

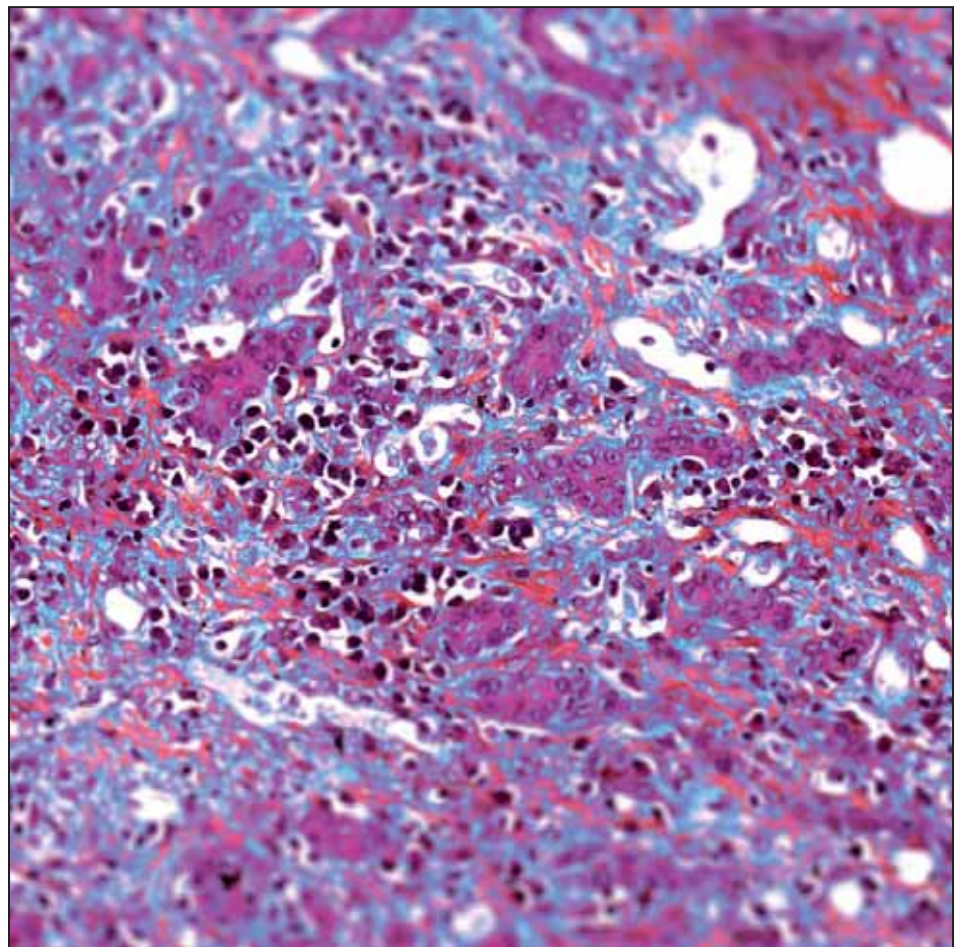
Lever

Nieuwsbulletin van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



I N H O U D

- ✓ Bestuurszaken
- ✓ Basaal onderzoek
- ✓ Klinisch onderzoek
- ✓ Mededelingen
- ✓ Nieuws
- ✓ Congresagenda



Jaargang 35, nr.3
September 2011

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

Redactie:

Dr. L.C. Baak
Mw. Dr. M.J. Coenraad
Mw. Dr. S.W.C. van Mil
Mw. M. J. van Gijtenbeek

Redactie adres:

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

Bestuur:

Prof. dr. H.L.A. Janssen, voorzitter
Prof. dr. K.N. Faber, secretaris
Dr. J.T. Brouwer, penningmeester
Dr. L.C. Baak
Prof. dr. J.P.H. Drenth
Dr. R.J. de Knegt
Dr. G.H. Koek
Mw. Dr. S.W.C. van Mil
Dr. S.W.M. Olde Damink
Dr. C.C. Paulusma

Lidmaatschap:

aanmeldingen bij de secretaris:
Prof. dr. K.N. Faber
Postbus 657 - 2003 RR Haarlem
Fax: 023-5513087

Omslagfoto:

Artistieke impressie van een fulminante auto immuun hepatitis door Akin Inderson

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:

Drukkerij Bijto BV, Enkhuizen
ISSN nr.: 1574-7867

Deze uitgave is mede mogelijk gemaakt door Bristol-Myers Squibb, Gilead, Roche en MSD.

 Bristol-Myers Squibb
www.b-ms.nl

 GILEAD

 Roche

 MSD

Organisatoren van congressen/symposia worden verzocht data tijdig door te geven en zoveel mogelijk rekening te houden met reeds geplande activiteiten.

5 oktober

Cursorisch onderwijs in
Maag-Darm-Leverziekten.
Locatie: Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVMDL,
Postbus 657 - 2003 RR Haarlem
Tel.: 023 - 551 3016,
fax: 023 - 551 3087
E-mail: secretariaat@mdl.nl

6 - 7 oktober

Najaarsvergadering Nederlandse
Verenigingen voor Gastroenterolo-
gie en Hepatologie
Locatie: Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE,
Postbus 657 - 2003 RR Haarlem
Tel.: 023 - 551 3016
fax: 023 - 551 3087
E-mail: secretariaat@nvh.nl

13-14 oktober

Dutch Liver Retreat
locatie: Kasteel Schortinghuis
te Spier
Inlichtingen: secretariaat NVH
Postbus 657 - 2003 RR Haarlem
Tel.: 023 - 551 3016
fax: 023 - 551 3087
e-mail: secretariaat@nvh.nl

4 - 8 november

The Liver Meeting van AASLD
Locatie: San Francisco, Californie
Inlichtingen: www.aasld.org

24 november

26e Erasmus Liver Day
Locatie: Beurs-WTC Rotterdam
Inlichtingen: tel.: 010 - 703 5942,
e-mail: liverday@erasmusmc.nl
Website:
www.erasmusmc.nl/liverday

