

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

LEVER



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 42 NR. 4
DECEMBER 2018



In de schijnwerpers: Prof. dr. Wout Lamers

Voorwoord **3** In de Schijnwerpers **4** Casus **7** Van eigen bodem **9** Op locatie **14**
Proefschriften **19**

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

● **11 DECEMBER**

DHCG symposium: Hepatocellular carcinoma in 2019: Beginning of a new era
Locatie: In de Driehoek, Utrecht, aanvang 18.00 uur.
Inschrijven via www.dhcg.org
Kosteloze deelname.

● **14 - 15 JANUARI**

12th Paris Hepatology Conference (PHC)
Locatie: Palais des Congrès de Paris, Parijs
Informatie: www.aphc.info

● **7 FEBRUARI**

ILTS 2019 Consensus Conference: Transplant Oncology - the Future of Multidisciplinary Management
Locatie: Hilton Hotel te Rotterdam
Informatie: www.iltis.org

● **8 FEBRUARI**

Dutch Liver Retreat
Locatie: Van der Valk Hotel Spier Dwingeloo te Spier
Inlichtingen via het secretariaat NVH
E-mail: congres@nvh.nl
telefoon 023 - 5513016

● **15 FEBRUARI**

Acht uur in Oudaen: rond het thema virale hepatitis.
Locatie: Stadskaasteel Oudaen te Utrecht, aanvang 09.00 uur.
Inschrijven via lever@cygnea.nl

● **1 MAART**

Oratie dr. Cyriel Ponsioen
Aanvang: 16:00 uur
Locatie: Aula van de UvA, Lutherse Kerk, Singel te Amsterdam

● **20 - 21 MAART**

Digestive Disease Days Voorjaar Nederlandse Verenigingen 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 APRIL**

EASL The International Liver Congress
Locatie: Wenen, Oostenrijk
Informatie: www.easl.eu

● **18 - 21 JUNI**

Dutch Liver Week NVH (echocursus op 18 juni)
Locatie: Double Tree by Hilton, Amsterdam
Inlichtingen via secretariaat NVH
Tel.: 023-5513016
E-mail: secretariaat@nvh.nl

● **2 OKTOBER**

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-Leverziekten
Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen via het secretariaat NVMDL
E-mail: congres@mdl.nl
telefoon 023 - 5513016

● **3 - 4 OKTOBER**

Digestive Disease Days Najaar Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen via het secretariaat NVGE
E-mail: congres@nvge.nl
telefoon 023 - 5513016

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
Prof. dr. S.C.D. van IJzendoorn
Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov
Mw. dr. J. Verheij
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. U.H.W. Beuers, voorzitter
Dr. K.F.J. van de Graaf, secretaris
Dr. R.B. Takkenberg
Prof. dr. H.J. Metselaar, penningmeester
Prof. dr. R.J. Porte

Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov
Mw. dr. J. Verheij
Dr. J.M. Vrolijk
Prof. dr. S.C.D. van IJzendoorn

Lidmaatschap:

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

Omslagfoto: Wout Lamers.

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.



Over Gaan en Komen

Tijdens de laatste najaarsvergadering is onze voorzitter Prof. dr. Ulrich Beuers afgezwaaid. Hij heeft de vereniging gedurende 6 jaar gediend en heeft in deze tijd veel betekend voor de Nederlandse hepatologie. Ik ken Ulrich als een echte Europeaan met een brede internationale blik die ons heeft verbonden met de internationale leverwereld. Ulrich mag tevreden achterom kijken. De NVH is in ledenaantal gegroeid, de "Lever" is een prachtig visitekaartje van de vereniging en de symposia zijn onverminderd van hoge kwaliteit. Als voorzitter was Ulrich zoals hij is, een echt mensen mens, met oprechte aandacht voor diegenen die met hem werken, en daarbij vriendelijk, open en toegankelijk. Het spreekt vanzelf dat deze vaardigheden de aandacht trokken van de EASL. Hij is in 2018 benoemd tot educational councillor-elect en zal zich bezig houden met de vele educatieve initiatieven van de EASL. Ik ben Ulrich dankbaar voor de tijd en energie die hij in onze vereniging heeft gestoken. Hij heeft ons beter gemaakt.

Het academisch nascholingsseizoen in 2018 loopt stilletjes ten einde. Tijdens de DDD hadden we een prachtig symposium waarbij de werkgroepen van de NVH zich presenteerden. Gerd Bouma presenteerde bijvoorbeeld de landelijke AIH werkgroep. Deze bestaat al ruim 10 jaar en is verantwoordelijk voor vele publicaties en inmiddels ook promoties van junior onderzoekers. De werkgroepen zijn een fantastisch vehikel gebleken voor succesvolle samenwerking in Nederland. De NVH verwelkomt deze initiatieven en denkt na hoe de werkgroepen een plek kunnen krijgen aan onze bestuurlijke tafel.

Na de DDD volgde voor mij het Amerikaanse levercongres, de AASLD in San Francisco. Ik was niet de enige Nederlander en met mij maakten zeker 20 collega's de oversteek. We hebben er wel wat voor over, zo'n 11 uur opgevouwen in het vliegtuig, 1.5 uur wachten voor de douane en dan nog de trek naar het hotel met als hoofdprijs de onvermijdelijke jetlag. Was het de moeite waard? De vergelijking met de Europese congressen als de EASL en de UEGW dringt zich dan op. Het concept en programmering van de AASLD is al jaren onveranderd en met name een podium voor Amerikaanse onderzoekers. De EASL en UEGW onderscheiden zich beiden door innovatie bijvoorbeeld door het uitproberen van verschillende vormen van posterpresentaties. Ook zijn de Europese congressen veel toegankelijker voor junior onderzoekers met social events en aparte ontmoetingsplekken. Voor de inhoud hoeven we de plas niet meer over, het Europese continent biedt meer dan voldoende mogelijkheden tot topnascholing. Mijn voorkeur moge duidelijk zijn.

Een belangrijk Europees initiatief is de oprichting van de European Reference Networks. In november waren de vertegenwoordigers van ERN Rare Liver bijeen in Brussel. Doel van het ERN Rare Liver is om de zorg voor patiënten met een zeldzame leverziekte beter te maken dat deze uiteindelijk hetzelfde is in Riga als in Praag als in Rotterdam. Over welke ziekten hebben we het dan? ERN Rare Liver biedt onderdak aan autoimmuun leverziekten, polycysteuze leverziekten, maar ook aan leverziekten die zich bij kinderen voordoen. Het belangrijkste doel is om dokters en patiënten de mogelijkheid tot overleg over klinische problemen te geven. De organisatie van Europese onderzoekers binnen de ERN Rare Liver is een excellente kans om de klinische zorg voor patiënten met een zeldzame leverziekte te verbeteren.

Op de drempel van het nieuwe jaar wens ik alle leden van de NVH een inspirerend 2019 toe. De NVH is plek waar we elkaar kunnen ontmoeten en ik hoop U dan ook snel te zien op een van de activiteiten van de NVH. In dit verband is het ook als goed om te melden dat de DDD, bij wijze van experiment, verplaatst gaat worden naar de woensdag 20 maart en donderdag 21 maart 2019. Het klinisch NVH symposium is gepland op woensdag 20 maart.

Joost PH Drenth



Wout H. Lamers, Emeritus Hoogleraar Ontwikkelingsbiologie (Maastricht University) en Anatomie & Embryologie (Amsterdam Universitair Medisch Centrum)

“Ik voel me bevoorrecht dat ik op de universiteit heb kunnen werken”

Nog altijd éven enthousiast voor de wetenschap

Met veel plezier werkt Prof. Wout Lamers nog aan twee projecten, waarvan één zich richt op de lever. Glutamine is een natuurlijk voorkomend aminozuur dat onder andere een belangrijke rol speelt bij ammoniak detoxificatie. Het is echter nog niet precies duidelijk hoe dit werkt. *“Mijn hypothese is dat het glutamine metabolisme de high-affinity component is van ammoniak detoxificatie.”* Om dit te kunnen toetsen, bestudeert Prof. Lamers twee muismodellen. In één model wordt glutaminase uitgeschakeld in de lever. Dit model heeft hij nog vlak voordat hij met pensioen ging gemaakt in het AMC. Het enzym dat “volgt” op glutaminase is glutamaat dehydrogenase. Prof. Pierre Maechler uit Genève heeft hem een lever-specifieke knockout muis van dat gen ter beschikking gesteld. Met deze twee modellen hoopt hij beter te kunnen begrijpen hoe het glutamine metabolisme de ammoniak ontgiftiging en ureum synthese regelt. *“Het is intrigerend dat deze knockout muizen onder normale omstandigheden geen fenotype hebben. Er gebeurt dus helemaal niets, iets wat we ook al eerder zagen in glutamine synthetase knockouts. Dat het een tijdje duurde voordat ik dit doorhad en het me helder voor de geest stond hoe ik dit moest aanpakken, is toch wel één van mijn grote frustraties geweest.”*

Tot hij op een gegeven moment een SummerSchool organiseerde voor studenten en bedacht om eens een ammoniak belasting te doen. Dat werkte fantastisch en die test staat momenteel nog steeds centraal. Omdat het meta-

