



LEVER



Maaïke Oosterveer:
'het' protocol voor een
succesvolle carrière in de
wetenschap bestaat niet

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

● **6 - 7 FEBRUARI**

Dutch Liver Retreat

Locatie: Van der Valk Hotel, Spier-Dwingerloo

Inlichtingen via het secretariaat NVH
congres@nvh.nl of 023 – 5513016
www.mdl-congressen.nl

● **17 MAART**

Cursorisch onderwijs NVMDL

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven

Inlichtingen via het secretariaat NVMDL
E-mail: congres@mdl.nl,
telefoon 023 – 5513016
www.mdl-congressen.nl

● **18 - 19 MAART**

Digestive Disease Days

Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie en Hepatologie

Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven

Inlichtingen via het secretariaat NVGE

E-mail: congres@nvge.nl,
telefoon 023 – 5513016
www.mdl-congressen.nl

● **15 - 19 APRIL**

EASL Londen

The International Liver Congress
www.easl.eu

● **10 - 12 JUNI**

European Fatty Liver Congress (EFLC2020)

www.mintonline.org/eflc2020/

● **23 - 26 JUNI**

Dutch Liver Week NVH

Locatie: Double Tree by Hilton, Amsterdam

Inlichtingen: congres@nvh.nl
www.mdl-congressen.nl

● **8 SEPTEMBER**

Cursorisch onderwijs NVMDL

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven

Inlichtingen via het secretariaat NVMDL
E-mail: congres@mdl.nl,
telefoon 023 – 5513016

● **9 - 10 SEPTEMBER**

Digestive Disease Days Najaar
Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie en Hepatologie

Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven

Inlichtingen via het secretariaat NVGE
E-mail: congres@nvge.nl,
telefoon 023 – 5513016

● **10 - 14 OKTOBER**

28^e UEG week

Locatie: RAI Amsterdam

<https://www.ueg.eu/week/past-future/ueg-week-2020/>

COLOFON

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

Redactie:

Dr. R.B. Takkenberg
Dr. K.F.J. van de Graaf
Dr. A.J.A. van de Sluis
Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov
Mw. M.J. van Gijtenbeek, secretariaat

Redactie adres:

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

Bestuur:

Prof. dr. J.P.H. Drenth, voorzitter
Dr. K.F.J. van de Graaf, secretaris
Prof. dr. H.J. Metselaar, penningmeester
Dr. M.C. Burgmans
Dr. J.I. Erdmann

Dr. A.J.P. van der Meer
Dr. A.J.A. van de Sluis
Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov
Dr. R.B. Takkenberg
Dr. E.M.M. Kuipers

Lidmaatschap:

Aanmelden bij de secretaris:
Dr. K.F.J. van de Graaf
Postbus 657
2003 RR Haarlem
E-mail: ledenadministratie@nvh.nl

Omslagfoto: Maaïke Oosterveer

Overname van gegevens uit deze nieuwsbrief is toegestaan met bronvermelding.

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

Vormgeving: M.art, Haarlem. ISSN nr.: 1574-7867.

Deze uitgave is mede mogelijk gemaakt door Gilead en Norgine.



Op zoek naar de waarheid

Elk lid van onze vereniging is in zijn/haar werk op zoek naar de waarheid. Of we nu onderzoeker zijn of een dokter in de patiëntenzorg, onze zucht naar de waarheid is een constant gegeven. Leveronderzoekers proberen mechanismen te begrijpen om zo te begrijpen hoe een leverziekte nu ontstaat. Dokters proberen hun patiënten zo goed mogelijk te behandelen met de kennis van nu. Kennis is niet goedkoop, maar moet verworven worden en gedeeld. De NVH acteert als een marktplaats waar kennis gebracht en gehaald wordt. Dat is de reden waarom we stevig inzetten op de ontwikkeling van het lever onderwijs. Wij zijn erg blij met Edith Kuiper, MDL-arts uit het Maasstadziekenhuis in Rotterdam, die ons bestuur als opvolger van Jan-Maarten Vrolijk is komen versterken. Edith, met een ruime onderzoekservaring binnen PBC, zal de komende jaren de NVH helpen om de onderwijsportefeuille tijdens de DDD richting en inhoud te geven. We heten haar welkom, en we zijn schatplichtig aan Jan-Maarten die met veel verve deze taak in de afgelopen jaren heeft ingevuld.

Terug naar de waarheid. Binnen het klinisch onderzoek is het gerandomiseerd onderzoek het hoogst gewaardeerde instrument om een onderzoeksvraag te beantwoorden. Laat dat nu net zijn waarmee we ons in Nederland mee profileren, en juist ook in het leveronderzoek. Ik werd geprikkeld door een fantastische presentatie van Elsemieke de Vries die tijdens de presidential plenary tijdens de recente AASLD in Boston haar onderzoek naar het effect van fibraten bij cholestatische jeuk mocht presenteren. We hebben de laatste jaren veel en goed gerandomiseerd onderzoek gezien en gelukkig zet deze traditie zich voort. Robert Porte coördineert zijn DHOPE-DCD trial naar het effect van machine perfusie van transplantatie levers ter voorkoming van galwegschade, Bart van

Hoek, is de motor achter de CAMARO trial die mycophenolaat vergelijkt met azathioprine bij nieuw gediagnostiseerde patiënten met auto-immuun hepatitis, Bart Takkenberg start met zijn landelijke PEARL onderzoek voor de preventie van post-TIPS Hepatische Encefalopathie. Ik ben erg blij met deze initiatieven omdat ze de potentie hebben om onze zorg voor leverpatiënten beter te maken. Zonder dit onderzoek zouden we nog steeds worstelen met gedecompenseerde patiënten met hepatitis C levercirrose en zouden we geen idee hebben hoe we een chronische hepatitis E zouden moeten behandelen. Goed (klinisch) onderzoek geeft ook de kans aan talent binnen onze vereniging. Het geeft de mogelijkheid aan jonge onderzoekers om aan het roer van een klinische trial te staan, en het veld te leren kennen. Yvonne de Vries, die tijdens de najaarsvergadering de NVH Young Hepatologist award won, is een prachtig voorbeeld van zo'n onderzoeker. Het bestuur van de NVH is trots dat we mee mogen helpen met deze ontwikkelingen. Kunnen we dan op onze lauweren rusten? Het antwoord is simpel, nee, want zelfs de uitkomst van gerandomiseerd onderzoek kent zijn eindigheid. Na gemiddeld 45 jaar is de helft van de uitkomsten van onderzoek dat in goede tijdschriften verschijnt (en dat van ons de stempel 'goed' krijgt) alweer achterhaald. We zullen ons dus steeds opnieuw moeten uitvinden. Dat is de reden waarom ik u als lid van de NVH oproep mee te doen, uw patiënten uit te nodigen voor onderzoek, mee te discussiëren tijdens presentaties van wetenschappelijk onderzoek op de DDD en vooral de resultaten van onderzoek te gebruiken.

Rest mij om u, namens het bestuur, mooie eindejaarsdagen en een voorspoedig 2020 toe te wensen.

Joost PH Drenth, voorzitter NVH

nieuws

DLR 2020

Op 6 en 7 februari a.s. zal alweer de 10^e editie plaatsvinden van de Dutch Liver Retreat in Spier-Dwingeloo.

Naast het traditionele wetenschappelijke programma, zal er een algemene sessie georganiseerd worden waarin een bepaald hepatologisch onderwerp meer in detail besproken wordt. Prof. dr. Luc van der Laan zal een Keynote Lecture verzorgen,

Lees verder op pagina 4.



Dutch 2020 Liver retreat

NASL
NETHERLANDS
ASSOCIATION FOR THE
STUDY OF THE LIVER

The Netherlands association for the Study of the Liver is very pleased to announce the 10th Dutch Liver Retreats a 2-day meeting for all liver scientists with a special interest in basic research.

GOALS Meet and interact with fellow liver scientists
Participate in interactive sessions
Initiate novel projects

MEANS Present and pitch research ideas and data
Small interactive groups
Organized key-note lecture: prof. Luc van der Laan

Date: 6 and 7 February 2020
Location: Van der Valk Hotel te Spier
Costs: info: secretariaat@nl.nsl.nl
Registration deadline: December 31, 2019

Vervolg DLR 2020.

getiteld: "The Age of Organoids: Liver Disease Modeling, Precision Medicine and Tissue Engineering". Tenslotte zal ook de jaarlijkse 'speed-dating' sessie niet ontbreken.

Voor dit event zijn fundamentele onderzoekers alsook artsen van harte welkom.

We hopen jullie allen te mogen verwelkomen!

Inschrijven via www.mdl-congressen.nl

Prof. dr. L.J.W. van der Laan heeft biologie gestudeerd aan de Universiteit van Amsterdam en is in 1998 gepromoveerd op het gebied van de Immunologie aan de Vrije Universiteit, Amsterdam. Zijn belangstelling voor orgaantransplantatie en regeneratieve geneeskunde is ontwikkeld tijdens zijn driejarige aanstelling als post doc bij prof. dr. Salomon in The Scripps Research Institute, San Diego, Californië. Sinds 2002 is hij verbonden aan het Erasmus MC, afdeling Heelkunde, waar hij een team van onderzoekers, promovendi en studenten aanstuurt die onderzoek doen naar verbetering van levertransplantatie en nieuwe toepassingen van stamcellen voor patiënten met leverziekten of leverkanker. Dit gebeurt onder andere door samenwerkingen binnen de Medical Delta en met bedrijven.

Naschrift redactie: in NRC Handelsblad van 6 december jl. is naar aanleiding van de oratie van Luc van der Laan een artikel verschenen getiteld: Lang leve de lab-lever. *Regeneratieve geneeskunde Eén op de tien patiënten die wachten op een geschikte donorlever, sterft vóór transplantatie. „Dat kan anders.“*

onderzoek

DOOR: RONIT SHIRI-SVERDLOV

Dr. Ir. Maaike Oosterveer, werkzaam als Principal Investigator bij het onderzoeklaboratorium Kindergeneeskunde van het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Een rolmodel hebben is belangrijk, maar iedere onderzoeker is uniek

Het is exact 7 jaar geleden dat de onderzoekscarrière van Dr. Maaike Oosterveer (toen postdoc aan het Laboratory for Integrated Systems Physiology onder leiding van Prof. Johan Auwerx en Kristina Schoonjans) werd beschreven in de sectie 'Hoe gaat het eigenlijk met...?' van ons LEVER magazine. Sindsdien is Maaike teruggekeerd naar Groningen, waar ze een succesvolle onderzoeksgroep heeft uitgebouwd.

