

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

# LEVER



NVH

NEDERLANDSE  
VERENIGING VOOR  
HEPATOLOGIE

JAARGANG 42 NR. 1  
FEBRUARI 2018



## Volg je passie! Professor Steven Olde Damink

Van de voorzitter **3** In de schijnwerpers **5** De eerste keer **7** Basalist **8** Casus **11**  
Van eigen bodem **13** Proefschriften **19**

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

● **28 FEBRUARI - 2 MAART 2018**

2<sup>nd</sup> European Fatty Liver Conference  
2018  
*Locatie:* Bilderberg Kasteel Vaalsbroek,  
Vaals  
*Inlichtingen:* MINT - EFLC  
Postbus 5800 - 6202 AZ Maastricht  
Tel.: 043 - 387 5108  
Email:  
f.defauwes@maastrichtuniversity.nl

● **21 MAART 2018**

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-  
Leverziekten  
*Locatie:* Conference Center  
NH Koningshof te Veldhoven  
*Inlichtingen:* Secretariaat NVMDL  
Postbus 657 - 2003 RR Haarlem  
Tel.: 023 - 551 3016  
Fax: 023 - 551 3087  
E-mail: congres@mdl.nl

● **22 - 23 MAART 2018**

Digestive Disease Days  
Nederlandse Vereniging voor  
Gastroenterologie en Hepatologie  
*Locatie:* Conference Center  
NH Koningshof te Veldhoven  
Postbus 657 - 2003 RR Haarlem  
Tel.: 023 - 551 3016  
E-mail: congres@nvge.nl

● **11 - 15 APRIL**

International Liver Congress (ILC)  
*Locatie:* Paris, France  
Website: <https://ilc-congress.eu>

● **24 APRIL 2018**

5e post-EASL  
*Locatie:* Rosarium, Amsterdam

● **23 - 26 MEI 2018**

International Liver Transplantation  
Society (ILTS)  
*Locatie:* Lisbon, Portugal  
Website: [www.ilts.org](http://www.ilts.org)

● **2 - 5 JUNI 2018**

Digestive Disease Week  
*Locatie:* Washington  
Website: [www.ddw.org](http://www.ddw.org)

● **14 JUNI 2018**

NVMDL symposium  
*Locatie:* Koninklijk Instituut voor de  
Tropen, Amsterdam  
Postbus 657 - 2003 RR Haarlem  
Tel.: 023 - 551 3016  
Inlichtingen via het secretariaat  
E-mail: congres@mdl.nl

● **19 - 22 JUNI 2018**

Echocursus NVH (dinsdag 19 juni)  
Cursus Klinische Hepatologie  
20-22 juni

*Locatie:* Meeting & Conference Center  
Engels, Groot Handelsgebouw,  
Rotterdam  
secretariaat@nvh.nl  
telefoon 023-5513016

● **6 - 7 JULI 2018**

XXV International Bile Acid Meeting:  
Bile Acids in Health and Disease 2018  
*Locatie:* Dublin, Ierland  
*Inlichtingen:* Dr. Falk Pharma  
Benelux B.V.

● **3 OKTOBER 2018**

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-  
Leverziekten  
*Locatie:* Conference Center  
NH Koningshof te Veldhoven  
*Inlichtingen:* Secretariaat NVMDL,  
Postbus 657 - 2003 RR Haarlem  
Tel.: 023 - 551 3016  
E-mail: congres@mdl.nl

● **4 - 5 OKTOBER 2018**

Digestive Disease Days Nederlandse  
Verenigingen voor Gastroenterologie en  
Hepatologie  
*Locatie:* Conference Center  
NH Koningshof te Veldhoven  
Postbus 657 - 2003 RR Haarlem  
Tel.: 023 - 551 3016  
E-mail: congres@nvge.nl

## COLOFON

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

### Redactie:

Mw. dr. M.J. Coenraad  
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  
Mw. dr. M.J. Coenraad  
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:** Professor Steven Olde Damink

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.



*Beste NVH leden,*

Ons 40-jarig jubileumjaar is voorbijgevlogen en we zijn vol goede moed op weg naar de volgende mijlpalen. In binnen- en buitenland is het duidelijk dat leveronderzoek van groot belang is en de NVH met al haar leden heeft hier een belangrijke rol in. Zelf ben ik net terug van een metabool-georiënteerd Keystone congres waar de lever in een groot deel van de presentaties een centrale rol innam. Indrukwekkend te zien wat er allemaal aan (farma-) ontwikkelingen zijn op het gebied van o.a. de vervette/ontstoken lever. Een week voor dit schrijven was de 8ste Dutch Liver Retreat. Dit keer in het Van der Valkhotel in Spier.

Deze locatieverandering beviel prima. We hadden evenveel inzendingen van abstracts als vorig jaar, maar een iets lager aantal deelnemers (63). Gaan we voor komende editie flink aan trekken, en één van de ideeën daartoe is meer mensen uit alle delen van het land betrekken bij de organisatie, liefst enthousiaste jonge onderzoekers. Wilt u meedoen, meld het ons! Naast de presentaties van plannen of recente data (in “pitches”) of studies die een vergevorderd karakter hebben (gepresenteerd in langere presentaties) was er net als in 2016 een zogenaamde break-out sessie. De break-out sessie is bedoeld om gezamenlijk originele ideeën te genereren om leverziekten tegen te gaan en in dit proces te leren wat voor onderzoek men in Nederland zoal doet en welke expertise er is. Dit om samenwerken te stimuleren. De winnende groep had een origineel concept bedacht met als titel “stellate cell specific depletion of Vitamin C to prevent liver fibrosis.” Beste presentatie werd gegeven door Joanne Donkers (AMC). De 2de prijs ging naar José Ramos Pittol (UMCU) en de 3de prijs naar Lori van de Schoor (UMCG). De beste Pitch werd gegeven door Archibald Mposhi (UMCG), 2de prijs Simei Go (AMC) en 3de prijs Sandra van de Wiel (AMC). 's Avonds was er een sessie “Lab Skills” ingepland waarin de samenwerking tussen de deelnemers extra op de proef werd gesteld met een soort Escape room op locatie. Zoiets dergelijks gaan de Nederlandse senatoren volgende week ook doen in de Eerste kamer als ze moeten besluiten over de aanpassing van de donorwet. Een lastige puzzel voor velen, terwijl het antwoord volgens de patiënten op de wachtlijst toch echt niet zo moeilijk is. Tegen de tijd dat deze Lever op uw deurmat ligt zal het antwoord waarschijnlijk duidelijk zijn, ik hoop op een afloop die de wachtlijsten voor een donorlever zal bekorten. Wie weet zorgt de toegenomen aandacht ook al voor meer discussie binnen families en gezinnen, en draagt dat al bij aan het aantal donoren, dat zou mooi zijn.

Uw nieuwsblad Lever heeft met het nieuwe logo op de voorkant weer een kleine opfrissing van opmaak ondergaan

en was ook in heel 2017 goed gevuld. Ik wil de redactie en iedereen die in 2017 een bijdrage heeft geleverd van harte bedanken. Verder zou ik ook graag de medewerkers van het NVH secretariaat bedanken voor hun inzet en goede zorgen. Er is een rectificatie/correctie nodig naar aanleiding van het vorige Lever issue. We plaatsten daarin een tekst van het UMC Utrecht over een RAS bepaling, om de leden te wijzen op de tijdelijke beschikbaarheid van een gratis test, maar onbedoeld las dit stuk ook als reclame voor andere (niet-gratis) testen/analyses die op vele locaties in Nederland worden aangeboden.

Zoals gebruikelijk voor het eerste issue van de Lever geef ik hier een kort overzicht van de huidige staat van de NVH en een terugblik op 2017.

**Ledenaantal:** we blijven een indrukwekkend ledenaantal voeren met 640 leden in 2016, 655 begin 2017 en 676 op dit moment. We zijn een multidisciplinaire vereniging, en als NVH vinden we het belangrijk dat mensen uit zeer diverse disciplines zich vertegenwoordigd voelen door de NVH, en samen de vereniging vormgeven.

**Financieel en activiteiten:** een aanzienlijk deel van de inkomsten van de NVH is afkomstig uit sponsoring. In 2017 had de NVH 2 hoofdsponsors namelijk Gilead en Norgine en Intercept als subsponsor. Daarnaast werd een bijdrage ontvangen van € 22.500,-. We willen graag onze sponsors hartelijk danken voor het ondersteunen van onze vereniging. We hebben hun geldelijke bijdrage aan de NVH voor allerlei mooie zaken gebruikt, die ik hieronder wil toelichten.

De NVH sponsort de drukkosten van proefschriften en congresdeelnames. In 2017 zijn 14 proefschriften en 5 reisbeurzen met € 500,- elk gesubsidieerd. Verder wordt de organisatie van de tweede European Fatty Liver Conference (EFLC) gesteund met € 5000,-. Dit congres zal plaatsvinden in Maastricht en omgeving van 28 februari tot 2 maart. Sinds enkele jaren kennen we de NVH onderzoeksbeurs buitenland, een subsidie om het werken bij een buitenlandse leveronderzoeksinstelling mogelijk te maken. In 2017 hebben slechts drie leden hiervan gebruik gemaakt, dus goed om hier opnieuw uw aandacht op te vestigen. Verder zijn we een nieuw initiatief gestart, een zogenaamde NVH-studentenbeurs buitenland om mensen die nog niet afgestudeerd zijn financieel te steunen. Deze subsidie dient

*Lees verder op pagina 4.*

om veelbelovende Masterstudenten te stimuleren om aan een buitenlandse instelling onderzoekservaring op te doen op het gebied van leverziekten/leveronderzoek. De NVH wil hiermee studenten enthousiasmeren om een carrière te kiezen in deze richting zodat zij een positieve bijdrage kunnen leveren aan het leveronderzoek in Nederland. Hiervan hebben in 2017 nog geen leden gebruikgemaakt.