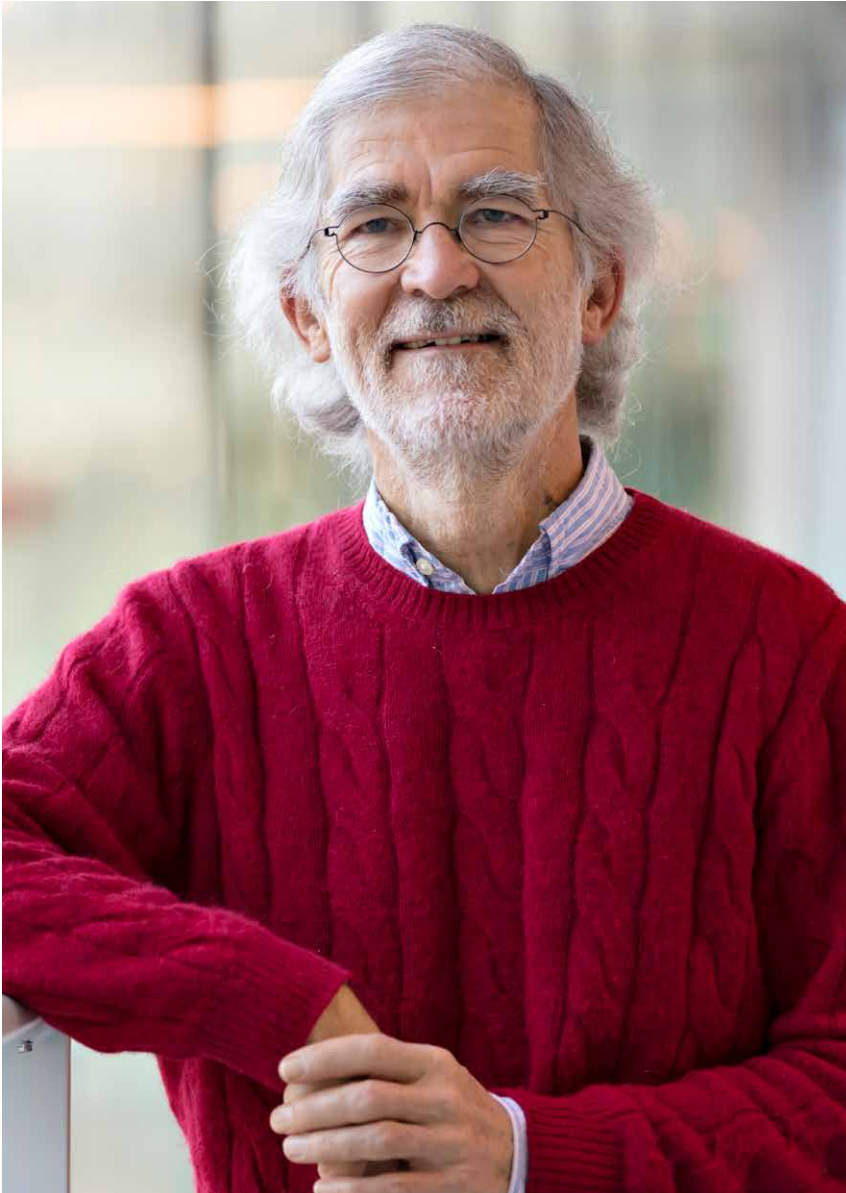
bole proeven betreft is het van belang dat het onderzochte enzym vrijwel volledig is uitgeschakeld voordat er uitspraak over gedaan kan worden. Voor het uitschakelen van glutamaat dehydrogenase gebruikt hij tamoxifen tabletten. Deze pillen werken 21 dagen, maar vervolgens moet er dan weer gewacht worden tot tamoxifen uit de circulatie verdwenen is. *“Bij elkaar opgeteld kost dat allemaal veel tijd en organisatie, maar het ziet er veelbelovend uit!”* Met veel enthousiasme werkt Prof. Lamers ook zelf aan dit project. *“Dat is het laatste project dat ik nog doe.”* Nieuw in dit project is dat, in samenwerking met Mick Deutz, bolus-injecties van stabiele isotopen worden gegeven in plaats van de tot nu toe gebruikelijke continue toediening van zo'n isotoop om een steady-state level te bereiken. Verschillen in de verdwijningsnelheid van het isotoop en de verschijning van metabolieten weerspiegelen verschillen in de stofwisseling van die stabiele isotopen. *“De aanpak schijnt te werken, dus dat gaan we nu ook in onze muizen proberen.”*

Anatomie verdient een andere educatieve benadering

Prof. Lamers is vroeger ooit als docent begonnen op de afdeling Embryologie. Omdat zijn passie nog steeds ligt op het gebied van embryologie is hij vanaf het moment dat hij met pensioen ging ook een project gestart om de embryologie opnieuw op de kaart te zetten binnen het Geneeskunde curriculum. *“Ik herinner me dat ik enkele jaren geleden in 20 minuten iets mocht vertellen over hartafwijkingen bij kinderen met trisomie, één van de moeilijkste hartafwij-*

kingen. Maar wat vertel je in zo'n korte tijd als studenten nog niets van hartontwikkeling afweten.” Volgens Prof. Lamers is dit project logistiek een stuk makkelijker, omdat het 'droog' labwerk betreft en minder gebonden is aan tijd. *“Dat project loopt hartstikke goed en ik vind het leuk werk.”* Aan het “embryo” project hebben tot nu toe drie AIO's gewerkt. Twee zijn er inmiddels gepromoveerd, waarvan één cum laude. Sinds zijn pensionering heeft Prof. Lamers dan ook meer over anatomie geleerd dan in lange tijd daarvoor en heeft hij een heel andere kijk gekregen op het vak. *“Eigenlijk heeft anatomie vooral een slechte naam, omdat het altijd gekoppeld wordt aan feiten en namen leren.”*

Maar volgens Prof. Lamers kan anatomie ook best in context worden geleerd. Daarbij geeft hij als voorbeeld dat het juist interessant is om te begrijpen hoe de vaten in de lever op hun plaats zijn komen te liggen en hoe de architectuur van de vaten in lever en long op elkaar lijken. Eén van zijn projecten focust zich daarom op het doorvoeren van een andere (nieuwe) benadering in het onderwijs. In deze aanpak worden de anatomische structuren met behulp van bijpassende 3D-prints, interactieve 3D-PDFs, en geïllustreerde teksten onderwezen. De samenhang tussen die structuren wordt duidelijk gemaakt aan de hand van de ontwikkeling ervan. *“Als je in de anatomieboeken kijkt, laten illustratoren vaak dingen weg die ze niet willen zien of niet begrijpen. Dit valt pas op als je zelf een beeld wilt samenstellen en er dan achter komt dat het plots niet meer klopt. Dus in het “embryo” project*



‘Er is zoveel te leren!’

hebben we ons als doel gesteld om een ruimte-vullend model te maken, waarbij we proberen zoveel mogelijk diepte te coveren, zodat er geen zwarte gaten meer zijn en we steeds beter alles begrijpen. We zijn begonnen in de buik, en vanuit de buik kom je bij het middenrif, en vanuit het middenrif kom je vanzelf bij de longen en het hart; enzovoort.” Zo beheerst hij ook de hartontwikkeling redelijk, omdat hij vroeger samenwerkt heeft met Prof. Antoon Moorman uit Amsterdam die ook aan hartontwikkeling werkte. “Vergeleken met

lever- en darmontwikkeling zitten in de hartontwikkeling – die veel uitgebreider onderzocht is – allemaal details waar eindeloos over gestreden wordt. Ik zit daar nu weer een beetje in omdat we een stuk over het hart aan het schrijven zijn.”

Maastricht versus Amsterdam

Eens in de week gaat Prof. Lamers naar Amsterdam en eens in de week is hij in Maastricht. Hoewel de lab-werkzaamheden in Amsterdam en Maastricht vergelijkbaar zijn, zijn er volgens hem wel verschillen tussen de twee universiteiten. Zo noemt hij als voorbeeld de manier waarop beide universiteiten besluiten vallen. “In mijn beleving is de ‘Van Agt-stijl’ van leidinggeven in het

zuiden populairder dan in het noorden.” Van Agt was zo’n 40 jaar geleden minister-president van Nederland en stond bekend om zijn bloemrijke zinnen, maar ook zijn afwachtende aanpak van problemen en beslissingen. “Dat is meestal niet de Amsterdamse insteek. De keerzijde is dat je hier in Maastricht bijvoorbeeld de decaan vrij makkelijk kunt bereiken, terwijl je in Amsterdam eerst vijf tussenstops moet maken”

Er is zoveel te leren

Vroeger gaf Prof. Lamers weinig onderwijs: het geven van onderwijs was vooral een taak waar iedereen het zijne aan moest bijdragen. Pas op latere leeftijd is hij zich meer met onderwijs gaan bezighouden. “Als ik nu terugkijk naar wat ik als onderwijzer in mijn eerste jaren heb verteld, dan schaam ik me wel eens. Ik denk overigens dat dat wel vaker gebeurt”. Volgens Prof. Lamers zou het niet verkeerd zijn om wat meer energie te stoppen in het onderwijzen van onze nieuwe onderwijzers, al was het maar om te voorkomen dat er iets wordt verteld dat feitelijk niet klopt. “Je kunt niet alles in één keer leren, maar ik denk dat een betere overdracht van kennis en wat meer toezicht niet verkeerd zouden zijn.” Zo vertelt hij dat er vroeger in Amsterdam tijdens een college of practicum introductie enkele oudere docenten achterin de zaal zaten die na afloop commentaar gaven. Hoewel dat heel belerend kan overkomen, is er in principe niks mis mee, maar gebeurt dat nu vrijwel nooit. Zo worden nieuwe tutoren geïnstrueerd, maar daarna zelden begeleid.

