dat is de leverkunde) gefocust. Hij heeft Amsterdam in 1993 verlaten om de volgende 10 jaar in Groningen de afdeling Maag-Darm-Leverziekten te leiden.

Peter Jansen keerde in 2003 weer terug naar het AMC als hoogleraar Hepatologie en heeft daar naast intensieve patiëntenzorg opnieuw enorme impulsen aan het onderzoek gegeven.

In 2013, na zijn emeritaat in Amsterdam, werd hij deeltijd Hoogleraar in Maastricht en vanaf 2016 Program Director van een groot Duits Onderzoeksnetwerk. Daar heeft hij ook de laatste jaren met veel enthousiasme en nieuwe ideeën projecten en samenwerkingsverbanden kunnen stimuleren. Het ging nu vooral ook om thema's zoals hoe de kennis van de wiskunde en de chemie veel creatiever benut zouden kunnen worden in de geneeskunde. Het leverde nu al verrassende nieuwe inzichten op.

Peter Jansen was voor velen in Nederland en elders leermeester in de Hepatologie, de leverkunde. Hij bekleedde onder



andere bij de European Association for the Study of the Liver de functie van Secretary-General en Educational Councillor. In 2012 ontving hij naast vele ander blijken van waardering voor al zijn bijdragen de belangrijkste prijs van de European Association for the Study of the Liver, een kroon en erkenning van zijn enorme bijdragen. Ook werd hij erelid van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

Peter Jansen was altijd eerlijk en direct, een briljante denker op ons vakgebied, met een aangeboren nieuwsgierigheid maar ook een scherpe criticus. Natuurlijk werden zijn soms erg uitgesproken opvattingen hem niet altijd in dank afgenomen en bracht het hem en anderen soms in uitdagende situaties.

Peter was ook in andere onderwerpen altijd geïnteresseerd, kunst, politiek, het laatste Rachmaninov pianoconcert in het concertgebouw, of een nieuw boek van Geert Mak - steeds had hij al kritisch er over nagedacht en kon je verrijken met een genuanceerde blik en een nieuw idee.

Wij verliezen met Peter een grote persoonlijkheid, maar we geven hem ook hier gelijk: *'Ik heb een prachtig leven gehad.'*

Ulrich Beuers

DDD Online 16 en 17 maart a.s.

Voor de komende DDD is de abstractinzending inmiddels gesloten. Klinische NVH abstracts kunnen worden ingestuurd voor de DDD in het najaar.

Het is de bedoeling om komend congres een symposium rond cholestase te organiseren. Daarnaast zal zoals eerder toegezegd een voordracht worden verzorgd door Dr. André Boonstra uit het Erasmus MC die tijdens de DDD Online in september jl. de al in 2019 toegekende - maar vanwege COVID-19 nog niet uitgereikte - NVH Distin-

guished Hepatology Award in ontvangst mocht nemen. Medio januari kunt u het programma van de DDD Online tegemoet zien. Ook dit keer zullen de diverse programma's als livestream worden aangeboden vanuit de AVEX studio's in Utrecht.

Edith Kuiper, bestuurslid NVH
en lid van raad van afgevaardigden NVGE

Dutch Liver Week 2021

Van woensdag 29 september tot en met vrijdag 1 oktober 2021 vond na een jaar afwezigheid de Dutch Liver Week (DLW) plaats. Dit jaar was het mogelijk de DLW ter plaatse bij te wonen en tevens was het te volgen via een livestream. In totaal waren ongeveer 60 deelnemers aanwezig in Amsterdam en nog eens 60 deelnemers waren online aanwezig. De DLW werd op 28 september voorafgegaan door een aangepaste echocursus op dinsdagochtend gevolgd door een middagprogramma dat in het teken stond van leverpathologie. Deze dag is als erg leerzaam beoordeeld en mag daarmee een succes genoemd worden.

De overige dagen stonden in het teken van leverziekten waarbij aan de hand van interactieve presentaties de volle breedte van de hepatologie de revue passeerde. Op woensdag was er naast de "reguliere" onderwerpen in de middag tijd ingeruimd om aan de hand van casuïstiek de *PEARLS and PITEFALLS* van de leverpatiënt te bespreken. Aanvankelijk werd een casus gepresenteerd die in groepen besproken werd en daarna kort bediscussieerd. Tijdens de

daaropvolgende state of the-art lectures werd verdieping gegeven aan het onderwerp door Nederlandse en Vlaamse experts. Het middagprogramma werd gemodereerd door Professor Herold Metselaar die na afloop gelauwerd werd met de allereerste DLW-oeuvreprijs, de zogenaamde "*Mr Dutch Liver Week oorkonde*". Hij krijgt deze prijs vanwege zijn tomeloze inzet en onvermoeibare bijdrage voor de DLW door de jaren heen. Herold, nogmaals bedankt.

Donderdagmiddag stond in het teken van een minisymposium over leefstijl geïndiceerde leverziekten. Na meerdere levendige discussies werd deze middag afgesloten met een invited lecture door Andrea Rozema, onderzoeker bij Tranzo/Tilburg University en actief op

het gebied van preventie, met name van vroegsignalering alcoholgebruik. Zij hield een betoog over het nut en de awareness van vroegsignalering van problematisch alcoholgebruik en de rol die de MDL-arts hierin kan vertegenwoordigen. De DLW werd vrijdag afgesloten met klassiekers als levercysten, virale hepatitis en hepatische encefalopathie. De DLW is in z'n geheel zeer positief beoordeeld en daar zijn we blij mee. Of dit komt doordat er voor het eerst in tijden weer een (deels) fysiek evenement mogelijk was zullen we volgend jaar zien. We zijn alweer druk om de DLW 2022 voor u te organiseren.

Bart Takkenberg
Maureen Guichelaar
Jeffrey Schouten



Prof. dr. Herold Metselaar ontvangt de Mr Dutch Liver Week oorkonde van Bart Takkenberg.



'Het was voor mij een eyeopener hoe belangrijk dit soort meetings zijn waar onderzoekers en patiënten bij elkaar komen'

Saskia van Mil

Saskia van Mil (1975) is per 1 juli 2021 hoofd van de Center for Molecular Medicine van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). In 2019 werd Saskia benoemd tot hoogleraar Moleculaire en Translationele Metabolisme en begin 2020 mocht ze een VICI-beurs van NWO ontvangen. In de afgelopen drie jaar is er veel gebeurd en daarom sprak de redactie van de LEVER met haar.

Kan je iets over je persoonlijke voorgeschiedenis vertellen? Waarom de keuze voor de studie medische biologie?

Op het gymnasium in Delft was het al snel duidelijk dat de Beta vakken me het beste lagen. Mijn moeder was destijds verpleegkundige en in opleiding voor psychotherapeute, en mijn vader werkte bij Shell, dus mijn interesse voor de medisch en scheikundige onderwerpen zijn met de paplepel ingegoten. Ik weet nog dat ik op de grond in de bibliotheek van de vierde klas Gymnasium in de studiegids zat te bladeren. De gids lag eerst open bij geneeskunde, maar dat was het toch niet helemaal voor mij; de patiënt alleen kunnen behandelen met de middelen die er op dat moment voor handen zijn. Mijn interesse ging toen al uit naar het ontstaan van ziekten beter te begrijpen en daarmee nieuwe mogelijkheden voor therapeutische toepassingen bedenken. Mijn interesse is nooit meer veranderd en de studie Medische Biologie in Utrecht sprak me daarin het meeste aan. Dus in de 4^e klas had ik mijn keuze al gemaakt.

Na je studie heb je gekozen voor een promotieonderzoek, toch?

Klopt, tijdens mijn eerste stage kwam ik terecht bij dr. Leo Klomp en prof. Roderick Houwen in het Wilhelmina Kinderziekenhuis. Daar is mijn liefde voor galzouten en hun functie in het lichaam ontstaan. Ik kwam binnen juist op het punt dat Leo, Roderick, Laura

Bull (San Fran, US) en anderen het gen gemuteerd in progressieve familiale intrahepatische cholestase (PFIC1) en benigne recurrenente intrahepatische cholestase (BRIC1) hadden gekloneerd, ATP8B1, toen nog FIC1. Ik heb toen bijgedragen aan het karakteriseren van de eerste mutaties bij Nederlandse kinderen en volwassenen met deze cholestatische ziekte. Ik zal de uren die ik met Leo spendeerde boven de lichtbak om de films van radioactieve DNA sequencing gellen af te lezen nooit vergeten, en de euforie als we weer een mutatie hadden gevonden. Het was een stage uit duizenden, met ontzettend veel data en weinig tegenslag. Dus toen Leo me een AIO-plek aanbood, heb ik eigenlijk nooit getwijfeld, ook omdat hij een top begeleider was.

Hoe kijk je achteraf terug op je promotieonderzoek?

Na het vinden van ATP8B1 was er natuurlijk de vraag wat de functie van dit eiwit is, en dat bleek een hele moeilijke vraag, die ik in die 4 jaar aio-tijd niet heb kunnen beantwoorden. In samenwerking met het lab van Ronald Oude Elferink (AMC), gingen we eerst aan de slag om de precieze lokalisatie van dit eiwit in de lever en de darm te bepalen. Maar natuurlijk waren er nog geen antilichamen tegen ATP8B1 en is het een vreselijk groot membraaneiwit om mee te werken. Toen leerde ik pas hoe frustrerend het leven van een onderzoeker eigenlijk kan zijn. Maar zeer motiverend voor mij waren de dagen

georganiseerd door de stichting BRIC en Roderick, waarin wij als onderzoekers de kans kregen om de patiënten te vertellen over ons onderzoek, en de patiënten op hun beurt vertelden hoe zij leefden met deze ziekte. Het was voor mij een eyeopener hoe belangrijk dit soort meetings zijn waar de onderzoekers en de patiënten bij elkaar komen. Wat ons opviel, zittend achterin de zaal, dat er naar verhouding veel mensen met een gehoorapparaat in de zaal zaten. Later werk van Roderick, Janneke Stapelbroek en anderen heeft laten zien dat ATP8B1 idd ook in de stereocilia van de haarcellen in het gehoororgaan tot expressie komt, en essentieel is voor het gehoor. Ook lieten we zien dat BRIC1 en PFIC1, eigenlijk een fenotypisch continuum zijn. Daarmee was ook mijn volgende project een feit, we hadden nog een heleboel DNA-samples van BRIC-patiënten in de vriezer, waarin we geen mutaties in ATP8B1 konden vinden. In een aantal vonden we mutaties in de galzoutpomp ABCB11 (BSEP). Die patiënten noemden we vanaf dat moment BRIC2 patiënten. Maar we hadden nog steeds patiënten zonder mutaties in een van deze twee genen. In 1999, werd de farnesoid X receptor (FXR, NR1H4) gekloneerd en functioneel gekarakteriseerd als nuclear receptor voor galzouten. Ik heb toen het FXR gen in deze patiënten gesequenced, maar helaas geen mutaties. Maar een receptor voor galzouten, dat sprak me wel heel erg aan, en wij veronderstelden dat mutaties in FXR ook zou kunnen leiden tot intrahepatische cholestase, maar misschien niet in recessieve vorm, dan wel in dominante vorm.