Inhoud

Congresagenda	2	Lever van eigen bodem	13
Bestuurszaken	3	- Bespreking van artikelen in het afgelopen kwartaal gepubliceerd door NVH-leden	
Sectie Basale Hepatologie	4	Proefschriftsamenvattingen	16
- Hoe gaat het eigenlijk met...		- Samenvatting proefschrift Jildou Hoekstra	
- DLR 2011		<i>Etiology and Clinical Outcome of Budd-Chiari Syndrome and Portal Vein Thrombosis</i>	
Sectie Klinische Hepatologie	8	- Samenvatting proefschrift Vincent Rijckborst	
- In de schijnwerpers		<i>Prediction of response to immune modifying therapy for patients with chronic hepatitis B using hepatitis B surface antigen levels</i>	
- Lever Casus		Proefschriftenservice	19
- Direct-Acting Antivirals in the treatment of Hepatitis C: The Future is about to Start"			
- Dutch Liver Week 2011			
Mededelingen	12		
- Inschrijving najaars- vergadering 2011			
Nieuws	13		
- Verhuizing secretariaat			



Van de secretaris

Beste leden van de NVH,

We staan aan het begin van een nieuw academisch jaar. Ik ga er maar vanuit dat velen van u daar toch een beetje een speciaal gevoel bij hebben, al was het alleen al omdat de zomerperiode hiermee ook uitgeluid wordt (let wel: ik schrijf dit op het moment dat een van de vele zomerse buien van juli over Groningen raast en ikzelf op het punt sta naar het zonnige Frankrijk af te reizen. Maar goed, dat doet helemaal niet ter zake....)

Opnieuw ligt er een rijkge vulde Lever op u te wachten. De redactie bestaande uit Saskia van Mil en Bert Baak is recent uitgebreid met Minneke Coenraad uit Leiden. Niet dat het Saskia en Bert aan enthousiasme ontbrak (eerder het tegenovergestelde zelfs!), maar het is toch elke keer weer een flinke klus om alle bijdragen aan ons nieuwsblad op tijd in een strakke opmaak klaar te stomen. Dus, 3 kunnen meer dan 2.

Minneke: van harte welkom in de redactie van Lever!

Daarnaast geeft dit het bestuur ook de mogelijkheid om eens te peilen of iemand enthousiasme heeft voor een mogelijke bestuursfunctie bij de NVH. Zo kan het zomaar zijn dat je snel na een verzoek om Lever-redactielid te worden ook gevraagd wordt om op redelijk korte termijn toe te treden tot het NVH bestuur. Minneke zal in de voetsporen treden van Rob de Knecht (Rotterdam, voormalig Groningen) en zijn portefeuille "post-academisch onderwijs" in het NVH bestuur overnemen. Belangrijk onderdeel van deze bestuurstaak is de organisatie de Dutch Liver Week (DLW). Zoals velen van u de afgelopen jaren hebben mogen ervaren heeft er een flinke professionalisering plaatsgevonden rond de DLW. Rob heeft hierin een hele belangrijke rol gespeeld, en nog steeds...

Echter, in maart 2012 zitten de zes NVH bestuursjaren voor Rob er op en zal hij de komende tijd al zijn ervaringen overdragen op Minneke zodat de succesvolle formule van de DLW de komende jaar voortgezet kan worden.

Dus Minneke 2: van harte welkom bij het NVH bestuur!

Iets "geruislozer" is wellicht het aanstellen van onze "nieuwe" NVH penningmeester verlopen. Trouwens, niet voor degenen die op de algemene ledenvergadering van maart aanwezig waren. Toen heeft onze "vorige" penningmeester Hans Brouwer namelijk een doorstart gemaakt. Hans heeft de afgelopen jaren de financiële waardering van onze vereniging tot

minstens de tripleA status verheven. Als bestuur zijn we dus enorm verheugd dat hij graag zijn penningmeesterschap wilde verlengen en dat dit ook door de ALV unaniem en met applaus werd ondersteund.

Hans: super dat je nog een poosje NVH penningmeester blijft!

Het NVH bestuur heeft de ambitie om onze groeiende vereniging steeds maar beter te profileren op de wetenschappelijke en medische kaart. Daarbij moeten wij ook over onze grenzen durven kijken. Een eerste initiatief in deze richting is dat de NVH in de toekomst internationale bijeenkomsten met een specifieke hepatologisch karakter financieel gaan ondersteunen. Criteria voor sponsoring en de aanvraagprocedure zullen zeer binnenkort op de NVH website verschijnen.

Het is sowieso goed om de NVH website de komende tijd in de gaten te houden, want er wordt hard gewerkt aan een facelift die zowel voor de NVH website als Lever zal worden doorgevoerd.

Over aanvragen gesproken, de NVH sponsort de uitgave van proefschriften van haar leden met een bedrag van € 500,-. Belangrijke criteria hiervoor zijn: de aanvrager is minstens 2 jaar lid van de NVH, het proefschrift heeft een sterk hepatologisch karakter en de aanvraag dient minstens 2 maanden voor de promotiedatum ingediend zijn. Om enige discussie over bovenstaande criteria te voorkomen zouden we graag alle begeleiders willen verzoeken deze mogelijkheid voor proefschriftsponsoring vroeg in het promotietraject van uw promovendi voor te leggen.

Als lid van de basale sectie van de NVH wil ik als laatste toch ook graag melden dat we 101 aanmeldingen hebben ontvangen voor de 2nd Dutch Liver Retreat die op 13 en 14 oktober zal worden gehouden in kasteel Schorthinghuis te Spier. Vorig jaar was het spannend om te zien of er überhaupt belangstelling was voor een dergelijke bijeenkomst: 81 deelnemers. Met de ervaring van vorig jaar moest natuurlijk blijken of deze bijeenkomst een blijvertje zou kunnen worden. Vooralsnog is er dus toenemend enthousiasme voor de DLR en wij (Saskia, Coen, Joost en ik) staan op scherp om ook deze DLR weer tot een succes te maken, zowel wetenschappelijk als sociaal.