En omdat de hoeveelheid onderwijs dat binnen universiteiten gegeven wordt alsmaar toeneemt, zou het zonde zijn als dat onderwijs ondermaats zou worden omdat de kwaliteit niet kan worden gewaarborgd. “Misschien zouden ze docenten die met pensioen gaan voor één jaar op 0.2 fte moeten kunnen zetten om zijn/haar kennis en ervaringen over te dragen. Ik denk dat

Lees verder op pagina 6.

er genoeg ervaren mensen zijn die na hun pensioen daar wat tijd in zouden willen en kunnen stoppen. Nu moeten nieuwkomers te vaak van alles opnieuw bedenken en dat is zonde. Anderzijds, het kan ook zijn dat cycli samenhangen met de komst van nieuwe mensen. Ook in het onderzoek kom je dat tegen. Plotseiling wordt iets populair, maar als de vooruitgang dan niet zo snel meer gaat, zakt de belangstelling in elkaar totdat het onderwerp na 20 of 30 jaar weer opgepakt en actueel wordt.

Zoveel passie en energie

Prof. Lamers is altijd in heel veel dingen geïnteresseerd geweest. Aan de ene kant betekende dat altijd veel lezen, maar aan de andere kant bood het ook een zekere breedte. Als promovendus had hij de keuze om aan histonen of aan ammoniak ontgiftiging te gaan werken. Hij koos ervoor om te werken aan de ureum synthese in axolotls, ondanks dat hij aanvankelijk weinig affiniteit met deze dieren had. Naast stofwisseling in de lever en darmen heeft hij ook aan de ontwikkeling van het hart gewerkt. Maar hij is ervan overtuigd dat het net zo goed interessant kan zijn om andere organen zoals de longen en nieren te bestuderen.

Alleen als ik daaraan terugdenk, bedenk ik dat ik daar wat minder tijd in had kunnen steken

Prof. Lamers kijkt met veel plezier terug op zijn carrière. Hij is blij met het feit dat hij zelf altijd heeft kunnen kiezen en kunnen doen wat hij wilde. Wat hem is opgevallen, is dat er vrij weinig gebeurt met de vele gen analyses waar ook zijn groep veel tijd in gestoken heeft. Vaak zijn de toepassingen veel interessanter dan de inventarisaties, maar waarschijnlijk was dit onvermijdelijk omdat iedereen er toen mee bezig was. *“Eigenlijk is dat vergelijkbaar met de anatomie: het beschrijvende karakter van dat vak wordt ook vaak geassocieerd met stoffigheid.”* Als hij nu met een kritische blik op dat onderzoek terugkijkt, zou hij er misschien wat minder tijd aan hebben besteed.

Streef naar een groot en goed lab

Prof. Lamers adviseert jonge onderzoekers om naar een groot en goed lab te gaan om te promoveren. Bijvoorbeeld een lab waar zo'n 50 tot 100 mensen werken, want daar gebeuren veel dingen en kun je veel leren over de dynamiek van mensen. Ook kun je daar zien welke groepen succesvol werken en je krijgt er een goed netwerk. *“Ik heb het zelf ook gezien in Cleveland in het Biochemistry lab, na mijn promotie. Dat was een groot en goed lab dat bestond uit zo'n 70 tot 80 mensen. Er hing een goede sfeer, terwijl er ook afdelingen waren waar de sfeer ijsziger was. Aanvankelijk had de Anatomie in Amsterdam een apart lab in een apart gebouw. Dat was toch wel een beetje geïsoleerd. Ondanks dat Prof. Tager, mijn promotor, wel op de Biochemie zat, ging je daar maar eens in de maand naar toe en de rest gebeurde allemaal op het lab zelf.”* Wat hij overigens wel jammer vindt, is dat het steeds meer gebruikelijk is geworden postdocs met ervaring te zoeken. Die krijgen daardoor vaak niet de kans om iets nieuws te leren. Een nieuwe techniek of aanpak gaat meestal maar 5 tot 10 jaar mee, en dan is het toch onhandig dat die mensen niet wat breder getraind zijn. Dat is duidelijk de keerzijde van het snel nieuwe resultaten moeten verkrijgen.

Achteraf denk je dan wel eens, waarom wist ik dat niet eerder?

Inmiddels geeft Prof. Lamers zowel hier als in Amsterdam al zo'n 25 jaar (AIO) onderwijs over muizenanatomie. Ieder jaar leert ook hijzelf weer iets nieuws daarover, onder andere door er steeds met mensen over te spreken. *“Soms komt er een vraag naar iets waar je nog niet eerder over hebt nagedacht. Maar als zo'n vraag dan eenmaal gesteld is en je gaat er over nadenken, dan blijkt het antwoord na wat zoeken wel in al bestaande data te vinden is. Dat is juist zo leuk aan het geven van onderwijs.”*

Voorkeur voor onderzoek en onderwijs

Natuurlijk kwamen er naast onderwijs

en onderzoek ook wel management-taken op zijn pad. Maar dat is niet echt zijn passie. In de tijd van de onderzoeksscholen heeft hij een poging gedaan om een onderzoeksschool te starten die aansloot bij maag-leverdarm ziekten. Toen bleek dat niet iedereen mee wilde doen, moest er worden onderhandeld. *“Dat vond ik dan nog wel redelijk. Maar als het dan op het laatst alsnog afketst, dan is dat wel ergerniswekkend, ook al heb je er weinig invloed op.”*

Ondanks dat hij niet graag mensen achter na zit, vertelt hij dat het niet altijd even vervelend is om bestuurder te moeten zijn. Zo heeft hij vroeger als vice-voorzitter van het CLDO de lezingen op donderdagavond geleid. *“Het zorgen dat je altijd een vraag klaar had om de vragensessie op gang te brengen was dan juist weer een uitdaging”.*

Toekomstvisie: het 'AOW'-project

“Mijn ‘embryo’ project, maar dat is een open-ended project en dus voorlopig nog niet afgelopen. Doordat je het langer doet, leer je coupes beter in het embryo te plaatsen en krijg je ervaring in de interpretatie van resultaten. Verder is reconstrueren – het stapelen van de coupes om opnieuw een ruimtelijk beeld te maken – veel sneller en gemakkelijker geworden dan vroeger, zodat er maar een dag verloren gaat als er een fout gemaakt is.” Uiteindelijk hoopt hij dat het project op een gegeven moment zal worden overgenomen door zijn postdoc.

Tot slot geeft Prof. Lamers aan geïnspireerd te zijn door de Nijmeegse anatoom Nieuwenhuys, die inmiddels meer dan 90 jaar oud is. Nieuwenhuys haalde de wetenschapspagina van de NRC met een vertaling en samenvatting van in vergetelheid geraakte Duitse beschrijvingen van hersengebieden. Sinds zijn pensionering heeft Nieuwenhuys tot nu toe ieder jaar een artikel doen verschijnen. *“Dus als ik dat ook zo lang kan volhouden, dan is dat niet verkeerd.”*

Een kinderdiagnose op volwassen leeftijd

Een 60-jarige patiënt werd op de spoedeisende hulp gezien in verband met sedert 3 maanden piekende koorts, malaise en gewichtsverlies.

Het afgelopen half jaar had hij van de huisarts meerdere antibioticakuren gehad in verband met een niet opklarende luchtweginfectie. Tevens was hij poliklinisch behandeld voor een submandibulair abces op basis van een *Serratia marcescens*.

De verdere voorgeschiedenis vermeldde ernstig acne, recidiverende pneumonieën, een epilepsie-aanval (1998), en in 2006 bij toeval gevonden haarden in de lever, aanvankelijk geïdentificeerd als metastasen, waarbij na uitgebreide evaluatie sprake bleek te zijn van hemangiomen en een tweetal inflammatoire pseudotumoren in de lever. Deze afwijkingen zijn waren spontaan in regressie gegaan.

Het laboratorium onderzoek bij presentatie liet een verhoogd CRP (179 U/l), een leukocytose van $12 \times 10^9/l$ en milde levertestafwijkingen (alkalische fosfatase 219 U/l, gGt 197 U/l, ASAT/ALAT 26/30 U/L) zien.

