

# LEVER

JAARGANG 46 NR. 4  
DECEMBER 2022



Ronald Oude Elferink:  
**‘pas met pensioen als het  
cholestatistische jeukprobleem  
is opgelost’**

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

● **12 - 14 DECEMBER 2022**

WGO: World Congress of Gastroenterology  
Locatie: DICEC, Dubai

● **21 - 22 DECEMBER 2022**

12<sup>th</sup> World Gastroenterology & Hepatology Conference  
Locatie: Dubai, UAE & online

● **2 - 3 FEBRUARI 2023**

Dutch Liver Retreat NVH  
Inlichtingen: secretariaat@nvh.nl  
Tel: 023 – 551 3016

● **22 - 23 MAART 2023**

Digestive Disease Days Voorjaar  
Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie  
Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven

Inlichtingen: Secretariaat NVGE,  
Tel: 023 – 551 3016,  
E-mail: congres@nvge.nl

● **21 - 24 JUNI 2023**

EASL Congress  
Locatie: Wenen, Oostenrijk  
www.easl.eu

● **21 - 25 JUNI 2023**

EASL Congress Wenen  
www.easl.eu/event/easl-congress-2023/

● **13 EN 14 SEPTEMBER 2023**

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

● **26 - 29 SEPTEMBER 2023**

Dutch Liver Week NVH  
Locatie: Double Tree by Hilton, Amsterdam  
Inlichtingen: congres@nvh.nl  
Tel.: 023 - 551 3016

● **14 - 17 OKTOBER 2023**

UEG Week  
Locatie: Bella Center, Copenhagen  
Meer informatie volgt

● **10 - 14 NOVEMBER 2023**

The Liver Meeting AASLD  
Hynes Convention Center Boston  
www.aasld.org/the-liver-meeting

## 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. 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  
lever@nvh.nl

**Bestuur:**

Dr. A. Boonstra, secretaris  
Dr. M.C. Burgmans  
Dr. M.J. Coenraad, voorzitter  
Prof. dr. I.P.J. Alwayn

Dr. E.M.M. Kuiper  
Dr. A.J.P. van der Meer  
Prof. dr. A.J.A. van de Sluis  
Dr. R.B. Takkenberg, penningmeester

**Lidmaatschap:**

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

**Omslagfoto:** Foto: Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink

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

**D**ecember is de maand van terugblikken en vooruitkijken. Jaaroverzichten van sport of van wereldgebeurtenissen worden in prime time uitgezonden. Een balans wordt opgemaakt - dit was 2022, wat gaat 2023 ons brengen? Ook in deze dubbeldikke winter editie van LEVER ontkomen we hieraan niet - we kijken terug op een succesvolle carrière (Ronald Oude Elferink) of een voltooide bestuursperiode. Einde tijdperk Drenth, start tijdperk Coenraad. En wat zullen we als redactie van LEVER gaan doen volgend jaar? Ik sprak onlangs een AIOS MDL en wees

haar op een publicatie in LEVER. Ze kende het blad niet en wist ook niet wat de NVH was. Ik heb maar niet gevraagd of ze MAGMA kende, maar ik vrees van wel. Al was het maar vanwege de vacatures. Blijkbaar heeft LEVER die urgentie niet voldoende. Mag ik namens de hele redactie onze lezers een prachtig 2023 toewensen? En ons blad meer urgentie - met behulp van diezelfde lezers.

*Bert Baak,*  
Hoofdredacteur LEVER

## VAN DE SCHEIDEND VOORZITTER

*Een afscheid na 4 jaar*

**I**n 2018 mocht ik als uw voorzitter van de NVH aantreden en vandaag, 4 jaar later, mag ik alweer afscheid nemen. Vier jaar die zijn omgevlogen en op mij veel indruk hebben nagelaten. Het ritme van de wetenschappelijke bijeenkomsten werd in 2020 drastisch onderbroken door de COVID-19 pandemie. Fysiek bijeenkomen was niet meer mogelijk en 2 jaar lang hebben we op een dieet van Zoom en TEAMS geleefd. De DDD bood ons de mogelijkheid in 2020 om de hepatologie op het menu te zetten, maar de Dutch Liver Week (DLW) moesten we dat jaar overslaan. In 2021 nam de NVH revanche en werd onder leiding van Bart Takkenberg en Jeoffrey Schouten een fantastische virtuele DLW georganiseerd en in 2022 werd dat in hybride vorm voortgezet. Aan de bestuurlijke kant hebben we onze statuten opgepoetst. Dat lijkt droge stof, maar na 30 jaar was het wel noodzakelijk om de statuten in lijn te brengen met de huidige tijd. Een belangrijke verandering is dat we de bestuurstermijnen hebben opgerekt van 3 naar 4 jaar. Daarbij is wel afgesproken dat verlenging van de bestuurstermijn slechts zeer uitzonderlijk en met maximaal 1 jaar mogelijk is. Deze verandering biedt bestuurlijke stabiliteit,

maar voorkomt dat aan het 'pluche wordt geplakt'. Binnen het bestuur is één functie cruciaal en wel die van secretaris. Ik heb het voorrecht gehad om met Stan van de Graaf en Andre Boonstra te mogen werken en ik ben ze zeer erkentelijk voor hun inzet voor het NVH bestuur. Op Europees vlak roert de EASL zich. Ook zij hebben een statuten verandering achter de rug en relevant voor de NVH is dat de EASL leden Dr. Ahmed Elsharkawy als Internal Affairs Councillor hebben gekozen. Hij is een Britse hepatoloog en in deze functie voor 2 jaar verantwoordelijk voor het versterken van de band tussen de nationale verenigingen zoals de NVH en EASL. Ik hoop dat daardoor de samenwerking tussen de NVH en EASL verder kan worden uitgebouwd. Ik ben trots met Minneke Coenraad (LUMC) als mijn opvolger. Zij is de eerste vrouwelijke voorzitter in het 45-jarig bestaan van de NVH. Zij krijgt de taak om de NVH de komende 4 jaar op koers te houden. Ik ben ervan overtuigd dat zij door haar professionaliteit en haar vaardige optreden op het Europees niveau geknipt is voor deze rol.

*Joost PH Drenth*

## Dutch Liver Retreat (DLR) 2023



Zoals eerder bericht wordt de DLR 2023 gehouden op 2-3 februari, dit keer in het Van der Valk hotel in Zwolle. Voor velen is dit net iets beter bereikbaar.

Als keynote speaker hebben we: Prof. Frédéric Lemaire (de Duve Instituut, Universiteit van Leuven, België).

Frédéric probeert te begrijpen welke processen betrokken zijn bij de ontwikkeling van de lever om vervolgens te achterhalen hoe deze processen betrokken zijn bij verschillende leverziekten, zoals biliaire cholangitis en leverkanker.

Als eerdere jaren zullen er weer prijzen zijn voor de beste presentaties en we

hebben een leuk sociaal event op het programma. We hopen weer zoveel mogelijk jonge enthousiaste leveronderzoekers te mogen ontvangen!

Met vriendelijke groeten,  
*André Boonstra, Louis Penning,  
Floris Roos, Bart van de Sluis en  
Cristy Verzijl.*

# in de schijnwerpers

Door Coen Paulusma en Bert Baak

## Ronald Oude Elferink

Op 16 november 2022 gaat hoogleraar Experimentele Hepatologie, biochemicus en voormalig afdelingshoofd van het Tytgat Instituut voor Lever- en Darmonderzoek aan het AUMC Ronald Oude Elferink met emeritaat. Een mijlpaal, welke kracht wordt bijgezet met een afscheidssymposium en natuurlijk een laatste interview voor 'LEVER'. Een gepast moment dus om een vorkje te prikken aan de Amstel alwaar we voor de verandering nu niet vooruit, maar terugkijken, onder het genot van een verrassingsmenu. "Heeft uw speciale wensen, lust u iets niet of heeft u allergieën?", vraagt de charmante

bediening. "Zeker", zegt de aankomend emeritus: "Ik ben allergisch voor verrassingsmenu's". De messen zijn geslepen en het gesprek kan beginnen.

### Mokum voor en Mokum na

Oude Elferink heeft zijn gehele wetenschappelijke carrière aan de Universiteit van Amsterdam/A(U)MC gediend. Scheikunde gestudeerd aan de UvA, gepromoveerd aan het B.C.P. Jansen Instituut/UvA op het onderwerp lysosomale stapelingsziekten onder toezien oog van promotor Joseph Tager en vervolgens gerekruteerd door wijlen Peter Jansen om binnen de afdeling Maag, Darm- en Leverziekten

van het AMC/UvA onderzoek te gaan doen naar galvorming. "Het is nooit een bewuste keuze geweest om in het leveronderzoek te gaan; de kans deed zich voor, en mijn vriend en partner-in-Science Bert Groen tipte Peter Jansen en ik werd aangenomen". Oude Elferink heeft in het AMC een robuuste onderzoekslijn weten op te bouwen met als focus transport- en ontgiftingsprocessen in de lever in de context van cholestatische leverziekten. Hier heeft hij vele jonge onderzoekers opgeleid en belangrijke bijdragen geleverd aan de opheldering van de oorzaken van erfelijke vormen van (cholestatische) leverziekten, waaronder Crigler-Najjar



syndroom, Dubin-Johnson syndroom, progressieve familiale intrahepatische cholestase type 1 en 3 en primaire biliare- en scleroserende cholangitis. Dit alles heeft geresulteerd in vele high-impact papers, belangrijke onderzoeks-subsidies en wetenschapsprijzen waaronder de “Distinguished Hepatology Award” (NVH, 2016) en de prestigieuze “Adolf Windaus Award”, uitgereikt tijdens de, door de Falk Foundation georganiseerde, XXVI International Bile Acid Meeting (2022) in Amsterdam voor ‘buitengewone bijdragen aan onderzoek naar galzuurmetabolisme’. Welverdiend dus, dat pensioen! Echter, de pijp is nog niet leeg...

### Hoogtepunten

Wij vragen Oude Elferink naar zijn hoogtepunten. “Die ‘eureka’ momenten zijn schaars in de carrière van een onderzoeker maar ik heb er zeker een aantal gehad”. Oude Elferink vertelt een anekdote over één van die hoogte-

---

“Vroeger was er te weinig competitie maar tegenwoordig is het een beetje door-geslagen”

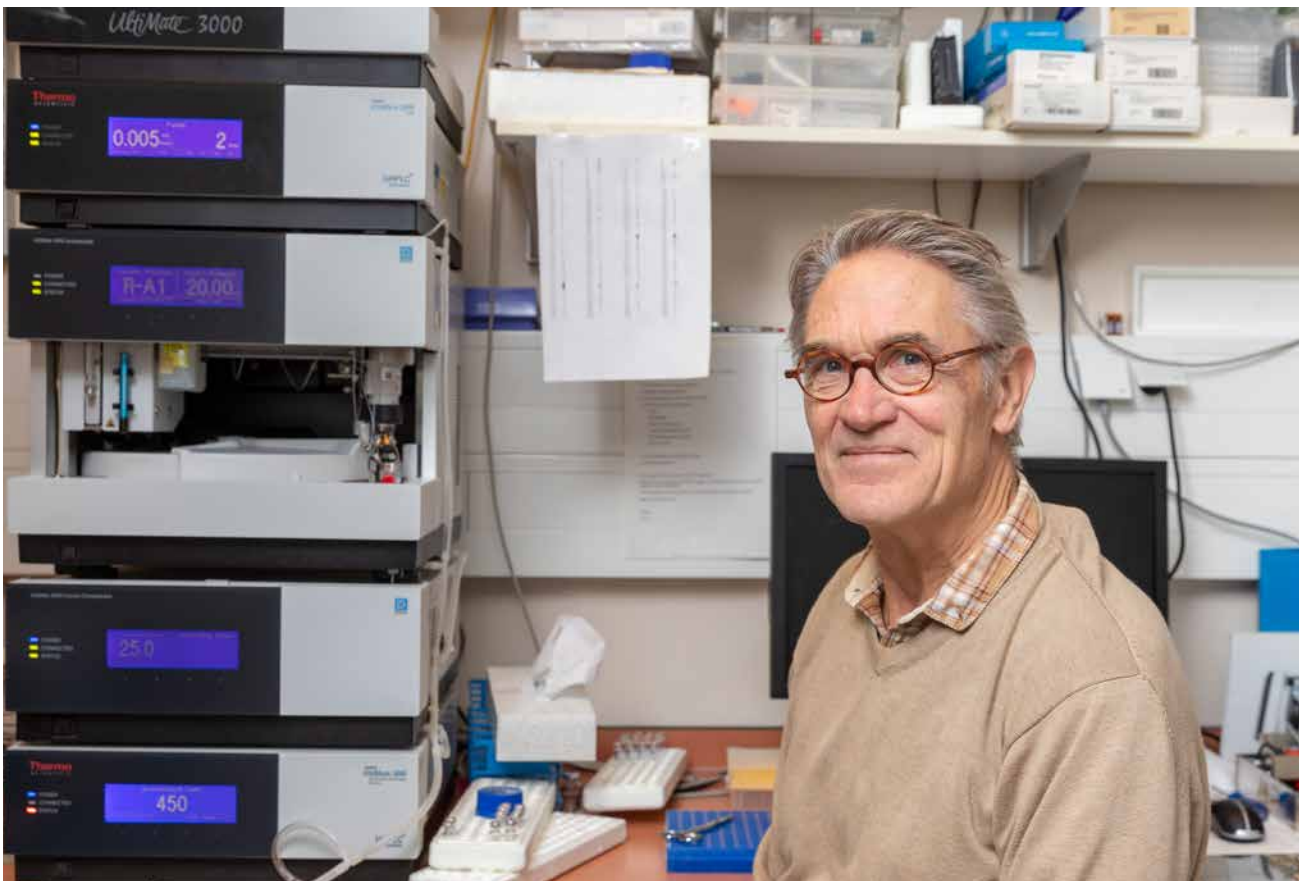
---

punten die hij naar eigen zeggen ‘in de schoot geworpen’ heeft gekregen door Piet Borst, voormalig wetenschappelijk directeur van het Nederlands Kanker Instituut: “Piet werkte aan drugresistentie van tumorcellen en ze hadden een muis rondlopen die een onbegrepen fenotype had, de Abcb4 of Mdr2 knockout muis. Op een goeie dag kreeg ik een belletje van zijn secretaresse: Piet, die ons tot onze irritatie plagerig ‘de hepatologen van het AMC’ noemde, ontbood mij op het NKI om een presentatie bij te wonen van Barry Rosen, een Amerikaanse onderzoeker die werkte aan arseniet ontgiftig. “Vinden jullie

hepatologen vast interessant”. Ik ben dus gegaan maar na het praatje werd de werkelijke reden van de uitnodiging duidelijk. Piet wilde het met mij hebben over hun Mdr2 knockout muis. Die muis was geel. En ja, daar wisten wij hepatologen wel raad mee! Dit was het startpunt van een langdurige en vruchtbare samenwerking met Borst die o.a. heeft geleid tot de opheldering van de oorzaak van PFIC3 en het Dubin-Johnson syndroom.”

