

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

LEVER



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 49 NR.3

DECEMBER 2025



In de schijnwerpers: **Henk-Marijn de Jonge**

NVH activiteiten **3** Perspectief van de patiënt **4** Congres **5** Ingezonden stuk **8**
De dialoog **10** Aios in het buitenland **11** Lever in Historisch Perspectief **14**
In de schijnwerpers **16** Promovendus **19** Casus **20** Lever in de prijzen **23**

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

● 6 FEBRUARI 2026

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

● 12 – 13 FEBRUARI 2026

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

● 18 – 19 MAART 2026

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

VAN DE REDACTIE

Terwijl het jaar langzaam tot stilstand komt en de ietwat bombastische lichtjes van de feestdagen onze huizen vullen, leggen we graag even de pen neer om terug te kijken op het afgelopen jaar binnen de hepatologie. Veel onderzoek uit ons land, vernieuwde richtlijnen en inspirerende patiëntverhalen laten zien hoe snel ons vakgebied zich blijft ontwikkelen.

De feestdagen nodigen uit tot reflectie, maar ook tot verbondenheid. Juist in deze periode realiseren we ons hoe belangrijk het is om zorg, wetenschap en samenleving met elkaar te verbinden. In dit nummer weer de gebruikelijke items, waarbij we ook alle betrokkenen van de hepatologie proberen te verbinden. Van patiënt tot promovendus, van academicus tot perifere hepatoloog. We hopen dat u de verhalen kunt waarderen tijdens het laatste deel van de

decembermaand vol gezelligheid én overvloed.

Daarnaast wil ik iedereen bedanken die dit jaar heeft bijgedragen aan ons tijdschrift: onderzoekers, zorgprofessionals, patiënten, en natuurlijk u als lezer. Samen vormen we een gemeenschap die kennis deelt, kritisch blijft en met vastberadenheid werkt aan een gezondere toekomst voor iedereen met een leverziekte.

Namens de hele redactie wens ik u warme, ontspannen feestdagen en een nieuw jaar vol gezondheid, inspiratie en hoop. En onthoud: geniet met mate!

Met vriendelijke groet,

Raoel Maan, Hoofdredacteur LEVER

COLOFON

Nieuwsbrief van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

Versijnt drie maal per jaar.

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

Redactie:

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

Drs. E. Werner
R. Koeleman, secretariaat

Redactie adres:

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

Bestuur:

Prof. dr. I.P.J. Alwayn
Dr. M. Borkent, aios

Dr. S. Buschow
Prof. dr. M.J. Coenraad, voorzitter
Prof. dr. J.W. Jonker, secretaris
Dr. C. van der Leij
Dr. S. van Meer
Dr. M.J. Sonneveld
Dr. R.B. Takkenberg, penningmeester
Drs. L.M. van Velsen, aios
Dr. E.S. de Vries

Lidmaatschap:

Aanmelden via
ledenadministratie@nvh.nl

Omslagfoto: Henk-Marijn de Jonge, foto gemaakt door Xander Remkes

Overname van gegevens uit deze nieuwsbrief is toegestaan met bronvermelding.

Correspondentie kan worden gestuurd naar het redactieadres. De redactie behoudt zich het recht voor om te bewerken.

Vormgeving: DamenGrafia, Haarlem. ISSN nr.: 1574-7867.

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



VAN DE VOORZITTER

Met het einde van 2025 in zicht, kijk ik terug op een jaar vol mooie activiteiten en ontwikkelingen binnen onze vereniging. Dit is mogelijk geweest dankzij de inzet van actieve leden van de vereniging, NVH werkgroepen, organisatiecommissies van congressen en symposia, de redactie van ons verenigingsblad en de uitstekende ondersteuning van de medewerkers van MDL-Nederland. We willen Diederick van Doorn van harte bedanken voor zijn bijdrage aan het bestuur als promovendus-lid in de afgelopen jaren. Zijn opvolger Lisa van Velzen heet ik van harte welkom in het bestuur! Daarnaast zijn we op zoek naar een nieuw AIOS-lid in het bestuur, aangezien Marti Borkent binnenkort haar opleiding tot MDL-arts afrondt. Marti blijft gelukkig nog wel actief binnen de NVH op het gebied van communicatie, maar daarover straks meer.

We zijn trots op de recente erkenningen binnen het Hepatologie veld. Zo ontving Stan van de Graaf de NVH Distinguished Hepatology Award in september 2025 - een welverdiende waardering voor zijn grote bijdrage aan het experimenteel hepatologische onderzoek in Nederland. Daarnaast feliciteren wij oud-NVH-voorzitter Ulrich Beuers, die dit jaar werd onderscheiden met de EASL Recognition Award.

Ook op het gebied van communicatie zetten we mooie stappen. Naast de nieuwe rubrieken die zijn geïntroduceerd in ons verenigingsblad, is dit jaar ook ons nieuwe NVH LinkedIn-pagina gelanceerd. We hopen hiermee op een breder bereik en nog meer zichtbaarheid voor onze activiteiten en wetenschappelijke output. Komend jaar zullen we daarnaast starten met een terugkerende verenigingspodcast, waarin actuele thema's, onderzoek en interviews zullen worden belicht. Houd de LinkedIn pagina in de gaten!

Voor het komende jaar zijn de voorbereidingen voor verschillende NVH activiteiten alweer in volle gang; in februari de Dutch Liver Retreat, die weer een interactieve en inspirerende bijeenkomst belooft te worden, gevolgd in maart door de Digestive Disease Days, waar opnieuw de Young Hepatologist Award zal worden uitgereikt. Ik wens u een mooi en gezond 2026 toe en heel veel leesplezier met deze nieuwe editie van de Lever!

Minneke Coenraad

nvh activiteiten

Dutch Liver Retreat (DLR) 2026

Dear experimental hepatology scientists,

On 12-13 February 2026 the next Dutch Liver Retreat will take place in De Werelt in Lunteren. Abstract submitters have already been informed about their submission.

We are pleased to let you know that we have been able to reduce the registration fees for PhD students. With this we hope to keep the meeting accessible for our young scientists.

You can find an overview of all registration fees on the website.

The organizing committee is actively working on the program, and some exciting parts have already been confirmed.

- Keynote speaker: Charlotte Scott (VIB & Ghent University, Belgium): "Understanding the functional heterogeneity of hepatic myeloid cells in health and disease"
- The Hot topic this edition will be on prime/base editing by Remco van Dijk (LUMC, Leiden) & Sabine Fuchs (UMC Utrecht)

A social program is planned on Thursday.
Information: www.hepatologie.org

We hope to see many of you!

Organization committee of the DLR 2026

*Hans Jonker, Alexandra Aaldijk, Monique Appelman
Sem Aronson, Sonja Buschow, Jung-Chin Chang*



Ervaringsverhaal: 'Gaaf wel weer over', zei de arts met een rood hoofd....

door Jantien (39 jaar en diagnose AIH)

Ik had die nacht bijna niet geslapen door het heftige gesprek dat Kees en ik de avond ervoor hadden. 'Denk je dat we nog eens een keer seks zullen hebben?' Ik heb al tijden geen zin in seks. Mijn libido is zoek; niet te vinden. Iedereen heeft toch wel eens een tijdje geen zin in seks? Maar bij mij is het inmiddels fors langer dan 'een tijdje'. Ik heb alle mogelijke oorzaken de revue laten passeren, maar ik kwam niet verder dan 'zou misschien kunnen'. Toen herinnerde ik me gelezen te hebben dat het ook bij mijn AIH kon horen. Ik besloot de NLV te bellen, daar vinden ze niks gek.

Ik vertelde over mijn libidoverlies en de impact op mijn relatie. En vraag of het met AIH te maken kan hebben? 'Oh zeker wel!' klonk het opgewekt, 'is dit nooit met je besproken? Niet dat het ervan overgaat, maar dit weten is wel belangrijk.'

Nu heb ik een ontzettend aardige arts, maar veel verder dan een beleefd 'hoe gaat het met je', uitslagen van onderzoeken en de medicijnen komen we zelden. Ik had zo graag willen horen dat AIH ook gepaard kan gaan met libidoverlies en dus impact kan hebben op je relatie. Ik was eigenlijk ook kwaad dat me dit nooit was verteld. De eerstvolgende controle zei ik: 'ik wil iets bespreken.' Ik vertelde over het libidoverlies, geen

zin in seks én de impact op mijn relatie. Ik zag het gezicht van mijn arts eerst wit worden en toen rood. Uh, tja, vervelend. Ja, het kan zeker bij je AIH horen. Maar geen zorgen hoor, dat gaat vanzelf wel weer over!

Nee dokter, dat gaat niet zomaar vanzelf over! Ik weet dat jullie daar geen pillen voor hebben of een behandelplan. Maar waarom is dit nooit besproken? Het hoort dus wél bij die ziekte waar jullie veel over weten en waar ik -en daarmee ook mijn partner- veel klachten van heb. Als je dit een lastig onderwerp vindt, hoef je alleen maar te zeggen dat dit kan gebeuren. Maar doe het niet af met 'gaaf wel over!'

De afloop? Tussen Kees en mij zit het gelukkig weer goed. We dealen met de situatie en hebben, met behulp van adviezen van een seksuoloog, onze weg gevonden. Ik denk nog vaak aan de woorden: 'dit weten is wel belangrijk!'



De eerste keer

De zachte G en de harde waarheid

Iedereen riep over hem, die vriendelijke man uit het zuiden. Zijn Brabantse accent voelde direct als thuiskomen. Deze man komt uit de omgeving waar ik ben opgegroeid. Daar waar aan het einde van de donkere winter rood-wit-gele lichtpuntjes schijnen. Tijdens mijn rustige avonddienst pakte ik een stoel en ging aan zijn bed zitten. Ik was een achter-nichtje van een vriendin van zijn dochter. Via via dus, maar voor Brabanders is dat dichtbij genoeg. Zeker in een nieuwe omgeving als het prestigieuze Erasmus MC, waar de hotel-kamer ervaring, natte T en directheid een surrealistisch contrast vormen met het thuisfront. 'Wat fijn een bekende, waar is je zachte G?' Die zachte G kwam binnen enkele minuten terug. Een uur lang vertelde hij mooie verhalen over vroeger, zijn kinderen, werk, hoe darmziekten in die tijd werden vastgesteld. Na deze koetjes en kalfjes, kwam de onvermijdelijke vraag: 'De uitslag van het biopt is niet goed, hè doc?'. Die

vraag, zo simpel en zo zwaar. Ik was erop voorbereid, mijn roodgloeiende telefoon negeerde ik al dagen vanwege mijn geheimhoudingsplicht. Als er een complicatie zou optreden en het onvermijdelijke nieuws vanavond nog besproken moest worden, zou mijn achterwacht de slechtnieuwsverteller zijn. Gelukkig verliep de avond rustig. Het slechte nieuws kwam de volgende dag, en mijn volgende avonddienst was zijn kamer leeg. En ik fietste die nacht alleen, in een te stille stad, en had wel degelijk last van heimwee gehad. De laatste keer dat mijn telefoon oplichtte, was het bericht van zijn rustig inslapen in het bijzijn van zijn grote trots.

Jasmijn A. M. Sleutjes

AIOS MDL

Terugblik DLW

De Dutch Liver Week (DLW) 2025 vond dit jaar voor het eerst plaats in Utrecht. Op dag 1 stond de vernieuwde 1-daagse echocursus onder leiding van Bart Takkenberg en Marten Lantinga op het programma. Na een ochtend vol theorie, konden de deelnemers 's middags de geleerde kennis direct in de praktijk brengen door te oefenen op gezonde vrijwilligers. Dit was een mooie tussenstap om uiteindelijk ook echte pathologie te zien in een aantal patiënten dat bereidt was om hiervoor naar Utrecht te komen. Bijzonder om te zien!

De driedaagse cursus klinische hepatologie ging op woensdagochtend van start. Als vanouds een vol programma met sprekers vanuit heel Nederland en Vlaanderen, waarbij de meest voorkomende ziektebeelden en bijbehorende complicaties binnen de hepatologie aan bod zijn gekomen. Door de inbreng van casuïstiek, de actieve houding van een ieder en de leuke mix van deelnemers (AIOS, MDL-artsen en verpleegkundig specialisten) ontstonden er regelmatig levendige discussies. Kortom, het was een interactief geheel. Namens de organisatiecommissie: veel dank aan alle sprekers en deelnemers!

Save the date: De volgende DLW zal plaatsvinden op 23-26 juni 2026, opnieuw in Crown Plaza te Utrecht. Graag nodigen wij alle MDL-artsen, MDL-AIOS en VS hepatologie van harte uit!



Terugblik European Club for Liver Cell Biology

Auteur: Dicky Struik, onderzoeker, UMCG

Van 24 tot en met 26 september 2025 vond de negende editie van de European Club for Liver Cell Biology-conferentie (ECLCB-9) plaats. Deze tweejaarlijkse wetenschappelijke bijeenkomst, georganiseerd door vooraanstaande Europese onderzoekscentra, richt zich met name op fundamenteel leveronderzoek. Na eerdere edities in onder andere Pamplona (Spanje), Groningen, Treviso en Preganziol (Italië), Ascot (Verenigd Koninkrijk) en Bonn (Duitsland), keerde de ECLCB dit jaar terug naar Groningen. Het organisatiecomité bestond uit prof. dr. Ruchi Bansal (Universitair Medisch Centrum Groningen/Universitair ziekenhuis Münster), prof. dr. Klaas Poelstra, prof. dr. Peter Olinga, prof. dr. Han Moshage (Rijksuniver-

siteit Groningen) en prof. dr. Jonel Trebicka (Universitair ziekenhuis Münster). ECLCB-9 werd woensdagmiddag officieel geopend met een lunch in het Flonk Hotel aan het Paterswoldsemeer, waar de Groningse eierbal uiteraard niet ontbrak. De conferentie werd ingeleid door prof. dr. Ruchi Bansal, die met warme herinneringen terugkeek op de eerdere edities.

Tijdens de eerste wetenschappelijke sessie lag de nadruk vooral op de cellulaire mechanismen die betrokken zijn bij het ontstaan van fibrose. Het viel op dat veel onderzoekers inmiddels gebruikmaken van zeer geavanceerde en kostbare technieken, zoals spatial genomics en single-celltech- →

nologieën. Interessante toepassingen van deze methoden bij fibroseonderzoek werden gepresenteerd door onder andere Neil Henderson en Prakash Ramachandran (VK). De tweede sessie richtte zich voornamelijk op de moleculaire aspecten van steatose, inflammatie en fibrose. Daarnaast was er tijdens de keynote speech van Han Moshage (RuG) uitgebreide aandacht voor de rol van extracellulaire vesicles bij cellulaire communicatie. De dag werd afgesloten met posterpresentaties, drie interactieve workshops over omics-technologieën, humane celmodellen en nanodelivery-systemen, en een sfeervol netwerkdiner.

De ochtend van de tweede dag van de conferentie was volledig gewijd aan de ontwikkeling van levermodellen die bijdragen aan het begrip van ziektemechanismen en het identificeren van nieuwe therapeutische targets. Tot de sprekers behoorden onder andere Leo van Grunsven (België), Krista Rombouts (VK), Peter Olinga (RUG) en Volker Lauschke (Zweden). In hun bijdragen werd onder meer ingegaan op de bioartificiële lever, liver-on-a-chip, precision-cut liver slices en 3D-celculturen. Tijdens het middagprogramma lag de aandacht op de communicatie tussen de lever en andere organen, zoals de darm en het hart, geïllustreerd door onder andere Romina Fiorotto (VS) en Bart Staels (Frankrijk). Daarna volgde een klinische sessie over leververvetting, auto-immuunhepatitis, acuut leverfalen en leverkanker, geleid door Matias Avila (Spanje), Onno Holleboom en Joanne Verheij (Amsterdam UMC). Het wetenschappelijke programma werd afgesloten met een lezing van Becky Taub (Madrigal Pharmaceuticals, VS) over de klinische effecten van Resmetirom, het eerste goedgekeurde medicijn voor de behandeling van steatohepatitis zonder cirrose. De dag werd afgesloten met een bezoek aan de Groningse bierbrouwerij Martinus, waar de deelnemers, onder het genot van diverse bierstijlen, voorzien werden van een uitgebreid college over het brouwproces en een rondleiding door de brouwerij.