Kortom, het bestuur heeft zin in het komende academische jaar! Veel leverleesplezier toegewenst.

Klaas Nico Faber
Secretaris NVH

Laatste nieuws

Bij deze 'Lever' vindt u het gedrukte programma van de komende najaarsvergadering.

U kunt het programma ook digitaal raadplegen via www.nvge.nl → najaarscongres 2011 → programma overzicht.

Het is dan tevens mogelijk door te klikken naar de samenvattingen in de verschillende sessies.

Hoe gaat het eigenlijk met....?

Bart Spee

In deze aflevering van 'Hoe gaat het eigenlijk met?' vertelt Bart Spee over zijn onderzoek. Bart is werkzaam als groepsleider bij de Lever groep van het departement gezelschapsdieren aan de faculteit diergeneeskunde in Utrecht.



Als enige in Nederland heeft deze groep de beschikking over een uniek lever modelsysteem, de honden lever. Dit gecombineerd met zijn interesse in de lever stamcel, maakt dat Bart's onderzoek een geheel eigen niche heeft in Nederland.

Allen die werkzaam zijn in het gebied van hepatologie, waaronder pathologen, basale wetenschappers en hepatologen, zijn er op gebrand een oplossing te vinden voor het stijgende tekort aan donoren door toename van humane leverziekten. Sinds meerdere jaren doen wij naast het humane onderzoek ook onderzoek aan een diermodel wat al 15 duizend jaar wordt gezien als 'de beste vriend van de mens', namelijk de hond. Dit diermodel kan door de hoge mate van overeenkomst met humane leverziekten en het bestaan van minder ethische bezwaren fungeren als een groot diermodel tussen fundamentele muizen studies en een klinische toepassing bij de mens.

De basis van dit onderzoek werd gelegd tijdens mijn promotie onderzoek aan de Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde met als promotor Jan Rothuizen en co-promotoren Louis Penning en Ted van den Ingh. In dit onderzoek bleek dat honden die bij onze Universiteits Kliniek worden aangeboden een heel goed model zijn voor humane leverziekten op basis van klinische, histologische en moleculaire overeenkomsten. Onze focus voor de toekomst is dan ook om nieuwe therapieën te gebruiken in de strijd tegen leverziekten bij



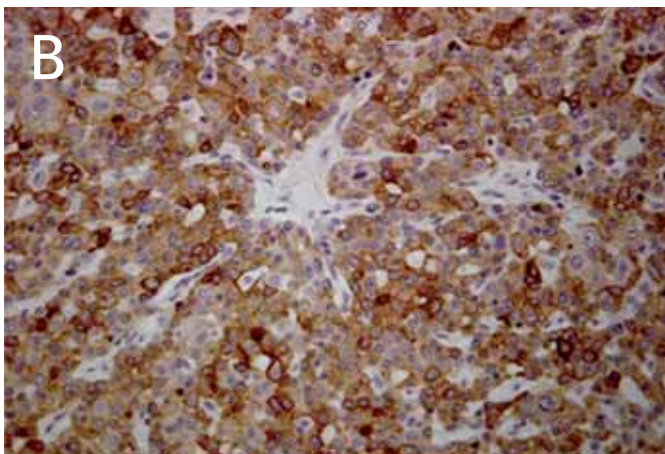
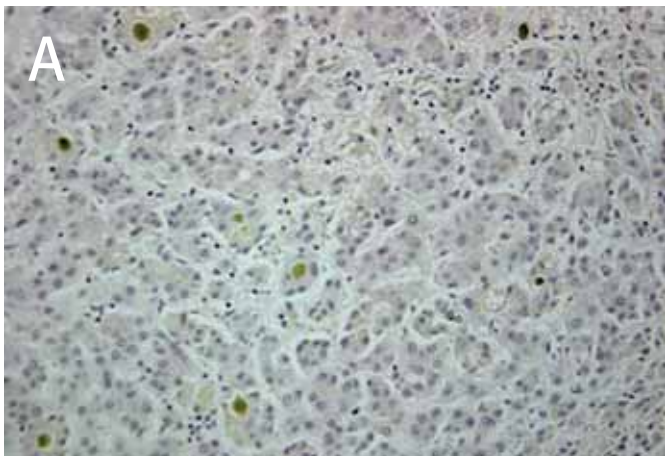
Peter en Asterix, beide dragers van een mutatie in het *COMMD1* gen wat leidt tot koperstapeling in de lever en uiteindelijk chronische hepatitis en cirrose. Een model voor de ziekte van Wilson.

honden die in de kliniek worden aangeboden. Dit zal belangrijke informatie omtrent effectiviteit en veiligheid opleveren die zeer relevant is voor latere humane toepassing. Om de link met de humane pathologie te kunnen leggen ben ik na mijn promotie in 2006 gaan werken bij de dienst Pathologie aan de Universiteit in Leuven (KUL) onder supervisie van prof. dr. Tania Roskams. Tot 2010 heb ik in Leuven onderzoek gedaan naar humane leverziekten, de (activatie mechanismen van de) lever progenitorcel en primaire levertumoren. Tijdens deze periode begeleidde ik Brigitte Arends (promotie 2008), Robert Favier (promotie 2011) en Baukje Schotanus (promotie 2011) tijdens hun promotieonderzoek in Utrecht en Olivier Govaere in Leuven (promotie 2012). In 2008 heb ik onderzoek gedaan naar nieuwe therapieën voor cholangiocarcinomen in de groep van dr. Thorgeirsson van het National Institutes of Health (NIH) in Bethesda, VS. Sinds maart j.l. is mijn grootste experiment van start gegaan met de geboorte van onze dochter Carmen. Omdat dit een langlopend experiment is en er zeker fouten zullen worden gemaakt verwacht ik dat publicaties hierover nog minstens een decennium op zich zullen laten wachten.