### Onderzoekscultuur toen versus nu

“Vroeger kon je alles nog tot op de bodem uitzoeken. Je had de deelgemeenschappen bij NWO die specifiek leveronderzoek financierden en er was geld genoeg. Dat kan helaas niet meer. De onderzoeksgemeenschap is sterk gegroeid waar het wetenschapsbudget gelijk is gebleven. En sinds ons eerste gesprek in LEVER in 2009 is daar bar weinig in veranderd: “Nederland is misschien een kenniseconomie maar al-



Prof. Ronald Oude Elferink maakt frequent gebruik van high-performance liquid chromatography (HPLC) en massaspectrometrie (MS) om te zoeken naar de missing "itch factor" in cholestatische patienten met pruritus

leen als het om de ASML-en Philips-en van dit land gaat. Wetenschappelijk onderzoek heeft nog steeds geen prioriteit in het Nederlandse wetenschapsbeleid, net als dat onderzoek in een Academisch ziekenhuis het sluitstuk is, daar vallen de eerste klappen wanneer er bezuinigd moet worden, en dat frustrereert. Gegeven die situatie leiden we te veel jonge onderzoekers op waarvan ongeveer de helft geneeskunde AIO's die doorstromen naar een opleidingsplek in de kliniek. De andere helft wacht een moeizaam toekomstperspectief in het academische onderzoek en zodoende verdwijnen veel jonge onderzoekers naar het bedrijfsleven of verlaten het onderzoek. Daar heb ik vrede mee maar we moeten wel goede mensen proberen te behouden voor het wetenschappelijk onderzoek, en dat blijkt lastig. Op wetenschappelijke beurzen zouden wat meer postdoc's en wat minder AIO's kunnen worden aangesteld. Dat zou ook de moeilijkste periode voor jonge onderzoekers (i.e. direct na de promotie) wat kunnen verbeteren. Maar ja, promoties zijn ook een verdienmodel voor universiteiten."

"Het probleem openbaart zich ook in subsidieerland. 'Valorisatie' is tegenwoordig het toverwoord. Onderzoek van nu moet economische en maatschappelijke relevantie hebben wil je überhaupt kans maken om je onderzoek gefinan-



Een Oude Elferink stoel

cierd te krijgen. Het schiet allemaal een beetje door. Er wordt bezuinigd op fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en er is geen ruimte meer voor serendipiteit. Beiden zijn cruciaal voor nieuwe inzichten en economische en maatschappelijke vooruitgang in het biomedisch onderzoek. Neem CRISPR-Cas, het immuunsysteem van bacteriën; dat is een goed voorbeeld van het belang van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Legio toepassingen, niet alleen in het biomedisch onderzoek, maar ook in de landbouw- en voedselindustrie. En wie had ooit gedacht dat dit tot een therapeutische toepassing had kunnen leiden? En dat is al aan de hand!"

Een logisch gevolg van dit subsidiebeleid is dat er steeds meer samenwerking met het bedrijfsleven en internationale consortia wordt gezocht. Daar is natuurlijk niks mis mee maar we moeten wel kritisch blijven m.b.t. dit soort samenwerkingen. De cultuur binnen het onderzoek verandert hierdoor: jonge onderzoekers worden geacht in hun 4-jarige AIO tijd in verschillende labs en bedrijven onderzoek te doen en je kunt je afvragen of dit voor iedere jonge onderzoeker werkt. Daarnaast loop je het risico dat onderzoek verwordt tot kruidenierswerk, project aftikken en door naar het volgende target.

### Over de nabije toekomst

Zoals gezegd, de pijp is nog niet leeg. "Ik heb een afspraak met Ulrich Beuers dat we pas met pensioen mogen als we het cholestatische jeukprobleem hebben opgelost. In 2009 hebben Ulrich en ik dit samen opgepakt omdat er eigenlijk niemand serieus onderzoek aan deed. Iets dat onverkooptbaar is want cholestatische pruritus is een zeer serieus probleem voor de patiënt. En ja, niet zo vreemd dat er niemand aan werkt want het blijkt een dramatisch ingewikkeld project."

Dus dat gaat u niet meer lukken, concluderen uw interviewers. "Hoho, ik ben nog niet helemaal weg! Ik blijf nog een kleine 2 jaar verbonden met het onderzoek want ik heb nog een aantal AIO's die naar de eindstreep moeten.

## "Piet was niet makkelijk maar absoluut een grote inspiratiebron"

Mijn jeuk AIO, Frank Wolters, doet momenteel grote screens naar mogelijke jeukfactoren in gal en plasma van cholestatische patiënten. Maar toch vrees ik dat de teleurstellende conclusie gaat worden dat cholestatische jeuk een multifactoriële oorzaak heeft waarbij meerdere metaboliëten stapelen in de enterohepatische cyclus en aanleiding geven tot jeuk. Ik zie wel een potentiële therapeutische toepassing in cholestatische jeuk voor remmers van het TRPA1 kanaal (ook wel het 'Wasabi' kanaal genoemd) dat een vastgestelde rol heeft in het doorgeven van pijn-, jeuk- en koude prikkels. Echter ondanks aangevoelde effectiviteit in klinische trials in patiënten met neuropathische pijn, zijn de bestaande TRPA1 remmers niet goedgekeurd vanwege bijwerkingen."

### De verre toekomst

"Ik kan niet voorspellen, wanneer mijn 'echte' pensionering ingaat, wat voor effect dat op mij gaat hebben maar ik heb nog voldoende andere ambities en hobby's. Ik heb een voorliefde voor meubels maken en daar ben ik in mijn vrije tijd mee bezig." Hij laat een indrukwekkend aantal foto's zien van zelfgemaakte meubels, inclusief een echte 'Oude Elferink' stoel. "En ik heb net een bedje gemaakt voor mijn derde kleinkind". Hij laat vol trots een foto zien: "de mooiste baby ooit! En dan is daar ook nog de ambitie om een zeilboot te maken, dus ik ga me zeker niet vervelen."

### Boodschappen voor de achterblijvers

"De promotietijd is cruciaal in de ontwikkeling van jonge mensen. We moeten jonge onderzoekers beter begeleiden in hun toekomstperspectief, binnen of buiten de wetenschap, dat maakt niet uit.

Ook de evaluatie van onderzoekers moet anders. Onderzoekers werden tot

voor kort beoordeeld op individuele output, maar wordt in het Amsterdam UMC tegenwoordig gelukkig wat minder nagejaagd. Net als dat impact factoren niet meer leidend zijn; zo heeft NWO het vermelden van impact factoren in subsidieaanvragen ook afgeschaft. Een goed begin”, volgens Oude Elferink.

In ons interview van 2009 concludeerde Oude Elferink dat er nogal wat frustratie zit bij artsen en onderzoekers als het op samenwerken aankomt (zie: 'LEVER', 33(2), 2009, p.4-5). Bottomline hier was: “De onderzoek-minnende arts heeft onvoldoende tijd om onderzoek te doen en de translationeel georiënteerde onderzoeker is afhankelijk van de arts die het primaat van het klinisch onderzoek bezit.” Daar zit volgens Oude Elferink nog steeds frictie maar hij heeft wel wat ideeën om dit probleem vlot te trekken. “Wij hebben veel, zeer-gemotiveerde arts-onderzoekers die na hun promotie graag onderzoek zouden blijven doen. Maar na hun promotie belanden ze in de kliniek en krijgen ze zoveel taken dat ze geen tijd meer hebben voor onderzoek. Daar gaat dus veel talent verloren. Als jonge arts-onderzoekers kunnen en willen moet

Amsterdam UMC  
Universitair Medische Centra

# AFSCHEIDSSYMPOSIUM

## RONALD OUDE ELFERINK

PROFESSOR OF EXPERIMENTAL HEPATOLOGY



### VRIJDAG 9 DECEMBER 2022

AMSTERDAM UNIVERSITAIR MEDISCHE CENTRA, LOCATIE ACADEMISCH MEDISCH CENTRUM, COLLEGEZAAL 4, AANVANG 13.30U

#### SPREKERS

BERT GROEN | PIET BORST | ULRICH BEUERS | STAN VAN DE GRAAF |

Registratie voor 21 november 2022 via Francisca Hilbers:  
f.w.hilbers@amsterdamumc.nl



Afscheidssymposium van Ronald Oude Elferink op 9 december 2022 in het Amsterdam UMC

er ruimte zijn voor onderzoek. Kijk naar de Verenigde Staten, daar doen ze dat beter, is veel meer ruimte voor artsen om onderzoek te blijven doen. Wellicht kan de opleiding korter of kan de staf meer diensten draaien zodat de jonge arts-onderzoekers meer ruimte

krijgen om onderzoek te doen. Maar goed, dat is wel bezien vanaf de zijlijn, mijn zijlijn. Maar hoe dan ook, het blijft extreem belangrijk voor het translationeel onderzoek dat jonge artsen, ook al is het maar 20% van de tijd, contact blijven houden met het lab”

## DE EERSTE KEER

**Deze rubriek wordt geschreven door aios; gegrepen uit de dagelijkse hepatologie praktijk, een bijzondere patiënt, een zeldzame diagnose of een opvallend ziektebeloop.**

Na de vooropleiding Interne Geneeskunde werk ik een tijdje als vrijwilliger op de medische post voor Stichting Bootvluchteling in vluchtelingenkamp Moria op Lesbos. Als we na het afronden van een avonddienst onze slaapmatjes uitrollen in de keet wordt er op de deur van de keet gebonsd. Twee mannen strompelen binnen met tussen hen in een derde man van middelbare leeftijd. Hij komt uit Afghanistan, heeft zojuist een aantal keer bloed gebraakt en zou bekend zijn met leverproblemen. We brengen een infuus in, hangen wat vocht aan en bellen een ambulance. Meer kunnen we hier niet doen. Na een uur wordt de man opgehaald. Ik vraag me af wat er aan de hand is; zou het een varicesbloeding zijn of toch een ordinaire ulcusbloeding? De volgende dag kom ik zijn

kameraden tegen in het kamp. Zij vertellen me dat hij na een paar uur wachten in de gang van het ziekenhuis onverrichter zake weer weggestuurd is. Onderweg terug naar het kamp is hij overleden. Het lokale ziekenhuis is totaal overbelast.

Er is mogelijk geen groter contrast denkbaar tussen deze plek en het centrum waar ik straks mijn levertransplantatie-stage ga doen, ondanks dat beide gelegen zijn op Europees grondgebied. Toch vraag ik me af of het gevoel van machteloosheid hetzelfde zal zijn als ik straks de eerste patiënt, wachtend op een donorlever, op de wachtlijst zal zien overlijden?

*Margriet Timmer, aios MDL Amsterdam UMC*

Margriet geeft de pen door aan Martien van Wenum (UMC Utrecht)

# Wanneer is geel te geel?

**H**et syndroom van Gilbert is een veelvoorkomende en onschuldige oorzaak voor geelzucht. Maar wanneer is geel te geel?

En wanneer moet er gedacht worden aan andere oorzaken voor geïsoleerde ongeconjugeerde hyperbilirubinemie, die mogelijk wel behandeling behoeven?

## Ziektegeschiedenis

Een 18-jarige man met een blanco voorgeschiedenis werd naar onze poli verwezen door een collega MDL-arts uit een perifeer centrum, die bij biochemisch onderzoek een fluctuerende geïsoleerde ongeconjugeerde hyperbilirubinemie had geconstateerd. Hij had weinig klachten, maar voelde zich soms niet fit en dan viel hem op dat zijn oogwit geel was. Hij had hierbij geen jeuk, koorts of buikkoliek, en na enkele dagen verdween de geelheid weer. Er werden tijdens deze periodes van icterus, totale bilirubine waarden tot 150  $\mu\text{mol/L}$  gemeten waarbij het directe (geconjugeerde) bilirubine maximaal 7 was (minimaal verhoogd). Een echo van de lever en galwegen toonde geen structurele afwijkingen. Omdat de hyperbilirubinemie hoger was dan te verwachten is bij het syndroom van Gilbert, werd genetisch onderzoek ingezet. Genetische analyse liet een tweetal polymorfismen zien in het UGT1A1 gen, namelijk homozygotie voor de A(TA)<sub>7</sub> TAA variant op c.-40 en heterozygotie voor de c.-3275T>G. Deze varianten zijn beiden geassocieerd met Gilbert syndroom en Crigler-Najjar syndroom type 2.

## Beschouwing

Bilirubine is een afbraakproduct in het heem metabolisme, waarbij het merendeel afkomstig is van hemoglobine afbraak. Het ongeconjugeerd bilirubine dat hierbij vrijkomt in de circulatie is niet water oplosbaar en voornamelijk

gebonden aan albumine. Aan albumine gebonden wordt het bilirubine getransporteerd naar de lever waar het in de sinusoiden weer los komt van het albumine en wordt opgenomen door de hepatocyten. In de hepatocyten vindt glucuronidatie (conjugatie) van het bilirubine plaats waardoor het bilirubine beter water oplosbaar wordt en makkelijk uitgescheiden kan worden in de gal (geconjugeerd bilirubine) via het MRP2 (ABCC2) transport eiwit. De glucuronidatie wordt gemedieerd door het UGT1A1 enzym (uridine-difosfoglucuronaat glucuronosyltransferase type 1A1), gelokaliseerd in het endoplasmatisch reticulum van de hepatocyt.