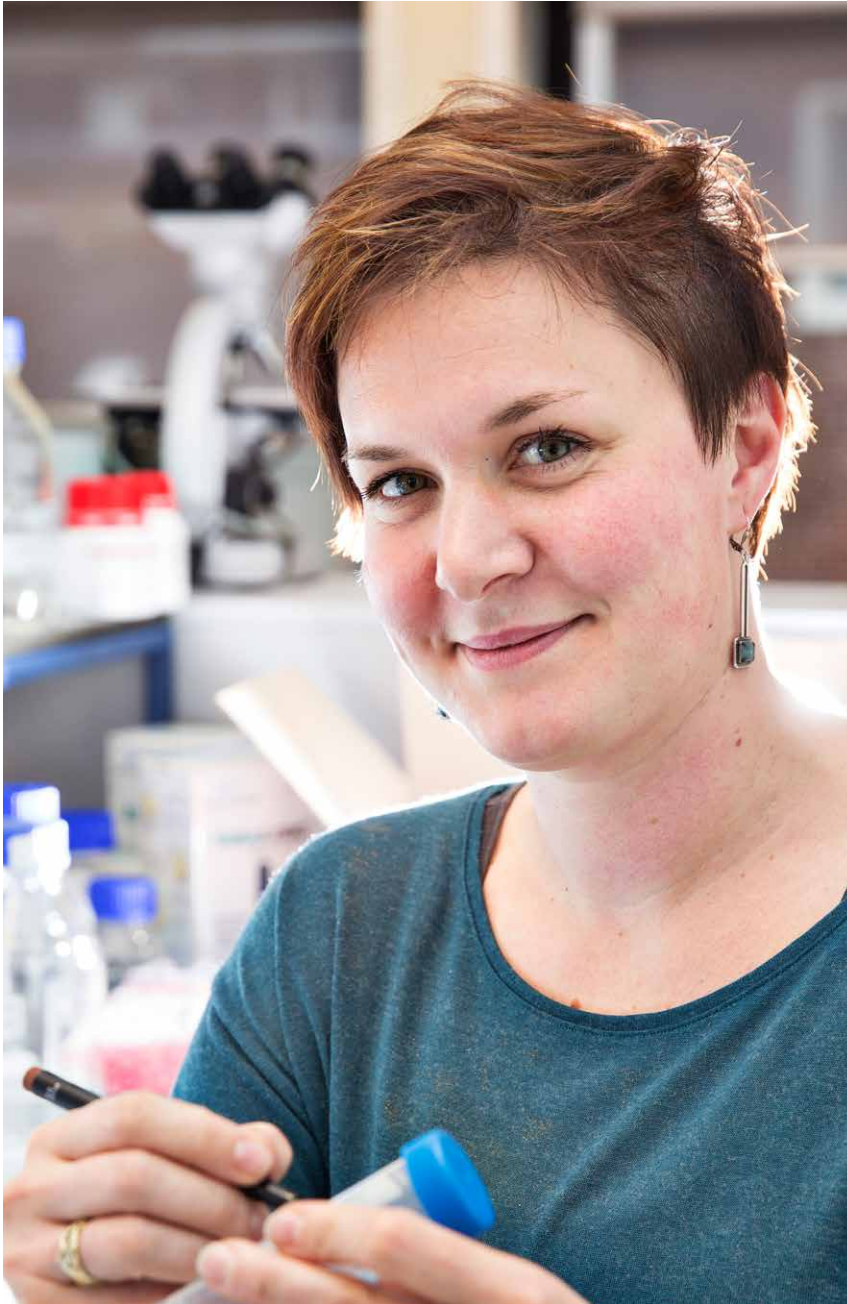
Kun je vertellen waar je onderzoeksfocus momenteel ligt?

Mijn grootste interesse is om te begrijpen hoe glucose signaleert naar cellen, en hoe ontregeling van deze signalering bijdraagt aan het ontstaan en de progressie van ziekten. Mijn focus ligt op het ontstaan van complicaties van aangeboren ziekten van de glucose stofwisseling, maar bijvoorbeeld ook van type 2 diabetes. Op dit moment richt het onderzoek in mijn groep zich vooral op glycogeen stapelingsziekte type 1a (GSD Ia), een zeldzame monogenetische aandoening in de suiker- en glycogeenhuishouding. GSD Ia is een ziekte waarbij het enzyme dat verantwoordelijk is voor de defosforylering van intracellulair glucose-6-fosfaat niet goed functioneert. Hierdoor ontstaan problemen in de glucose producerende organen,

waaronder ook de lever. Een direct gevolg zijn lage bloedsuikerspiegels tijdens vasten, daarnaast leidt GSD Ia tot hyperlipidemie en hepatomegalie, door stapeling van zowel glycogeen als vet in de lever. Een van de belangrijkste lange termijn complicaties van deze ziekte is tumorfvorming in de lever, die over het algemeen zichtbaar wordt op jong volwassen leeftijd. In patiënten met GSD Ia ligt een 'eenvoudige' metabole verstoring dus aan de basis van een scala van symptomen en ernstige lange termijn complicaties. Door te onderzoeken hoe glucose signaleert naar de levercel probeer ik te beter begrijpen hoe symptomen en complicaties ontstaan.

Heb je dan ook contact met patiënten voor dit onderzoek?

Behandeling van en onderzoek naar



GSD Ia is al sinds de jaren '70 een belangrijk aandachtsgebied binnen de afdeling Kindergeneeskunde van het UMCG. Onze kliniek is een erkend GSD I expertisecentrum zowel voor Nederland als binnen Europa. Er worden momenteel ongeveer 60 kinderen en volwassenen met GSD Ia gevolgd. Ik werk nauw samen met Dr. Terry Derks, de kinderarts metabole ziekten die deze patiënten ziet. Door deze samenwerking is er een mogelijkheid om lever- en bloedsamples van patiënten te verzamelen. Ook begeleiden Terry en ik samen MD-PhD studenten. Daarnaast

maken we in samenwerking met Prof. Sven van IJendoorn levercelmodellen uit pluripotente stamcellen van patiënten om beter inzicht te krijgen in klinische heterogeniteit. Door deze integratie van kliniek en lab gebruiken we klinische observaties als uitgangspunt voor preklinisch onderzoek in mijn groep, maar kunnen we nieuwe inzichten uit onze preklinische studies ook transleren naar de patiënt, waardoor een bench-to bedside-and-back workflow ontstaat. Door deze interactie met de kliniek wordt mijn onderzoek dus echt translationeel.

‘Door deze interactie met de kliniek wordt mijn onderzoek dus echt translationeel’

Was dit onderzoek ook het onderwerp van je recent ontvangen VIDI?

Mijn VIDI spitst zich voornamelijk toe op tumorontwikkeling in GSD Ia. Het is al lange tijd bekend dat het metabolisme een sleutelrol speelt in tumoren. Een belangrijk aspect hierbij zijn aanpassingen in de suikerstofwisseling, die enerzijds belangrijk zijn voor de snelle groei van kankercellen, maar ook tot cellulaire aanpassingen leiden die oxidatieve schade aan de kankercel voorkomen. In tegenstelling tot deze ondersteunende rol van metabolisme in kanker, focust mijn VIDI zich op een ander aspect, namelijk dat metabole veranderingen in de hepatocyt leiden tot cellulaire ontregeling, waardoor de cel transformeert en tumorigeen wordt. Enige tijd geleden ontdekten wij dat spoedig na gendeletie tekenen van genoominstabiliteit zichtbaar zijn in hepatocyten van GSD Ia muizen, terwijl het minstens 9 maanden duurt voordat de tumoren daadwerkelijk te zien zijn met het blote oog. Op dit moment weten we nog niet zeker of deze genoominstabiliteit ook daadwerkelijk de oorzaak is van het ontstaan van levertumoren, maar binnen het oncologisch onderzoek wordt genoominstabiliteit beschouwd als een karakteristiek van kankercellen. De bevinding van deze vroege veranderingen in GSD Ia hepatocyten vormden de basis voor mijn VIDI onderzoek, waarin we ons verdiepen in de mechanismen die betrokken zijn bij het behoud van genoomstabiliteit in hepatocyten, en we onderzoeken of herstel van verstoorde glucose signalering tumorfvorming in GSD Ia kan remmen. Mijn VIDI focust zich dus met

Lees verder op pagina 6.

Vervolg van pagina 5.

name op het concept dat een verstoord metabolisme een oorzaak kan zijn van tumorvorming en niet slechts een eigenschap is van een kanker cel. Deze onderzoeks niche is zeer interessant wanneer je je realiseert dat welvaarf-wisselingsziekten zoals type 2 diabetes en overgewicht geassocieerd zijn met kanker, en dat voor type 2 diabetes het risico op leverkanker zelfs verdubbelt. Wanneer we de tumor-initiërende mechanismen van het glucose metabolisme beter begrijpen, kunnen we het ontstaan van kanker in patiënten met stofwisselingsziekten wellicht voorkomen in plaats van bestrijden.

Ben je ook betrokken bij het geven van onderwijs?

Ja, naast het onderzoek geef ik ook onderwijs. Enerzijds ben ik betrokken bij de Bachelor opleidingen Life Science and Technology en Biologie, en de Masters Biomedical Sciences en Molecular Medicine and Innovative Treatment. Daarnaast geef ik, samen met Terry Derks, onderwijs aan eerstejaars van de Bachelor Geneeskunde, een zeer gemotiveerde en inspirerende groep studenten. Binnen het Geneeskunde curriculum verzorg ik het fundamentele biochemie onderwijs van het thema energiemetabolisme. Samen met Terry verdiepen we de basiskennis via een patiënt-college waarbij studenten door middel van een interview moeten 'uitdokteren' aan welke aangeboren stofwisselingsziekte de patiënt leidt. Voor dit college nodig ik ook mijn (PhD-) studenten en analisten uit, omdat het een goed beeld geeft van de problematiek waar patiënten mee kampen, en de relevantie van het onderzoek illustreren. Uit een biochemieboek kunnen wij als fundamenteel onderzoekers talloze interessante zaken bedenken die de moeite waard zijn om te onderzoeken, maar de patiënt en zijn verhaal helpen mij om de juiste prioriteiten te stellen. In mijn ogen is contact met patiënten dan ook essentieel om als translationeel onderzoeker optimaal te kunnen

functioneren. Tenslotte beschouw ik het begeleiden van PhD-studenten ook een beetje als onderwijs. Met 5 tot 7 PhD-studenten (waaronder MD PhDs die hun onderzoek combineren met co-schappen) heb ik een relatief kleine onderzoeksgroep, waardoor de balans tussen onderlinge samenwerking en effectieve begeleiding optimaal is.

Van welk onderdeel van je werk houd je het meest?

Het leukste aspect van mijn werk is het 'Eureka'-momentje dat ik van tijd tot tijd ervaar. Wanneer ik aanvankelijk een nieuwe observatie niet goed begrijp, word ik onrustig en soms zelfs geïrriteerd; meestal vraag ik dan me bijvoorbeeld eerst af of de experimentele aanpak niet optimaal was. Maar enige tijd later vallen de puzzelstukjes ineens in elkaar. En specifiek dat ene momentje, dat vind ik het allermooiste van mijn werk. Dat ik, door het toepassen van mijn creativiteit, een klein stapje vooruit zet en het probleem beter begrijp, en de voldoening dat ik het zelf heb opgelost! Ik beschouw het mogen doen van onderzoek en kunnen ervaren van zo'n moment als een voorrecht. Hoewel ik hier (te!) weinig tijd aan besteed, is het de belangrijkste reden waarom ik wetenschapper ben. Daarnaast vind ik het ook erg leuk om met jonge onderzoekers te werken. Bachelor studenten geneeskunde of AIO's die net gestart zijn en in het begin afhankelijk van je zijn, maar na verloop van tijd zo geënthousiasmeerd worden dat zij aan jou gaan uitleggen hoe het nu eigenlijk zit. Zulke discussies 'op niveau' geven mij ontzettend veel energie.