Focus van het onderzoek: Al enige tijd doen wij onderzoek naar een reserve (cel) compartiment van de lever, de progenitorcel van de lever (zowel bij de mens als bij de hond). Deze bi-potentiële adulte stamcel is verantwoordelijk voor de regeneratie van functioneel leverweefsel wanneer de delingscapaciteit van de hepatocyten of cholangiocyten onvoldoende is. Activatie van progenitorcellen gebeurt in de meeste leverziekten; van acute tot chronische leverziekten en bij zowel parenchymale als biliaire ziektebeelden. Deze regeneratie is echter vaak te gering en te laat voor de patiënt om tot volledig herstel te leiden. Met onze functionele studies streven we naar een manipulatie van het stamcelcompartiment om daarmee een alternatief te bieden voor levertransplantatie ofwel de tijd te overbruggen tot levertransplantatie. Met behulp van (laser)microdissectie, gen-expressie profielen en vele immuun histochemische/fluorescente kleuringen, in combinatie met celkweek werk op lever progenitor cel-lijnen hebben we

laten zien dat verschillende signaal-transductiepaden, zoals Wnt en Notch, zeer belangrijk zijn bij de proliferatie c.q. differentiatie van de progenitorcel. Primaire kweken van deze cellen en verdere karakterisatie brengen ons nog dichterbij in vivo manipulatie van deze progenitorcellen en dus een nieuw soort cel therapie.

Primaire levercarcinomen worden vaak onderverdeeld in hepatocellulair- (HCC) of cholangio-carcinoom (CC). Het is echter bekend dat deze groepen zeer heterogeen zijn. Ze kunnen worden onderverdeeld in meerdere subgroepen gebaseerd op staging en grading, welke vaak ook de overlevingskansen van de patiënt weergeven. Onze interesse in de progenitorcel van de lever en het feit dat deze in de meeste leverziekten geactiveerd worden, maakte ons nieuwsgierig of deze cel ook een cel van oorsprong zou kunnen zijn voor HCCs of CCs. Allereerst vonden we grote overeenkomst tussen een cholangiocarcinoom subtype genaamd cholangiolocarcinoom en de niet neoplastische progenitorcel. Ook bij HCCs (bij zowel hond als mens) blijkt dat 20 procent van de tumoren eigenschappen heeft van progenitorcellen. Deze subtypen bij HCCs kunnen relatief makkelijk worden herkend door positieve aankleuring (immunohistochemisch) voor keratine 19, een cytokeratine dat in niet-neoplastisch weefsel enkel voorkomt op cholangiocyten en progenitorcellen in de lever. Een positieve aankleuring van deze marker hangt sa-



Keratine 19 immunohistochemische kleuring op hepatocellulaire carcinomen (HCC). (A) Goed gedifferentieerde HCC met trabeculair/tubulair groeipatroon, keratine 19 negatief. (B) Slecht gedifferentieerde HCC met trabeculair groeipatroon en sterk aankleurende kleine cellen en grotere intermediaire cellen, keratine 19 positief.

Curriculum Vitae

1978	Bart Spee, geboren te Gouda
1998-2002	Bachelor degree, Hogeschool Utrecht
2002-2006	Doctoraat (PhD), Universiteit Utrecht, Faculteit diergeneeskunde, Utrecht (cum laude), Promotor Jan Rothuizen
2006-2010	Postdoctoral fellow, Katholieke Universiteit Leuven, departement Pathologie, Leuven, België
2008	Visiting post-doc, National Institutes of Health, NCI, Laboratory of Experimental Carcinogenesis, Bethesda, VS
2010- heden	Universitair docent, Universiteit Utrecht, Faculteit diergeneeskunde, Utrecht

men met een slecht gedifferentieerde HCC, een hogere kans op metastasering en een lagere overlevingskans. Het gebruik van deze marker zou mogelijk kunnen leiden tot een specifiekere behandeling van patiënten. Dit onderzoek heeft echter niet aangetoond of er nu sprake is van maturatie arrest van progenitorcellen ofwel de-differentiatie van hepatocyten. De cel van oorsprong blijft dus nog onduidelijk.

Naast de lever progenitorcel zijn er ook nog andere stamcellen welke we therapeutisch zullen inzetten bij honden met leverziekten. In samenwerking met Luc van de Laan van het Erasmus MC zijn we bezig met het kweken van mesenchymale stamcellen (MSCs) van honden om de functionaliteit te testen in acute leverziekten. Samen met Niels Geijssen van het Hubrecht Instituut genereren we geïnduceerde stamcellen (iPS cellen) uit huidcellen van de hond met als doel aangeboren genetische afwijkingen te corrigeren die bijvoorbeeld kunnen leiden tot metabole ziekten. Hiervoor hebben wij een hondenmodel in huis met koperstapeling door COMMD1 deficiëntie, welke veel overeenkomsten heeft met de ziekte van Wilson in de mens. Door ons de komende tijd te richten op verschillende therapeutische strategieën in honden met leverziekten hopen we de veiligste en effectiefste methode te selecteren om in de toekomst humane leverziekten aan te pakken.

Referenties:

1. Characterisation of the liver progenitor cell niche in liver diseases: potential involvement of Wnt and Notch signaling. **Spee B**, Carpino G, Schotanus BA, Katoonizadeh A, Vander Borgh S, Gaudio E, Roskams T. Gut. 2010 Feb;59(2):247-57.
2. Keratin 19 marks poor differentiation and a more aggressive behaviour in canine and human hepatocellular tumours. van Sprundel RG, van den Ingh TS, Desmet VJ, Katoonizadeh A, Penning LC, Rothuizen J, Roskams T, **Spee B**. Comp Hepatol. 2010 Feb 18;9(1):4.

3. Cross-species immunohistochemical investigation of the activation of the liver progenitor cell niche in different types of liver disease.
Schotanus BA, van den Ingh TS, Penning LC, Rothuizen J, Roskams TA, **Spee B**.
Liver Int. 2009 Sep;29(8):1241-52.
4. Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin.
Komuta M, **Spee B**, Vander Borgh S, De Vos R,

Verslype C, Aerts R, Yano H, Suzuki T, Matsuda M, Fujii H, Desmet VJ, Kojiro M, Roskams T. Hepatology. 2008 May;47(5):1544-56.