De NVH organiseerde in 2017 verder allerlei congres-gerelateerde activiteiten. Bijzonder voor 2017 was de viering van ons 40-jarig jubileum in het Koninklijk Instituut voor de Tropen in Amsterdam op 29 september. In verband met deze activiteit hebben we besloten de Dutch

Liver Retreat niet in het najaar te organiseren maar naar voorjaar 2018 door te schuiven (zie boven). Presentatie van al het hepatologisch basaal onderzoek is nu gebundeld in dit congres, en 2017 was de laatste keer dat we het Dutch Experimental Gastroenterology and Hepatology deel van de DDD dagen in Veldhoven mee organiseerden. In het voorjaar houden we wel een hepatologisch symposium in Veldhoven, waar ook enkele jonge onderzoekers de beste Nederlandse hepatologische artikelen van afgelopen jaar zullen presenteren. In het kader van dit laatste zijn in 2017, na een strenge pre-selectie en op basis van hun korte enerverende presentatie, de jaarlijkse Young Hepatologists Awards uitgereikt aan Hille Fieten

(Basaal; Utrecht) en Lowiek Hubers (Klinisch, Amsterdam). In het voorjaar vond bovendien weer een succesvolle Dutch Liver Week plaats, dit keer in Leiden, met meer dan 80 deelnemers. Tenslotte namen we in het najaar van 2017 deel in de klinisch-gerichte DDD dagen. In 2017 zijn we gestart met het nieuwe congresregistratiesysteem voor al deze activiteiten, en dat lijkt prima te werken.

Stimuleren van interactie tussen onze leden en tussen verschillende disciplines is een hoofdtaak van de NVH en onze werkgroepen zijn hierbij erg belangrijk. In 2017 hebben we besloten tot de oprichting van een portaal hypertensie werkgroep, als aanvulling op de reeds bestaande werkgroepen, namelijk de NASH werkgroep, de werkgroep cholestatische leverziekten, de auto-immuun hepatitis werkgroep. De DHCG (leverkanker) is nu een aparte stichting, ontsproten aan de HCC werkgroep. Voor de DHCG en de NVH NASH werkgroepen is een biobanking systeem opgezet in Castor, om samenwerking verder te stimuleren. De andere werkgroepen kunnen hier op termijn aanhaken indien gewenst. Dat samenwerken van belang is voor leveronderzoek werd in 2017 ook mooi geïllustreerd met de toekenning van een MLDS subsidie aan de NASH werkgroep. Dit overleg heeft verder bijgedragen aan en versterking van Nederlandse deelname aan het internationale LITMUS consortium. Ik denk dat het passend is als ik hier o.a. Saskia van Mil als initiator van deze werkgroep bedank voor haar inspanningen. Ook wil ik graag de patiëntenorganisaties PSCPE en NLV danken voor hun hulp en samenwerking.

Tenslotte wil ik u als lid van de NVH bedanken, want wat is een vereniging zonder jullie...

Vriendelijke groeten,  
Stan van de Graaf

ligers en simulatoren. Wij zijn verheugd dat docenten van onder meer de Medizinische Hochschule uit Hannover weer bereid zijn om een bijdrage te leveren aan deze cursus.

Van woensdag 20 t/m vrijdag 22 juni volgen drie dagen Klinische Hepatologie. In deze cursus zullen van diverse hepatologische onderwerpen de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en behandeling worden belicht. Ook beeldvormende diagnostiek en pathologie van diverse leverziekten zullen in de cursus aan bod komen. De cursus is bedoeld voor MDL-artsen, internist-infectiologen, kinderartsen, etc., al dan niet in opleiding. Deze cursus dient door de Nederlandse aios MDL eenmaal verplicht te worden gevolgd tijdens de opleiding. De DLW vindt plaats in Engels Meeting & Conference Center, direct naast CS Rotterdam. Wij hopen vele collegae uit Nederland en Vlaanderen te mogen verwelkomen als deelnemers aan de cursus!

Namens de organisatiecommissie:  
Dr. Minneke Coenraad, voorzitter

## Beste collega's,

Graag nodigen wij u uit voor de Dutch Liver Week 2018 (DLW). Deze cursus wordt inmiddels voor de negende maal georganiseerd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, opnieuw in samenwerking met de Vlaamse Universiteiten. Op dinsdag 19 juni start de DLW met een cursus abdominale echografie, waarbij de beginselen van de abdominale echografie zullen worden bijgebracht met een theoretische introductie. Hierna kunt u het geleerde in praktijk brengen op gezonde vrijwil-



Steven Olde Damink, hepato-pancreato-biliair-chirurg, hoogleraar en hoofd Research Laboratoria Algemene Heelkunde, Maastricht University Medical Center+

## Volg je passie!

DOOR: RONIT SVERDLOV EN JOANNE VERHEIJ

**Sinds 6 jaar bent u hoofd van de onderzoekslaboratoria Chirurgie aan de Universiteit van Maastricht. Hoe bent u hier terechtgekomen?**

“Ik ben inderdaad sinds 6 jaar hoofd van het lab Algemene Heelkunde, waar ik mij richt op de “inspanningsfysiologie” van zieke mensen. Mijn carrière ligt toch wel erg in Maastricht. Ik ben gestart met Gezondheids-/Bewegingswetenschappen en na 2 jaar studeerde ik tevens Geneeskunde, omdat ik initieel geen arts wilde worden. Middels een AGIKO beurs ben ik daarna mijn specialisatie tot chirurg gaan volgen. Gedurende deze periode heb ik een uitstap gemaakt naar het Royal Infirmary of Edinburgh in Schotland, waar ik samen met Prof. Rajiv Jalan (editor-in-chief; Journal of Hepatology) ook mijn promotie-onderzoek naar leverfalen heb gedaan. Vervolgens ben ik als chirurg met een fellowship naar het Universitätsklinikum in Essen (Duitsland) gegaan omdat daar heel veel living-related lever transplantaties uitgevoerd werden. Uiteindelijk ben ik samen met Prof. Massimo Malagó terechtgekomen bij het University College London, waar ik zo'n 9 jaar, zowel hepato-pancreato-biliair (HPB) onderzoek deed als klinisch actief was. De rest van de tijd werkte ik aan onderzoeksprojecten in Maastricht, waar ik gelijktijdig ook klinisch werkzaam was.”

**Welke periode van uw carrière vindt u het meest interessant?**

“Het hele spectrum aan verschillende werkzaamheden die ik tot nu toe heb gedaan vind ik interessant. Maar de meeste voldoening haal ik uit de dingen



die ik zelf heb kunnen initiëren. In London werkte ik voor de helft van de tijd als consultant binnen de leverchirurgie, terwijl ik daarnaast ook het lab heb opgericht, de mogelijkheid heb gehad om fondsen te werven, mensen heb mogen aannemen en onderzoeken heb kunnen initiëren. Dat was een spannende periode. Maar ook hier in Maastricht heb ik in 2012 alle vrijheid gekregen om het heelkundige lab zodanig in te richten, zoals het naar mijn idee het beste is.”

**Hoe is uw verdeling tussen klinische en wetenschappelijke activiteiten en waar geniet u op dit moment het meeste van?**

“Ik ben elke dag wel klinisch actief,

maar dit is verweven met mijn translationeel onderzoek: ik heb een vaste operatiedag en ik heb mijn diensten, waaronder de orgaanuitname. Daarnaast heb ik een halve dag polikliniek en meerdere multidisciplinaire teambesprekingen. Het aspect dat ik heel leuk vind is het bouwen van een team en het neerzetten van de matrices van onderzoekslijnen, waarbij de vertaalslag wordt gemaakt van basaal onderzoek naar de kliniek. En dan liefst in een omgeving waar dit ook als gemeenschappelijk belang wordt gezien. Hier in Maastricht is de translationele infrastructuur al lange tijd aanwezig, mede opgezet door Peter Soeters en

*Lees verder op pagina 6.*



De triathlon: onderzoek is topsport.

*Vervolg van pagina 5.*

Wim Buurman, en samen met mijn collega Kees Dejong streven we er naar om onderzoek te doen in de patiënt die we opereren en dus zo min mogelijk met proefdieren te werken. Daarnaast geniet ik enorm van het feit dat ik wekelijks mijn jonge promovendi kan helpen, begeleiden en adviseren in hun onderzoek dat ze uitvoeren. Met name het design van verschillende studies, dus de creatieve opzet van iets dat er nog niet is, intrigeert mij het meest.“

### **Welke researchlijnen zijn er op dit moment binnen uw afdeling?**

“Binnen de afdeling hebben we drie onderzoeklijnen: de van oudsher door Wim Buurman geïnitieerde onderzoeklijn naar darmintegriteit, die op dit moment wordt voortgezet door Kaatje Lenaerts (PI), Kees Dejong en Tim Lubbers. Daarnaast zijn er twee lijnen die ik zelf 6 jaar geleden heb geïnitieerd: enerzijds de galzoutsignalering, welke mede is opgezet door Peter Jansen en Frank Schaap (PI), waarbij we de (signalerings)rol van galzouten in de enterohepatische cyclus van de chirurgische (lever)patiënten bestude-

ren, en anderzijds kankercachexie, een lijn die ik samen met Sander Rensen (PI) vorm geef. Binnen deze derde lijn bestuderen we wat een tumor doet met de ‘host’, waarbij we ons niet alleen richten op de skeletspier, maar ook op de lever-immuun functie.

Onze groep wordt verder ondersteund door twee ‘big data’ modellers, Zita Soons en Ralph Brecheisen. Daarnaast werk ik nauw samen met Ron Heeren (Maastricht MultiModal Molecular Imaging Institute; M4i) om high-end metabole technieken (Imaging Mass Spectrometry) te kunnen toepassen in de kliniek. Een grote vooruitgang binnen de leverchirurgie is bijvoorbeeld de Rapid Evaporation Ionisation Mass Spectrometry (REIMS), een techniek waarbij we in no-time door middel van vrijgekomen rook kunnen analyseren of een stukje leverweefsel een tumor profiel of een gezond profiel heeft. Ook vind ik het interessant om te onderzoeken hoe we door middel van Mass Spectrometry bepaalde onderzoeksvragen microscopisch in kaart kunnen brengen en zo kunnen toepassen in klinisch onderzoek. We voeren bijvoorbeeld haaranalyses uit om metabole

profielen van verschillende soorten kankers, waaronder HPB, te kunnen terugvinden. Zo zijn we afgelopen jaar in staat geweest om zeer gelokaliseerd en met een hoge resolutie de kinetiek/dynamiek van stabiele isotopen weer te geven in verschillende metabole organen, waaronder de lever.”