Was deze hypothese de reden om naar London te gaan?

Ja, klopt, met deze hypothese zocht ik een postdoc plek en kwam ik uit

Lees verder op pagina 8.

Vervolg van pagina 7.

in London om met Malcolm Parker (nuclear receptor goeroe) en Catherine Williamson (zwangerschapscholestase) te praten. Catherine had een groot cohort van vrouwen met zwangerschapscholestase. In het DNA van deze vrouwen vonden we de eerste mutaties en variaties in FXR. Onze volgende vraag was: hoe kan het nu dat deze patiënten alleen maar tijdens de zwangerschap of bij pil gebruik cholestase ontwikkelen? Catherine en Malcolm hebben me toen enorm geholpen met het leren schrijven van een subsidie aanvraag voor een EU Marie Curie Fellowship. Ik denk dat het verkrijgen van deze Fellowship cruciaal is geweest voor mijn ontwikkeling als onderzoeker. Deze beurs gaf mij de mogelijkheid om te laten zien dat zwangerschapshormonen, zoals oestrogenen, binden aan FXR en daarmee zijn functie remmen, met als gevolg dat de galzout homeostase verstoord raakt. In London wonen was geweldig, zoveel te doen en te beleven, echt een heerlijke tijd heb ik daar gehad.

In 2007 ging ik weer terug naar Utrecht. Ik had met Leo afgesproken dat als ik een eigen onderzoekslijn zou meebrengen dat ik dan wel weer mocht aankloppen om in het WKZ te komen werken. Vervolgens een VENI en later een VIDI beurs mogen ontvangen. Mijn fascinatie voor de functie van galzouten en FXR is altijd gebleven en in de afgelopen jaren ben ik eigenlijk steeds meer fundamenteel onderzoek gaan doen. Ik wil begrijpen hoe galzouten de energiehouding reguleren. In ons meest recente werk hebben we laten zien dat verschillende isovormen van FXR verschillende functies hebben, door het

‘Ik wil begrijpen hoe galzouten de energiehouding reguleren’

binden aan verschillende elementen in het DNA. Met de huidige liganden, bijvoorbeeld obeticholic acid, grijpen we aan op alle FXR isovormen. Onze hypothese is nu dat het heel veel uitmaakt welke isovorm er in de lever aanwezig is en welke je activeert voor het omgaan met onze westerse leefgewoonten en dus ook voor niet-alcoholische steatohepatitis (NASH). Op basis van dit idee heb ik in 2020 een VICI project geschreven om mijn hypothese te testen en te bepalen of isovorm expressie gestuurd kan worden en gebruikt kan worden om NASH te behandelen. Begin dit jaar is dit project gestart en met een heel nieuw onderzoeksteam kijk ik uit naar een nieuw onderzoeksavontuur.

In je aanvraag ga je zowel organoïdes als muismodellen gebruiken. Hoe belangrijk zijn muismodellen nog voor je onderzoek en verwacht je dat we in de toekomst zonder kunnen? Wat zou je politici in Den Haag en Brussel adviseren?

Dat is altijd best een gevoelig onderwerp, maar toch denk ik belangrijk dat we met z'n allen een geluid laten horen. Als je de impact van veranderingen in lever metabolisme wilt bestuderen, dan ontkom je er niet aan om dit in een multi-orgaan systeem te bestuderen. Is de muis een ideaal modelsysteem? JA, omdat je het redelijk eenvoudig genetisch kan manipuleren, en op macroscopische schaal zijn de meest essentiële processen natuurlijk goed geconserveerd. Maar zeker voor metabolisme en galzouthuishouding zijn er ook grote verschillen, dus NEE, ideaal is het zeker niet. Op dit moment is het wel het beste wat we hebben en als je aan COVID vaccins denkt, nog steeds ongelofelijk essentieel voor de ontwikkeling van nieuwe therapeutische targets. Ik ken geen onderzoeker die niet het liefste het muisonderzoek zouden willen afbouwen en vervangen voor modellen die beter lijken op de humane situatie. Op ons lab proberen we ook meer complexe humane 3D co-cultures op te zetten om effecten op steatose en fibrose vorming te kunnen

uitlezen. Ook hebben we wel interesse om bijvoorbeeld lever, darm en adipocyte organoïdes-op-een-chip verder te ontwikkelen. Maar dit is zeker niet eenvoudig, en vergt een lange adem. Ik denk dat van bovenaf targets te zetten op drastische vermindering of zelfs naar proefdier-vrij, zoals dat in de laatste jaren is gedaan, heel contraproductief werkt. Het zal een groot negatief effect hebben op therapeutische vernieuwing en vergroot de kans dat proefdieronderzoek vanuit Nederland verplaatst wordt naar plaatsen waar dit nog wel kan, met misschien niet dezelfde standaarden die we in Nederland hebben. Die zijn streng en zeer veel omvattend, maar naar mijn mening wel goed, omdat we hierdoor zeer bewuste overwegingen maken over de nut en noodzaak van dierproeven. Ik ben in de jaren veel minder proefdieren gaan gebruiken, veel meer voorwerk gebeurt nu in lever en darm organoïden. Ik denk dat voor het soort onderzoek dat wij doen, waarin we willen begrijpen hoe de lever moleculair in elkaar steekt en daarmee de rest van het lichaam van energie voorziet, nog heel lang muismodellen nodig zijn en niet helemaal of zelfs nooit vervangen kunnen worden. Ik denk dat de grootste reductie behaald kan worden in het echte pre-klinische onderzoek, het onderzoek dat nu vereist wordt voor de start van klinische trials in de mens. Tijdens een helpathon georganiseerd door de organisatie Transitie Proefdier-vrije Innovatie (TPI) die rondom mijn VICI-project werd georganiseerd, en waarin ook organisaties als Proefdier-vrij betrokken waren, was ik heel blij dat ook werd gedeeld dat dit soort onderzoek belangrijk is en in ieder geval op dit moment niet zonder proefdieren kan worden gerealiseerd.

Sinds kort ben je hoofd van een afdeling?

Ja, het UMC Utrecht en Center for Molecular Medicine (CMM) heeft me veel gebracht tijdens mijn carrière, dus dan wil je ook wel wat terug doen. Onderzoek leiden als principal investigator in een UMC vergt tegenwoordig steeds

meer kennis van HR, financiën, juridische zaken, ICT, noem maar op, en (i.i.g. in Utrecht), vergt dit mijns inziens veel te veel tijd van deze onderzoekers. Die moeten zich bezighouden met onderzoek en onderwijs, en zo min mogelijk met deze randzaken. Dat vereist een professionalisering van de supportschil en een zo'n plat mogelijke organisatie. Dat zie ik wel als een uitdaging, om de zaken goed te regelen zodat we ons kunnen concentreren op onderzoek en onderwijs. Ik word ook heel gelukkig van onderzoekstalenten zien groeien en ze daarin helpen en stimuleren. Dat 3 van onze jonge PI's dit jaar een VIDI binnenhaalden was echt top; ik vind het leuk om daar een steentje aan te kunnen bijdragen. Ik ben wel trots op hoe we hier de peer support binnen de afdeling doen.

Heb je nog advies voor jonge onderzoekers?

Over hoe de academische ladder te beklimmen? Dat is een moeilijke vraag. De academische pyramide is ontzettend stijl, en een plek in de academie is bijna niet van tevoren af te dwingen, dus het moet niet je enige ambitie zijn.

Mijn passie voor onderzoek naar de functie van galzouten is in ieder geval altijd mijn grootste drijfveer geweest. Maar naast hard werken en wat geluk, denk ik dat ik mijn succes op de academische ladder ook te danken heb aan de community van Nederlandse leveronderzoekers. Door de jaarlijkse DLRs en andere meetings waarin we elkaar altijd tegenkomen, heb ik een zeer hecht community gevoel ervaren. Een heel aantal leveronderzoekers van, oneerbiedig gezegd, de 'generatie boven mij' (o.a. Ulrich, Folkert, Ronald, Bert, Joost, en Peter) hebben weleens als 'kruiwagen' of sparringpartner gefungeerd om mijn verschillende stappen

op die ladder mogelijk te maken. Dus naast je passie volgen, is mijn advies: investeer in community building!

Maar we moeten absoluut stoppen om ons blind te staren op die academische track; promotieonderzoek of een postdoc in de hepatologie is hoe dan ook een verrijking, en geeft je oneindig veel mogelijkheden om een zinvolle bijdrage te leveren in de hoek van life sciences, onderwijs, regelgeving en ver daarbuiten. Dus geniet ook vooral van het nu, een meer vrije baan waarin je jezelf kunt ontplooiën en ontdekken kun je niet krijgen.

Curriculum Vitae:

- 1993 Medische Biologie, Universteit Utrecht
- 1999 Promotie onderzoek UMC Utrecht
- 2004 Post-doc, Imperial College Londen
- 2007 Junior groepsleider/assistent professor UMC Utrecht
- 2011 Associate professor UMC Utrecht
- 2017 Associate prof UMC Utrecht and AMC Amsterdam
- 2019 Professor molecular and translational metabolism, UMC Utrecht
- 2021 Afdelingshoofd Center for Molecular Medicine, UMC Utrecht

nvh activiteiten

Dutch Liver Retreat Online op 3 februari 2022

Vanwege COVID-19 en de huidige maatregelen is besloten de 11^e editie van de Dutch Liver Retreat voor het eerst online te organiseren. De organisatiecommissie buigt zich momenteel over het programma, waarbij de welbekende abstract sessies zullen worden gecombineerd met een keynote lecture, die dit jaar online zal worden verzorgd door prof. dr. Bart Staels. Het definitieve programma zal medio december op de website worden gepubliceerd.