5. Transforming growth factor beta-1 signalling in canine hepatic diseases: new models for human fibrotic liver pathologies.
Spee B, Arends B, van den Ingh TS, Brinkhof B, Nederbragt H, Ijzer J, Roskams T, Penning LC, Rothuizen J.
Liver Int. 2006 Aug;26(6):716-25.

DLR 2011

We zijn zeer verheugd over het enorme aantal inschrijvingen voor de 2e Dutch Liver Retreat, die dit jaar wederom in Drenthe wordt gehouden, nu in Kasteel Schortinghuis in Spier. Maar liefst 101 basale leverwetenschappers uit Amsterdam, Groningen, Leiden, Maastricht, Nijmegen, Rotterdam, Utrecht en Wageningen zullen op 13 en 14 oktober bij elkaar komen om de nieuwste onderzoeksresultaten te bespreken en nieuwe samenwerkingsmogelijkheden te onderzoeken. De inschrijving is inmiddels gesloten. Ten tijde van de druk van deze nieuwsbrief, heeft het organiserende comité een coherent programma opgesteld en sprekers hiervoor gevraagd. Alle



deelnemers ontvangen het definitieve programma van de DLR in de tweede helft van september. Wij verontschuldigen ons bij voorbaat dat wij niet in staat zullen zijn alle 101 deelnemers als spreker te kunnen accommoderen. Net als vorig jaar zal er ook weer een Speed-Dating session worden georganiseerd waar we op zoek zijn naar het beste lever-onderzoeks idee.

Nieuw dit jaar is dat vele BioTech bedrijven dit onderzoeks-idee willen ondersteunen met 'sponsoring in natura'. Een extra stimulans dus om niet alleen een leuke samenwerking te starten, maar er dus ook nog bench fee voor te verdienen! Voor info-updates omtrent de DLR verwijzen we u graag naar de NVH website.

Klaas Nico Faber, Coen Paulusma, Joost PH Drenth, Saskia van Mil

Sectie Klinische Hepatologie

coördinatoren: - Dr. R.J. de Knegt - Dr. L.C. Baak

In de schijnwerpers:

Interview met prof. dr. H.J. Metselaar door C.C. Paulusma en L.C. Baak

Sinds 1973 is hij aan Rotterdam verbonden, eerst studierend en daarna werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum (Erasmus MC). Vanaf 2007 is hij hoogleraar 'Leverfalen en levertransplantatie'. Hoog tijd voor een gesprek, vonden we als bestuur. We spreken af in een eethuis in Utrecht met de enige niet (meer)-scopiërende maag-darm-leverarts in Nederland.



Hoe is het in Rotterdam?

Het gaat goed. Het imago van het Erasmus MC was altijd dat er vooral levertransplantaties werden verricht en dat iedereen verder ook nog wat scopieerde. Vanuit Interne II ontstond de afdeling Maagdarm- maar vooral Leverziekten. Nu is er meer evenwicht, met een MD- en een Leversectie, en zijn we als afdeling de afgelopen jaren meer in balans gekomen. Toch zouden we naast de nodige differentiatie meer moeten samenwerken zodat we als geheel sterker worden. We moeten minder in eilandjes denken. Als rode draad kan 'chronische ontsteking' en 'kanker' fungeren. Momenteel zijn er 55 mensen betrokken bij het levertransplantatieteam, waaronder 7 chirurgen, 7 hepatologen en 2 senior basale onderzoekers. De transplantatieafdeling is slechts een kleine postzegel binnen het geheel van de MDL. Het geeft wel status en is goed voor de inkomsten van de afdeling. Eind 2011 word ik na 4 jaar opnieuw beoordeeld als hoogleraar. Ik ben indertijd als bijzonder hoogleraar aangesteld vanuit het Trust Fonds van het Erasmus. De tijd dat een benoeming voor het leven was is voorbij. Er zal gekeken worden naar (wetenschappelijke) productie of ik mag blijven.

Gaat wel lukken denk ik.

In het laboratorium hebben we geen apart hoekje 'transplantatie'. We werken gezamenlijk aan de onderwerpen inflammatoire darmziekten, virale hepatitis, levertransplantatie en coloncarcinoom. Nu wordt bij ons veel onderzoek betaald vanuit de tweede en derde geldstroom. Dat bepaalt ook de richting van je research: alleen productief onderzoek werkt. Je moet immers je geldschietertevreden houden. Soms doen we 'simpel' klinisch onderzoek, dat veel geld oplevert. De opbrengst gebruiken we voor ander, 'high risk' onderzoek. Het zou goed zijn als daar meer ruimte voor zou zijn. Met het onder worden merk ik dat ik wat meer geduld heb gekregen; niet elk onderzoek hoeft meteen morgen toepasbaar te zijn.

Met wie werken jullie samen?

In Nederland werken we intensief samen met Karel van Erpecum (UMCU) en Ulrich Beuers (AMC). Voor de levertransplantatie werken we internationaal samen met Philadelphia en New York. Zij doen daar veel onderzoek naar preservatie en reperfusieschade en veel ervaring met 'living related donors'. Wij hebben meer ervaring met 'non-heartbeating' donaties.

Voor de transplantatie in Nederland werken we natuurlijk intensief samen met Leiden en Groningen. We hebben een gezamenlijk indicatie en selectie protocol en 1 landelijke wachtlijst. Verder is er een gemeenschappelijke database en doen we samen klinisch onderzoek.

Hoe gaat het eigenlijk met de levertransplantaties?

De resultaten zijn momenteel heel goed: we hebben een overlevingspercentage van 90%. Een paar jaar terug hadden we in Rotterdam een dip in de overleving: de mortaliteit steeg plotseling naar 30%. Inmiddels is het weer bijna 'nul'. We zijn minutieus alle factoren nagegaan, maar hebben geen verklaring kunnen vinden. Het voordeel was wel dat we alle procedures weer hadden beoordeeld. Later bleek dat meerdere transplantatiecentra een zelfde soort dip in de overleving moesten meemaken. Ook onverklaard.

