



LEVER

2



40-JARIG NVH JUBILEUM 2017: een terugblik en blik op de toekomst met professor Harry Janssen

Lever de Eerste Keer **3** Lever Nieuws **4** Lever In de Schijnwerpers **5** Hoe gaat het
eigenlijk met **7** Lever Ingezonden **11** Casus Ziekenhuis VU Medisch Centrum **13**
Lever Op Locatie **16** Lever Van Eigen Bodem **17** Lever Proefschrift **22**

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

■ 20 - 23 JUNI 2017

20 juni Echocursus
21-23 juni Cursus Klinische Hepatologie
Inlichtingen: Secretariaat NVH
Postbus 657 - 2003 RR Haarlem
Tel.: 023 - 551 3016
E-mail: secretariaat@nvh.nl
Inschrijven via: <http://www.hepatologie.org/>

■ 30 JUNI 2017

Symposium 'miRNA in liver disease'
Locatie: AMC Amsterdam
Email: leverresearch@amc.uva.nl

■ 8 SEPTEMBER 2017

2^e HPB Dag in Leiden
Inschrijven via: www.mdlcentrumleiden.nl/hpbtoday
Inlichtingen: 071-52 65217

■ 29 SEPTEMBER 2017

Jubileumsymposium: 40 jaar NVH
Locatie: Koninklijk Instituut voor de Tropen
Inlichtingen: Secretariaat NVH,
Postbus 657 - 2003 RR Haarlem
Tel.: 023 - 551 3016
E-mail: secretariaat@nvh.nl

■ 4 OKTOBER 2017

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-
Leverziekten
Locatie: Conference Center NH Konings-
hof te Veldhoven

Inlichtingen: Secretariaat NVMDL,
Postbus 657 - 2003 RR Haarlem
Tel.: 023 - 551 3016
Fax: 023 - 551 3087
E-mail: congres@mdl.nl

■ 5 - 6 OKTOBER 2017

Digestive Disease Days
Nederlandse Verenigingen voor Gastro-
enterologie en Hepatologie
Locatie: Conference Center NH Konings-
hof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE,
Postbus 657 - 2003 RR Haarlem
Tel.: 023 - 551 3016
Fax: 023 - 551 3087
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. M.J. van Gijtenbeek
Mw. dr. J. Verheij

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:

aanmeldingen bij de secretaris:
Dr. K.F.J. van de Graaf
Postbus 657
2003 RR Haarlem
fax: 023-5513087

Omslagfoto: Professor Harry Janssen. Courtesy University Health Network (UHN), Toronto, Canada.

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.



Geachte leden van de NVH,

Welkom bij de nieuwe editie van de LEVER. Bloemen en bomen bloeien weer, de zon toont zich vaker en vaker, de maand mei is weer begonnen. Na de deprimerende politieke ontwikkelingen van het afgelopen jaar lijkt een voorzichtig optimisme tenminste in continentaal Europa weer op zijn plek.

Nederland was afgelopen maand gastheer van de EASL die *het International Liver Congress (ILC)* in Amsterdam georganiseerd heeft – volgens mij een zeer succesvolle meeting met groeiende inzichten in pathofysiologische mechanismen en een aantal echte therapeutische vernieuwingen die invloed zullen hebben op het dagelijks beleid van patiënten met leverziekten. Vooral vernieuwingen bij de behandeling van complicaties van cirrose, van non-alcoholische steatohepatitis (NASH) en primaire biliare cholangitis (PBC) werden vermeld. Nieuwe succesvolle studies met ‘direct acting antivirals’ (DAA) voor de behandeling van chronische hepatitis C werden eveneens gepresenteerd, maar worden inmiddels al niet meer als sensatie waargenomen, ook zijn de data indrukwekkend. De goede organisatie, de hoge kwaliteit van de meerderheid van presentaties en de snelle ontwikkelingen in de hepatologie maken een bezoek aan het ILC van de EASL inmiddels bijna onmisbaar voor hepatofielen.

De verder groeiende interesse voor de klinische hepatologie in Nederland werd niet alleen door de aanwezigheid van veel NVH-leden bij het ILC van de EASL zichtbaar, maar vooral

ook door het grootste aantal bezoekers ooit van het halfjaarlijkse Cursorisch Onderwijs van de NVMDL (thema: *Hepato-logie*) en de hoge opkomst bij het klinisch symposium Hepatologie een dag later tijdens de Digestive Diseases Days (DDD) in Veldhoven. Deze symposia werden zeer positief beoordeeld. Het succes van deze meetings hangt natuurlijk enorm af van de kwaliteit van de presentaties en het engagement van de sprekers, waarvoor veel dank.

De NVH wordt dit jaar 40. Wij willen deze 40 jaar NVH op vrijdag 29 september 2017 vieren in het Koninklijk Instituut voor de Tropen te Amsterdam. Tijdens het ochtendprogramma zal de zorg voor de patiënt met een (zeldzame) leverziekte centraal staan. Dit deel zal een interactief karakter hebben en zal samen met de NLV en MLDS worden georganiseerd. Aan het eind van de ochtend zal er een korte terugblik op 40 jaar NVH gegeven worden. Het middagprogramma zal dan in het teken staan van de rol van Nederland bij de kennisontwikkeling van leverziekten. Wij denken dat het een leuke, interessante en feestelijke dag zal worden. Natuurlijk zal er voldoende gelegenheid zijn om op informele wijze oude en nieuwe hepatofiele vrienden te ontmoeten. Wij hopen u op deze dag te mogen verwelkomen.

Namens het bestuur wens ik u een fraaie zomer!

Ulrich Beuers

DE EERSTE KEER

Recent dacht ik terug aan de eerste patiënt met galgangatresie die ik zag. Tijdens mijn middelbare schooltijd was ik zeelinstructrice. Zo kreeg ik tijdens een zonnige zomerweek een witharig jongetje van zeven jaar onder mijn hoede, dat elke ochtend door zijn bezorgde moeder werd witgesmeerd met sunblock. Alhoewel het jongetje aanvankelijk zelf ook wat angstig was, zeilde hij al snel mooie achtjes in zijn optimist, stralend van plezier. Enkele jaren later zag ik dit jongetje terug op OK19 in het UMCG, waar ik als student assisteerde bij de levertransplantaties. Ik herkende geschrokken mijn cursist en begreep de enorme ladingen sunblock: hij zou zijn tweede levertransplantaat gaan krijgen,

in het kader van galgangatresie. De operatie verliep gelukkig voorspoedig.

De afgelopen maanden werkte ik tijdelijk in het Erasmus MC om klinische ervaring op te doen met levertransplantatie. Een leuke, interessante stage met exposure aan een scala aan leverziekten. Onderdeel van deze LTX-stage vormde een introductie in het verrichten van abdominale echo's. Het was op één van de echoprogramma's dat ik terugdacht aan dit jongetje. Op het echoprogramma stond een patiënte van begin 20 gepland met een status na Kasai-procedure i.v.m. galgangatresie. Ze had geen klachten, bij echo en fibroscan bleek er enkele sprake van fibrose. Zij behoorde dus tot de zeer

kleine groep patiënten met galgangatresie die na 20 jaar nog steeds geen levertransplantatie nodig heeft gehad. Voorzichtig polste ik haar moeder of ze blij waren met het gunstige beloop tot nu toe, maar ik kreeg niet de indruk dat ze zich bewust waren van wat hen al bespaard was gebleven. Misschien maar goed ook.

Wat mijn cursist betreft, ik weet niet hoe het hem is vergaan, hopelijk goed, en hopelijk heeft hij mooie herinneringen aan die zonnige zeilweek.

Frederike van Vilsteren,
aios MDL, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Terugblik DEGH meeting

Tijdens de Digestive Disease Days in Veldhoven vond ook de “Dutch Experimental Gastroenterology and Hepatology Meeting” (DEGH) plaats. Doel van deze meeting is het stimuleren van interactie tussen darm- en leveronderzoekers, stimuleren van overleg tussen klinici en basalist en jonge onderzoekers de mogelijkheid bieden hun resultaten te presenteren. We gaan de opzet van de hepatologische symposia en congressen binnenkort aanpassen om meer focus aan te brengen, waarbij de interactie klinisch-basaal onderzoek door ons van groot belang wordt geacht. Het 40-jarig NVH jubileum is hiertoe een mooie prikkel. Ook dit keer waren er zes leuke sessies, inclusief een gezamenlijk microbiota symposium in het Auditorium. Dit jaar waren er geen posters maar een aantal ultrakorte presentaties (“pitches”), zodat zoveel mogelijk jonge onderzoekers hun werk konden presenteren. Wan Lu Cao (Erasmus MC; groep van Dr. Q. Pan) won de prijs voor het beste hepatologische abstract over de rol van LGR5 stamcellen in levercarcinogenese. Sinds enkele jaren is er een “Battle” onderdeel, waarbij zes jonge onderzoekers



Prijswinnaars K. Dirksen en V. van Unen.

elk in vijf minuten een overzicht geven van hun gepubliceerde artikel. Een jury kiest op basis van deze snelle presentaties de winnaars van de “Young Hepatologist Award” (een NVH prijs) en de “Basale Junior Onderzoekers Prijs” van de SEG. Bij de SEG won V. van Unen met zijn artikel “Mass Cytometry of the Human Mucosal Immune System Identifies Tissue- and Disease-Associated Immune Subsets” in Immunity. De drie genomineerden vanuit de NVH waren:

- Vincent van der Mark met zijn publicatie “Phospholipid flippases attenuate LPS-induced TLR4 signaling by mediating endocytic retrieval of Toll-like receptor

4.” Cell Mol Life Sci. 2017

- Wendy van der Woerd met haar publicatie “Rescue of defective ATP8B1 trafficking by CFTR correctors as a therapeutic strategy for familial intrahepatic cholestasis.” Journal of Hepatology 2016
- Hille Fieten met haar publicatie “The Menkes and Wilson disease genes counteract in copper toxicosis in Labrador retrievers: a new canine model for copper-metabolism disorders.” Disease models and mechanisms 2016. Zij kon niet aanwezig zijn en haar collega Karen Dirksen, co-auteur op het verhaal, verzorgde de presentatie.

Karen deed dat zo overtuigend dat ze de oorkonde en € 500,- als winnaar mee naar Utrecht kon nemen. Om te zorgen dat alle promovendi en jonge postdocs met een hepatologische publicatie mee kunnen dingen naar deze prijs, is het essentieel dat ze NVH lid worden/zijn en hun geaccepteerde papers insturen. Het NVH bestuur selecteert de 3 genomineerden namelijk uit de inzendingen van “Lever van eigen bodem.” We hopen ook komende edities weer veel abstracts en aanmeldingen te ontvangen om een drietal genomineerden uit te kunnen selecteren en de crème de la crème van jong-hepatologisch Nederland voor u als publiek een podium te bieden bij de Battles.

Stan van de Graaf



Save the date: February 28 - March 2, 2018

Nonalcoholic steatohepatitis:
Clinical problems, basic ideas, great solutions

Scientific mission

- * Foster knowledge exchange between junior and senior scientists and clinicians working on NASH
- * Create awareness of the opportunities and challenges in translational NASH research: from clinic to bench & back

Thematic highlights

- * From NAFLD to NASH: *clinical and fundamental insights in disease progression and mechanism, diagnosis & treatment*
- * Systemic complications of NASH
- * From a NASH patient's point of view

2nd European Fatty Liver Conference in Maastricht (NL)

Organizing committee
Ronit Shiri-Sverdlow
Ger Koek
Sven Francque
Frank Tacke
Leo Köhler
Yvonne Oligschläger

Interested?
For updates on registration, please send an e-mail to fdefauwes@maastrichtuniversity.nl

Professor Harry Janssen



PHOTO CREDIT TO 'UNIVERSITY HEALTH NETWORK'

In het kader van het 40-jarig NVH jubileum in 2017; een terugblik en blik op de toekomst met onze oud-voorzitter Professor Harry Janssen, sinds 2013 Director Toronto Centre of Liver Disease, Toronto General Hospital, University Health Network

In 2013 bent u al geïnterviewd voor de “Lever” net na uw vertrek naar Canada. Wij zijn enorm nieuwsgierig naar hoe het momenteel met u gaat? “Met mij gaat het heel goed. Vanuit het Erasmus MC Rotterdam ben ik in 2013 inderdaad vertrokken naar Toronto. Ik heb het er heel goed naar mijn zin. Het is een erg drukke stad en het klimaat valt erg mee. Toen ik in Toronto aankwam, waren er drie verschillende lever centra ter plaatse. Door de twee lever units van het Toronto Western Hospital en het Toronto General Hospital samen te voegen, heb ik hier één grote ‘Liver Unit’ opgericht, wat niet gebruikelijk is in andere Noord-Amerikaanse metropolen. Momenteel is dit het grootste Lever Centrum van Noord-Amerika. Ondanks dat dit proces van samenvoegen veel diplomatie en tijd heeft gekost, ben ik

erg blij met het resultaat. De levertransplantatie unit komt daar binnenkort ook nog bij. Het volume van de huidige ‘Liver Unit’ is enorm: 17 stafleden en per jaar zo’n 25.000 polibezoeken en 230 levertransplantaties in 2016, waarmee we vorig jaar ook officieel het grootste transplantatiecentrum van Noord-Amerika waren. Dit zijn forse getallen waarmee veel research kan worden gedaan, zeker als je geïnteresseerd bent in klinisch en translationeel onderzoek. Verder zitten er in ons team internationaal erkende experts, wat het erg interessant maakt. Ik werk ook nog steeds samen met de mensen in Rotterdam, en omdat mijn kinderen daar wonen, kom ik er graag terug.”