Leden ontvangen hierover uiteraard per e-mail direct bericht. Voor dit event zijn fundamentele onderzoekers alsook artsen van harte welkom. We hopen jullie allen te mogen verwelkomen! Inschrijven kan binnenkort via www.mdl-congressen.nl We zien met elkaar uit naar een grote digitale opkomst!

Namens bestuur en organisatiecommissie,
Bart van de Sluis, UMCG

Young Hepatologist Award - basaal

Modeling phenotypic heterogeneity of Glycogen Storage Disease type Ia liver disease in mice by somatic CRISPR/CRISPR-associated protein 9-mediated gene editing

Hepatology (accepted for publication June 2021)

Martijn G.S. Rutten, Terry G.J. Derks, Nicolette C.A. Huijckman, Trijnie Bos, Niels J. Kloosterhuis, Kees C.W.A. van de Kolk, Justina C. Wolters, Mirjam H. Koster, Laura Bongiovanni, Rachel E. Thomas, Alain de Bruin, Bart van de Sluis, Maaïke H. Oosterveer

Patiënten met Glycogeenstapeling-ziekte type Ia (GSD Ia) presenteren zich met een heterogeen klinisch beeld. In deze studie introduceren we een nieuw lever-specifiek muismodel voor GSD Ia

dat is genegeerd via somatische gen-editing. Dit muismodel manifesteert alle aspecten van hepatisch GSD Ia. Daarnaast illustreren onze resultaten dat somatische gen-editing kan worden gebruikt om variaties in G6PC activiteit, hypoglykemie, hypertriglyceridemie, hepatomegalie en steatose te induceren, waardoor het klinisch spectrum van GSD Ia gemodelleerd wordt. Deze techniek kan ook voor andere leverziekten worden toegepast, voor bijv. het bestuderen van de relatie tussen enzym-restactiviteit aan de ene kant en symptomen en complicaties aan de andere kant. Tenslotte laten we zien dat deze benadering kan worden toegepast voor het gelijktijdig manipuleren van meerdere genen in hepatocyten, waardoor preklinisch onderzoek naar gen-gen interacties vereenvoudigd wordt.



Young Hepatologist Award - klinisch

Chyme reinfusion restores the regulatory bile salt-FGF19 axis in intestinal failure patients

Hepatology 2021 Nov;74(5):2670-2683. doi: 10.1002/hep.32017.



Kiran V.K. Koelfat, Denis Picot², Xinwei Chang, Mireille Desille, Hans M. van Eijk, Sander M.J. van Kuijk, Martin Lenicek, Sabrina Layec, Marie Carsin, Laurence Dussaulx, Eloi Seynhaeve, Florence Trivin, Laurence Lacaze, Ronan Thibault, Frank G. Schaap, Steven W.M. Olde Damink

Reinfusie van darmvocht (=chymus) herstelt in darmfalen patiënten met een dubbele enterostomie de darm- en leverfunctie en verbetert de nutritionele status. Het mechanisme onderliggend aan de voordelige effecten van chymus reinfusie (CR) is onbekend. In deze studie onderzochten we of herstel van de enterohepatische kringloop via galzout-FGF19 signalering hieraan ten grondslag zou liggen. FGF19 is een galzout-gereguleerde darmhormoon dat betrokken is in meerdere metabole processen en voornamelijk in galzouthomeostase. Resultaten laten

zien dat extracorporale CR middels een geautomatiseerde reinfusie pomp de regulatie van galzoutsynthese hersteld door verbeterde endocriene acties van FGF19. Recirculatie van galzouten door CR resulteert tevens in verhoging van secundaire en gedeconjugeerde galzouten in plasma en chymus wat impliceert op heractivering van de microbiële metabolisatie van galzouten. Deze resultaten gaan gepaard met verbetering van darmfunctie, herstel van lever schade en met positieve effecten op genexpressie van intestinale genen die betrokken zijn bij galzouthomeostase. Met deze studie concluderen we dat CR in darmfalen patiënten met een dubbele enterostomie de galzout-FGF19 signalering herstelt en zodoende deels de darm- en leverfunctie verbetert. Systemisch FGF19 therapie is wellicht een behandeloptie in darmfalen patiënten met darm- en leverdisfunctie zonder optie voor CR.



FOTO: MARIE JOSÉ VAN GUTENBEEK

Uitbreiding van de prijs door prof. dr. Janneke van der Woude en dr. Patrick van der Veek

NVGE Researchprijs

De NVGE Research Award is een competitieve prijs die zich richt op de toekomstige groep van Nederlandse top Maag- Darm-Lever onderzoekers. De prijs maakt het mogelijk om onderzoek naar eigen keuze te doen. De prijs werd in 2021 voor het eerst uitgereikt tijdens de DDD online op 9 september jl. aan chirurg Dr. Vincent de Meijer uit het UMCG voor het veelbelovende onderzoek: *Extended hypothermic oxygenated machine perfusion for ultra-long dynamic preservation of donor livers for up to 1 week (DHOPE-ULTRA)*. Hieronder een samenvatting van het onderzoek.

Kortdurende, gekoelde (8-12°C), zuurstofrijke machineperfusie van donorlevers ("DHOPE") wordt in toenemende mate gebruikt voorafgaand aan levertransplantatie om kwetsbare donorlevers te bewaren en te beschermen (Van Rijn, et al. New Engl J Med 2021). In een lopende klinische studie ([Trialregister.nl](https://www.trialregister.nl) - NL8740) onderzoeken we momenteel de veiligheid van langdurige DHOPE-preservatie, waarbij donorlevers 's nachts worden be-

waard met behulp van DHOPE om de transplantatie uit te stellen tot de volgende ochtend. Hoewel deze techniek (DHOPE tot wel 20 uur) al een enorme winst zou betekenen voor de toewijzing en planning van levertransplantaties, veronderstel ik dat ultralange preservatie met DHOPE de bewaartijd van donorlevers veilig zou kunnen verlengen tot meer dan 24 uur, en mogelijk zelfs tot 7 dagen (DHOPE-ULTRA). Met behulp van de toegekende NVGE

Research prijs zal ik in de preklinische DHOPE-ULTRA studie met een reeks van experimenten de haalbaarheid en veiligheid testen van ultralange DHOPE preservatie van varkenslevers en uiteindelijk humane donorlevers. Dit werk zal belangrijk zijn om DHOPE-ULTRA vervolgens in een klinische studie te onderzoeken.

Dr. V.E. (Vincent) de Meijer,
chirurg UMCG

De MDL-arts aan de “Alcoholtafel” van VWS

Begin 2021 is er namens een collectief, bestaande uit afgevaardigden van de Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL), de Maag Lever Darm Stichting (MLDS), Nederlandse Vereniging voor Gastro-Enterologie (NVGE) en Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH) een gezamenlijke *position paper* (www.mdl.nl/alcoholpreventie), opgesteld en verstuurd naar de vaste commissie van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS).¹

Hierin wordt gesteld dat in Nederland de sociale norm rond alcoholgebruik te ver afstaat van de gezondheidsnorm die de Gezondheidsraad stelt. Namens de NVH is Joost Drenth vertegenwoordigd en namens de NVMDL zijn Hanneke van Soest en Bart Takkenberg vertegenwoordigd. Het collectief verzoekt de overheid om te investeren in een bewustwordingscampagne om met name de jeugd beter te beschermen tegen reclame en promotie van alcohol. In het pamflet wordt demissionair staatssecretaris Blokhuis (VWS) opgeroepen om plannen te ontwikkelen waarin het aanbod en de promotie van alcohol ingeperkt wordt, zeker op plaatsen waar kinderen zijn of daar waar een gezonde leefstijl centraal zou moeten staan, zoals in scholen, ziekenhuizen en op sportclubs. Dit alles speelde aan de vooravond van de presentatie van het RIVM rapport *“Inventarisatie aanvullende maatregelen Nationaal Preventieakkoord”* (kortweg NPA).² Het eerste NPA is in 2018 opgesteld en hierin is preventie en reductie van schadelijk alcoholgebruik naast preventie van roken en overgewicht één van drie hoofdonderwerpen.³ In het NPA worden de volgende ambities en doelstellingen voor 2040 geformuleerd:

1. **Geen alcoholgebruik onder de 18 jaar.** Het aantal scholieren (12-16

jaar) dat ooit alcohol heeft gedronken daalt van 45% in 2017 naar maximaal 25% in 2040. Het aantal scholieren dat de afgelopen maand alcohol heeft gedronken daalt van 25% naar 15% in 2040. Het aantal binge drinkers onder de jongeren die afgelopen maand hebben gedronken moet gedaald zijn gedaald van 71% in 2017 naar 45% in 2040.

2. **Geen alcoholgebruik tijdens de zwangerschap.** Het aantal zwangere vrouwen dat alcohol drinkt daalt van 8,9% in 2017 naar maximaal 4% in 2040. Daarnaast is het aantal moeders dat heeft gedronken terwijl zij wisten dat ze zwanger waren gedaald van 4,6% naar maximaal 2%. Uiteindelijk is het streven om tot 0% alcoholgebruik te komen.

3. **Minder overmatig en zwaar alcoholgebruik.** Het percentage Nederlanders van 18 jaar en ouder dat overmatig (14 eenheden/week voor vrouwen en 21 eenheden/week voor mannen) drinkt daalt van 8,8% in 2017 naar 5% in 2040, met vooral aandacht voor overmatige drinkers van 50+. Daarnaast daalt het totaal aantal Nederlanders van 18 jaar en ouder dat zwaar drinkt (4 eenheden/gelegenheid voor vrouwen en 6 eenheden/gelegenheid voor mannen) van 8,5% naar 5% in 2040, met vooral aandacht voor het aandeel zware drinkers onder jongvolwassenen (18-30 jaar).

4. **De bewustwording van het eigen drinkgedrag en de effecten daarvan neemt toe.** De ambitie is dat in 2040 80% van de bevolking van 12 jaar en ouder de belangrijke (gezondheid) effecten van alcoholgebruik kent. Specifiek onderdeel is, bij vrouwen die zwanger willen worden, aandacht voor de invloed van alcohol op de foetus en bij mannen verhoging van bewustwording van de mogelijke impact van hun drinkgedrag op hun vruchtbaarheid.