### **Vindt u het niet moeilijk om al die verschillende wetenschappelijke activiteiten te combineren?**

“Ik denk dat ik deze drukte zelf opzoek. Het grote voordeel is dat ik waarschijnlijk sneller dwarsverbanden zie tussen verschillende projecten en dat ik door deze brede kijk eerder kan zien waar de kansen liggen. Anderzijds realiseer ik me ook dat de impactfactor misschien veel effectiever zou kunnen zijn als ik mijn hele groep aan hetzelfde project zou laten werken. Ondanks dat er 3 verschillende lijnen lopen, zorg ik er wel voor dat er wordt samengewerkt en dat er overlap is tussen de projecten om zo optimaal gebruik te maken van alle kennis.”

### **U heeft een ondernemend karakter, vindt u hier ook kansen voor in uw werk?**

“Zeker, in de wetenschap moet je altijd creatief zijn. Daarnaast vind ik ook het valorisatie-deel, dat steeds belangrijker wordt bij het genereren van geld, erg interessant. Een goede mogelijkheid om dit te kunnen doen is onder andere door het opzetten van joint-ventures, zoals die tussen Maastricht en Nijmegen bijvoorbeeld.

### **Wat is uw toekomstvisie, wat wilt u bereiken binnen 5 jaar?**

“Daar durf ik nog geen concrete uitspraken over te doen. Ik ga nog naar Boston voor een Advanced Management cursus waar ik me verder in wil bekwamen. Ik vind het belangrijk om in ieder geval mijn creativiteit kwijt te kunnen, door bijvoorbeeld dingen op te bouwen en problemen op te lossen. Ik denk dat, samen met M4i, ons streven voor de komende 5 jaar is om de huidige nieuwe metabole Mass Spec-

trometry technieken in de kliniek te integreren. Daarnaast zou ik graag willen bijdragen aan het optimaliseren van de verankering tussen Maastricht en Aken (ESCAM), waarmee we in Europa tot de top-5 behoren van centra met de meeste lever- en pancreasresecties.”

### Heeft u nog een advies voor onze jonge lezers?

“Volg je passie en doe je best! Want dan heb je iets te bieden aan de mensen om je heen. Dit heeft mij persoonlijk veel vreugde gegeven, maar het moet wel passen bij je karakter. Ik stimuleer jonge mensen graag door zelf te laten zien hoe leuk dingen zijn. Ik heb in Schotland geleerd om een goede werkomgeving te creëren, en dit is ook terug te zien in het feit dat we met tien mensen uit mijn groep een jaar getraind hebben om deel te kunnen nemen aan een halve triatlon. Vroeger wilde ik altijd topsporter worden of daar onderzoek naar doen. Wat me toen dreef in de topsport, drijft me nu nog in de patiëntenzorg en het metabool onderzoek dat ik daar bij uitvoer. Met een meer holistische blik kijk ik niet alleen maar

naar wat de tumor zelf doet, maar focus ik me veel meer op wat de ziekte doet met de mens.

### Is er nog iets dat u graag zou willen toevoegen?

“Een van de dingen die ik de laatste jaren geleerd heb, is dat de infrastructuur in Nederland heel uniek en gunstig is. Hier in Maastricht heb ik de luxe en het voorrecht om labs te mogen aansturen ten dienste van translationeel onder-

zoek. Helaas kan dit translationele onderzoek, daarmee bedoel ik dus van bench-to bedside, maar op heel weinig plekken in de wereld optimaal uitgevoerd worden, veelal om financiële redenen. Ondanks dat er nog steeds een barrière is tussen het lab en de kliniek hebben we als team het gemeenschappelijk doel om deze vertaalslag te maken, juist omdat we het zo interessant en belangrijk vinden.

#### Kort CV Steven Olde Damink

1992	Afronding Master Health Science – Universiteit Maastricht
1995	Afronding Geneeskunde – Universiteit Maastricht
2005	Promotie “Pathophysiological basis of hepatic encephalopathy” Maastricht University / Royal Infirmary of Edinburgh
2005	Afronding specialisatie chirurgie – MUMC+
2005-2007	Fellow HPB-chirurgie Essen
2005-heden	HPB-chirurg MUMC+
2008-2017	Chirurg & onderzoeker, University College London
2012-heden	Hoofd researchlaboratoria Algemene Heelkunde – Universiteit Maastricht
2015-heden	Hoogleraar Translationeel onderzoek gastrointestinale chirurgie, Universiteit Maastricht
2017-heden	Deeltijdaanstelling (0.5 fte) Hoogleraar Chirurgie RWTH Aken

## DE EERSTE KEER

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

Het is in ieder geval niet de eerste keer dat ik een stukje zit te tikken met een deadline. Genoeg anekdotes om uit te kiezen. De eerste keer dat ik een leverbiopt deed bijvoorbeeld, best even spannend als die naald naar binnen gaat. De eerste varixbloeding zal hier vast al vaker langs zijn gekomen; daar begin ik dus niet aan.

Uiteindelijk maakt het contact met mensen ons werk memorabel, zoals de dame van 99 jaar die met een schalkse knipoog zei “dokter wat vraagt u nu van me?” toen ik haar verzocht even haar buik te ontbloten voor lichamelijk onderzoek. Humor wordt er met de jaren niet minder op.

Uiteindelijk denk ik toch terug aan het meer recente verleden. Ik was net begonnen aan mijn verdiepingsstage levertransplantatie in het UMCG toen er een jonge patiënt op de polikliniek tegenover mij plaatsnam. Dit bezoek markeerde de transitie van de kinder-MDL naar de “volwassen” MDL. Er was sprake van een ernstige en levensbedreigende aandoening. Een week na de poli werden de screeningtesten voor levertransplantatie afgerond. Hierna maakten we samen met de interventieradiologen en HPB chirurgen een behandelplan. Het was inspirerend en leerzaam om te zien hoe de betrokken specialismen samenwerkten en elkaar aanvulden.

Vanochtend wandelde patiënt, inmiddels getransplanteerd, mijn poli weer binnen met een lach op zijn gezicht.

*Frans Cuperus, destijds aios, inmiddels MDL-arts UMCG Centrum*

## Bert Groen

We spreken Bert Groen in het AMC, waar hij sinds tweeënhalft jaar weer terug is op de plek waar zijn carrière aanving, begin jaren 80.

DOOR: JOANNE VERHEIJ EN RONIT SVERDLOV



### *Kun je een terugblik geven op je carrière tot nu toe?*

Ik ben begonnen met een studie biochemie hier in Amsterdam gevolgd door een promotie bij Joseph Tagerin het B.C.P. Jansen-instituut, grotendeels samen met Ronald Oude Elferink. Mijn promotieonderzoek was een soort systeembiologie-onderzoek 'avant la lettre', waarbij het ging om regulering van metabolisme in de lever, in het bijzonder mitochondriale ademhaling en gluconeogenese, de klassieke metabole paden. Hier kwam nogal veel wiskunde bij kijken, waar ik niet zo'n ster in was. Na mijn promotieonderzoek, waarin ik zoveel wiskundige vergelijkingen had gezien, dacht ik 'ik ga maar weer iets anders doen'. Ik liep toen tegen een vacature op waarbij een biochemicus werd gezocht hier in het AMC bij de afdeling van Guido Tytgat, Maag-, Darm- en Leverziekten, voor

een onderzoek over galstenen. Guido is een unieke figuur, een echte monumentale professor. Galsteenvorming was in die tijd prominent in de MDL-wereld en ik kwam volledig naïef op het gebied van gal dit onderzoek binnen. Ik had jaren aan rattenleverpjes en geïsoleerde levercellen gewerkt en mij nooit gerealiseerd dat er ook een galweg aan zat. Ik kreeg meer zicht op het orgaan en hoe dit in elkaar stak.

### *In het huidige onderzoek ben je zelfs bezig met de enterohepatische cyclus, dus een substantiële uitbreiding van perspectief.*

Licht. Meer dan dat, we kijken nu naar het hele systeem en alle betrokken organen.

We begonnen destijds met cholesterol kristallisatie in gal wat leidt tot steenvorming. In die tijd kwam Peter Jansen vanuit Nijmegen naar Amsterdam en

hij heeft Ronald Oude Elferink meegevraagd. Peter nam zijn bilirubine transportlijn mee uit Nijmegen en Ronald ging daar mee verder. Dit resulteerde in twee onderzoeklijnen: die van de galstenen en die van de transporters. Het galsteenonderzoek heeft me altijd waanzinnig geïnteresseerd en de vragen zijn nog altijd niet opgelost. We weten dat galstenen voor een groot deel uit cholesterol bestaan en iedereen roept altijd dat dat komt omdat de lever teveel cholesterol uitscheidt, maar dat is maar een deel van het verhaal. In de meeste mensen is de gal oververzadigd met cholesterol maar kristalliseert het niet uit. In nauwe samenwerking met Karel van Erpecum en Gerard van Berge Henegouwen uit Utrecht hebben we proberen uit te vinden welk mechanisme hiervoor verantwoordelijk is. Helaas niet opgelost.

### *Dat is toch een teleurstelling? Ergens zoveel jaar aan werken zonder het op te lossen?*

Het is een schande inderdaad. Er zit een behoorlijke erfelijkheidsfactor in galsteenvorming (ongeveer 30%). Toen het humane genoom gesequenced werd, eind jaren 90, dachten we dat de genetici het wel konden oplossen, want bij ons en ook wereldwijd schoot het niet erg op. De genetici hebben het echter ook niet opgelost en het onderzoeksveld is eigenlijk in elkaar gezakt.