Lees verder op pagina 6.

Wat is de meerwaarde van de huidige 'Liver Unit'?

“Onder leiding van mijn voorganger Jenny Heathcote deed het Toronto Western Hospital voornamelijk klinisch onderzoek dat gericht was op de beginfase van de leverziekten, met name virale hepatitis en primaire biliaire cholangitis, terwijl de focus van het Toronto General Hospital meer lag op het eindstadium, dat wil zeggen, portale hypertensie, leverkanker en levertransplantaties. Deze groepen waren zeker goed ontwikkeld, maar wel in zekere zin in competitie met elkaar. Ik ben er erg trots op dat deze twee units nu onder één dak vallen en gezamenlijk optrekken. Het fundament is nu gelegd en dit was een opdracht waarvan niet iedereen had gedacht dat dit binnen drie jaar zou lukken.”

En hoe verhoudt deze fusie zich tot andere grote centra?

“De Verenigde Staten heeft grote transplantatie centra zoals in Los Angeles, San Francisco en Pittsburgh, maar die

”Blijf vooral goed samenwerken met andere wetenschappelijke verenigingen, maar zorg voor het behoud van een eigen identiteit en zo nodig een eigen koers”

centra zijn dan veel minder gericht op algemene hepatologie zoals wij dat ook doen. Toronto is een grote stad met 5-6 miljoen inwoners en er is slechts een levercentrum en dat zijn wij. In andere grote steden in de VS zijn er vaak 2-3 levergoepen die met elkaar concurreren. Waar ik de afgelopen jaren voornamelijk aan gewerkt heb, is het aantrekken van goede mensen. Vergeleken met Nederland bijvoorbeeld, zijn er in Canada veel meer mogelijkheden en er is geen

sprake van een taalbarrière met Engels als voertaal.”

Wat komt er allemaal kijken bij het oprichten van een Lever Unit?

“De crux van het bouwen van een goede unit is het aantrekken van goede mensen. Momenteel ben ik bezig met het rekruteren van Chairs die internationaal erkend expert zijn op het gebied van auto-immuun leverziekten en hepatocelulair carcinoom. Deze mensen moet je natuurlijk iets te bieden hebben. Naast het rekruteren van diverse experts, doen wij heel veel klinisch research. We hebben hele grote klinische trials, met meer dan 100 studies die alsmat blijven groeien. Omdat het basale onderzoek momenteel nog erg gefragmenteerd is, kunnen we ons op dit vlak zeker nog verder ontwikkelen, met name op de aandachtsgebieden van virale hepatitis, auto-immuun leverziekten, leverkanker en levertransplantaties, waar we al wel klinisch sterk zijn.”

Wat is uw doel voor de nabije toekomst?

“Op korte termijn is mijn doel om de transplantatie unit verder te verbinden met de huidige 'Liver Unit' die de andere aandachtsgebieden binnen de hepatologie bestrijkt. Ook wil ik graag nieuwe mensen aantrekken, blijven samenwerken met de kliniek en basaal onderzoek versterken om zoveel mogelijk translationeel onderzoek mogelijk te maken. Ondanks dat het lab heel dicht bij de kliniek zit, zijn er momenteel nog veel kleine, losstaande eilandjes. Mijn tweede doelstelling is derhalve om één Lever-lab te genereren, waarbij meer leveronderzoekers in een kritische omgeving bij en met elkaar samen werken. Dit zal enorm veel voordeel opleveren door meer synergie en kritische massa.”

Wat is daar allemaal voor nodig?

“Genoeg funding. De meeste tijd besteed ik aan het genereren van geld. Ik heb de afgelopen jaren veel geld binnen gehaald. Naast bijvoorbeeld de beurzen van de NIH is het grote voordeel van Canada dat er veel geld beschikbaar is

BIO

Harry Janssen, MD

University Health Network, Toronto General Hospital, Toronto, Canada

Harry Janssen is Professor of Medicine at University of Toronto, holds the Francis Family Chair in Hepatology and is Director of the Toronto Centre for Liver Disease.

Harry Janssen graduated from medical school in Nijmegen, the Netherlands. During his study he spent one year as research fellow in Hepatology at the Mayo Clinic. He obtained his PhD in Rotterdam on the role of immune modulating therapy in chronic hepatitis B. Following his training as Gastroenterologist at the Erasmus University in Rotterdam he returned to the Mayo Clinic for a research fellowship in Hepatology at the Center of Basic Research in Digestive Diseases. In 2001 he became a staff member and in 2006 he was appointed as full professor of Hepatology and Chief of the Section Liver Diseases and Transplantation in Rotterdam. In 2013 he moved to Canada to become the Director of the Toronto Centre for Liver Disease at the Toronto General Hospital.

As principle investigator prof. Janssen coordinated numerous European and global multicentre studies on antiviral treatment for chronic viral hepatitis. Professor has been member of the editorial board of Hepatology, Journal of Hepatology and Best Practice in Gastroenterology. He has published over 400 original peer-reviewed papers and many book chapters. In addition to his longstanding expertise in antiviral therapy of chronic viral hepatitis, professor Janssen is a leading scientist in the field of vascular disorders of the liver.

via industriële partners, maar ook middels filantropie. Net als in de VS heerst er een soort cultuur dat je probeert te investeren in de 'society'. Dit houdt in dat er heel veel mogelijkheden zijn om geld te genereren. Je krijgt van het ziekenhuis en de universiteit nauwelijks financiële steun, maar er zijn wel veel meer mogelijkheden dan in Nederland om geld elders vandaan te halen. Men kan dus heel hoog stijgen, maar ook heel hard vallen, als je het niet goed doet."

Hoe kijkt u als oud-voorzitter en vanuit uw eigen nationale en internationale ervaring naar de plaats van de NVH, ook in het kader van ons 45-jarig jubileum?

"Met zo'n 650 jonge leden doet de NVH het heel goed. Als ik de NVH vergelijk met de Canadian Association for the Study of the Liver (CASL) hier in Canada, dan is de NVH groter en professioneler. Niet alleen omdat de meetings van hoog niveau zijn, maar ook omdat deze organisatie kwalitatieve cursussen aanbiedt aan (jonge) onderzoekers en klinici. De NVH is overigens heel divers qua leden, en dit is echt heel uniek. De kracht van de NVH is de samenwerking tussen de klinici en de basalist, iets dat heel belangrijk, maar niet altijd vanzelfsprekend is. In tegenstelling tot Canada is het grote

voordeel van Nederland dat er veel mogelijkheid is tot nauwe samenwerking. Dit hangt voornamelijk samen met de korte afstand tussen de diverse steden en met het feit dat de individuele centra niet groot genoeg zijn om zelf een groot klinisch onderzoek te doen. Uiteindelijk is het van belang dat er geld gegenereerd wordt om de eigen koers voort te kunnen zetten, in goede samenwerking met de maag-darm broeders, maar als het nodig is ook onafhankelijk."

Wat is in uw ogen de rol van de NVH, ook naar de toekomst toe?

"Ik denk dat de rol van de NVH is om te fungeren als een overkoepelend orgaan van de verschillende lever-geïnteresseerde groepen in Nederland. Er zijn namelijk binnen de leverziekten diverse aandoeningen, waarbinnen klinici en onderzoekers actief zijn (o.a. virale hepatitis, NASH, HCC, auto-immuun leverziekten, etc.), en het is niet altijd even makkelijk om deze aandoeningen en de betrokken wetenschappers te bundelen. Een idee zou kunnen zijn om voor de diverse landelijke werkgroepen zo'n 6-7 wetenschappers aan te wijzen met een combinatie van klinici en basalist, die dan een specifieke werkgroep kunnen leiden. Vervolgens zouden alle teamleiders een aantal keren per jaar gezamenlijk kunnen vergaderen over

duidelijke doelstellingen, zoals het genereren van nieuwe ideeën en funding. De NVH zou het initiatief kunnen nemen om deze verschillende landelijke werkgroepen bij elkaar te brengen en terug te laten rapporteren. Ik denk dat de beste ideeën juist ontstaan door het onderling uitwisselen van kennis, ervaringen en initiatieven."

Is er nog iets dat u de NVH wil meegeven voor de toekomst?

"Als ik nu kijk naar de NVH en ik vergelijk het met 20 jaar geleden, dan heeft de NVH een enorme ontwikkeling doorgemaakt: van een klein clubje naar een multidisciplinaire vereniging die zeer actief is op het gebied van de hepatologie in brede zin. Mijn goede raad voor de NVH is: Blijf vooral goed samenwerken met andere wetenschappelijke verenigingen, zoals de Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie, maar zorg voor het behoud van een eigen identiteit en zo nodig een eigen koers. Ga op zoek naar jonge mensen die actief zijn en kunnen zorgen voor nieuwe ideeën en visies. De NVH dient als een vereniging die een bepaalde infrastructuur legt: congressen organiseert en een multidisciplinair platform biedt voor hepatologisch onderzoek en specifieke bij- en nascholing. De infrastructuur en de potentie is er om het nog mooier te maken!"

HOE GAAT HET EIGENLIJK MET...?

Bettina Hansen

DOOR JOANNE VERHEIJ EN RONIT SHIRI-SVERDLOV

We spreken Bettina tijdens de EASL in Amsterdam. Zij is deze periode over gekomen vanuit Toronto voor het EASL-congres en een vakantie.

Voor degenen die je niet kennen: kun je uitleggen wat je band is met Nederland?

Nederland is mijn tweede thuisland en

leverziekten mijn tweede vak. Ik heb een andere achtergrond dan de collegae in de leverwereld en mijn voortraject is op het gebied van de wiskunde en statis-

tiek; ik ben biostatisticus. Mijn medische kennis heb ik in de afgelopen jaren langzaam kunnen opbouwen. Belangrijk voor mij is altijd teamwork geweest in de samenwerking met artsen om uit studies iets moois te halen. Resultaten moeten niet alleen wiskundig correct zijn, maar ook medisch betekenis krijgen. Die vertaalslag binnen het team maakt mijn werk heel zinvol. Ik ben 21 jaar geleden bij Solko Schalm op het gebied van HCV begonnen. Met de komst van Harry Janssen ben ik mij toen ook gaan bezig houden met HBV en daarnaast heb ik ook met de andere stafleden,

Lees verder op pagina 8.

Vervolg van pagina 7.

Hans Brouwer, Rob de Knecht, Rob de Man en Herold Metselaar altijd samen- gewerkt en in het bijzonder met Henk van Buuren op het gebied van PBC. We hebben er altijd naar gestreefd kwaliteitsproducten neer te zetten met goede en betekenisvolle analyses. Henk van Buuren en ik hebben Global PBC cohort geïnitieerd, een zeer actieve groep die deze week haar 5-jarig jubileum vierde. We hebben met elkaar gesproken over hoe het verder moet nu er nieuwe therapieën op de markt zijn voor PBC. “Wie zijn onze ‘non-responders?’; dat moet goed worden gedefinieerd en bij het vaststellen van dergelijke definities komt statistiek heel goed van pas omdat het ook met kansberekening te maken heeft. Vier jaar geleden ben ik ook door de internationale PSC groep benaderd om mee te denken met hun statistische analyses.

Eigenlijk ben ik in al die jaren langzaam in de leverwereld gegroeid. Ik vind het ontzettend leuk wat ik doe. Ik ken allemaal mensen, inmiddels over de hele wereld. Sinds kort zit ik ook in het HBV forum, een internationaal forum voor ‘surrogate endpoints’ in HBV, ook met het oog op de nieuwe therapieën voor HBV.

Wat heeft Nederland voor jou betekend en wat heb jij voor Nederland betekend?