Op de slotdag van ECLCB-9 werden de moleculaire en inflammatoire aspecten van leverziekten besproken, alsmede acuut leverfalen, de pathofysiologie van gedecompenseerde cirrose en diverse facetten van hepatocellulair carcinoom, met interessante presentaties van onder andere Saskia van

Mil (UMCU), Jonel Trebicka (Duitsland), Minneke Coenraad (LUMC), Mathias Heikenwalder (Duitsland), Nabil Djouder (Spanje) en Bart van de Sluis (UMCG). Daarnaast werd aangekondigd dat ECLCB-10 in 2027 in Pamplona (Spanje) zal plaatsvinden. Tot slot werden meerdere prijzen uitgereikt. Zo ontvingen Anna Palmiotti (Yale, USA), Vishal Tuli (Universiteit van Twente) en Isabel Tamargo (UMCG) prijzen voor de beste presentatie. Burak Toprakhisar (KU Leuven) en Katja Sommer (Medische Universiteit van Wenen) ontvingen prijzen voor de beste poster.



Foto door: Manon Buist-Homan

Terugblik AASLD

Afgelopen November was het weer tijd voor The Liver Meeting (TLM), het jaarlijkse congres van de American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), en dus reisde er een Nederlandse delegatie van MLD-artsen en (arts-)onderzoekers af naar Washington D.C.. Dit jaar een extra bijzondere locatie, zeker gezien de politieke ontwikkelingen in de Verenigde Staten en de government shutdown die op dat moment gaande was.

Dit betekende minder tijd voor culturele uitstapjes naar de vele musea, maar des te meer tijd voor het congres, althans, in theorie.

Voor een deel van de groep begon het congres al enkele dagen eerder tijdens de HBV cure meeting. Dit is een jaarlijkse bijeenkomst waar experts op het gebied van public health, basaal- en klinisch onderzoek samenkomen om de nieuwste

ontwikkelingen binnen de virale hepatitis te bespreken. Het was een vol programma met vele interessante inhoudelijke discussies. Dit kwam mede door de goede mix van deelnemers, denk hierbij aan immunologen, virologen, patiëntvertegenwoordigers, MDL-artsen, en vertegenwoordigers uit de industrie.

Het officiële TLM programma startte op vrijdag 7 november en vond plaats in het Walter E. Washington Convention Center. Het was een gigantische congres hal, waardoor je echt wel wat extra tijd moest rekenen om van de ene naar de andere meeting te komen. Het congrescentrum zelf was verder opgedeeld in verschillende gebieden en had zelfs een nagemaakt 'park': de ideale plek om (internationale) collega's te spreken, te sparren over nieuwe onderzoeksprojecten of even rustig de abstracts door te nemen. Daarnaast was er een heus sportpark waar je kon (mini)golfen en pickleballen.

Direct naast de industrie hal (de plek voor goede koffie) waren de posters te vinden. In totaal waren er dit jaar meer dan 4600 abstracts, variërend van posters tot gemodereerde sessies en (plenaire) presentaties. Tijdens de plenaire sessies werden verschillende belangrijke trials gepresenteerd, waaronder studies over Elafibranor voor PSC, Brelovitug en Libevitug voor hepatitis D en de rol van de PETH-test. Ook waren er meerdere parallelle sessies over cholestatische leverziekten, virale hepatitis, vasculaire leverziekten, portale hypertensie, leverkanker, public health en vooral veel over steatotische leverziekten: MASLD, MASH, NAFLD en/of MetALD, of ja welke juiste naam was het nou....

Het bijzondere aan dit congres was om te zien dat er flink wat stappen zijn gezet binnen de verschillende leverziekten. Niet alleen zijn er inmiddels meerdere middelen beschikbaar voor de behandeling van leververvetting, maar ook werd er data gepresenteerd over een effectieve behandeling voor hepatitis delta (een zeldzame vorm van virale hepatitis met een hoge mortaliteit). Verder is in de wereld van de zeldzame cholestatische leverziekten ook veel gebeurd, zo zijn er nieuwe anti-jeuk therapieën in ontwikkeling en weten we nu meer over de uitkomsten van de 2e-lijns behandeling voor deze patiënten.

Naast het volle programma was er gelukkig ook ruimte voor ontspanning. Zo verkenden velen van ons Washington per fiets (je komt uit NL of niet) en bezochten we een NBA-wedstrijd van de Washington Wizards. Tijdens de wedstrijd viel er gratis kip voor iedereen te winnen (bij 2 misses) en ook nog korting op een Big Mac, niet helemaal in lijn met wat we die dag hadden geleerd over MASLD...

Tot slot was er op zondag avond de Members' Receptie, wat dit jaar plaats vond in The National Building Museum. Een prachtige locatie waar we zelfs een kijkje konden nemen bij een LEGO-expositie, inclusief een miniatuurversie van de Amsterdamse grachten.

Al met al was het wederom een geslaagd congres, waar we enorm hebben genoten, veel inspiratie hebben kunnen opdoen, en we konden bijpraten met verschillende collega's. We kijken uit naar de volgende edities.

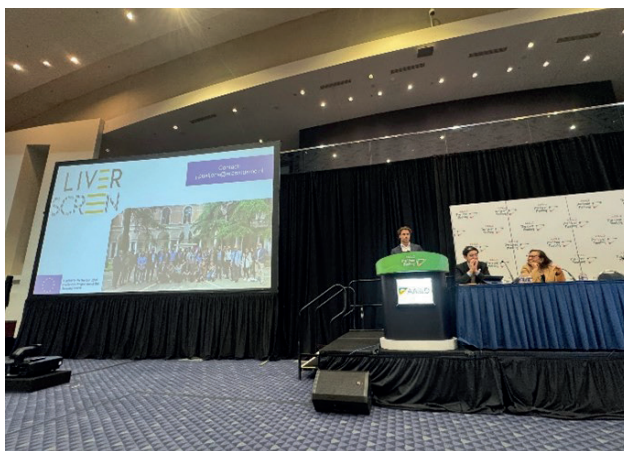


Foto 1: J. Pustjes presenteerde zijn onderzoek over MASLD tijdens een van de abstract sessies

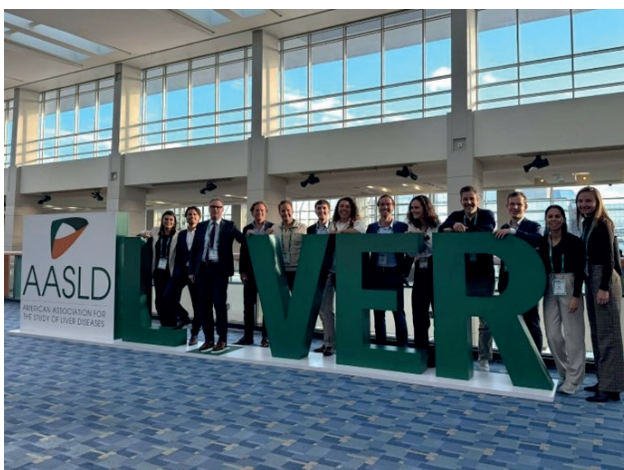


Foto 2: (Deel van de) Rotterdamse delegatie



Foto 3: E. Dongelmans presenteerde zijn onderzoek over Hepatitis B tijdens een van de abstract sessies

Genetische cholestase: multidisciplinaire aanpak van klinische en wetenschappelijke vraagstukken

Op 9 oktober vond de tweede editie van de Dutch Cholestasis Academy plaats in Kasteel Oudaen in Utrecht. Deze bijeenkomst stond in het teken van genetische oorzaken van cholestase bij kinderen en volwassenen, met specifieke focus op genen die betrokken zijn bij het galzuurmetabolisme, galvorming of galtransport. Mutaties in deze genen kunnen leiden tot verminderde of zelfs afwezige werking van eiwitten betrokken bij deze processen, wat kan resulteren in cholestatische leverschade. Deze ziektebeelden behoren tot het spectrum van progressieve familiale intrahepatische cholestase (PFIC). Er zijn verschillende eiwitten binnen het PFIC-spectrum, zoals bile salt export pump (BSEP) deficiëntie of multidrug resistance protein 3 deficiëntie (MDR3), die kunnen zijn aangedaan met elk hun eigen ziektekenmerken.

Patiënten met homozygote of compound heterozygote mutaties die resulteren in een sterk verminderde of zelfs afwezige werking van deze eiwitten presenteren zich vaak op zeer jonge leeftijd met ernstige cholestatische leverschade en het is vrijwel altijd duidelijk dat de leverschade dan wordt veroorzaakt door dit genetische defect. Het wordt ook steeds duidelijker dat er adolescenten en volwassenen zijn met (soms onverklaarbare) leverschade of klachten van jeuk door cholestase die mutaties hebben in eiwitten behorend bij het PFIC-spectrum. Dit kunnen bijvoorbeeld milde homozygote mutaties of ernstige heterozygote mutaties zijn die wel zouden kunnen leiden tot een verminderde werking van het aangedane eiwit, maar waarbij het onzeker is of dit de (enige) oorzaak van de leverschade is. Bij MDR3 is het inmiddels duidelijk geworden dat personen met slechts een mutatie in een van beide allelen wel degelijk ook een fenotype kunnen ontwikkelen, vaak op adolescentie of volwassen leeftijd, zoals zwangerschapscholestase, galstenen, LPAC en zelfs cirrose.

Adriaan van der Meer vertelde over zijn klinische ervaringen

met het hierboven geschetste probleem in de volwassen populatie waar hij als MDL-arts mee te maken heeft: kan cholestase bij een volwassene worden verklaard door een genetisch defect? Naast dat dit zeer interessante en relevante vragen zijn voor wetenschappelijk onderzoek zijn, wordt dit, ondanks de zeldzaamheid van de genetische defecten, ook steeds klinisch relevanter omdat er nieuwe therapeutische doorbraken (zoals IBAT-remmers) beschikbaar zijn waardoor een genetische oorzaak van cholestase ook een (toekomstige) behandelconsequentie kan hebben bij volwassenen. Dit feit werd geïllustreerd doordat de klinische vragen van de ingebrachte casussen tijdens de bijeenkomst overeenkwamen met onbeantwoorde vragen uit wetenschappelijk onderzoek. Daarnaast werd door Floris Imhann vanuit de medische genetica gedeeld dat 4 academische centra (UMCG, UMCU, AUMC & Erasmus MC) exact hetzelfde cholestase en leverfalen genpanel gaan gebruiken, welke twee keer per jaar zal worden geüpdatet. Stan van de Graaf gaf een presentatie over diervormen en modulatie van galzoutmetabolisme en transport als therapeutische optie.

De werkgroep kijkt enthousiast terug op de deze tweede multidisciplinaire bijeenkomst, met hepatologen, kinderhepatologen, klinisch genetici en labspecialisten uit verschillende universitaire centra. De verschillende presentaties en klinische besprekingen werden als zeer nuttig ervaren, met de wens om deze bijeenkomst te herhalen. Nu duidelijk is dat er onbeantwoorde klinische vraagstukken zijn, met toenemende relevantie, zal worden bekeken hoe deze het beste beantwoord kunnen worden.

Namens de Dutch Cholestasis Academy, Adriaan van der Meer, Floris Imhann, Mark Nomden en Henkjan Verkade

De Dutch Cholestasis Academy werd mogelijk gemaakt door Ipsen

Alfa-1-antitrypsine deficiëntie en de lever

Alfa-1-antitrypsine deficiëntie (AATD) is één van de meest voorkomende genetische aandoeningen in de Westerse populatie. Alfa-1-antitrypsine (AAT) is een eiwit dat voornamelijk in de lever wordt gesynthetiseerd, dat via de circulatie in de longen aankomt en aldaar functioneert als een protease inhibitor. AAT beschermt hierdoor de longen tegen de proteolytische afbraak door enzymen zoals neutrofiële elastase

die vrijkomen tijdens periodes van inflammatie.

De meeste personen zijn drager van het wild-type M allel van SERPINA1, het gen coderend voor het AAT eiwit, en hebben daarbij normaal functionerend en normale serumwaarden van alfa-1-antitrypsine. Bij de ernstigste vorm van AATD, wat bij 95% van de patiënten voorkomt, is er sprake van een

homozygote puntmutatie in SERPINA1. Deze puntmutatie leidt tot een verandering van één aminozuur (Gly342Lys), het zo genoemde Z-allel. Patiënten homozygoot voor het Z-allel (Pi*ZZ) hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van chronisch obstructieve longziekte (COPD), cirrose en in een enkel geval ook panniculitis. De homozygote Pi*Z puntmutatie komt voor bij ongeveer 1:2000 personen met een Europese afkomst¹.

Bij het Z-allel zorgt de substitutie van het aminozuur voor een verkeerd gevouwen (misfolding) AAT in het endoplasmatisch reticulum van de hepatocyt. Hierdoor kan het eiwit niet goed worden uitgescheiden en kan zich als polymeren opstapelen in de hepatocyt. Deze stapeling kan op een leverbiopt middels een PAS-kleuring worden aangetoond. Langdurige accumulatie van hepatocellulaire AAT-polymeren kan leiden tot vorming van fibrose en uiteindelijk cirrose. Omdat er nog maar 15% van het AAT wordt uitgescheiden in de circulatie, en ook nog deels als niet functionerende polymeren, ontwikkeld een groot deel van de patiënten COPD. De ontwikkeling van fibrose/cirrose is onafhankelijk van de aanwezigheid van COPD. Bij heterozygote personen (Pi*MZ) veroorzaakt het enkele Z-allel geen fibrose of cirrose uit zichzelf, maar kan dit wel eerder ontstaan als er al sprake is van een onderliggende chronische leverziekte.

Leverschade bij AATD komt bifasisch voor waarbij op kinderleeftijd ongeveer 20% van de Pi*ZZ patiënten een neonatale cholestatische episode door maken, waarvan een klein gedeelte uiteindelijk een levertransplantatie moet ondergaan in de eerste levensjaren². In de volwassen populatie komt leverbetrokkenheid meestal vanaf het vijftigste levensjaar tot uiting. Een prospectieve cohortstudie van 94 asymptomatische AATD patiënten toonde dat bij een derde op leverbiopt ten minste een F2 fibrose te zien was³. Uit meerdere cohortstudies blijkt dat patiënten met Pi*ZZ een 20x verhoogd risico hebben op het verkrijgen van cirrose. Risicofactoren geassocieerd met ontwikkelen van cirrose bij AATD zijn leeftijd boven 50 jaar, mannelijk geslacht en het metabool syndroom².

Heden is er geen behandeling voor AATD-geassocieerde fibrose of cirrose, anders dan levertransplantatie bij eindstadium cirrose. Op dit moment zijn er meerdere klinische trials actief om hier hopelijk in de nabije toekomst verandering in te brengen. Vanuit Takeda loopt een fase III trial van een small interference RNA (Fazirsiran) bij patiënten met F2-F4 fibrose die niet eerder gedecompenseerd zijn geweest. Het middel zorgt ervoor dat het AAT- en Z-AAT mRNA in de hepatocyten wordt afgebroken, waardoor de aanmaak van het eiwit sterk wordt verminderd. In een open-label fase 2-studie bij volwassenen met het PiZZ-genotype en leverfibrose verminderde Fazirsiran de (Z)-AAT-concentraties in zowel het serum als in de lever met meer dan 90%⁵. Omdat de produc-

tie van AAT nagenoeg wordt stil gelegd kan dit mogelijk leiden tot progressie van het aanwezige COPD, daarom worden er alleen patiënten met nog een behouden longfunctie (een FEV1 van $\geq 70\%$) geïnccludeerd.