### *Wat is de grootse 'bottleneck' van dergelijk onderzoek?*

De zoektocht naar het mechanisme. Het is eigenlijk verschrikkelijk: je ziet het gebeuren. Je incubeert gal, je ziet die prachtige kristallen ontstaan en je kunt per dag onder de microscoop volgen wat er gebeurt. Maar je komt er niet achter hoe het komt. We hebben natuurlijk allerlei factoren geïsoleerd, die er bij betrokken waren en prachtige publicaties geproduceerd, maar we zijn er nooit achter gekomen wat nu het verschil was tussen mensen die wel en die niet galstenen ontwikkelen. Het is multifactorieel, die ene factor bestaat niet.



### ***Is er nog eer aan te behalen aan dit onderzoek?***

Absoluut! Ook de mensen die bariatrische chirurgie ondergaan hebben een hoog risico op het ontwikkelen van galstenen. Eigenlijk ben ik nu weer terug bij af. We werken nu samen met het Slotervaart ziekenhuis aan een groot bariatrisch cohort, waar we bij de mensen die opnieuw worden geopereerd gal willen afnemen om te kijken of we dit vraagstuk met de huidige technologie wel kunnen oplossen.

### ***Ga je dat nog meemaken?***

Ik hoop het wel. Nu duidelijk is dat de genetica geen directe oplossing biedt moeten we terug naar gal analyse. Met de enorme toename in gevoeligheid van metabolomics, proteomics etc. kunnen we misschien verder komen. Het onderzoek in dit veld ligt nu vrijwel stil, terwijl de ingreep (galblaasresectie) toch nog relatief frequent complicaties geeft.

### ***Terug naar je carrière...***

Langzaam verschoven we in het onderzoek, waarbij bij een belangrijke ontwikkeling de *mdr2* knock-out muis was, die in het NKI was ontwikkeld. Zij waren erg geïnteresseerd in *MDR1* en de relatie met respons op chemotherapie. Ze dachten dat het *MDR2* eiwit een dergelijke rol zou spelen; er ontstond echter een enorme leverpathologie bij deze knock-out muizen. Piet Borst is toen naar ons gekomen en wij hebben die muis gekregen. Vele hypothesen zijn de revue gepasseerd, vele waren onjuist, maar we hebben er veel lol aan beleefd. Op een gegeven moment hadden we bedacht dat fosfolipiden belangrijk waren. Ik herinner me dat ik de bepaling deed en dat ze me in de maling hadden genomen door de buisjes te verwisselen. Ronald stond toen achter mij hard te lachen om mijn verwarring maar we wisten wel wat er aan de hand was! Ik heb de experimenten in het weekend herhaald, omdat Piet Borst op maandag kwam controleren hoe het met zijn muizen ging. We kregen door dat er bij deze

muizen geen fosfolipide in de gal zat en alles wat destijds over regulatie van galvorming in de boeken stond bleek niet te kloppen. Het was een mooie tijd met prachtige ontdekkingen op het gebied van galvorming. De actieve betrokkenheid van lipide transportwitten bij galvorming was onontgonnen terrein. Vervolgens ontdekten we dat er nog meer ontbrak in onze kennis over cholesterol transport, in een klassieke brainstorm sessie kwamen Henkjan Verkade en ik tot de conclusie dat er ook nog een directe weg van bloed naar darminhoud moest zijn. Die route die we later transintestinale cholesterol excretie (TICE) hebben gedoopt bleek inderdaad te bestaan zowel in muizen als mensen.

Rond 2006 ben ik naar de afdeling medische biochemie gegaan in het AMC. Hier ben ik ook betrokken geraakt bij diabetesonderzoek. Bij biochemie zat toen de geniale Hans Aerts, die het stofje MZ21 had ontdekt, wat een remmer is van glycosylceramide synthetase. Bij toeval ontdekten we dat als je dat aan dikke diabete muizen gaf, ze van hun diabetes afraakten. Het middel was ook erg anti-atherogeen. Eigenlijk een echt wondermiddel.

### ***Wat is de huidige status van deze vondst?***

Dat ligt ergens op de plank bij de farmaceutische industrie. Er is waarschijnlijk angst dat dergelijke middelen teveel tegelijk doen met ook risico op complicaties. Iedere bijwerking is tegenwoordig problematisch. Zonde dat zo'n middel niet verder ontwikkeld wordt. Het zal ooit misschien wel terugkomen.

Ik heb bij de medische biochemie een erg leuke tijd gehad. Op een gegeven ogenblik werd ik in 2008 gevraagd door Folkert Kuipers naar Groningen te komen; hij werd toen decaan. Er was daar een heel mooie groep en ik vond het een uitdaging te kijken of ik een dergelijke grote afdeling ook kon managen. We werkten ook al vele jaren samen, iets wat in Nederland sowieso een mooi cultuur verschijnsel is. Er wordt

al sinds lang erg goed door de diverse onderzoeksgroepen samengewerkt, zonder dat er problemen ontstaan.

### ***Beviel het management?***

Wat ik erg jammer vond is dat je agenda zo vol raakt dat je eigenlijk geen tijd meer hebt om goed de literatuur in te gaan en na te denken over nieuwe onderzoeklijnen. Aan de andere kant was het ook erg leuk, want systeembio-logie bestond in het UMCG nog niet. Ik heb uit Amsterdam Barbara Bakker meegenomen als systeembio-loge en we hebben systeembio-ologie in Groningen kunnen opzetten, wat een goedlopende groep is geworden. Hiervoor hebben we een subsidie van NWO gekregen. Ook hebben we een grote Europese 'grant' binnen gehaald. Een groot deel van mijn werk bevond zich op het snijvlak van onderzoek en management om deze projecten zowel logistiek als inhoudelijk te borgen. Management is een belangrijk aspect van het werk, ook bij research, zeker ook in het licht van de grote multicenter samenwerkingen. Er moeten veel ballen in de lucht worden gehouden.

Op een congres in Madrid raakte ik met Max Nieuwdorp in gesprek, die gevraagd was om binnen AMC en VUMC een gezamenlijk diabetescentrum te gaan leiden. Hij belde me een paar maanden later met de vraag of ik de wetenschap voor mijn rekening wilde nemen. Dat is een erg moeilijke beslissing geweest. Ik had het in Groningen prima naar mijn zin. Folkert had wel altijd laten weten dat hij terug wilde naar het lab. Na lange goede gesprekken zijn we tot de conclusie gekomen dat hij zijn labjas weer uit de kast ging halen en ik voor 80% terug ging naar het AMC, de resterende 20% werk ik nog steeds in het UMCG.

### ***Wat is je missie hier, terug in Amsterdam?***

De grote uitdaging is om ook in het AMC systeem biologisch onderzoek meer impuls te geven. Met de komst

*Lees verder op pagina 10.*

van Natal van Riel als computationeel bioloog lijkt dat aardig te gaan lukken. En in het diabetes onderzoek zijn we weer terug bij de lever, inclusief de meer systemische NAFLD/ NASH vragen. Met het grote bariatrische project, samen met Max Nieuwdorp, liggen er veel uitdagingen, superleuk! Ik begin ook een leeftijd te krijgen, waar ik rekening mee moet houden. Het galsteenvraagstuk wil ik in ieder geval nog oplossen.

***Geldt voor de NASH niet hetzelfde als voor de galstenen waar we mee begonnen in dit gesprek? Ook dat is een moeilijke aandoening, zeer heterogeen en multifactorieel?***

Inderdaad. Ook dat zou ik nog graag opgelost zien. Ontsteking van de lever zou 'an sich' een trigger kunnen zijn voor vetstapeling en omgekeerd hebben we geen idee hoe je van een vette lever een ontstoken lever krijgt. Vetstapeling zou bijvoorbeeld ontstekingsignalen kunnen genereren. Er valt nog erg veel uit te zoeken. Het zou kunnen zijn dat de incidentie van NASH meevalt. We hebben nog geen idee wie werkelijk 'at risk' is, omdat de diagnostiek erg moeilijk is. Er is nog altijd een leverbiopt nodig om zeker te zijn dat de patiënt NASH heeft. Hier ligt een grote onderzoeksvraag. Wij proberen nu ook multisysteemisch te kijken naar vetten, inclusief lever, cardiovasculair systeem en darmflora. Dit is echt een systeembioologische aanpak om inzicht te krijgen in hoe al die organen met elkaar communiceren. De lever speelt een belangrijke rol bij de homeostase in het lichaam, maar ook bijvoorbeeld het microbiom heeft een belangrijke rol. Hoe causaal deze verbanden zijn, dat blijft nog de vraag. Het multidisciplinaire karakter van dit onderzoek is erg belangrijk en een goede interactie met de klinici is essentieel.

***Hoe goed zijn muismodellen bij bovenstaande onderzoeksvragen en de vertaling van de bevindingen in diersmodellen naar de mens toe?***

Muizen zijn super belangrijk om

mechanismen te bestuderen en uit te zoeken hoe verschillende systemen op elkaar reageren. Je kunt in detail uitpluizen hoe (complexe) moleculaire systemen werken.

Als ziektemodel zijn muizen in de regel niet bruikbaar. Wat je in een muis ziet, kun je eigenlijk nooit reproduceren/transleren in de mens of op z'n best bij hoge uitzondering.

***Wat is je boodschap aan de lezer van Lever?***

Wat mij betreft is de systeembioologische aanpak heel belangrijk. Mensen moeten niet alleen naar de lever kijken, maar ook naar de communicatie van de lever met de rest van het lichaam en in het bijzonder de darm. Lever en darm zijn constant in gesprek met elkaar en dan heb ik het nog niet eens gehad over het brein dat alles moet coördineren.