Nederland betekent heel veel voor mij. Ik houd echt van Nederland en van Oranje. Ik vind de mensen in Nederland de meest leuke mensen op aarde: direct


”Resultaten moeten niet alleen wiskundig correct zijn, maar ook medisch betekenis krijgen. Die vertaalslag binnen het team maakt mijn werk heel zinnig”

.....



en vol humor. Ook privé heb ik een prachtige tijd in Nederland gehad en mijn kinderen wonen en studeren hier. Ik ben Deens van oorsprong en ik ben rond mijn 22e naar Nederland gekomen. Ik ben daarna ook vrij snel in het Erasmus aan de slag gegaan, na eerst een jaar in Leiden te hebben gewerkt ook met levertransplantaties. Ik ben heel blij dat Solko mij destijds de kans heeft gegeven om in die setting te werken. Ik vind de vertaalslag, die ik nu als statisticus kan maken naar iets nuttig echt geweldig en belangrijk. Het is mijn passie! Omdat Nederlanders zo direct zijn, zijn ze ook heel actief internationaal op het gebied

van bv. leverstudies. Als ik er niet was geweest toen, was er vast wel iemand anders geweest. Maar gelukkig hebben Nederland en ik elkaar gevonden en ik heb altijd geprobeerd er uit te halen wat er in zit. Doordat ik in al die jaren ook ziektebeelden beter ben gaan begrijpen, was het ook mogelijk om de analyses te optimaliseren. Het is voor diverse medici in het Erasmus ook van meerwaarde gebleken hierin samen op te trekken, omdat analyses zo veel sterker worden. Statistiek is een heel belangrijk gereedschap wat je zo goed als mogelijk moet gebruiken in het



Bettina Hansen, biostatisticus:
over statistiek, wetenschap en
klinische relevantie.

grote perspectief van een ziektebeeld. Daarin is een statisticus heel belangrijk; je wilt graag dat het door een specialist wordt gezien om er alles uit te halen wat er in zit. De baas van Google heeft ooit gezegd dat de meest sexy baan van de toekomst statisticus is; de kunst is om uit het grote geheel de relevante zaken eruit te halen en dan conclusies te formuleren.

Vorig jaar juli ben ik in Toronto aan de slag gegaan. Gelukkig heb ik de mogelijkheid gekregen nog voor 12 uur per week aan het Erasmus MC verbonden te blijven. Zo kan ik mijn promovendi nog begeleiden en dat vind ik heel mooi.

BIO

Bettina E. Hansen is biostatisticus en 'associate professor' aan het Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto and Toronto Centre for Liver Disease, Toronto General Hospital en heeft daarnaast ook een part-time aanstelling bij de Erasmus MC, Rotterdam.

Bettina Hansen studeerde Wiskunde en Statistiek aan het Universiteit van Kopenhagen (Denemarken) en verhuisde na haar studie naar Nederland. Gedurende de laatste 20 jaar was zij verbonden aan de afdeling Maag-Darm-Leverziekten aan de Erasmus MC, waar zij promoveerde op Statistische Modellen van Behandelingseffecten bij Chronische Hepatitis B en C. In 2016 verhuisde ze naar Canada.

Haar onderzoeksactiviteiten richten zich voornamelijk op analyse van klinische gegevens op het gebied van leverziekten. Zij is betrokken bij het coördineren van vele klinische trials en follow-up studies. In samenwerking met nationale en internationale wetenschappers coördineert ze meerdere grote impact studies op het gebied van antivirale behandeling voor virale hepatitis en autoimmune leverziekten. Samen met Henk van Buuren initieerde zij in 2012 de Global PBC Study Group en recent heeft zij de Canadese Nationale PBC Register opgezet. Haar onderzoeksfocus is een betere identificatie van patiëntengroepen die ziekteprogressie zullen ervaren of effectief kunnen reageren op de behandeling. Zij heeft meer dan 25 promovendi begeleid en heeft meer dan 250 originele peer-reviewed artikelen gepubliceerd.

Wat is je uitdaging in Canada?

Eigenlijk is de uitdaging niet veranderd. Ik bouw datgene wat ik in de afgelopen jaren heb opgebouwd verder uit. De werkzaamheden zijn in principe hetzelfde. Er is veel klinisch onderzoek met diverse trials en daar ben ik goed op mijn plaats. Het mooie van Nederland is wel het PhD-traject, waarbij iemand zich helemaal op één onderwerp kan focussen. Dat is echt een enorme luxe. In Canada is het echt heel moeilijk om zo'n 'dedicated' iemand te krijgen. Het is een uitdaging om een goed team te vormen. Het tweede nadeel is de bureaucratie. In Nederland zijn een aantal zaken echt veel makkelijker. Je moet bijvoorbeeld in Canada voor alles een handtekening hebben, voor alle kleine dingen en ook voor het opzetten van retrospectieve database heb je de handtekening van patiënten nodig. Dit kan enorm vertragen. Uiteindelijk is dit ook ten nadele van de patiënt! Erg leuk aan Toronto vind ik dat het zo multiculti is. Dat is Nederland ook zeker, maar in Toronto nog meer. Verder mis ik wel mijn fiets. Wel heb ik nu de kans in een groot en internationaal centrum te werken met nog grotere

databases. Ook de naamsbekendheid van Jordan Feld en Harry Janssen maken een aantal zaken en netwerken makkelijker. Eigenlijk is vooral de uitgebreidheid veranderd, maar niet de soort werkzaamheden. We doen met heel veel verschillende klinische trials mee. Voor de toekomst bouw ik graag zo verder en ik zou ook graag actief blijven voor de Global PBC groep.

Er is in deze groep een grote bereidheid tot samenwerking. Voor het HBV forum willen we graag kijken of HbS verlies een 'surrogate endpoint' kan zijn voor de nieuwe behandelingen die er aankomen, net als Alkaline Phosphatase bij PBC. Het zou mooi zijn als we bv. een app kunnen maken, zodat patiënten kunnen zien wat hun diagnoseprofiel is en mogelijke kans op klinische events, als ze dat willen. Ik heb in de afgelopen 22 jaar de kans gehad aan iets moois te bouwen. Dat is wat ik leuk vind en ik vind het erg belangrijk om contact te houden met Nederland!

Een laatste boodschap voor de lezers van de Lever?

Blijf samenwerken!

Ursofalk®

Kies bewust



50 mg/ml Suspensie



500 mg Tablet



250 mg Capsule



Focus op perfectie



Hoeveel hepatitis B en C patiënten zijn er al behandeld in Nederland?

Tot op heden ontbraken cijfers van het aantal hepatitis B (HBV) en C (HCV) patiënten die behandeld zijn in Nederland. Jaarlijks sterven circa 500 mensen aan chronische HBV en HCV en deze sterfte neemt niet af.^{1,2} Daarom hebben wij onderzocht of het aantal behandelde patiënten een verklaring zou kunnen

zijn voor deze hoge sterfte. Neemt het aantal behandelingen toe of af? Worden er meer HCV patiënten behandeld sinds de vergoeding van de zeer effectieve Direct Acting Antivirals (DAA's) in november 2014?

Bij de Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP) databank hebben

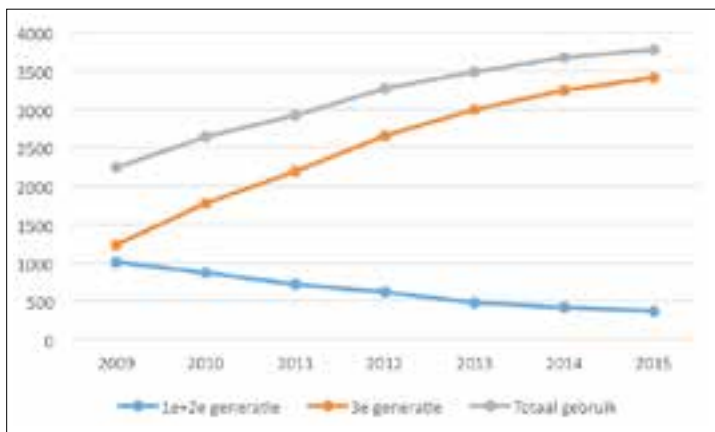
wij een verzoek gedaan voor een overzicht van het aantal unieke gebruikers van antivirale middelen tegen HCV en HBV.³ Deze gegevens waren beschikbaar voor de jaren 2009-2015. In tabel 1 staan de antivirale middelen die wij hebben geïnccludeerd.⁴

Lees verder op pagina 12.

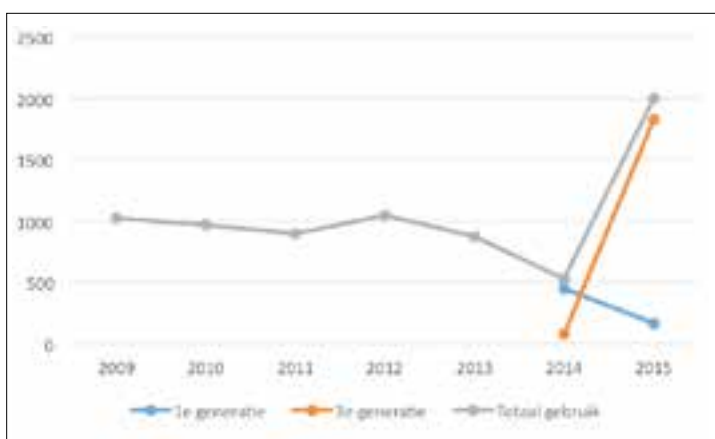
Tabel 1. Antivirale middelen chronische hepatitis B en C

	Middel	Toelichting
Hepatitis B		
1 ^e generatie	Lamivudine	Enkel de dosering van 100 mg is meegeteld (hogere doseringen worden voor de behandeling van hiv infecties gebruikt).
2 ^e generatie	Adefovir Telbivudine	
3 ^e generatie	Entecavir Tenofovir	Het aantal hiv patiënten dat volgens de Stichting HIV Monitoring tenofovir gebruikt is van het totaal afgehaald. ⁵
Hepatitis C		
1 ^e generatie	Peginterferon Ribavirine	Tot 2015 werd peginterferon altijd in combinatie met ribavirine gebruikt, daarom zijn alleen ribavirine gebruikers geteld. Geteld werd tot en met 2015.
2 ^e generatie	Telaprevir Boceprevir	Niet meegeteld in het totale gebruik, omdat ze in combinatie met peginterferon-ribavirine werden gebruikt.
3 ^e generatie	Simeprevir Daclatasvir Sofosbuvir Dasabuvir Ledipasvir/sofosbuvir Ombitasvir/paritaprevir/r	Niet meegeteld in het totale gebruik, omdat ze bijna altijd in combinatie met sofosbuvir worden gebruikt. Geteld werd vanaf november 2014. Niet meegeteld in het totale gebruik, omdat het altijd in combinatie met ombitasvir/paritaprevir/r wordt gebruikt. Geteld werd vanaf november 2015. Geteld werd vanaf oktober 2015.

Noot: Elbasvir/grazoprevir en sofosbuvir/velpatasvir worden per januari respectievelijk april 2017 vergoed en zijn nog niet in de telling opgenomen.



Figuur 1. Gebruikers antivirale middelen chronische hepatitis B



Figuur 2. Gebruikers antivirale middelen chronische hepatitis C.

Noot: tot 2014 bestond het totaal gebruik uit peginterferon+ribavirine

Figuur 1 laat zien dat er jaarlijks steeds meer HBV patiënten worden behandeld. Het gebruik van 1e en 2e generatie medicijnen neemt af en het gebruik van 3e generatie middelen entecavir of tenofovir neemt toe. In 2015 werden 3779 HBV patiënten behandeld, dit is ongeveer 9% van het geschatte aantal van 40.000 chronische HBV dragers in Nederland. Tenminste 25% van alle chronische HBV dragers heeft waarschijnlijk antivirale therapie. Bij deze aanname lijkt een substantieel deel van chronische HBV dragers nog niet in optimale zorg.

In figuur 2 is te zien dat vanaf 2009 tot en met 2012 er jaarlijks ongeveer 1000 HCV patiënten met peginterferon-ribavirine werden behandeld. In de jaren 2013-14 nam dit aantal af. In 2015 worden veel meer patiënten behandeld

(n=2000) wat te verklaren is door het beschikbaar komen van vergoeding voor de nieuwe DAA's. In vergelijking met peginterferon hebben deze middelen een kortere behandelingstijd, minder bijwerkingen en zijn veel effectiever. Even belangrijk als het grotere aantal behandelde patiënten in 2015 is dat de effectiviteit in de viruseradictie steeg van ongeveer 50% tot >90% met de komst van de nieuwe DAA's. In de 6 jaren 2009-2014 zijn totaal 2699 patiënten genezen, in 2015 stijgt dit totale aantal naar 4427. Er zijn naar schatting 21.000 chronische HCV dragers; vanaf 2009 is ongeveer 21% genezen. Nederlandse richtlijnen geven aan dat iedere chronische HCV drager eradicatie therapie moet krijgen. Ook bij HCV krijgt nog een substantieel deel van de patiënten nog niet de zorg die mogelijk is.

Ondanks de waarnemingen dat zowel bij HBV als HCV het aantal behandelde patiënten praktisch elk jaar toeneemt, neemt de sterfte aan HBV en HCV niet af. Dit leidt weer tot de vraag waarom de sterfte aan chronische virale hepatitis niet afneemt? Zijn patiënten die in aanmerking komen voor antivirale therapie moeilijk op te sporen? Willen zij zelf niet behandeld worden? Het Nationaal Beleidsplan Chronische Hepatitis, voortgekomen uit het advies van de Gezondheidsraad en het Nationaal Hepatitis Plan (NHP) heeft onder andere tot doel om ooit gediagnosticeerde patiënten die uit zorg zijn geraakt te her opsporen en risicogroepen te screenen op chronische virale hepatitis.^{6,7} Daarnaast moeten zorgpartners regionale afspraken maken over het stroomlijnen van de zorgketen, zodat de patiënt adequaat verwezen en behandeld wordt. Met de uitrol van deze plannen moet het aantal behandelde patiënten substantieel stijgen, en de sterfte aan HBV of HCV dalen.