Een CT-abdomen werd verricht, waarop een sterk afwijkend gebied craniodorsaal in de lever werd gezien, op een andere plaats dan in 2006, mogelijk passend bij een leverabces. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een recidief inflammatoire pseudotumor. Het proces lag onbereikbaar voor diagnostische punctie. Aanvullende diagnostiek in de vorm van bloedkweken en coloscopie leverde niets op. Patiënt werd behandeld met antibiotica IV. Gezien verbeterende kliniek en laboratoriumwaarden werd dit na 9 dagen gestaakt, omdat de meest waarschijnlijke diagnose een inflammatoire pseudotu-

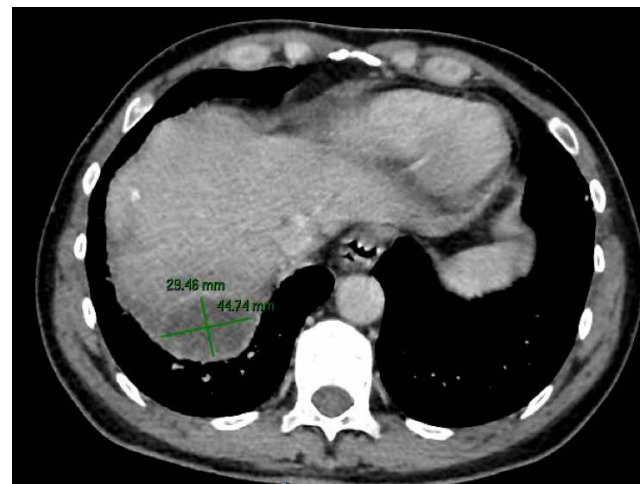
mor (1) werd geacht en dit niet antibiotisch behandeld hoeft te worden. Echografisch was de afwijking kleiner geworden. De leverbipten uit 2006 werden herbeoordeeld en lieten forse portale en lobulaire ontsteking met lobulair granuloom. Er was geen toename van IgG4-positieve plasmacellen. Er is uitgebreide diagnostiek ingezet naar granulomateuze ontstekingen, maar dit leverde niets op.

Drie maanden later presenteerde patiënt zich opnieuw met hoge piekende koorts tot 41 graden, met een ongemakkelijk gevoel in de rechter bovenbuik. Hij oogde verder niet ziek. Bloedkweken bleven wederom negatief. MRI van de lever toonde meerdere nieuwe laesies op een andere plaats dan 2006 en 2017, maar wederom verdacht voor inflammatoire pseudotumoren.

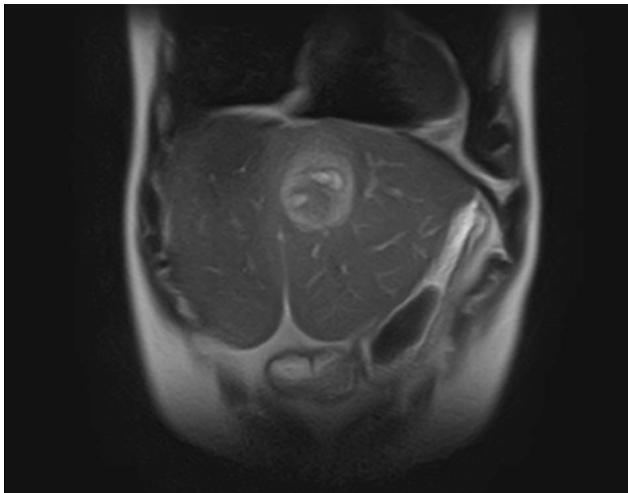
Omdat hij ondanks brede antibiotische therapie klinisch verslechterde is uiteindelijk besloten om te proberen de nieuwe, ventraal gelegen afwijking in de lever te punteren. Hierbij werd heldergeel vocht geaspireerd, verdacht voor pus. De kweek leverde een *Serratia marcescens* op, die eerder uit het kaakabces gekweekt was. Dit is een gram-negatieve staaf, die wordt beschouwd als een opportunistische verwekker. Het heeft een bewezen resistentie tegen veel antibiotica en is geassocieerd met catheterinfecties (2).

Een verder literatuuronderzoek leverde op dat de *S. marcescens* voorkomt bij Chronisch Granulomateuze Ziekte (3,4).

Lees verder op pagina 8.



Afbeelding 1. CT scan abdomen met craniodorsaal een afwijkend gebied met hypodense gebieden en minimale randaankleuring. DD abces



Afbeelding 2. T2 gewogen MRI opname

Ter bevestiging van de diagnose is er een granulocytenfunctietest verricht waarbij een verminderde granulocytenfunctie werd bevestigd. De diagnose is verder bevestigd door genetisch onderzoek, waarbij een deletie werd gevonden in de promotor van CYBB, gen voor gp91-phox (component van NADPH-oxidase). Het betreft een nieuwe mutatie.

Chronische granulomateuze ziekte (CGD) is een zeldzame primaire immuundeficiëntie die vooral fagocyten aantast, door het onvermogen om pathogenen te lysen. Kenmerkend zijn een verhoogde vatbaarheid voor ernstige en terugkerende bacteriële- en schimmelinfecties, naast de vorming van granulomen.

De prevalentie is 1:200.000, dus ca. 80 in Nederland. De diagnose wordt meestal onder het 5e levensjaar gesteld. De aandoening is merendeels X-gebonden (3).

Het klinisch beloop kenmerkt zich door recidiverende, ernstige bacteriële en schimmelinfecties met o.a. *Aspergillus*, *S. aureus*, *Burkholderia*, *S. marcescens*, en daarnaast groeiretar-

datie, slechte wondgenezing, diarree, en huidinfecties. De behandeling bestaat uit levenslange antibiotica/-mycetica, vroege opsporing en agressieve behandeling van infecties en HSCT.

Beloop: Na abcesdrainage en antibiotica is de koorts gezakt. Patient is doorgedaan met ciprofloxacine/cotrimoxazol oraal gevolgd door cotrimoxazol profylaxe.

Concluderend was er sprake van een chronisch granulomateuze ziekte met een leverabces met *Serratia marcescens*. De 'Inflammatoire pseudotumoren' waren waarschijnlijk eerste uiting van granulomen bij CGD. Niet-pulmonale *S. marcescens* is mogelijk geassocieerd met recidiverende abscessen. (5)

Drs. E.H. van Herk, Co-assistent

Dr. S.L. Rosekrans, AIOS MDL

Drs Y.W. Budde-van Namen, Radioloog

Dr. C.M. Bakker, Maag- Darm-Leverarts

Bibliografie

1. Alwine L. Kist. Een inflammatoire pseudotumor in de lever. Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A5277
2. Ashish Khanna, Menka Khanna, Aruna Aggarwal. *Serratia marcescens*- A Rare Opportunistic Nosocomial Pathogen and Measures to Limit its Spread in Hospitalized Patients. J Clin Diagn Res 2013 Feb; 7(2): 243-246
3. Jennifer W Leiding, MD and Steven M Holland, MD. Chronic granulomatous disease. Gene reviews 2016 Feb
4. Joyce E. Yu, Antoine E. Azar, Hey J. Chong, Artemio M. Jongco III, and Benjamin T. Prince. Considerations in the Diagnosis of Chronic Granulomatous Disease. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2018-7 suppl 1.
5. Friend et al., Skin ulcers and disseminated abscesses are characteristic of *Serratia marcescens* infection in older patients with chronic granulomatous disease. 2009 July. J Allergy Clin Immunol 124(1); 164-166

In klinische onderzoeken is het relevant om patiënten en/of hun zorgverleners te vragen welke aspecten van hun ziekte zij belangrijk achten om te meten wanneer een nieuwe interventie wordt onderzocht. Deze aspecten, nuttig als uitkomstmaten in een proef, zijn van cruciaal belang voor het resultaat van de proef en de daaropvolgende besluitvorming. Bij zeldzame ziekten kan de keuze van uitkomstmaten zelfs nog belangrijker zijn vanwege de kleine aantallen en heterogeniteit van de patiënten die zijn opgenomen.

Er lopen verschillende initiatieven o.a. naar aanleiding van het ASTERIX project: Advances in Small Trials dEsign for Regulatory Innovation and eXcellence. Presentaties kunnen worden opgevraagd bij Marleen Kaatee, PSC Patients Europe

e-mail:

marleen.een@PSCPatientsEurope.org

Website:

PSCPatientsEurope.org

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!

Sven van IJzendoorn

Calnexin depletion by ER-stress during cholestasis inhibits the Na⁺-taurocholate Cotransporting Polypeptide (NTCP)

Hepatology Communications 2018 October, <https://doi.org/10.1002/hep4.1262>

Marion J.D. Robin*, Monique D. Appelman*, Harmjan R. Vos, Robert M. van Es, James C. Paton, Adrienne W. Paton, Boudewijn Burgering, Peter Fickert, Jarom Heijmans and Stan FJ van de Graaf. *Contributed equally to this manuscript

Tijdens cholestase is het belangrijk dat de galzoutopname in de lever geremd wordt. In dit verhaal laten we zien dat ER-stress geïnduceerd wordt tijdens cholestase en dat dit de eiwit expressie en de activiteit van de galzouttransporter NTCP remt. Dit effect is FXR onafhankelijk en wordt gemedieerd door een eiwit-eiwit interactie tussen NTCP en calnexin. Tevens tonen wij aan dat een reductie van calnexin resulteert in een verlaging van NTCP expressie en een reductie in galzoutopname. In conclusie, dit verhaal laat een nieuw, extra mechanisme zien waarmee de hepatocyte ophoping van galzouten tijdens cholestase tegengaat.