Een UGT1A1 deficiëntie resulteert in een ongeconjugeerde hyperbilirubinemie, en kan worden veroorzaakt door genetische afwijkingen zoals het Gilbert syndroom en het Crigler-Najjar syndroom. Er zijn inmiddels meer dan 100 mutaties in het UGT1A1 ontdekt.

Ongeconjugeerd bilirubine is in zeer hoge concentraties toxisch, waarbij de belangrijkste consequentie neurologische schade is. Deze neurotoxiciteit kan verschillend tot uiting komen, variërend van encefalopathie tot permanente "bilirubin induced neurologic damage" (afgekort tot BIND, vroegere benaming "kernicterus") tot dood. In tegenstelling tot wat vaak gedacht wordt, komt BIND niet alleen voor bij (premature) pasgeborenen, maar kan het zich op elke leeftijd voordoen bij ernstige ongeconjugeerde hyperbilirubinemie.

Het syndroom van Gilbert is een veel voorkomende genetische variant in de bilirubine glucuronidatie. Dit syndroom uit zich als recidiverende episodes van geelzucht, die uitgelokt kunnen worden door uitdroging, vasten, intercurrente ziekte, menstru-

atie en overmatig sporten. Patiënten zijn, behoudens de geelzucht, asymptomatisch. Bloedtesten laten een ongeconjugeerde hyperbilirubinemie zien, waarbij de overige leverwaarden, de leverfunctie en het bloedbeeld volledig normaal zijn. Bilirubine waarden stijgen zelden >50  $\mu\text{mol/L}$ . De diagnose kan gesteld worden op het klinisch beeld in combinatie met bloedwaarden. De aandoening behoeft geen behandeling. Genetisch onderzoek kan worden ingezet als er twijfel is over de diagnose.

Het syndroom van Gilbert wordt veroorzaakt door een variatie in het zogenaamde TATAA element van de promotor van het UGT1A1 gen. De meest voorkomende sequentie is A[TA]<sub>6</sub>TAA, terwijl de sequentie bij het syndroom van Gilbert langer is; A[TA]<sub>7</sub>TAA. Deze variant heeft de term UGT1A1\*28, en dit leidt tot een verminderde bilirubine-UGT activiteit tot gemiddeld 30% van normaal.

Het syndroom komt alleen tot uiting bij patiënten die homozygoot zijn voor de variant promotor, hoewel ook heterozygoten gemiddeld iets hogere plasma bilirubine waarden hebben. In de westerse wereld is naar schatting 42% van de bevolking heterozygoot (drager) voor de variant promotor, en 9% is homozygoot.

Het Crigler-Najjar syndroom is een zeer zeldzame (incidentie geschat op <1:1.000.000), autosomaal recessieve genetische stoornis in de bilirubine conjugatie, welke kan leiden tot ernstige ongeconjugeerde hyperbilirubinemie met neurotoxiciteit ofwel BIND. Er kan sprake zijn sprake van verminderde of geheel afwezige UGT1A1 conjugatiefunctie. Op grond van de resterende UGT1A1 activiteit en daaruit volgende serum bilirubine concentraties, wordt



er onderscheid gemaakt in twee fenotypen. Crigler-Najjar syndroom type I is de groep waarbij (vrijwel) geheel afwezige bilirubine-UGT1A1 activiteit leidt tot zeer hoge bilirubine waarden. Dit type presenteert zich in de neonatale periode en gaat gepaard met een zeer hoog risico op BIND. Chronische behandeling middels fototherapie is essentieel ter preventie van hersenschade, met soms zelfs plasmaferese. Op de lange termijn ondergaan veel patiënten een levertransplantatie, maar momenteel loopt er ook een internationale genterapiestudie (NCT03466463). Crigler-Najjar syndroom type II is de groep waarbij een verminderde bilirubine-UGT1A1 activiteit leidt tot minder ernstig verhoogde ongeconjugeerde bilirubine waarden. Behandeling bestaat uit fenobarbital en/of fototherapie, maar is in een deel van de patiënten niet nodig.

Bij onze patiënt is sprake van een het Gilbert syndroom (homozygoot voor de promotor variant van het UGT1A1 gen). Daarnaast bleek onze patiënt ook drager te zijn van een structurele mutatie geassocieerd met Crigler-Najjar syndroom. Wij vinden het erg aannemelijk dat deze combinatie van afwijkingen in het UGT1A1 gen bij onze patiënt verantwoordelijk is voor zijn klinische presentatie van wisselende icterus, met tijdens de icterische periodes hogere ongeconjugeerde bilirubine concentraties dan te verwachten bij het syndroom van Gilbert "alleen". Om BIND te voorkomen, wordt geadviseerd om totale serum bilirubine waarden <340 µmol/L na te streven.

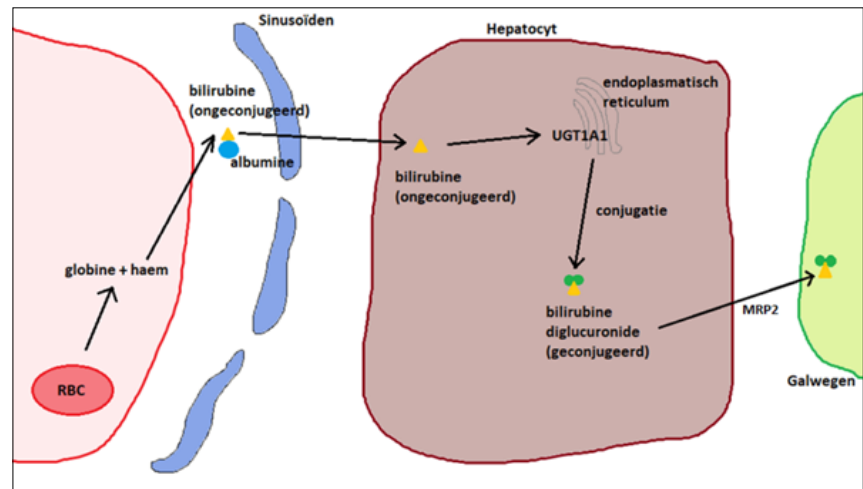
Voor zover tot nu toe gemeten komt de bilirubineconcentratie bij onze patiënt niet in de buurt van toxische waarden. We zullen hem desondanks controleren om een beeld te krijgen van hoe hoog de bilirubine concentratie kan stijgen, en of er een behandelindicatie kan ontstaan.

## Conclusie

Het syndroom van Gilbert is een veel

**Figuur 1:** schematische weergave van de bilirubine conjugatie en de rol van het UGT1A1 enzym hierin.

RBC = rode bloedcel, UGT1A1 = uridine-difosfoglucronaat glucuronosyltransferase type 1A1, MRP2 = multidrug-resistance-protein-2



voorkomend en ongevaarlijk genetische variant in de bilirubine conjugatie. Bijna de helft van de westerse bevolking is drager van de Gilbert variant. Door combinatie met andere variaties of mutaties in het UGT1A1 gen kunnen ernstigere fenotypen ontstaan, bij wie er door zeer hoge bilirubine concentraties >340 µmol/L een risico is op neurologische toxiciteit en er dus een behandelindicatie kan bestaan. Het onderscheid tussen Gilbert syndroom en

Crigler-Najjar syndroom wordt gemaakt op basis van fenotype, daarom is de aanduiding van deze afwijkingen met de term 'syndroom' correct.

*Bianca Katerberg<sup>1</sup>, Vincent Dik<sup>2</sup>, Henk Jan Verkade<sup>3</sup>, Frederike van Vilsteren<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Maagdarmlieverziekten  
UMC Groningen,

<sup>2</sup> Maagdarmlieverziekten  
MC Leeuwarden,

<sup>3</sup> Kindergeneeskunde UMC Groningen.

## Referenties

Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, Lindhout D, Tytgat GN, Jansen PL, Oude Elferink RP, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Nov 2;333 (18):1171-5.

Sun, Lei MD; Li, Man PhD; Zhang, Liang MR; Teng, Xiaoying MD; Chen, Xiangmei MS; Zhou, Xingang MD; Ma, Zhiyuan MR; Qi, Liming MS; Wang, Peng MD\* Differences in UGT1A1 gene mutations and pathological liver changes between Chinese patients with Gilbert syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II, *Medicine*: November 2017 - Volume 96 - Issue 45 - p e8620 doi: 10.1097/MD.0000000000008620

Strauss KA, Ahlfors CE, Soltys K, Mazarigos GV, Young M, Bowser LE, Fox MD, Squires JE, McKiernan P, Brigatti KW, Puffenberger EG, Carson VJ, Vreman HJ. Crigler-Najjar Syndrome Type 1: Pathophysiology, Natural History, and Therapeutic Frontier. *Hepatology.* 2020 Jun;71(6):1923-1939

Junko Sugatani 1, Kasumi Yamakawa, Kouich Yoshinari, Takashi Machida, Hitoshi Takagi, Masatomo Mori, Satoru Kakizaki, Tatsuya Sueyoshi, Masahiko Negishi, Masao Miwa Identification of a defect in the UGT1A1 gene promoter and its association with hyperbilirubinemia *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 Mar 29;292(2):492-7. doi: 10.1006/bbrc.2002.6683.

# Radiologische interventies bij varicesbloedingen

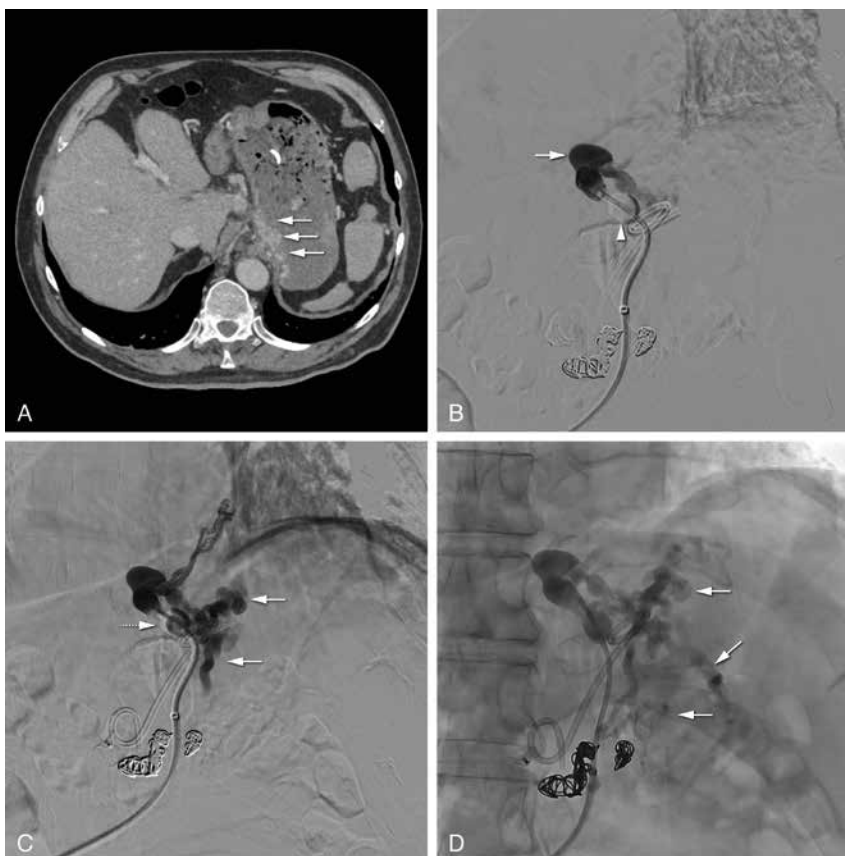
De European Society of Gastrointestinal Endoscopy heeft recent een nieuwe richtlijn uitgebracht over de behandeling van bloedingen uit maag- en oesofagusvarices (1). Ik had de eer mee te schrijven aan de aanbevelingen met betrekking tot radiologische interventies.

**D**e interventieradiologie biedt meerdere behandelmogelijkheden voor varicesbloedingen. Meest bekend is de transjugulaire

intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) procedure. De eerste aanbeveling hierover in de ESGE richtlijn is een vanzelfsprekende. Er wordt aanbevolen een urgente TIPS te overwegen in geval van persisterend bloeding ondanks pogingen tot vasoactieve farmacologische en endoscopische hemostase.

Een tweede aanbeveling betreft de 'early TIPS'. Hier luidt de aanbeveling dat ook na succesvolle endoscopische hemostase TIPS moet worden overwogen bij patiënten met een hoog risico

op hernieuwde bloeding. De TIPS moet dan binnen 72 uur (en bij voorkeur binnen 24 uur) na optreden van de bloeding worden uitgevoerd. Patiënten waarvoor dit geldt zijn patiënten met een Child-Pugh B score >7 of C score ≤13 en actieve bloeding op moment van scopie ondanks vasoactieve medicatie, of een portosystemisch drukverval van meer dan 20mmHg. Deze aanbeveling berust op enkele gerandomiseerde studies, waarvan de belangrijkste die van Garcia-Pagan is (2). In deze studie werden 63 patiënten (Child-Pugh B of C ≤13 met actieve bloeding op moment



**Figuur 1.** Balloon-assisted retrograde obliteration (BRTO) bij een patiënt met chronische pancreatitis gecompliceerd door geïnfecteer-

de peripancreatische necrose en vena porta thrombose met secundair hieraan portale hypertensie en bloedingen uit maagvarices.

In een ander ziekenhuis werd transgastriische drainage verricht van de peripancreatische necrose en embolisatie van de arteria lienalis. Vanwege persisterende varicesbloedingen werd patiënt verwezen voor BRTO.

**A.** CT met intraveneus contrast toont multipel maagvarices langs de grote curvatuur.

**B.** Via transfemorale benadering is een ballon-katheter opgevoerd via de vena renalis links tot in de gastrosplenale shunt. Na opblazen van de ballon ('arrowhead') wordt contrastmiddel ingespoten via de ballonkatheter en zo de gastrosplenale shunt afgebeeld (pijl).