Robine Hofman, Solko Schalm,
Jan Hendrik Richardus

Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC en LiverDoc

Referenties

- Hofman R, Nusselder WJ, Veldhuijzen IK, Richardus JH. [Mortality due to chronic viral hepatitis B and C infections in the Netherlands] Sterfte aan chronische hepatitis B en C in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016; 160: D511.
- Hofman R, Schalm SW, Richardus JH. Sterfte aan chronische hepatitis B en C virusinfectie daalt nog niet. *LEVER* 2016; 40: 15-6.
- GIP / Zorginstituut Nederland. 2017.
- HCV-richtsnoer. Richtsnoer behandeling hepatitis C infectie. 2015.
- SHM. data Stichting HIV Monitoring. 2017.
- RIVM. Meer dan opsporen; Nationaal hepatitisplan: een strategie voor actie, 2016.
- VWS. Kamerbrief over het Nationaal Beleidsplan Chronische Hepatitis. 2017. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2017/02/07/kamerbrief-over-het-nationaal-beleidsplan-chronische-hepatitis2017>.

Een snel progressief pijnlijk leverprobleem

Een 64-jarige man presenteert zich op de spoedeisende hulp (SEH) in verband met buikpijn. Zijn medische voorgeschiedenis vermeldt alleen overmatig alcohol gebruik tot soms maximaal 1,5 fles wijn per dag. De thuismedicatie van patiënt bestaat uit Pantozol 40 mg zo nodig. Op de SEH vertelt patiënt dat hij sinds twee weken forse pijn in de rechterbovenbuik heeft met uitstraling naar de rechter schouder en pijn bij inspiratie. Bij lichamelijk onderzoek wordt een pijnlijke patiënt gezien. Hij is hemodynamisch stabiel en ter plaatse van het abdomen is een irregulaire leverrand palpabel. Het bloedonderzoek toont behoudens een normocytair anemie van 7,6 mmol/l geen afwijkingen. Er is sprake van normale leverwaarden, normaal INR, normaal trombocytegetal en de inflammatie parameters zijn laag. Een X-thorax en urinesediment

zijn niet afwijkend. Er wordt een echo abdomen gemaakt waarbij er naast ascites een heterogene massa van 71 x 41 mm in de rechterleverkwab wordt gezien, verdacht voor hepatocellulair carcinoom (HCC). Er wordt een CT thorax-abdomen verricht waarop een heterogeen aankleurende massa in segment IV - VIII van 11 x 4 cm wordt gezien verdacht voor HCC. Tevens wordt er leversteatose gezien en er zijn geen longembolieën.

Patiënt wordt opgenomen voor pijnstilling en aanvullende diagnostiek. Bij aanvullend laboratoriumonderzoek zijn de tumormarkers CA-19.9 en AFP laag. Een gastroscopie laat geen afwijkingen zien, geen tekenen van portale hypertensie. Wegens onduidelijkheid over de aard van de lever laesie wordt er een MRI abdomen verricht (*afbeelding 1*). Op de MRI wordt er in de lever een grote, heterogene en gelobuleerde massa

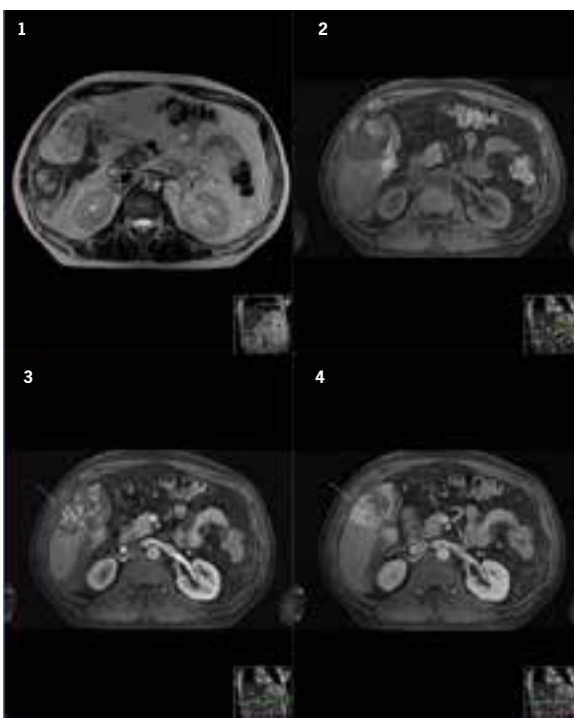


Sjoerd Bakker

in leversegment V gezien waarbij er nog vier andere heterogene laesies in de lever aanwezig zijn. Na contrast is er heterogene aankleuring, zonder uitwas. Er zijn geen tekenen van levercirrose. Differentiaal diagnostisch wordt er gedacht aan multifocaal HCC, cholangiocarcinoom, hepatoblastoom, atypisch hemangioom of angiosarcoom. Derhalve werd er een leverbiopsie (*afbeelding 2*) verricht. Hierbij werd forse atypie gezien van de endotheliale bekleding van de, deels verwijde, sinusoidale ruimten. Een endotheliale marker (ERG-kleuring) toonde positieve kernaankleuring en de hepatocyten ter plaatse variabele atrofie. Het leverbiopt past bij een angiosarcoom.

Het primair angiosarcoom van de lever is een zeldzame levertumor met een prevalentie van 0,1-2% van de primaire levertumoren en komt vooral voor bij mannen op de leeftijd van 60-70 jaar¹. Het angiosarcoom is een hooggradige maligne tumor die uitgaat van het endotheel in de bloed- of lymfevaten in de lever. De oorzaak van deze tumor is onbekend, echter, enkele studies hebben een associatie tussen chemicaliën en het lever angiosarcoom beschreven. Er is

Lees verder op pagina 15.



Afbeelding 1:

Axiale opnamen MRI lever

1. T2 gewogen opname: licht inhomogene hyperintense massa, waarnaast 2 kleinere mass's met vergelijkbare signaalkarakteristieken

2. T1 gewogen opname, blanco: inhomogene overwegend hypointense massa met vermoedelijk bloeding (pijl)

3 en 4. T1 gewogen opname na iv contrast, arterieel en portoveneuze fase: grillige vroege aankleuring wat op de latere serie toeneemt, zonder uitwas.

EPCLUSA

(sofosbuvir/velpatasvir)

ONE

One pill, once a day for just 12 weeks^{1,a}



CURE

Up to 100% cure in HCV^{1,b}
95-100% cure rates across Phase 3 pivotal studies in HCV GT1-6^{1,c}



SIMPLIFIED

The only RBV-free, PI-free STR option for almost every HCV patient^{1,a}

CURE YOUR COMPENSATED HCV PATIENTS IN JUST 12 WEEKS WITH THE **ONLY** PANGENOTYPIC SINGLE-TABLET REGIMEN^{1,a}

VANAF 1 APRIL 2017
VERGOED VOOR ALLE HCV GENOTYPEN

EXPAND
WHAT'S POSSIBLE

SIR EDMUND HILLARY
FIRST PERSON TO CLIMB MOUNT EVEREST

BUILT ON SOFOSBUVIR: A PROVEN CORNERSTONE OF CURE IN HCV¹⁻¹¹

^a EPCLUSA offers an RBV-free, PI-free Single-Tablet Regimen for the majority of HCV patients, excluding those with decompensated cirrhosis. RBV is recommended for the treatment of patients with decompensated cirrhosis, and may be considered for the treatment of HCV GT3 patients with compensated cirrhosis.¹

^b EASL defines cure as SVR12.⁴

^c In the pivotal ASTRAL-1, -2, and -3 studies in compensated HCV-monoinfected patients, overall cure rates of 95-100% were seen in patients treated with 12-week EPCLUSA.¹

REFERENTIES

1. EPCLUSA Summary of Product Characteristics, February 2017. 2. HARVONI Summary of Product Characteristics, February 2017. 3. SOVALDI Summary of Product Characteristics, February 2017. 4. European Association for the Study of the Liver (EASL). *J Hepatol* 2015;63:199-236. 5. Martinello M, Dore GJ. *Clin Infect Dis* 2016;62:927-928. 6. Wang GP *et al.* Abstract PS102 presented at the International Liver Congress 2016, Barcelona, Spain. Available from http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_59.htm. Accessed July 2016. 7. Hezode C *et al.* Abstract LPO5 presented at the Liver Meeting 2015, San Francisco, CA, USA. Available from http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_72.htm. Accessed July 2016. 8. Sulikowski MS *et al.* *Gastroenterology* 2016;150:419-429. 9. WHO guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Available from <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>. Accessed July 2016. 10. Gregg Alton on behalf of Gilead Sciences, Inc. Submission to the United Nations Secretary-

General's High-Level Panel on Access to Medicines. Available from <http://www.unsgaccessmeds.org/inbox/2016/2/29/gilead-sciences-inc>. Accessed July 2016. 11. Gilead Sciences, Inc. Annual report 2015. Available from http://www.gilead.com/ar2015/assets/img/Gilead_2015_Annual_Report.pdf. Accessed July 2016.

EASL = European Association for the Study of the Liver; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; PI = protease inhibitor; RBV = ribavirin; STR = single-tablet regimen; SVR = sustained virologic response.

Date of preparation: March 2017. EPC/NL/17-03/1094

een associatie tussen het lever angiosarcoom en blootstelling aan vinyl chloride (gas dat werd gebruikt voor de vorming van polyvinylchloride (PVC), Thorotrast (vroeger een radiologisch contrastmiddel) en arsenicum². De klachten bij een

angiosarcoom in de lever zijn specifiek en kunnen bestaan uit buikpijn, gewichtsverlies en vermoeidheid. Een specifieke tumor marker ontbreekt. Het angiosarcoom is een hypervasculaire tumor en om een leverbiopt te verkrij-

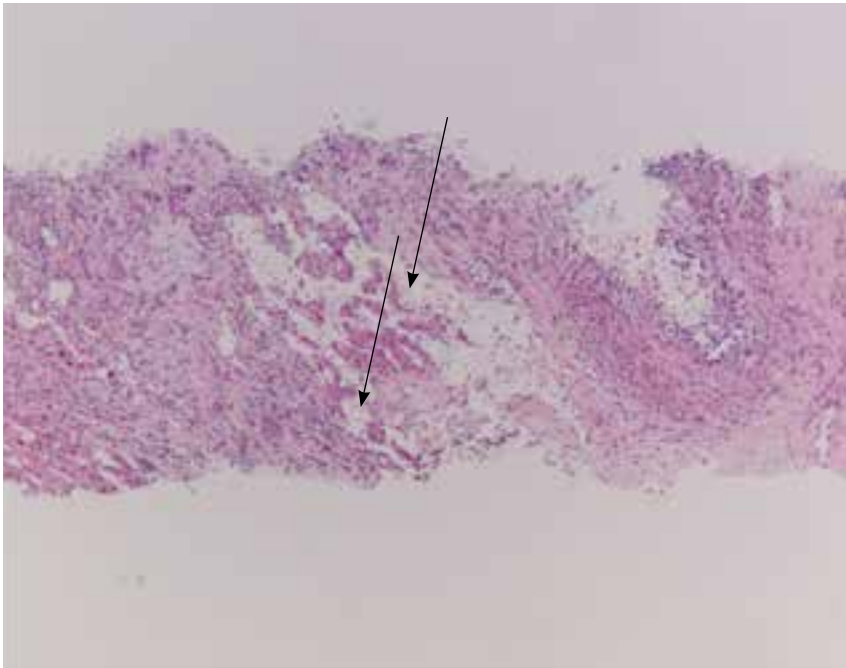
gen is een geplugd percutaan leverbiopt aangewezen. Bij immunohistochemisch onderzoek is ten minste een van de volgende markers; CD31, CD34, Factor VIII RAg of ERG positief. Het angiosarcoom van de lever heeft een slechte prognose met een mediane overleving van 5 maanden³. De enige curatieve behandeling is chirurgische resectie, echter, dit is vaak niet mogelijk vanwege het multifocale karakter van de tumor. Bij levertransplantatie is er een hoge kans op een recidief. Palliatieve chemotherapie is een mogelijke therapie maar wetenschappelijk bewijs betreffende de effectiviteit ontbreekt; gebruikte middelen zijn 5-Fluorouracil, Carboplatine, Doxorubicine en Adriamycine⁴.

Bovengenoemde patiënt werd besproken in het multidisciplinaire overleg en er werd besloten tot palliatieve chemotherapie. Patiënt werd behandeld met twee kuren Paclitaxel, echter, de algemene conditie van patiënt ging snel achter uit en hij overleed twee maanden nadat de diagnose angiosarcoom gesteld was.