Helaas zijn de stappen klein en was de enige echte maatregel die de overheid nam dat er geen korting meer gegeven mag worden op de verkoop van kratjes bier. Op 8 september werd daarom tijdens de Digestive Disease Days (DDD)-online een ronde tafeldiscussie georganiseerd. De sessie werd door het collectief georganiseerd in samenwerking met de Alliantie Alcoholpreventie voor de Gezonde Generatie. Sprekers waren oa Wanda de Kanter (longarts en oprichter Stichting Rookpreventie Jeugd), Ninette van Hasselt (Trimbos Instituut) en Andrea Rozema (Tranzo, Tilburg University). Voorafgaand aan de sessie over alcoholpreventie vulden 71 MDL-artsen uit het hele land een enquête in. Hieruit blijkt dat 85% van de collega's vindt dat de MDL-beroepsgroep meer moet doen aan signalering van (overmatig) alcoholgebruik en preventie daarvan bij de eigen patiënten. Eén op de drie MDL-artsen ziet dagelijks patiënten waarbij alcoholgebruik heeft bijgedragen aan de ziekte of aandoening. Ook zien MDL-artsen voor zichzelf een belangrijke taak weggelegd om meer te doen aan preventie van alcoholgebruik bij hun patiënten, waarbij 45% van de artsen al iets doet aan preventie maar meer wil doen. Nog eens 15% van de MDL-artsen doet

nu nog niets aan preventie, maar staat hier open voor. Bestaande interventies op het terrein van alcoholpreventie, zoals de Handreiking Vroegsignalering Alcoholproblematiek en de Gezonde Generatie, zijn nog weinig bekend onder de MDL-collega's. Tijdens de DDD-sessie was ook aandacht voor het preventieprogramma van de MDL-afdeling van het Jeroen Bosch Ziekenhuis. Met patiënten wordt, conform de Handreiking Vroegsignalering Alcoholproblematiek (www.mdl.nl/alcoholpreventie), standaard een vraagesprek over alcoholgebruik gevoerd. Is er sprake van een alcoholprobleem, dan krijgt de patiënt al tijdens de opname adviezen om het alcoholgebruik te beperken. Multidisciplinaire begeleiding, met onder meer maatschappelijk werk, kan de patiënt ook na het ontslag uit het ziekenhuis volgen

en ondersteunen. Inmiddels zijn naar aanleiding hiervan meerdere andere initiatieven in Nederland gestart. Er is echter nog veel werk te doen. Alcohol is maatschappelijk zo geaccepteerd dat het moeilijk is om daartegenin het verweer te komen. De cijfers zijn ook niet opbeurend. We zien geen daling meer in het alcoholgebruik bij pubers en adolescenten, evenals in het aantal zware en probleemdrinkers onder (jong) volwassenen.⁴ En ook als we vanaf vandaag vol zouden inzetten op preventie, zal een groot deel van de effecten pas over enkele decennia te zien zijn. Om dit doel toch te bereiken heeft het consortium gemeend dat het essentieel is dat de MDL-beroepsgroep aan de "Alcoholtafel" van VWS komt te zitten om mee te kunnen beslissen over beleid dat de overheid via het NPA gaat uitvoeren. Inmiddels is er mandaat van

de NVMDL verkregen en ziet het ernaar uit dat de MDL-arts aanschuift aan de volgende Alcoholtafel. Het is een eerste, maar onzes inziens een belangrijke stap in het terugdringen van alcohol gerelateerde maag-, darm-, en leverziekten.

Bart Takkenberg

Referenties

- 1 NVMDL, MLDS, NVGE & NVH. <https://www.mdl.nl/alcoholpreventie> (Online, 2021).
- 2 van Giesen, A. *et al.* Inventory of additional measures to support the National Prevention Agreement. (2021).
- 3 van Giesen, A. *et al.* Nationaal preventieakkoord; naar een gezonder Nederland. (2018).
- 4 Van Laar, M. *et al.* National Drug Monitor: Year Report 2020. (2021).

Column

De probleemdrinker

Het is al donker. Ik loop door de stad en aanschouw de schoonmaaktroepen die het straatvuil vakkundig verzamelen. De opbrengst: een breed scala aan mondkapjes, het type wegwerpplastic waardoor onze aarde langzaam verstikt, en een uitgebreide selectie aan lege blikjes bier. Alle landen en brouwerijen zijn zo ongeveer vertegenwoordigd. Niemand kijkt er meer van op. Een subtiele hint naar het wijdverbreide alcoholgebruik binnen onze samenleving. Mijn gedachten dwalen af naar de poli van die dag en ik denk aan de discussie die ik voerde met een 56-jarige vastgoedondernemer. Zoals dat in die branche gewoon is, bezocht hij per week drie netwerkborrels, ging twee keer per week 'eens even goed uit eten' en was ook nog een graag geziene gast bij de plaatselijke hockeyclub. Kortom: zes dagen in de week vormde alcohol niet alleen onderdeel van zijn bestaan, maar ook van zijn imago. Toen ik hem vertelde dat hij strikt genomen voldeed aan de definitie van alcoholist, vertoonde hij het vaker voorkomende gedrag dat zich nog het best

laat omschrijven als struisvogelpolitiek. Want echt, 'hij kende ergere gevallen' en vond daarom niet dat hij een probleem had. We belandden in een gesprek over drugs, suiker en verslaving, maar strandden tegen mijn wens in een semantische discussie over het woord 'teveel'. Aan wat de wetenschap daarover vertelde bleek de patiënt namelijk weinig boodschap te hebben. Dit ging door tot mijn telefoon ging, ik het consult ontevreden afsloot (van beide kanten) en de volgende patiënt mocht ophalen uit de wachtkamer. Status: post-alcoholische levercirrose, wachtend op een nieuwe lever nadat hij vier jaar geleden 'het licht' had gezien. Nu maar hopen dat de vastgoedhandelaar ook ooit onder de groepsdruk uitkomt. Want de definitie van alcoholist en probleemdrinker bestaat echt niet voor niets. Vaak wordt dat helaas te laat gerealiseerd....

Hank

De promovendus – “Alcohol als vriend of vijand”

In één van mijn eerdere columns uit 2020 is al eens verwezen naar het boek van emeritus-hoogleraar reumatologie J. Dequeker met de titel: “De kunstenaar en de dokter – anders kijken naar schilderijen”. Hierin wordt de lezer meegenomen in de intrigerende onthulling van ziektebeelden bij afgebeelde personages op schilderijen door symptomen te observeren.

Met alle rechten voorbehouden aan het boek wil ik u meenemen naar een detailweergave van Giotto Di Bondone’s fresco over de bruiloft van Kana. Zonder oog voor de stilistische kenmerken, zou ik willen vragen wat u hier door een medische bril ziet. Op tafel staan stenen karaffen met wijn, welke worden aangevuld suggererend dat het om grote volumina alcohol gaat op deze bruiloft. Een man van middelbare leeftijd is achter de karaffen gepositioneerd en proeft de wijn. Aan zijn lichaamscontouren te zien lijkt er sprake van vetstapeling maar vooral het abdomen is gedistendeerd.

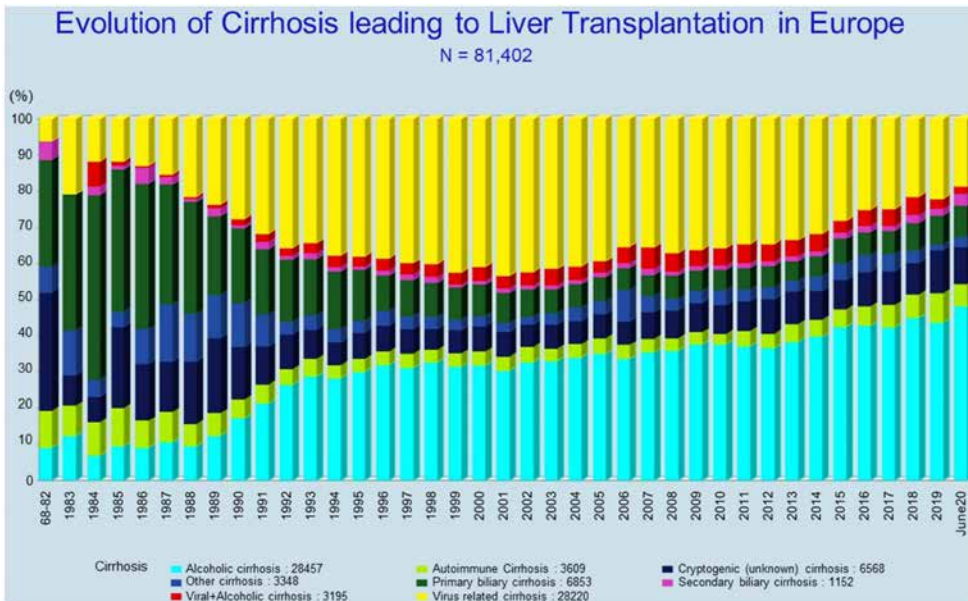
Het is dan ook niet onwaarschijnlijk dat deze man een ascitesbuik heeft ten gevolge van levercirrose. De oorzaak van de cirrose is vermoedelijk alcoholisch, maar zou differentiaal diagnostisch ook door zijn dieet / leefstijl bij een non-alcoholische steatohepatitis (NASH) geduid kunnen worden. Wat hier benadrukt wordt is dat mensen al eeuwenlang (grote volumina) alcohol nuttigen in het bijzonder tijdens feestelijke omstandigheden. Vandaag de dag worden huisartsen en hepatologen steeds vaker geconfronteerd met leverziekten ten gevolge van overmatig alcohol gebruik. Sinds de wijziging van de minimumleeftijd voor het

consumeren van alcohol van 16 naar 18 jaar, is er toenemend aandacht voor dit onderwerp. Maar hoe groot is dit “probleem” nu eigenlijk...

Sinds de opkomst van effectieve behandelingen van hepatitis C is de uitsplitsing van levertransplantaties naar onderliggende etiologie van de cirrose aanzienlijk veranderd. Door de Westerse leefstijl, waarin een hoogcalorisch suiker-rijk dieet en alcoholconsumptie een plek hebben, zal het u niet verbazen dat alcoholische leverziekte en NASH voornamelijk indicaties zijn voor levertransplantatie. Deze shift drukt onze neus op de feiten dat leefstijlziekten een toenemende dreiging vormen voor de volksgezondheid. Data van de European Liver Transplant Registration (ELTR), welke is opgenomen in de EASL Clinical Practice Guideline over alcohol-gerelateerde leverziekte, toont de opruk van alcoholische cirrose als indicatie voor levertransplantatie over tijd. Na het zien van deze cijfers, rijst de vraag hoeveel is dan te veel? Wellicht herkent u dat het in de spreekkamer niet altijd makkelijk is alcoholconsumptie van patiënten te kwantificeren ondanks dat er voor de diverse alcoholische dranken standaard maatvoeringen zijn. Zo bevat één alcoholische eenheid ongeveer 10 gram alcohol. De aanbeveling is de dagelijkse alcoholische consumptie te beperken tot ≤ 2 eenheden voor vrouwen en ≤ 3 eenheden voor mannen. Het is echter onduidelijk of er boven deze hoeveelheden een continue dosis-respons relatie bestaat voor het ontwikkelen van cirrose of dat er sprake is van een drempelwaarde na welke het risico ontstaat. Verder wordt er in de literatuur beschreven dat indien men binnen de aanbevolen grenzen blijft er mogelijk een protectief effect



Fresco van Giotto Di Bondone. De bruiloft van Kana (detail). 1304-1306. Capella degli Scrovegni, Padua Italië.