Ciprofloxacin penetration into infected hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease: a case report

J Antimicrob Chemother, Doi: 10.1093/jac/dky456

Lucas H.P. Bernts, Eveline Wallenburg, Henk-Marijn J.M. de Jonge, Bram Schaap, Ron Kusters, Tim T. Overtoom, Roger J.M. Brüggemann; Joost P.H. Drenth; Marten A. Lantinga

We have followed an ADPKD patient with two infected hepatic cysts and have measured plasma and cyst ciprofloxacin levels in order to assess true cyst penetration of the drug in infected hepatic cysts.

Intracystic ciprofloxacin concentrations exceed that of plasma, confirming the pharmacokinetic suitability of ciprofloxacin for treatment of hepatic cyst infections.

Mesenchymal stromal cells (MSCs) prevent progression of liver fibrosis in a novel zebrafish embryo model

Scientific Reports (2018) 8:16005. DOI:10.1038/s41598-018-34351-5

Danny van der Helm, Arwin Groenewoud, Eveline S. M. de Jonge-Muller, Marieke C. Barnhoorn, Mark J. A. Schoonderwoerd, Minneke J. Coenraad, Lukas J. A. C. Hawinkels, B. Ewa

Snaar-Jagalska, Bart van Hoek, Hein W. Verspaget

Rodent models for liver fibrosis have been widely used, but are less suitable for screening purposes. We designed a novel model for liver fibrosis in zebrafish embryos, suitable for high throughput screening of potential treatments. Exposure of zebrafish embryos to an optimal dose of thioacetamide (TAA) in aquarium water for 6 days resulted in more extracellular matrix deposition, increased activation and proliferation of stellate cells and decreased liver sizes, suggesting the onset of fibrosis. The applicability of this TAA model to evaluate therapeutic responses was shown by local treatment with MSCs, which resulted in less fibrosis.

Persistent replication of HIV, HCV and HBV results in distinct gene expression profiles by human NK cells

J Virol. 2018 Sep 5. pii: JVI.00575-18. doi: 10.1128/JVI.00575-18.

Boeijen LL, Hou J, de Groen RA, Verbon A, Boonstra A.

Lauke L. Boeijen, Jun Hou, Rik A. de Groen, Annelies Verbon and André Boonstra

Chronic viral infection can result in persistently high viral loads in immune competent humans in HIV, hepatitis C and hepatitis B. In this study, we used the highly sensitive method of next generation RNA sequencing on purified natural killer (NK) cells from blood of patients with persistently high viral loads caused by these three viral infections. Detailed analysis of gene expression profiles in blood NK cells of hepatitis B patients showed modest differences with those from healthy NK cells, in sharp contrast to hepatitis C and HIV: a major step to uncover the origin of functional and phenotypical differences during chronic viremia in humans.

Biochemical efficacy of tioguanine in autoimmune hepatitis: a retrospective review of practice in the Netherlands

Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(7):761-767.

Floris F. van den Brand, Carin M. J. van Nieuwkerk, Bart J.

Verwer, Ynto S. de Boer, Nanne K. H. de Boer, Chris J. J. Mulder, Elisabeth Bloemena, Christine M. Bakker, Jan M. Vrolijk, Joost P. H. Drenth, Adriaan C. I. T. L. Tan, Frank ter Borg, Martijn J. ter Borg, Sven J. van den Hazel, Akin Inderson, Maarten E.

Lees verder op pagina 10.

Vervolg van pagina 9.

Tushuizen, Gerd Bouma, On behalf of the Dutch Autoimmune Hepatitis Study group.

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory condition of the liver. Over half of the patients with autoimmune hepatitis are dependent on chronic use of systemic steroids. Steroid saving strategies with azathioprine and mercaptopurine, are often discontinued due to intolerable side-effects or non-response. Tioguanine is a drug closely related to azathioprine and recently has been registered in the treatment of inflammatory bowel disease. This retrospective study describes 52 patients with AIH and AIH variants and shows that tioguanine is well-tolerated and clinically effective in most patients who previously failed on conventional thiopurines.

Increased Mortality Among Patients With vs Without Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis

Clin Gastroenterol Hepatol. 2018. doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.046 [Epub ahead of print]

Floris F. van den Brand, Koen S. van der Veen, Ynto S. de Boer, Nicole M. van Gerven, Birgit I. Lissenberg-Witte, Ulrich Beuers, Karel J. van Erpecum, Henk R. van Buuren, Jannie W. den Ouden, Johannus T. Brouwer, Jan M. Vrolijk, Robert C. Verdonk, Bart van Hoek, Ger H. Koek, Joost P.H. Drenth, Marleen M.J. Guichelaar, Chris J.J. Mulder, Elisabeth Bloemena, Carin M.J. van Nieuwkerk, Gerd Bouma. On behalf of the Dutch Autoimmune Hepatitis Study group.

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic immune-mediated inflammatory liver disease. Data on mortality rates in AIH patients and its variants are scarce and contradictory. We assessed standardized mortality rates in a large national cohort of AIH. These results show that overall survival of patients with AIH without cirrhosis is not impaired compared to the general Dutch population. However, patients with cirrhosis or concomitant PSC do have a higher mortality rate. Hence the impaired survival in AIH patients is likely driven by the underlying liver disease rather than by systemic effects of AIH or treatment-related serious adverse events.

Variable efficacy of TIPSS in the management of ectopic variceal bleeding: a multicentre retrospective study.

Aliment Pharmacol Ther. 2018 Nov;48(9):975-983. PMID: 30136292.

Oey RC, de Wit K, Moelker A, Atalik T, van Delden OM, Maleux G, Erler NS, Takkenberg RB, de Man RA, Nevens F, van Buuren HR.

The efficacy of TIPSS in ectopic variceal bleeding was analyzed in 53 patients in a retrospective multicenter study. Following TIPSS, bleeding recurred in 6 of 12 (50%) patients with duodenal varices, 2 of 9 (22%) with rectal varices and one each with stomal (1/21), intraperitoneal (1/3), hepaticojejunostomy (1/2) and ascending colon varices (1/2). The risk factors for re-bleeding were MELD score, varices located at

sites other than an enterostomy, and previous local therapy. TIPSS provides long-term control of bleeding in most patients. TIPSS is particularly effective in stomal variceal bleeding, but might not be as effective in duodenal variceal bleeding.

The clinical spectrum of Fontan-associated liver disease: results from a prospective multimodality screening cohort.

European Heart Journal. 2018 Oct 20. doi: 10.1093/eurheartj/ehy620. [Epub ahead of print]

Munsterman ID, Duijnhouwer AL, Kendall TJ, Bronkhorst CM, Ronot M, van Wettere M, van Dijk APJ, Drenth JPH, Tjwa ETTL; Nijmegen Fontan Initiative.

The Fontan procedure, performed in patients with complex congenital cardiac disease, results in increased venous pressure, leading to liver congestion and fibrosis. In a prospective cohort of 38 Fontan patients we investigated the presence of fibrosis with liver biopsy and non-invasive modalities. In the majority of patients both hepatic congestion and severe fibrosis were present, as well as signs of portal hypertension and hyperenhancing nodules. Routine imaging, transient elastography, and serum biomarkers are unable to accurately assess severity of liver fibrosis in this cohort. Future research should focus on validating new diagnostic tools with biopsy as the reference standard.

Frank G. Schaap

Cross-Species Molecular Imaging of Bile Salts and Lipids in Liver: Identification of Molecular Structural Markers in Health and Disease.

Anal Chem. 90:11835-11846 (2018). doi: 10.1021/acs.analchem.8b01378

Flinders B, Huizing LRS, van Heerden M, Cuyckens F, Neumann UP, van der Laan LJW, Olde Damink SWM, Heeren RMA, Schaap FG, Vreeken RJ.

Using the innovative technique of imaging mass spectrometry, we investigated the spatial distribution of individual bile salt species in intact human liver with (non)cholestatic parenchyme, and identified specific lipid markers for the parenchyme, connective tissue, and bile ducts. This resulted in the identification of sulfatides, a class of sulfated glycosphingolipids, as specific markers of the bile ducts. Of note, bile ducts in patients with primary sclerosing cholangitis (PSC) and clear cholestatic liver injury were devoid of sulfatides, and extraductular localization of (atypical) bile salts was apparent in these patients. This is reminiscent of bile regurgitation from leaky bile ducts in experimental PSC. Diagnostic potential of the atypical bile salts observed in advanced PSC will be followed up.

Are we SHARP enough? The importance of adequate patient selection in sorafenib treatment for hepatocellular carcinoma

Acta Oncol. 2018 Jun 26;1-8. doi: 10.1080/0284186X.2018.1479070.

Tim A. Labeur, David W.G. Ten Cate, R. Bart Takkenberg, Hicham Azahaf, Martijn G.H. van Oijen, Otto M. Van Delden, Robert A. De Man, Jeroen L.A. Van Vugt, Jan N.M. IJzermans, Ferry A.L.M. Eskens, Heinz-Josef Klümpen

Aim: To assess sorafenib efficacy and safety in SHARP eligible and non-eligible patients, and determine the validity of the current therapeutic indication as described by the FDA/ EMEA.