Sjoerd Bakker, Joanne Verheij, Dewkoemar Ramsoekh, Elisabeth Bloemena en Janneke van den Bergh, VU medisch centrum en AMC, Amsterdam

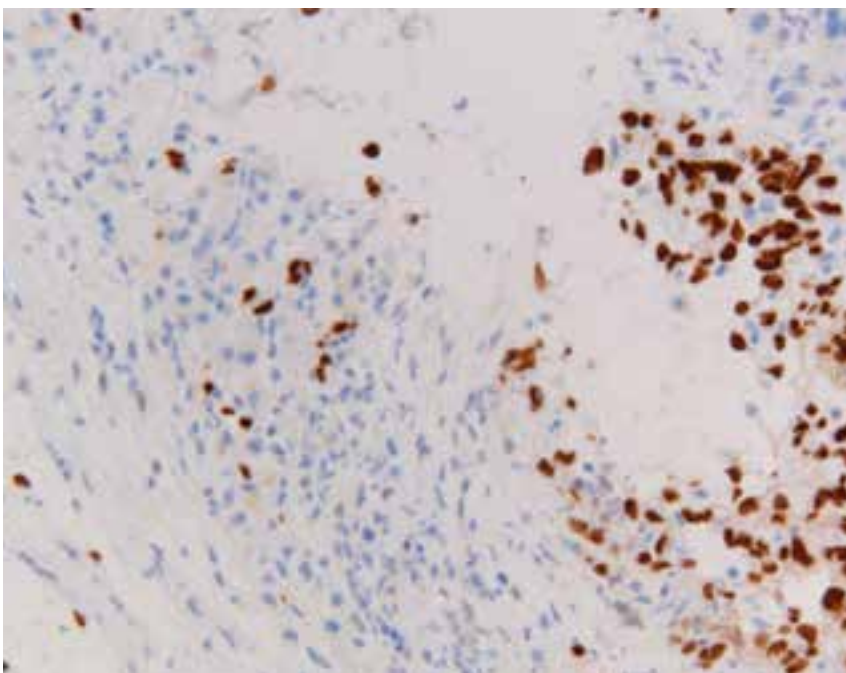
References:

1. Zhu YP, Chen YM, Matro E, et al. Primary hepatic angiosarcoma: a case report of two cases and literature review, *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 21; 21 (19): 6088-6096
2. Chaudhary P, Bhadana U, Singh RAK, et al. Primary hepatic angiosarcoma, *The European Journal of Cancer Surgery*, 2015, 42: 1137-1143
3. Zheng YW, Zhang XW, Zhang JL, et al. Primary hepatic angiosarcomas and potential treatment options. *J. Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29: 906-911
4. Kim HR, Rha SY, Cheon SH, et al. Clinical features and treatment outcomes of advanced stage primary hepatic angiosarcoma. *Ann Oncol*, 2009, 20: 780-787



Afbeelding 2:

A) Overzicht van het biopst met de verwijde sinusoidale ruimten en atrofie van de levercelbalkjes (pijl, HE/kleuring). J. Verheij en E. Bloemena.



B) Positieve kernaankleuring voor de endotheliale marker ERG, waarbij ook de kernpolymorfie goed is te zien van de lesionale cellen.

Erasmus MC onderzoeksgroep

“Regeneratieve Chirurgie en Levertransplantatie” van Luc van der Laan

Levertransplantatie blijft, tot op heden, de enige levensreddende behandeling voor patiënten met eindstadium leverfalen. Echter, door het donor tekort en de lange-termijn complicaties na transplantatie blijft het nodig om de huidige behandelingen te verbeteren en daarnaast te zoeken naar alternatieven hiervoor.

Onze onderzoeksgroep “Regeneratieve Chirurgie en Levertransplantatie” binnen het laboratorium LETIS (Laboratory of Experimental Transplantation and Intestinal Surgery) van de afdeling Heelkunde is hier al ruim 15 jaar mee bezig. Het onderzoek richt zich voornamelijk op processen die ten grondslag

liggen aan weefselschade en regeneratie in de context van leverziekten, -infecties en -transplantatie en de mogelijke therapeutische toepassing van adulte stamcellen hiervoor. Sleutel tot het succes is de goede inbedding binnen het laboratorium Maag-, Darm- en Leverziekten (MDL), o.l.v. Prof. Peppelenbosch, en de goede samenwerking met chirurgen en hepatologen, waaronder Prof. IJzermans, dr. de Jonge en Prof. Metselaar, die nauw betrokken zijn bij dit onderzoek. Daarnaast werken we veel samen met (inter)nationale onderzoeksgroepen, onder andere Prof. Clevers (Hubrecht Instituut), Prof. Cuppen (UMCU), Dr. Spee (UU), Dr. Pampaloni (Goethe University Frankfurt), en

Dr. Huch (University Cambridge). We delen onze bevindingen in gezamenlijke projecten binnen en buiten het Erasmus MC.

Zowel de beschikbaarheid als de kwaliteit van donorlevers is essentieel voor het succes van de transplantatie en de kwaliteit van leven van de patiënt. Om dit te kunnen verbeteren bestuderen we onder andere de mogelijke rol van microRNAs als non-invasieve biomarkers voor lever en galwegschade voor, tijdens en na levertransplantatie. Moleculair bioloog Henk Roest en promovendi Jasmijn Selten en Floris Roos zijn bij dit project betrokken. Samen met chirurg Jeroen de Jonge doen Kairong Wang en



v.l.n.r. Zittend: Ksenia Burka, Henk Roest. Staand: Luc van der Laan, Sjoerd van den Hoek, Monique Verstegen, Ivo Schurink, Ruby Lieshout, Anita Overgaauw (secretariële ondersteuning), Marjolein van Daalen, Jasmijn Selten, Floris Roos en Jorke Willemsse. Inzet: Petra de Ruiter, Terry Jorna en Ilknur Dagidir. Achtergrond: Erasmus MC onderwijscentrum. Niet op foto: Kairong Wang, Kitty de Leur en Nick van Huizen.

Sjoerd van den Hoek onderzoek naar machine preservatie van levers om zo de kwaliteit van transplantaten nauwkeuriger te kunnen bepalen en deze te verbeteren, bijvoorbeeld door toediening van mesenchymale stromale (stam)cellen.

Meer recent richten we ons ook op het kweken en karakteriseren van adulte stamcellen uit de lever, galwegen en primaire levertumoren door gebruik te maken van de 3D kweekmethode voor organoïden. Deze organoïden kunnen worden gebruikt als model voor diverse leverziekten, zoals metabole leverziekten, alcoholische en non-alcoholische steatohepatitis en primair leverkanker.

Senioronderzoeker, Monique Verstegen, speelt hier een belangrijke rol bij. Samen met Ksenia Burka werkt zij onder andere aan organoïden uit de galboom en de differentiatie tot cholangiocyten. Promovenda Ruby Lieshout kweekt organoïden uit primaire levertumoren voor het onderzoek naar nieuwe medicatie voor leverkanker. Dit doet ze onder andere samen met studente Terry Jorna. Promovendus Nick van Huizen gebruikt massa spectrometrie om de eiwitten (het proteome) van organoïden in kaart te brengen. Promovendus Jorke Willemse probeert, samen met masterstudenten Ivo Schurink en Marjolein van Daalen, functionele stukjes leverweefsel te bou-

wen uit gedecellulariseerde levermatrix en patiënt-eigen organoïden. Research analiste, Petra de Ruiters, werkt het langst in mijn groep. Petra's expertise ligt op het gebied van virale hepatitis (HCV) en daarnaast geeft ze handen en voeten aan het kweken van de organoïden samen met stagiair, Ilknur Dagidir.

Met dit goed geoliede team hopen we in de komende jaren veel baanbrekend onderzoek te doen dat bijdraagt aan een betere "regeneratieve" behandeling van leverziekten. Hierbij is een open "leverniche" van vitaal belang, zowel voor onderzoekers als voor stamcellen, om hun werk goed te kunnen doen.

van eioen bodem

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

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

Sven van IJzendoorn

Hepatic fibrosis, a progressive chronic disease and is the growing cause of mortality worldwide

Öztürk Akcora B, Storm G, Prakash J, Bansal R. Tyrosine kinase inhibitor BIBF1120 ameliorates inflammation, angiogenesis and fibrosis in CCl4-induced liver fibrogenesis mouse model. *Sci Rep.* 2017 Mar 14; 7: 44545. doi: 10.1038/srep44545.

In this study, we aimed to investigate the therapeutic effects and mechanism of BIBF1120 in liver fibrogenesis. In-vitro in TGF β -activated fibroblasts, BIBF1120 significantly inhibited expression of major fibrotic parameters, wound-healing and contractility. In-vivo in CCl4-induced acute liver injury model, BIBF1120 significantly attenuated collagen accumulation and HSC activation. Interestingly, BIBF1120 drastically inhibited intrahepatic inflammation and angiogenesis. 3T3-conditioned medium studies demonstrated increased 3T3-mediated macrophage chemotaxis and endothelial cells tube formation and activation, which was significantly decreased by BIBF1120. These results suggest that BIBF1120 can be a potential therapeutic approach for the treatment of liver fibrosis.

NK cell phenotypic and functional shifts coincide with specific clinical phases in the natural history of chronic HBV infection

de Groen RA, Hou J, van Oord GW, Groothuisink ZM, van der Heide M, de Knecht RJ, Boonstra A. *Antiviral Res.* 2017 Apr;140:18-24.

Chronic HBV infection can be divided into 4 distinct clinical phases: immune tolerant, immune active, inactive carrier, and HBeAg-negative hepatitis. Since little is known on immune factors that control or modulate the specific HBV clinical phases, we performed a comprehensive immunological profiling of NK cells in chronic HBV infection. Our findings depict a shift in NK cell characteristics between the immune active, under heavy viral or immune pressure, and inactive carrier phases, that coincides with HBeAg seroconversion. Although these changes in NK cells do not appear to be completely responsible for differences in liver damage characteristic of

Lees verder op pagina 18.

specific clinical phases, they could provide a step toward understanding immune dysregulation in chronic HBV infection.

Transintestinal and Biliary Cholesterol Secretion Both Contribute to Macrophage Reverse Cholesterol Transport in Rats

Jan Freark de Boer, Marleen Schonewille, Arne Dijkers, Martijn Koehorst, Rick Havinga, Folkert Kuipers, Uwe J.F. Tietge, Albert K. Groen. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37:643-646

Intestinal Farnesoid X Receptor Controls Transintestinal Cholesterol Excretion in Mice

Jan Freark de Boer*, Marleen Schonewille*, Marije Boesjes*, Henk Wolters, Vincent W. Bloks, Trijnie Bos, Theo H. van Dijk, Angelika Jurdzinski, Renze Boverhof, Justina C. Wolters, Jan A. Kuivenhoven, Jan M. van Deursen, Ronald P.J. Oude Elferink, Antonio Moschetta, Claus Kremoser, Henkjan J. Verkade, Folkert Kuipers, Albert K. Groen *Equal contribution. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):1126-1138

Door de enterohepatische circulatie van twee ratten te combineren laten onderzoekers van het laboratorium Kindergerneeskunde van het UMCG zien dat ±35% van het cholesterol aanwezig in macrofagen, belangrijk voor het ontstaan van atherosclerose, het lichaam verlaat via de recent ontdekte

transintestinale cholesterol excretie (TICE) route (ATVB). In een meer mechanistische studie (Gastroenterology) bleek dat TICE in muizen geïnduceerd wordt door behandeling met een FXR agonist, leidend tot verandering in galzoutpool samenstelling. Combinatie behandeling met de cholesterolabsorptie remmer ezetimibe leidde tot een nog hogere cholesterol uitscheiding. De studies geven aan dat TICE in vivo zeer sterk gestimuleerd kan worden en mogelijk beschermend werkt tegen atherosclerose.

Effect of obeticholic acid on liver regeneration following portal vein embolization in an experimental model

Olthof PB, Huisman F, Schaap FG, van Lienden KP, Bennink RJ, van Golen RF, Heger M, Verheij J, Jansen PL, Olde Damink SW, van Gulik TM. *Br J Surg*. 2017 Apr;104(5):590-599. doi: 10.1002/bjs.10466.

The bile salt-activated farnesoid X-receptor (FXR) is a key mediator of proliferative bile salt signaling, which is implicated in compensatory liver growth, e.g. after partial liver resection. The effect of the potent FXR agonist obeticholic acid (OCA) on liver growth following portal vein embolization (PVE) was investigated in a rabbit model. OCA accelerated liver regeneration following PVE in terms of increased liver volume, function and proliferation. OCA could enhance the efficacy of PVE, thereby increasing resectability, and could reduce the interval to surgery, a risk factor for tumor progression. In addition, OCA might prevent liver failure after liver surgery.