Omdat meer dan 90% van de AATD patiënten dezelfde onderliggende genetische puntmutatie hebben, leent de ziekte zich uitstekend voor gentherapie. Op dit moment loopt vanuit Beam-therapeutics een klinische trial waarbij middels CRISPR geleide base-editing de mutatie wordt gecorrigeerd, en hiermee potentieel de ziekte kan genezen. Omdat er 'lipidnanoparticles' worden gebruikt om de gentherapie in de lever te krijgen, kan de therapie als nodig meerdere keren worden toegediend. In de eerste fase van de studie werden alleen AATD-patiënten met COPD geïnccludeerd, in de tweede fase (die binnenkort van start gaat) worden ook patiënten met een gecompenseerde F2-F4 fibrose geïnccludeerd. De ontwikkelingen op dit gebied zijn op dit moment enorm, en begin 2026 zal tevens een tweede gentherapie trial van start gaan.

Binnen het LUMC is de afgelopen jaren door de maag-, darm- en leverziekten en longziekten afdelingen een gezamenlijk AATD zorgpad opgezet. Vanuit dit zorgpad zijn we actief betrokken bij de bovengenoemde (toekomstige) klinische trials. Alle nieuwe AATD (Pi*ZZ) patiënten die naar het zorgpad worden verwezen, worden op één dag gezien door zowel de longarts en hepatoloog, waarbij ze pulmonaal en hepatologisch in kaart worden gebracht. Mogelijke therapieën en indicatie tot follow-up worden besproken, en bij interesse wordt gekeken of patiënten in aanmerking komen voor de bovengenoemde trials. Omdat het een erfelijke aandoening betreft is de afdeling klinisch genetica ook nauw betrokken bij het zorgpad. Voor meer informatie of vragen kan worden gemaild met aad@lumc.nl.

Referenties:

1. Strnad P, McElvaney NG and Lomas DA, Alpha1-antitrypsin deficiency. NEJM. 20220 Apr 9;382(15):1443-1455
2. Fromme et al, Alpha-1 antitrypsin deficiency: A re-surfacing adult liver disorder, Journal of Hepatology. 2022 vol. 76 : 946–958
3. Clark et al, Clinical and histologic features of adults with alpha-1-antitrypsin deficiency in a non-cirrhotic cohort. Journal of Hepatology 2018 vol. 69 : 1357–1364
4. Balcar et al, Severe alpha-1 antitrypsin deficiency is associated with a higher risk of complications after first decompensation than other aetiologies of cirrhosis. JHep Rep 2025 Mar 20;7(6):101398.
5. Clarck VC et al, Fazirsiran for Adults With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Liver Disease: A Phase 2 Placebo Controlled Trial (SEQUOIA). Gastroenterology 2024 Oct;167(5):1008-1018.e5.

E.S. de Vries, MDL-arts, Isala, Zwolle
D.M. Hotho, MDL-arts, UMC Groningen

Hoi Daphne,

Leuk om met elkaar van gedachten te wisselen over het werk van een hepatoloog in een perifere ziekenhuis en een academisch ziekenhuis.

Er zijn heel veel verschillen tussen een academisch ziekenhuis en een perifere ziekenhuis waarbij sommige dingen ook wel weer lastig onder woorden te brengen zijn. Uiteraard is de patiëntencategorie verschillend waarbij wij op de hepatologie poli veel patiënten zien die door de huisarts verwezen worden met "leverproefstoornissen". Het is dan mijns inziens altijd weer een uitdaging te laveren tussen het doelmatig én het efficiënt inzetten van diagnostiek. Hiermee werd ik in de academie minder geconfronteerd (meestal niet zo doelmatig en niet zo efficiënt). Bij de begeleiding van de AIOS merk ik dat zij onder de indruk zijn van de hoeveelheid diagnoses die gesteld worden op de hepatologie poli in een groot perifere ziekenhuis, dus gelukkig zeker niet alleen toxisch medicamenteuze oorzaken en vetleverziekte. We hebben hier uitgebreide mogelijkheid voor diagnostiek (o.a. beeldvorming, fibroscan, leverbiopsie) en overlegmomenten (radiologie, hepatologie, PA bespreking). Met als voordeel van de periferie dat wanneer je er écht niet uitkomt, nog altijd de mogelijkheid is te verwijzen naar een

academisch centrum. Hier moest ik zelf wel aan wennen na jaren in een academisch centrum gewerkt te hebben en daardoor ligt wellicht mijn drempel voor verwijzen naar een academisch ziekenhuis ook iets hoger. Sinds kort is er in de regio Noord Oost Nederland een regionaal hepatologie netwerk opgezet, waarbij het gemakkelijker is geworden om over moeilijke casus met elkaar te overleggen. Juist die moeilijke casus en met name de casuïstiek overleg momenten heb ik aanvankelijk wel gemist toen ik overstapte van een academisch ziekenhuis naar een perifere ziekenhuis. En ook de spannende en intensieve levertransplantatie zorg, met de acute casus en de multidisciplinaire transplantatie bespreking mis ik zo nu en dan. Toch heb ik geen spijt van mijn switch naar een perifere ziekenhuis. Ik kan nu zowel de MDL in de breedte uitvoeren als gespecialiseerde hepatologie zorg leveren. Er zijn hier minder eilanden en we hebben een hecht team met arts-assistenten, secretaresses en verpleging. Ik merk dat de lijnen hier kort zijn en de mogelijkheid tot verandering in beleid sneller tot uitvoer komt, de radars zijn kleiner en draaien sneller. Ik denk dat een hepatoloog zijn / haar expertise zowel in kan zetten in de periferie als in een academisch centrum maar bewust moet zijn van de verschillen in patiëntenzorg en organisatie.

Zeker leuk, Elsemieke!

Voordat ik de overstap naar de academie maakte, werkte ik in het St. Jansdal Ziekenhuis in Harderwijk/Lelystad, een perifere regioziekenhuis zonder opleidingsfunctie voor MDL of interne geneeskunde. Die achtergrond bepaalt onmiskenbaar hoe ik nu naar mijn werk in het UMCG kijk.

Wat me het eerst opviel? In de academie is vrijwel elke patiënt bijzonder. Mijn leverpoli voelt soms als een rijk geïllustreerd boek: zeldzame aandoeningen, complexe casuïstiek, transplantatiepatiënten; alles komt langs, vaak in één spreekuur. Dat is inhoudelijk geweldig en uitdagend, maar vraagt meer voorbereiding en denkwerk. Tegelijk is er minder vaak dat fijne moment van: "gefeliciteerd, u bent weer beter." De zorg is intens en hoogcomplex. Overigens ervoer ik periferie óók invloed op de inhoud van mijn werk: door bewuste keuzes, doorstroom van patiënten en uitwisseling met collega's kun je in elk ziekenhuis ontwikkelen tot expert in bepaalde ziektebeelden.

De samenwerking verschilt ook. In de periferie voelde de

poli en scopie warm en vertrouwd, mede doordat je er veel bent. De vakgroep voelde echt als onze eigen winkel, en in mijn rol als voorzitter genoot ik van de combinatie van medisch werk en organisatieontwikkeling. Academisch is de structuur meer gelaagd en soms wat eilanderig, waardoor verandering wat trager kan verlopen. Daar staat tegenover dat je door de multidisciplinaire aanpak juist op inhoud intensief samenwerkt: dagelijks overleg met hepatologen, collega-MDL-artsen, chirurgen, radiologen en vele anderen creëert een sterk professioneel samen-gevoel. Je leert voortdurend van elkaars expertise.

Mijn stap naar de academie was bewust: ik zocht verdieping en wilde mezelf stretchen. Die ontwikkeling gebeurt hier bijna vanzelf – door de complexiteit van de zorg, de vele MDO's, de scherpe discussies en het continu tegenkomen van je eigen blinde vlekken. Vernieuwing hangt hier in de lucht. Natuurlijk kun je ook in de periferie verdiepen, via congressen, verdieping in je populatie of beleidsmatige taken. In de academie wordt nadrukkelijk verwacht dat je

vooroploopt in je vakgebied, of dat nu gaat om onderwijs, richtlijnen of behandeling. Die combinatie op inhoud gaf voor mij uiteindelijk de doorslag.

Wat ik het meest mis uit mijn vorige werk? De dagelijkse vanzelfsprekende samenwerking. Op de scopiekamer ken je elkaar na verloop van tijd zó goed dat je aan de manier waarop iemand de scoop aangeeft al weet hoe de dag gaat worden. Dat soort ingespeeld teamwork heb ik nu minder, omdat mijn natuurlijke habitat inmiddels poli, MDO en...

computer is. Ook de laagdrempelige gezelligheid met collega's, samen lunchen, even bijpraten, grapjes over wie er weer vaststond achter een tractor, had iets heel waardevols. Dat mis ik soms echt.

Kortom: zowel periferie als academie bieden volop kansen om je als MDL-arts te ontwikkelen. Toch is het kiezen of delen. De focus en dynamiek verschillen; juist die nieuwe manier van groeien maakt dat mijn stap naar het UMCG voor mij zo betekenisvol is geweest.

Aios in het buitenland

Deze herfst zit Simon Pape, laatstejaars AIOS vanuit Nijmegen, drie maanden in het fameuze King's College Hospital in London voor een observership dat zich richt op levertransplantatie. Hij vertelt over zijn ervaringen in de derde maand van zijn verblijf. Vanuit mijn promotieonderzoek naar

hebben. Het transplantatieteam telt zeker 7 hepatologen, anderen leggen zich weer toe bijvoorbeeld auto-immuun leverziekten, virale hepatitis, metabole leverziekten, of HCC. Een kleiner aantal verricht ERCP's bij voornamelijk post-transplantatiepatiënten. Poliklinisch is er bijvoorbeeld een

Klinisch hebben ze een hepatologiezaal van ca. 20 bedden en een zaal van 20 bedden waar vooral patiënten post-transplantatie liggen. Uniek is de Liver Intensive Therapy Unit (LITU), feitelijk een IC (met 14 bedden) waar uitsluitend leverpatiënten liggen. Het grote volume en de expertise maakt dat je zeldzame ziektebeelden opeens veel ziet; onlangs lagen er bijvoorbeeld wel drie patiënten met Budd-Chiari op de afdeling. Transplantatie is hier heel groot, ze doen er ongeveer 200 per jaar waaronder ook een living donor programma. Er is ruimte ervaring met verschillende methoden van orgaan-perfusie. De aanwezigheid van de LITU maakt dat er veel ervaring is bij patiënten die erg ziek zijn voordat ze een transplantatie ingaan; zo worden er wel eens transplantaties gedaan bij patiënten die ondersteund worden met ECMO. Ook het transplantatieprogramma in het VK voor ACLF is tot stand gekomen met een grote bijdrage vanuit King's.



auto-immuun hepatitis heb ik altijd contact gehouden met King's College via professor Michael Heneghan, dus toen de mogelijkheid ontstond om hier ervaring op te doen was de keuze snel gemaakt. Hepatologie wordt hier in de volle breedte uitgeoefend op zeer hoog niveau. Ik denk dat er zeker 25 hepatologen werkzaam zijn die allemaal ook hun eigen aandachtsgebied

speciale alcoholpoli, voor patiënten die (nog) niet transplantabel zijn. Daar is ook een dedicated hepatoloog voor die samenwerkt met een psychiater. De afdeling hepatologie is hier volledig losgekoppeld van de gastro-enterologie.

Ze hebben ook veel verschillende klinische en poliklinische afdelingen.

Bovenstaande maakt dat je je hier niet hoeft te vervelen. Als observer heb ik geen eigen klinische taken en is het vooral 'meekijken'. Ik heb bijvoorbeeld wel inzagerechten in Epic, maar geen schrijfrechten of mogelijkheden tot het voorschrijven van medicatie. Ik heb hier bewust voor gekozen gezien het relatief korte tijdsbestek van de stage en de bureaucratie die met een registratie bij de General Medical Council →

gepaard gaat. Het is wel even schakelen ten opzichte van het normale leven waar het werk op je af komt. Maar ook heerlijk om eens een tijdje 'achterover te leunen' en kennis op te zuigen.

Praktisch gezien loop je dus veel mee op de klinische afdeling en de polikliniek. Daarnaast is er genoeg ruimte voor eigen inbreng tijdens patiëntbesprekingen en MDO's. De consultants (stafleden) zijn erg opleidingsminded, ze zijn heel erg genegen om dingen uit te leggen. Er is elke week ook onderwijs voor en door AIOS, net als besprekingen zoals een radiologie MDO of een mortaliteitsbespreking. Het bijwonen van een levertransplantatie is uiteraard een must.

De sfeer is wat anders dan ik in Nederland gewend ben, over het algemeen is men wat gereserveerder, maar ook veel

beleefder. Aan correcte bedside manier wordt hier veel waarde gehecht, net als het niet dragen van een witte jas trouwens, dat vinden ze maar onhygiënisch. In mijn beperkte ervaring hier zijn patiënten zeer sneller geneigd met het beleid van de arts mee te gaan. De mondige patiënten die wij in Nederland kennen zie ik hier niet veel. De AIOS (registrars) met wie ik vooral om ga zitten (net als ik) aan het einde van hun opleidingstijd en hebben er ook vaak extra jaren onderzoek en/of klinische werkzaamheden gedaan voordat ze in opleiding gingen. Ik ben erg onder de indruk van hun zelfstandigheid, ze maken veel meer 'eigen'

beslissingen op een dag dan ik had verwacht. De laagdrempeligheid die ik in Nederland voel om 'even met je supervisor te overleggen' is hier net

iets minder vanzelfsprekend.

Wat verder echt anders is dan thuis is het werken in een NHS systeem. Je hebt duidelijk mensen die er hier erg trots op zijn (immers: gratis gezondheidszorg voor iedereen) maar er heerst ook een bepaalde gelatenheid over de nadelige kanten. Voorbeelden zijn ellenlange wachtlijsten voor poliklinische afspraken maar ook bijvoorbeeld achterstallig onderhoud aan de (veelal oude, Victoriaanse) gebouwen. Verder is King's niet alleen qua patiëntenpopulatie maar ook qua personeelsbestand erg etnisch divers. De NHS is in hoge mate afhankelijk van arbeidsmigratie van goed geschoold, Engels sprekend personeel, vooral uit de Filipijnen.

Ik heb het geluk dat mijn vriendin van haar werkgever op afstand kon werken deze periode. Dat maakt dat we in onze vrije tijd meer dan genoeg tijd hebben om Londen en omgeving te verkennen. We sporten veel en genieten van de diverse keukens en culturen die in deze wereldstad voorhanden is. De mogelijkheden tot vermaak zijn hier eindeloos. De drukte van het toerisme kan soms overweldigend zijn maar er zijn veel mooie ruime parken als je even klaar bent met alleen maar gebouwen om je heen. Ook hebben een lang weekend een uitstapje gemaakt naar Cornwall en even op de surfplank gestaan.

Ik kan elke AIOS aanraden om een dergelijke stage in het buitenland te doen: bespreek het op tijd met je opleider en leg op tijd contacten: er is meer mogelijk dan je denkt! Het voordeel van een observership stage in een expertcentrum binnen de hepatologie is dat je niet 'hoeft' te scopieren: mocht je dit wel in het buitenland willen doen dan zul je je daar wel als arts moeten registreren. Het spreekt voor zich dat mijn handen weer jeuken om straks weer een scoop vast te houden! Je neemt nieuwe kennis en expertise mee terug en het wonen en werken in een andere omgeving vraagt iets van je flexibiliteit en initiatief. Ik zou het zo weer doen!