Data van de European Liver Transplant Registration (ELTR) tot en met juni 2020 naar de evolutie van cirrose etiologie als indicatie voor levertransplantatie. <http://www.eltr.org>

zou bestaan tegen coronairlijden. Ten aanzien van de criteria kan volgens de vijfde editie van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) gesproken worden van een stoornis in het gebruik van alcohol als voldaan wordt aan minimaal 2 van 11 criteria; 2-3 licht, 4-5 matig, ≥ 6 ernstig. Bemoeilijkend is dat de WHO andere terminologie gebruikt dan opgenomen in de DSM. Voor de details rondom management van alcohol-gerelateerde leverziekte verwijs ik u naar de desbetreffende EASL Clinical Practice Guideline uit 2018. Relevant om uit te lichten is dat leverwaarden als GGT, ASAT en ALAT voor vroege detectie gebruikt worden, maar een lage sensitiviteit en specificiteit kennen. Over de jaren is de diagnostiek en management van patiënten met alcoholische leverziekte steeds scherper op de kaart gezet door internationale registratie, publicatie van toonaangevend onderzoek en het opstellen van richtlijnen. Net als bij andere leefstijlziekten is preventie wellicht een logische vervolgstap. Collega cardiologen, vasculair internisten, longartsen, huisartsen en sociaal geneeskundigen zijn hier binnen hun vakgebied al mee geconfronteerd. Of hepatologen met een alcohol preventie spreekuur het heft in eigen handen moeten nemen is op zijn minst stof tot nadenken.

Alcohol-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit lijkt ook tijdens de COVID-19 pandemie te zijn toegenomen. Een causaal verband ontbreekt maar deze toename valt samen met het introduceren van lockdown maatregelen en reikt vermoedelijk verder dan op dit moment in beeld is. Denk hierbij aan de afgenomen toegang tot de reguliere gezondheidszorg, waardoor mensen zich minder snel presenteren bij de huisarts of het ziekenhuis. Een andere factor naast sociaal isolement en beperkte toegang tot de gezondheidszorg lijkt het klimaat te zijn; jawel u leest het goed. Ventura-Cots et al. hebben data van bijna 200 landen verzameld over alcoholconsumptie en klimaatgegevens zoals zonuren, temperatuur etc. Na univariaat en multivariaat analyses is de voorlopige conclusie dat er meer alcoholconsumptie is in landen met een kouder klimaat. Scandinavië schiet mij meteen te binnen. In Zweden wordt alcoholconsumptie door de overheid gereguleerd via zogeheten “Systembolaget”. Alcoholische dranken $>3.5\%$ kunnen enkel daar gekocht worden en er gelden strikte openingstijden tot 18:19:00 uur doordeweeks en 15:00 uur in het weekend. Zo worden impulsievere drank aankopen nagenoeg verhinderd. Ik zou u willen vragen na te denken hoe er over 20 jaar gekeken wordt naar alcoholconsumptie in Nederland. Denkt

u dat er weinig zal zijn veranderd of dat het net als roken toenemend “uit de mode” raakt. Reacties kunt u toesturen naar d.c.trampert@amsterdamumc.nl.

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

Referenties

- <https://www.giottodibondone.org/>
- J. Dequeker. De kunstenaar en de dokter – anders kijken naar schilderijen. 2006. ISBN 90-5826-338-X.
- European Liver Transplant Registry; EASL CPG ALD. *J Hepatol.* 2018; 69: 154-81.
- Klatsky et al. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? *J Intern Med.* 2015; 278: 238-50.
- Editorial. Alcohol-related harm during the COVID-19 pandemic. *The Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6: 511.
- Da et al. Coronavirus Disease 2019 Hangover: A Rising Tide of Alcohol Use Disorder and Alcohol-Associated Liver Disease. *Hepatology.* 2020; 72: 1102-1108.
- Ventura-Cots et al. Colder Weather and Fewer Sunlight Hours Increase Alcohol Consumption and Alcoholic Cirrhosis Worldwide. *Hepatology.* 2019; 69: 1916-1930.

Farmacologie en de Lever

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.

Fijnmalen van direct werkende antivirale middelen

Naar schatting heeft 10-40% van de volwassenen moeite met het slikken van vaste orale medicatie.^{1,2} Het vinden van een geschikte behandeling voor patiënten met slikstoornissen kan een grote uitdaging zijn. Dit geldt ook voor de behandeling van patiënten met hepatitis C (HCV).

Sinds de introductie van direct werkende antivirale middelen (DAA's) voor de behandeling van HCV worden wij met enige regelmaat geconsulteerd over de toepassing van DAA's bij patiënten die geen pillen kunnen slikken (bijv. dysfagie, percutane endoscopische gastrostomie (PEG) sonde). De meeste DAA's zijn geformuleerd als combinatietabletten met een vaste dosering en zijn groot van formaat. Om de toediening van geneesmiddelen te vergemakkelijken moeten de tabletten soms worden fijngemaakt.

DAA's beschikken over een beperkte biologische beschikbaarheid, voornamelijk door een slechte oplosbaarheid. Om een orale toediening mogelijk te maken worden DAA tabletten met een moderne techniek als een so-

lide amorfe dispersie geproduceerd. Het vermalen van deze formulering is mogelijk niet zonder gevolgen.³ Theoretisch kan het vermalen resulteren in zowel een hogere blootstelling (risico op bijwerkingen) als een lagere blootstelling (risico op therapiefalen). Zonder informatie over de werkzaamheid en veiligheid van vermalen DAA tabletten is deze wijze van toediening gecontra-indiceerd.

Literatuur

Momenteel is onderzoek naar het vermalen van medicatie geen verplicht onderdeel van het registratiedossier. Alleen voor de glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®) combinatie is er door de fabrikant een onderzoek in het openbare domein gepubliceerd. Conclusie van dit onderzoek is dat het vermalen wordt afgeraden in verband met een afgenomen glecaprevir en een toegenomen pibrentasvir blootstelling.⁴ Voor de overige DAA's is er vanuit de fabrikant geen informatie beschikbaar om een veilig en effectief gebruik te garanderen.

Voor het formuleren van adviezen zijn we dus afhankelijk van onderzoeken uit het veld en/of theoretische overwegingen. In het algemeen geldt dat een bio-equivalentieonderzoek de gouden standaard is voor het bewijs dat een tablet fijngemaakt kan worden. Twee geneesmiddelformuleringen, een vermalen en hele tablet, worden als bio-equivalent beschouwd als hun biologische beschikbaarheid (snelheid en omvang) na toediening in dezelfde dosis binnen aanvaardbare vooraf gedefinieerde limieten ligt. Bij gebrek aan bio-equivalentieonderzoeken kunnen case reports een belangrijke bron van informatie zijn. Naast gerapporteerde gegevens over werkzaamheid (SVR12) en veiligheid, voegen farmacokineti-

sche gegevens waardevolle informatie toe. Het vergelijken van farmacokinetische gegevens met populatiegegevens geeft een indicatie over geneesmiddelabsorptie en biologische beschikbaarheid van een vermalen toediening. Echter, voorzichtigheid met het trekken van conclusies uit deze individuele casussen is gewenst aangezien DAA's een brede farmacokinetische variabiliteit tussen patiënten laten zien. Daarbij is de benodigde blootstelling om SVR12 te behalen waarschijnlijk afhankelijk van HCV genotype en eventuele comorbiditeiten.

In de afgelopen jaren is er meer literatuur beschikbaar gekomen. Een voorbeeld is ons onderzoek naar de invloed van het vermalen van een elbasvir/grazoprevir (Zepatier®) tablet op de farmacokinetiek van deze geneesmiddelen bij gezonde proefpersonen. In het onderzoek werd farmacokinetische equivalentie voor een vermalen tablet in vergelijking met een hele tablet vastgesteld. We konden concluderen dat elbasvir/grazoprevir (Zepatier®) vermalen kan worden bij patiënten met slikproblemen of bij patiënten die een voedingssonde nodig hebben. Een samenvatting van alle beschikbare literatuur is te vinden op het HCV richtsnoer (beschikbaar via de website www.hcvrichtsnoer.nl).

In het richtsnoer concluderen we dat er wisselend bewijs is over de mogelijkheid tot het fijnmalen van tabletten. Hieronder een overzicht van de verschillende DAA combinaties waarbij aangegeven of de DAA vermalen kan worden toegediend:

- Elbasvir/grazoprevir (Zepatier®): vermalen toediening is mogelijk.
 - Evidence: één farmacokinetische studie en één case report.

- Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®): onder voorwaarden is vermalen toediening mogelijk.
 - In verband met het ontbreken van goede farmacokinetische data adviseren wij de vermalen tablet in te laten nemen met voedsel. Dit verhoogt de opname van velpatasvir.
 - Toediening via een jejunumsonde is gecontra-indiceerd, omdat een zure pH in de maag nodig is om opname van velpatasvir te faciliteren.
 - Evidence: meerdere case reports.
- Sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®): vermalen toediening is mogelijk.
 - Evidence: meerdere case reports.
- Glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®): vermalen niet mogelijk.
 - Evidence: één farmacokinetische studie. N.B. één case report meldt wel degelijk het behalen van SVR na vermalen toediening.

binnenkort beschikbaar zijn. Daarom is het van belang dat artsen en apothekers rapporteren over patiënten die worden behandeld met vermalen tabletten. Bij gebrek aan klinische studies zijn case reports een waardevolle aanvulling voor de behandeling van individuele patiënten. Rapportage van succesvolle maar zeker ook de niet succesvolle

behandelingen met vermalen DAA's is daarom belangrijk.