**C.** Bij injectie van meer contrast is er ook toenemende vulling van de maagvarices (ononderbroken pijlen).

**D.** Na sclerosering van de varices met een foam van aethoxysclerol 3%:contrastmiddel:lucht (1:1:2) is er fraaie vulling van de maagvarices zichtbaar (pijlen). Een CT 1 dag later (niet getoond) liet volledige thrombose van de varices zien.

van scopie) geïncubeerd en gerandomiseerd tussen TIPS binnen 72 uur of continuatie van vasoactieve farmacologische therapie met endoscopische rubberbandligatie. In de TIPS-groep werd in 97% van de gevallen de acute bloeding succesvol tot staan gebracht en/of een ernstige hernieuwde bloeding voorkomen. In de controle groep was dit percentage slechts 50% ( $p < 0.001$ ). Ook was in de TIPS-groep de 1-jaars overleving beter: 85% versus 61% ( $p < 0.001$ ). TIPS was in deze studie niet geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige hepatische encephalopathie.

Een derde aanbeveling uit de ESGE richtlijn is dat een TIPS moeten worden overwogen bij patiënten met een hernieuwde bloeding binnen 5 dagen na succesvolle endoscopische hemostase.

Balloon-assisted retrograde transvenous obliteration (BRTO) is een veel minder bekende radiologische interventie. In Japan en de Verenigde Staten is BRTO veel gangbaarder dan in Europa en wordt frequent de voorkeur gegeven aan BRTO boven een TIPS. BRTO is alleen een behandeloptie voor patiënten met maagvarices waarbij er een splenorenale shunt is. Voor de behandeling van oesofagus varices is het geen geschikte behandeling. Via een transfemorale benadering wordt de linker niervene en vervolgens de splenorenale shunt gekatheteriseerd.

Dan wordt een ballonkatheter tot in de shunt opgevoerd en de shunt geoccludeerd door het opblazen van de ballon. Via het lumen van de ballonkatheter wordt dan een scleroserende foam geïnjecteerd. De ballon zorgt ervoor dat druk kan worden opgebouwd en zo de foam steeds verder in de varices kan worden gedrukt zonder dat reflux naar de niervene optreedt (figuur 1). De foam beschadigt het endotheel van de varices en leidt zo tot permanente thrombose van de varices. Een voordeel van BRTO ten opzichte van TIPS is dat het minder invasief is en geen risico geeft op encephalopathie. Een nadeel is dat het de portale hypertensie niet opheft en dus op termijn nieuwe varices kunnen ontstaan of bestaande oesofagusvarices groter kunnen worden. De ESGE richtlijn adviseert urgente BRTO danwel TIPS voor patiënten met bloedende maagvarices waarbij endoscopische hemostase niet succesvol is of slechts kort heeft geholpen.

De percutane transhepatische oblitteratie (PTO) is een derde radiologische behandeloptie bij varicesbloedingen. Deze staat niet specifiek vermeldt in de richtlijn. De literatuur hierover is beperkt tot case reports en series. Bij PTO wordt via een percutane, transhepatische benadering toegang verschaft tot de venae portae. Vervolgens kunnen de vena gastrica sinistra en daaruit ontspringende varices worden

gekatheteriseerd en dicht gemaakt met histoacryl lijm, scleroserende foam en/of coils. Een voordeel van PTO ten opzichte van BRTO is dat zowel oesofagus als maagvarices kunnen worden behandeld. Een belangrijk nadeel is het risico op een bloeding uit het transhepatische punctietraject.

*Mark Burgmans,*  
hoofd interventieradiologie  
Leids Universitair Medisch Centrum

## Referenties

- 1 Gralnek IM, Camus Duboc M, Garcia-Pagan JC, Fuccio L, Karstensen JG, Hucl T, Jovanovic I, Awadiah H, Hernandez-Gea V, Tantau M, Ebigbo A, Ibrahim M, Vlachogiannakos J, Burgmans MC, Rosasco R, Triantafyllou K. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022 Sep 29. doi: 10.1055/a-1939-4887. Epub ahead of print.
- 2 García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J; Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2370-9. doi: 10.1056/NEJMoa0910102.

## de promovendus

# Van coassistent naar promovendus: een wereld van verschil

In het begin van dit jaar heb ik de overstap mogen maken van coassistent naar arts-onderzoeker. Als ik eerlijk ben, was dit niet mijn originele plan. Als nieuwe dokter wilde ik meteen doorpakken, de werkvloer op en vliegreun gaan maken als ANIOS. Geen gekke gedachten voor iemand die praktisch is ingesteld en veel

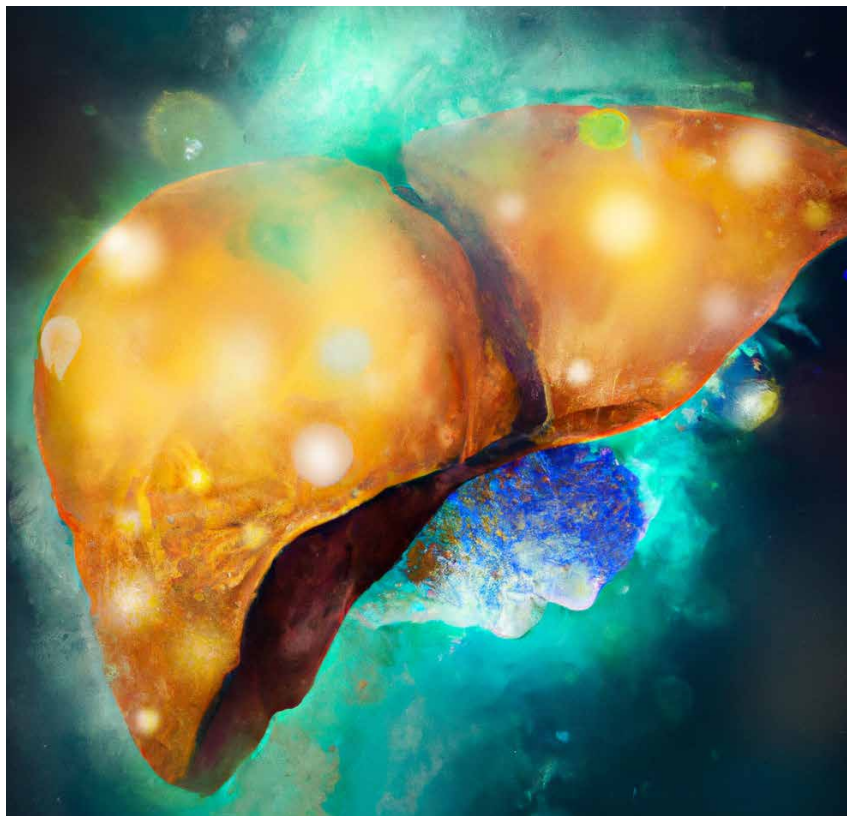
voldoening haalt uit patiëntencontact. Toen mij de mogelijkheid werd geboden te gaan promoveren, moest ik hier dan ook even over nadenken. Dat het doen van onderzoek anders zouden zijn dan de afgelopen jaren, dat had ik wel bedacht. Toch zie ik om mij heen dat deze overstap groter is dan jonge artsen vaak denken.

Het duidelijkste verschil tussen de coschappen en het promoveren zijn de werkzaamheden. Je rent niet langer van een familiegesprek naar een interessante procedure, maar spendeert een groot gedeelte van je werkweek zittend, achter een computer. Met name in de opstartfase van een onderzoekstraject, zit je achter de computer en ben je over

het algemeen bezig met het schrijven van documenten, ieder document met zijn eigen doel en bestemming. Of je wacht totdat iemand elders iets met je eerder aangeleverde documenten doet. U begrijpt dat dit een cirkelend proces is.

De afgelopen maanden heb ik geleerd, dat op deze momenten twee dingen belangrijk zijn. Allereerst, waardeer kleine stappen! Wanneer je deze 'victories' vervolgens ook nog viert door zelfgebakken koekjes mee naar je werkplek te nemen, maak je jezelf al snel een beetje onmisbaar bij je collega's. Het tweede leermoment is nog belangrijker: zet een stapje achteruit en kijk door de papierstapel heen naar het grotere plaatje. Dan zie je de noodzaak van jouw onderzoek en de impact die jouw resultaten gaan hebben voor de patiënt. Voor mij is de beste motivatie het zien van patiënten op mijn poli met ernstige mechanische en psychologische klachten als gevolg van polycysteuze leverziekten waarbij het behouden of verbeteren van de kwaliteit van leven het belangrijkste behandeldoel is.

Om dit kort toe te lichten; bij deze genetische aandoening is er sprake van een toenemend levervolume ten gevolge van levercysten. De behandel-mogelijkheden voor deze patiënten zijn momenteel beperkt en de enige definitieve behandeling is een levertransplantatie. U begrijpt dat een levertransplantatie ook nadelige effecten met zich meebrengt. Daarnaast is het zo dat gezien de huidige transplantatie (exceptie) criteria deze patiënten vaak pas na vele jaren van verminderde kwaliteit van leven worden getransplanteerd. Deze patiënten zijn vaak jonge, werkende vrouwen met een gezin die midden in het leven staan, maar dagelijks worden beperkt door en geconfronteerd met hun ziekte. Voor specifiek deze patiëntengroep zijn we in het UMCG en het Radboudumc recent gestart met de AGAINST-PLD studie. In deze studie wordt onderzocht of oestrogeen een nieuw thera-



Cystic liver with an explosion of a nebula behind it, digital art" gegenereerd met OpenAI DALL·E

peutisch aangrijpingspunt kan zijn. Na dit uitstapje wil ik graag nog een ander onderschat verschil in de overgang naar arts-onderzoeker met u bespreken, waar zowel de nieuwe arts-onderzoeker als de begeleider zich van bewust zou moeten zijn. Tijdens de coschappen word je beoordeeld op, nou ja bijna alles. Elke uitgewerkte status, elk gevoerd gesprek en (on)kundige handelingen verdienen een 'Korte Praktijk Beoordeling', zoals het in het LUMC wordt genoemd. Ik moet toegeven dat dit na 3 jaar soms meer als een invuloefening voelde, dan een waardevol moment van reflectie. Tegelijkertijd zorgde deze beoordelingen voor continue toetsingsmomenten, doe ik wat wordt verwacht en wat kan beter? Daarnaast zijn de competenties, waarop je wordt beoordeeld helder gekaderd en voor iedereen gelijk. Wanneer je gaat promoveren verdwijnen deze kaders en frequente toetsingsmomenten van de één op de andere dag. Dit kan lijden tot een tikje onzekerheid.

Je hierover heen zetten kan moeite kosten, maar geeft iets moois terug, namelijk ruimte en autonomie. In vergelijking met de coschappen heb je binnen je promotietraject meer mogelijkheden om te beslissen hoe jij zaken aan wilt pakken. Dit door te bekijken welke nieuwe projecten je aanspreken, en om ze vervolgens tot in de puntjes uit te werken. Of door het oppakken van nieuwe activiteiten, die aansluiten op je kwaliteiten. En ja, op deze momenten ga je ook kennis maken met nieuwe valkuilen. Er gaan dingen van je gevraagd worden, die je als jonge klinisch georiënteerde dokter niet eerder nodig had. Is dat erg? Ik denk het niet. Juist door deze uitdagingen heb ik tot nu toe geen spijt van mijn keuze en kijk ik uit naar de bij komende jaren!

*Renée Duijzer*, MD, PhD Candidate Radboudumc, Department of Gastroenterology and Hepatology



Ken uw lever

## Leonardo da Vinci en de eerste beschrijving van een cirrotische lever in een 100-jarige man

In Italië wordt het grootste aantal 100-jarigen geteld en daarmee is dat land koploper in Europa, met bijna 15.000 mensen in de bevolking die 100 jaar of ouder zijn. Het relatieve aantal 100-jarigen is in de laatste jaren zelfs toegenomen waarbij je je kan afvragen wanneer deze trend in de Italiaanse populatie is begonnen. Een opmerkelijk sectieverslag van Leonardo da Vinci van een 100-jarige man vijf eeuwen geleden, werpt op deze vraag mogelijk een nieuw licht. Hoewel de man niet bekend was met klachten en rustig was ingeslapen, vond Da Vinci bij sectie een cirrotische lever met de verschijnselen die wij kennen bij portale hypertensie. Da Vinci maakte nauwkeurige tekeningen van de lever en de bloedvaten in en rond de lever van deze 'vecchio'. Hoewel hij zijn anatomische tekeningen al in 1507 had gemaakt, lang voor het uitkomen van de anatomische atlas van Andreas Vesalius in 1543, werden zijn anatomische bijdragen pas meer dan drie eeuwen na zijn dood ontdekt en uitgegeven. Hij heeft ons de eerste beschrijving van een cirrotische lever met portale hypertensie nagelaten.