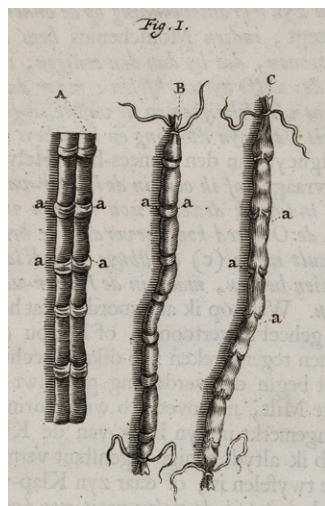
lever in historisch perspectief

Paracetamol en de lever – vloek en zegen

Ulrich Beuers

Paracetamol is vandaag een van de meest gebruikte pijn en koorts bestrijdende geneesmiddelen wereldwijd – zonder recept verkrijgbaar, als veilig beschouwd in de aanbevolen dosering en opgenomen in de WHO lijst voor essentiële geneesmiddelen. De moleculaire werkmechanismen van paracetamol zijn onvoldoende ontrafeld, maar een centrale COX remming, een versterking van serotonerge signalen en een modulatie van het endocannabinoid systeem met o.a. activering van TRPV1 receptoren worden bediscussieerd. Paracetamol overdosering - deels opzettelijk, deels onopzettelijk - is helaas bekend als de meest frequente uitlokker van acuut leverfalen (ALF) in Europa sinds de jaren 70 en in Noordamerika sinds de jaren 90 van de laatste eeuw (40-70%). De wisselvallige geschiedenis van paracetamol tot een van de vandaag meest gebruikte geneesmiddelen wereldwijd blijft na bijna 150 jaar uniek ook aangezien zijn dramatische effecten op de lever bij overdosering.

De in de tweede helft van de 19de eeuw bloeiende organische scheikunde met o.a. de opkomende teer-kleurstofindustrie leed tot synthese van talloze aromatische organische mole-

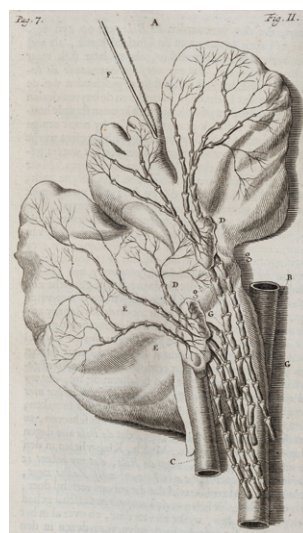


culen, o.a. aniline. In 1852 werd door de scheikundige C. Gebhardt de synthese van para-aminophenol bericht, een directe voorloper van paracetamol; toch kon zinvol medisch gebruik niet worden toegekend. In 1878 publiceerde H.N. Morse de chemische synthese van para-acetylaminophenol (paracetamol; in de Verenigde Staten (VS) later bekend als 'acetaminophen,' tylenolR) (Afbeelding 1)

als een mogelijk koorts en pijn verzachtend geneesmiddel¹. Klinische applicatie en effectiviteit werd door J. von Mehring in 1893 bevestigd². Tegelijkertijd werd echter ook de vroege verbanning van paracetamol als attractief pijn- en koorts-verzachtend geneesmiddel voor de volgende 60 jaar, door waarschuwingen over mogelijke ernstige bijwerkingen van paracetamol zoals een levensbedreigende blauwe huidkleuring met kortademigheid na inname, in gang gezet. Helaas werd dit pas tientallen jaren later verklaard als methemoglobinemie door verontreiniging met een voor de paracetamol synthese gekozen voorlopersubstraat. In 1852 werd acetani-

lide gesynthetiseerd, maar pas in 1886 toevallig ontrafeld als koorts bestrijdend geneesmiddel, 'antifebrine', en iets later ook voor pijnbestrijding³. Urine analyse bij patiënten onder 'antifebrine' behandeling toonde al in 1889 vooral twee metabolieten, aniline (later als toxisch herkend) en paracetamol (toen niet als werkzame metaboliet herkend). Het duurde ruim 60 jaar en verzameling van veelvoudige berichten van ernstige bijwerkingen van 'antifebrine' zoals vooral methemoglobinemie, maar ook oog-, huid-, luchtweg- en gastro-intestinale irritaties tot dat 'antifebrine' verwijderd werd van de markt⁴.

In 1878 werd ook fenacetine gesynthetiseerd en in 1887 door Bayer geïntroduceerd. Fenacetine werd een tot ver in de 20ste eeuw en vooral na afkeuring van acetanilide zeer populair,



niet-opioïde, pijn-verzachtend en koortsverlagend geneesmiddel. Paracetamol werd als werkzame metaboliet niet alleen van acetanilide, maar ook van fenacetine eind jaren 1940 in urine geïsoleerd en had in tegenstelling tot zijn moedersubstraat fenacetine (interstitiële nefritis) geen nefrotoxisch effect, maar wel een pijn- en koorts-verzachtende werking⁴. Paracetamol werd na deze nieuwe inzichten in de jaren

1950 gerehabiliteerd en uiteindelijk beschikbaar gesteld als geneesmiddel. Terwijl fenacetine voor zijn nefrotoxische werking en mogelijk procancerogene effecten (urotheelcarcinomen) voor eind van de 20ste eeuw afgekeurd werd en acetanilide ('antifebrine') al rond 1950 niet meer beschikbaar was vanwege toxiciteit, groeide paracetamol tot het meest populair pijn- en koorts-verzachtend, bij adequate dosering goed tolerabel en vrij verkrijgbaar geneesmiddel in Europa en later in de VS. De 'vloek' van deze populariteit waren de toenemende gevallen van acuut leverfalen door opzettelijke of onopzettelijke overdosering van paracetamol vanaf de jaren 1960-1970.

Met de beginnende ontrafeling van de hepatische biotransformatie van paracetamol (ruim 60% sulfatering, 30% glucuronidering, 5-10% biotransformatie via cytochroom P450 2E1 en glutathion conjugatie) (Afbeelding 1) en renale eliminatie

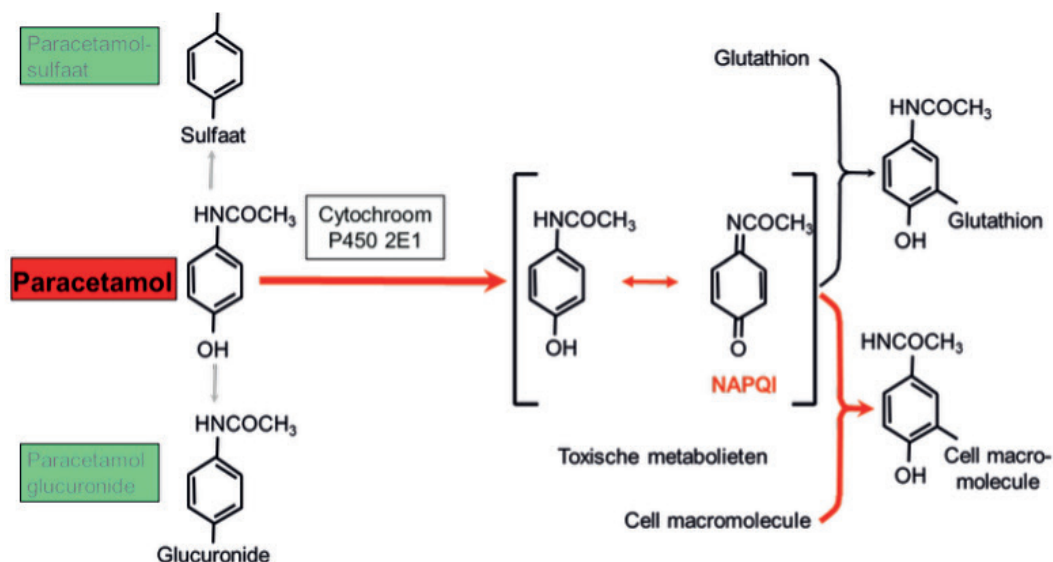
van de metabolieten in de jaren na 1970, werd duidelijk dat bij overdosering van paracetamol met uitputting van sulfatering, glucuronidering en glutathion conjugatie de door cytochroom P450 2E1 gevormde toxische metaboliet NAPQI een cruciale rol voor de leverceltoxiciteit en acuut leverfalen bij overdosering heeft⁵. De effectieve, bij voorkeur intraveneuze behandeling met N-acetylcysteïne bij paracetamol intoxicatie ter opvulling van hepatische glutathion reserves^{6,7}, was een gevolg van deze vroege inzichten in de biotransformatie van paracetamol⁸ met vorming van de toxische metaboliet NAPQI na depletie van hepatocellulaire glutathion reserves (Afbeelding 1). Ook lijken de moleculaire mechanismen die tot ernstige levercel schade en acuut leverfalen bijdragen bij overdosering van paracetamol vandaag complexer⁹ dan drie decennia geleden beschreven⁸, Afbeelding 1.

Niet alleen voor de patiënt en de behandelaar, maar ook voor de wetgever blijven paracetamol en de lever 'vloek en zegen'. Een door effectieve hepatische biotransformatie zeer goed tolerabel, niet-opioïde, vrij beschikbaar pijn- en koortsverzachend geneesmiddel is een 'zegen'. Echter kon de 'vloek' van dreigend acuut leverfalen bij overdosering tot op heden noch door profylactische maatregelen zoals betere scholing van de bevolking, verkleining van verpakkingsgrootte, invoer van blisterverpakkingen, of reductie van combinatiepreparaten noch door therapeutische opties met N-acetylcysteïne en mogelijkheid tot levertransplantatie gedurende de laatste decennia onvoldoende beheerst worden. Ook na 150 jaar

blijft paracetamol dus een uitdaging voor de lever en de leverkundige!

Referenties

1. Morse HN. Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylaminophenole. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 1878;11: 232-233
2. Von Mering J. Beiträge zur Kenntnis der Antipyretica. Ther Monatsch. 1893; 7:577-587
3. Chan A, Hepp P. Das Antifebrin, ein neues Fiebermittel. Centralbl Klein Med 1886;7:561-564
4. Brodie BB, Axelrod J. The fate of acetanilide in man. J Pharmacol Exp Ther. 1948;94:29-3
5. Jollow DJ, Mitchell JR, Potter WZ, et al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. II. Role of covalent binding in vivo. J Pharmacol Exp Ther 1973;187:195-202
6. Mitchell JR, Thorgeirsson SS, Potter WZ, et al. Acetaminophen-induced hepatic injury. Protective role of glutathione in man and rationale for therapy. Clin Pharmacol Ther 1974;16:676-684.
7. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JAJH, et al. Intravenous N-acetylcysteine - the treatment of choice for severe paracetamol poisoning. Br Med J. 1979;2:1097-1100.
8. Hinson JA, Pumford NR, Roberts DW. Mechanisms of acetaminophen toxicity: immunochemical detection of drug-protein adducts. Drug Metab Rev 1995;27:72-93.
9. Jaeschke H, Ramachandran A. The multiple mechanisms and modes of cell death after acetaminophen overdose. Explor Dig Dis. 2025;4:100569.



Afbeelding 1: Hepatische biotransformatie van paracetamol⁸, gemodificeerd, gesimplificeerd⁹. Paracetamol ondergaat bij therapeutische dosering in de hepatocyt sulfatering (60%, renaal geëlimineerd), glucuronidering (30%, renaal geëlimineerd) en biotransformatie via cytochroom P450 2E1 naar de toxische metaboliet NAPQI, die na glutathion conjugatie verwijderd kan worden (5-10%) zonder cel schade te induceren. Chronisch alcohol gebruik verhoogt het risico op ernstige leverschade door (i) inductie van CYP450 2E1 met gestimuleerde NAPQI vorming, (ii) depletie van hepatocellulaire glutathion reserves. Ondervoeding kan o.a. door sulfaat tekort een bijkomende risicofactor zijn. De spoedige therapeutische intraveneuze toediening van N-acetylcysteïne bij paracetamol intoxicatie leidt tot aanvullen van beschermende hepatocellulaire glutathion reserves ter ontgiftig van NAPQI.

Henk-Marijn de Jonge

Voor wie jou nog niet kent: je bent MDL-arts in het Jeroen Bosch Ziekenhuis in Den Bosch met aandacht-gebied hepatologie. Wat is jouw pad geweest?

Het begon met de studie geneeskunde in Groningen. Daar is het Junior Scientific Masterclass programma wat gemotiveerde geneeskunde studenten een unieke kans biedt buiten het reguliere curriculum zich te verdiepen in de wetenschap en (eventueel) voor te bereiden op het MD/PhD-traject, waarmee je je tijdens je studie al aan je promotieonderzoek begint. Ik heb dit gecombineerde traject van acht jaar gedaan en ben daardoor uiteindelijk best jong gepromoveerd. Dit was op een heel ander onderwerp: (kinder)hematologie (genexpressie in AML). Ik wist nog niet wat ik wilde worden, maar dit onderzoek greep me erg aan. Tijdens mijn coschappen leek MDL me wel wat waarop ik naar het AMC gegaan ben voor mijn oudste coschap op advies van mijn co-promotor Gerwin Huls. Daar had ik tijdens de hepatologie zaalstage begeleiding van Peter Janssen en Ulrich Beuers en vond ik het allemaal erg interessant. De opleiding tot MDL-arts deed ik in het UMC Groningen, Sint-Elisabeth Hospitaal (Curaçao) en Isala. Mijn opleider Hendrik van Dullemen was een fantastische opleider en rolmodel en zorgde ervoor dat ik opgeleid kon worden tot MDL-arts met een brede basis. Zo heb ik me naast de hepatologie ook verdiept in IBD en heb geleerd ERCP's te verrichten. Ik kijk met veel plezier terug op mijn opleidings-tijd.

Daarna twijfelde ik of ik academisch wilde werken, maar in ieder geval in een opleidingsziekenhuis. Ik ben gaan kijken in Den Bosch, waar ze ook echt iemand met een hepatologieprofiel zochten. De sfeer bleek meteen goed

te zitten maar ik kende helemaal niemand- gelukkig konden mensen in mijn omgeving bevestigen dat het een goede club en plek was voor me. Nu zit ik er al acht jaar en het bevalt goed. Inmiddels ben ik plaatsvervangend opleider. Het is een innovatieve omgeving waarin veel onderzoek gedaan wordt. Het is een heel inspirerende omgeving. Daarnaast ben ik sinds kort lid van de werkgroep hepatologie van de NVMDL, ik zet me ook graag in voor andere werkgroepen zoals de AIH-werkgroep. Het is bewonderenswaardig hoe we als Nederlandse MDL-club zo goed samenwerken en mooie studies kunnen doen, ook voor zeldzame ziektebeelden.

Hoe ben je gekomen waar je bent, plan je alles uit of rol je ergens in?

Het is meer toevallig zo gelopen, ik had waarschijnlijk ook iets heel anders kunnen gaan doen. Als ik zie wat studenten en jonge artsen allemaal doen om in opleiding te komen, denk ik niet dat ik dat ervoor over had gehad. Ik heb dingen altijd gedaan omdat ze me grepen, niet omdat ze me ergens zouden brengen. Ik denk dat het heel belangrijk is om vanuit intrinsieke motivatie iets te ondernemen. Ook moet je ook gewoon eens ergens aan kunnen beginnen en kunnen uitproberen of het past. Ik gun het de huidige jonge generatie om niet door allerlei hoepels te springen, maar ook echt te experimenteren met wat bij hen past en te genieten van alle facetten die het studentenleven, zeker ook buiten de collegezaal, biedt.