In Nederland doen we in totaal 120-130 levertransplantaties. Getalsmatig zou je liever 1 centrum minder hebben dan 1 meer. Ervaring moet je 'poolen'. Daarom doet Groningen als enig Nederlands centrum de levertransplantaties voor kinderen. Een eventueel vierde centrum in Nederland is dan ook belachelijk.

'Waarom zijn we op aard'? *Om te transplanteren'*

Ik denk weleens aan een 'dreamteam' voor de levertransplantatie, waarbij het enige centrum bijvoorbeeld in het centrum van Nederland is gevestigd. Gaat dat lukken en worden we daar beter van? Goede afspraken zijn dan nodig, en je moet elkaar wat 'gunnen'. Het wordt in ieder geval wel goedkoper. Of moet je juist marktwerking hebben en een concurrent om je tegen te profileren? Waarom werd het sterrenteam van Barcelona kampioen en dat van Madrid niet? Voor een deel komt dat omdat de spelers van Barcelona met en voor elkaar willen spelen en die van Madrid meer individualistisch bezig zijn. Je zou voor dit soort vragen meer aandacht moeten hebben, bijvoorbeeld wanneer je een nieuw staf lid aantrekt.

Curriculum Vitae

Naam Herold J. Metselaar
Geboren Hoogeveen, 13 maart, 1955
Alleenwonend, 2 dochters

Medische opleiding:

-1979 Erasmus Universiteit, Rotterdam
1980-1985 Interne Geneeskunde
1985-1987 Intensive care
2000-2002 Gastroenterologie

Promotie:

1990 CMV infection after organ transplantation

Benoemingen:

1988 Staf lid, afdeling MDL, Erasmus MC Rotterdam
2001: Medisch coördinator polikliniek MDL
2007 Hoogleraar 'Leverfalen&levertransplantatie', Erasmus Universiteit, Rotterdam
2008 Voorzitter METC, Erasmus MC, Rotterdam

Have you ever been to America?

Jazeker, ik was er laatst nog, maar dan privé. Ik heb echter tijdens mijn opleiding of daarna nooit een buitenlandse stage gelopen. Dat zou ik graag nog eens overdoen. Het speelde in mijn tijd niet zo'n rol en eerlijk gezegd was ik er ook een beetje bang voor. Nu zou ik er wel voor gaan. Een sabbatical lijkt me wel wat.

Wie beschouw je als je leermeester(s)?

Bob Lowenberg, vanwege zijn gedrevenheid. Hij behoort tot de absolute wereldtop, maar vergeet daarbij het persoonlijke aspect van het werk niet. En verder Ab Osterhaus, ook een gedreven wereldtopper. Daarbij zijn het allebei nog steeds aardige mensen. En natuurlijk Willem Weimar, als mijn transplantatie mentor.

Opleiding tot MDL-arts

Ik ben pas heel laat MDL-arts geworden en vond het een verrijking van mijn kennis. Natuurlijk hoort de ERCP bij de leverziekten, maar je hoeft het niet zelf te kunnen. Voor het 'Lever' profiel vind ik het belangrijker dat er minimaal 6 maanden wordt gewerkt in een levertransplantatiesetting. Verder is het voor het vak belangrijk dat op elke 4-5 MDL-artsen er 1-2 L-artsen zijn. Zowel tijdens de opleiding als daarna is een goede verhouding tussen privé en werk noodzakelijk. Daarin respecteer ik de huidige en nieuwe generatie die vaak kiest om maar 4 dagen te werken. Financieel kan dat tegenwoordig ook beter dan in mijn tijd, toen er nog veel 'eenverdieners' waren. Mijn nachtrust heb ik altijd belangrijk gevonden. Ik hoef 's nachts niet per se gestoord te worden over een patiënt, tenzij ik een meerwaarde kan betekenen.

Privé

Vanuit de Veluwe zal ik binnenkort weer terugkeren naar Rotterdam voor mijn zogenaamde 'terminale fase'. Ik wil weer

naar concerten en kunstvoorstellingen gaan en hoop lekker vaak uit eten te kunnen met vrienden.

Heb je nog een boodschap?

Doe alleen dingen die je leuk vindt. Misschien komt dit nu over alsof ik de diepgang heb van een plaatsluit, maar ik meen het wel. Zorg dat je het verschil kunt maken voor je patiënten en collegae. Ervaringen moet je delen met je collegae met het oog op de toekomst. Na je 65e jaar zou je eigenlijk moeten doorwerken. Pensionering komt nu vaak neer op kapitaalvernietiging. Ik voel wel wat voor het Japanse systeem, waarbij gepensioneerden elders worden gestationeerd.

Rotterdam en Nederland, u bent gewaarschuwd.

'Best of' artikelen van Herold Metselaar [En waarom]

1. Tha-In T, Bayry J, Metselaar HJ, Kaveri SV, Kwekkeboom J. Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin. *Trends Immunol.* 2008;29(12):608-15. [De samenwerking met het Pasteur Instituut was bijzonder]
2. Henry SD, Metselaar HJ, Lonsdale RC, Kok A, Haagmans BL, Tilanus HW, van der Laan LJ Mycophenolic acid inhi-

bits hepatitis C virus replication and acts in synergy with cyclosporin A and interferon-alpha. *Gastroenterology.* 2006 Nov;131(5):1452-62. [Mijn eerste basale, maar eigenlijk ook klinisch weinig relevante onderzoek]

3. Kwekkeboom J, Tha-In T, Tra WM, Hop W, Boor PP, Mancham S, Zondervan PE, Vossen AC, Kusters JG, de Man RA, Metselaar HJ. Hepatitis B immunoglobulins inhibit dendritic cells and T cells and protect against acute rejection after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005 Oct;5(10):2393-402. [De basis van mijn leukste onderzoekslijn tot nu toe]
4. Metselaar HJ, Tilanus HW, IJzermans JNM, Groenland ThN, Berg B van den, Schalm SW. Criteria voor en resultaten van levertransplantatie bij patiënten met acute leverinsufficiëntie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1994;138:1901-4. [Mijn eerste artikel dat ik als internist over de lever schreef]
5. Metselaar HJ, Rothbarth Ph, Brouwer ML, Wenting GJ, Jeekel J, Weimar W. Prevention of cytomegalovirus related death by passive immunization. A double blind placebo controlled study in kidney transplant recipients treated for rejection. *Transplantation* 1989;48:264-6 [Hoeksteen van mijn proefschrift].