Patients and methods: Consecutive patients treated with sorafenib for advanced HCC at two Dutch tertiary referral centers between 2007 and 2016 were analyzed retrospectively..
Conclusions: Landmark trial outcomes of sorafenib for HCC are reproducible in daily practice, provided that the SHARP eligibility criteria are respected. Based on the findings of this and previous studies, sorafenib usage should be restricted to Child–Pugh A patients.

Body Composition Is an Independent Predictor of Outcome in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib

In press (Liver Cancer).

Tim A. Labeur, Jeroen L.A. van Vugt, David W.G. Ten Cate, R. Bart Takkenberg, Jan N.M. IJzermans, Bas Groot Koerkamp, Robert A. de Man, Otto M. van Delden, Ferry A.L.M. Eskens, Heinz-Josef Klümpen

Aim: To validate the prognostic value of body composition parameters in Dutch patients with HCC treated with sorafenib.

Patients and methods: A retrospective analysis was performed in a cohort of HCC patients treated with sorafenib at two Dutch tertiary referral centers between 2007 and 2016.
Conclusions: In Dutch HCC patients treated with sorafenib, combined presence of low skeletal muscle mass and low total fat was associated with impaired survival, independent of known prognostic factors. CT-assessment of body composition may provide additional prognostic information prior to sorafenib treatment.

Reason of discontinuation after transarterial chemoembolization influences survival in patients with hepatocellular carcinoma

Accepted (CVIR).

Tim A. Labeur, R. Bart Takkenberg, Heinz-Josef Klümpen, Otto M. van Delden

Background: Transarterial chemoembolization (TACE) for intermediate stage hepatocellular carcinoma (HCC) is often repeated until unTACEable progression (UTP) occurs. There is little data on the various reasons for stopping TACE and its

consequences for subsequent treatment and survival.

Aim: To assess the impact of the various reasons of UTP on survival and consequences for subsequent treatments.

Methods: Consecutive HCC patients who underwent TACE between 2003 and 2016 were analysed retrospectively for the reason of TACE discontinuation.

Conclusion: The majority of HCC patients treated TACE have UTP due to intrahepatic tumor progression with preserved liver function and PS, making them potential candidates for subsequent liver-directed or systemic treatment.

Na⁺-Taurocholate Cotransporting Polypeptide Inhibition Has Hepatoprotective Effects in Cholestasis in Mice

Hepatology 2018 September; 68(3): 1057-1069

Davor Slijepcevic*, Reinout L.P. Roscam Abbing*, Claudia D. Fuchs, Lizette C.M. Haazen, Ulrich Beuers, Michael Trauner, Ronald P.J. Oude Elferink and Stan F.J. van de Graaf
*Contributed equally to this manuscript

NTCP is belangrijk voor de opname van galzouten vanuit het bloed de levercellen in. In dit artikel laten we zien dat door het remmen van NTCP leverschade verminderd kan worden in cholestatische muizen. Het mechanisme achter deze beschermende functie is 2-delig. Tijdens cholestase krijg je ophoping van galzouten in de levercellen, dit wordt verminderd als je de opname functie van NTCP blokkeert. Daarnaast blijkt dat door NTCP remming de galsamenstelling verandert, omdat er meer fosfolipiden en minder galzouten worden uitgescheiden in gal. Deze veranderde samenstelling zorgt ervoor dat de gal minder schadelijk wordt voor de galwegcellen.

The case for combining treatments in primary sclerosing cholangitis

The Lancet Gastroenterology & Hepatology 2018 August; 3(8): 526-528

Reinout L.P. Roscam Abbing, Larissa M. de Lannoy and Stan F.J. van de Graaf

Primaire scleroserende cholangitis (PSC) is een leverziekte waarvoor momenteel geen behandeling met medicijnen mogelijk is. In dit opiniestuk, geschreven door onderzoekers samen met een PSC-patiënt, beschrijven wij 2 mogelijk nieuwe medicijnen voor PSC. Deze medicijnen hebben potentie, maar ook vervelende bijwerkingen zoals jeuk en heftige buikklachten. Wij beargumenteren dat deze verschillende behandelingen mogelijk heel goed in combinatie zouden kunnen werken, doordat het werkingsmechanisme van het ene medicijn de bijwerkingen van het andere medicijn zou kunnen voorkomen. Wij opperen daarnaast dat het testen van combinatietherapie in een vroeg stadium van medicijnontwikkeling moet gebeuren en dat farmaceutische bedrijven hiervoor initiatief moeten tonen.

Lees verder op pagina 12.

Therapeutic inhibition of spleen tyrosine kinase in inflammatory macrophages using PLGA nanoparticles for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis.

Control Release Elsevier. 2018 Oct 8; 288: 227-238. Doi: 10.1016/j.jconrel.2018.09.004.

Kurniawan DW, Jajoriya AK, Dhawan G, Mishra D, Argemi J, Battaller R, Storm G, Mishra DP, Prakash J, Bansal R*. J *Equal Contribution.*

Abstract: Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is the leading cause of cirrhosis worldwide and the most rapidly growing indication for liver transplantation. Macrophages are the important cellular component in NASH and inhibition of the inflammatory macrophages would be a promising approach to attenuate NASH. We investigated the implication of SYK pathway in NASH, and investigated PLGA nanoparticles-based delivery of SYK pathway inhibitor as an effective and promising therapeutic approach for the treatment of NASH. We found positive correlation between SYK expression with the pathogenesis of NASH and alcoholic hepatitis in patients. Importantly, SYK expression was significantly induced in M1-differentiated inflammatory macrophages. A small-molecule SYK inhibitor R406 dose-dependently inhibited nitric-oxide release and M1-specific markers in M1-differentiated macrophages. We synthesized PLGA nanoparticles to deliver

R406 to increase the drug pharmacokinetics for the efficient treatment of NASH. R406-PLGA inhibited M1-specific differentiation markers in-vitro. In-vivo, R406 and more strongly R406-PLGA ameliorated fibrosis, inflammation and steatosis in mice. These results suggest that delivery of SYK inhibitor using PLGA nanoparticles can be a potential therapeutic approach for the treatment of Non-alcoholic steatohepatitis.

Nano-targeted relaxin impairs fibrosis and tumor growth in pancreatic cancer and improves the efficacy of gemcitabine in vivo.

Control Release Elsevier. 2018 Oct 2; 290: 1-10. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.09.031.

Mardhian DF, Storm G, Bansal R, Prakash J*. J Control Release. *Equal Contribution*

Abstract: Cancer-associated fibroblasts (CAFs), are the key effector cells in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), known to induce tumor growth and progression. In this study, we targeted human relaxin-2 (RLX), an endogenous hormone, to PSCs to inhibit their differentiation into CAF-like myofibroblasts. RLX significantly inhibited TGF- β induced PSCs differentiation by inhibiting pSmad2 signaling pathway. In vitro, treatment with RLX dose-dependently inhibited the migration, contraction, and alpha smooth muscle actin and collagen I expression. However, RLX has several drawbacks i.e. poor pharmacokinetics and systemic vasodilation, which limits its preclinical and clinical application. Thus, we designed and synthesized a nanoparticle system by chemically conjugating RLX to superparamagnetic iron oxide nanoparticle (SPION) to improve its pharmacokinetics. Significantly, we observed RLX-SPION retarded the tumor growth and potentiated the effect of gemcitabine in a subcutaneous co-injection (Panc1 and hPSCs) tumor model. The treatment resulted in significant inhibition in tumor growth attributed to reduced collagen I, desmin and CD31 expression. In contrast, free RLX showed no significant effects. Altogether, this study presents a novel therapeutic approach against tumor stroma using RLX-SPION to achieve an effective treatment against pancreatic tumor.

HepaRG-progenitor cell derived hepatocytes cultured in bioartificial livers are protected from healthy- and acute liver failure-plasma induced toxicity.

Cell Physiol Biochem. 2018;48(5):2189-2204. doi: 10.1159/000492560.

van Wenum M, Treskes P, Adam AAA, van der Mark VA, Jongejan A, Moerland PD, van Gulik TM, Oude Elferink RPJ, Chamuleau RAFM, Hoekstra R

For applicability of cell-based therapies for liver failure, such as bioartificial livers (BALs), it is essential that the applied hepatocytes tolerate patient plasma. However, healthy and liver failure plasma is detrimental to hepatocytes and hepatic cell lines, as HepaRG. We found that these changes were associated with NF- κ B signaling and a shift from mito-



BIJSLUITER

chondrial energy metabolism towards glycolysis. Healthy plasma-toxicity was associated with the presence of heat-resistant, albumin-bound and (partly) hydrophobic toxic compound(s). The plasma toxicity was less pronounced in BAL cultures compared to monolayer cultures and reversible. These findings allow for a targeted approach in preventing plasma-induced cytotoxicity.