Zo heb ik ook nog een jaartje filosofie gestudeerd naast geneeskunde, gewoon uit interesse. En ben ik zoals gezegd begonnen met een labonderzoek binnen de hematologie. Mijn promotor, Eveline de Bont, was net terug uit Harvard met een heel enthousiast verhaal en een

muizenstudie. Pas later kwam ik erachter dat ik de MDL in wilde. Uiteindelijk wist ik wel dat ik in een opleidings-ziekenhuis wilde werken, maar dat ik vanuit Groningen hier in Den Bosch terecht zou komen had ik ook nooit bedacht. Zoals ik als student ook nog niet had bedacht dat ik hepatoloog zou worden.

Ondertussen heb je ook een jong gezin!

Ik heb twee dochters, twee en vier jaar oud. Mijn vrouw kent het ziekenhuisleven ook, ze is opgeleid als verpleegkundige. Mijn dochters vinden het wel interessant, wellicht zoals elk kind van die leeftijd. Natuurlijk moet er doktertje gespeeld worden. Verder maakt het ze op deze leeftijd niet veel uit denk ik.

Wel leuk om te noemen dat mijn grootmoeder de derde Nederlander was die een levertransplantatie kreeg, ze had primaire biliaire cholangitis, in het begin van de jaren 70. Dat was heel bijzonder in die tijd, met een hele hoge mortaliteitskans; maar ze heeft nog vele jaren goede kwaliteit van leven gehad daarna. Daardoor heb ik haar ook nog leren kennen. Chris Gips was haar behandelaar en toen hij met emeritaat ging heb ik mijn oma nog benoemd; hij wist nog precies wie ze was. Dit heeft me natuurlijk wel ontzettend geïnspireerd!

Waar ben je trots op ten aanzien van de (hepatologie) zorg in het JBZ?

We hebben de complexere hepatologie ondergebracht in een team van twee MDL-artsen met aandachtsgebied hepatologie, samen met een verpleegkundig specialist. Hier hebben we binnen het MDL-team duidelijke afspraken over gemaakt. Zo behandelen wij iedereen met virale hepatitis, maar ook de auto-immuun gerelateerde leverziekte en de meer complexe

cirroze patiënt komt bij ons. We zien ook enkele posttransplantatiepatiënten in samenwerking met het Erasmus MC. De VS is goed getraind en zorgt voor bijvoorbeeld advanced care planning en ascitesdrainages, dat loopt echt goed.

Er wordt in ons team en in het ziekenhuis veel in mogelijkheden gedacht, we zijn helemaal niet conservatief. We lopen denk ik voorop in een paar dingen betreffende zinnige zorg. Zo hebben we al heel lang geleden een leefstijlpoli opgezet. Hier kan iedereen in het ziekenhuis mensen naar verwijzen die moeite hebben hun leefstijl te verbeteren, vaak

in het kader van secundaire preventie. Ze krijgen na een intake persoonlijk advies en worden gekoppeld aan partners in de eerste lijn om te werken aan dieet, beweging, of juist slaaptraining of hulp bij financiële zorgen als dat onderliggende factoren blijken te zijn. Hiervoor is er goede kennis van- en contact met zorgpartners in de regio.

Daarnaast houden jullie je ook veel bezig met alcoholproblematiek, hoe is dat zo gekomen?

Eigenlijk begon dat bij een verpleegkundige op onze afdeling (Jacqueline Bisschop), die erg begaan was met de categorie patiënten met alcoholmis-

bruik. Het viel haar op dat deze categorie vaak herhaaldelijk met dezelfde complicaties van alcohol werden opgenomen. Er was niks geregeld, mensen werden opgenomen, opgelapt en gingen weer naar huis, waar ze terugvielen in hun problemen. Hier wilde ze wat aan doen en ze klopte toen bij mij aan om hierover te sparren.

Het begon als een project op onze afdeling, waarbij we iedereen screenen op overmatig alcoholgebruik middels de 'Audit-C' (3 vragen over de frequentie en omvang van alcoholgebruik en binge drinking). Het alcoholgebruik wordt bespreekbaar gemaakt en mits geen bezwaar, besproken in een MDO wat twee keer per week plaatsvindt. Hierin nemen collega's van binnen en buiten het ziekenhuis deel; de afdelingsarts en verpleegkundige, collega's van maatschappelijk werk, maar ook van verslavingszorg en Jacqueline zelf. Samen wordt er een plan bedacht hoe de patiënt na ontslag te ondersteunen om van de alcohol af te blijven.

Inmiddels is dit een ziekenhuisbreed programma. Iedereen die op de SEH komt krijgt deze Audit C screening. Alle specialismen sturen zo patiënten door naar het MDO.

Hoe is het jullie gelukt om van een afdelingsgebonden concept naar een ziekenhuisbrede standaardprocedure te komen?

Het meeste werk is door Jacqueline verricht, die heeft hier ook haar master-scriptie en nu promotieonderzoek aan gewijd via Tranzo, aan de universiteit Tilburg. Ik ben een van haar co-promotors. En het komt door de ruimte die in het JBZ gemaakt wordt om te innoveren. Destijds was er elke week een bijeenkomst met de voorzitter van de Raad van Bestuur, met de zogenaamde 'Kartrekkers': collega's die een initiatief van de grond wilden krijgen om de zorg te verbeteren. Daaruit, en met veel bezoeken aan diverse vakgroepen hebben we onze collega's meegekrengen. Er waren goede argumenten, om

→



heropnames te voorkomen en betere opbrengst van de zorg te bereiken. Dat je niet alleen goed werk verricht tijdens de opname, maar weet dat de patiënt daarna verder kan opknappen.

Het hielp dat er al veel aandacht was voor soortgelijke initiatieven en met name voor goede netwerkzorg in de regio Den Bosch. Ook was het essentieel om een goede projectleider te hebben in de vorm van Jacqueline, want als dokter heb je te weinig tijd om alle praktische zaken te regelen tussen de drukke poli's en scopie programma's in. Ondertussen tonen ook andere ziekenhuizen interesse in onze aanpak en wordt het op meerdere plekken overgenomen.

Overigens gaan we het nu ook binnen de poliklinische zorg uitrollen de komende tijd. We werken samen met een aantal lokale verslavingszorginstellingen, waar mensen direct al een intake kunnen krijgen om te zien welke zorg ze nodig hebben. Zo staan ze niet 6 maanden op een wachtlijst om dan te horen dat ze geen specialistische zorg of juist heel andere aanpak nodig hebben. Dit loopt via de reeds bestaande leefstijlpoli, waar de patiënten gezien worden door gespecialiseerd verpleegkundigen. We verwachten hier vooral meerwaarde voor de categorie patiënt die een matige verslaving heeft, die daar schade van ondervindt, maar geen ernstige psychiatrische grondslag heeft. Deze groep is wellicht ook met goede zorg door de POH-GGZ al verder geholpen.

Je kreeg veel energie van om dit goed in te regelen. Wat aan de leverziekte geeft je energie, waar doe je het voor?
Wat ik erg leuk vind is dat het vaak een interessante groep mensen is. Het is een zeer diverse groep, van alle klassen van de maatschappij. Een grote groep heeft natuurlijk leefstijl gebonden leverziekte, maar er zijn ook erg ingewikkelde beelden waarvoor je intellectueel nog altijd wordt uitgedaagd. Ik houd erg van die puzzel. Tegelijk werk ik natuurlijk ook op de plek waar ik werk om de afwisseling te hebben met andere

aspecten van MDL zorg, bijvoorbeeld om grote poliepen te verwijderen.

Wat zijn wat jou betreft de meest uitdagende aspecten van de rol van hepatoloog?

Zoals gezegd, veel patiënten hebben bagage in de vorm van verslaving, psychosociale problemen, mensen die niet helemaal binnen de lijntjes kleuren. Daar houd ik juist wel van. Dit zijn mensen die pech hebben gehad, voor wie het leven liep zoals het liep maar die ook zorg nodig hebben. Het helpt om een open, onbevooroordeelde houding te houden, begrip te tonen. Daarmee vind ik de patiënten niet lastiger dan gemiddeld, gewoon anders.

Leefstijl is een belangrijk thema ook bij levertransplantatie. Wat vind je van de internationale discussie over levertransplantatie bij een acute alcoholische hepatitis?

We hebben hier veel discussie over gevoerd binnen de richtlijncommissie 'Somatische complicaties van een alcoholstoornis', met name mijn collega's Hanneke van Soest en Bart Takkenberg verdienen hiervoor de credits. We geloven wel dat er een sterk geselecteerde populatie is met alcoholische hepatitis, waarbij levertransplantatie gerechtvaardigd is. Er is onder andere in Canada mooi onderzoek gedaan dat aantoont dat het risico op terugval in sommige gevallen echt laag is. Uiteraard is het een gevoelig onderwerp, met het tekort aan leverdonoren. Je wil geen krantenkoppen met 'alcoholist krijgt donorlever' en steun van de bevolking verliezen. Tegelijk is een casus met leverfalen door andere drugs niet automatisch uitgesloten van transplantatie. Er valt bovendien bij jonge patiënten een goede prognose te bereiken en veel gezonde levensjaren te winnen. Wie zijn wij dan om daar meteen een streep door te zetten?

Bij een alcoholische cirrose is de grens van 6 maanden abstinēt nogal arbitrair. Er schijnt in Canada zelfs jurisprudentie te zijn van een patiënt die via de rechter het recht op transplantatie afdwong. Ook in deze groep

is selectie van patiënten op basis van andere risicofactoren voor terugval waarschijnlijk belangrijker dan alleen strikt die 6 maanden aan te houden. Belangrijk is wel om het wetenschappelijk te onderbouwen als we dit de komende tijd anders gaan doen en een ander in sudieverband te organiseren.

Je zal je voorlopig niet vervelen. Lukt het ook in de drukte om vooruit te kijken naar de toekomst?

Ik hoop uiteraard dat ons alcoholpreventieprogramma verder landelijk uitgerold wordt. Het zou vergoed moeten worden - nu wordt het deels door het ziekenhuis en deels door de ketenpartners betaald. Er moet natuurlijk meer aandacht komen voor preventie in het algemeen. Politiek gezien staat dit onderwerp er slecht voor. Het komende kabinet moet hier meer aandacht voor hebben, op meer vlakken binnen de MDL.

Een ander belangrijke stroming is natuurlijk de zinnige zorg. Dit is binnen de MDL maar zeker ook binnen de hepatologie specifiek een grote uitdaging. Hier hoop ik met de werkgroep Hepatologie van de NVMDL stappen in te zetten, dat is echt een van de speerpunten binnen de werkgroep.

Een voorbeeld is de HCC screening. Ik denk dat we slimmer kunnen zijn in de selectie van patiënten: wie screenen we, hoe screenen we ze, wanneer..

Ten tijden van dit interview zitten we net voor de verkiezingen. Heb je hoop gevestigd op een politicus of politiek orgaan, om zinnige of preventieve zorg meer aandacht te geven?

Het is zaak dat er meer wordt geïnvesteerd in preventie, niet alleen vanuit gezondheidsperspectief, maar ook financieel is het aantrekkelijk. Realiteit is dat men toch kortzichtig is hierin. We hebben wel het preventieakkoord gekregen, ik hoop dat hierop doorgepakt wordt. We moeten dit met z'n allen blijven uitdragen via de organen die er zijn, zoals landelijke werkgroepen. We zullen het toch ook zelf moeten gaan doen!

Lessen uit een PhD traject: voor de witte jas met korte of lange mouwen

Terwijl ik uitkijk op een zonnige herfstdag, met dwarrelende roodgele bladeren, blik ik terug op de afgelopen jaren van mijn promotietraject. Ik ben tevreden over de leercurve die ik heb doorgemaakt, al weet ik dat ik met de vaardigheden van nu sommige dingen anders zou aanpakken. Voor iedereen ziet een PhD traject er anders uit, maar het ontwikkelingsproces waar je doorheen gaat kent gelijkenissen. In deze column deel ik een aantal inzichten die mogelijk voor huidige en toekomstige PhD studenten relevant kunnen zijn – of je nu een witte jas met korte of lange mouwen aan hebt.

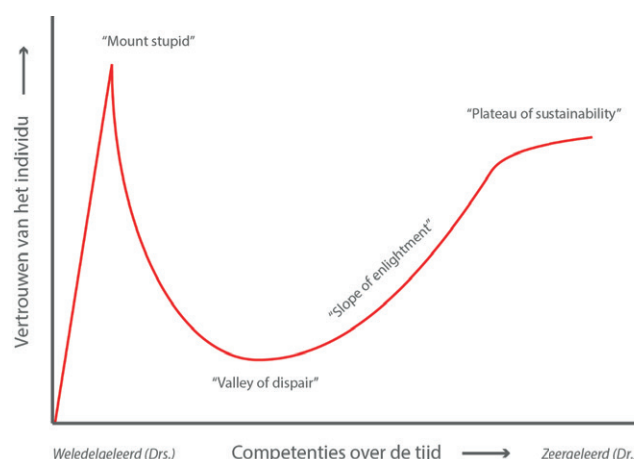
Jaar 1 – “efficiënt uit de startblokken en vorm je eigen traject”

Een goede klik met je supervisor is cruciaal. Ik zou zelfs zo ver willen gaan dat dit belangrijker is dan het onderwerp waar je op gaat promoveren. Stel jezelf vooraf de vraag waarom je een PhD wilt doen: word je bewogen vanuit intrinsieke motivatie om nieuwe vragen op een creatieve manier op te lossen of zie je het meer als stap richting een medische carrière? Spreek met je supervisor over wederzijdse verwachtingen. Ik had een te optimistisch beeld van hoe “planbaar” wetenschap is. Een tijdlijn uitstippelen helpt, maar wees je bewust dat deze herhaaldelijk gereviseerd zal worden. Voor een efficiënte start kan het fijn zijn om één project te hebben waar voorwerk al verricht is; positieve preliminaire data of een lopende klinische studie die je overneemt. Vanuit die stabiliteit en ervaring kun je nieuwe projecten opzetten. In mijn geval bestond het eerste anderhalf jaar uit het uitschakelen en screenen van genen in galwegcellen – een nuttige maar relatief lange voorinvestering. Stimuleer samenwerkingen binnen de groep, het instituut en tussen centra om niet opnieuw het wiel te hoeven uitvinden en de kwaliteit van het werk te bevorderen. Hierbij kan het fijn zijn als er per project een “touwtrekker” is. Investeer vooraf door veel literatuur te lezen en bijv. een gepersonaliseerde search op te stellen zodat je wekelijks op de hoogte blijft van je vakliteratuur. Ontwikkel je methodologisch en statistisch breed; je bepaalt immers zelf je leertraject. Ik heb de EASL Schools als zeer waardevol ervaren, die zowel een klinisch als basaal wetenschappelijk aanbod hebben.