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE EPLUSIA® ▼

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.
SAMENSTELLING: 400 mg sofosbuvir en 100 mg velpatasvir **FARMACEUTISCHE VORM:** filmomhulde tablet **INDICATIES EN DOSERING:** Behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij volwassenen. De aanbevolen dosering van Eplusia is één tablet oraal eenmaal daags met of zonder voedsel gedurende 12 weken. Toevoeging van ribavirine kan worden overwogen, zie SmPC sectie 4.2. De behandeling met Eplusia moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met HCV-infectie. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hulpstoffen. Gebruik met krachtige P-gp- en krachtige CYP-inductoren, zie SmPC sectie 4.3. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Eplusia mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die sofosbuvir bevatten. **Ernstige bradycardie en hartblok:** Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen wanneer sofosbuvir, gebruikt in combinatie met een ander direct werkend antiviraal middel (DAA), gelijktijdig met amiodaron wordt gebruikt. Omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn, mag amiodaron bij patiënten die Eplusia gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn. Er dient ook geschikte monitoring plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Eplusia. Zie voor meer informatie de SmPC. **Patiënten bij wie een eerdere behandeling met een NSA-bevattende regime heeft gefaald:** kan behandeling met Eplusia + RBV gedurende 24 weken in overweging worden genomen voor patiënten bij wie behandeling met een NSA-bevattende regime heeft gefaald en bij wie naar verwachting sprake is van een hoog risico op klinische ziekteprogressie en die geen alternatieve behandelingsopties hebben. **Nierfunctiestoornis:** Voor patiënten met een lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Eplusia vereist. De veiligheid van Eplusia is niet beoordeeld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) of ESRD die hemodialyse vereist. **Gebruik met matige P-gp-inductoren of matige CYP-inductoren:** Geneesmiddelen die matige P-gp-inductoren of matige CYP-inductoren zijn (bijv. oscarbazepine, modafinil of efavirenz), kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van sofosbuvir of velpatasvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Eplusia. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen met Eplusia wordt niet aanbevolen. **Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen HIV:** Het is gebleken dat Eplusia 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 Eplusia en een farmacokinetische booster is niet vastgesteld. De mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Eplusia met de vaste-dosiscombinatietablet die elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-disoproxilfumarate bevat of tenofovir-disoproxilfumarate toegediend in combinatie met een gebooste HIV-protasee-remmer (bijv. atazanavir of darunavir) moeten worden overwogen, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die Eplusia gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-disoproxilfumarate of met tenofovir-disoproxilfumarate en een gebooste HIV-protasee-remmer krijgen, moeten worden gecontroleerd op tenofovir-gerelateerde bijwerkingen. **Gelijktijdige infectie met HCV/HBV (hepatitis B virus):** Er zijn geen gegevens over het gebruik van Eplusia bij patiënten met een gelijktijdige infectie met HCV/HBV. Kuring van HCV kan leiden tot verhoogde replicatie van HBV bij patiënten met een gelijktijdige infectie met HCV/HBV. Tijdens behandeling met Eplusia en tijdens follow-up na behandeling moeten de HBV-waarden worden gecontroleerd. **Cirrose CPT-klasse C:** De veiligheid en werkzaamheid van Eplusia zijn niet beoordeeld bij patiënten met cirrose CPT-klasse C. **Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan:** De veiligheid en werkzaamheid van Eplusia bij de behandeling van HCV-infectie bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan, zijn niet beoordeeld. **INTERACTIES:** Voor een compleet overzicht en informatie over geneesmiddelinteracties van Eplusia met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, zie SmPC. **VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING:** Het gebruik van Eplusia wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Eplusia mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding gegeven wordt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Eplusia op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van sofosbuvir of velpatasvir op de vruchtbaarheid. **Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor gedetailleerde aanbevelingen met betrekking tot zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding als ribavirine gelijktijdig wordt toegediend met Eplusia. **BĒINVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN VAN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN:** Eplusia heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. **BIJWERKINGEN:** Meest gemelde (incidentie ≥ 10%): hoofdpijn, vermoeidheid en misselijkheid. **Hartritmestoornissen:** Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen wanneer sofosbuvir, gebruikt in combinatie met een ander direct werkend antiviraal middel (DAA), gelijktijdig wordt gebruikt met amiodaron en/of andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** Direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AX69 **AFLEVERINGSSTATUS:** 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/1/16/1116/01 **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 maart 2017. **EPC/NL/17-03/1133.** Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.**



Verkte SPC-tekst: **Ursofalk® 250 mg capsules, Ursofalk® 500 mg filmomhulde tabletten, Ursofalk® 50 mg/ml suspensie. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Ursofalk® 250 mg capsules bevat 250 mg ursodeoxycholzuur (UDCA) per capsule. Ursofalk® 500 mg filmomhulde tabletten bevatten 500 mg UDCA per tablet. Ursofalk® 50 mg/ml suspensie voor oraal gebruik bevat 50 mg UDCA per ml. Vijf ml suspensie voor oraal gebruik bevat 250 mg UDCA. Met een maatbeker kan 1,25, 2,50, 3,75 of 5,00 ml gedoseerd worden. **Therapeutische indicaties:** Het oplossen van maalester bij patiënten: die één of meer röntgenoorschijnende (röntgennegatieve) galstenen, bij voorkeur met een doorsnede van niet meer dan 2 cm, in een goed functionerende galblaas hebben; die een chirurgische ingreep weigeren of waarbij chirurgisch ingrijpen niet is geïndiceerd; bij wie een oververzadiging van cholesterol is aangetoond door een chemisch onderzoek van de gal verkregen door duodenumsondage. Als adjuvante medicatie vóór en na galsteenuitruiging (lithotripsie). Primaire biliaire cirrose (PBC). **Pediatische populatie:** Hepatobilaire aandoeningen ten gevolge van cystische fibrose bij kinderen van 1 maand tot 18 jaar. **Dosering:** Oplossen van galstenen (al dan niet in combinatie met lithotripsie): 8 - 10 mg UDCA per kg lichaamsgewicht per dag. Behandeling van PBC: stadia I - III: 12 - 16 mg UDCA per kg lichaamsgewicht per dag, in te nemen in 3 porties per dag gedurende de eerste 3 maanden. Indien de leverfunctie verbetert kan de dagelijkse dosering in een keer in de avond worden ingenomen. Stadium IV: in combinatie met een verhoogd serumbilirubinegehalte (> 40 µg/L geconjugeerd) dient in eerste instantie slechts de helft van de normale dosering (zie dosering voor stadia I - III) te worden gegeven (6-8 mg UDCA per kg lichaamsgewicht per dag). Aan patiënten met PBC (stadium II) zonder verhoogd serum bilirubinegehalte is het toegestaan direct de normale aanvangsdosering (zie dosering stadia I - III) te geven. **Pediatische populatie:** Kinderen met cystische fibrose van 1 maand tot 18 jaar: 20 mg/kg/dag in 2 tot 3 porties, met een verhoging tot 30 mg/kg/dag wanneer noodzakelijk. Voor meer informatie omtrent dosering van Ursofalk® capsules, tabletten of suspensie raadpleeg de volledige SPC. **Wijze van toediening:** oraal. Indien de patiënt vanwege de grootte van de Ursofalk® capsule moeite heeft met het doorslikken, dan mag de capsule zonodig open gemaakt worden en de inhoud worden toegevoegd aan bijvoorbeeld yoghurt. De Ursofalk® tabletten moeten in zijn geheel met wat vloeistof geslikt worden. Ursofalk® 50 mg/ml suspensie wordt toegediend aan de hand van een bijgeleverde maatbeker bij kinderen met meer dan 10 kg lichaamsgewicht of aan de hand van een commercieel verkrijgbaar spuitje voor eenmalig gebruik bij kinderen tot 10 kg lichaamsgewicht. **Bijwerkingen:** Maagdarfstelselaandoeningen: (vaak, ≥ 1/100, <1/10) klevrige ontlasting of diarree; (zeer zelden <1/10.000) ernstige pijn in de rechter bovenbuik tijdens de behandeling van PBC. Leve- en gal-aandoeningen: (zeer zelden <1/10.000) veralking van galstenen; decompensatie van levercirrose tijdens de behandeling van gevorderde stadia van PBC die gedeeltelijk afnam na het staken van de behandeling. Overgevoelighedsreacties: (zeer zelden <1/10.000) urticaria. **Contra-indicaties:** acute ontstekingen aan de galblaas of de galwegen; occlusie van de galwegen (occlusie van de ductus choledochus of de ductus cysticus); veelvuldige galcolieken; röntgenoorschijnende verkalkte galstenen; verminderde contractiliteit van de galblaas; overgevoeligheid voor galzuren of voor één van de hulpstoffen. **Pediatische populatie:** bij een onsuksesvolle porto enterostomie of wanneer er geen herstel optreedt van een goede galafvoer bij kinderen met biliaire atresie **Waarschuwingen:** Ursofalk® dient onder medisch toezicht te worden gebruikt. Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling dienen elke 4 weken de leverfunctiewaarden AST, ALT en γ-GT te worden gecontroleerd, daarna elke 3 maanden. Naast het onderscheid kunnen maken tussen wel of niet reagerende patiënten die behandeld worden voor PBC, maakt deze controle ook een vroege detectie mogelijk van potentiële verslechtering van de leverfunctie, met name bij patiënten met gevorderde PBC. Bij gebruik voor het oplossen van galstenen: om de therapeutische progressie van het oplossen van galstenen te kunnen beoordelen, en om tijdig eventuele verkalking van de stenen te kunnen vaststellen moet de galblaas, afhankelijk van de afmeting van de stenen, 6 tot 10 maanden na aanvang van de behandeling worden gevisualiseerd (orale cholecystografie) met totaalbelicht en inclusies in staande en liggende houding (ultrasone controle). Indien de galblaas op röntgenfoto's niet kan worden gevisualiseerd, of in geval van verkalkte stenen, verminderde contractiliteit van de galblaas of frequente episodische van galcolie, moet de behandeling met Ursofalk® worden gestaakt. Bij gebruik voor de behandeling van gevorderde PBC: in zeer zeldzame gevallen is decompensatie van levercirrose waargenomen, die gedeeltelijk afnam na het staken van de behandeling. Indien diarree optreedt moet de dosering worden verlaagd, en in geval van aanhoudende diarree moet de behandeling worden gestaakt. Vijf ml Ursofalk® suspensie bevat 0,50 mmol (11,39 mg) natrium. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdeficiet. **Verpakking:** Ursofalk® capsules: omdoos met 100 capsules in 4 blisterverpakkingen (A1/PVC) met elk 25 capsules. Ursofalk® tabletten: doordrukstrip van transparante, kleurloze PVC/PVDC en aluminiumfolie, 100 filmomhulde tabletten in een doos. Ursofalk® suspensie: fles met 250 ml. **Afleverstatus en vergoeding:** U.R. en volledig vergoed. Ursofalk® capsules: RVG 08384. Ursofalk® tabletten: RVG 112405. Ursofalk® suspensie: RVG 101647. **Registratiehouder:** Dr. Falk Pharma Benelux B.V., Claudius Prinsenlaan 136A, NL-4818CP Breda, Nederland. **Voor informatie:** Dr. Falk Pharma Benelux B.V., Breda, 076-5244200, of raadpleeg de volledige SPC. **Versie verkorte SPC-tekst:** 20150112.

Focus op perfectie



04-2016-NL-FEBRUARI 2016

Hepatitis E virus infects neurons and brains

Zhou X, Huang F, Xu L, Lin Z, de Vrij FM, Ayo-Martin AC, van der Kroeg M, Zhao M, Yin Y, Wang W, Cao W, Wang Y, Kushner SA, Peron JM, Alric L, de Man RA, Jacobs BC, van Eijk JJ, Aronica EM, Sprengers D, Metselaar HJ, de Zeeuw CI, Dalton HR, Kamar N, Peppelenbosch MP, Pan Q.

J Infect Dis. 2017 Feb 11. doi: 10.1093/infdis/jix079. PMID: 28199701

Hepatitis E virus (HEV), as a hepatotropic virus, has been recently reported in association with neurological disorders. In this study, we have demonstrated that various human neural cell lines, stem cell-derived human neurons and primary mouse neurons are highly susceptible to HEV infection. More importantly, in mice and monkey peripherally inoculated with HEV particles, viral RNA and protein were detected in brain tissues. Finally, patients with HEV-associated neurological disorders shed virus into cerebrospinal fluid, indicating direct infection of their nervous system. Thus, HEV is neurotropic in vitro and in mice, monkeys and probably human beings.

Transcriptional Regulation of Antiviral Interferon-Stimulated Genes

Wang W, Xu L, Su J, Peppelenbosch MP, Pan Q.

Trends Microbiol. 2017 Jan 27. PMID: 28139375

Interferon-stimulated genes (ISGs) coordinately combat pathogen invasions, in particular viral infections. Transcription of ISGs occurs rapidly upon pathogen invasion, and this is classically provoked via activation of the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) pathway, mainly by interferons (IFNs). However, a plethora of recent studies have reported a variety of non-canonical mechanisms regulating ISG transcription. Because these canonical and non-canonical regulatory mechanisms are essential for defining the nature of host defense and associated detrimental proinflammatory effects, we comprehensively review the state of this rapidly evolving field and the clinical implications of recently acquired knowledge in this respect.