Heb je nog tips voor jonge onderzoekers?

Ontdek welke aspecten van wetenschap bedrijven en het werken binnen de academie het best bij je passen, en benut kansen en tijd om verder te groeien. Probeer je niet teveel te conformeren, 'het' protocol voor een succesvolle carrière in de wetenschap bestaat niet. Het begint met passie, creativiteit, hard werken en de bereidheid

'Het' protocol voor een succesvolle carrière in de wetenschap bestaat niet'

om tijd en energie te investeren. En om dat duurzaam te kunnen blijven doen, moet je ontdekken waar je prioriteiten liggen en waar je energie van krijgt. Belangrijk is dat die niet per definitieve gelijk zijn aan die van je baas, mentor of supervisor. Voor mij is het essentieel dat ik tijd reserveer om na te denken over resultaten en artikelen te schrijven om te voorkomen dat ik verdrink in managementtaken en onderwijs. Het creatieve aspect van mijn werk zorgt ervoor dat ik de energie heb die nodig is om mijn ambities te verwezenlijken. Met betrekking tot de balans tussen werk en thuis, die leer je volgens mij al doende behouden. Ook hiervoor is het belangrijk dat je voor ogen hebt wat jouw drijfveren zijn, en dat je moet accepteren dat wanneer je prioriteiten stelt bepaalde zaken (ofwel thuis, ofwel werk) op de tweede plaats komen. Je zult open en eerlijk zijn moeten om onvoorwaardelijke keuzes te kunnen maken over de balans tussen werk en privé. Daarnaast helpt het enorm wanneer je nabije omgeving jouw passie en ambitie erkent en je steunt bij het stellen van jouw prioriteiten. Tenslotte, accepteer dat het even duurt voordat de eerste resultaten van een beginnende onderzoeksgroep/lijn zichtbaar worden. Hoewel wetenschappers onder druk worden gezet om binnen relatief korte perioden resultaten te boeken, duurt het gemiddeld 5 jaar voordat een beginnende onderzoeksgroep op volle kracht functioneert.

In 2012 gaf je in onze LEVER aan dat het 'tijd was voor nieuwe uitdagingen'. Wat zijn je uitdagingen op dit moment?

Wanneer ik terugkijk naar de afgelopen jaren, het terugkomen naar Groningen en het opbouwen van een onder-

zoekslijn en -groep 'from scratch', vind ik dat ik er vrij goed in ben geslaagd mijn interesses, kennis en ervaring te koppelen aan het onderzoek binnen de afdeling, zowel binnen lab als kliniek. Ik ben trots op wat we als groep in 5 jaar hebben bereikt, en dat het de bevindingen uit de opstartfase een basis hebben gelegd voor mijn VIDI onderzoek. Mijn groeiende samenwerking met de kliniek beschouw ik als een kers op de taart; voorheen was mijn onderzoek focus met name fundamenteel en niet zozeer translationeel.

Sinds in aan GSD Ia werk weet en voel ik ook echt voor wie ik het doe. Ook al betreft het een zeldzame ziekte met een beperkt aantal patiënten, door de ernst van de aandoening is het impact voor de individuele patiënt groot. Het is een voorrecht om als onderzoeker iets te kunnen bijdragen aan verbeterd inzicht in het ziekteproces en te brainstormen over nieuwe behandelmogelijkheden. Wat de toekomst betreft, ik beschouw het concept van metabolisme als initiator van genoominstabiliteit en tumorvorming als een grote wetenschappelijk uitdaging. Deze uitdaging drijft mij in een nieuw vakgebied, aangezien ik relatief onbekend was met het oncologie veld. Ik vind het leuk om nieuwe kennis op te doen en mijn doel is om deze onderzoeksniche binnen Nederland, en hopelijk ver daarbuiten, op de kaart te zetten. Ik ben ervan overtuigd dat het bestuderen van GSD Ia een unieke mogelijkheid biedt om de tumor-initiërende rol van het metabolisme beter te begrijpen.

Zou je graag nog iets willen toevoegen over een topic dat we nog niet hebben besproken?

Ik merk binnen de academie en in de maatschappij dat het doen van dierproeven een zwaar onderwerp is geworden, met name als ik dit vergelijk met de periode waarin ik zelf AIO was. Het is lastiger geworden om een dierproef te doen. Het aantal mensen dat tijdens hun studie getraind wordt om een goed uitgevoerde dierstudie te

doen daalt sterk waardoor het moeilijker is om Master studenten te vinden met ervaring op dit vlak. Ik begrijp de redenen voor inperking en denk dat het goed is om het al dan niet uitvoeren van een dierproef telkens kritisch te overwegen. Wanneer ik redeneer vanuit mijn eigen primaire discipline, de fysiologie, vind ik het inperken van proefdieronderzoek echter wel een ingewikkelde trend. Als ik iets heb geleerd in de afgelopen 5 jaar waarin ik onderzoek heb gedaan naar GSD Ia is het dat 'context', dat wil zeggen de wijze waarop metabolieten en hormonen reageren en veranderen en de wijze waarop organen met elkaar communiceren, grote effecten kan hebben op pathofysiologische processen. Zolang de dynamiek en grootte van veranderingen onvoldoende in kaart zijn gebracht is het door de complexiteit van het lichaam erg lastig om 'context' te moduleren in een kweekbakje of op een chip, waardoor specifieke onderzoeksvragen niet

beantwoord kunnen worden. Daarom vind ik dat het proefdieren nog steeds een belangrijk instrument zijn voor preklinisch onderzoek. Tegelijkertijd zijn we doordat we gedwongen worden om kritischer na te denken over proefdiergebruik en eventuele alternatieven, steeds effectiever in het uitvoeren van dierproeven. Tenslotte zijn er grote technologische vooruitgangen in het ontwikkelen van alternatieven én proefdiermodellen.

Met behulp van het CRISPR/Cas9 systeem heeft onze mouse clinic onder leiding van Prof. Bart van de Sluis een pijplijn ontwikkeld waarbij vanuit 1 transgene muizenlijn hepatocyt-specifieke knock-out modellen gemaakt kunnen worden. Hierdoor kunnen we in de toekomst het aantal muizenlijnen dat we in fok houden drastisch verlagen. Op deze manier zullen we in het kader van vermindering een enorme efficiëntie-slag maken!

Biografie Maaïke Oosterveer

Maaïke (1980) studeerde Voeding en Gezondheid aan Wageningen Universiteit, waarna zij binnen het onderzoekslab Kindergeneeskunde van het Universitair Medisch Centrum Groningen promotieonderzoek deed naar de rol van transcriptiefactoren in de regulatie van het glucose- en vetmetabolisme. Na het behalen van haar doctorstitel in 2009 was zij tussen juni 2010 en juni 2012 werkzaam als postdoctorale onderzoeker binnen het Laboratory for Systems Physiology van de École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), gesteund door een KNAW Ter Meulen Fonds Stipendium. In 2013 ontving Maaïke een Rosalind Franklin Fellowship van de Rijksuniversiteit Groningen (RuG), waarmee zij een onafhankelijke onderzoeksgroep startte in mei 2014. Haar onderzoek richt zich primair op de rol van verstoorde glucose signalering in de pathofysiologie van leverziekten. In dit kader bestudeert zij de erfelijke stofwisselingsziekte Glycogeen Stapelingsziekte type 1a (GSD Ia). Daarnaast is zij betrokken bij preklinisch onderzoek naar zwangerschapsdiabetes. In 2017 ontving Maaïke een ZonMw-VIDI grant voor onderzoek naar de rol van nutriënt sensoren tijdens de ontwikkeling van levertumoren in GSD Ia. Tevens is zij lid van het H2020-ITN 'Polymers in the Liver: Metabolism and Regulation (PoLiMeR)' consortium. Maaïke is actief binnen het (bio)medisch onderwijs aan de RuG, en lid van United for Metabolic Diseases (UMD) initiatief, een samenwerkingsverband op het gebied van erfelijke stofwisselingsziekten tussen de Nederlandse academische centra. Daarnaast is zij mede-organisator van twee nationale bijeenkomsten die gericht zijn op translationeel metabolisme onderzoek.

Een noodzaak tot landelijke samenwerking

Benigne levertumoren en -cysten zijn een heterogene groep leverafwijkingen, die vaak per toeval worden gediagnosticeerd op beeldvorming voor andere indicaties. Echter zijn er ook patiënten die zich presenteren met klachten zoals buikpijn, misselijkheid, braken, vermoeidheid en verminderde eetlust. Chirurgische behandeling wordt alleen overwogen bij ernstige klachten, risico op maligne onttaarding of bij andere complicaties zoals bloedingen. Sinds de oprichting van de Dutch Benign Liver Tumor Group (DBLTG) in 2017 wordt er getracht de nationale samenwerking op het gebied van benigne levertumoren te stimuleren, in navolging van succesvolle vergelijkbare initiatieven zoals de Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG) en Dutch Hepatocellular & Cholangiocarcinoma Group (DHCG). Op de recente Digestive Disease Days (oktober 2019) vond de eerste bijeenkomst van de wetenschappelijke commissie van de DBLTG plaats, waar zeven ingediende onderzoeksvoorstellen werden besproken. Kortom: benigne levertumoren en -cysten vormen een veld waarin binnen Nederland het onderzoek nog volop in ontwikkeling is.

Middels een drietal casus willen wij diverse potentiële bij deze aandoeningen voorkomende dilemma's bespreken. Tot slot wordt een korte beschrijving gegeven van de BELIVER-studie: een landelijke prospectieve cohortstudie naar benigne levertumoren en -cysten op initiatief van de DBLTG.

EEN DRIETAL DILEMMA'S BIJ DE
BEHANDELING VAN
BENIGNE LEVERTUMOREN
EN LEVERCYSTEN

CASUS 1:

Conservatieve versus chirurgische behandeling van benigne levertumoren en -cysten

Een 62-jarige vrouw presenteert zich in mei 2017 bij de uroloog in verband met hematurie. Hier wordt bij toeval een reuzenhemangioom gevonden van meer dan twintig centimeter. Het hemangioom neemt vrijwel de gehele linker leverhelft in beslag. De patiënte heeft al een jaar last van kortademigheid, pijn in de bovenbuik en een opgezet gevoel. Ze ondergaat een transarteriële lipiodolizatie van de tumor middels bleomycine en lipiodol, met als doel het verkleinen van het bloedingsrisico, afname van de grootte van het hemangioom en verlichting van klachten. Na drie maanden blijkt er echter op computed tomography (CT) geen verandering in de grootte en het gelipiodolizeerde gebied blijft onveranderd hypervasculair. De pijnklachten van de patiënt persisteren, tevens is ze angstig voor de aanwezigheid van de tumor. Er wordt een extended hemihepatectomie links uitgevoerd, welke ongecompliceerd verloopt. Zes maanden na de operatie zijn de klachten van kortademigheid, pijn in de bovenbuik en opgezet gevoel sterk afgenomen.