Jaar 2 en 3 – “durf fouten te maken, betreed het podium en leer werk op waarde te schatten”

Dit is de fase waarin de meeste meters worden gemaakt: de publiceerbare data komt binnen en begint zich, met vallen

en opstaan, uit te kristalliseren. Wees je bewust van het Dunning-Kruger effect (figuur 1)¹; waarbij je initieel vanuit onwetendheid je eigen capaciteiten overschat (sta altijd open voor suggesties) en nadien met voortschrijdende competenties kan gaan twijfelen aan jezelf. Wat mij in de deze periode veel bracht is juist het presenteren van data die je zelf nog niet begrijpt met een concept plan. Zo leer je met de groep tot een “troubleshoot” strategie te komen en train je probleemoplossend vermogen. Peer-reviewing onder supervisie van je promotor kan ik aanraden en heeft als positieve uitwerking dat je ook richting je eigen werk meer mogelijkheden voor verbetering ziet. Gebruik presentaties voor het instituut of op nationale congressen voor het slijpen van je verhaal. Na deze “dress rehearsal” volgt hopelijk de finale presentatie op een internationaal congres. Wat ik



Figuur 1. Dunning-Kruger effect toegepast op het promotietraject: de route van weledelgeleerd naar zeergeleerd. Created by D. Trampert for LEVER #2 2021, inspired by various Dunning-Kruger effect graphs.

een uitdaging vind is het inschatten naar welk journal je je manuscript stuurt. Enerzijds wil je het hoogst haalbare, anderzijds moet je realistisch zijn en het tijdig afronden van een traject waarborgen. Het stellen van een realistisch doel helpt om langdurig gemotiveerd te blijven en deceptie te voorkomen. Sta stil bij tussentijdse successen zoals een geslaagd groot experiment, laatste inclusie van een studie, of geaccepteerd abstract. Een waardevolle vaardigheid is om los te kunnen laten van al deze uitkomsten en een procesgeoriënteerde blik te hanteren. Wie het proces omarmt, durft ook fouten te maken en heeft vrede met imperfectie. In de academie komt het zogeheten “imposter syndrome” veel voor, waarbij o.a. perfectionisme het afronden van projecten kan belemmeren.²⁻³ Weten wanneer een labproject klaar genoeg is, is een vaardigheid op zich.

Het tijdig afronden van een PhD is een uitdaging en het schrijven van je proefschrift naast een nieuwe (klinische) baan is verre van ideaal. Wellicht zou er in figuur 1 nog een laatste dal net voor de “plateau of sustainability” moeten komen. Streef je proefschrift (deels) geschreven te hebben voordat je aanstelling afloopt en plan daar bewust schrijftijd voor in. Verzet tussen het schrijven door geregeld je gedachten door iets sociaals te doen en in de buitenlucht te zijn. Maak ook bij toekomstige research plannen je proefschrift af voordat je vervolg funding gaat aanvragen. Uitzondering kan zijn dat een actuele call perfect aansluit bij een veelbelovend project wat voortvloeit uit je PhD. Ik schreef zelf tevergeefs twee beursaanvragen richting het eind van mijn PhD en zou die prioritering nu anders maken. Maak van je verdediging een memorabele dag en verzamel de juiste mensen om je heen. Zo vond ik het leuk om juist ook vrienden met andere werkachtergronden uit te nodigen; mijn voormalige hardlooptrainer, met wie ik vele mooie sportmomenten heb gedeeld, was zelfs een van mijn paranimfen (figuur 2). Denk binnen de werksferen na wie voor jou rolmodellen zijn en zoek idealiter naar een mentor.



Het sparren met een mentor over de vervolgstappen na mijn PhD en afwegingen die daarbij komen kijken heb ik als zeer behulpzaam ervaren. Andermans verhalen zijn inspirerend en bevatten zelden een rechtlijnig beloop! Inmiddels bereid ik mij voor op de volgende stap, namelijk een toekomst in het ziekenhuis. De labjas met lange mouwen wordt ingewisseld voor een doktersjas met korte mouwen. Stiekem hoop en streef ik dat er in de toekomst nog wat ruimte blijft voor wetenschap, maar de kliniek staat nu voorop. Voor effectief werken in het ziekenhuis komen andere vaardigheden kijken, zoals snel schakelen en bondiger werken, dan in de wetenschap waar de tijd langzamer lijkt te gaan. Wellicht lees ik in de toekomst een column in de LEVER waar een oudste AIOS zijn ervaringen deelt hierover. Tot slot doe ik een aanbeveling voor het boek “The Happy Academic: How to Succeed and Stay Healthy in Academia” geschreven door Jouri Tjink, Psychiater aan het Amsterdam UMC. Een zakboek vol inzichten en praktische tips om je eigen PhD traject duurzaam en zinvol vorm te geven. Voor nu pak ik het promotiecadeau “When Nietzsche Wept” geschreven door Irvin Yalom erbij op deze fraaie herfstdag.

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

Referenties

1. J. Kruger, D. Dunning. Unskilled and unaware of it: how difficulties in recognizing one's own incompetence lead to inflated self-assessments. *J Pers Soc Psychol.* 1999; 77: 1121-34.
2. Ustaoglu A., Arvanitakis M. Young GI angle: Imposter syndrome: What a young GI should know. *United European Gastroenterol J.* 2023; 11: 700–703.
3. Valerie Young. *The Secret Thoughts of Successful Women and Men: Why Capable People Suffer from Impostor Syndrome and How to Thrive In Spite of It.* 2011.
4. Jouri Tjink. *The Happy Academic: How to Succeed and Stay Healthy in Academia.* 2023.

CASUS

Een zeldzaam geval van acuut leverfalen

Lesley Patmore, anios MDL Erasmus MC, Rotterdam
Caroline Den Hoed, MDL-arts, Erasmus MC, Rotterdam

Een 24-jarige man, wordt 's ochtends door zijn ouders niet aanspreekbaar met insulpen in bed aangetroffen. De ambulance brengt hem met spoed naar het ziekenhuis. Laboratoriumonderzoek toont sterk verhoogde transaminasen (ASAT/ALAT >1000 U/L), een verlengde INR, hyperammoniëmie en een diepe hypoglykemie, verdacht voor acuut leverfalen.

Aanvankelijk wordt gedacht aan een neurologische oorzaak, maar CT-brein en lumbaalpunctie tonen geen afwijkingen. Gezien hij aan de criteria voor acuut leverfalen voldoet wordt

hij overgeplaatst naar een levertransplantatiecentrum.

Bij overname is hij geïntubeerd en gesedeerd; de anamnese wordt via familie verkregen. Voorgeschiedenis is blanco, er is geen sprake van alcohol- of drugsgebruik. De avond voor opname had hij buikpijn en misselijkheidsklachten en was vroeg naar bed gegaan, ook zijn broer had dezelfde klachten. Aanvullend onderzoek bij overname toont: ALAT 5269 U/L, ASAT 4734 U/L, totaal bilirubine 35 µmol/L, ammoniak 251 µmol/L en INR 3,3. Het veneuze bloedgas toont een lactatacidose

met een van lactaat 13,1 mmol/L. CT-thorax/abdomen toont het beeld een diffuus oedemateuze zwelling van het darm-pakket met versterkte mucosale aankleuring en doorgankelijke arteriële en veneuze mesenteriaal vasculatuur met een gecollabeerde vena cava inferior, passend bij een shock bowel o.b.v. een hypovolemische shock. Er zijn geen aanwijzingen voor chronische leverziekte. Virale en auto-immuun serologie en toxicologieonderzoek zijn negatief; ook een maligniteit en cardiale oorzaken worden uitgesloten. Gezien de vergelijkbare klachten bij de broer wordt een infectieuze oorzaak overwogen, maar bloed- en feceskwaken blijven negatief. De ouders vermelden dat beide zoons restjes rijst hadden gegeten die opnieuw waren opgewarmd. Een bewaard portie rijst wordt opgestuurd voor microbiologisch onderzoek: hieruit worden de toxinen van de *Bacillus cereus* geïsoleerd.

Bespreking

Bacillus cereus is een gram-positieve, sporenvormende bacterie die toxinen produceert. Consumptie van deze toxinen veroorzaakt klassiek een beeld van voedselvergiftiging met misselijkheid, braken en diarree. De bacterie maakt zowel hitte-labiele als hittebestendige toxinen. De hittebestendige variant, cerulide, is verantwoordelijk voor de 'emetische' vorm en kan in zeldzame gevallen leiden tot acuut leverfalen. In de literatuur wordt dit ook wel een fried rice syndrome genoemd. Cerulide is resistent tegen afbraak in het maagdarmkanaal en remt de oxidatieve fosforylering in mitochondriën. Hierdoor valt de aerobe energieproductie stil en schakelt de cel over op anaerobe glycolyse, wat leidt tot lactaataccumulatie en oxidatieve stress. Histologisch wordt dit gekenmerkt door microvesiculaire steatose, gevolgd door mitochondriale zwelling en hepatocytair apoptose. Bij hoge blootstelling treedt massaal celverval op. Dit wordt ook gezien in de mitochondriën van de spieren en gaat vaak gepaard met rhabdomyolyse. Snelle koeling van gekookte rijst of pasta voorkomt bacteriegroei en toxinevorming, restjes dienen derhalve bewaard te worden gedurende maximaal 2 dagen bij 4 °C. De *Bacillus cereus* is hittegevoelig en gaat dood boven de 75 °, echter de sporen van *Bacillus cereus* gaan pas dood door enkele minuten te verhitten boven de 121 °C.

In de literatuur zijn slechts enkele gevallen van cerulide-geïnduceerd leverfalen beschreven, voornamelijk bij kinderen. De eerste gedocumenteerde casus dateert uit 1997 (New England Journal of Medicine): een 15-jarig meisje en haar vader ontwikkelden klachten na het eten van restjes pasta. De vader herstelde na gastro-intestinale klachten, maar het meisje ontwikkelde acuut leverfalen met insulten, hypoglykemie en lactaatacidose, een vrijwel identiek beeld aan dat van onze patiënt.

De behandeling is gericht op ondersteuning en stabilisatie conform het protocol voor acuut leverfalen. Onze patiënt werd opgenomen op de IC, kreeg hemodynamische en respiratoire ondersteuning en werd vanwege een progressief beeld met een INR >10.0 op de high-urgency wachtlijst voor levertransplantatie geplaatst. Echter binnen enkele dagen verbeterde het klinisch en biochemisch beeld dusdanig dat een levertransplantatie niet meer nodig was.

Leerpunten

- Bij acuut leverfalen met negatieve standaarddiagnostiek is een voedseltoxine-intoxicatie het overwegen waard. Zeker in het geval van een hyperacuut ernstig beloop met gastro-intestinale klachten vooraf
- De hitte bestendige toxine, Cerulide, remt de oxidatieve fosforylering, waardoor aerobe energieproductie stopt en lactaataccumulatie en oxidatieve stress in de mitochondriën optreden
- Het opwarmen en verkeerd bewaren van rijst of pasta vormt een risico voor bacteriegroei en toxinevorming
- De behandeling is ondersteunend; levertransplantatie is soms te overwegen maar niet altijd nodig

Bronnen

1. Voedingscentrum. *Bacillus Cereus*. [cited 2024; Available from: <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/bacillus-cereus.aspx>
2. Mahler H, Pasi A, Kramer JM, Schulte P, Scoging AC, Bär W, Krähenbühl S. Fulminant liver failure in association with the emetic toxin of *Bacillus cereus*. *N Engl J Med*. 1997 Apr 17;336(16):1142-8. doi: 10.1056/NEJM199704173361604. PMID: 9099658.
3. Chatelangat O, de Lorenzi-Tognon M, Spahr L, Cherkaoui A, Stephan R, Ongaro M, Kaiser L, Goossens N. Liver failure after *Bacillus cereus* food poisoning, an under-recognized entity: A case report. *World J Hepatol*. 2024 Nov 27;16(11):1339-1347. doi: 10.4254/wjh.v16.i11.1339. PMID: 39606173; PMCID: PMC11586756



Bijsluit

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

Farmacogenetica: medicatie op maat

De belangstelling voor farmacogenetica – vaak aangeduid als ‘medicatie op maat’ – is de laatste jaren sterk toegenomen. Begin februari 2023 haalde dit zelfs het landelijke nieuws toen de resultaten van de PREPARE studie in the Lancet werden gepubliceerd.^{1,2} Hieruit bleek dat patiënten bij wie de behandeling werd afgestemd op hun farmacogenetisch profiel, 30% minder ernstige bijwerkingen rapporteerden dan patiënten die de standaarddosis kregen. Sindsdien neemt het aantal aanvragen voor farmacogenetisch onderzoek in de ziekenhuisapotheek duidelijk toe.

Achtergrond

Veel geneesmiddelen worden in de lever geactiveerd of geïnactiveerd door enzymen. Variaties in het DNA dat voor deze enzymen codeert, kunnen leiden tot veranderde enzymactiviteit.³ Door de nucleotidenvolgorde in het DNA te bepalen in de regio's die coderen voor een enzym (gen), kunnen deze variaties worden vastgesteld (genotyperen). Het genotype wordt vervolgens vertaald in een fenotype; afhankelijk van de combinatie van allelen wordt onderscheid gemaakt tussen ‘poor’ (traag), ‘intermediate’ (intermediair), ‘extensive’ (normaal) en ‘ultrarapid metabolisers’ (snel).

Enzymen kunnen verantwoordelijk zijn voor de activering van pro-drugs of voor de afbraak van actieve stoffen. Genetische variaties kunnen hierdoor leiden tot verminderde werkzaamheid of juist een verhoogd risico op toxiciteit.

Variatie in respons

Een bekend voorbeeld is clopidogrel, dat door CYP2C19 moet worden omgezet in een actieve metaboliet.³ Patiënten met één of twee inactieve CYP2C19-allelen hebben een verminderde respons en een hoger risico op cardiovasculaire incidenten. In de Kaukasische populatie is circa 25% intermediate en 2–3% poor metaboliser; in Aziatische populaties liggen deze percentages aanzienlijk hoger. CYP2C19-genotypering wordt daarom steeds vaker toegepast binnen de neurologie en cardiologie.

Een voorbeeld binnen de gastroenterologie zijn de protonpompremmers (PPI's).³ Veel van deze middelen worden afgebroken door CYP2C19. Bij ultrarapid metabolisers gebeurt dit extra snel, waardoor de plasmaconcentratie daalt en het effect minder is. Voor bijvoorbeeld pantoprazol kan

een vijf keer hogere dosis nodig zijn dan gebruikelijk. Echter, het ultrarapid fenotype is niet heel prevalent in de Kaukasische populatie (3–7%), waardoor klinische meerwaarde van genotyperen en de dosering van PPI's daarop aanpassen niet wordt aangeraden.

Binnen de hepatologie is tacrolimus een voorbeeld³, dat onder andere via CYP3A5 wordt gemetaboliseerd. In de Kaukasische populatie is het merendeel van de mensen een zogenoemde CYP3A5 non-expresser. Bij de circa 1–9% die homozygoot expresser is, vindt de afbraak van tacrolimus aanzienlijk sneller plaats, waardoor een ongeveer 2,5 maal hogere dosis wordt geadviseerd. Interessant is dat na levertransplantaties niet alleen het genotype van de patiënt een rol speelt, maar ook dat van de getransplanteerde lever. Indien zowel de ontvanger als de donorlever een versneld metabolisme vertonen (expresser), is eveneens een hogere dosering noodzakelijk. Bij afwijkende combinaties van genotypen zijn de effecten minder goed bekend. Door toepassing van Therapeutic Drug Monitoring (TDM) na start van tacrolimus worden deze verschillen doorgaans snel zichtbaar en wordt de dosering geïndividualiseerd. Preëemptief genotyperen bij transplantatiepatiënten wordt daarom ook nog niet standaard gedaan.

Variatie in toxiciteit

Toxiciteit door genetische variatie ontstaat vaak door vertraagde afbraak.³ Een voorbeeld betreft het UGT1A1 enzym betrokken bij de glucuronidering van sommige geneesmiddelen. UGT1A1 katalyseert ook de glucuronidering van bilirubine, en mutaties hierin kunnen leiden tot syndroom van Gilbert of het syndroom van Crigler-Najjar.⁴ In de oncologie is het echter ook een belangrijk enzym betrokken bij de afbraak van de actieve metaboliet van irinotecan. Een verminderde werking kan leiden tot ernstige, levensbedreigende toxiciteit als gevolg van stapeling. Daarom is het tegenwoordig gebruikelijk om genotypering van UGT1A1 uit te voeren alvorens te starten met irinotecan.