Regression of hepatocellular adenoma after bariatric surgery in severe obese patients

Liver Int. 2018 Jul 19. doi: 10.1111/liv.13934

Tom JG Gevers; B.W.Marcel Spanier; Peter B Veendrick; Jan Maarten Vrolijk

Obesity is increasingly recognized as a risk factor for hepatocellular adenomas (HCA). We describe the effect of weight loss on HCA regression in 3 severe obese patients with solitary (n=1) or multiple HCA (n=2) and a body mass index (BMI) ranging between 39 and 50 kg/m² that had undergone bariatric surgery in our center. In two patients, HCA completely regressed in 1-2 years following bariatric surgery, after BMI reductions of 36-48%. The third patient showed a reduction of > 50% in diameter of the largest HCA in 2.5 years after bariatric surgery (31% BMI reduction), with complete resolution of smaller HCA. This findings emphasize the role of overweight in HCA pathophysiology.

SUBSIDIES

‘Understanding the ‘L’ in Autosomal Dominant Polycystic Liver Disease.

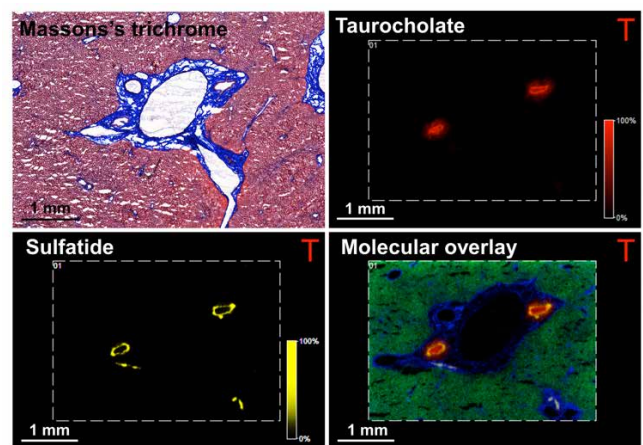
Project leader: Joost P.H. Drenth (Radboud UMC).

Co-applicants: Ronald Roepman (Radboud UMC), Liyanne E.M. van de Laarschot (Radboud UMC), René M. te Morsche (Radboud UMC), Jesús M. Banales (Biodonostia, San Sebastian, Spain)

RIMLS Junior Onderzoeker ronde 2019: €240.000

The mechanism responsible for the phenotype of Autosomal Dominant Polycystic Liver Disease (ADPLD) remains unknown. We hypothesise the liver restricted phenotype results from a liver-specific pathway that is affected in all PLD patients. The aim of our proposal is to identify elements of the liver-specific signature affected in PLD. We will address two research questions: 1) Which genes and genetic abnormalities underlie ADPLD in patients with unresolved genetic background? and 2) What drivers of disease are related to the genetic background of ADPLD? Our research questions will be addressed using an integrative ‘omics’ approach on ADPLD patients biomaterials.

mals, who posses C24 bile salts. In this project, we will develop a quantitative LC-MS assay for 5-CS, and determine 5-CS levels in various biospecimens in sample collections (plasma, urine, bile) of PSC patients and (disease) controls.



Gastostart grant: Something fishy about PSC? Biomarker potential of 5-cyprinolsulphate in PSC.

Project leader: Frank Schaap (UM). Project group: Hans van Eijk (UM), Bryn Flinders (UM), Espen Melum (Norwegian PSC Research Center), Steven Olde Damink (MUMC+), Anjali Röth (RWTH/MUMC+), Jef Verbeek (MUMC+), Rob Vreeken (UM).

Early diagnosis of primary sclerosing cholangitis (PSC) is likely to benefit the clinical course in affected patients. In this project, we will assess whether 5-cyprinolsulphate (5-CS) can be used as an informative marker in PSC. 5-CS was identified by spatial lipid profiling of intact liver tissue of patients with PSC and clear cholestatic liver injury, but was not detectable in healthy human liver specimens or cases of mild PSC or end-stage PBC. 5-CS is a sulfated bile alcohol with 27 carbon (C27) atoms found in cypriniform fishes but lacking in mam-

Toegekende subsidie ZonMw Goed Gebruik Geneesmiddelen

Preventie van hepatische Encefalopathie middels toediening van Rifaximine en Lactulose bij Transjugulaire Intrahepatische Portosystemische Shunt (TIPS) plaatsing. De PEARL trial.

Dr. Bart Takkenberg heeft een subsidie toegewezen gekregen vanuit het ZonMw programma Goed Gebruik Geneesmiddelen ter waarde van ruim €600.000 voor de preventie van post-TIPS Hepatische Encefalopathie (HE). Met deze subsidie worden patiënten die een TIPS krijgen profylactisch behandeld met rifaximine in combinatie met lactulose. Behandeling start 72 uur voor TIPS plaatsing tot en met 3 maanden na

Lees verder op pagina 14.

Vervolg van pagina 13.

TIPS plaatsing. Participerende centra zijn: Amsterdam UMC, locatie AMC, ErasmusMC (Drs. S. Coenen), LUMC (Dr. M. Coenraad), MUMC+ (Dr. J. Verbeek), RadboudUMC (Dr. M. Kramer), UMCG (Dr. H. Blokzijl) en UZ Leuven (Prof. dr. F. Nevens). Het doel van deze multicenter, placebo gecontroleerde RCT is het verminderen van het aantal patiënten met post-TIPS HE.

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

Maurits en Anna de Kock Stichting Grant (€ 35.000)

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 re-

ducing the number of animals in which this type of research traditionally is done, significantly.

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

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

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.

op locatie

Jeroen Bosch Ziekenhuis: “Multidisciplinaire benadering van de leverziekten”

We werken in het Jeroen Bosch Ziekenhuis met elf MDL-artsen. Twee van de MDL-artsen houden zich voornamelijk bezig met de hepatologie, namelijk Bram Schaap en Henk-Marijn de Jonge. In het hepatitis behandelcentrum werken zij nauw samen met Marjan van Apeldoorn, internist-infectioloog. Hier worden ze bijgestaan door een tweetal gespecialiseerde MDL-verpleegkundigen, één van hen verricht

ook de Fibroscans (Ineke Kappé). Zeer binnenkort start ook een verpleegkundig specialist leverziekten.

Het Jeroen Bosch Ziekenhuis is een groot opleidingsziekenhuis, voor de MDL via samenwerking met het Radboudumc. Ook onze AIOS participeren vanzelfsprekend in de hepatologische zorg. Zo is er regelmatig een pathologiebespreking waar de leverbiopten besproken én bekeken worden onder begeleiding van patholoog Carolien

Bronkhorst. Eens in de week is ook Joanne Verheij werkzaam in het Jeroen Bosch Ziekenhuis als leverpatholoog vanuit het Amsterdam UMC.

We participeren in een aantal landelijke hepatologie werkgroepen, onder andere in de werkgroep portale hypertensie en auto-immuun hepatitis en nemen deel aan landelijke hepatologische studies. De ambitie is op termijn ook investigator-initiated studies te gaan beginnen op het terrein van de

hepatologie. Momenteel wordt er vanuit de afdeling MDL via de werkgroep overmatig alcohol gebruik de ketenzorg rondom alcoholisch leverlijden in onze regio in kaart gebracht. Het Jeroen Bosch Ziekenhuis kent vanuit de kindergeneeskunde het Obesity Lifestyle Intervention Centre (OLIC), in dit kader worden momenteel ook parallellen getrokken met de Non-alcoholische leververvettingsziekte (NAFLD) bij volwassenen, hier is Koen van Hee als MDL-arts nauw bij betrokken. Het Jeroen Bosch Ziekenhuis is een levercentrum waar ook leverchirurgie plaatsvindt voor zowel maligne als benigne afwijkingen. Actieve samenwerking is er dan ook met de GE-chirurgen Koop Bosscha, Walter Brokelman, Emiel Verdaasdonk en Werner Draaisma en interventie radioloog Yusus Karamermer.

Als team zien we de hepatologische toekomst in de regio 's-Hertogenbosch vol vertrouwen tegemoet en streven we naar continue innovatie.



van links naar rechts: Marjan van Apeldoorn, Koop Bosscha, Carolien Bronkhorst, Bram Schaap, Koen van Hee, Henk-Marijn de Jonge, Ineke Kappé.

Verslag studentenbeurs buitenland - Laura C. Burlage

Machine perfusie van levers én ledematen in Massachusetts General Hospital, Boston

Het Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School wordt wereldwijd gerespecteerd voor zijn uitmuntendheid en innovatie op het gebied van patiëntenzorg, onderwijs én wetenschap. Ik was dan ook enorm vereerd om als jong lid van de Nederlandse Vereniging van Hepatologie in oktober 2017 naar Boston te vertrekken, om hier het laatste jaar van mijn PhD te volbrengen!

Tijdens mijn studie Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen ben ik middels het MD/PhD traject begonnen met een promotieonderzoek bij de afdeling hepato-pancreato-biliaire chirurgie en levertransplantatie van het Universitair Medisch Centrum Gro-

ningen (UMCG). Tijdens mijn promotieonderzoek focus ik mij op het effect van machine perfusie op de microvasculatuur van humane levers. Machine



perfusie is een nieuwe methode van orgaan preservatie, die als doel heeft uiteindelijk meer en betere kwaliteit organen te kunnen transplanteren.