Kwaliteit van leven is een belangrijke uitkomst in de behandeling van patiënten met benigne levertumoren en -cysten. Bij sommige benigne levertumoren- en cysten, zoals focale nodulaire hyperplasie (FNH) en simpele cysten, is het zelfs de enige indicatie voor behandeling. Hoewel over het algemeen chirurgie een gunstig effect lijkt te hebben op de aanwezigheid van klachten,¹⁻³ moet ter overweging worden genomen of de voordelen van de chirurgische interventie opwegen tegen de risico's, zoals bloedingen, infecties en littekenbreuken.³ In de behandeling van benigne levertumoren staat shared decision making daarom centraal.⁴

CASUS 2:

De behandeling en prognose van zeldzame benigne levertumoren en -cysten

Een 55-jarige vrouw presenteert zich begin 2019 met sinds enkele maanden verminderde eetlust, afvallen van twintig kilogram in vier maanden, misselijkheid, braken en obstipatie. Bij echografisch onderzoek wordt een cystecomplex met meerdere septae van zeven centimeter in de linkerleverkwab gezien, met ter plaatse van de cyste ook drukpijn. Differentiaal diagnostisch wordt onder andere aan een echinococcycyste gedacht. Serologisch onderzoek blijkt echter negatief. Een diagnostische punctie van de cyste laat een beeld zien passend bij een oude bloeding, zonder aanwijzingen voor micro-organismen. De multiloculaire cyste, nu verdacht voor een "cystadenoom", wordt door middel van laparoscopische segment III resectie verwijderd. De cyste blijkt een mucineuze cysteuze neoplasie zonder invasieve component. Patiënte heeft drie maanden na de resectie geen maag-darmklachten meer.

Mucineuze cysteuze neoplasieën zonder en met invasieve component werden tot de publicatie van de hernieuwde WHO-criteria in 2010 nog respectievelijk "cystadenoom" en "cystadenocarcinoom" genoemd,⁵ een achterhaalde term die in de praktijk nog vaak gehanteerd wordt. "Cystadenomen" zouden een risico op maligne transformatie van 20% hebben.⁶ Echter zou een deel van de multiloculaire cysten die voorheen onder de groep "cystadenoom" werd geschaard, vermoedelijk nu (volgens de nieuwe WHO-criteria) als intra-ductale papillaire neoplasie geclassificeerd worden. Gezien het zeldzame voorkomen van de afwijkingen en de vernieuwde WHO-criteria is nog onduidelijk hoe frequent mucineuze cysteuze neoplasieën precies maligne ontaarden. Bovendien is tot op heden onduidelijk hoe frequent deze afwijkingen aanleiding geven tot klachten.



Figuur 1 (behorend bij casus 2). CT-abdomen laat een multiloculaire cyste van zeven centimeter in de linkerleverkwab zien.

CASUS 3:

Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling en follow-up van benigne levertumoren

Een 43-jarige vrouw presenteert zich eind 2017 bij haar huisarts, waar bij het bloedonderzoek een verhoogd alkalisch fosfatase (250 IU/L) en gamma-glutamyltransferase (169 IU/L) gevonden wordt. De patiënte heeft al langere tijd last van vermoeidheid, verder heeft ze geen klachten. Op de gemaakte echo wordt in de linkerleverkwab een redelijk scherp begrensde, deels echorijk en deels echoarme laesie gezien met een maximale diameter van tien centimeter. Door middel van een CT en magnetic resonance imaging (MRI) met Primovist wordt de diagnose hepatocellulair adenoom gesteld. Op het moment van diagnose gebruikt zij nog orale anticonceptie, zes en twaalf maanden na het staken hiervan wordt een afname gezien tot negen centimeter. Achttien maanden na diagnose wordt geen verdere afname van de grootte van het adenoom meer gezien. Derhalve wordt, vanwege het risico op maligne ontaarding en bloeding, toch overgegaan tot robot-geassisteerde resectie van segment II en III. Histologisch onderzoek laat een adenoom zien dat immunohistochemisch positief is voor SAA en CRP, passend bij een inflammatoir hepatocellulair adenoom.

De moleculaire diagnostiek groeit sterk in het onderzoeksveld van het hepatocellulair adenoom. Inmiddels zijn er negen subtypen van het hepatocellulair adenoom bekend, die ook een correlatie laten zien met de risicofactoren voor en complicaties van hepatocellulaire adenomen. Zo hebben β -catenine exon 3 gemuteerde adenomen het hoogste risico op maligne transformatie, en hebben sonic hedgehog hepatocellulaire adenomen het hoogste bleedingsrisico.⁷ Echter, de rol van moleculaire diagnostiek voorafgaand aan de behandeling van adenomen is nog steeds onduidelijk. Naast de ontwikkelingen op het gebied van moleculaire diagnostiek, zijn er ook ontwikkelingen in nieuwe behandelmethoden voor benigne levertumoren. Zo kan transarteriële embolizatie een alternatief voor chirurgie zijn in de behandeling van hepatocellulaire adenomen.⁸ Dit kan zowel bij bloeding maar mogelijk ook voor het verlichten van klachten. Bij hemangiomen kan een vergelijkbare techniek met andere middelen (lipidolizatie, met lipiodol en bleomycine) toegepast worden, waarvan de resultaten veelbelovend lijken.⁹ Ook wordt het gebruik van radiofrequente ablatie (RFA) bij hemangiomen in de literatuur benoemd.¹⁰

Lees verder op pagina 10.

BELIVER: Natuurlijk beloop en klinische uitkomsten van benigne levertumoren en cysten in Nederland: een prospectieve cohortstudie

BELIVER is een recent gestarte prospectieve cohortstudie die zal worden uitgevoerd als initiatief van de Dutch Benign Liver Tumor Group (DBLTG).

BELIVER is een nationale, prospectieve studie die zich richt op de kwaliteit van leven van benigne levertumoren en -cysten. Tevens worden zeldzame benigne levertumoren en cysten meegenomen in de studie, en wordt er gekeken naar het effect van alternatieve behandelingen dan chirurgie, zoals RFA, transarteriële embolisatie en lipiodolizatie. Patiënten met veel voorkomende benigne levertumoren en -cysten worden meegenomen in de studie (hepatocellulair adenoom, hemangioom, focale nodulaire hyperplasie, simpele cysten), evenals patiënten met zeldzamere entiteiten (hemangioendotheliom, angiomyolipoom, mucineuze cysteuzen neoplasmie, intraductale papillaire neoplasmie, biliaire hamartoom en choledochuscysten).

Patiënten ontvangen jaarlijks een vragenlijst over hun kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30). Na een interventie (chirurgisch danwel minimaal invasief) worden drie en zes maanden postoperatief aanvullende vragenlijsten verstuurd ter evaluatie van het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven. Daarnaast worden klinische gegevens opgevraagd. Aan alle deelnemende patiënten wordt informed consent gevraagd. De studieduur is vijf jaar, waarbij inclusie gedurende de eerste vier jaar plaatsvindt. Indien u meer wilt verkrijgen over de DBLTG en/of wilt participeren in de BELIVER-studie, bezoek dan onze website: www.dbltg.nl/beliver.

Alicia Furumaya, onderzoeker chirurgie, Amsterdam UMC locatie AMC;

Martijn Haring, arts-onderzoeker chirurgie, Universitair Medisch Centrum Groningen;

Belle van Rosmalen, onderzoeker chirurgie, Amsterdam UMC locatie AMC;

Vincent de Meijer, chirurg, Universitair Medisch Centrum Groningen;

Joris Erdmann, chirurg, Amsterdam UMC locatie AMC. Namens de Dutch Benign Liver Tumor Group*

* Huidige deelnemers van de Dutch Benign Liver Tumor Group:

Erasmus Medisch Centrum

Prof. dr. J.N.M. IJzermans, prof. dr. R.A. de Man, dr. M.D. Doukas, drs. M.G. Thomeer, dr. A.J. Klompenhouwer

Maastricht Universitair Medisch Centrum+

Dr. M.M.E. Coolsen, dr. M. Kramer, dr. J.C. Beckervordersandforth, dr. C. van der Leij, dr. R. Miclea

Radboud Universitair Medisch Centrum

Prof. dr. J.H.W. de Wilt, dr. E.T.T.L. Tjwa, dr. S. van Koevorden, drs. I. Munsterman

Universitair Medisch Centrum Groningen

Dr. V.E. de Meijer, dr. F.J.C. Cuperus, prof. dr. A.S.H. Gouw, dr. R.J. de Haas, drs. M.P.D. Haring

Amsterdam Universitair Medische Centra

Locatie Academisch Medisch Centrum:

Prof. dr. T.M. van Gulik, dr. J.I. Erdmann, prof. dr. U.H.W. Beuers, dr. J. Verheij, dr. S.S.K.S. Phoa, B.V. van Rosmalen, A. Furumaya
Locatie VU Medisch Centrum: Prof. dr. G. Kazemier, dr. J.I. Erdmann, B.V. van Rosmalen

Referenties

1. Janssen YF, Haring MPD, Bastiaannet E, Patijn GA, Klaase JM, de Boer MT, et al. Surgical treatment for non-parasitic liver cysts improves quality of life. *The Surgeon*. 2019.
2. Kneuert PJ, Marsh JW, de Jong MC, Covert K, Hyder O, Hirose K, et al. Improvements in quality of life after surgery for benign hepatic tumors: Results from a dual center analysis. *Surgery*. 2012;152(2):193-201.
3. van Rosmalen BV, Bieze M, Besselink MG, Tanis P, Verheij J, Phoa SS, et al. Long-term outcomes of resection in patients with symptomatic benign liver tumours. *HPB (Oxford)*. 2016;18(11):908-14.
4. de Mik SML, Stubenruch FE, Balm R, Ubbink DT. Systematic review of shared decision-making in surgery. *Br J Surg*. 2018;105(13):1721-30.
5. Tsui W, Adsay N, Crawford J. Mucinous cystic neoplasms of the liver. *Bosman ft, carneiro f, hruban rh, theise nd, editors. Who classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2010.*
6. Soares KC, Arnaoutakis DJ, Kamel I, Anders R, Adams RB, Bauer TW, et al. Cystic neoplasms of the liver: Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;218(1):119-28.
7. Nault JC, Paradis V, Cherqui D, Vilgrain V, Zucman-Rossi J. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J Hepatol*. 2017;67(5):1074-83.
8. van Rosmalen BV, Coelen RJS, Bieze M, van Delden OM, Verheij J, Dejong CHC, et al. Systematic review of transarterial embolization for hepatocellular adenomas. *Br J Surg*. 2017;104(7):823-35.
9. Furumaya A, van Rosmalen BV, Takkenberg RB, van Delden OM, Dejong CHC, Verheij J, et al. Transarterial (chemo-)embolization and lipiodolization for hepatic haemangioma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42(6):800-11.
10. Gao J, Fan R-F, Yang J-Y, Cui Y, Ji J-S, Ma K-S, et al. Radiofrequency ablation for hepatic hemangiomas: A consensus from a chinese panel of experts. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(39):7077-86.

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!

Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis.