Namens de SIG Interne Geneeskunde NVZA, sectie hepatologie

Dr. Minou van Seyen
Ziekenhuisapotheker, Jeroen Bosch
Ziekenhuis, m.v.seyen@jbz.nl

Referenties

1. Marquis J, Schneider MP, Payot V, Cordonier AC, Bugnon O, Hersberger KE, Arnet I. Swallowing difficulties with oral drugs among polypharmacy patients attending community pharmacies. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(6):1130-6.
2. Schiele JT, Quinzler R, Klimm HD, Pruszydlo MG, Haefeli WE. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(4):937-48.
3. McKelvey CA, Kesisoglou F. Enabling an HCV Treatment Revolution and the Frontiers of Solid Solution Formulation. *J Pharm Sci*. 2019;108(1):50-7.
4. Oberoi RK, Zhao W, Sidhu DS, Viani RM, Trinh R, Liu W. A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Crushing, Cutting Into Half, or Grinding of Glecaprevir/ Pibrentasvir Tablets on Exposures in Healthy Subjects. *J Pharm Sci*. 2018;107(6):1724-30
5. Pijnenburg DWM, van Seyen M, Abbink EJ, Colbers A, Drenth JPH, Burger DM. Pharmacokinetic similarity demonstrated after crushing of the elbasvir/grazoprevir fixeddose combination tablet for HCV infection. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2020;75(9):2661-5.
6. HCV-richtsnoer. Richtsnoer behandeling hepatitis C infectie. Laatst geraadpleegd op 11-07-2021. Beschikbaar via www.hcvrichtsnoer.nl.

Toekomst

Met de huidige universele HCV-onderzoeksdoelen, is het onwaarschijnlijk dat nieuwe, goed uitgevoerde onderzoeken

van eigen bodem

In deze rubriek vindt u de samenvattingen van artikelen die recent door NVH leden zijn gepubliceerd en subsidies en prijzen die aan NVH leden zijn toegekend.

Voor de artikelen geldt dat 1) de eerste dan wel laatste auteur lid is van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, 2) er een duidelijke link is met een hepatologisch onderwerp, en 3) de impact factor van het journal ≥ 4 . Samenvattingen zijn maximaal 100 woorden.

Indieners van artikelen dingen mee naar de NVH Young Hepatologist Award!

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increases risk of adverse outcomes in patients with chronic hepatitis B

JHep reports. 2021 Aug 7. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100350
Laurens A. van Kleef, Hannah S.J. Choi, Willem P. Brouwer, Bettina E. Hansen, Keyur Patel, Robert A. de Man, Harry L.A. Janssen, Robert J. de Knegt, Milan J. Sonneveld

We investigated the clinical relevance of the novel metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD) among

patients with chronic hepatitis B (CHB). In this multicenter cohort study comprising 1.076 CHB patients with a median follow-up of 9.8 years, superimposed MAFLD was associated with reduced event-free (HR 2.00, 95%CI 1.26–3.19), HCC-free (HR 1.93, 95%CI 1.17–3.21) and transplant free (HR 1.80, 95%CI 0.98–3.29) survival in fully adjusted models. Among patients with MAFLD, steatohepatitis did not increase the

Lees verder op pagina 18.

risk of adverse outcomes ($p = 0.95$). Our findings highlight the importance of metabolic dysfunction in patients with CHB.

Application of Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease improves detection of high liver stiffness: The Rotterdam Study

Hepatology. 2021 Aug 27. doi: 10.1002/hep.32131. Online ahead of print.

Laurens A. van Kleef, Ibrahim Ayada, Louise J.M. Alferink, Qiuwei Pan, Robert J. de Knegt

We investigated the consequences of adapting MAFLD among 5.445 participants of The Rotterdam study. We found that MAFLD was more common than NAFLD (34.3% vs. 29.8%) and MAFLD being able to identify 96.5% of the participants with NAFLD. Importantly, participants missed by the NAFLD criteria, but included by the MAFLD criteria (MAFLD-only 5.5%) had higher liver stiffness and more frequent fibrosis (RR 5.3), in fully adjusted models. This in contrast to participants with NAFLD that did not comply with the MAFLD criteria (NAFLD-only 1.0%), in which no cases of fibrosis were identified and no association with liver stiffness was established.

Assessment of Imaging Modalities Against Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Amsterdam NAFLD-NASH Cohort

J Magn Reson Imaging. 2021 May 15. doi: 10.1002/jmri.27703. Online ahead of print.

Marian A Troelstra¹, Julia J Witjes², Anne-Marieke van Dijk², Anne L Mak², Oliver Gurney-Champion¹, Jurgen H Runge¹, Diana Zwirs², Daniela Stols-Gonçalves², Aelko H Zwinderman³, Marije Ten Wolde⁴, Houshang Monajemi⁵, Sandjai Ramsoekh⁶, Ralph Sinkus^{7,8}, Otto M van Delden¹, Ulrich H Beuers⁶, Joanne Verheij⁹, Max Nieuwdorp², Aart J Nederveen¹, Adriaan G Holleboom²

Dit is de eerste publicatie uit het ANCHOR Amsterdam NAFLD-NASH cohort dat momenteel in opbouw is. Door te vergelijken met histologische beoordelingen van simultaan verrichte leverbiopten, tonen we aan dat multiparametrische MRI van de lever een veelbelovende techniek is om steatose, ontsteking en fibrose te beoordelen. MR-elastografie en intravoxel incoherent motion waren in staat om de patiënten met NASH te onderscheiden van de patiënten met simpele steatose, een belangrijk onderscheid bij deze leveraandoening, omdat NASH aanleiding kan geven tot fibrose en progressieve leverschade en simple steatose een stabiel en onschadelijk stadium van NAFLD is. Door deze MRI-techniek in de toekomst verder te ontwikkelen en vanaf 2023 ook prospectief te toetsen in ANCHOR, kan de ernst en het stadium van NAFLD-NASH in de toekomst mogelijk nauwkeurig vastgesteld, zonder dat daarvoor een leverbiopt noodzakelijk is.

Defective Lipid Droplet-Lysosome Interaction Causes Fatty Liver Disease as Evidenced by Human Mutations in TMEM199 and CCDC115

PlumX Metrics. October 06, 2021 DOI:https://doi.

org/10.1016/j.jcmgh.2021.09.013

Lars E. Larsen a, Marjolein A.W. van den Boogert a, Wilson A.

Rios-Ocampo, Dirk J. Lefeber b

Johan W. Jonker b, Adriaan G. Holleboom b

In een samenwerking met onder andere Hans Jonker (UMCG), Dirk Lefeber (Radboud UMC) en de University of Pennsylvania in Philadelphia laten we in deze translatie-nele paper aan de hand van twee zeldzame erfelijke ziekten (inclusief cel- en muismodellen van deze ziekten) zien dat de *autophagic turnover* van *lipid droplets* – een proces dat lipofagie heet – in hepatocyten van groot belang is. Bij de erfelijke patiënten, met genmutaties in TMEM199 en CCDC115, treedt een ernstige en vroege vorm van fatty liver disease en steatohepatitis op, met bij sommigen al op jonge leeftijd ernstige fibrose, cirrose, leverfalen en transplantatie-indicatie. In deze paper rapporteren we sterke aanwijzingen voor het mechanisme achter deze ernstige fatty liver disease. TMEM199 en CCDC115 zijn assemblagefactoren voor de V-ATPase H⁺ pomp, en we vonden in de lysosomen van de levercelmodellen van deze ziekten inderdaad een verhoogde pH. Dit leidt tot een fusiedefect van lipid droplets met de lysosomen en daardoor verstoring van lipofagie, lipid droplet ophoping en fatty liver disease. Lipofagie is dus een belangrijk proces en een mogelijk nieuw aangrijppingspunt voor therapie-ontwikkeling, voor zowel de erfelijke V-ATPase defecten als voor NAFLD.

Targeting the complex I and III of mitochondrial electron transport chain as a potentially viable option in liver cancer management

Cell Death Discovery. 2021 Oct 14;7(1):293. PMID: 34650055

Qin Yang, Ling Wang, Jiaye Liu, Wanlu Cao, Qiuwei Pan, Meng Li.

Metabolic reprogramming in mitochondrial function is intimately linked to liver cancer development and progression, prompting the exploration of mitochondrial biochemistry as a potential therapeutic target. Here we report that depletion of mitochondrial DNA, pharmacologic inhibition of mitochondrial electron transport chain (mETC) complex I/complex III, or genetic loss of mETC complex I restricts cancer cell growth and tumor formation in various preclinical models of liver cancer. This is linked to the production of reactive oxygen species, apoptosis induction and reduced ATP generation. Our findings suggest that the mETC compartment could be a potential therapeutic target in liver cancer.

The macrolide antibiotic azithromycin potently inhibits hepatitis E virus in cell culture models

International Journal of Antimicrobial Agents. 2021 Sep;58(3):106383. PMID: 34157403

Zhijiang Miao, Ruyi Zhang, Peifa Yu, Yang Li, Qiuwei Pan, Yunlong Li

Hepatitis E virus (HEV) infection in immunocompromised patients, pregnant women and children requires treatment; however, no approved medication is currently available. This study identified macrolide antibiotic azithromycin as a potent HEV inhibitor. Azithromycin inhibits HEV replication and viral protein expression in multiple cell culture models with genotype 1 and 3 strains. This is largely independent of its induction of an interferon-like response. Because it is safe and cheap, repurposing azithromycin for treating HEV infection is attractive, particularly in resource-limited settings.

Hepatitis E virus infection activates NLRP3 inflammasome antagonizing interferon response but therapeutically targetable

Hepatology. 2021 Aug 15. doi: 10.1002/hep.32114. PMID: 34392558

Li Y, Yu P, Kessler AL, Shu J, Liu X, Liang Z, Liu J, Li Y, Li P, Wang L, Wang Y, Ma Z, Liu A, Wang L, Bruno MJ, de Man RA, Peppelenbosch MP, Buschow SI, Wang L, Wang Y, Pan Q.

Hepatitis E virus (HEV) infection is the most common cause of liver inflammation, but the pathogenic mechanisms remain largely unclear. Here, we found HEV activates NLRP3 inflammasome activation in primary macrophages and macrophage cell lines, and in HEV-infected patients and rabbits. Interestingly, inflammasome activation antagonizes interferon response to facilitate viral replication. Pharmacological inhibitors and clinically used steroids can effectively target inflammasome activation. Combining steroids with ribavirin simultaneously inhibit HEV and inflammasome response without cross-interference. Thus, therapeutic targeting NLRP3, in particular when combined with antiviral agents, represents a viable option for treating severe HEV infection.