Leonardo Da Vinci (1452-1519), het universele genie uit de Renaissance, kennen wij als groot kunstenaar en uitvinder van uiteenlopende machines. Minder bekend zijn zijn anatomische bijdragen ontleend aan secties van mensen en dieren. Als kunstschilder wilde hij doordringen tot de menselijke anatomie om van de vormen van het menselijk lichaam een goede

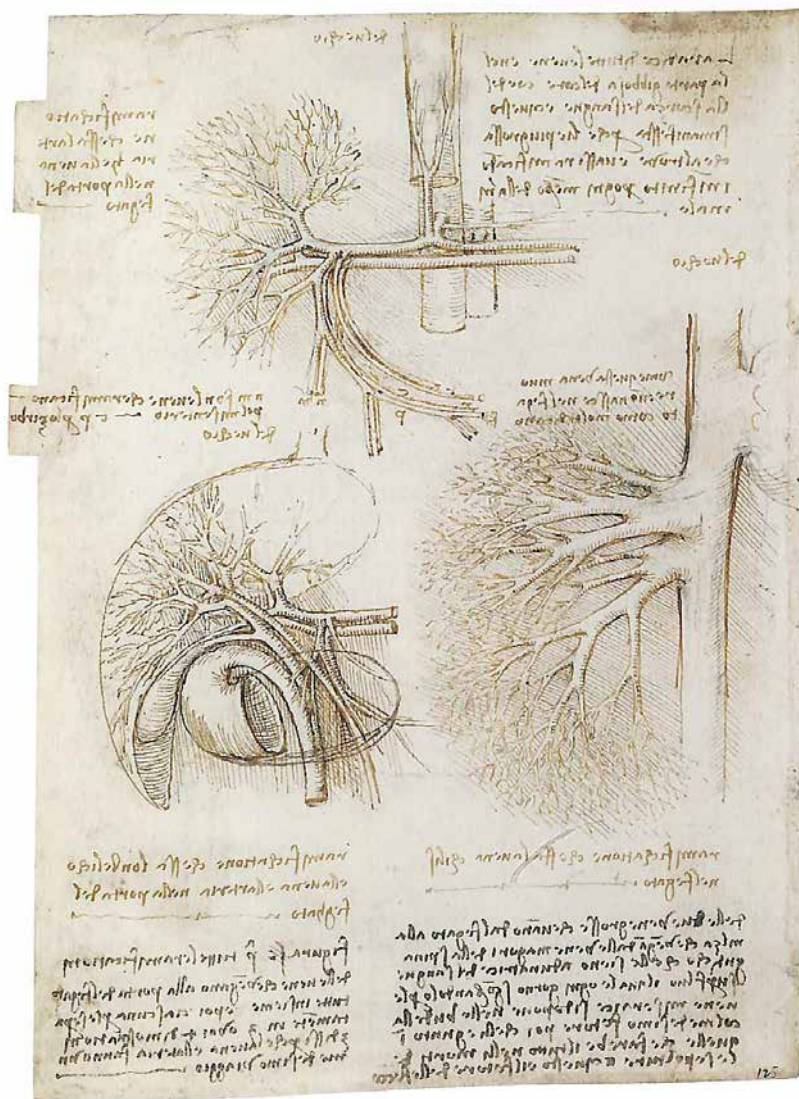
afbeelding te kunnen maken. Al in 1489 maakte hij tekeningen van een menselijke schedel die hij in verschillende vlakken doorzaagde om de inwendige structuren te onderzoeken, met een verbazingwekkende nauwkeurigheid. Da Vinci die linkshandig was en in spiegelschrift schreef, heeft ons vele anatomische notities nagelaten. Uit deze geschriften blijkt dat het hem niet alleen om de morfologie van de anatomische structuur ging, maar dat hij ook de functie van dat specifieke lichaamsdeel wilde begrijpen.

In 1507 verrichtte hij in Florence sectie op het lijk van een 100-jarige man, in de hoop in zijn organen het geheim van een 'lang leven' te kunnen vinden. De man die overigens geen klachten had, bleek een leverziekte onder de leden te hebben met gevolgen voor de vasculaire anatomie rond de lever zoals door Leonardo opgetekend (zie afb 1). In de tekening valt als eerste op de tweelobbige vorm van de lever. In eerdere anatomische tekeningen uit die tijd zien wij de lever als vijflobbige orgaan afgebeeld. Ontledingen van overleden patiënten vonden in die tijd heel zelden plaats en voor de afbeelding van organen beriep men zich op ontledingen van dieren, meestal varkens (zie LEVER, aug 2021). De lever van het varken bestaat uit vijf lobben, vandaar dat zelfs in de eerste editie van de anatomische atlas van Vesalius die 40 jaar na de waarnemingen van Da Vinci uitkwam, de lever als vijflobbige orgaan werd afgebeeld.

Linksonder in de tekening zien we de lever met bloedvaten, galblaas en galweg die naar de (doorgesneden) twaalfvingerige darm leidt. De tekening middenboven toont de truncus celiacus en splitsing naar a. hepatica communis en a. lienalis. Ook de a. gastroduodenalis en a. gastrica dextra zijn ingetekend als takken van de a. hepatica. De vena porta wordt langs de a. hepatica afgebeeld in het verlengde van de v. lienalis (abusievelijk zonder verbinding met de v. mesenterica superior). Rechts onder zien we de levervenen die in de vena cava uitmonden caudaal van het rechter atrium, alle getekend met een precisie die voor die tijd ongekend was. Da Vinci beschrijft in zijn aantekeningen dikke wanden van de bloedvaten en convoluten van de vena porta. De lever zelf was 'uitgedroogd' en broos, in tegenstelling tot wat hij bij eerdere secties had gezien. Zonder de pathologie te kennen, gaf Da Vinci hiermee de eerste beschrijving van een cirrotische lever en de portale hypertensie die daarvan het gevolg was.

Leonardo da Vinci was stellig van plan een anatomische atlas samen te stellen op basis van zijn eigen tekeningen en notities maar door allerlei omstandigheden is het daar niet van gekomen. Hij heeft honderden losse bladen met anatomische tekeningen en opmerkingen nagelaten die echter pas enkele eeuwen na zijn dood (in 1519) werden gepubliceerd. Via verschillende omwegen kwam de collectie in bezit van het koninklijke huis van Engeland waar deze in 1773 in de bibliotheek van Windsor





**Afb. 1**  
 Tekeningen van Leonardo Da Vinci van de lever en bloedvaten rond de lever, in 1507 gemaakt tijdens sectie van een pas overleden, 100-jarige man. Linksonder is de tweelobbege lever te zien met de galblaas en galweg die naar de (doorgesneden) twaalfvingerige darm leidt. De tekening middenboven toont de truncus celiacus en splitsing naar a. hepatica communis en a. lienalis. De vena porta loopt langs de a. hepatica in het verlengde van de v. lienalis (abusievelijk zonder verbinding met de v. mesenterica superior). Rechts onder komen de levervenen in de vena cava uit. Da Vinci schreef links-handig en in spiegelschrift.

werd ontdekt. De hele verzameling anatomische tekeningen en notities van Da Vinci werd pas na 1898 in een facsimile editie uitgegeven. Omdat zijn anatomische bijdragen gedurende eeuwen onopgemerkt zijn gebleven, is Leonardo Da Vinci de geschiedenis niet ingegaan als de anatomische hervormer van de Renaissance.

Onsterfelijkheid was in de tijd van Leonardo da Vinci een geliefd thema waar menig alchemist een levenselixer voor probeerde te vinden. Dit thema was voor Da Vinci de drijfveer om in 1507 sectie te verrichten op een 100-jarige man, op zoek naar het geheim van een 100-jarig leven, als waarschijnlijke opmaat voor het eeuwige leven. Hij vond echter ernstige leverpathologie zonder de implicaties ervan te kennen, bij een patiënt die ook geen klachten in die richting aangaf. Wat kunnen wij van deze casus leren m.b.t. de factoren

die een 100-jarig leven bevorderen? Hoe is het mogelijk met de geschetste levercirrose niet ten onder te gaan aan dubbelcijferige Child-Pugh punten maar juist 100 jaar oud te worden?

Italianen zijn altijd creatief geweest in het vinden van oplossingen, zeker wanneer het hun gezondheid betreft. Het dagelijks drinken van een glas wijn kan worden aanbevolen en draagt bij aan het aantal gezondheidsjaren, zeggen zij. Vooral een rode wijn genaamd 'Cannonau' is rijk aan antioxidanten en bevordert de gezondheid. Deze wijn met een alcoholpercentage van 14% wordt al duizenden jaren gemaakt en is vooral op Sardinië populair, waar volgens de Italiaanse norm het percentage 100-jarigen het hoogst is. Leonardo da Vinci vermeldt in zijn beschrijving van de 100-jarige man waarop hij sectie verrichtte, niet een voorkeur voor deze rode wijn. Indien dit wel het geval was

mogen we stellen dat de bezwaren van zijn drinkgewoonten niet hebben opgewogen tegen de voordelen in de zin van een lang leven, en dat de lange traditie van 100-jarigen in Italië mogelijk wordt ondersteund door het dagelijks drinken van een glaasje rode wijn.

*Thomas M. van Gulik*, chirurg.  
 Amsterdam UMC

**Literatuur**

Levi, MM. Wellicht kunnen we nog iets leren van fitte honderdjarigen. Parool, 5 jan 2020

Van Gulik, TM. De lever in de Renaissance volgens Andreas Vesalius. Lever 45-3, aug 2021

Clayton M, Philo R. Leonardo da Vinci, Anatomist. p82, 94/95. Royal Collection Trust, London, 2017

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

**B**ij patiënten met levercirrose kan zowel de farmacokinetiek (PK) als farmacodynamiek (PD) veranderd zijn. In Nederland zijn adviezen beschikbaar voor het veilig voorschrijven van geneesmiddelen bij patiënten met cirrose via [www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl). Recentelijk zijn adviezen toegevoegd voor het gebruik van metronidazol, atypische antipsychotica en direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's). In dit artikel worden de adviezen voor die laatste groep geneesmiddelen toegelicht.

Alle DOAC's worden door de lever geklaard en bij cirrose kan een verminderde afbraak mogelijk leiden tot een hoger risico op bloedingen. De mate waarin DOAC's worden afgebroken door de lever verschilt wel tussen de middelen. Naast veranderingen in de PK, kan ook de PD gewijzigd zijn bij

cirrose. Veel stollingsfactoren worden gesynthetiseerd in de lever, evenals enkele anti-hemostatische factoren waardoor een hernieuwde, fragiele balans ontstaat bij cirrose. Dit maakt patiënten kwetsbaar voor zowel trombose als bloedingen. In tabel 1 is een overzicht van de PK en PD van DOAC's te vinden.<sup>1-4</sup> Per middel zullen we kort de uitgevoerde studies bij patiënten met cirrose bespreken.

## PK/PD onderzoek

### Apixaban

Apixaban wordt voor ca. 25% gemetaboliseerd in de lever en vervolgens via de feces uitgescheiden en voor circa een kwart via de urine. Een studie toonde geen veranderingen in de blootstelling bij Child-Pugh (CTP) A en B-cirrose patiënten (beide n=8) ten opzichte van controles na een gift

van 5 mg.<sup>5</sup> De halfwaardetijd was wel enigszins verlengd bij CTP B (17,1 uur vs. 14,8 uur bij gezonde vrijwilligers). De anti-Xa spiegels en INR als farmacodynamische parameters waren vergelijkbaar tussen beide groepen. Een belangrijke kanttekening bij dit onderzoek is dat de CTP B patiënten relatief lage scores hadden (CTP B7 (n=6) en CTP B8 (n=2)) waardoor de resultaten mogelijk niet representatief zijn voor de hele groep. In een andere studie werd bij 12 patiënten een anti-Xa spiegel gemeten onder apixaban gebruik en hierbij was de mediane topspiegel bij CTP B/C patiënten bijna twee keer hoger dan bij CTP A patiënten, ook was de trombine generatie verminderd.<sup>6</sup>

### Dabigatran

Dabigatranetexilaat is een prodrug die door esterase wordt gehydrolyseerd in plasma en de lever tot het actieve dabigatran. Dabigatran wordt

|  | Apixaban <sup>1</sup>                       | Dabigatran <sup>2</sup>  | Edoxaban <sup>3</sup> | Rivaroxaban <sup>4</sup> |
|--|---|--|-----------------------|--------------------------|
| Biologische beschikbaarheid                              | 50%   | 5%   | 62%                   | 80-100%                  |
| Eiwitbinding   | 87%   | 34-35%   | 55%                   | 92-95%                   |
| Metabolisme  | 25% via met name CYP3A4/5                   | Prodrug, wordt via hydrolyse door esterases geactiveerd in plasma en lever | <10% via CYP3A4       | 66% via met name CYP3A4  |
| Biliaire klaring   | ca. 73% via gal/directe intestinale klaring | 20%  | 50%                   | 33%                      |
| Renale klaring   | 27%   | 80%  | 50%                   | 66%                      |
| Target   | Factor Xa                                   | Factor IIa (trombine)  | Factor Xa             | Factor Xa                |
| Dosisaanpassing nodig bij verminderde nierfunctie (eGFR) | <30 ml/min                                  | <50 ml/min   | <50 ml/min            | <50 ml/min               |

Tabel 1. Farmacokinetische en farmacodynamische parameters van direct orale anticoagulantia

in geringe mate door de lever geklaard en voornamelijk onveranderd renaal uitgescheiden. De PK/PD van dabigatran is onderzocht in één studie bij 12 patiënten met CTP B cirrose en 12 gezonde vrijwilligers na een eenmalige gift van 150 mg.<sup>7</sup> De blootstelling aan dabigatran bleek vergelijkbaar tussen beide groepen. De INR was bij de patiënten met cirrose al voor de gift verlengd, maar de andere farmacodynamische parameters onderzocht in deze studie (ECT, aPTT en TT), bleken na de gift vergelijkbaar met gezonde vrijwilligers.

### Edoxaban

Edoxaban wordt voor minder dan 10% door de lever gemetaboliseerd en voor circa 50% via gal en 50% via de urine uitgescheiden. In een studie bleek de blootstelling vergelijkbaar tussen CTP A en B patiënten en gezonde vrijwilligers, na een (lage) eenmalige dosis van 15 mg.<sup>8</sup> In een andere studie kregen patiënten met cirrose (n=15 CTP A, n=1 CTP B) dagelijks 60 mg gedurende zeven dagen.<sup>9</sup> Hierbij werden er geen veranderingen in de anti-Xa topspiegels tussen CTP A patiënten en gezonde vrijwilligers gevonden en leken de anticoagulerende effecten (d-dimer

concentraties) iets verminderd bij de patiënten met cirrose. Weer een andere retrospectieve studie vond juist een verdubbelde mediane topspiegel bij patiënten CTP B/C cirrose ten opzichte van CTP A cirrose met daarbij ook een verminderde trombine aanmaak.<sup>6</sup>

### Rivaroxaban

Rivaroxaban wordt voor ca. 65% gemetaboliseerd in de lever en voor circa 33% uitgescheiden via de feces en circa 67% via de urine. De blootstelling bleek na een gift van 10 mg vergelijkbaar tussen patiënten met CTP A cirrose en gezonde vrijwilligers (n=8 per groep), maar een factor 2,2 hoger te liggen bij patiënten met CTP B cirrose (n=8) ten opzichte van de controles.<sup>10</sup> Een significante verlenging in PT werd alleen in de patiënten met CTP B cirrose gezien. Rivaroxaban is om deze reden gecontra-indiceerd bij CTP B en C.