J Hepatol. 2019 Aug;71(2):357-365

Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Jansen HLA, Lindor KD, Hirschfield GM, Parés A, Floreani A, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Nevens F, Ponsioen CY, Mason AL, Kowdley KV, Lammers WJ, Hansen BE, van der Meer AJ.

In deze grote internationale cohort studie met lange termijn follow-up data van zowel onbehandelde patiënten als patiënten behandeld met ursodeoxycholzuur, demonsteren wij met behulp van inverse probability of treatment weighting, een statische techniek om een randomized controlled trial na te bootsen, dat behandeling met ursodeoxycholzuur een gunstig effect heeft op transplantatie-vrije overleving voor alle patiënten met PBC. We laten tevens zien dat alhoewel deze overlevingswinst kleiner is voor patiënten die volgens de internationale responscriteria geen 'responder' zijn, het gunstige effect op transplantatie-vrije overleving ook voor deze groep wel degelijk significant is. We stellen daarom voor de term 'non-respons' te verlaten en te vervangen voor 'incomplete' respons.

Mechanistic insights into the inhibition of NTCP by Myrcludex B

Journal of Hepatology Reports, in press: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.07.006>

Joanne M. Donkers*, Monique D. Appelman* and Stan EJ van de Graaf

* Contributed equally to this manuscript

Het galzouttransporteiwit NTCP (Na⁺/taurocholaat co-transporterend eiwit) is geïdentificeerd als de receptor voor het hepatitis B en hepatitis D virus (HBV/HDV). De experimentele drug Myrcludex B kan deze interactie blokkeren en remt tevens ook de galzoutopname functie van NTCP. In dit artikel is onderzocht hoe de dynamiek van Myrcludex-gemedieerde galzoutstijgingen samenhangt met de turnover van het NTCP

eiwit. We vonden dat Myrcludex B van het ene NTCP molecuul naar een nieuw gevormd NTCP molecuul kan springen en daarmee langer aanwezig op de cel kan blijven. Een 50% bezetting van NTCP door Myrcludex B remt de galzoutopname niet meer, maar kan mogelijk nog wel bijdragen aan de blokkade van HBV/HDV infectie met dit medicijn. Hiermee kunnen deze moleculaire inzichten in de interactie tussen NTCP en Myrcludex B helpen bij de ontwikkeling van anti-HBV/HDV therapieën.

First Report on Ex vivo Delivery of Paracrine Active Human Mesenchymal Stromal Cells to Liver Grafts During Machine Perfusion.

Transplantation. 2019 Oct 11. doi: 10.1097

Verstegen MMA, Mezzanotte L, Ridwan RY, Wang K, de Haan J, Schurink IJ, Sierra Parraga JM, Hoogduijn M, Kessler BM, Huang H, Hall SRR, IJzermans JNM, Löwik CWGM, van der Laan LJW, de Jonge J.

Machine perfusie is snel de nieuwe standaard aan het worden voor het conserveren van donororganen voor transplantatie. Geoxygeneerde machine perfusie van donorleveren biedt tevens mogelijkheden voor regeneratie en reparatie van beschadigde organen door het toedienen van celtherapieën "op de pomp". In een "proof-of-concept" studie onderzochten we de haalbaarheid van het toedienen van menselijke mesenchymale stromale cellen (MSCs) in een varkens model van geoxygeneerde lever perfusie. Met behulp van bioluminescentie kon de distributie van MSCs na intraveneuze toediening worden gevolgd. MSCs kwamen op verschillende plekken in de lever terecht en beleven actief in het uitscheiden van signaalstoffen (paracrine factoren). Mogelijk dat de MSCs kunnen bijdragen aan het herstel van beschadigd weefsel.

Lees verder op pagina 12.

Necroptotic Cell Death in Liver Transplantation and Underlying Diseases: Mechanisms and Clinical Perspective.

Liver Transplantation 2019, 25(7):1091-1104. doi: 10.1002/lt.25488

Shi S, Verstegen MMA, Mezzanotte L, de Jonge J, Löwik CWGM, van der Laan LJW.

Celdood is een natuurlijk proces in de turn-over van cellen, maar het vindt ook plaats onder invloed van pathologische condities. Celdood speelt een belangrijke rol in zowel acute als chronische leverziekten onder andere veroorzaakt door drugs, alcohol en vetinname, virale infectie of na chirurgische behandeling, en kan leiden tot inflammatie, cirrose en de progressie naar leverkanker. Naast de meer bekende vorm van celdood, apoptose, wordt ook de rol van necroptose in deze condities besproken in dit review.

Plasma cathepsin D activity is negatively associated with hepatic insulin sensitivity in overweight and obese humans

Diabetologia DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05025-2> PMID:31690989

Lingling Ding, Gijs H. Goossens, Yvonne Oligschlaeger, Tom Houben, Ellen E. Blaak, Ronit Shiri-Sverdlow

Due to the obesity epidemic, the incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus continues to rise globally. Insulin resistance in skeletal muscle and liver plays a major role in the pathophysiology of type 2 diabetes. The hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp is considered the gold standard for assessing peripheral and hepatic insulin sensitivity, yet it is a costly and labour-intensive procedure. Therefore, easy-to-measure, cost-effective approaches to determine insulin sensitivity are needed to enable organ-specific interventions. Recently, evidence emerged that plasma cathepsin D (CTSD) is associated with insulin sensitivity and hepatic inflammation. Here, we aimed to investigate whether plasma CTSD is associated with hepatic and/or peripheral insulin sensitivity in humans. In this study, 94 overweight and obese adults (BMI, 25–35 kg/m²) underwent a two-step hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp (using [6,6-²H₂]glucose) to assess hepatic and peripheral insulin sensitivity (per cent suppression of endogenous glucose output during the low-insulin-infusion step, and the rate of glucose disappearance during high-insulin infusion [40 mU/(m² × min)], respectively). Additionally, plasma CTSD levels, CTSD activity and plasma inflammatory cytokines were measured. In the present study, we show for the first time that plasma CTSD activity is inversely associated with hepatic insulin sensitivity, independently of age, sex, BMI and waist circumference, but not with systemic inflammation. Our finding suggests that plasma CTSD activity may be used as a non-invasive predictive tool for hepatic insulin

sensitivity, which may aid in deciding on the targeted therapeutic regimen for (pre)diabetic individuals.

Experimental models to unravel the molecular pathogenesis, cell of origin and stem cell properties of cholangiocarcinoma

Liver Int. 2019 39 Suppl 1:79-97. doi: 10.1111/liv.14094.

Vicent S, Lieshout R, Saborowski A, Verstegen MMA, Raggi C, Recalcati S, Invernizzi P, van der Laan LJW, Alvaro D, Calvisi DF & Cardinale V.

Galwegkanker (cholangiocarcinoma) is een agressieve vorm van leverkanker die ontstaat in de galwegen. Hoewel veel studies de kennis over deze ziekte hebben vergroot, is de moleculaire pathogenese nog niet geheel duidelijk. Deze review vat de huidige stand van zaken samen en betreft daarbij de modellen die hiervoor zijn gebruikt. De voor en nadelen van deze modellen in het vertalen van deze kennis naar de klinische setting wordt hierbij besproken.

Adverse events related to low dose corticosteroids in autoimmune hepatitis.

Aliment Pharmacol Ther. 2019 Nov;50(10):1120-1126. doi: 10.1111/apt.15528

Floris F. van den Brand, Koen S. van der Veen, Birgit I. Lissenberg-Witte, Ynto S. de Boer, Bart van Hoek, Joost P.H. Drenth, Robert C. Verdonk, Jan M. Vrolijk, Karin MJ van Nieuwkerk, Gerd Bouma; On behalf of the Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group.

Systemic steroids are the backbone of therapeutic management of autoimmune hepatitis. This retrospective study in 476 patients with autoimmune hepatitis focused on cataract, diabetes and fractures. Low-dose prednisolone (0.1-5.0 mg/d) increased the odds of fractures whereas higher doses (>5.0 mg/d) increased the odds of cataracts and diabetes. Budesonide increased the odds of cataract and fractures; this effect was independent of prednisolone use in the prior 1, 2 or 3 years. Even low doses of corticosteroids frequently lead to substantial adverse events refuting the assumption that adverse events are prevented by administering low doses.

Recreating Tumour Complexity in a Dish: Organoid Models to Study Liver Cancer Cells and their Extracellular Environment

Cancers 2019, 11(11), doi.org: 10.3390

Gilles S. van Tienderen, Bas Groot Koerkamp, Jan N.M. IJzerman, Luc J.W. van der Laan & Monique M.A. Verstegen.

Galwegkanker (cholangiocarcinoma) is een vorm van leverkanker waarbij de tumor zowel binnen (intrahepatisch) als buiten de lever (extrahepatisch) kan ontstaan. In Nederland krijgen jaarlijks ca 400 mensen de diagnose galwegkanker. Helaas is chemotherapie weinig effectief, vaak veroorzaakt door ongevoeligheid van de tumor voor de chemotherapie (chemo-resistentie). Ook zijn kankerstemcellen die aanwezig zijn in de tumor, vaak resistent voor behandeling en zorgen, geactiveerd door speciale cellen die zich ook in de nabijheid van de tumorcellen bevinden, voor een continue aanvoer van nieuwe tumorcellen. Voor het bestuderen van galwegkanker en met name om de reactie op een behandeling of de oorzaak van ongevoeligheid hiervoor te kunnen bestuderen, zijn complexe kweeksystemen nodig. Dit review bespreekt hoe cholangiocarcinoma kan worden gemodelleerd in een complex in vitro kweekstelsel waarin tumor organoïden worden gekweekt in en waarbij de tumoromgeving, extracellulaire matrix en omringende non-epitheliale cellen worden samengebracht in een zogenaamde tumor-on-a-chip.

Robust and effective decellularization of whole human livers using mild detergents and pressure controlled perfusion

Materials Science & Engineering C 2019, doi: 10-1016/j.msec.2019.110200

Jorke Willems, Monique MA Versteegen, Annewiet Vermeulen, Ivo Schurink, Henk P Roest, Luc JW van der Laan & Jeroen de Jonge

Het decellulariseren van een hele humane lever is in toenemende mate een techniek om biologische matrices voor tissue engineering te maken. De native levermatrix (ECM) is superieur als het gaat om het vormen van een omgeving waarin hepatocyten en cholangiocyten kunnen hechten, overleven en functioneren. In deze studie wordt de techniek om humane en varkenslevers efficiënt te decellulariseren geoptimaliseerd door middel van druk en flow-gestuurde perfusie met een detergenten.

A Human-like Bile Acid Pool Induced by Deletion of Cyp2c70 Modulates Effects of Farnesoid X Receptor Activation in Mice

J Lipid Res. 2019 Sep 10. pii: jlr.RA119000243. doi: 10.1194/jlr.RA119000243. [Epub ahead of print], PMID: 31506275
De Boer JF, Verkade E, Mulder NL, De Vries HD, Huijckman NC, Koehorst M, Boer T, Wolters JC, Bloks VW, Van de Sluis B, Kuipers F. Departments of Pediatrics and Laboratory Medicine, University Medical Center Groningen.