**Positions**

- 1978-1982: PhD student, Department of Biochemistry University of Amsterdam.
- 1982-1984: Assistant Professor, Department of Biochemistry University of Amsterdam.
- 1984- 2004: Associate Professor, Department of Gastroenterology, Academic Medical Center Amsterdam.
- 2002-2004: Senior Scientist at MacroZyme
- 2004-2008: Associate Professor, Department of Medical Biochemistry, University of Amsterdam.
- 2009-present: Professor of Systems Biology, University of Groningen, University Medical Center Groningen.
- 2015-present: Professor of Systems Medicine, University of Amsterdam, Academic Medical Center of Amsterdam

**Publications:**

1. de Boer JF, Schonewille M, Boesjes M, Wolters H, Bloks VW, Bos T, van Dijk TH, Jurdzinski A, Boverhof R, Wolters JC, Kuivenhoven JA, van Deursen JM, Oude Elferink RP, Moschetta A, Kremoser C, Verkade HJ, Kuipers F, Groen AK. Intestinal Farnesoid X Receptor Controls Transintestinal Cholesterol Excretion in Mice. *Gastroenterology*. 2017 152:1126-1138 URL
2. Jakulj L, van Dijk TH, de Boer JF, Kootte RS, Schonewille M, Paalvast Y, Boer T, Bloks VW, Boverhof R, Nieuwdorp M, Beuers UH, Stroes ES, Groen AK. Transintestinal Cholesterol Transport Is Active in Mice and Humans and Controls Ezetimibe-Induced Fecal Neutral Sterol Excretion. *Cell Metab*. 2016 13;24:783-794. URL
3. Hijmans BS, Tiemann CA, Grefhorst A, Boesjes M, van Dijk TH, Tietge UJ, Kuipers F, van Riel NA, Groen AK, Oosterveer MH. A systems biology approach reveals the physiological origin of hepatic steatosis induced by liver X receptor activation. *FASEB J*. 2014 .14-254656URL
4. Bietrix F, Lombardo E, van Roomen CP, Ottenhoff R, Vos M, Rensen PC, Verhoeven AJ, Aerts JM, Groen AK. Inhibition of glycosphingolipid synthesis induces a profound reduction of plasma cholesterol and inhibits atherosclerosis development in APOE\*3 Leiden and low-density lipoprotein receptor-/- mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:931-937.
5. Van der Velde, Vrans CL, van den Oever K, Kunne C, Oude Elferink RP, Kuipers F, Groen AK. Direct intestinal cholesterol secretion contributes significantly to total fecal neutral sterol excretion in mice. *Gastroenterology* 2007;133:967-975. URL

# Leverenzymstoornissen: lees ook de kleine lettertjes

Een 51-jarige vrouw werd intern doorverwezen voor verdere analyse naar haar leverenzymstoornissen en een leverbiopt. Als enige klacht had patiënte last van moeheid en soms een stekend gevoel in de bovenbuik.

**V**anwege osteoporose gebruikte ze sinds enige tijd een biofosfaat ((FOSAVANCE) 70mg/2800ie, 1xWK). Verder was haar voorgeschiedenis blanco. Ze wist al sinds drie jaar dat haar leverenzymen verhoogd waren zonder enige verklaring. Er was al veel ander onderzoek verricht zonder afwijkingen (echo, virussen etc, de 'hele rambam'). Patiënte zag erg op tegen een leverbiopt, zodat ze uiteindelijk naar onze poli werd gestuurd om daarover te spreken.

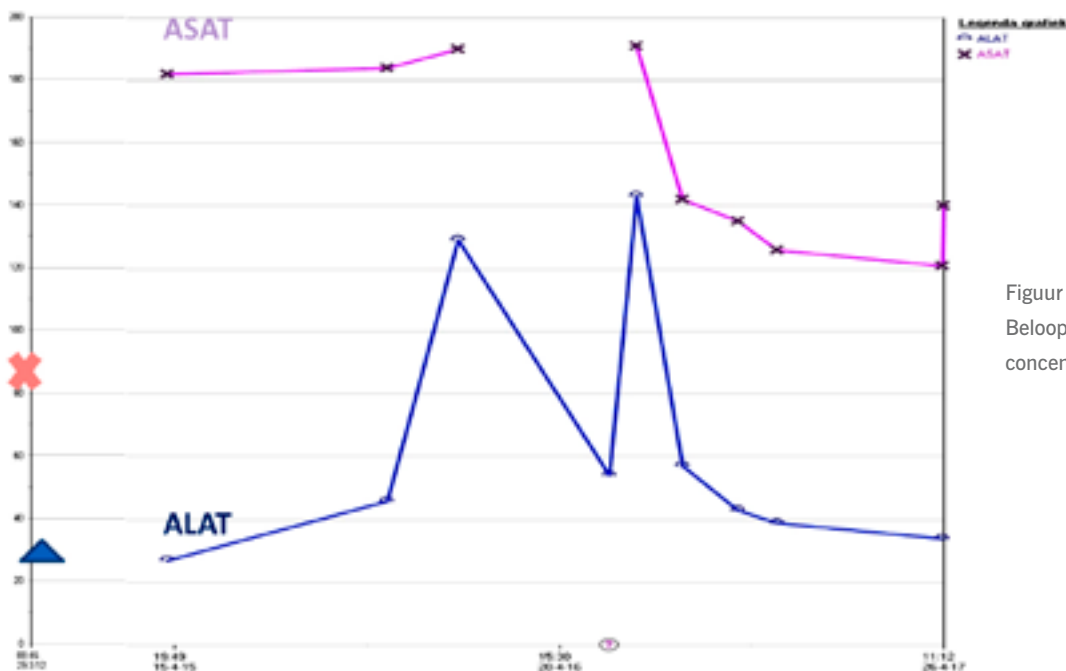
Aanvullende anamnese leverde niets op. Op de vorige poli was ze tijdelijk volledig gestopt met NSAID (over the couover the counternter) en alcohol zonder effect op de leverwaarden. ASAT bleef > 130 IU/l. Ze gebruikte geen andere middelen/ kruidjes. Bij LO geen afwijkingen, geen leverstigmata. Haar BMI was 21 kg/ m<sup>2</sup>. Het labonderzoek staat in tabel 1. Aanvullend lab leverde aanvankelijk een verhoogd cholesterol op van 8.1 mmol/l zodat nog gedacht werd aan een

metabool syndroom met NASH; een volgend bezoek was het cholesterol gedaald naar 7.0 mmol/l zonder effect op de leverenzymen. Haar glucose concentratie was bij herhaling normaal.

Bij fibroscan was de CAPscore 278 dB/minuut. Volgens de literatuur correspondeert dat met milde tot matige steatose (S0-S1), meestal niet het beeld dat past bij NASH.

Er was echter iets bijzonders met haar ASAT/ ALAT ratio. Wanneer over een langere periode werd gekeken, bleek telkens haar ASAT > ALAT te zijn (figuur 2- NB eerste meetwaarde in 2012). In deze bijzondere setting (normaal is ALAT > ASAT) kan er oa gedacht worden aan: alcoholische hepatitis en/ of cirrose; rabdomyolysis (licht/sterk) meestal in combinatie met uitschrijven CK stijging (bv na cocaine/ ecstasy), een myocardinfarct of hemolysis. Bij onze patient was daar

*Lees verder op pagina 12.*



Figuur 1  
Beloop van ASAT en ALAT  
concentratie in de tijd.

allemaal geen sprake van (CK normaal, LDH normaal, Hb en fibroscan 5.8 kPa passend bij F0-F1), normaal haptoglobine). Onderaan het lijstje van mogelijkheden staat ook in kleine lettertjes een zogenaamd macro-enzym, in dit geval een macro-ASAT. In overleg met onze biochemicus werd een aanvullende test verricht (PEG precipitatie) die bij deze patiente het bestaan van macro-ASAT bevestigde. Hiermee werd haar leverenzympatroon goed verklaard. De tijdelijke ALAT stijging (tot 129 IU/l) kon wellicht worden teruggevoerd op veel NSAID-gebruik in die periode. Op onze poli werden alleen normale ALAT-waarden gemeten. Van een leverbiopt werd definitief afgezien.

**Macro-enzym**

Het bestaan van macro-enzymen is wellicht het meest bekend bij amylase: ongeveer 5 % van de mensen met een verhoogd amylase - gehalte heeft een macro-amylase. Ook zijn andere macro-enzymen beschreven (creatine kinase, LDH, lipase) . Er zijn in de literatuur meerdere casus over macro-ASAT beschreven, maar de prevalentie is niet bekend. Er treedt een complexvorming op tussen ASAT en andere plasmacomponenten zoals immuunglobulines. De aanwezigheid kan getest worden met meerdere methoden; in ons lab werd gekozen voor de zogenaamd ‘poly ethyleen glycol (PEG) precipitatie’. Andere methoden zijn ‘Size Exclusion Chromatography (SEC)’en ‘eiwit electrophorese’. De PEG-precipitatie is ‘low-cost’ en wordt in ons ziekenhuis gebruikt als snelle, initiele screening op alle beschreven macroenzymen. Er is geen klinische consequentie voor de patiënten , maar wel een diagnostische: in onze casus werd in ieder geval afgezien van een leverbiopt.