The hepatocyte IKK:NF-κB axis promotes liver steatosis by stimulating de novo lipogenesis and cholesterol synthesis

Molecular Metabolism, 2021, 54:101349. [https://doi: 10.1016/j.molmet.2021.101349](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101349)

Andries Heida, Nanda Gruben, Leen Catrysse, Martijn Koehorst, Mirjam Koster, Niels J. Kloosterhuis, Rick Havinga, Vincent W. Bloks, Laura Bongiovanni, Justina C. Wolters, Theo van Dijk, Geert van Loo, Alain de Bruin, Folkert Kuipers, Debby P.Y. Koonen, Bart van de Sluis

Obesity-related chronic inflammation plays an important role in the development of Metabolic Associated Fatty Liver

Disease (MAFLD). Although the contribution of the pro-inflammatory NF-κB signaling pathway to the progression from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is well-established, its role as an initiator of hepatic steatosis and the underlying mechanism remains unclear. Using experimental mouse models, we found that the hepatocytic IKK-NF-κB proinflammatory pathway is a metabolic regulator by controlling *de novo* lipogenesis and cholesterol synthesis, independent of its central role in inflammation. Chronic activation of this proinflammatory signal pathway promotes hepatic steatosis and increased plasma cholesterol levels. We show that the IKK:NF-κB axis controls the phosphorylation levels of AMPK - a suppressor in lipogenesis and cholesterol synthesis - and HMGCR and the protein levels of HMGCS1, both enzymes in the cholesterol synthesis pathway. Our data indicate that chronic NF-κB activation may contribute to the initiation of hepatic steatosis and cardiovascular disease risk in MAFLD patients.

Long non-coding RNAs involved in progression of non-alcoholic fatty liver disease to steatohepatitis.

Cells, 2021, 10:1883, [https://doi:10.3390/cells10081883](https://doi.org/10.3390/cells10081883)

Biljana Atanasovska, Sander S Rensen, Glenn Marsman, Ronit Shiri-Sverdlow, Sebo Withof, Folkert Kuipers, Cisca Wijmenga, Bart van de Sluis, Jingyuan Fu

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent chronic liver disease and is characterized by different stages varying from benign fat accumulation to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) that may progress to cirrhosis and liver cancer. In recent years, a regulatory role of long non-coding RNAs (lncRNAs) in NAFLD has emerged. Therefore, we aimed to characterize the still poorly understood lncRNA contribution to disease progression. Transcriptome analysis in 60 human liver samples with various degrees of NAFLD/NASH was combined with a functional genomics experiment in an in vitro model where we exposed HepG2 cells to free fatty acids (FFA) and TNF to induce steatosis and mimic inflammation. We identified 730 protein-coding genes and 18 lncRNAs that responded to FFA/TNFα and associated with human NASH phenotypes with consistent effect direction, with most being linked to inflammation. One novel intergenic lncRNA, designated lncTNF, is positively correlated with lobular inflammation in human liver samples. Silencing lncTNF in HepG2 cells reduces NF-κB activity. The lncTNF we identified in the NF-κB signaling pathway may represent a novel target for controlling liver inflammation.

Lees verder op pagina 20.

Vervolg van pagina 19.

Liver Decompensation as Late Complication in HCC Patients with Long-Term Response Following Selective Internal Radiation Therapy

Cancers 2021, 13(21), 5427; <https://doi.org/10.3390/cancers13215427>

Diederick J. van Doorn, Pim Hendriks, Mark C. Burgmans, Daphne D. D. Rietbergen, Minneke J. Coenraad, Otto M. van Delden, Roel J. Bennink, Tim A. Labeur, Heinz-Josef Klumpen, Ferry A. L. M. Eskens, Adriaan Moelker, Erik Vegt, Dave Sprengers, Nahid Mostafavi, Jan IJzermans, R. Bart Takkenberg

In deze multicenter retrospectieve studie is gekeken naar de lange-termijn effecten van *selective internal radiation therapy* (SIRT) als behandeling van patiënten met advanced hepatocellulair carcinoom. Het doel van de studie was om te kijken hoe vaak leverdecompensatie optrad na SIRT en dit te vergelijken met sorafenib. De primaire uitkomst was het aantal patiënten zonder *radioembolization induced liver disease* (REILD) die Child-Pugh (CP) \geq B7 leverdecompensatie ontwikkelde. De secundaire uitkomsten was onder andere overall survival (OS). In totaal zijn 85 patiënten geïnccludeerd waarvan er 16 REILD hadden ontwikkeld. Van de resterende 69 patiënten hebben er 38 patiënten CP \geq B7 leverdecompensatie ontwikkeld. De mediane OS was 18 maanden. Deze data zijn gematcht met patiënten behandeld met sorafenib. De mediane overleving in patiënten behandeld met SIRT was significant langer dan de sorafenib behandelde patiënten;

16 vs. 8 maanden. Leverdecompensatie \geq B7 trad significant vaker op in patiënten behandeld met SIRT dan in patiënten behandeld met sorafenib; 62% vs. 27%. De ALBI score was een onafhankelijke voorspeller voor leverdecompensatie (OR 0.07) en OS (HR 2.83) en kan daarmee een belangrijke marker worden in patiënten selectie voor SIRT.

Grants

ZonMw Goed Gebruik Geneesmiddelen Open Ronde 10 - € 271.045

Toegekend aan: Prof. dr. B. van Hoek (LUMC)
Tacrolimus of Mycophenolaat mofetil voor patiënten met autoimmuun hepatitis zonder complete respons op eerstelijns therapie (TAILOR study): Aanhoudende inflammatie bij patiënten met auto-immuun hepatitis leidt tot leverfibrose, met mogelijk vele complicaties en soms overlijden tot gevolg. Bij 20-50% van de patiënten blijft de ontsteking actief na het starten van eerstelijnsbehandeling met azathioprine en prednison. Eerder is beschreven dat tacrolimus en mycophenolaat mofetil de ontstekingsreactie kunnen onderdrukken, beide middelen worden ook off label gebruikt voor auto-immuun hepatitis. Het effect is echter nooit in gecontroleerde studies aangetoond. Beide middelen zullen worden onderzocht als mogelijke tweedelijns therapie, waarna de resultaten in de EASL Guidelines kunnen worden opgenomen.

MLDS: Subsidie lijn Right on Time 2022 is geopend



Een gezonde spijsvertering voor iedereen, dat is de missie van de Maag Lever Darm Stichting. Dit wil de Maag Lever Darm Stichting onder andere bereiken door veelbelovende onderzoeken

ter bevordering van vroege opsporing van spijsverteringsziekten te subsidiëren.

Daartoe is de subsidie lijn Right on Time 2022 geopend! Binnen deze subsidie lijn financieren we veelbelovende wetenschappelijke onderzoeken ter bevordering van vroege opsporing van spijsverteringsziekten. Dit doen we op twee verschillende thematieken:

1. Doorontwikkeling en implementatie: stimuleren van het verder ontwikkelen en/of implementeren van veelbelovende projectresultaten uit reeds door de MLDS gefinancierd onderzoek in kader van vroege opsporing.

Alle spijsverteringsaandoeningen vallen hierbij binnen de scope van de call, hoewel onderzoeksprojecten met het ziektebeeld slokdarmkanker, darmkanker, NASH/NAFLD en aanhoudende en/of onbegrepen spijsverteringsklachten de voorkeur hebben.

2. Innovatie en technologie: stimuleren van wetenschappelijk onderzoek gericht op innovatieve, technische ontwikkelingen om spijsverteringsziekten vroeg op te sporen. Met als doel dat we spijsverteringsziekten sneller, en bij voorkeur zo min mogelijk belastend en/of non-invasief, opsporen en/of meer te weten komen over het ziekteproces.

We zien uw projectvoorstel graag tegemoet!
Mocht u vragen hebben, dan kunt u ons altijd mailen via research@mlds.nl.

Researchlaboratorium Kindergeneeskunde UMCG

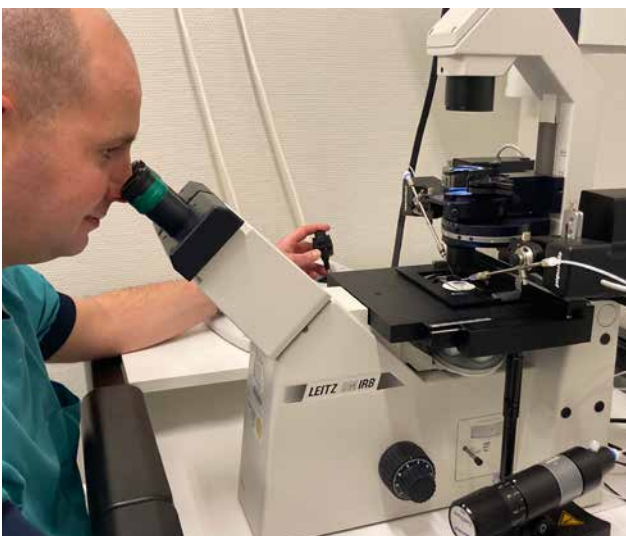
De ontwikkeling van een onderzoekscoöperatie

Het Researchlaboratorium Kindergeneeskunde van het (nu) UMCG is ruim 40 jaar geleden gestart op initiatief van het toenmalige afdelingshoofd prof. J. Fernandes met als doel basaal onderzoek naar het ontstaan en behandeling van (erfelijke) lever- en darmziekten te stimuleren. De eerste aanzet was het aanstellen van biochemicus (inmiddels Emeritus prof) Roel J Vonk en (de nog steeds zeer actieve) analist Rick Havinga gevolgd door een aantal promovendi. Het laboratorium werd destijds gehuisvest in het historische pand Bloemsingel 10, samen met het al aanwezige diagnostische laboratorium. In 1993 is het laboratorium verhuisd naar het UMCG terrein en heeft het zijn plaats gevonden naast de Beatrix Kinderkliniek en de afdeling Laboratoriumgeneeskunde. Vanaf het begin van deze eeuw is het laboratorium onder de afwisselende leiding van Folkert Kuipers en Bert Groen stapsgewijs gegroeid in personele