Totaal aantal publikaties: 134 (Pubmed)

Lever Casus

Een worst case scenario

Door A. Inderson¹, M. Wagtmans² en M.J. Coenraad¹

Deze casus beschrijft het bijzondere ziektebeloop van een 55-jarige vrouw die in januari van dit jaar door de huisarts werd verwezen naar de MDL-arts in een algemeen ziekenhuis wegens een eerste episode van pijnloze icterus, moeheid en gecombineerde cholestatische en parenchymateuze leverproefstoornissen tot 20 maal de bovengrens. Haar voorgeschiedenis vermeldde een doorgemaakte hepatitis A op 20-jarige leeftijd. Anamnestic was er geen specifieke aanleiding of reis voorafgegaan aan de klachten. Zij was medisch analiste van beroep, had geen risicofactoren voor virale hepatitis, noch enige aanwijzingen voor middelengebruik. In de familie kwamen eveneens geen lever-, of pancreasziekten voor. Vóór opname gebruikte zij geen medicatie. Na eerste analyse namen wij patiënte over in ons transplantatiecentrum wegens het beeld van progressief leverfalen met onbekende etiologie. Wegens verdenking op een auto-immuun hepatitis was reeds gestart met prednison, hoewel dit serologisch of met biopsie nog niet bewezen was. De aminotransferasen verbeterden hier echter wel mee.

Laboratoriumonderzoek in ons centrum liet een sterk verstoorde leverbiochemie zien met een totaal bilirubine van 344 µmol/l (geconjugeerd 258 µmol/l), alkalisch fosfatase 220 U/l, GT 680 U/l, ASAT 680 U/l, ALAT 1200 U/l, LDH 340 U/l,

albumine 28 g/l, amylase 229 U/l, CRP 11 mg/l. De nierfunctie en elektrolyten waren normaal, evenals ceruloplasmine, eiwitspectrum en 24-uurs koperuitscheiding in de urine. Het ferritine was 3500 µg/l, de ijzerverzadiging was niet te berekenen. Het α1-antitrypsine fenotype was PI-M. In het bloedbeeld viel alleen een trombopenie van $129 \times 10^9/l$ op; er was een spontaan gestoorde stolling met INR 2,3; PT 33,55 en APTT 39s, factor V-activiteit 27%. Er waren geen aanwijzingen te zien voor een (acute) hepatitis B t/m E, primo CMV-, of EBV-infectie. Auto-immuun analyse liet een negatief ANF, anti-glad spierweefsel, anti-mitochondriale antilichamen zien en een normaal IgG/IgM. Anti-LKM antilichamen zijn niet bepaald.

Echografie van de lever toonde een hobbelig leveroppervlak zonder focale afwijkingen en normale flow in de levervaten. Analyse van ascites toonde een SAAG (serum ascites albumine gradiënt) >11, zonder aanwijzingen voor een spontane bacteriële peritonitis (SBP). Bij CT onderzoek van de buik was er een sprake van een cirrotisch aspect van de lever, met splenomegalie, collateraalvorming, normaal pancreas, geen focale afwijkingen. Geplugde leverbiopsie liet een chronisch sterk actieve hepatitis zien met levercelverval en plaatselijk portale fibrose, overgaand in verkavelende fibrose. Er waren enkele plasmacellen, niet zeer prominent aanwezig. IJzerkleuring was negatief.

Evaluerend bleef de werkdiagnose auto-immuun hepatitis staan, op basis van de eerdere reactie op prednison en de histologische bevindingen. Zij werd met spoed gescreend voor levertransplantatie toen verdere verbetering van de leverfunctie uitbleef, en de synthesefunctie van de lever verder afnam. Twee weken na overname ontwikkelde zij echter een SBP, met daarbij een hepatorenaal syndroom type 1, waarvoor zij behandeld werd met terlipressine en