*Bert Baak*, MDL-arts  
OLVG-OOST, Amsterdam

Tabel 1

	Visite 1 (elders)	Visite 2 (+ 3 maanden elders)
Alk .fosfatase	72	92
LDH (IFCC)	158	182
ALAT	46 (H)	129 (H)
ASAT	184 (H)	190 (H)
gamma-GT	26	82 (H)
Cholesterol		8,1 (PH)

**Referenties (vanuit Schouten et al)**

1. Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: Biochemical characterization, clinical significance and laboratory detection. Clin Chem. 1989; 35(12):2261-70.
2. Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF. The macroenzymes: a clinical review. Mayo Clin Proc. 1993;68:349-54.
3. Wilding P, Cooke WT, Nicholson GI. Globulin-bound amylase: a cause of persistently elevated levels in serum. Ann Intern Med. 1964;60:1053-9.
4. Davidson DF, Watson DJM. Macroenzyme detection by polyethylene glycol precipitation. Ann Clin Biochem. 2003;40:514-20.
5. Sabath LD, Gerstein DA, Finland M. Serum glutamic oxalacetic transaminase. False elevations during administration of erythromycin. N Engl J Med. 1968;279:1137-9.
6. Caropreso M, Fortunato G, Lenta S, et al. Prevalence and long-term course of macro-aspartate aminotransferase in children. J Pediatr. 2009;154(5): 744-8.
7. Nagamine M, Okochi K. Complexes of immunoglobulins A and G with aspartate aminotransferase isoenzymes in serum. Clin Chem. 1983;29(2):379-81.
8. Wiltshire EJ, Crooke M, Grimwood K. Macro-AST: a benign cause of persistently elevated aspartate aminotransferase. J Paediatr Child Health.2004;40(11):642-3.
9. Orlando R, Carbone A, Lirussi F. Macro-aspartate aminotransferase (macro-AST). A 12-year follow-up study in a young female. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15:1371-3.
10. Briani C, Zaninotto M, Forni M, Burra P. Macroenzymes: too often overlooked. J Hepatol. 2003;38(1):119.
11. Fahie-Wilson M, Halsall D. Polyethylene glycol precipitation: proceed with care. Ann Clin Biochem. 2008;45:233-5.
12. Valdigué PM, Rogari E, Philippe H. VALAB: expert system for validation of biochemical data. Clin Chem. 1992;38(1):83-7.
13. Oosterhuis WP, Ulenkate HJ, Goldschmidt HM. Evaluation of LabRespond, a new automated validation system for clinical laboratory test results. Clin Chem. 2000;46(11):1811-7.

CAP en steatose:  
*Runge JH et al Radiology 2017*

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

Voor de artikelen geldt dat 1) de eerste dan wel laatste auteur lid is van de Nederlandse vereniging voor Hepatologie, 2) er een duidelijke link is met een hepatologisch onderwerp, en 3) de impact factor van het journal  $\geq 4$ . Samenvattingen zijn maximaal 100 woorden. Indieners van artikelen dingen mee naar de NVH young hepatologist award!

Sven van IJzendoorn

## Heeft u in de afgelopen 3 maanden een subsidie gehonoreerd gekregen op een hepatologisch onderwerp?

HepNed, een wetenschappelijke organisatie dat de activiteiten van hepatitis behandelaren in Nederland bundelt heeft via het SCALE programma (SCreening Access and Linkage to CarE) van de fabrikant GILEAD een onderzoeksbeurs van \$ 1 miljoen Euro. Dit programma CELINE genaamd (Hepatitis C Elimination in the Netherlands) is een 3 jarig onderzoek waarbij het doel is om hepatitis C uit Nederland te doen verdwijnen. Celine is een landelijk 'retrieval' project. Dit is een project met als doel om eerder geïdentificeerde Hepatitis C patiënten te heridentificeren, in kaart te brengen en terug te brengen in zorg. De gedachte is om stap voor stap per regio lokale retrieval projecten uit te voeren zodat uiteindelijk geheel Nederland gedekt is. Duur van het project is 3 jaar. De projectleider is Prof. Dr. Joost PH Drenth (Radboudumc).

## A mutation in the progesterone receptor predisposes to HEV infection in HIV-positive patients.

*Liver Int.* 2017 Dec 28. doi: 10.1111/liv.13678. [Epub ahead of print]

*Debes JD, Pas SD, Groothuismink ZMA, van der Ende ME, de Man RA, Boonstra A.*

Infection with Hepatitis E virus (HEV) can cause chronic liver disease in immunocompromised hosts. In transplant recipients certain immunosuppressants and food habits have been proposed as risk factors for HEV. In individuals infected with the human immunodeficiency virus (HIV), risk factors for HEV infection are less clear. We studied the association between a mutation in the progesterone receptor named PROGINs and HEV seroprevalence in HIV-positive individuals. We found a significant association between the presence of PROGINs mutation and HEV seroprevalence in individuals infected with HIV (30% in HIV+/HEV+ versus 2% in HIV+/HEV- respectively), which associated with altered immune parameters.

## Levels of cytokines in serum associate with development of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection treated with direct-acting antivirals. *Gastroenterology*. 2017 Nov 1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.035 [Epub ahead of print]

*Debes JD, van Tilborg M, Groothuismink ZMA, Hansen BE, Schulze Zur Wiesch J, von Felden J, de Knegt RJ, Boonstra A.*

Concern has arisen about development of HCC in patients with HCV infection treated with direct-acting antivirals (DAAs). To identify patients at risk for HCC, we evaluated serum levels of immune mediators before, during, and after DAA treatment of HCV infection. We identified a set of 12 immune mediators (cytokines, growth factors, and apoptosis markers) whose levels were significantly higher in serum before DAA treatment of patients who eventually developed de novo HCC compared to controls. Further analyses of changes in levels of inflammatory cytokines during DAA treatment also provides important information about HCV-induced carcinogenesis and the effects of DAAs.

## Human Primary Liver Cancer-derived Organoid Cultures for disease modelling and drug screening

*Laura Broutier, Gianmarco Mastrogianni, Monique M.A. Versteegen, Hayley E. Francies, Lena Morrill Gavarró, Charles R Bradshaw, George E Allen, Robert Arnes-Benito, Olga Sidorova, Marcia P. Gaspersz, Nikitas Georgakopoulos, Bon-Kyoung Koo, Sabine Dietmann, Susan E. Davies, Raaj K. Praseedom, Ruby Lieshout, Jan N. M. IJzermans, Stephen J Wigmore, Kouros Saeb-Parsy, Mathew J. Garnett, Luc J.W. van der Laan, Meritxell Huch.*

*Nat Med.* 2017 23(12): 1424-1435. PMID: 29131160

Primaire leverkanker heeft wereldwijd de op een na hoogste mortaliteit en de incidentie blijft stijgen. De niet-chirurgische behandelmethoden zijn zeer beperkt en de ontwikkeling van nieuwe therapieën wordt gehinderd door het ontbreken van een goed in vitro model dat de complexe pathofysiologie van deze ziekte representeert.

Lees verder op pagina 14.

In dit artikel wordt beschreven hoe organoïden worden gekweekt van de drie meest voorkomende vormen van primaire leverkanker: hepatocellulair carcinoom, cholangiocarcinoom en gecombineerd hepatocellulair-cholangiocarcinoom. Deze organoïden behouden de histologische architectuur, genexpressie en het genomische landschap van de originele tumor, zelfs na langdurige kweek. Ook xenotransplantatie leidt tot tumoren gelijkend aan het origineel. Dit model overtreft daarmee bestaande in vitro modellen en zal daardoor kunnen bijdragen aan een beter begrip van leverkankerbiologie, het uitbreiden van therapeutische opties en de ontwikkeling van een gepersonaliseerde benadering van patiënten met leverkanker.

Een eerste stap hierin wordt gezet waarbij enkele veelbelovende prognostische biomarkers worden ontdekt. Ook worden de leverkanker-afgeleide organoïden gebruikt voor drug sensitivity screening, waarbij de respons overeenkomt met de genetische variaties en een potentiële nieuwe behandelmogelijkheid voor primaire leverkanker wordt geïdentificeerd.

### Clinical Management of Polycystic Liver Disease

René M.M. van Aerts, Liyanne F.M. van de Laarschot,

Jesus M. Banales, Joost P.H. Drenth. *Journal of Hepatology.*

#### VERKORTE PRODUCTINFORMATIE VOSEVI ▼

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.  
**SAMENSTELLING:** Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir en 100 mg voxilaprevir. **Hulpstof met bekend effect:** 111 mg lactose per tablet. **FARMACEUTISCHE VORM:** filmomhulde tabletten. **INDICATIES:** Vosevi is geadviseerd voor de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij volwassenen. **DOSERING:** De behandeling met Vosevi moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met HCV-infectie. De aanbevolen dosering van Vosevi is één tablet oraal eenmaal daags met voedsel. Zie de SmPC voor de aanbevolen behandelingsduur voor Vosevi voor alle HCV-genotypes. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die sterke inductoren zijn van P-glycoproteïne (P-gp) en/of van cytochroom P450 (CYP). Gelijktijdig gebruik met rosuvastatine of dabigatranetexilaat. Gelijktijdig gebruik met ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** **Ernstige bradycardie en hartbloek:** Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartbloek waargenomen bij gelijktijdig gebruik van sofosbuvir in combinatie met een ander direct werkend antiviraal middel (DAA's) en amiodaron, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. Omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn, mag amiodaron bij patiënten die Vosevi gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn. Bij patiënten die ook bètablokkers 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 Vosevi. Zie voor meer informatie de SmPC. **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. **Leverfunctiestoornis:** Vosevi wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige leverfunctiestoornis (CPT-klasse B of C). **Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan:** De veiligheid en werkzaamheid van Vosevi bij de behandeling van HCV-infectie bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan, zijn niet beoordeeld. **Gebruik met matige P-gp-inductoren of matige CYP-inductoren:** Gelijktijdige toediening met Vosevi wordt niet aanbevolen. **Gebruik met sterke OATP1B-remmers:** Gelijktijdige toediening van sterke OATP1B-remmers met Vosevi wordt niet aanbevolen. **Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen HIV:** Het is gebleken dat Vosevi de blootstelling aan tenofovir verhoogt met name bij gebruik in combinatie met een HIV-regime dat tenofovir-disoproxilfumarate en een farmacokinetische booster (ritonavir of cobicistat) bevat. De veiligheid van tenofovir-disoproxilfumarate in het kader van een behandeling met Vosevi en een farmacokinetische booster is niet vastgesteld. De mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Vosevi met de vaste-dosiscombinatietablet die elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-disoproxilfumarate bevat of tenofovir-disoproxilfumarate toegediend in combinatie met een gebooste HIV-protaseremmer (bijv. atazanavir of darunavir) moeten worden overwogen, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die Vosevi gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-disoproxilfumarate of met tenofovir-disoproxilfumarate en een gebooste HIV-protaseremmer krijgen, moeten worden gecontroleerd op tenofovirgerelateerde bijwerkingen. **Hulpstoffen:** Vosevi bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of malabsorptie van glucose-galactose dienen dit geneesmiddel derhalve niet te nemen. **INTERACTIES:** Voor een compleet overzicht en informatie over geneesmiddeleninteracties van Vosevi met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, zie SmPC. **VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING:** Uit voorzorg wordt het gebruik van Vosevi niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Vosevi mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Vosevi op de vruchtbaarheid bij mensen. **BIJWERKINGEN:** zeer vaak (≥ 1/10): hoofdpijn, diarree, nausea; vaak (≥ 1/100, < 1/10): buikpijn, verminderde eetlust, braken, myalgie, totaal bilirubine verhoogd; soms (≥ 1/1000, < 1/100): uitslag, spierspasme. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE:** Direct werkend antiviraal middel, ATC-code: nog niet toegewezen. **AFLERSTATUS:** U.R. **PRIJS:** Zie Z-index. **VERGOEDING:** Op verstreking van dit geneesmiddel bestaat nog geen aanspraak krachtens en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringswet en begeleidende uitvoeringswetgeving. **VERGUNNING:** EU/1/17/1223/001. **REGISTRATIEHOUDER:** Gilead Sciences International Ltd., Verenigd Koninkrijk. **LOKALE VERTEGENWOORDIGER:** Gilead Sciences Netherlands B.V., Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam **DATUM:** deze tekst is het laatst herzien in oktober 2017. VOS/NL/17-09/1032(1). Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.