Muizen hebben specifieke galzouten die niet voorkomen in de mens. In dit artikel wordt aangetoond dat het enzym CYP2C70 hiervoor verantwoordelijk is door beide stappen van een twee-staps reactie te katalyseren. Het uitschakelen van het Cyp2c70-gen in de muis, leidt tot een samenstelling van de galzouten die veel meer overeenkomt met de mens. Dit muizenmodel kan worden gebruikt om meer inzichten te krijgen in ziekten waarbij galzouten een rol spelen. Tevens zou het kunnen worden gebruikt om toekomstige medicijnen te testen die aangrijpen op het galzoutmetabolisme of galzout signalering, bijvoorbeeld voor de behandeling van metabool syndroom-gerelateerde aandoeningen of cholestatische ziekten.

Biliary atresia (BA) is a devastating neonatal cholangiopathy that progresses to fibrosis and end-stage liver disease.

Hepatology. 2019 Aug 23. doi: 10.1002/hep.30907.

Mohanty SK, Lobeck I, Donnelly B, Dupree P, Walther A, Mowery S, Coots A, Bondoc A, Sheridan RM, Poling HM, Temple H, McNeal M, Sestak K, Bansal R, Tiao G. Rotavirus reassortant induced murine model of liver fibrosis parallels human biliary atresia.

Abstract: Portoenterostomy may re-establish biliary drainage but, despite drainage, virtually all afflicted patients develop fibrosis and progress to end stage liver disease. In the murine model of BA, Rhesus rotavirus (RRV) infection of newborn pups results in a cholangiopathy paralleling human BA and has been used to study mechanistic aspects of the disease. Unfortunately, nearly all RRV-infected pups succumb by day of life 14. In this study, we generated a novel RRV-TUCH rotavirus reassortant (designated as TR (VP2, VP4)) that causes an obstructive jaundice phenotype with lower mortality rates, and 63% of mice developed Ishak stage 3-5 fibrosis with histopathological signs of inflammation/fibrosis and bile-duct obstruction. This novel model of rotavirus-induced neonatal fibrosis will provide an opportunity to study disease pathogenesis and has potential to be used in preclinical studies with an objective to identify novel therapeutic targets that may alter the course of BA.

Abundant desmoplastic stroma is the hallmark for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), which not only aggravates the tumor growth but also prevents tumor penetration of chemotherapy, leading to treatment failure.

Science Advances 2019, 5 (9): eaax2770. doi: 0.1126/sciadv.aax2770 (IF 12.80).

Kuninty PR, Bansal R, De Geus SWL, Mardhian DF, Schnittert

Lees verder op pagina 14.

J, van Baarlen J, Storm G, Bijlsma MF, van Laarhoven HW, Metselaar JM, Kuppen PJK, Vahrmeijer AL, Östman A, Sier CFM, Prakash J. *ITGA5 inhibition in pancreatic stellate cells attenuates desmoplasia and potentiates efficacy of chemotherapy in pancreatic cancer.*

Abstract: In this study, we investigated the therapeutic potential of integrin $\alpha 5$ (ITGA5) receptor in the PDAC stroma. ITGA5 was overexpressed in the tumor stroma from PDAC patient samples, and overexpression was inversely correlated with overall survival. In vitro, knockdown of ITGA5 inhibited differentiation of human pancreatic stellate cells (hPSCs) and reduced desmoplasia in vivo. Our novel peptidomimetic AV3 against ITGA5 inhibited hPSC activation and enhanced the antitumor effect of gemcitabine in a 3D hetero-spheroid model. In vivo, AV3 showed a strong reduction of desmoplasia, leading to decompression of blood vasculature, enhanced tumor perfusion, and thereby the efficacy of gemcitabine in co-injection and patient-derived xenograft tumor models.

Hepatic cirrhosis is a growing health problem with increasing mortality worldwide.

Nanomedicine. 2019 Apr; 17: 106-118. doi: 10.1016/j.nano.2018.12.008.

Nagórniwicz B, Mardhian D, Storm G, Prakash J, Bansal R. *Engineered Relaxin as theranostic nanomedicine to diagnose and ameliorate liver cirrhosis.*

Abstract: So far, there is a lack of early diagnosis and no clinical therapy is approved for the treatment. In this study, we developed a novel theranostic nanomedicine by targeting relaxin (RLX) that possess potent anti-fibrotic properties but has poor pharmacokinetics and detrimental off-target effects. We conjugated RLX to PEGylated superparamagnetic iron-oxide nanoparticles (RLX-SPIONs) and examined hepatic stellate cells (HSCs) specific binding/uptake. Thereafter, we assessed the therapeutic efficacy of RLX-SPIONs on human HSCs in vitro and in vivo in CCl₄-induced liver cirrhosis mouse model. RLX-SPIONs showed specific binding and uptake in TGF β -activated HSCs, and inhibited TGF β -induced HSCs differentiation, migration and contraction. In vivo, RLX-SPIONs strongly attenuated cirrhosis and showed enhanced contrast in MR imaging. Altogether, this study presents RLX-SPIONs as a novel theranostic nanomedicine that provides new opportunities for the diagnosis and treatment of liver cirrhosis.

Hepatic fibrosis leading to scar-tissue formation is a growing health problem worldwide.

TG101348, a selective JAK2 antagonist ameliorates hepatic

fibrogenesis in vivo. *FASEB J.* 2019 Aug; 33(8): 9466-9475. doi: 10.1096/fj.201900215RR.

Akcora BO, Dathathri E, Perez AO, Gabriel A, Storm G, Prakash J, Bansal R.

Abstract: In this study, we have investigated the effect of selective JAK2 antagonist TG101348 in fibroblasts and inflammatory macrophages and in vivo in an acute carbon tetrachloride-induced liver injury mouse model. In vitro, TG101348 significantly inhibited TGF- β -induced collagen I expression in murine 3T3 fibroblasts. In human HSCs (LX2 cells), TG101348 potently attenuated TGF- β -induced contractility and the protein and gene expression of major fibrotic parameters. In inflammatory macrophages, TG101348 significantly reduced the NO release and strongly inhibited the expression of inflammatory markers. In vivo in an acute liver injury mouse model, TG101348 significantly attenuated collagen accumulation and HSC activation, and drastically inhibited macrophage infiltration and intrahepatic inflammation. Pharmacological inhibition of the JAK2 signaling pathway using TG101348 suggests a potential therapeutic approach for the treatment of liver fibrosis.

subsidies

Therapeutische hyperthermie: een nieuwe toepassing voor het herstellen van vervette donorlevers voorafgaand aan transplantatie (€ 250.000)

Dr. V.E. (Vincent) de Meijer, Rijksuniversiteit Groningen (RUG) en UMCG, Afdeling Heelkunde

Ten gevolge van een wereldwijde toename van zwaarlijvigheid heeft ongeveer een kwart van de populatie in meer of mindere mate last van leververvetting (ook wel 'non-alcoholic fatty liver disease'). Hierdoor zal leververvetting-geïnduceerde cirrose en hepatocellulair carcinoom binnen enkele jaren de meest voorkomende indicatie worden voor levertransplantatie. Donorlevers bevatten eveneens in toenemende mate te veel vet, waardoor het merendeel ongeschikt is voor transplantatie. Met de door NWO toegekende Veni-subsidie zal ik in meerdere preklinische studies hyperthermie toepassen tijdens machineperfusie van geïsoleerde levers om de stofwisseling te stimuleren en reperfusieschade te verminderen. Het doel is om hiermee het aantal geschikte donorlevers voor transplantatie te vergroten.

Human Disease Model Award for Bile Duct Cancer (€ 230.000)

Full Title: *Synergizing tumor-derived organoids and liver matrix to studying therapy-resistance of rare liver cancers*

Luc JW van der Laan & Monique MA Verstegen. Department

of Surgery, Erasmus MC- University Medical Center Rotterdam.

Summary: Currently no effective therapy is available for the treatment of cholangiocarcinoma (CCA). For drug-resistance of cancers, both intrinsic factors of the tumor cells as well as extrinsic factors (ie. extracellular matrix) are known to be involved. Often host animals are used for drug testing but these tumor xenograft models fail to recapitulate the complexity of the human disease and drug responsiveness. To reduce and replace animal testing, better culture platforms need to be developed which harbor both intrinsic and extrinsic tumor properties relevant for drug testing. Recently, our team was involved in establishing CCA tumor-derived organoids cultures (Broutier et al, Nature Med. 2017) and we developed a technique to efficiently decellularize human liver to gain liver extracellular matrix (Verstegen et al, Stem Cells Dev. 2017). The aim of our project is to combine CCA tumor-derived organoids and human liver matrix to create a tumor-on-a-chip platform which enables to identify drug sensitivity or resistance pathways using patient-specific tumor organoids.

Maurits en Anna de Kock Stichting Grant (€ 35.000)

Title: Synergy of organoid and tissue decellularization technologies to ex vivo grow primary human liver tumors.

Monique MA Verstegen, Jorke Willemse & Floris Roos, Department of Surgery, Erasmus MC – University Medical Center Rotterdam.

Summary: The goal of the Stichting is to support the purchase of equipment needed in preclinical experimental cancer research. In our project that is focused on primary liver cancer (hepatocellular carcinoma, HCC and cholangiocarcinoma, CCA), we aim to mimic all the biophysical in vivo conditions of the tumor, including not only tumor (stem) cells, but also the liver extra cellular matrix (ECM) and possible other cell types involved. The output of this project is to create an innovative 3D culture system for primary liver cancer in which all key players are included. Such functional liver tissue-engineered tumor construct, a tumor-on-a-chip, will allow for testing novel and/or improved cancer therapies, while reducing the number of animals in which this type of research traditionally is done, significantly.

proefschriften

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT A.SAEED

“Disturbed vitamin A metabolism in chronic liver disease and relevance for therapy”

Promotiedatum:

2 juli 2019

University of Groningen

Promotor:

Prof. dr. K.N. Faber

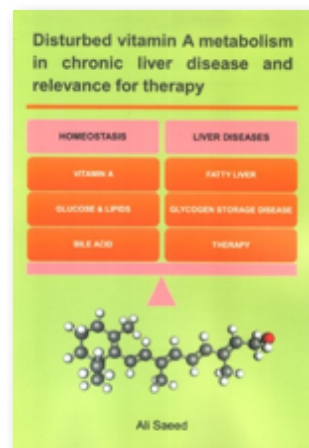
Copromotor:

Prof. dr. J. Blokzijl

Vitamin A metabolisme is ontregeld in chronische leverziekten; relevantie voor therapie.

Vitamine A is heel belangrijk voor onze ogen, immuun systeem, energie-metabolisme, orgaan herstel en zelfs voor een gezonde voortplanting. Ons lichaam zorgt op een zeer efficiënte wijze voor opname, opslag en transport van vitamine A naar alle weefsels. Verreweg het meeste vitamine A (> 80%) wordt opgeslagen (als retinylesters) in de lever. De lever regelt de

gecontroleerde afgifte van vitamine A aan bloed (in de vorm van retinol), waarna het getransporteerd wordt naar weefsels die vitamine A nodig hebben. Zelfs als er helemaal geen vitamine A wordt ingenomen (via voeding of supplementen) kan een gezonde lever toch maandenlang het retinolgehalte in bloed op peil te houden voordat er vitamine A-deficiëntie optreedt. Typische symptomen van vitamine A-deficiëntie zijn nachtblindheid en chronische infecties. Patiënten met chronische leveraandoeningen hebben echter een verhoogd risico om vitamine a deficient te worden, zelfs als ze voldoende vitamine A innemen. Dit komt onder andere doordat de zieke lever niet voldoende gal produceert wat nodig is voor efficiënte opname van vitamine A in de dunne darm. Daarbovenop leiden chronische leverziekten vaak tot littekenvorming (fibrose) in het orgaan, wat weer tot gevolg heeft dat vitamine A



actief uit de lever wordt gepompt. Toch bestaat er nog veel onduidelijkheid over de mate van vitamine A deficiëntie in de verschillende chronische leverziekten.