Naast deze PK/PD-studies zijn er ook meerdere, met name observationele, studies verschenen naar het optreden van bloedingen bij DOAC gebruik. Deze studies suggereren dat DOAC's bij milde of matige cirrose geen hoger risico op bloedingen geven in vergelijking met andere anticoagulatie of met

patiënten zonder cirrose.<sup>11</sup> Bij patiënten met gedecompenseerde cirrose lieten twee recente studies echter relatief hoge bloedingsaantallen zien.<sup>6,12</sup>

### Adviezen

Bij patiënten met CTP A lijkt de PK en PD van alle DOAC's nog niet afwijkend en kan de gebruikelijke dosering toegepast worden. Bij CTP C ontbreekt het aan onderzoek om een advies te formuleren waardoor het niet aangeraden wordt om deze middelen toe te passen. Rivaroxaban specifiek is gecontra-indiceerd bij CTP B en C. PK/PD-onderzoek naar de andere 3 DOAC's bij CTP B is nog erg beperkt en voor de toepassing is het belangrijk het individuele risico op bloeding en trombose goed af te wegen. Kijkend naar de PK is dabigatran het minst afhankelijk van de lever, en is er een relatief goed antidotum beschikbaar, daarom krijgt dit middel een relatieve voorkeur. Van de factor Xa remmers is edoxaban minder afhankelijk van leverklaring dan apixaban en beter onderzocht. Tot slot is het van belang om – naast de leverfunctie – ook de nierfunctie te monitoren aangezien een aangepaste dosering nodig is van DOAC's bij een verminderde nierfunctie (Tabel 1).

## Referenties

1. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Productinformatie Apixaban SmPC. Beschikbaar via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_nl.pdf). Geraadpleegd 29 juni 2022.
  2. Boehringer Ingelheim International GmbH. Productinformatie Dabigatran SmPC. Beschikbaar via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_nl.pdf). Geraadpleegd 29 juni 2022.
  3. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Productinformatie Edoxaban SmPC. Beschikbaar via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_nl.pdf). Geraadpleegd 29 juni 2022.
  4. Bayer AG. Productinformatie Rivaroxaban SmPC. Beschikbaar via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_nl.pdf). Geraadpleegd 29 juni 2022.
  5. Frost CE, Van Ly, Garonik SM. *Drugs in R&D* (2021) 21:375–384
  6. Semmler G, Pomej K, Bauer DJ, et al. *Liver International*. 2021;41(9):2159-70.
  7. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. *Clin Pharm Therap*. 2008;48(12):1411–1419.
  8. Mendell J, Johnson L, Chen S. *Clin Pharmacol*. 2015;55(12):1395-405
  9. Bos S, Schreuder T, Blokzijl H, et al. *Blood*. 2020;136(13):1561-4.
  10. Kubitzka D, Roth A, Becka M, et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(1):89-98
  11. Nisly SA, Mihm AE, Gillette C, et al. *J Thrombos Thrombol*. 2021;52(3):817-27.
  12. Mort JF, Davis JP, Mahoro G, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(7):1436-42.
- Namens de SIG Interne Geneeskunde NVZA, sectie hepatologie, Prof. dr. David Burger, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog Radboudumc



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  $\geq 4$ . Samenvattingen zijn maximaal 100 woorden.

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

Sven van IJendoorn

## **Modelling immune cytotoxicity for cholangiocarcinoma with tumour-derived organoids and effector T cells.**

J.Br J Cancer. 2022 Sep;127(4):649-660. doi: 10.1038/s41416-022-01839-x

Zhou G, Lieshout R, van Tienderen GS, de Ruiter V, van Royen ME, Boor PPC, Magré L, Desai J, Köten K, Kan YY, Ge Z, Campos Carrascosa L, Geuijen C, Sprengers D, van der Laan LJW, Versteegen MMA, Kwekkeboom

Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs) is being explored to improve cholangiocarcinoma (CCA) therapy. However, it remains difficult to predict which ICI will be effective for individual patients. Therefore, the aim of this study is to develop a co-culture method with patient-derived CCA organoids and immune cells, which could represent anti-cancer immunity in vitro. The co-culture system demonstrated an effective anti-tumour organoid immune response by a decrease in live organoid cells and an increase in apoptosis and CYFRA release. Interpatient heterogeneity was observed. The cytotoxic effects could be mediated by direct cell-cell contact and by release of soluble factors, although soluble factors only decreased viability in one organoid line.

## **Hydrogels derived from decellularized liver tissue support the growth and differentiation of cholangiocyte organoids.**

Biomaterials. 2022 May;284:121473. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121473

Willemsse J, van Tienderen G, van Hengel E, Schurink I, van der Ven D, Kan Y, de Ruiter P, Rosmark O, Westergren-Thorsson G, Schneeberger K, van der Eerden B, Roest H, Spee B, van der Laan L, de Jonge J, Versteegen M.

Human cholangiocyte organoids are typically cultured in mouse tumor-derived basement membrane extracts (BME), which is poorly defined, highly variable and limits the direct clinical applications of organoids in patients. Extracellular matrix (ECM)-derived hydrogels prepared from decellularized human or porcine livers are attractive alternative culture substrates. Here, the culture and expansion of human cholangiocyte organoids in liver ECM (LECM)-derived hydrogels is described. Human LECM extracts support the expansion of

ICO in a dynamic culture set up without the need for laborious static culture of organoids in hydrogel domes. Liver ECM hydrogels can successfully replace tumor-derived BME and can potentially unlock the full clinical potential of human cholangiocyte organoids.

## **End-of-treatment HBsAg, HBcrAg and HBV RNA predict the risk of off-treatment ALT flares in chronic hepatitis B patients**

Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2022 Jul 2;S1684-1182(22)00093-7. doi: 10.1016/j.jmii.2022.06.002.

Sylvia M. Brakenhoff, Robert J. de Knegt, Margo J.H. van Campenhout, Annemiek A. van der Eijk, Willem P Brouwer, Florian van Bömmel, André Boonstra, Bettina E. Hansen, Thomas Berg, Harry L.A. Janssen, Robert A. de Man, and Milan J. Sonneveld.

ALAT flares worden bij chronische hepatitis B patiënten frequent geobserveerd na het staken van antivirale therapie. Gezien het risico op leverdecompensatie, is risicostratificatie van belang. Onze studie, een gepoolde analyse van peg-interferon behandelde patiënten, demonstreerde dat patiënten met hogere serum HBsAg, hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) en/of HBV RNA op het einde van behandeling meer risico hadden op een ALAT flare (ALAT  $\geq 5 \times \text{U/LN}$ ), maar een lagere kans op een duurzame response (HBV DNA  $< 2,000 \text{ IU/mL}$ ). ALAT flares waren tevens niet geassocieerd met een duurzame response. Deze bevindingen kunnen worden gebruikt bij de besluitvorming om antivirale therapie te staken.

## **Human branching cholangiocyte organoids recapitulate functional bile duct formation.**

Cell Stem Cell. 2022 May 5;29(5):776-794.e13. doi: 10.1016/j.stem.2022.04.011

Roos FJM, van Tienderen GS, Wu H, Bordeu I, Vinke D, Albarinos LM, Monfils K, Niesten S, Smits R, Willemsse J, Rosmark O, Westergren-Thorsson G, Kunz DJ, de Wit M, French PJ, Vallier L, IJzermans JNM, Bartfai R, Marks H, Simons BD, van Royen ME, Versteegen MMA, van der Laan LJW.



Human cholangiocyte organoids show great promise for regenerative therapies and in vitro modeling of bile duct development and diseases. However, the cystic organoids lack the branching morphology of intrahepatic bile ducts (IHBDs). Here, we report establishing human branching cholangiocyte organoid (BRCO) cultures. BRCOs self-organize into complex tubular structures resembling the IHBD architecture. Single-cell transcriptomics and functional analysis showed high similarity to primary cholangiocytes, and importantly, the branching growth mimics aspects of tubular development and is dependent on JAG1/NOTCH2 signaling. In conclusion, BRCOs recapitulate a complex process of branching morphogenesis in vitro. This provides an improved model to study tubular formation, bile duct functionality, and associated biliary diseases.

**Design by Nature: Emerging Applications of Native Liver Extracellular Matrix for Cholangiocyte Organoid-Based Regenerative Medicine.**

Bioengineering (Basel). 2022 Mar 7;9(3):110. doi: 10.3390/bioengineering9030110.

Willemse J, van der Laan LJW, de Jonge J, Verstege MMA

Organoid technology holds great promise for regenerative medicine. Large-scale expansion of cholangiocytes is essential for regenerative medicine applications. Human cholangiocyte organoids have a high and stable proliferation capacity, making them an attractive source of cholangiocytes. The use of standard mouse-derived hydrogel is limiting clinical applications of the organoids. Hydrogels prepared from decellularized and solubilized native livers are an attractive alternative for BME. These hydrogels can be used for the culture and expansion of cholangiocyte organoids in a clinically relevant manner. Moreover, the liver-derived hydrogels retain tissue-specific aspects of the extracellular microenvironment. They are composed of a complex mixture of bioactive and biodegradable extracellular matrix (ECM) components and can support the growth of various hepatobiliary cells. In this review, we provide an overview of the clinical potential of native liver ECM-based hydrogels for applications with human cholangiocyte organoids. We discuss the current limitations of BME for the clinical applications of organoids and how native ECM hydrogels can potentially overcome these problems in an effort to unlock the full regenerative clinical potential of the organoids.

**Liver Ischemia and Reperfusion Induce Periportal Expression of Necroptosis Executor pMLKL Which Is Associated With Early Allograft Dysfunction After Transplantation.**

Front Immunol. 2022 May 17;13:890353. doi: 10.3389/fimmu.2022.890353. eCollection 2022. PMID: 35655777.

Shi S, Bonaccorsi-Riani E, Schurink I, van den Bosch T,

Doukas M, Lila KA, Roest HP, Xhema D, Gianello P, de Jonge J, Verstege MMA, van der Laan LJW.

Early allograft dysfunction (EAD) following liver transplantation remains a major threat to the survival of liver grafts and recipients. In animal models, it is shown that hepatic ischemia-reperfusion injury (IRI) triggers phosphorylation of Mixed Lineage Kinase domain-like protein (pMLKL) inducing necroptotic cell death. However, the clinical implication of pMLKL-mediated cell death in human hepatic IRI remains largely unexplored. In this study, we aimed to investigate the expression of pMLKL in human liver grafts and its association with EAD after liver transplantation.

**Kinome profiling of cholangiocarcinoma organoids reveals potential druggable targets that hold promise for treatment stratification.**

Mol Med. 2022 Jun 28;28(1):74. doi: 10.1186/s10020-022-00498-1. PMID: 35764936

Lieshout R, Faria AVS, Peppelenbosch MP, van der Laan LJW, Verstege MMA, Fuhler GM.

Cholangiocarcinoma is a rare but lethal cancer of the biliary tract. Its first-line treatment is currently restricted to chemotherapy, which provides limited clinical benefit. Kinase inhibitors targeting oncogenic intracellular signaling have changed the treatment paradigm of cancer over the last decades. However, they are yet to be widely applied in cholangiocarcinoma therapy. Cholangiocarcinoma has marked molecular heterogeneity, which complicates the discovery of new treatments and requires patient stratification. Therefore, we investigated whether a commercial kinome profiling platform could predict druggable targets in cholangiocarcinoma.

**The current status of stem cell-based therapies during ex vivo graft perfusion: An integrated review of four organs.**

Am J Transplant. 2022 Jul 27. doi: 10.1111/ajt.17161

Luijmes SH, Verstege MMA, Hoogduijn MJ, Seghers L, Minnee RC, Mahtab EAF, Taverne YJH, Reinders MEJ, van der Laan LJW, de Jonge J.

The use of extended criteria donor grafts is a promising strategy to increase the number of organ transplantations and reduce waitlist mortality. However, these organs are often compromised and/or damaged, are more susceptible to preservation injury, and are at risk for developing post-transplant complications. Ex vivo organ perfusion is a novel technology to preserve donor organs while providing oxygen and nutrients at distinct perfusion temperatures. This preservation method allows to resuscitate grafts and optimize function with therapeutic interventions prior to solid organ transplantation. Stem cell-based therapies are increasingly explored for their ability to promote regeneration and reduce

the inflammatory response associated with in vivo reperfusion. The aim of this review is to describe the current state of stem cell-based therapies during ex vivo organ perfusion for the kidney, liver, lung, and heart. We discuss different strategies, including type of cells, route of administration, mechanisms of action, efficacy, and safety.

---

### **ATP8B1 Deficiency Results in Elevated Mitochondrial Phosphatidylethanolamine Levels and Increased Mitochondrial Oxidative Phosphorylation in Human Hepatoma Cells**

Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(20), 12344; <https://doi.org/10.3390/ijms232012344>

*Valentina E. Gómez-Mellado, Jung-Chin Chang, Kam S. Ho-Mok, Carmen Bernardino Morcillo, Remco H. J. Kersten, Ronald P. J. Oude Elferink, Arthur J. Verhoeven, Coen C. Paulusma*

PFIC1 patients, which have mutations in the ATP8B1 gene, present with severe liver disease but also with dyslipidemia, including low plasma cholesterol, of yet unknown etiology. We show that knockdown of ATP8B1 in HepG2 cells leads to strongly increased mitochondrial respiration (oxidative phosphorylation (OXPHOS)). Mechanistically we show that the increased OXPHOS coincides with elevated mitochondrial phosphatidylethanolamine levels, which is a known trigger for stimulation of OXPHOS. The elevated OXPHOS in ATP8B1 knockdown cells coincides with elevated LDL-receptor levels, which provides a possible explanation for the reduced plasma cholesterol levels in PFIC1 disease.

---

### **The phospholipid flippase ATP8B1 is required for lysosomal fusion in macrophages**

Cell Biochem Funct. 2022 Sep 28. doi: 10.1002/cbf.3752. Online ahead of print. PMID: 36169099

*Valentina E. Gómez-Mellado, Kam S. Ho-Mok, Vincenet A. van der Mark, Nicole N. van der Wel N, Anita E. Grootemaat, Arthur J. Verhoeven, Ronald P. J. Oude Elferink, Coen C. Paulusma*

ATP8B1 deficiency in men causes the severe hereditary cholestatic liver disorder PFIC1, but also many extrahepatic problems, including mild pulmonary and intestinal inflammation, phenotypes of which the etiology is incompletely understood. Using ATP8B1 knockdown and CRISPR knockout THP1 macrophages we show an important function for ATP8B1 in the fusion of (auto)phagosomes with lysosomes, a crucial terminal event in the degradation of pathogens. Defects herein may contribute to multiple extrahepatic phenotypes observed in PFIC1 patients.