Variatie in toxiciteit kan ook veroorzaakt worden door een hogere gevoeligheid voor een immuungemedieerde bijwerking.³ Dit speelt bijvoorbeeld bij de HLA-B*5701 genetische variant, welke 6–7% van de Nederlandse bevolking heeft.

Bekend is dat patiënten die deze variant hebben, een 37 tot 80 keer verhoogd risico op DILI hebben bij gebruik van flucloxacilline. De incidentie van flucloxacilline-geïnduceerde leverschade is echter laag. Voor abacavir (een HIV-middel) blijkt dan bijna 50% van de HLA-B*5701-positieve patiënten een ernstige en overgevoeligheidsreactie ontwikkelt. Alvorens start met dit middel dient dan ook bij iedereen screening op HLA-B*5701 plaats te vinden.

Praktische toepassing

Samenvattend kunnen genetische variaties in genen die coderen voor enzymen betrokken bij het geneesmiddelmetabolisme leiden tot minder respons of juist meer toxiciteit. Echter, ze vormen slechts één factor binnen een complex geheel. Ook bijvoorbeeld comedatie, voeding en orgaanfunctie spelen een rol. Waar mogelijk verdient TDM dan ook de voorkeur om zo de invloed van andere factoren op de farmacokinetiek ook gelijk mee te nemen. Genotypering kan via het laboratorium worden aangevraagd; veel ziekenhuizen voeren bepalingen zoals CYP2C19, DPYD en TPMT intern uit. Uitgebreidere screenings worden in gespecialiseerde laboratoria verricht. De kosten liggen doorgaans tussen €75 en €100 per gen; een volledig farmacogene-

tisch paspoort kost circa €1000.

Tot slot is het belangrijk om uitslagen in het EPD vast te leggen, op die manier wordt er ook bij toekomstig geneesmiddelgebruik automatisch door het systeem op bewaakt en verschijnen er meldingen als er actie nodig is.

Namens de SIG Interne Geneeskunde NVZA,
sectie hepatologie,
Dr. Rianne Weersink, ziekenhuisapotheker Rijnstate

Referenties

1. <https://nos.nl/artikel/2462283-medicatie-op-maat-dankzij-dna-profiel-leidt-tot-minder-ernstige-bijwerkingen>
2. Swen JJ, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *The Lancet*, 2023, 401.10374: 347-356.
3. KNMP Kennisbank. Achtergrondteksten farmacogenetica. Ge raadpleegd 7-11-2025 via https://kennisbank.knmp.nl/article/medisch_farmaceutische_beslisregels/farmacogenetica/intro.html
4. Drenth JPH, Peters WHM, Jansen JBMJ. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002;146:1488-90

lever in de prijzen

Rising Star Award, UEGW

Gedurende de UEGW week, welke in oktober plaatsvond in Berlijn, kreeg dr. Milan Sonneveld (Erasmus MC) een Rising Star Award uitgereikt. In een presentatie met als onderwerp “Individualised management of patients with chronic hepatitis B” gaf hij zijn visie op de toekomst van gepersonaliseerde zorg voor patiënten met chronische hepatitis B.



EASL Recognition Award Recipient 2025: Prof. Ulrich Beuers

M. Banales

J Hepatol 2025; 83: 819-820



van eigen bodem

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

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

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

FIB-4-based Referral Pathways Have Suboptimal Accuracy to Identify Increased Liver Stiffness and Incident Advanced Liver Disease

Clinical Gastroenterology and Hepatology

doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.06.036> ; In press

Van Kleef LA, Strandberg R, Pustjens J, Hammar N, Janssen HLA, Hagström H, Brouwer WP.

FIB-4 is widely used to rule out liver disease in low-prevalence settings, yet its performance is debated. Among 60.141 participants, FIB-4-based referral pathways to identify liver disease among the general population result in a high referral rate (18-28%), whilst missing approximately 60% of LSM $\geq$ 8, 50% of LSM $\geq$ 12, 40% of LSM $\geq$ 15 and 25% of 5-year incident advanced liver disease. FIB-4 showed especially poor sensitivity in younger adults and high referral rates or reduced sensitivity in older adults when applying age-adjusted cut-offs. Overall, FIB-4-based pathways miss substantial pre-cirrhotic disease, highlighting the need for improved population screening strategies.

MASLD, At-Risk MASH and Increased Liver Stiffness Are Associated With Young Adulthood Obesity Without Residual Risk After Losing Obesity

Liver International

doi: <https://doi.org/10.1111/liv.16169> ; published April 2025

Van Kleef LA, Pustjens J, Savas M, Ayada I, Li P, Pan Q, Van Rossum EFC, Janssen HLA, Brouwer WP.

Obesity in young adulthood may cause lasting metabolic effects affecting future liver health. In 4,580 NHANES participants aged over 40, we examined changes in obesity status from age 25 and their associations with MASLD, at-risk MASH, and elevated liver stiffness (LSM). Compared with individuals who were never obese, both stable obesity (OR:5.5; 95CI:4.0-7.7) and developing obesity (OR:4.7; 95%CI:3.9-5.6) were strongly linked to MASLD, at-risk MASH, and LSM $\geq$ 8 kPa. In contrast, individuals who lost obesity showed no significant excess risk (OR:1.3, 95%CI:0.8-2.1). These findings highlight the importance of preventing and reversing obesity early to protect long-term liver health.

Comparison of diagnostic accuracy and utility of non-invasive tests for clinically significant liver disease in a general population with metabolic dysfunction

Hepatology

doi: <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001356> ; published May 2025

Van Kleef LA, Pustjens J, Schattenberg JM, Holleboom AG, Cabezas MC, Tushuizen ME, De Knecht RJ, Ikram MA, Janssen HLA, Francque SM, Brouwer WP.

This meta-cohort study (Rotterdam Study with NHANES; n=11,404 adults) simulating a real-world screening setting compared 10 tests for detecting clinically relevant liver disease. MAF-5 showed the highest accuracy for increased liver stiffness ($\geq$ 8 and $\geq$ 12 kPa) and advanced fibrosis (Agile 3+ $\geq$ 0.679; AUC up to 0.90), and performed equally to FNI for identifying at-risk MASH (AUC 0.93). To reach 80% sensitivity for LSM $\geq$ 8 kPa, MAF-5 required far fewer referrals than FIB-4 (42 vs 77%). Age-dependent scores performed poorly in younger adults. Overall, MAF-5 markedly outperformed FIB-4, suggesting current referral pathways could be substantially improved.

Gut-to-bile transfer of microbially amidated minor bile acids in patients with hepatopancreatobiliary disorders

Hepatology 2025 Jun 23. doi: 10.1097/HEP.0000000000001441.

Temprano AG, Romero MR, Ghallab A, Llera L, Macias RIR, Van Eijk HM, Rullán M, Urman J, Ay Ü, Lenicek M, Hengstler JG, Neumann UP, Berasain C, Avila MA, Olde Damink SWM, Monte MJ, Marin JJG, Schaap FG.

This study investigated the presence of microbially amidated bile acids (MABAs) in the bile of patients with hepatopancreatobiliary disorders and studied their cholephilic behavior in animal models. MABAs, including leucine-, phenylalanine-, and tyrosine-amidated cholic acid and chenodeoxycholic acid, were detected in about 50% of patient bile samples. MABA levels were similar in patient groups, and correlated inversely with total biliary bile salts. In animal models, MABAs showed efficient uptake by bile acid transporters and similar biliary secretion patterns as glycocholic acid. These findings

→

suggest gut dysbiosis as a potential source of MABA production in affected patients.

Macrophage-augmented organoids recapitulate the complex pathophysiology of viral diseases and enable development of multitarget therapeutics.

Nat Biomed Eng. 2025 Jun 13. doi: 10.1038/s41551-025-01417-5.

Liu K, Wang Y, Li J, Zhou J, da Silva AMG, Suñer C, Dai Z, Schraauwen R, Boor PPC, Ober-Vliegen K, van den Hil F, Olfers DM, Tsikari T, Ayada I, Peppelenbosch MP, van Royen ME, Verstegen MMA, Wang Y, Orkin CM, Janssen HLA, Orlova VV, Li P, Mitjà O, Duarte-Neto AN, van der Laan LJW, Pan Q.

The pathophysiology of acute viral diseases is complex. It is characterized by strong inflammatory responses driven by immune cells, leading to tissue damage. Currently available in vitro models mainly recapitulate the viral life cycle but fail to model immune cell-mediated pathogenesis. Here we build macrophage-augmented organoids (MaugOs) by integrating macrophages into primary organoids that are cultured from human liver tissues. We test the infections of two RNA viruses, hepatitis E virus and SARS-CoV-2, and one DNA virus, monkeypox virus, which either primarily or secondarily affect the human liver. In all three models of acute viral diseases, MaugOs recapitulate infection and the resulting inflammatory response, although to different levels. We use this system to dissect the multifunctional role of human bile on hepatitis E virus replication and the inflammatory response through distinct mechanisms of action. We also show that MaugOs recapitulate features of inflammatory cell death triggered by hepatitis E virus infection when integrated with pro-inflammatory macrophages. Furthermore, we demonstrate a proof of concept in MaugOs for development of multitarget therapeutics that simultaneously target the virus, inflammatory response and the resultant inflammatory cell death.

Mapping the association between environmental pollutants and steatotic liver disease: a systematic review and meta-analysis

Environ Res. 2025 Aug 19;285(Pt 5):122623.

Xincheng Li, Jiajing Li, Jiangrong Zhou, Ibrahim Ayada, Qiuwei Pan, Luc J W van der Laan, Pengfei Li

Environmental pollution poses increasing threats to public health, particularly in metabolic disorders. Steatotic liver disease (SLD) is characterized by metabolic dysfunctions of the liver and affects over one-third of the global population. However, whether exposure to environmental pollutants would increase the risk of SLD remains poorly understood. A total of 34 studies were included. Environmental pollutants in this study were categorized as air pollutants, endocrine-disrupting chemicals, and heavy metals. Significant associations

with increased SLD risk were observed for particulate and nitrogen dioxide per 10 µg/m³ increase. Among EDCs, exposure to bisphenol A, MECPP, MEHHP, MEOHP, and PFOA was correlated with elevated SLD risk. Exposure to heavy metals, including lead, cadmium, mercury was significantly associated with increased SLD risk. In conclusion, exposure to a wide range of environmental pollutants significantly increased SLD risk, underscoring the need for public health interventions to mitigate pollutant exposure and its contribution to SLD development.

Primary cell cultures from deceased harbor porpoises to study effects of polystyrene nanoplastics on gene expression.

Environ Pollut. 2025 Oct 15;383:126805.

Roelen BAJ, Roest HP, Coenen Morales I, Meirer F, IJsseldijk LL, Bosker T, van der Laan LJW.

Micro- and Nanoplastic particles (MNPs) are abundantly present in the environment including in our oceans. Whale species (cetaceans) occupy the top of the food chain and get exposed to MNPs via their diet. Therefore cetaceans are considered sentinel species to investigate health effects of MNPs in mammals. The aim of this study is to understand how these particles affect cellular function of marine mammals. For this harbor porpoise tissues were isolated post mortem and cells were cultured in vitro. Cells were subsequently exposed to fluorescently-labelled polystyrene MNPs of 1000, 200, and 50 nm diameter. After exposure the cells were examined by confocal laser scanning microscopy and RNA sequencing. Plastic particles, even of 1000 nm diameter were observed inside the cells after 24 h of exposure. Gene expression changes were observed after plastic particle exposure in pathways of various biological processes including signaling and metabolism. In conclusion, this study shows that exposure to MNPs induces cellular responses and changes in gene expression in fibroblast-like cells from a sentinel marine mammal. Comparative analyses between human, cetacean and fish show common as well as species-specific gene responses which could be relevant to further study the health impact of MNPs.

A hollow fiber membrane-based liver organoid-on-a-chip model for examining drug metabolism and transport.

Biofabrication. 2025 Apr 1;17(2). doi: 10.1088/1758-5090/adc3ce.

Myszczyzyn A, Muench A, Lehmann V, Sinnige T, van Steenbeek FG, Bouwmeester M, Samsom RA, Keuper-Navis M, van der Made TK, Kogan D, Braem S, van der Laan LJW, Eslami Amirabadi H, van de Steeg E, Masereeuw R, Spee B.

Liver-on-a-chip models predictive for both metabolism, and blood and canalicular transport of drug candidates in humans are lacking. Here, we established a bioengineered and 3Rs-

complied (animal component-free) hepatocyte-like millifluidic system based on 3D hollow fiber membranes (HFMs), recombinant human laminin 332 coating and adult human stem cell-derived organoids. Organoid fragments formed polarized and tight monolayers on HFMs with improved hepatocyte-like maturation, as compared to standard 3D organoid cultures in Matrigel from matched donors. Gene expression profiling and immunofluorescence revealed that hepatocyte-like monolayers expressed a broad panel of phase I and II drug-metabolizing enzymes and drug transporters. Moreover, statically cultured monolayers displayed phase I and II metabolism of a cocktail of six relevant compounds, including midazolam and 7-hydroxycoumarin. We also demonstrated the disposition of midazolam in the basal/blood-like circulation and apical/canalicula-like compartment of the millifluidic chip. Finally, we studied the bioavailability of midazolam and coumarin on-a-chip in combination with a small intestine-like system. In conclusion, we generated a proof-of-concept liver organoid-on-a-chip model for examining metabolism and transport of drugs, which can be further developed to predict pharmacokinetics' (PK)/absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) profiles in humans.

Apoptosis regulators of the Bcl-2 family play a key role in chemoresistance of cholangiocarcinoma organoids.

Int J Cancer. 2025 Oct 15;157(8):1694-1708.

Mi W, van Tienderen GS, Shi S, Broeders A, Monfils K, Roest HP, van der Laan LJW, Versteegen MMA.

Cholangiocarcinoma (CCA) is a rare but devastating liver cancer which is commonly diagnosed at a late stage and often resistant to chemotherapy. Bcl-2 family members, which control apoptotic cell death, are known to be involved in the chemoresistance of some cancer types. This study investigated the role of Bcl-2 family members in the chemoresistance of cholangiocarcinoma organoids (CCAOs) in both undifferentiated and matured branching phenotypes (BRCCAOs). Patient-derived CCAOs and BRCCAOs were cultured to assess chemoresistance to an FDA-approved anticancer drug panel by testing cell viability using ATP quantification and apoptotic cell death by cleaved caspase 3 staining. More specifically, sensitivity to the first-line drug gemcitabine was tested in combination with Bcl-2 family inhibitors or activators. We found that in gemcitabine-resistant CCAOs, inhibition of Bcl-xl could overcome gemcitabine resistance and induce apoptotic cell death. Although inhibition of Mcl-1 or activation of Bax induced spontaneous cell death, this could not overcome gemcitabine resistance. The BRCCAOs, which mimic tumor architecture better than CCAOs, show broader chemoresistance to anticancer drugs. Of note, in the resistant BRCCAOs, Bcl-xl inhibition could restore gemcitabine sensitivity. In conclusion, this study shows that targeting Bcl-xl can overcome chemoresistance to gemcitabine in CCA organoids. CCAOs and BRCCAOs provide good preclinical models for testing new drug combinations →



Bijsluit



Bijsluit

and assessing personalized therapeutic approaches.

Targeting EIF4A1 is effective against human intrahepatic cholangiocarcinoma.

JHEP Rep. 2025 Apr 3;7(7):101416.