In dit proefschrift beschrijven we enkele opmerkelijke bevindingen die

Lees verder op pagina 16.

onze kijk op de relatie tussen leverziekten en een mogelijk vitamine A-tekort veranderen. In de eerst plaats tonen wij aan dat het enzym hormoon-gevoelige lipase (HSL) een belangrijke rol speelt in de afgifte van vitamine A in de gezonde lever. Ten tweede vonden we dat muizen met fibrotische leververvetting, een diersmodel voor niet-alcoholische leververvetting (NAFLD), helemaal niet vitamine A deficiënt worden, maar juist veel meer vitamine A (in de vorm van retinylesters) in de lever opslaan. Wel is de productie van retinol door de lever veel lager. Aangezien de meeste

wetenschappers alleen maar retinol meten, “lijkt” het dus alsof deze dieren vitamine A deficiënt zijn. Patiënten met glycopeenstapelingsziekte Ia (GSD Ia) krijgen ook vaak een vette lever. Voor wat betreft vitamine status is hier weer iets anders aan de hand aangezien deze ziekte leidt tot hogere retinol waarden in het bloed. Opmerkelijk is dat deze patiënten symptomen hebben die ook worden veroorzaakt door vitamine A toxiciteit. Als laatste tonen wij aan dat therapeutische galzuren die de Farnesoid X Receptor (FXR) activeren, het vitamine A metabolisme in de lever

sterk beïnvloeden en vitamine A opslag verminderen.

Een belangrijke conclusie van dit proefschrift is dat leververvetting helemaal niet leidt tot vitamine A deficiëntie, maar juist een sterk ontregeld vitamine A metabolisme. Het is op dit moment nog onduidelijk of therapeutische galzuren, waar op dit moment veel onderzoek naar wordt gedaan, dit verbeteren of juist verergeren. Het lijkt in ieder geval duidelijk dat orale suppletie van vitamine A niet van enige therapeutische waarde is voor patiënten met een vette lever.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT L.W.E. VAN DER SCHOOR

‘Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia – Phototherapy and Beyond’

Promotiedatum:

23 september 2019

Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:

Prof. dr. H.J. Verkade

Prof. dr. J.W. Jonker

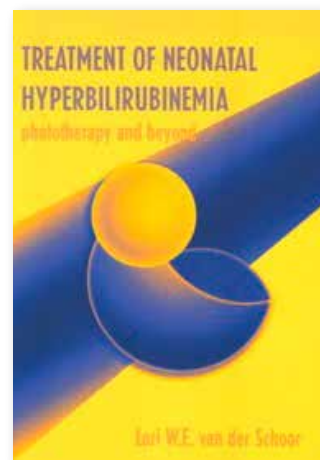
Copromotor:

Dr. C.V. Hulzebos

Neonatale geelzucht, gekenmerkt door een gele verkleuring van de huid, is een veelvoorkomende aandoening in pasgeborenen. Het komt met name vaak voor in te vroeg geboren kinderen; 80% van de prematuren lijdt aan deze aandoening. De gele kleur wordt veroorzaakt door een hoge concentratie bilirubine in het bloed. Bilirubine is een gele stof die ontstaat als afbraakproduct van rode bloedcellen. Neonatale geelzucht heet daarom ook wel neonatale hyperbilirubinemie. Als de hyperbilirubinemie ernstig wordt, dan kan bilirubine neerslaan in de hersenen en daar neurologische schade veroorzaken. Deze schade kan verschillende problemen veroorzaken, die worden beschreven als kernicterus spectrum aandoeningen. Deze aandoeningen kunnen bestaan uit permanente her-

senverlamming, zichtproblemen en doofheid en kunnen zelfs de dood tot gevolg hebben. Om deze neurologische schade te voorkomen, is het van essentieel belang om neonatale hyperbilirubinemie op tijd te diagnosticeren en te behandelen. Dit proefschrift beschrijft en onderzoekt huidige en nieuwe behandelopties voor dit ziektebeeld en maakt daarbij gebruik van zowel diersmodellen als prematuur geboren kinderen.

De conventionele therapie voor neonatale hyperbilirubinemie is fototherapie. Hoewel dit erg effectief is, werkt het niet altijd sterk genoeg. Daarnaast is het ook geen preventieve therapie. Het kan alleen bilirubine omzetten wat al aanwezig is en het kan dus geen bilirubine-stapeling voorkomen. Om deze reden hebben we in dit proefschrift twee middelen getest die als preventieve therapie zouden kunnen dienen voor neonatale hyperbilirubinemie. We hebben deze twee therapeutische galzouten; ursodeoxycholzuur en obeticholzuur, getest in een neonataal hyperbilirubinemie diersmodel; de gehumaniseerde UDP glucuronosyltransferase (UGT)1A muis. In dit model



blijken beide galzouten in staat om de bilirubineconcentratie te verlagen in zowel het bloed als in het brein. Onze resultaten suggereren dat beide galzouten gedeeltelijk werken via het verhogen van de bilirubineomzetting in de darm, door de inductie van het bilirubineconjugatie-enzym UGT1A1, waardoor bilirubine sneller kan worden uitgescheiden. Mogelijk wordt deze UGT1A1 inductie gemedieerd via activatie van de farnesoid-X-receptor, een potentieel nieuw aangrijpingsmechanisme voor toekomstige therapieën tegen neonatale hyperbilirubinemie.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT A.A.A. ADAM

'The Role of Mitochondria in the Hepatic Differentiation of Human Liver Cell Lines in BioArtificial Liver

Promotiedatum:

4 oktober 2019

Universiteit van Amsterdam

Promotor:

Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink

Copromotor:

Dr. R.A.F.M. Chamuleau

Dr. R. Hoekstra

Bioartificiële levers (BALs) zijn ontwikkeld voor de ondersteuning van leverfuncties van patiënten met eindstadium leverfalen ter overbrugging tot levertransplantatie of tot herstel van de eigen lever (1). BAL systemen bestaan uit een bioreactor gevuld met een biocomponent met hoge leverfunctionaliteit die buiten het lichaam gekoppeld wordt aan de bloedcirculatie van de patiënt. De leverfuncties vereist voor effectieve BAL therapie zijn niet geheel opgehelderd, maar de ontgifting van ammoniak, bij voorkeur door ureum cyclus (UC) activiteit, en o.a. eiwitgebonden en vetoplosbare schadelijke stoffen, mitochondriale energie productie, die leidt tot melkzuur eliminatie, en de productie van belangrijke bloedeiwitten zijn waarschijnlijk cruciaal (2). Primaire humane hepatocyten (PHHs) zijn het meest geschikt als BAL biocomponent, maar vanwege de slechte verkrijgbaarheid en snelle achteruitgang van functies in kweek is een alternatieve bron voor levercellen nodig. Humane lever cellijnen vertonen meestal onbeperkte celgroei en zijn daarom een aantrekkelijk alternatief voor PHHs, maar hebben als nadeel dat ze grotendeels tekort schieten in complexe leverfuncties, ook wel lage differentiatiegraad genoemd (2). Momenteel worden twee humane levercellijnen gebruikt als biocomponent voor BAL systemen: de C3A cellijn voor de Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD) en de HepaRG cellijn voor de AMC-BAL (3, 4). De C3A cellijn is

een derivaat van de humane hepatoma cellijn HepG2 en vertoont een zeer lage differentiatiegraad (5, 6). De HepaRG cellijn vertoont daarentegen een aanmerkelijk hogere differentiatiegraad, en benadert met een aantal functies het niveau van PHHs. Desondanks zijn er nog een aantal functies niet optimaal. Het toxische ammoniak wordt efficiënt ontgift door inbouw in aminozuren, maar de gewenste, onomkeerbare ammoniak eliminatie via UC activiteit is relatief laag (3, 7). Daarnaast zijn ook diverse andere ontgiftings activiteiten relatief laag, vanwege de lage expressie van een aantal essentiële regulatiegenen, waaronder de constitutive androstane receptor (CAR). Verder vertoont de cellijn een beperkte stabiliteit tijdens celexpansie, het passeren van de cellen in kweek, waardoor de cellen hun capaciteit tot volledige uitrijping verliezen vanaf de kritieke passage P20. Teneinde humane lever cellijnen verder te verbeteren om te dienen als volwaardig biocomponent voor BAL toepassing, of voor andere toepassingen die functionele levercellen vereisen, zoals het modelleren van leverziekten en medicijn veiligheidsstudies, kunnen te lage functies specifiek opgeregeerd worden door genen die de relevante metabole routes limiteren tot overexpressie te brengen. Daarnaast kan een breder scala aan functies gecorrigeerd worden door kweekomstandigheden verder te optimaliseren of door lever transcriptie factoren tot overexpressie te brengen. Deze laatstgenoemde strategie heeft al een nieuwe cellijn opgeleverd, de HepaRG-CAR cellijn, die CAR overexpresseert, wat geleid heeft tot een verhoogde ontgiftingsactiviteit en albumine productie (8). Het doel van dit proefschrift was om biocomponenten van BAL systemen, de HepaRG en C3A cellijnen, te bestuderen, de factoren te bepalen die hun uitrijping limiteren en strategieën te ontwikkelen om hun leverfuncties te verbeteren, met



speciale aandacht voor de rol van de energie huishouding.

Conclusies

Onze studie met het doel om meer inzicht te verkrijgen in de toepasbaarheid van humane levercellijnen als biocomponent voor BAL toepassing heeft geresulteerd in een aantal strategieën die de cellijnen verbeteren middels simpele, maar effectieve, kweekprocedures, gebaseerd op aanpassingen van zuurstofconcentratie en op DMF. Daarnaast verhoogde opregulatie van lever-specifieke processen de toepasbaarheid van HepaRG cellen: overexpressie van CAR resulteerde in verhoging van stabiliteit tijdens expansie van de cellen en verbeterde ontgifting en mitochondriale energiehuishouding, terwijl CPS overexpressie in combinatie met DMF-kweken de UC activiteit verhoogde. Als belangrijke gemeenschappelijke factor vonden we een positieve correlatie tussen mitochondriale biogenese en hepatische differentiatie.

Lees verder op pagina 19.