### **Liver transplant-free survival according to alkaline phosphatase and GLOBE score in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid**

Aliment Pharmacol Ther. 2022 Nov;56(9):1408-1418. doi: 10.1111/apt.17226. Epub 2022 Sep 22.

*Rozanne C de Veer, Maren H Harms, Christophe Corpechot, Douglas Thorburn, Pietro Invernizzi, Harry L A Janssen, Pier M Battezzati, Frederik Nevens, Keith D Lindor, Annarosa Floreani, Cyriel Y Ponsioen, Marlyn J Mayo, Albert Parés, Andrew L Mason, Kris V Kowdley, Palak J Trivedi, Gideon M Hirschfeld, Tony Bruns, George N Dalekos, Nikolaos K Gatselis, Xavier Verhelst, Willem J Lammers, Bettina E Hansen, Henk R van Buuren, Adriaan J van der Meer, Global PBC Study Group*

After one year of ursodeoxycholic acid, patients with primary biliary cholangitis (PBC) may have a normal GLOBE score despite high alkaline phosphatase (ALP) levels. We assessed the association between ALP and liver transplantation (LT)-free survival according to the GLOBE score (a model to predict the prognosis of PBC patients). We showed that the 10-year LT-free survival among patients <50 years with an ALP>2.0 xULN was 94.0% (95%CI 90.1-97.9) which was significantly lower (p=0.040) to that of the age- and sex-matched population. Despite their generally favorable prognosis, an elevated ALP level may still indicate a need for add-on therapy.

---

### **Mechanisms of pruritus in cholestasis: understanding and treating the itch**

Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2022 Oct 28. doi: 10.1038/s41575-022-00687-7. Online ahead of print.

*Ulrich Beuers, Frank Wolters, Ronald P J Oude Elferink*

Pruritus in cholestatic liver diseases can dramatically impair the quality of life of those affected. We provide an update on latest insights into the molecular pathogenesis of and novel therapeutic approaches for cholestasis-associated itch. Endogenous and exogenous small-molecule pruritogen candidates bind to their receptors on unmyelinated itch C-fibres in the skin. Candidate pruritogens in cholestasis include certain lysophospholipids and sulfated progesterone metabolites, among others, whereas total bile acid or bilirubin conjugates seem unlikely to have a dominant role. Evidence-based treatment options for pruritus in fibrosing cholangiopathies (e.g., PBC, PSC) are the PPAR agonist bezafibrate and the PXR agonist rifampicin. In pruritus of intrahepatic cholestasis of pregnancy, ursodeoxycholic acid and (third trimester) rifampicin are recommended. Other options are discussed.

---

### **Systemic ASBT inactivation protects against liver damage in obstructive cholestasis in mice**

Journal of Hepatology Reports 2022; 4 (11),DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100573.

Roni F Kunst, Dirk R de Waart, Frank Wolters, Suzanne Duijst, Esther W Vogels, Isabelle Bolt, Joanne Verheij, Ulrich Beuers, Ronald P J Oude Elferink, Stan F J van de Graaf

Non-absorbable intestinal apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT, or IBAT) inhibitors have recently been approved for pediatric cholestatic liver disorders and have been shown to reduce pruritus as well as markers for liver injury. Unfortunately, the use of these inhibitors is also associated with gastrointestinal-related side effects (most likely due to the high colonic bile salt load) and is not always effective in severe cases of cholestasis. In this study, we used full body ASBT knock out mice in a bile duct ligation model to specifically study the effect of systemic ASBT inactivation in cholestasis. We found that ASBT deficient mice have a lower total bile salt pool size compared to wild-type mice, and have largely increased urinary bile salt excretion compared to wild-type mice after bile duct ligation. This results in improved liver health, which has been shown by amongst others reduced liver necrotic areas, lower plasma alkaline phosphatase and lower plasma taurine-conjugated polyhydroxylated bile salts. This study suggests that novel ASBT-targeted therapeutic strategies against liver cholestatic diseases should include not only intestine-restricted compounds but also systemically acting compounds.

### Circulating cytokines reflects the etiology-specific immune environment in cirrhosis and HCC

Cancers 2022. Oct 7;14(19):4900. doi: 10.3390/cancers14194900.

Beudeker BJB, Groothuismink ZMA, van der Eijk AA, Debes JD, Boonstra A.

In recent years, many studies have evaluated the utility of biomarkers for screening patients at risk of developing HCC. However, experimental biomarkers studies suffer from limited reproducibility which is likely attributed to the complex heterogeneity of HCC and the diversity of etiological causes in the populations at risk of developing HCC. Here we studied the effect of cirrhosis etiology on circulating immune

biomarkers by assessing more than 100 cytokines in up to 400 patients.

We observed that each etiological cause of cirrhosis (HBV, HCV, NALD and NAFLD) exhibited a unique cytokine profile in blood. Also, strict stratification of early-stage HCC patients by underlying liver disease showed unique sets of differentially expressed cytokines in each cohort of early-stage HCC patients with different cirrhosis etiologies. Our findings, therefore, underscore the importance of stratification by etiological cause of liver cirrhosis in immune-based biomarker studies.

### Loss of hepatic SMLR1 causes hepatosteatosis and protects against atherosclerosis due to decreased hepatic VLDL secretion

Hepatology 02 September 2022 <https://doi.org/10.1002/hep.32709>

Willemien van Zwol, Antoine Rimbart, Justina C. Wolters, Marieke Smit, Vincent W. Bloks, Niels J. Kloosterhuis, Nicolette C. A. Huijkman, Mirjam H. Koster, Umesh Tharehalli, Simon M. de Neck, Colin Bournez, Marceline M Fuh, Jeroen Kuipers, Sujith Rajan, Alain de Bruin, Henry N. Ginsberg, Gerard J. P. van Westen, M. Mahmood Hussain, Ludger Scheja, Joerg Heeren, Philip Zimmerman, Bart van de Sluis, Jan Albert Kuivenhoven

The liver is key in lipid homeostasis via the distribution of lipids to other tissues through synthesis and secretion of lipoproteins into the circulation. The mechanism underlying the biogenesis of lipoproteins is poorly understood. Via contextual co-expression analysis, we identified a formerly unknown protein in this process; SMLR1. Hepatic loss of SMLR1 in mice reduces lipoprotein secretion by 45% and fully protects against diet-induced hyperlipidemia and atherosclerosis. On the other hand, reduced lipoprotein secretion caused hepatosteatosis. While this study uncovers SMLR1 as a novel lipid gene, it also shows that NAFLD/NASH can occur with undisturbed glucose homeostasis and atheroprotection.

**Verkorte SPC PLEINVUE®** Naam van het geneesmiddel Pleinvue poeder voor drank Naam en adres van de vergunninghouder Norgine B.V., Antonio Vivaldistrat 150, 1083 HP Amsterdam Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling De bestanddelen van Pleinvue bevinden zich in drie afzonderlijke sachets. De eerste dosis wordt in één sachet geleverd en de tweede dosis wordt geleverd in twee sachets, A en B. **Dosis 1 sachet** bevat de volgende werkzame stoffen: Macrogol 3350; 100 g, Waterrijv natriumsulfaat 9 g, Natriumchloride 2 g, Kaliumchloride 1 g. **Dosis 2 (Sachets A en B)** bevat de volgende werkzame stoffen: **Zakje A:** Macrogol 3350; 40 g, Natriumchloride; 3,2 g, Kaliumchloride 1,2 g. **Zakje B:** Natriumascorbaat 48,11 g, Ascorbinezuur 7,54 g. **Farmacologische groep** Osmotische laxemiddelen. **Farmacologische vorm** Poeder voor drank. Witte tot gele poeders. **Indicaties:** Pleinvue is geïndiceerd bij volwassenen voor darmreiniging voorafgaand aan elk onderzoek waarvoor een darm schoon moet zijn. **Contra-indicaties** Niet gebruiken bij patiënten die (een geschiedenis hebben of vermoedelijk lijden aan: overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de hulpstoffen; gastro-intestinale obstructie of perforatie; ileus; maagledingsstoornissen (bijv. gastroparese, retentie van de maaginhoud, enz.); fenylketonurie (vanwege aanwezigheid van aspartaam); glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) deficiënte (vanwege aanwezigheid van ascorbaat); toxisch megacolon. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Het viscositeitgehalte in Pleinvue na reconstitutie met water vervangt geen normale vochtinname. Een adequate vochtinname moet dus worden gehandhaafd. Evenals bij andere macrogol-bevattende producten, zijn allergische reacties waaronder uitslag, urticaria, pruritus, angio-oedeem en anafylaxie mogelijk. Men dient voorzichtig te zijn bij de toediening van Pleinvue aan broeze of verzakte patiënten. Bij het gebruik van Pleinvue dient men ook voorzichtig te zijn bij patiënten met: verstoerde braakreflex (silkstoorissen), met de mogelijkheid van regurgitatie of aspiratie, of met verminderd bewustzijnsniveau. Dergelijke patiënten dienen tijdens toediening nauwlettend te worden geobserveerd, met name wanneer het via nasogastrische weg wordt toegediend; ernstige nierinsufficiënte (creatinineklaring lager dan 30 ml/minuut/1,73 m<sup>2</sup>); hartfalen (NYHA klasse III of IV); patiënten met risico op aritmie, bijvoorbeeld patiënten die voor een cardiovasculaire ziekte worden behandeld of een cardiovasculaire ziekte hebben of een schildklierziekte of een verstoring van de elektrolytenbalans hebben; dehydratie; ernstige acute inflammatoire darmziekte. Bij verzakte broeze patiënten, patiënten met een slechte gezondheid, patiënten met klinisch significante nierinsufficiënte, aritmie en patiënten met risico op verstoring van het elektrolytenevenwicht, dient de arts een elektrolytenbepaling te overwegen vóór en na de Pleinvue inname als ook een nierfunctietest en een electrocardiogram (ECG). Elk vermoeden van dehydratie dient vóór gebruik van Pleinvue te worden geoordeeld. Er zijn zeldzame meldingen gerapporteerd van ernstige aritmieën waaronder atriumfibrillatie geassocieerd met het gebruik van osmotische laxativa voor darmvoorbereiding. Deze doen zich voornamelijk voor bij patiënten met onderliggende risico's op hartaandoeningen en op een verstoring van het elektrolytenevenwicht. Wanneer patiënten symptomen ontwikkelen die wijzen op aritmie of op veranderingen van het vochtgehalte/elektrolytenbalans tijdens of na behandeling met Pleinvue (bijv. oedeem, kortademigheid, toenemende vermoeidheid, hartfalen), dienen plasma-elektrolyten gecontroleerd te worden, een ECG gemaakt te worden en elke mogelijke afwijking naar behoren behandeld te worden. Indien patiënten een ernstig opgeblazen gevoel, opzetting van de buik of buikpijn ondervinden, dient de toediening vertraagd of tijdelijk onderbroken te worden tot de symptomen afnemen. Ischemische colitis: Na het in de handel brengen zijn gevallen van ischemische colitis, waaronder ernstige, gemeld bij patiënten die met macrogol werden behandeld voor darmvoorbereiding. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van macrogol bij patiënten met bekende risicofactoren voor ischemische colitis of in het geval van gelijktijdig gebruik van stimulerende laxemiddelen (zoals bisacodyl of natriumpicosulfaat). Patiënten met plotselinge buikpijn, rectale bloeding of andere symptomen van ischemische colitis moeten onmiddellijk worden beoordeeld. Bij mensen met slikproblemen, voor wie het nodig is een verdikkingsmiddel toe te voegen aan oplossingen om een correcte inname te bevorderen, moet rekening gehouden worden met mogelijke interacties, zie rubriek 4.5. Pleinvue bevat 458,5 mmol (10,5 g) natrium per behandelingskuur. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten op een gecontroleerd natriumdieet. Slechts een deel van het natrium wordt geabsorbeerd, zie rubriek 5.2. Pleinvue bevat 29,4 mmol (1,1 g) kalium per behandelingskuur. Hiermee dient rekening te worden gehouden met verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kaliumdieet. **Bijwerkingen** Diarree is een verwacht resultaat van darmvoorbereiding. Door de aard van de interventie, treden bij de meerderheid van de patiënten bijwerkingen op tijdens het proces van de darmvoorbereiding. Hoewel deze bijwerkingen kunnen variëren naargelang de bereiding, treden bij patiënten die darmvoorbereiding ondergaan vaak misselijkheid, braken, opgeblazen gevoel, buikpijn, anale initiële en slaapproblemen op. Dehydratie kan optreden ten gevolge van diarree en/of braken. **Maagdarmstelselaandoeningen** Vaak Braken, misselijkheid. Soms Opgezet buik, anorectaal ongemak, buikpijn, pijn in de bovenbuik, pijn in de onderbuik. **Immuunsysteemaandoeningen** Soms Overgevoeligheid voor het geneesmiddel. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen** Vaak Dehydratie. **Zenuwstelselaandoeningen** Soms Hoofdpijn, migraine, somnolentie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen** Soms Dorst, vermoeidheid, asthenie, koude rillingen, pijn, gevoeligheid. **Hartaandoeningen** Soms Palpitatie, sinus tachycardie. **Bloedsysteemstoornissen** Soms Tijdelijke verhoging van de bloedrukt, opvlieger. **Onderzoeken** Soms Tijdelijke verhoging van lever-enzymen, hypernatremie, hypercalcaëmie, hypofosfatemie, hypokaliëmie, verminderd bicarbonaat, stijging of daling van het aantal antistotische kanalen, hyperosmolaire toestand. **Afleverstatus** U.R. Registratienummer RVG 120195. **Datum van herziening van de tekst** 27 april 2022. [REF-07454].

**Referentie:**  
1. Bisschops R. et al., Endoscopy, 2019 Jan; 51(1): 60-72.  
2. Maida M. et al., World J Gastroenterol 2020; 26(16): 1950-1961.  
3. Lai E.J. et al., Gastrointest Endosc 2009; 69(3 Pt 2): 620-625.