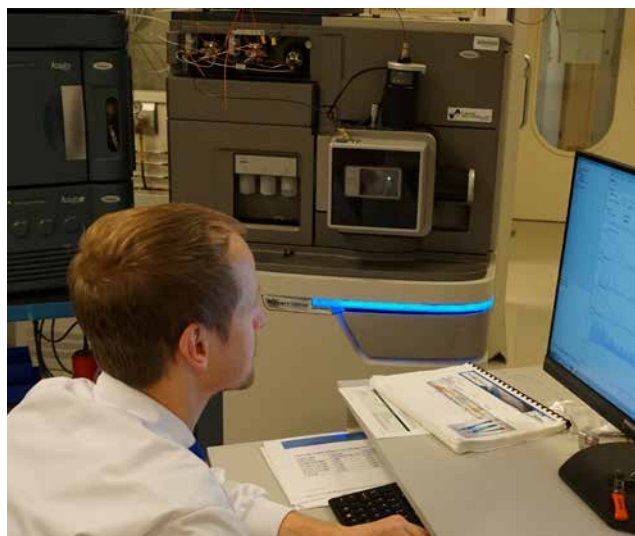
omvang en in oppervlakte en kent nu 3 secties, “Molecular Genetics”, “Systems Medicine of Metabolism & Signaling” en “Molecular Metabolism & Nutrition”. Hierin werken 14 “principal investigators” in verschillende fases van hun wetenschappelijke carrières intensief samen, ondersteund door een enthousiaste groep analisten met een brede expertise en een kleine maar zeer effectieve staf (zie www.labpediatricsrug.nl). Het laboratorium is verdeeld over twee gebouwen, in het centrum van het UMCG en in het nieuwe ERIBA gebouw. Het laboratorium wordt voornamelijk bezet door de ruim 40 PhD studenten en post-docs, die door de afstand tussen beide vloeren hun noodzakelijke dagelijkse beweging ruimschoots halen. Een belangrijk voordeel van deze constructie is de brede en directe beschikbaarheid van kennis, experimentele technieken en apparatuur voor alle onderzoekers. De nauwe samenwerking met de afdelingen Laboratoriumgeneeskunde

en Genetica, versterkt door gedeelde aanstellingen, vergroot de mogelijkheden voor onze onderzoekers nog verder. Het Researchlaboratorium vormt dan ook een werkplaats voor klinische onderzoekers van de afdeling Kindergeneeskunde en van andere afdelingen binnen het UMCG waaronder het levertransplantatie team. Ons laboratorium draagt bij aan een aantal onderzoeksfaciliteiten van het UMCG, zoals de “transgenic mouse” faciliteit onder leiding van Bart van de Sluis, en het Interfacultaire Massaspectrometrie Centrum, mede aangestuurd door Karin Wolters, waarbinnen de basis wordt gelegd voor twee belangrijke pijlers van ons onderzoek: translationele in vivo modellen voor (patho)fysiologisch onderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van “fluxomics”, het kwantificeren van metabole processen in de tijd gebruik makend van stabiele isotopen, en “proteomics”

Lees verder op pagina 6.



Microinjectie van CRISPR/Cas9 in muizen eicellen.



Fluxomics: analyse van stabiele isotopen.

Vervolg van pagina 21.

om specifieke metabole processen te bestuderen.

De in LEVER beschikbare ruimte laat een uitgebreide beschrijving van de onderzoeksthema's niet toe: ons onderzoek valt binnen het onderzoeksprogramma Lever, Darm en Stofwisselingsziekten van het UMCG en wordt onder andere ondersteund door diverse persoonlijke grants (VIDI, VICI, ERC) en consortia grants vanuit de Nederlandse Hartstichting en de EU. Een voorbeeld van het laatste is het ITN consortium "Endoconnect", geleid door NVH bestuurslid Bart van de Sluis, waarin door 8 Europese centra en 3 bedrijven onderzoek wordt gedaan naar intracellulaire sortering van lipiden in de lever in relatie tot het ontstaan van NAFLD en hyperlipidemie. Een ander mooi voorbeeld is het VIDI project van Maaike Oosterveer en haar project binnen het ITN consortium "PoLiMeR" (gecoördineerd door Barbara Bakker) die met haar team een belangrijke brug slaat tussen klinisch en preklinisch



Adeno associated virus productie voor somatic gene editing.

onderzoek naar de pathofysiologie van aangeboren stofwisselingsziekten, waaronder glycogeen stapelingsziekten. Een groeiend onderzoeksthema betreft de rol van het microbiom in ontsteking-gerelateerde ziektebeelden, waarbij onder meer gebruik wordt gemaakt van het Groninger LifeLines cohort. Een rode draad in ons onderzoeksprogramma in de afgelopen 40 jaar is het onderzoek naar cholestatische leverziekten, zowel klinisch als experimenteel. De ontwikkeling van

muismodellen met een gehumaniseerd galzoutmetabolisme vormt een belangrijke asset voor deze onderzoekslijn. We hopen met het team in de komende jaren belangrijke stappen te kunnen zetten die gaan bijdragen aan preventie en een betere behandeling van aangeboren en verworven metabole aandoeningen en hiermee vorm te geven aan onze missie "Building the future of (metabolic) health from early childhood onwards".

proefschriften

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT L.M. HUBERS

'IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas, catching a great mimicker'

Promotiedatum: 22 oktober 2021

Agnietenkapel, Universiteit van Amsterdam

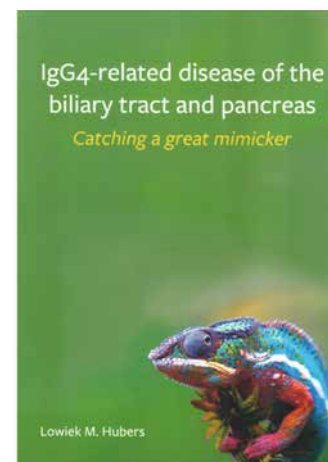
Promotor:

Prof. dr. U.H.W. Beuers

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

IgG4-gerelateerde ziekte (IgG4-RD) is een recent beschreven ontstekingsziekte waarvan de pathogenese nog grotendeels onbegrepen is. De galwegen en alvleesklier behoren tot de organen die het vaakst aangedaan zijn. IgG4-RD is notoïr moeilijk te onderscheiden van andere ziekten van de galwegen en alvleesklier, waaronder primaire scleroserende cholangitis en maligne galweg- en alvleeskliertumoren. Dien-

tengevolge komen misdiagnoses en foutieve behandelingen vaak voor. Het eerste gedeelte van dit proefschrift richt zich op het diagnostische dilemma van IgG4-RD. In een retrospectieve studie vonden wij dat maar liefst 15% van de patiënten die de afgelopen 30 jaar in het Amsterdam UMC (locatie AMC) een operatie ondergingen vanwege een vermeende galwegmaligniteit postoperatief een goedaardige ziekte bleken te hebben en geen maligniteit. Van deze groep vertoonde bijna de helft van de patiënten kenmerken van IgG4-RD. Daarnaast onderzochten wij de accuratesse van de bloed IgG4/IgG RNA-ratio in een prospectief onderzoek onder patiënten met een verdenking op



een galweg- of alvleeskliermaligniteit. De IgG4/IgG RNA-ratio kon patiënten met IgG4-RD echter niet onderschei-

den van patiënten met echte maligniteiten. Het tweede deel van dit proefschrift behandelt de ziektemechanismen in IgG4-RD. In een literatuuronderzoek onderzochten wij de rol van IgG4 in verscheidene inflammatoire aandoeningen buiten IgG4-RD om een beter begrip te krijgen van de biologische eigenschappen van IgG4 en de mogelijke

bijdrage in ziekte. Ook gingen wij op zoek naar auto-antigenen, die mogelijk verantwoordelijk zijn voor de door onze groep eerder aangetoonde klonaal geëxpandeerde IgG4-producerende B-cellen in patiënten met IgG4-RD. Wij identificeerden Annexin A11 als het eerste IgG4-doelantigeen bij een deel van de patiënten, terwijl patiënten met PSC of cholangiocarcinoom geen reac-

tiviteit tegen dit antigeen toonden. Tot slot bevestigden wij in een case-control studie ons vermoeden dat 'blue-collar work' een onafhankelijke risicofactor is voor het ontwikkelen van IgG4-RD. De hoge prevalentie van traditioneel mannelijke beroepen onder patiënten met IgG4-RD zou een verklaring kunnen zijn voor het opvallend hoge percentage mannen onder patiënten.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT T. YADATI

'Small molecules, big consequences: novel therapeutic approaches for treating chronic inflammatory diseases'

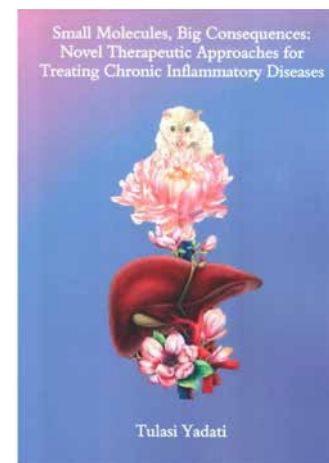
Promotiedatum: 18 november 2021
Maastricht Universiteit
Promotor: Prof. dr. R. Shiri-Sverdlow
Copromotor: Dr. T. Houben

Obesity has become a global epidemic due to increase in sedentary lifestyle and calorie intake. In addition to increased BMI, obese patients display a persistent, low-grade inflammatory response known as "metabolic inflammation." This metabolic inflammation is linked to several diseases, including heart diseases, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), type 2 diabetes as well as inflammatory bowel disease (IBD). The focus of this thesis is to understand the mechanism underlying these metabolic inflammatory processes with a goal to identify novel and safe therapeutic approaches. One of the main mechanisms responsible for this metabolic inflammatory response is the disturbed cholesterol metabolism in macrophages, which are immune cells that kill and clear pathogens. Hence in thesis we focused on

finding novel ways to improve cholesterol metabolism in macrophages and thereby reduce inflammation.

Previous research in our group identified a key role for lysosomes of hepatic macrophages in regulating the inflammatory response. Cathepsin D (CTSD) is a protease responsible for protein degradation in lysosomes. During inflammation, CTSD is released outside of the lysosomes and such CTSD levels and activity have been linked with metabolic disorders. We tested the role of lysosomal and extracellular CTSD fractions in NAFLD by using specific small-molecule inhibitors. Specific inhibition of extracellular CTSD activity led to reduced lipid levels and inflammatory responses in experimental mouse models of NAFLD. Therefore, extracellular cathepsin D might be a potential and safe therapeutic target.

In addition, we tested the potential of a cholesterol mobilizing agent, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (CD)



in modulating metabolic inflammation. Besides reducing cholesterol, CD showed a dose and time-dependent effect on inflammation and hence should be used with caution in clinic. In addition to the above-mentioned pharmacological approaches, this thesis also discussed the importance of non-pharmacological stress-reduction strategies in controlling inflammation which can have a great effect in improving quality of life in these patients.

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.