Unphosphorylated ISGF3 drives constitutive expression of interferon-stimulated genes to protect against viral infections

Wenshi Wang, Yuebang Yin, Lei Xu, Junhong Su, Fen Huang, Yijin Wang, Patrick P. C. Boor, Kan Chen, Wenhui Wang, Wanlu Cao, Xinying Zhou, Pengyu Liu, Luc J. W. van der Laan, Jaap Kwekkeboom, Maikel P. Peppelenbosch, Qiuwei Pan

Science Signaling 25 April 2017.

Interferon (IFN)-stimulated genes (ISGs) are induced by IFNs through the formation of a tripartite transcription factor ISGF3, which is composed of IRF9 and phosphorylated forms of STAT1 and STAT2. In this study, we have demonstrated that the constitutive expression of ISGs was mediated by the unphosphorylated ISGF3 (U-ISGF3) complex, consisting of IRF9 together with unphosphorylated STAT1 and STAT2. This U-ISGF3 complex is both necessary and sufficient for constitutive ISG expression and antiviral immunity against HCV and HEV infections under homeostatic conditions.

RIG-I Is A Key Antiviral Interferon-Stimulated Gene Against Hepatitis E Virus Dispensable Of Interferon Production

Xu L, Wang W, Li Y, Zhou X, Yin Y, Wang Y, de Man RA, van der Laan LJ, Huang F, Kamar N, Peppelenbosch MP, Pan Q. *Hepatology.* 2017 Feb 13. doi: 10.1002/hep.29105. PMID: 28195391

Interferons (IFNs) are broad antiviral cytokines that exert their function by inducing the transcription of hundreds of interferon-stimulated genes (ISGs). In this study, we identified RIG-I, MDA5 and IRF1 as the key anti-HEV ISGs. We found that basal expression of RIG-I restricts HEV infection. Pharmacological activation of the RIG-I pathway potently inhibits HEV replication. Activation of RIG-I drives the transcription of a wide range of ISGs, but dispensable of IFN production. RIG-I activated two distinct categories of ISGs, one class of JAK-STAT-dependent and the other of JAK-STAT-independent, which coordinately contribute to the anti-HEV activity.

Biological or pharmacological activation of protein kinase C alpha constrains hepatitis E virus replication

Wang W, Wang Y, Debing Y, Zhou X, Yin Y, Xu L, Herrera Carrillo E, Brandsma JH, Poot RA, Berkhout B, Neyts J, Peppelenbosch MP, Pan Q. *Antiviral Res.* 2017 Apr;140:1-12. PMID: 28077314

We identified protein kinase C alpha (PKCα) as an essential cell host factor restricting HEV replication by screening a library of pharmacological kinase inhibitors. Both specific inhibitor and shRNA-mediated knockdown of PKCα enhanced HEV replication. Conversely, over-expression of the activated form of PKCα or treatment with its pharmacological activator strongly inhibited HEV replication. Interestingly, activation of PKCα efficiently activates its downstream Activator Protein 1 (AP-1) pathway, leading to the induction of antiviral interferon-stimulated genes (ISGs). This process is independent of the JAK-STAT machinery and interferon production. However, PKCα induced HEV inhibition appears independent of the AP1 cascade.

Long-Term Adult Feline Liver Organoid Cultures for Disease Modeling of Hepatic Steatosis.

Kruitwagen HS, Oosterhoff LA, Vernooij IG, Schrall IM, van Wolferen ME, Bannink F, Roesch C, van Uden L, Molenaar MR, Helms JB, Grinwis GC, Versteegen MM, van der Laan LJ, Huch M, Geijsen N, Vries RG, Clevers H, Rothuizen J, Schotanus BA, Penning LC, Spee B. *Stem Cell Reports* 2017, 8:1-9.

Leververvetting is niet alleen een probleem bij liefhebbers van fastfood. Katten die, bijvoorbeeld op de intensieve zorg afdeling, weinig tot niets eten ontwikkelen ook een vette lever. Dit is een zeer kritische situatie. Gekweekte mini-levers (organoiden), voor het eerst beschreven in 2013, kunnen worden gebruikt als ziektemodellen. Dierenarts-onderzoeker Hedwig Kruitwagen beschrijft in *Stem Cell Reports* hoe katten mini-levers langdurig gekweekt worden en hoe deze zich gedragen in kweek condities. Bovendien laat dit artikel zien dat vetop-

Lees verder op pagina 20.

hoping in levercellen nagebootst en beïnvloed kan worden in deze organoïden. Dit onderzoek wordt onder andere betaald vanuit ZonMW/NWO en door de Winn Feline Foundation.

Focus on the liver: host-virus interactions in HBV.

Thomas Vanwolleghem, Andre Boonstra. *Journal of Hepatology* (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.006>

De discussie blijft of het Hepatitis B virus door het aangeboren immuunsysteem in de lever herkend wordt en deze afweerreactie onderdrukt, dan wel of het een stiekem ("stealth") virus is. Dit in tegenstelling tot het hepatitis C virus dat krachtige interferon responsen (ISG) in de hepatocyt oproept, die tevens de gevoeligheid bepalen voor een behandeling met het –nu ter ziele gegane – pegIFN. In dit editorial beschrijven we de contributie van een recente studie van Lebossé et al, waarin voor de eerste maal in een grote groep onbehandelde chronische HBV patiënten de ISG respons in een leverbiopt wordt vergeleken met die van gezonde controle patiënten. Dit nieuwe stukje van de puzzel toont aan dat de aangeboren afweer responsen in de lever onderdrukt zijn in alle chronische HBV patiënten. Interessant is dat het serum HBsAg gehalte geassocieerd is met de mate van ISG-onderdrukking, maar een hele resem intrahepatische virale en gastheer parameters, zoals ALT, HBV DNA, HBV cccDNA... niet. Nog andere puzzelstukjes te vinden, met andere woorden.

Dietary treatment of fatty liver: high dietary protein content has an antisteatotic and antiobesogenic effect in mice. *Biochim Biophys Acta, Molecular Basis of Disease* Sonia C Garcia Caraballo, Tine M Comhair, Cornelis HC De-jong, Wouter H Lamers, S Eleonore Koehler. *In Press, Accepted Manuscript, Available online 28 April 2017, doi: 10.1016/j.bbdis.2017.04.022*

Controle en hyperlipidemische C57BL/6J muizen werden gedurende 3 weken 7 half-synthetische diëten met verschillende eiwit-, koolhydraat- en vetgehalten gevoerd. Een hoger eiwitgehalte verlaagde het lichaamsgewicht, deed leververvetting en vetdepots verdwijnen, en reduceerde de activeringsgraad van NFκB, terwijl een hoger vetgehalte leidde tot een hogere calorie inname. Een hogere eiwit:koolhydraat verhouding verlaagde de plasma FGF21 concentratie en verhoogde de fosfoenolpyruvate carboxykinase (PCK1) concentratie in de lever en de triglyceriden concentratie in het plasma, m.n. in mannen op een hoog-vet dieet. Geslachtsgeschillen in de lever waren opmerkelijk: een hogere eiwit:koolhydraat verhouding verhoogde de expressie van Pck1 en Ppargc1a in mannen en van Fgf21 in vrouwen, terwijl een hogere koolhydraat:vet verhouding de expressie van vet-synthetiserende enzymen in vrouwen stimuleerde. De concentratie PCK1 in de lever en FGF21 in het plasma correleerden zeer sterk met leververvetting en wijzen op een sleutelrol voor PCK1 en gluconeogenese in de regulering daarvan, waarbij FGF21 de mate van cel stress weerspiegelt. Een dieet met ~35 en% eiwit, 55-60 en% koolhydraten, en 5-10 en% vet voorkomt leververvetting en heeft geen bijeffecten.

Pivotal role of glutamine synthetase in ammonia detoxification

Theodorus BM Hakvoort, Youji He, Wim Kulik, Jacqueline LM Vermeulen, Suzanne Duijst, Jan M Ruijter, Jurgen H Runge, Nicolaas EP Deutz, S Eleonore Koehler, Wouter H Lamers. *Hepatology* 2017;65(1):281-293. doi: 10.1002/hep.28852.

Tegen de geldende verwachtingen in veroorzaakt eliminatie van Glutamine Synthetase (GS) in lever en/of spieren slechts een geringe verhoging van de bloed ammoniak concentratie, maar wel een vermindering van de spiermassa en een toename in de vetdepots en leververvetting. Door GS knockout muizen enteraal te belasten met stapsgewijs toenemende hoeveelheden ammoniak en leverperfusie te meten (~95% portaal en ~5% arterieel) bleek dat bij portale ammoniak concentraties <2 mmol/L ~35% geklaard wordt door ureum synthese, ~35% door glutamine synthese, en ~30% de lever passeert. Door GS knockout muizen intraveneus te belasten met ammoniak of controle muizen te behandelen met de GS remmer methioninesulfoximine of GS expressie in de periferie te stimuleren met dexamethason bleek dat de systemische ontgiftiging van ammoniak vrijwel geheel afhankelijk is van GS. Door stabiele isotopen te gebruiken bleek dat de mate van glutamine omzetting in ammoniak en ureum exponentieel toenam (range: 7-500% van controles) met een hogere glutaminesynthese snelheid, terwijl de overall synthese van ureum in alle dieren vergelijkbaar was. De data doen vermoeden dat stimulering van de perifere glutaminesynthese ammoniak eliminatie kan

Verkorte SPC XIFAXAN® 550 mg Filmomhulde Tabletten

Naam van het geneesmiddel Xifaxan® 550 mg filmomhulde tabletten. **Naam en adres van de vergunninghouder:** Norgine BV, Hogehilweg 7, 1101 CA Amsterdam. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg rifaximine. **Farmacotherapeutische groep** Intestinale, anti-infectiemiddelen-antibiotica. **Farmacaceutische vorm** Filmomhulde tablet. **Indicaties** vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor rifaximine, rifamycine-derivaten of voor de hulpstoffen van Xifaxan®, gevallen van darmobstructie. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Clostridium difficile geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief rifaximine. De kans dat een rifaximinebehandeling gepaard gaat met CDAD en pseudomembraneuze colitis (PMC) kan niet worden uitgesloten. Vanwege het gebrek aan gegevens en de kans op ernstige verstoring van de darmflora met onbekende gevolgen, wordt gelijktijdige toediening van rifaximine met andere rifamycines niet aanbevolen. Patiënten dienen te worden ingelicht dat, ondanks de verwaarloosbare absorptie van het geneesmiddel (minder dan 1%), rifaximine net zoals alle rifamycine-derivaten een roodachtige verkleuring van de urine kan veroorzaken. Verminderde leverfunctie: met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis en bij patiënten met MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score > 25. Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig gebruik van rifaximine en een P-glycoproteïne remmer zoals ciclosporine nodig is. Zowel dalingen als stijgingen van de INR – internationale genormaliseerde ratio – (in sommige gevallen met bloedingen) zijn gemeld bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met warfarine ontvingen en rifaximine voorgeschreven kregen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de INR zorgvuldig te worden gecontroleerd in geval van initiatie of stopzetting van de behandeling met rifaximine. Doseringaanpassingen van orale anticoagulantia kunnen nodig zijn om het gewenste niveau van antistolling te handhaven. **Bijwerkingen** Infecties en parasitaire aandoeningen: Soms: Clostridia-infectie, urineweginfectie, candidiasis. Zelden: Pneumonie, cellulitis, bovenste luchtweginfecties, rhinitis. Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Soms: Anemie. Niet bekend: Trombocytopenie. **Immuunsysteemaandoeningen:** Niet bekend: Anafylactische reacties, angio-oedeem, overgevoeligheid. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Soms: Anorexie, hyperkaliëmie. Zelden: Dehydratie, Psychische stoornissen: Vaak: Depressie. Soms: Verwarde toestand, angst, hypersomnie, insomnie. **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn. Soms: Evenwichtsstoornissen, amnesie, convulsie, aandachtstoornissen, hypoesthesie, geheugen vermindering. **Bloedvataandoeningen:** Soms: Opliegers. Zelden: Hypertensie, hypotensie. Niet bekend: Presyncope, syncope. **Ademhalingsstelsel- borskas- en mediastinum-aandoeningen:** Vaak: Dyspneu. Soms: Pleurale effusie. Zelden: Chronische obstructieve longziekte. **Maagdarmstelsel-aandoeningen:** Vaak: Bovenbuikpijn, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. Soms: Abdominale pijn, oesofaguspataderenbloeding, droge mond, maagongemak. Zelden: Constipatie. **Lever- en galaandoeningen:** Niet bekend: Abnormale leverfunctietests. **Huid- en onderhuidaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag, pruritus. Niet bekend: Dermatitis, eczeem. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** Vaak: Spierspasmen, artralgie. Soms: Myalgie. Zelden: Rugpijn. **Nier- en urinewegaandoeningen:** Soms: Dysurie, pollakiurie. Zelden: Proteinurie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Vaak: Oedeem perifeer. Soms: Oedeem, pyrexie. Zelden: Asthenie. **Onderzoeken:** Niet bekend: Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). **Leidsels, intoxicaties en verichtingscomplicaties:** Soms: Val. Zelden: Kneuzing, procedurepijn. **Afleverstatus:** UF. **Datum van herziening van de tekst** 14 oktober 2016. Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine BV.Referenties:

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

Product onder licentie van Alfa Wassermann S.p.A.
XIFAXAN is een geregistreerd handelsmerk van de Alfa Wassermann groep dat in licentie gegeven is aan de Norgine groep.
NORGINE en het zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine groep.
NL/XIF5/0616/0042(1) - jan 2017 - XIF1078

Vacancy: tenure track Assistant/Associate professor Lifestyle and liver health

The research of the Department Human Biology and Human Movement Sciences is embedded within NUTRIM School for Nutrition and Translational Metabolic Research. NUTRIM catalyzes translational research into metabolic and chronic inflammatory disorders that will contribute to innovative lifestyle and medicine approaches with a focus on nutrition and metabolism. The current positions will be integrated within an excellent scientific environment that offers facilities to perform state of the art multi-disciplinary research, such as a unique Metabolic Research Unit.

www.maastrichtuniversity.nl/web/Institutes/FHML/NUTRIM/MetabolicResearchUnitMaastrichtMRUM.htm

At this moment we have a temporary vacancy for a position as assistant / associate professor. If successful, it will lead to a permanent position after a maximum period of 6 years. The position is a combination of research (0.5 fte) and teaching (0.5 fte).