**Verwijzing:**  
0 Harefield Cleansing Scale (HCS) scores vergeleken met MOVIPREP® in de per protocol analyse in split-dosering

Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine Pharma B.V., Antonio Vivaldistrat 150, 1083 HP Amsterdam. PLEINVUE, MOVIPREP, NORGINE en het zelf logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine bedrijvengroep. SCORE Communication - PLE1083 - NL-GE-PUL-210005





## Gut microbiome dysbiosis is associated with increased mortality after solid organ transplantation

Sci Transl Med. 2022 Aug 31;14(660):eabn7566. doi: 10.1126/scitranslmed.abn7566. PMID: 36044594

J. Casper Swarte†, Yanni Li†, Shixian Hu†, Johannes R. Björk†, Ranko Gacesa, Arnau Vich Vila, Lianne M. Douwes, Valerie Collij, Alexander Kurilshikov, Adrian Post, Marjolein A. Y. Klaassen, Michele F. Eisenga, António W. Gomes-Neto, Daan Kremer, Bernadien H. Jansen, Tim J. Knobbe, Stefan P. Berger, Jan-Stephan F. Sanders, M. Rebecca Heiner-Fokkema, Robert J. Porte, Frans J. C. Cuperus, Vincent E. de Meijer, Cisca Wijmenga, Eleonora A. M. Festen, Alexandra Zhernakova, Jingyuan Fu, Hermie J. M. Harmsen, Hans Blokzijl, Stephan J. L. Bakker‡, Rinse K. Weersma‡

Little is known about the role of the gut microbiome in solid organ transplantation. Using shotgun metagenomic sequencing data from 2553 fecal samples from 415 liver, 672 renal transplant recipients and 1183 general population controls we studied the pre- and post-transplantation gut microbiome. Dysbiosis, including lower microbial diversity and increased prevalence of antibiotic resistance genes and virulence factors was observed up to 20 years after transplantation. The extent of the dysbiosis was found to be associated with increased mortality after transplantation. This study represents a step toward potential microbiome-targeted interventions that might influence the outcomes of solid organ transplantation.

## Ontvangen Grants

### KWF Unique High Risk project, € 198.000,-

Toegekend aan: Dr. Monique Versteegen (Erasmus MC), Gijsje Koenderink (TUD) en Yvonne Vercoulen (UMCU)  
Titel: COCOON study: Assessing the COmplex landscape of the Cholangiocarcinoma microenvironment

Galwegcarcinoom is een complexe tumor en bevat naast tumorcellen, stromale celtypen als fibroblasten, endotheelcellen en immuuncellen. Ook zorgen matrixeiwitten voor een zeer dichte en stijve omgeving van de tumor. Hoewel 3D celkweektechnieken (organoïden) zijn ontwikkeld waarmee de tumor wordt nagebootst, bevatten deze alleen tumorcellen en kunnen hiermee geen interacties met andere cellen of weefselcomponenten worden bestudeerd. Het is bekend dat deze tumor omgeving een grote rol speelt bij de ontwikkeling, de progressie en metastasering van tumoren, en een belangrijke factor is bij resistentie voor behandeling. Het is van groot belang om deze cellen in kaart te brengen en de interactie met elkaar en met de ECM eiwitten te bestuderen. Hiermee wordt het mogelijk nieuwe behandelingen te ontwikkelen die het afzetten en remodelleren van matrixeiwitten beïnvloeden. In dit project richten we ons op de fibroblasten

die betrokken zijn bij het vormen van een dichte massa van matrixeiwitten in de galwegtumor.

### Maurits en Anna de Kock Stichting, € 37.628,-

Toegekend aan: Dr. Monique Versteegen  
Titel: Drug screening and metabolomics in bile duct cancer organoids – the road towards personalised medicine

Financiering voor de aanschaf van apparatuur voor het 'hands-off' analyseren van galwegtumor organoïden en de gevoeligheid van de tumorcellen voor chemotherapie te analyseren. Hiertoe worden galwegtumor organoïden blootgesteld aan verschillende concentraties van een FDA-approved library van antikanker drugs (Set AOD X, NIH – National Cancer Institute, USA). Vervolgens wordt de levensvatbaarheid, de proliferatie en de uitgroei van eventuele ongevoelige tumorcellen bepaald.

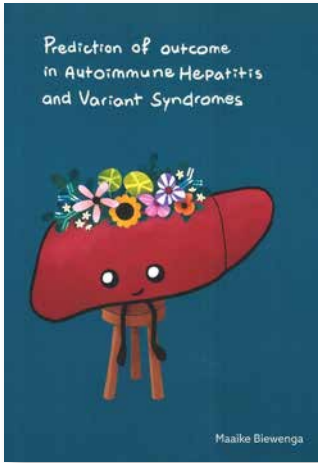
### Gastrostart Vervolgsubsidie NVGE € 80.000,-

Toegekend aan: Dr. Monique Versteegen en Prof. dr. Luc van der Laan  
Titel: Improving tumor-on-chip models of bile duct cancer to study the complex role of the extracellular microenvironment in disease progression and therapy resistance.

Cholangiocarcinoma (CCA) consists of dense and unorganized tumors. The composition and cellular micro-environment of a tumor, although poorly understood, is known to be key in cancer development and tumor progression and is becoming a main target in cancer therapy. 3D tumor organoids recapitulate, in part, the tumor's complexity and give insight into cellular processes and patient-specific mutations to study dimensionality, sensitivity to drugs, and hypoxic conditions, but fail to include cell-matrix interactions. To increase clinical relevance and assess the interaction of tumor cells with stromal cell types and ECM, these models need to be more realistic. The aim of this project is to apply a new 3D tumor-on-chip model to study CCA progression and assess novel therapies, directed at the desmoplastic tumor environment. With the use of the already established bile-duct-on-chip, in which healthy liver and tumor ECM was used to form a tube-like structure; a bile duct model, we will create a more realistic in vitro tumor model to study the interaction between cellular and environmental components, and to assess novel drug targets. Patient-derived and fully characterized CCA organoids (CCAO), will be grown in this healthy liver ECM environment. Imaging and multi-omic analysis will be done to study the interplay of tumor cells in tumor ECM remodeling and deposition.

## SAMENVATTING PROEFSCHRIFT M. BIEWENGA

*'Prediction of outcome in Autoimmune Hepatitis and Variant Syndromes'*



**Promotiedatum:** 17 mei 2022  
Academiegebouw Universiteit Leiden

**Promotor:**  
Prof. dr. B. van Hoek

**Copromotor:**  
Dr. L.A. Trouw

De prognose van patiënten met autoimmuun hepatitis die behandeld worden met immuunsuppressie is over het algemeen goed. Echter de

kennis rondom risicofactoren geassocieerd met lange termijns overleving is beperkt. Betere kennis van risicofactoren kan op de lange termijn leiden tot behandeling op maat. Zo kan ziekteprogressie voorkomen worden bij patiënten die nu onderbehandeld worden en bijwerkingen voorkomen worden voor patiënten die nu overbehandeld worden. Bij diagnose blijken de leeftijd, etniciteit, aanwezigheid van cirrose en de hoogte van het ALAT de belangrijkste voorspellers te zijn voor lange termijns overleving. Tijdens behandeling blijkt therapieresponse, gedefinieerd als de hoogte van het ALAT, een belangrijke toegevoegde voorspeller te zijn. De hoogte van het IgG na 1 jaar was niet gerelateerd met overleving. Voor patiënten die presenteren met acuut of acuut op chronisch leverfalen, is de verbetering van leverfunctie in de eerste 2 weken van de behandeling de belangrijkste voorspeller. In patiënten met variantsyndromen blijkt dat meer patiënten met een combinatie van ur-

sodeoxycholzuur en immuunsuppressie behandeld worden dan de huidige richtlijnen noodzakelijk achten. De uitkomsten zijn echter vergelijkbaar.

Naast kennis over risicofactoren, zijn nieuwe behandelopties hard nodig voor patiënten met bijwerkingen of onvoldoende response op de huidige behandeling. Tot onze verbazing bleek complement vrijwel geen rol te spelen in de pathofysiologie van deze autoimmuun ziekte, suggererend dat remming van complement geen nieuwe behandeloptie zou zijn. De B-cel cytokines BAFF en IL-21 waren verhoogd in subgroepen van autoimmuun hepatitis patiënten met verschillende presentatie en therapieresponse. Inmiddels loopt een clinical trial naar BAFF inhibitie in AIH patiënten, mogelijk is dit een goede optie voor patiënten met verhoogd BAFF. Lage dosering van IL-2, een antagonist van IL-21, zou in de patiënten met een verhoogd IL-21 een toekomstige optie kunnen zijn.

## SAMENVATTING PROEFSCHRIFT R. LI

*'Humanizing bile acid metabolism in mice. Impact on (patho)physiology and responses to dietary and Pharmacological interventions'*

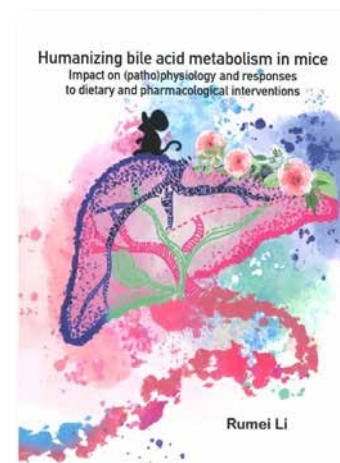
**Promotiedatum:** 5 juli 2022  
Universitair Medisch Centrum Groningen

**Promotores:**  
Prof. dr. F. Kuipers, Dr. J.F. de Boer

**Copromotor:**  
Dr. E.T.T.L. Tjwa

Bile acids (BAs) play important roles in lipid, glucose and energy homeostasis and BA signaling pathways may serve as therapeutic targets for human diseases, such as non-alcoholic fatty liver disease. However, translation of

promising mechanistic pre-clinical data is hampered by marked species differences in BA metabolism. Rodent-specific muricholic acids (MCAs) exert entirely different actions on BA receptors compared to the BA species present in humans. To allow evaluation of the interconnections between BAs and human diseases, we aimed to generate mice with a human-like BA composition by knocking out the Cyp2c70 gene, which is responsible for MCA production in mice. Next, we characterized



these mice with respect to BA metabolism and intestinal lipid absorption and delineated the (patho)physiological

consequences of the hydrophobic BA composition in these mice, with a major focus on the liver. Cyp2c70-deficiency in mice did indeed prevent the production of MCAs. The hydrophobicity of the BA pool in Cyp2c70-deficient mice was comparable to the human BA pool. Cyp2c70-deficient mice were protected from hepatic steatosis when fed a western type diet, which could be attributed to a reduction of intestinal fat absorption. Our data point to a crucial role of 12 $\alpha$ -hydroxylated BAs in fat

absorption. The hydrophobic BA pool impacted the pathophysiology of the liver in Cyp2c70-deficient mice as cholangiopathic features were observed. Subsequently, the effects of selected pharmacological interventions that may hold potential for the treatment of cholangiopathies were explored in Cyp2c70-deficiency mice. Ursodeoxycholic acid (UDCA) and obeticholic acid (OCA) are the FDA-approved first- and second-line treatment options for patients with primary biliary cholan-

gitis, while fisetin is a natural senolytic that has been shown beneficial effects in a mouse model with cholangiopathy. Our data showed that UDCA treatment could restore the cholangiopathy, while OCA and fisetin treatment had limited effects on fibrosis in Cyp2c70-deficient mice. The human-like BA profile and the presence of cholangiopathy make Cyp2c70-deficient mice a useful model to investigate potential therapeutic approaches for cholangiopathies.

## SAMENVATTING PROEFSCHRIFT K.M.C. VAN MIERLO

*'Postoperative liver (dys)function: determinants and interventions'*

**Promotiedatum:** 8 juli 2022

Universiteit Maastricht

**Promotores:**

Prof. dr. S.W.M. Olde Damink

Prof. dr. C.H.C. Dejong †

**Copromotor:**

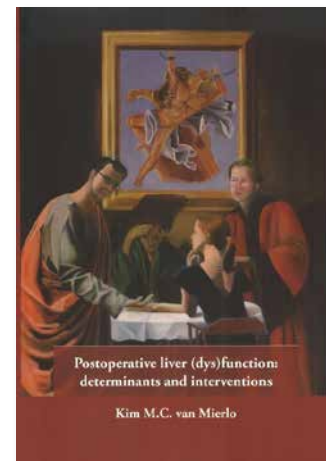
Dr. F.G. Schaap

In dit proefschrift werden de determinanten van en interventies voor postresectioneel leverfalen (PLF) na leverresectie voor leverkanker onderzocht. PLF is een gevreesde complicatie na partiële hepatectomie voor primaire leverkanker of levermetastasen na colorectale kanker. Het bestaat uit een verstoorde secretoire, detoxificerende en synthetische functie van de lever. Meerdere definities van PLF worden gebruikt in onderzoeken naar uitkomsten van leverresecties. In dit proefschrift hebben we de huidige definities en surrogate eindpunten van PLF beoordeeld. Ondanks het brede gebruik van eindpunten in studies in leverchirurgie,

liet analyse van meerdere surrogate eindpunten zien dat er weinig bewijs is voor hun validiteit als surrogaten van klinische eindpunten.

De etiologie van PLF ligt onder meer in een disbalans van de resterende kwantiteit en kwaliteit van het leverweefsel en een verstoorde homeostase van galzouten. We onderzochten daarom de rol van de verminderde leverkwaliteit als gevolg van chemotherapie-geïnduceerde leverschade op de prevalentie van PLF en overige complicaties na leverchirurgie. We toonden aan dat chemotherapie-geïnduceerde leverschade, met name het sinusoidale obstructie syndroom, leidde tot een toegenomen kans op complicaties na leverchirurgie.

Tenslotte werd de rol van galzouten in leverfalen en leverregeneratie na leverchirurgie onderzocht. We creëerden een muismodel om PLF te bestuderen,



en onderzochten de rol van galzouten en nucleair Farnesoid X Receptor-agonisme bij (de preventie van) PLF en versnelling van postresectionele leverregeneratie. Meerdere experimenten toonden dat galzouten een bepalende rol spelen in leverfalen, en dat de balans van galzouten tijdens leverregeneratie al optimaal verloopt na partiële hepatectomie in muizen.

## 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.