2017 Nov 23. pii: S0168-8278(17)32449-2. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.024. [Epub ahead of print]

Polycystic liver disease (PLD) is a rare inherited disorder, characterized by multiple cysts in the liver. In this Grand Round we present a typical case of a woman with PLD. This case prompts questions which both patients and clinicians may face in clinical practice. This article aims to provide guidance to clinicians in the care of PLD patients in relation to recent key development in the field. We discuss the latest novelties in pathophysiology, natural course of disease, complications and treatment options. Finally, we discuss other potential new and effective therapies.

### Inhibition of canonical Wnt signaling pathway by $\beta$ -catenin/CBP inhibitor ICG-001 ameliorates liver fibrosis in vivo through suppression of stromal CXCL12

Büstra Öztürk Akcora, Gert Storm, Ruchi Bansal,

BBA - Molecular Basis of Disease 1864 (2018) 804–818. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.12.001>

Hepatic stellate cells (HSCs), in response to liver injury, undergo characteristic morphological transformation into proliferative, contractile and ECM-producing myofibroblasts. In this study, we investigated the implication of canonical Wnt signaling pathway in HSCs and liver fibrogenesis. Canonical Wnt signaling pathway components were significantly up-regulated in-vitro and in-vivo. In-vitro, ICG-001 significantly inhibited fibrotic parameters, 3D-collagen contractility and wound healing. Conditioned medium induced fibroblasts-mediated macrophage and endothelial cells activation was significantly inhibited by ICG-001. In-vivo, ICG-001 significantly attenuated collagen accumulation and HSC activation. Interestingly, ICG-001 drastically inhibited macrophage infiltration, intra-hepatic inflammation and angiogenesis. We further analyzed the paracrine factors involved in Wnt-mediated effects and found CXCL12 was significantly suppressed both in-vitro and in-vivo following Wnt inhibition. Wnt-regulated CXCL12 secretion from activated HSCs potentiated macrophage infiltration and activation, and angiogenesis. Pharmacological inhibition of canonical Wnt signaling pathway via suppression of stromal CXCL12 suggests a potential therapeutic approach targeting activated HSCs in liver fibrosis.

### Intestinal Farnesoid X Receptor activation by pharmacological inhibition of the organic solute transporter $\alpha$ - $\beta$

Sandra M.W. van de Wiel, D. Rudi de Waart, Ronald P.J. Oude Elferink and Stan F.J. van de Graaf. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology in press*

Dit artikel beschrijft de identificatie van de eerste remmer

van OST $\alpha$ -OST $\beta$ , een galzout transporter in de enterocyten van de dunne darm. Onderzoek met OST $\alpha$  knockout muizen suggereerde dat remming van deze transporter meerdere gunstige effecten kan hebben, waarschijnlijk door activatie van de galzoutreceptor FXR. In dit artikel hebben we een high-throughput screen uitgevoerd om een remmer te vinden voor de OST $\alpha$ -OST $\beta$  transporter. Uit een pool van 1280 stoffen identificeerden we Clofazimine als de eerste specifieke remmer van OST $\alpha$ -OST $\beta$ . Orale toediening van clofazimine in muizen leidde tot een transiente darm-specifieke activatie van FXR.

### **Farnesoid X receptor: A "homeostat" for hepatic nutrient metabolism.**

*Massafra V, van Mil SWC.*

*Biochim Biophys Acta. 2018 Jan;1864(1):45-59. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.10.003. Epub 2017 Oct 3. Review.*

*PMID: 28986309*

The Farnesoid X receptor (FXR) is a nuclear receptor activated by bile acids (BAs). In the post-absorptive state, BAs bind FXR in the hepatocytes, which in turn provides feedback signals on BA synthesis and transport and regulates lipid, glucose and amino acid metabolism. Therefore, FXR acts as a homeostat of all three classes of nutrients, fats, sugars and proteins. Here, we re-analyze the function of FXR in the perspective of nutritional metabolism, and discuss the role of FXR in liver energy homeostasis in postprandial, post-absorptive and fasting/starvation states. These functions indicate that FXR is an attractive therapeutic target for liver diseases.

### **Farnesoid X Receptor Activation Promotes Hepatic Amino Acid Catabolism and Ammonium Clearance in Mice.**

*Massafra V, Milona A, Vos HR, Ramos RJJ, Gerrits J, Willemsen ECL, Ramos Pittol JM, Ijssennagger N, Houweling M, Prinsen HCMT, Verhoeven-Duif NM, Burgering BMT, van Mil SWC.*

*Gastroenterology. 2017 May;152(6):1462-1476.e10. doi:*

*10.1053/j.gastro.2017.01.014. Epub 2017 Jan 25.*

*PMID: 28130067*

The farnesoid X receptor [FXR]) has been shown to regulate bile acid synthesis, transport, and catabolism. FXR also regulates postprandial lipid and glucose metabolism. We performed quantitative proteomic analyses of liver tissues from wild type and FXR $^{-/-}$  mice to investigate whether FXR regulates also the fate of the third subclass of nutrients; amino acids.

We show that in mouse livers, FXR regulates amino acid catabolism and detoxification of ammonium via ureagenesis and glutamine synthesis. Failure of the urea cycle and hyperam-

monemia are common in patients with acute and chronic liver diseases; compounds that activate FXR might therefore promote ammonium clearance in these patients.

### **HBV-derived synthetic long peptide can boost CD4+ and CD8+ T cell responses in chronic HBV patients ex vivo.**

*Dou Y, van Montfoort N, van den Bosch A, de Man RA, Zom GG, Krebber WJ, Melief CJM, Buschow SI, Woltman AM.*

*Journal: The Journal of Infectious Diseases. 2017 Dec 6. doi: 10.1093/infdis/jix614.*

Chronic Hepatitis B (CHB) is due to ineffective T cell responses against hepatitis B virus (HBV). Vaccination with Synthetic Long Peptides (SLP) could be a promising new treatment strategy to induce anti-viral CD4+ and CD8+ T cell responses without HLA genotype restriction. We designed a prototype HBV-SLP of the HBV core protein. This SLP was processed and presented by dendritic cells, the professional antigen presenting cells, and boosted autologous CHB patient-derived T cells ex vivo, both in number and function. Often, blockade of the checkpoint inhibitor PD-L1 further improved SLP-responses. These data support therapeutic SLP-based vaccine development for CHB treatment.

### **On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease.**

*Trampert DC, Hubers LM, van de Graaf SFJ, Beuers U.*

*Biochim Biophys Acta. 2017 Aug 4. pii: S0925-4439(17)30273-9. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.07.038. [Epub ahead of print]*

The pathophysiology of immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) and its most common manifestations, IgG4-associated (sclerosing) cholangitis and autoimmune pancreatitis, remains largely unknown. By studying the role of IgG4 in other inflammatory conditions, namely hypersensitivity and allergies, autoimmune and immune-mediated diseases, infections and malignancies, new insights can be obtained increasing our understanding of the role of IgG4 antibodies in IgG4-RD. Translating these findings to IgG4-RD, IgG4 alone can implement pathogenic effects and structural damage, but may also function as a protective antibody dampening the more harmful effects of IgG1 when directed against the same epitopes.

Toll-like receptor 4: a novel target for the treatment of hyperammonemia and hepatic encephalopathy.

*Lees verder op pagina 17.*



# PROFICIAT NEDERLAND!

Het is amper drie jaar geleden dat de werkelijke strijd tegen Hepatitis C kon worden gestart. Gilead Sciences introduceerde in 2014 de DAA Sovaldi® (sofosbuvir) waarmee meer patiënten eindelijk konden genezen.<sup>1</sup> Nu drie jaar later zijn de behandelingen alleen maar beter geworden. Snel, gericht en ondersteund met ervaringen uit de dagelijkse klinische praktijk. De therapietrouw wordt ook bevorderd door eenvoud: één pil per dag met Sovaldi®-based regimens.

Nederlandse behandelaars hebben deze nieuwe mogelijkheden razendsnel opgepakt. Het is anno 2018 zelfs zo dat de Hepatitis C-patiënten 'opraken'. Nederland is één van de negen landen in de wereld waar die situatie zo is.<sup>2</sup> Een prachtig resultaat!

We kunnen en mogen echter niet achterover leunen.

Het is zaak dat ook die laatste patiënten met chronische Hepatitis C zo snel mogelijk worden opgespoord, gediagnosticeerd en in zorg worden genomen.

Als Gilead Sciences zijn wij er trots op dat we ons steentje bijdragen. Met in onze huidige portfolio **Sovaldi®**, **Harvoni®** en **Eplclusa®** en in de nabije toekomst **Vosevi®**. We zijn ook trots op de samenwerking met artsen, overheid en patiëntenorganisaties. Ook dankzij hen zijn we goed op weg om Nederland Hepatitis C-vrij te maken.<sup>3</sup>

Dat is een felicitatie waard!