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.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT A.J. KLOMPENHOUWER

'Benign Liver Tumors – From diagnosis to prognosis'

Promotiedatum:

9 oktober 2019

Erasmus MC Rotterdam

Promotor:

Prof. dr. J.N.M. IJzermans

Prof. dr. R.A. de Man

In this thesis, we focused on the management of four different types of benign liver tumors: hepatocellular adenoma, focal nodular hyperplasia (FNH). We concluded that growth is not uncommon and should not have any implications on clinical management if confident diagnosis by imaging has been established. For hepatic angiomyolipoma (HAML), we have suggested that a diagnostic biopsy should be performed when HAML diagnosis is considered on cross sectional imaging. In case of certain HAML diagnosis, conservative management with annual imaging is justified.

developed a model to predict regression of large HCA. We also addressed the management of hepatocellular adenoma <5cm during pregnancy and showed that pregnancy bares minimal risks when the lesion is followed closely with regular ultrasound follow-up.

Another subject addressed in this thesis, is the implication of growth for the management of focal nodular hyperplasia (FNH). We concluded that growth is not uncommon and should not have any implications on clinical management if confident diagnosis by imaging has been established.

For hepatic angiomyolipoma (HAML), we have suggested that a diagnostic biopsy should be performed when HAML diagnosis is considered on cross sectional imaging. In case of certain HAML diagnosis, conservative management with annual imaging is justified.

Resection should be considered in case of symptoms, inconclusive biopsy or growth during follow-up.

We addressed the management of biliary cystadenoma in a systematic review and concluded that due to the difficulty in accurately diagnosing these biliary cystic lesions and the availability of different surgical approaches, patients with suspected biliary cystadenoma should be treated in a center specialized in liver surgery with state-of-the-art imaging and all surgical techniques.



Verkorte SPC XIFAXAN® 550 mg Filmomhulde Tabletten

Naam van het geneesmiddel Xifaxan 550 mg filmomhulde tabletten. **Naam en adres van de vergunninghouder:** Norgine BV, Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg rifaximine. **Farmacotherapeutische groep** Intestinale, anti-infectiemiddelen-antibiotica. **Farmacologische vorm** Filmomhulde tablet. **Indicaties** vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor rifaximine, rifamycine-derivaten of voor de hulpstoffen van Xifaxan, gevallen van darmobstructie. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Clostridium difficile geassocieerde diarree (CDAD) is gemeeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief rifaximine. De kans dat een rifaximinebehandeling gepaard gaat met CDAD en pseudomembraneuze colitis (PMC) kan niet worden uitgesloten. Vanwege het gebrek aan gegevens en de kans op ernstige verstoring van de darmflora met onbekende gevolgen, wordt gelijktijdige toediening van rifaximine met andere rifamycines niet aanbevolen. Patiënten dienen te worden ingelicht dat, ondanks de verwaarloosbare absorptie van het geneesmiddel (minder dan 1%), rifaximine net zoals alle rifamycine-derivaten een roodachtige verkleuring van de urine kan veroorzaken. Verminderde leverfunctie: met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis en bij patiënten met MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score > 25. **Voorzichtigheid** is geboden wanneer gelijktijdig gebruik van rifaximine en een P-glycoproteïne remmer zoals ciclosporine nodig is. Zowel dalingen als stijgingen van de INR – internationale genormaliseerde ratio – (in sommige gevallen met bloedingen) zijn gemeeld bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met warfarine ontvingen en rifaximine voorgeschreven kregen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de INR zorgvuldig te worden gecontroleerd in geval van initiatie of stopzetting van de behandeling met rifaximine. Doseringsaanpassingen van orale anticoagulantia kunnen nodig zijn om het gewenste niveau van antistolling te handhaven. **Bijwerkingen** In: **fecties en parasitaire aandoeningen:** Soms: Clostridia-infectie, urineweginfectie, candidiasis. **Zelden:** Pneumonie, cellulitis, bovenste luchtweginfecties, rhinitis. **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** Soms: Anemie. **Niet bekend:** Trombocytopenie, immuunsysteemaandoeningen. **Niet bekend:** Anafylactische reacties, angio-oedeem, overgevoeligheid. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Soms: Anorexie, hyperkaliëmie. **Zelden:** Dehydratie. **Psychische stoornissen:** Vaak: Depressie. Soms: Verwarde toestand, angst, hypersomnie, insomnie. **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn. Soms: Evenwichtstoornissen, amnesie, convulsies, aandachtsstoornissen, hypo-esthesie, geheugen vermindering. **Bloedvataandoeningen:** Soms: Opliegers. **Zelden:** Hypertensie, hypotensie. **Niet bekend:** Presyncope, syncope. **Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** Vaak: Dyspneu. Soms: Pleurale effusie. **Zelden:** Chronische obstructieve longziekte. **Maagdarmsstelsel-aandoeningen:** Vaak: Bovenbuikpijn, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. Soms: Abdominale pijn, oesofaguspataderen-bloeding, droge mond, maagongemak. **Zelden:** Constipatie. **Lever- en gal-aandoeningen:** **Niet bekend:** Abnormale leverfunctietests. **Huid- en onderhuid-aandoeningen:** Vaak: Huiduitslag, pruritus. **Niet bekend:** Dermatitis, eczeem. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** Vaak: Spierspasmen, artralgie. Soms: Myalgie. **Zelden:** Ruggijn. **Nier- en urinewegaandoeningen:** Soms: Dysurie, pollakiurie. **Zelden:** Proteïnurie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen:** Vaak: Oedeem perifeer. Soms: Oedeem, pyrexie. **Zelden:** Asthenie. **Onderzoeken:** **Niet bekend:** Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). **Letsets, intoxicaties en verichtingscomplicaties:** Soms: Val. **Zelden:** Kneuzing, proceduredreig. **Afleverstatus:** UR. **Datum van herziening van de tekst** 2 november 2018.

Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine Pharma B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam.

Referenties:

1. Vilstrup H, et al. J Hepatol 2014; 61(3): 642-659.
2. Mullen KD, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(8): 1390-1397

Product onder licentie van Alfasigma S.p.A. XIFAXAN is een geregistreerd handelsmerk van de Alfasigma groep dat in licentie gegeven is aan de Norgine groep.

NORGINE en het zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine bedrijvengroep. SCORE Communication • XIF1104 • NL/XIF5/0618/0068(1) • 4/2019



VERKORTE PRODUCTINFORMATIE EPLCLUSA™

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **SAHNETSTELLING:** 400 mg sofosbuvir en 100 mg velpatasvir. **FARMACEUTISCHE VORM:** filmomhulde tablet. **INDICATIES:** Behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij volwassenen. **DOSERING:** De behandeling met Eplclusa moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met HCV-infectie. De aanbevolen dosering van Eplclusa is één tablet oraal eenmaal daags met of zonder voedsel gedurende 12 weken. Toevoeging van ribavirine kan worden overwogen, zie SmPC. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hulpstoffen. Gebruik met krachtige P-gp- en krachtige CYP-inductoren, zie SmPC. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Eplclusa mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die sofosbuvir bevatten. **Ernstige bradycardie en hartblok:** Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. Omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn, mag amiodaron bij patiënten die Eplclusa gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn. Bij patiënten die ook beta-blokkers gebruiken of degenen met onderliggende cardiale comorbiditeiten en/of gevorderde leverziekte kan sprake zijn van een verhoogd risico op symptomatische bradycardie bij gelijktijdige toediening van amiodaron. Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient geschikte monitoring plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Eplclusa. Zie voor meer informatie de SmPC. **Patiënten bij wie een eerdere behandeling met een NS5A-bevattend regime heeft gefaald:** behandeling met Eplclusa + RBV gedurende 24 weken kan in overweging worden genomen voor patiënten bij wie behandeling met een NS5A-bevattend regime heeft gefaald en bij wie naar verwachting sprake is van een hoog risico op klinische ziekteprogressie en die geen alternatieve behandelingsopties hebben. **Nierfunctiestoornis:** De veiligheid van Eplclusa is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) of ESRD die hemodialyse vereist. Raadpleeg de SmPC van ribavirine voor patiënten met een creatinineklaring (CrCl) < 50 ml/min. **Gebruik met matige P-gp-inductoren of matige CYP-inductoren:** gelijktijdige toediening met Eplclusa wordt niet aanbevolen. **Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen HIV:** Het is gebleken dat Eplclusa de blootstelling aan tenofovir verhoogt, met name bij gebruik in combinatie met een HIV-regime dat tenofovirdisoproxilfumaaraat en een farmacokinetische booster (ritonavir of cobicistat) bevat. De veiligheid van tenofovirdisoproxilfumaaraat in het kader van een behandeling met Eplclusa en een farmacokinetische booster is niet vastgesteld. De mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Eplclusa met de vaste-dosiscombinatietablet die elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-disoproxilfumaaraat bevat of tenofovirdisoproxilfumaaraat toegediend in combinatie met een gebooste HIV-protaseeremmer (bijv. atazanavir of darunavir) moeten worden overwogen, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die Eplclusa gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaaraat of met tenofovirdisoproxilfumaaraat en een gebooste HIV-protaseeremmer krijgen, moeten worden gecontroleerd op tenofovirgeleerde bijwerkingen. **Gebruik bij diabetespatiënten:** Na start van een HCV-behandeling met direct werkende antivirale middelen kan bij diabetici een verbetering van de bloedsuikerregulatie optreden, wat mogelijk leidt tot symptomatische hypoglykemie. **Gelijktijdige infectie met HCV/HBV:** Er dient te worden gescreend op HBV bij alle patiënten vóór de start van de behandeling. Patiënten met een gelijktijdige HCV/HBV-infectie lopen risico op reactivering van HBV en moeten daarom worden gecontroleerd en behandeld overeenkomstig de huidige klinische richtlijnen. **Cirrose CPT-klasse C:** De veiligheid en werkzaamheid van Eplclusa zijn niet beoordeeld bij patiënten met cirrose CPT-klasse C. **Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan:** De veiligheid en werkzaamheid van Eplclusa bij de behandeling van HCV-infectie bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan, zijn niet beoordeeld. **INTERACTIES:** Voor een compleet overzicht en informatie over geneesmiddelinteracties van Eplclusa met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, zie SmPC. **VRUCHTBARENHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING:** Het gebruik van Eplclusa wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Eplclusa mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding gegeven wordt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Eplclusa op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dierenonderzoek duiden niet op schadelijke effecten van sofosbuvir of velpatasvir op de vruchtbaarheid. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor gedetailleerde aanbevelingen met betrekking tot zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding als ribavirine gelijktijdig wordt toegediend met Eplclusa. **BÊINVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN VAN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN:** Eplclusa heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. **BIJWERKINGEN:** Meest gemelde (incidentie $\geq 10\%$): hoofdpijn, vermoeidheid en misselijkheid. **Hartritmestoornissen:** Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron en/of andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. **Frequentie onbekend:** Stevens-Johnson-syndroom. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** Direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AP55. **AFLEVERSTATUS:** U.R. **PRUIS:** Zie Z-index. **VERGOEDING:** Op verstreking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringswet en begeleidende uitvoeringswetgeving. **VERGUNNING:** EU/1/16/116/001. **REGISTRATIEHOUDER:** Gilead Sciences Ireland UC, Ierland. **LOKALE VERTEGENWOORDIGER:** Gilead Sciences Netherlands B.V., Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam. **DATUM:** deze tekst is het laatst herzien in maart 2019. EPC/NL/17-03/1133a(3). Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.