Profile

The candidate should have a strong interest in evaluating the impact of lifestyle factors on liver health in humans. Special interest and expertise on how (chole)sterol and/or immuno metabolism interferes with liver (patho) physiology is recommended. More specific, health aspects include effects of lifestyle on characteristics that relate to the development of NAFLD, NASH, cholestasis, hepatic insulin resistance, etcetera, altogether ultimately translating into cardiovascular health. For this, both invasive and non-invasive techniques focusing on the liver and the cardiovascular system will be applied in his / her research activities. For this, there will be a

close interaction between our fundamental oriented research group and the clinic.

The candidate should also have interest in translating (patho) physiological knowledge to daily living circumstances, and have a track record in positioning nutrition and other lifestyle factors in his / her research activities. Strong experience with performing controlled human intervention studies is desirable.

General characteristics

The Department contributes primarily to courses in the bachelor and master programs of Biomedical Sciences and Health Sciences. Education at Maastricht University is based on the principles of Problem Based Learning.

We are looking for candidates with a PhD in Biomedical Sciences (e.g. Immunology, Physiology, Medicine, Nutrition, Biomedical Engineering). Successful candidates should:

- have a vision on how (s)he can contribute to ongoing research projects
- be able to start a dialogue with the group and link her/his research to that of other STAFF members
- have a passion in developing his/her performance in teaching, and contribute actively to improving teaching performance of the group
- have a track record in raising financial support for her/his research

For more information, please contact Prof J. Plat, Head of the Department Human Biology and Human Movement Sciences (J.Plat@Maastrichtuniversity.nl).

verhogen en dat de bijdrage van lever glutaminase en glutamaat dehydrogenase aan ammoniakontgifting afhangt van de mate van glutamine synthese.

Subsidies:

Lysosomes in motion: early non-invasive biomarkers for the detection of NASH

Project leader: Prof. dr. Ronit Shiri-Sverdlov. Department of Genetics and Cell biology, Maastricht University. Co-applicants: Dr. Ger Koek (MUMC+), Pascal Stevens (UM), Prof. dr. Wim Buurman (UM), Prof. dr. Ann Driessen (UzA), Prof. dr. Marten Hofker† (UMCG), Tom Houben (UM), Dr. Véronique Miette

(Echosens), Dr. Joanne Verheij (AMC), Dr. Pamela Vig (Tobira Therapeutics).

Grant: ZonMW LSH-TKI Programma Translationeel Onderzoek (€ 1.000.000)

Non-alcoholic fatty liver disease is highly associated with obesity. Whereas most of the patients have simple lipid accumulation in the liver, up to one-third is also affected with liver inflammation, referred to as non-alcoholic steatohepatitis (NASH). As NASH ultimately leads to irreversible liver damage, it is considered a global health threat. Currently, the golden standard for diagnosing liver inflammation is a liver

Lees verder op pagina 22.

Vervolg van pagina 21.

biopsy, but its use has several limitations including sampling error, patient discomfort and a risk of serious complications. The aim of this project is to identify non-invasive biomarkers for early detection of NASH. We previously identified several biomarkers that showed aberrant levels in plasma of NASH patients. Here, we aim to strengthen our previous observations regarding these biomarkers and to explore new plasma biomarkers representing lysosomal dysfunction. We expect that in combination with a novel imaging device (FibroScan®), we will be able to detect NASH at early stages and to monitor disease progression in an accurate non-invasive manner.

“HEV in Belgium: Emerging or not?”

Thomas Vanwolleghem, MDL lab, Erasmus MC, Rotterdam en Dienst Gastroenterologie en Hepatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen. Ism Pierre Van Damme, Universiteit Antwerpen en Steven van Gucht, Nationaal Referentie Centrum voor Virale hepatitis.

Gilead Fellowship BELUX 2017. 18,000 euro.

In Nederland, bepaalde regio's van Frankrijk en Engeland woedt een silentieuzen epidemie van Hepatitis E Virus infecties. De epidemiologische data voor België zijn echter beperkt. Deze subsidie stelt ons in staat om in 2 historische serotheken uit 2006 en 2014 HEV IgG antilichamen te gaan doormeten. Door de leeftijdspecifieke seroprevalenties voor HEV over deze periode te vergelijken, willen we een nagaan of ook in België HEV aan een opmars bezig is.

Ontwikkeling van een therapeutisch vaccin op basis van synthetische lange peptiden voor de behandeling van chronische hepatitis B virus infectie

Projectleider: Dr. A.M. Woltman, Afdeling Maag- Darm- en Leverziekten, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam. Projectgroep: Consortium van onderzoekers van Afdelingen Biochemie en Maag- Darm- en Leverziekten van het Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam en ISA Pharmaceuticals BV te Leiden. Totale onderzoeksbudget: €732.421,-

Grant: MLDS-TKI

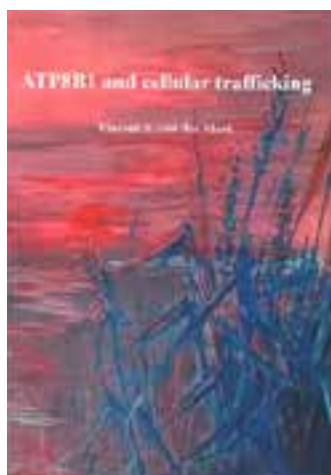
Immuuntherapie met synthetische lange peptiden (SLP) benut optimaal de functie van dendritische cellen voor de inductie van virus-specifieke T-cellen en lijkt een veelbelovende behandelingsmogelijkheid voor chronische hepatitis B. Het consortium richt zich op de identificatie van HBV-fragmenten waartegen een therapeutisch vaccin gericht moet zijn, het vergaren van inzicht in welke eiwitfragmenten en immuunstimulantia een optimale HBV-specifieke immuunrespons induceren en karakterisering van patiënteigenschappen die samenhangen met een goede staat van het immuunsysteem wat de werking van het vaccin kan bevorderen.

Deze kennis zal de basis leggen voor een prototype HBV-SLP vaccin waarmee de stap naar een klinische trial gemaakt kan worden.

proefschriften

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT VINCENT A. VAN DER MARK

‘ATP8B1 and cellular trafficking’



Promotiedatum: 11 april 2017
Universiteit Amsterdam

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

Co-promotor:
Dr. C.C. Paulusma

PFIC1 en BRIC1 zijn autosomaal recessieve leverziekten die worden veroorzaakt door mutaties in het gen ATP8B1. ATP8B1 is een eiwit dat fosfolipiden in celmembranen ‘flipt’ om een correcte

membraanomgeving te creëren en/of te onderhouden. De oorzaak van enkele extrahepatische fenotypen die geassocieerd zijn met PFIC1 en BRIC1, zoals diarree en gevoeligheid voor longinfecties, zijn nauwelijks bestudeerd. In dit proefschrift hebben wij de rol van ATP8B1 in het intracellulair vesiculair transport bestudeerd.

Wij laten zien dat gemuteerde ATP8B1 varianten, die geassocieerd zijn met PFIC1, nauwelijks verschijnen aan het (apicale) plasmamembraan van de modelcellijnen UPS en WIF-B9,

terwijl gemuteerd ATP8B1 van BRIC1 patiënten een intermediaire plasmamembraanexpressie heeft. Dit geeft een verklaring voor het verschil in fenotype tussen PFIC1 en BRIC1 patiënten. Bovendien laten wij zien dat een functionele ATP8B1-CDC50A heterodimeer noodzakelijk is voor de apicale membraanlokalisatie, activiteit en insertie van de galzouttransporter ASBT in humane Caco-2 cellen. Een veranderde elektrolytsamenstelling in fecale monsters van patiënten wijst erop dat de diarree een secretoire oorzaak heeft. Galzoutmalabsorptie door verlaagde ASBT expressie zou hieraan een bijdrage

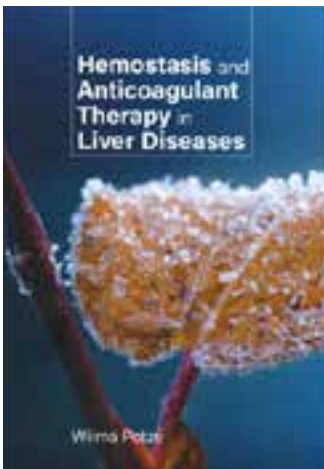
kunnen leveren. In ATP8B1 gedepleteerde humane intestinale Caco-2 en T84 cellen en humane epitheliale Calu-3 longcellen is de apicale lokalisatie van het chloridekanaal CFTR verminderd. Dit verklaart mogelijk sommige extrahepatische fenotypes zoals verminderde zweetklierfunctie en milde longinfecties. Tenslotte laten wij zien dat depletie van subunit CDC50A in gekweekte en primaire humane macrofagen resulteert in lipopolysaccharide (LPS) geïnduceerde hypersecretie van pro-inflammatoire cytokines en verminderde expressie van anti-inflammatoire genen. Wij vinden een aangedane internalisatie van TLR4

die mogelijk de hyperactiviteit van CDC50A gedepleteerde macrofagen verklaart. Knockdown van ATP8B1 en ATP11A in macrofagen leidt tot een vergelijkbaar pro-inflammatoir fenotype en verminderde LPS geïnduceerde internalisatie van TLR4.

De bijdrage van ATP8B1 aan de expressie en functionaliteit van ASBT, CFTR en TLR4 in humane cellen door zijn rol in intracellulair verkeer kan dus een verklaring zijn voor enkele van de extrahepatische fenotypen van PFIC1 en BRIC1 patiënten.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT WILMA J.B. POTZE

‘Hemostasis and anticoagulant therapy in liver diseases’



Promotiedatum: 24 april 2017
Universiteit Groningen

Promotoren:
Prof. dr. J.A. Lisman
Prof. dr. R.J. Porte

Hemostase is het proces wat ervoor zorgt dat beschadiging aan een bloedvat wordt hersteld om zo overtollig bloedverlies te voorkomen. Het hemostatische proces is onder normale omstandigheden strikt gereguleerd. Een verstoring in de hemostatische balans kan aanleiding geven tot een bloeding of trombose. De

lever speelt een grote rol in de hemostase doordat het de meeste stollingsfactoren produceert. Acute en chronische leverziekten leiden daardoor tot grote veranderingen in het hemostatische systeem.

Vroeger werd een bloedingsneiging als belangrijkste complicatie van een leverziekte beschouwd. Tegenwoordig weten we echter dat patiënten met een leverziekte zowel een risico hebben op bloeding als trombotische complicaties. In dit proefschrift beschrijven we deze “herbalans in de hemostase” en de specifieke hemostatische veranderingen in patiënten met een chronische leverziekte.

Trombotische complicaties komen dus ook vaak voor in patiënten met een chronische leverziekte. Om dit te behandelen bestaan er veel verschillende soorten antistollingsmiddelen. Er is echter nog weinig onderzoek gedaan naar de werking van de verschillende geneesmiddelen in patiënten met een chronische leverziekte.

In dit proefschrift is er daarom meer onderzoek gedaan naar de verschil-

lende antistollingsmiddelen in patiënten met een leverziekte. Het blijkt dat de verschillende middelen anders werken in deze patiënten in vergelijking met gezonde controles. De dosering van deze geneesmiddelen dient daarom waarschijnlijk te worden aangepast in patiënten met een leverziekte. De resultaten van dit proefschrift dragen bij aan een beter inzicht in strategieën om trombotische complicaties in patiënten met een leverziekte te voorkomen of te behandelen.

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[®]550
Rifaximine- α

Langdurige secundaire
profylaxe bij HE ^{1,2}