DAA = Direct Acting Anti-Viral.

**References:** 1. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2014/10/15/kamerbrief-over-voorlopige-vergoeding-hepatitis-c-middel-sovaldi> accessed on December 5th 2017. 2. <http://www.worldhepatitisalliance.org/news/nov-2017/nine-countries-now-track-eliminate-hepatitis-c> accessed on 5th December 2018. 3. <https://www.radboudumc.nl/nieuws/2017/groot-nationaal-project-opsporing-hepatitis-c> Accessed on December 5th 2017.

Together We Cure





Vervolg van pagina 15.

### **Copeptin in acute decompensation of liver cirrhosis: relationship with acute-on-chronic liver failure and short-term survival**

*Annarein J.C. Kerbert, Hein W. Verspaget, Àlex Amorós Navarro, Rajiv Jalan, Elsa Solà, Daniel Bente, François Durand, Pere Ginès, Johan J. van der Reijden, Bart van Hoek, Minneke J. Coenraad, for the CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Critical Care 2017;21:321. doi: 10.1186/s13054-017-1894-8.*

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is characterized by the presence of acute decompensation of cirrhosis (AD), organ failures and high short-term mortality rates. Hemodynamic dysfunction and activation of endogenous vasoconstrictor systems are thought to contribute to the pathogenesis of ACLF. We explored whether copeptin, a surrogate marker of arginine vasopressin, is a potential marker of outcome in patients admitted for AD or ACLF. The results show that serum copeptin levels are significantly more increased in patients with ACLF as compared to those with traditional AD. Moreover, serum copeptin was shown to be an independent predictor of mortality in patients with AD and showed potential to add relevant prognostic information to conventional prognostic scoring systems.

## **Subsidies**

### **Non-alcoholic steatohepatitis; a fast growing epidemic in need for non-invasive diagnostic biomarkers to replace the golden standard liver biopsy.**

*Project leader: Saskia van Mil (UMCU). Co-applicants: Ger Koek (MUMC), Ulrich Beuers (AMC), Hans Blokzijl (UMCG), Joanne Verheij (AMC), Marten Hofker (†,UMCG), Max Nieuwdorp (AMC), Bart Koot (AMC), Fred Vaz (AMC), Karel van Erpecum (UMCU), Mia Pras-Raves (UMCU), Nanda Verhoeven-Duif (UMCU), José Willemse (NLV). MLDS Diagnostics grant, start date 13 december 2017; €150.000.*

NASH represents the more severe end of the spectrum of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and is associated with progressive liver disease, fat accumulation, fibrosis and cirrhosis. NASH is the hepatic event of obesity and metabolic syndrome and is currently the second leading indication for liver transplantation. A cautious estimate is that 3% of the Dutch population currently has NASH. Because NASH progressively leads to cirrhosis, hepatocellular cancer (HCC) and liver failure in approximately 20% of cases, diagnosis of NASH at early stage is crucial. Currently, a definitive diagno-

sis of NASH can only be achieved through liver biopsy, which is invasive and associated with patient discomfort, significant complications and high costs. We aim to develop new non-invasive biomarkers to diagnose and monitor NASH using a multidisciplinary unbiased approach.

### **Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis (LITMUS)**

*Project leader: Quentin Anstee (University of Newcastle) Co-applicants from the Netherlands: Max Nieuwdorp (AMC), Patrick Bossuyt (AMC), Joanne Verheij (AMC), Karel van Erpecum (UMCU) and Saskia van Mil (UMCU). UMCU represents the NASH workgroup of the NASL/NVH. See for a full list of co-applicants: <http://www.litmus-project.eu>. Innovative Medicines Initiative IMI2 Call 9 (2016) Topic 5: IMI2-2016-09-05, €34.000.000.*

LITMUS will unite clinicians and academic experts from centres across Europe with scientists from the leading pharmaceutical companies, all working together to develop and validate new highly-accurate blood/fecal tests and imaging techniques that can diagnose the severity of liver disease, predict how each patient's disease will progress and monitor those changes. The lack of easy and accurate diagnostic tests means that many patients go undiagnosed until late in the disease process. It has also held-back efforts to develop new medical treatments for NAFLD. Availability of better diagnostic tests will help us to target care at an early stage of disease to the people who are going to be most severely affected. It will also help us to develop more effective medical treatments for NAFLD.

### **EASL Sheila Sherlock Post Graduate Fellowship Grant**

*Dr. Annarein J.C. Kerbert, Leiden University Medical Center The EASL Sheila Sherlock Post Graduate Fellowship grant has been awarded to support a 2-year postdoc position in the Liver Failure Group of Prof. R. Jalan at the Royal Free Hospital in London, UK.*

Hyperammonemia, secondary to liver dysfunction, is thought to be central in the pathogenesis of hepatic encephalopathy (HE). Currently available therapies are based on lowering gut-derived ammonia. However, highly targeted therapies that decrease mortality in HE patients are still an unmet clinical need. There is evidence of a synergistic relationship between hyperammonemia and systemic inflammation in the development of neuroinflammation and HE, but its pathomechanistic relationship is poorly understood. Therefore, understanding of the relationship between hyperammo-

*Lees verder op pagina 19.*



Vervolg van pagina 17.

nemia and inflammation, could provide novel therapeutic targets for HE. Increasing evidence points towards a key role for the activation of the endotoxin receptor, toll-like receptor 4 (TLR4), as a significant step in the development of neuroin-

flammation and HE. Moreover, data suggest an association between TLR4 activation and hyperammonemia. Aim of the proposed research is to explore whether TLR4 might be a novel therapeutic target for HE.

# proefschriften

## SAMENVATTING PROEFSCHRIFT E. J. SMOLDERS

*'A pharmacist's contribution to eradicate hepatitis C'*

**Promotiedatum:** 1 december 2017

Universiteit van Nijmegen

**Promotores:**

Prof. dr. D.M. Burger

Prof. dr. J.P.H. Drenth

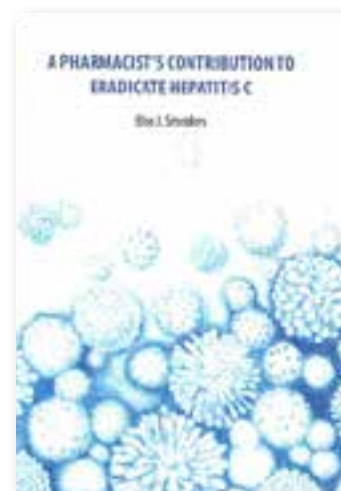
**Copromotores:** Dr. C.T.M.M. de Kanter

Onderzoeker en ziekenhuisapotheker in opleiding Elise Smolders onderzocht de toepassing van direct-acting antivirals (DAAs) in de behandeling van een chronische hepatitis C virusinfectie (HCV). Allereerst keek zij naar geneesmiddelinteracties met DAAs. Ze onderzocht onder andere de DAA daclatasvir en de wisselwerking met metformine (een medicijn tegen diabetes), en de hiv-medicijnen atazanavir, ritonavir en cobicistat. Ze laat zien dat metformine kan worden gecombineerd met daclatasvir, zolang de bijwerkingen worden gecontroleerd. En dat 30 mg daclatasvir de juiste dosering is in combinatie met atazanavir/ritonavir en atazanavir/cobicistat.

In het tweede deel van het proefschrift kijkt Smolders naar het gebruik van ribavirine in combinatie met een DAA-behandeling. Ribavirine is geen DAA, maar een oud geneesmiddel tegen hepatitis C dat nog steeds wordt toegevoegd aan de behandeling met DAAs. Dit gebeurt voornamelijk om de kans op genezing te vergroten bij patiëntengroepen die moeilijk te behandelen zijn: patiënten met levercirrose, bij wie

een eerdere behandeling heeft gefaald, of die geïnfecteerd zijn met een virus met genotype 1a of 3 (genotype is DNA volgorde). Ook kan door het toevoegen van ribavirine de behandeling worden gehalveerd van 24 naar 12 weken. Smolders beschrijft een Nederlands cohort van 183 HCV-patiënten die zijn behandeld met DAAs and ribavirine. Uit dit onderzoek bleek dat meer ribavirine in het bloed inderdaad gerelateerd was aan een betere genezing.

Het derde deel van het proefschrift gaat over het gebruik van de DAAs en ribavirine in bijzondere situaties, zoals bij patiënten met levercirrose en verminderde nierfunctie. Beide aandoeningen komen veel voor bij patiënten met een HCV-infectie. De lever en de nieren zijn belangrijk voor het omzetten en opruimen van geneesmiddelen uit het lichaam. Smolders concludeert dat patiënten met een beginnende levercirrose goed te behandelen zijn met verschillende DAA-regimes. Voor patiënten met een verminderde nierfunctie waren tot voor kort weinig



geschikte opties, maar recent zijn ook voor deze patiënten een aantal nieuwe regimes beschikbaar gekomen. Tot slot beschrijft Smolders vijf speciale patiënten. Twee patiënten ondervonden ingewikkelde geneesmiddelinteracties, twee patiënten hadden een levertransplantatie ondergaan en één patiënt had een operatie voor ernstig overgewicht ondergaan. Smolders: "Bij al deze patiënten waren apothekers betrokken om de behandeling te optimaliseren. Deze individuele patiënten vormen daarmee een goede illustratie van 'a pharmacist's contribution to eradicate hepatitis C'.

### 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.

Voor de reductie van recidiverende episodes  
van manifeste hepatische encefalopathie

**VOLLEDIG  
VERGOED\***

*\*exclusief eigen risico en op basis  
van lijst 2 voorwaarden*



**Thuis zijn  
betekent nog  
niet veilig zijn**



**Xifaxan<sup>®</sup>550**  
Rifaximine- $\alpha$

Langdurige secundaire  
profylaxe bij HE <sup>1,2</sup>