Mi W, Cigliano A, Galleri G, Gigante I, Steinmann SM, Cibali E, Serra M, Pes GM, Schloesser D, Pizzuto E, Siegmund H, Fischer C, Saborowski A, Giannelli G, Evert M, van der Laan LJW, Versteegen MMA, Calvisi DF

Dysregulation of the translational machinery is a hallmark of cancer, often linked to tumor progression and poor prognosis. This study underscores the potential of zotatifin, a specific inhibitor of EIF4A1 (an essential component of translation initiation) to inhibit the growth of iCCA cells. In addition, zotatifin demonstrated a synergistic effect when used in combination with the Bcl-xl inhibitors A-1155463 and DT2216, significantly enhancing cell apoptosis. Although this investigation did not include an in vivo model, its results, derived from iCCA cell lines, patient-derived organoids, and CAFs, are consistent with the encouraging preliminary results of zotatifin in clinical trials. From a clinical standpoint, these results suggest that zotatifin improves patient outcomes by inhibiting iCCA growth and reducing tumor aggressiveness. Furthermore, combining zotatifin with other drugs could represent a promising therapeutic strategy for targeting iCCA.

Decoding the role of the intestinal epithelium in hepatitis E virus infection using a human organoid prototype of "gut-liver" axis.

Virology. 2025 Sep;610:110615.

Liu K, Wang Y, Zhou J, van der Meij JJ, van der Laan LJW, Li P, Pan Q.

Hepatitis E virus (HEV), a leading cause of acute viral hepatitis worldwide, is primarily transmitted via the fecal-oral route. A clinical study has reported that the intestine of a chronic hepatitis E patient is positive for HEV. However, whether the intestinal epithelium acts as a barrier for HEV transmission or whether productive enteric infection enhances transfer of the virus to the liver remains unclear. The advent of organoid technology provides a valuable platform for advancing the study of HEV-host interactions in a more physiologically relevant context. In this study, we demonstrate that primary human intestinal organoids (HIOs) efficiently support HEV replication. The infection was sustained in differentiated HIOs with specific phenotypes of intestinal cell types, namely enterocyte, goblet cell, and enteroendocrine cell lineages. Next, we constructed a gut-liver axis model using a transwell system by co-culturing HIOs with human liver-derived organoids. Importantly, infectious viral particles produced in HIOs were capable of transmission to human liver-derived organoids in this model. Bile acids are essential mediators

of gut-liver crosstalk. We found that supplementing human bile or the primary bile acid chenodeoxycholic acid inhibited HEV replication in organoids via the farnesoid X receptor (FXR) signaling pathway. The effects of the secondary bile acid, ursodeoxycholic acid, were opposite and promoted viral replication. In conclusion, this model provides a novel approach to study the gut-liver axis in HEV transmission and the impact of bile acids in modulating HEV infection.

Bezafibrate for primary biliary cholangitis: time to act on the evidence

Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2025 Oct 10. doi: 10.1038/s41575-025-01135-y

YCorpechot C, Londoño MC, Villamil A, Ytting H, Tanaka A, Beuers U

After the regulatory rejection of obeticholic acid, peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists have emerged as the leading second-line candidates for primary biliary cholangitis, pending definitive approval. Of these, only bezafibrate — a low-cost, widely available generic — has demonstrated long-term efficacy, a fact largely disregarded.

The history and future of bile acid therapies.

Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2025 Oct 10. doi: 10.1038/s41575-025-01135-y

Beuers U, Banales JM, Karpen SJ, Keitel V, Williamson C, Trauner M

Animal bile has been regarded as remedy for liver diseases for millennia in Eastern cultures. Currently, ursodeoxycholic acid (UDCA) represents an effective first-line treatment for primary biliary cholangitis and is applied in other cholestatic disorders (e.g. primary sclerosing cholangitis, intrahepatic cholestasis of pregnancy). Nuclear receptor agonists such as the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid as well as derivatives of UDCA, such as norucholic acid and various UDCA hybrids, have been under investigation for treatment of a wide range of benign and malignant hepatobiliary disorders. The current status and future prospects of bile acid-based therapies for hepatobiliary diseases is reviewed.

IgG4-Related Cholangitis

Semin Liver Dis. 2025 Sep;45(3):381-396

Beuers U, Trampert DC

IgG4-related cholangitis (IRC) is a fibroinflammatory disease representing the major hepatobiliary manifestation of IgG4-related systemic disease (IgG4-RD). IRC includes IgG4-related hepatic inflammatory pseudotumors and IgG4-related cholecystitis and mimics other cholangiopathies

(e.g. primary sclerosing cholangitis, cholangiocarcinoma). Pathogenic risk factors include genetic predisposition, environmental toxins ('blue collar work'), oligoclonal glucocorticosteroid-sensitive expansion of IgG4⁺-B cells/plasmablasts, and blocking autoantibody formation against protective IgG4-specific autoantigens (e.g. annexin A11, laminin 511-E8) with impaired protection of biliary epithelia against toxic bile acids. The diagnosis of IRC is based on HISORT criteria. Treatment of IRC includes remission induction with effective glucocorticosteroids and long-term maintenance of remission with immunomodulators.

The role of bile salts in itch receptor activation

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2025
Nov;1871(8):167972.

Wolters F, Tolenaars D, van Weeghel M, de Waart D, van de Graaf SFJ, Paulusma CC, Verhoeven A, Beuers U, Oude Elferink R.

Bile salts and bilirubin are often implicated in the etiology of cholestasis-associated pruritus. We evaluated whether these compounds activate known itch receptors including TRPA1, TRPV1, TRPV3, TRPV4, MRGPRX4 and TGR5 in cells over-expressing these receptors by monitoring (Ca²⁺)_i and cAMP, respectively, using serum from 43 patients and 15 controls. TRPA1 and MRGPRX4 were activated by bile salts at high concentrations. Bilirubin only weakly activated MRGPRX4. Effects were abrogated by physiological albumin levels. Absence of receptor activation in the presence of physiological albumin concentrations indicates that bile salts and bilirubin do not play a direct role in activation of these receptors.

proefschriften

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT B.J.B. BEUDEKER

'Liver Immune Modulation and Biomarkers in Viral Hepatitis and Liver Cancer'

Promotiedatum:

3 september 2025
Erasmus Universiteit Rotterdam

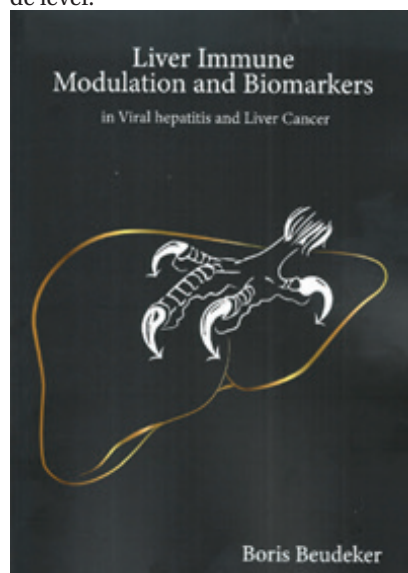
Promotores:

Prof. dr. P.A. Boonstra
Prof. dr. R.A. de Man

Het afweersysteem beschermt ons tegen virussen, bacteriën en kankercellen. Een bijzondere rol is weggelegd voor zogeheten Natural Killer (NK)-cellen: witte bloedcellen die snel en krachtig kunnen ingrijpen. In de lever – het orgaan waar het hepatitis B-virus (HBV) zich nestelt – komen deze cellen in grote aantallen voor.

Dit proefschrift laat onder andere zien dat NK-cellen bij chronische HBV-infectie niet volledig worden uitgeschakeld, maar subtiel veranderen. Ze blijven in staat om cellen direct te doden, maar produceren minder signaalstoffen zoals interferon-gamma, die normaal gesproken andere afweercellen activeren. Opvallend is dat deze veranderingen alleen in de lever zichtbaar zijn, niet in het bloed. Dankzij fijn-naald leverbemonstering kon voor het eerst in

detail worden aangetoond waar en hoe het virus het afweersysteem beïnvloedt, en wat de impact is van hepatitis B surface antigen op de immuuncellen in de lever.



Het tweede deel van het onderzoek richt zich op het vroegtijdig opsporen van leverkanker, een ernstige complicatie van chronische hepatitis met HBV. Samen met internationale partners is het ASAP-model ontwikkeld: een eenvoudige, goedkope bloedtest die

het risico op hepatocellair carcinoom (HCC) in Europese en Zuid-Amerikaanse patiënten beter voorspelt dan bestaande methoden. Daarnaast zijn bloedmarkers geïdentificeerd – zoals virusgerelateerde eiwitten en ontstekingsstoffen – die laten zien dat leverziekten elk een uniek immunologisch profiel hebben. Deze bevindingen ondersteunen dat leverkanker een veel heterogenere kankersoort is dan eerder werd gedacht.

De rode draad door beide onderzoeksdelen is dat het afweersysteem nauw betrokken is bij chronische hepatitis en leverkanker. Inzicht in deze veranderingen maakt het mogelijk om nieuwe behandelingen te ontwikkelen en biedt potentieel de ontbrekende schakel voor een bloedtest die voorspelt wie leverkanker gaat ontwikkelen.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT S. FU

'Biomarkers for the Risk Stratification and Detection of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma'

Promotiedatum:

5 september 2025

Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotores:

Prof. dr. P.A. Boonstra

Co-promotor:

Prof. dr. J.D. Debes

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. A major challenge in its management is that many cases are diagnosed at advanced stages, primarily due to the limited effectiveness of current early detection methods, such as ultrasound and alpha-fetoprotein (AFP) testing. This thesis investigates a range of novel biomarkers aimed at improving early HCC detection and risk stratification, including single nucleotide polymorphisms (SNPs), genetic risk scores (GRS), the GALAD and ASAP scores, and DNA methylation markers (DMMs).

For the risk stratification of MASLD-related HCC, we evaluated the performance of lipid metabolism-related genes—PNPLA3, MBOAT7, TM6SF2, and HSD17B13—and integrated these SNPs into a composite GRS. In the context of early HCC detection, we assessed the GALAD score, which incorporates age, gender, AFP, des-gamma-carboxy prothrombin (DCP), and AFP-L3%. We then developed a simplified version of this model, the ASAP score, by

excluding AFP-L3%. Additionally, we examined the diagnostic utility of DNA methylation markers in both liver tissue and blood samples for detecting early-stage HCC.



Key findings of this study include:

- TLL1 SNPs were not associated with HCC risk in European and Latin American populations, highlighting geographic variability in genetic risk factors.
- A GRS combining four lipid-related SNPs enhanced risk prediction for MASLD-related HCC and was associated with immune microenvironment alterations.
- The ASAP score greatly outperforms AFP in detecting early HCC, and also outperformed GALAD in predicting HCC development within one year.

- DMMs showed promise for identifying HCC in non-cirrhotic patients but had limited discriminatory power between cirrhotic and cancerous tissues due to overlapping methylation patterns.
- Combining DMMs with the ASAP score provided only marginal improvements in sensitivity for early detection among high-risk individuals.

Overall, the work described in this thesis contributes to a better understanding of novel biomarkers for the risk stratification and early detection of HCC. Current clinical biomarkers have a limited role in early HCC detection, underscoring the urgent need for new biomarkers to identify high-risk populations and detect early-stage HCC, as curative treatment options are available for patients diagnosed at earlier stages. Our findings provide an important step forward in guiding activities aimed at improving both the early-stage detection and risk stratification of HCC in clinical practice. progression, potentially contributing to future therapeutic targeting.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT D.C. TRAMPERT

'Pathogenic insights into immune-mediated sclerosing cholangiopathies: From autoantibody formation to cholangiocyte defence mechanisms'

Promotiedatum:

19 september 2025

Universiteit van Amsterdam

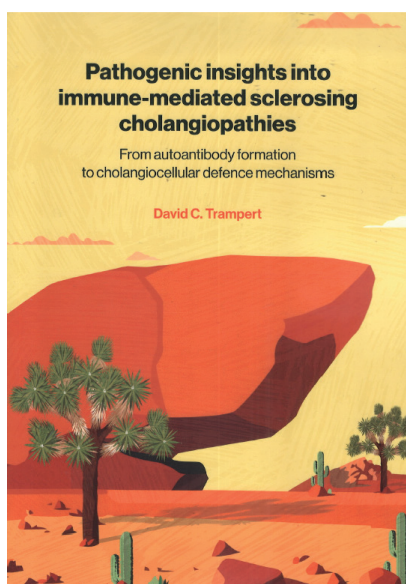
Promotores:

Prof. dr. U.H.W. Beuers

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

Dit proefschrift richt zich op de pathogenese van twee immuun-gemedieerde cholestatische leverziekten: primaire scleroserende cholangitis (PSC) en IgG4-gerelateerde cholangitis (IRC). In beide aandoeningen is er sprake van galwegonsteking en strictuurvorming met cholestase, leverschade en uiteindelijk de noodzaak voor levertransplantatie tot gevolg. PSC komt vaak voor in combinatie met inflammatoire darmziekte en kent buiten een zwakke aanbeveling voor ursodeoxycholzuur weinig effectieve behandelopties om ziekteprogressie te remmen. IRC is onderdeel van de systeemziekte IgG4-gerelateerde ziekte (IgG4-RD), wat zich vaak manifesteert in secretoire organen zoals de galwegen en alvleesklier. IRC is diagnostisch moeilijk te onderscheiden van PSC en cholangiocarcinoom, maar patiënten reageren doorgaans goed op behandeling met glucocorticosteroiden. In de pathogenese van zowel PSC en IRC spelen verschillende B en T lymfocyt subsets een rol, zijn er een beperkt aantal autoantistoffen en autoantigenen beschreven, en lijkt de secretoire functie van het galwegepithel mogelijk aangedaan.

Daartoe hebben wij eerst in humane cholangiocyten pH-regulerende eiwitten, zoals de ion transporters SLC9A1, SLC26A2 en SLC26A6, geïdentificeerd die een rol spelen in de bescherming van het galwegepithel tegen toxische galzuren. Mogelijk dat de huidige PPAR-agonist geneesmiddelen SLC transporters opreguleren en zo beschermingen op het niveau van de galwegen bevorderen.



In de meerderheid van ons PSC en IRC cohort hebben wij autoantistoffen gevonden gericht tegen koolzuuranhydrase 5B (CA5B), een enzym verantwoordelijk voor de buffering van $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. Geïsoleerde autoantistoffen zijn functioneel door het remmen van humane CA enzymen. In cholangiocyten lijkt CA5B een

rol te hebben in cellulaire respiratie, lactaat productie en bescherming tegen toxische galzuren. Dit is voor PSC interessant omdat CA enzymen naast integrine $\alpha\beta 6$ de enige beschreven galweg autoantigenen zijn met functionele autoantistoffen.

Wij laten verder zien dat IRC patiënten ook autoantistoffen hebben tegen laminine 511, galectine-3 en prohibitin 1, naast het eerder aangetoonde annexine A11. Laminine 511 is een extracellulair matrix eiwit wat door de cholangiocyten zelf geproduceerd en uitgescheiden wordt naast fibroblasten. Laminine 511 versterkt de barrièrefunctie van galwegcellen, ook als er T lymfocyt-geïnduceerde ontsteking schade optreedt, en beschermt tegen toxische galzuren. Ondanks het vinden van autoantistoffen is er geen duidelijke rol voor galectine-3 of prohibitin 1 in galweg bescherming, maar is er literatuur die wijst naar een rol in de B en T lymfocyten zelf.

Tot slot bespreekt dit proefschrift hoe de geïdentificeerde autoantistoffen in PSC en IRC de endogene functie van de desbetreffende autoantigenen zou kunnen verhinderen en daarmee galwegschade zou kunnen veroorzaken. Beschermingsmechanismen van het galwegepithel die daarbij in het geding komen lijken te bestaan uit: (i) HCO_3^- productie en secretie, (ii) een sensorisch component en (iii) de epitheliale barrière integriteit, wat gezamenlijk de "cholangiocyte defence triangle" vormt.

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.