Het 'Center of Engineering in Medicine' in Boston, waar het 'Organ Reengineering Laboratory' van dr. Korkut Uygun deel van uitmaakt, is een unieke plek waar kennis en wetenschap omtrent 'system engineering' samenkomen met het veld van orgaantransplantatie.

'A place where scientific rigor and creativity are matched by a sense of community' – Center of Engineering in Medicine website

Lees verder op pagina 17.

ADVERTENTIE

Vervolg van pagina 15.

Een van de grote onderzoeklijnen aldaar, waarmee de onderzoeksgroep zich onderscheidt als pioniers in het veld, is subnormotherme machine preservatie van donor levers. Subnormotherm refereert naar de temperatuur van de vloeistof (20-25 graden Celsius) waarmee het orgaan geperfundeed wordt. Deze techniek combineert de voordelen van hypotherme en normotherme machine perfusie, twee technieken waar reeds veel onderzoek naar wordt gedaan in Nederland en reeds hun intrede in de kliniek hebben gemaakt als klinische trials geleid van het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Tijdens mijn tijd in Boston heb ik meegewerkt aan projecten waarbij de techniek van subnormotherme machine perfusie een onderdeel was van een langer protocol, met als doel levers niet een paar uur maar tot wel 24 uur te bewaren. Deze langdurige preservatie is mogelijk door het orgaan te koelen

tot onder het vriespunt zonder daarbij ijskristalformatie te induceren, een techniek die 'supercooling' genoemd wordt.

Tevens ben ik met mijn kennis op het gebied van machine perfusie van levers de samenwerking aangegaan met de afdeling plastische chirurgie van het Mass General Hospital. In het veld van de 'reconstructieve transplantatie', denk hierbij aan het transplanteren van gezichten en ledematen (zogeneten 'vascularized composite allografts'), bestaat namelijk ook de vraag naar een preservatie techniek die grafts langer dan 6-8 uur vitaal houdt (huidige maximale ischemie tijd). Een project dat mijn hart gestolen heeft!

Terugblikkend op de afgelopen maanden, vond ik het enorm inspirerend om met zoveel interessante en intelligente mensen uit verschillende disciplines (dokters, engineers, biochemici et cetera) samen te werken. Ik heb geleerd dat het enorm uitdagend kan zijn om nieuw gegenereerde kennis te vertalen

naar oplossingen voor andere 'orgaan-systemen' en om zo mijn horizon te verbreden. Hoewel ik maar moeilijk kon wennen aan het feit dat je bij de bestelling van een 'medium size coffee' een halve liter koffie krijgt en dat dokters in hun 'scrubs' uiteten gaan, heb ik mij voor een jaar toch wel een echte 'Bostonian' gevoeld. Een ervaring om nooit te vergeten!

Laura C. Burlage (27 jaar),
MD, PhD student
Afdeling chirurgie, sectie hepato-pancreato-biliaire chirurgie en levertransplantatie
Universitair Medisch Centrum Groningen
E-mail: l.c.burlage@umcg.nl

Onder begeleiding van :
Prof. Dr. Robert J. Porte
Afdeling Hepato-pancreato-biliaire Chirurgie & Levertransplantatie
Universitair Medisch Centrum Groningen
BA60, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, Nederland
E-mailadres: r.j.porte@umcg.nl
Telefoonnummer: +31-50-3612896

Verslag studentenbeurs buitenland - A.T.C. Jolink

NVH Onderzoeksbeurs Buitenland: onderzoeksstage naar effect van behandeling met Rifaximine in minimale hepatische encefalopathie, in Valencia, Spanje



Met hulp van de 'NVH Studentenbeurs Buitenland' heb ik de mogelijkheid gekregen mijn bachelorstage voor mijn studie psychobiologie (Universiteit van Amsterdam) te doen aan 'instituto de investigacion de santaria, INCLIVA' in Valencia, Spanje. Een geweldige ervaring en wat ben ik daar dankbaar voor! Gedurende 5 maanden heb ik mij op alle vlakken, professioneel en persoonlijk, mogen ontwikkelen en verbreden. Onder supervisie van prof. Carmina Montoliu-Felix, hoofd van de 'Grupo de investigacion deterioro neurologico' binnen INCLIVA, kreeg ik de mogelijkheid mijn achtergrond in

geneeskunde te kunnen combineren met mijn studie psychobiologie in onderzoek naar *het effect van behandeling met rifaximine op biologische en psychometrische parameters in minimale hepatische encefalopathie (MHE) in patiënten met cirrose*. Minimale hepatische encefalopathie is een vroege, veel voorkomende complicatie van progressie hepatische fibrose, cirrose, die tot op heden moeilijk te diagnosticeren is en voor behandeling bestaat nog geen duidelijke standaard. Ik heb daarom, binnen deze onderzoeksgroep, zowel de meer fundamentele

Lees verder op pagina 19.

BIJSLUITERS

Vervolg van pagina 17.

takken van onderzoek, gefocust op het verkrijgen van meer kennis rondom de pathologie en fysiologie van MHE in diermodellen mogen meemaken, als de meer klinisch toepasbare takken van het onderzoek, zoals effect van de hedendaagse behandeling van symptomen. Het laatst genoemde is uiteindelijk het onderwerp van

mijn project geworden, waar ik mijn bachelor psychobiologie mee hoop af te ronden eind 2018/begin 2019. Ik wil daarom nogmaals mijn dankbaarheid uiten voor het mogelijk maken van deze kans door toekenning van deze beurs. Deze ervaring heeft mij wederom de importantie laten inzien van een goede samenwerking tussen onderzoek en de kliniek, en dat problemen in de lever zich niet alleen

laten beperken tot de lever maar effect hebben op het gehele lichaam. Het feit dat cirrose multifactorieel is, is invaliderend voor een patiënt en zijn verzorgenden, maar het opent ook veel deuren. Behandelen vanuit een andere invalshoek geeft de mogelijkheid, het leven van een patiënt ten minste kwalitatief te verbeteren, wat van grote waarde is in een progressieve ziekte.

proefschriften

M.J.H. VAN CAMPENHOUT

'Response Prediction in Modified Treatment of Chronic Hepatitis B'

Promotiedatum: 30 november 2018
Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotoren:

Prof. dr. H.L.A. Janssen
Prof. dr. H.J. Metselaar

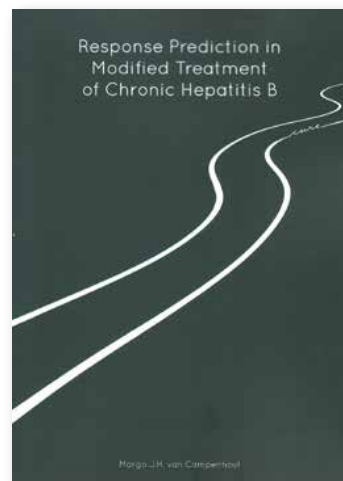
Copromotor:

Dr. B.E. Hansen

Met de huidige behandelmogelijkheden voor een chronische hepatitis B (HBV) infectie kan het virus helaas nooit volledig uit het lichaam verdwijnen, en leidt behandeling bij slechts een klein deel van de behandelde patiënten tot controle van het afweersysteem over het virus (HBsAg verlies). Nieuwe middelen zijn in ontwikkeling, maar om met de beschikbare medicatie een zo goed mogelijk effect te verkrijgen kunnen biomarkers gebruikt worden om een behandelstrategie te kiezen, of om een lopende behandeling aan te passen. Hierbij zou ook gedacht kunnen worden aan het toevoegen van een ander middel.

Dit proefschrift beschrijft de effectiviteit van meerdere peginterferon-gebaseerde behandelstrategieën. Het toevoegen van peginterferon aan een lopende behandeling met nucleos(t)ide analogen als entecavir en tenofovir (de zogenaamde 'add-on strategie') is een behandelwijze die sinds enkele

jaren wordt onderzocht. Wij zagen in onze studies dat deze behandeling met name een toegevoegde waarde kan hebben bij patiënten die nooit eerder met peginterferon zijn behandeld, en bij patiënten van wie serum levels van biomarkers zoals HBV DNA, HBV RNA en kwantitatief HBsAg laag zijn bij aanvang van de behandeling. Daarnaast beschrijft dit proefschrift de kinetiek van bekende biomarkers HBV DNA, kwantitatief HBsAg en qHBeAg, alsmede de nieuwe biomarkers HBV RNA en Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg). Door deze biomarkers te volgen gedurende zowel peginterferon monotherapie als verschillende typen combinatietherapie met nucleos(t)ide analogen, in zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve patiënten hebben we enkele patiëntgroepen kunnen identificeren die een hogere kans op respons met peginterferon hebben dan anderen. Het gaat hier met name om patiënten met een snelle biomarkerdaling tijdens behandeling. Ook heb-



ben we gevonden dat gemeten waarden van HBcrAg en HBV RNA afhangen van zowel patiënt- als virusgerelateerde factoren, zoals hepatitis B genotype en aanwezigheid van mutaties in het HBV genoom. Deze gegevens dienen mee te worden genomen indien deze biomarkers worden gevolgd tijdens studies naar het effect van nieuwe behandelingen.

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.

ADVERTENTIE