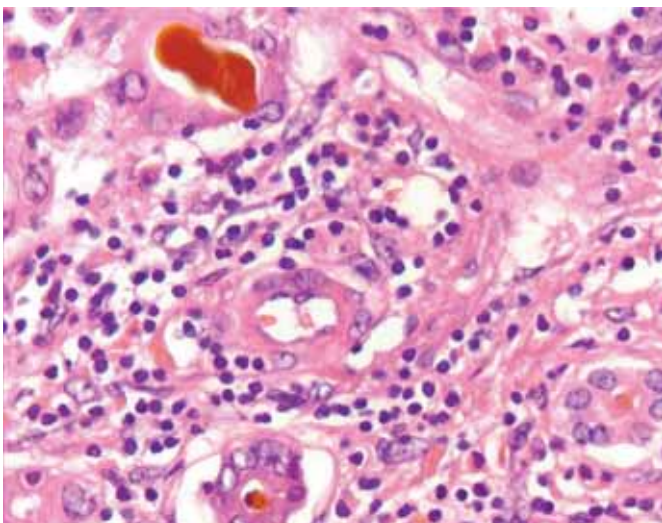
¹Leids Universitair Medisch Centrum

²Rode Kruis Ziekenhuis Beverwijk

antibiotica gedurende 2 weken. Ondanks herstel van de SBP steeg de MELD-score (Model of End-stage Liver Disease; berekening bestaande uit kreatinine, INR en bilirubine) van 23 naar 53(sic) en werd zij wegens progressieve encefalopathie en nierinsufficiëntie naar de IC overgeplaatst. Drie weken na plaatsing op de wachtlijst voor levertransplantatie was er een donorlever beschikbaar en onderging patiënte een orthotopische levertransplantatie (OLTx). Tijdens de operatie zagen de chirurgen, naast de bekende levercirrose, onverwachts het beeld van een acute pancreatitis met een groot peripancreatisch hematoom. Besloten werd de transplantatie door te zetten, omdat stoppen met de OLTx voor patiënte, gezien de slechte Ausgangssituatie vrijwel zeker tot overlijden zou leiden. Postoperatief verliep het herstel initieel voorspoedig en werd patiënte na 9 dagen overgeplaatst naar de verpleegafdeling. Twee weken na OLTx ontwikkelde patiënte een paralytische ileus, progressieve cholestatische leverenzymafwijkingen ondanks resectiebehandeling en hemodynamische instabiliteit. Bij spoedlaparotomie wegens een dalend Hb werd een bloeding uit een a. hepatica takje gevonden, met inmiddels een ernstige necrotiserende pancreatitis met dreigende blow-out van het colon waarvoor hemicolectomie rechts met aanleg van een ileostoma werd verricht. Toen zij postoperatief niet opknapte werd een CT van het gehele lichaam gemaakt, waar nu ook hypodense afwijkingen in cerebro werden gezien en nieuw ontstane caviterende longconsolidaties. Zij verslechterde verder ondanks maximale antimicrobiële dekking. Patiënte overleed aan de gevolgen van refractaire sepsis en multi-orgaanfalen. Bij obductie werden naast de necrotiserende pancreatitis ook longembolieën en pulmonale/cerebrale aspergillose gevonden.

Uit deze casus kunnen meerdere lessen worden getrokken:

- Auto-immuun hepatitis (AIH) kan zich acuut, fulminant, of asymptomatisch met verhoogde leverenzymen presenteren. De serologische expressie is variabel (ANF, anti glad spier, anti-LKM1) en soms afwezig. 20% van de AIH-patiënten presenteert zich boven het 60^e levensjaar, waarbij dan al 33% van de patiënten cirrose heeft¹. Een fulminant begin van AIH gaat gepaard met een hoge mortaliteit indien deze onbehandeld blijft, of als er binnen 2 weken na start van



Figuur 1. Opname van leverexplantaat. Uitgebreide collaps van parenchym, ductale proliferatie en omliggend rondkernig ontstekingsinfiltraat, waarin enkele B-cellen en plasmacellen.

de behandeling geen verbetering optreedt. Steroïden zijn in 36-100% van de gevallen effectief. Een MELD-score >12 bij presentatie is in 97% van nieuwe AIH patiënten geassocieerd met behandelfalen. Daarom wordt aanbevolen deze patiënten op te werken voor OLTx als binnen 2 weken geen verbetering optreedt. Langdurig prednisonegebruik verhoogt het risico op infecties.

- Acuut op chronisch leverfalen (ACLF) is acute verslechtering van leverfunctie bij een patiënt met stabiele cirrose, die vaak wordt uitgelokt door een acute gebeurtenis zoals een bloeding of infectie. Met de huidige op MELD-score gebaseerde allocatie van organen, komen de patiënten met ACLF tegenwoordig vaker toe aan levertransplantatie met gebruikmaking van leverondersteunende therapieën ter overbrugging tot aan OLTx. Ondanks intensieve behandeling gaat ACLF gepaard met een hoge mortaliteit. Er is behoefte aan diagnostische criteria voor patiënten met ACLF, uitbreiding van behandelingsmogelijkheden en karakterisering van de patiënten met ACLF met een te verwachten slechte prognose.
- De multicenter Canonic trial is een initiatief om tot een predictiemodel te komen, waarbij het beloop van patiënten met cirrose die in het ziekenhuis worden opgenomen wordt geobserveerd.
- Peroperatief gevonden acute pancreatitis (AP) werd in de jaren '70 van de vorige eeuw al geassocieerd met fulminant leverfalen. Oudere series laten een prevalentie van AP zien van 33% bij acuut leverfalen (ALF) en 24% bij acuut op chronisch leverfalen². In een andere retrospectieve serie kregen 9 uit 293 patiënten een OLTx wegens acuut leverfalen en 6 een spoed-re-OLTx. Bij 3 van deze 15 patiënten werd acute pancreatitis peroperatief gevonden, zonder symptomen van AP tevoren³. Alle patiënten ontwikkelden pseudocysten en abscessen. De etiologie van AP in de setting van acuut leverfalen is niet geheel duidelijk: fulminant leverfalen kan worden gecompliceerd door AP door medicatie of auto-immuniteit. Verhoogde lysosomale activiteit is bij acuut leverfalen aangetoond, waarbij de lysosomale proteases mogelijk het pancreas beschadigen. Hoge concentraties vrije radicalen bij fulminant leverfalen hebben mogelijk hetzelfde effect. Intrapancreatische bloeding door ernstige stollingsdysfunctie of diffuse intravasale stolling bij ALF kan ook pancreasschade en daardoor pancreatitis veroorzaken. Tenslotte lijkt pancreatitis ná OLTx samen te hangen met de hoeveelheid toegediend calciumchloride in de pre-anhepatische fase en de hoogte van de calciumpiek in de reperfusiefase⁴.
- De mortaliteit van AP tijdens en na OLTx is zeer hoog, waarbij presentatie met hyperamylasemie zonder kliniek de laagste mortaliteit heeft: 0%, tot 100% indien multi-orgaanfalen perioperatief aanwezig is^{5,6}.

In conclusie is het van groot belang bij een patiënt met het beeld van acuut op chronisch leverfalen in een vroeg stadium een (zo mogelijk histologische) diagnose te verkrijgen om de kans op een ernstig beloop te schatten; vroeg te verwijzen en te screenen voor levertransplantatie en dus naast het leverfalen actief te zoeken naar secundaire ziektebeelden zoals acute pancreatitis, om zo de overlevingskansen post-transplantatie te vergroten.

Omdat iedere patiënt telt



I BEAT HEP C
met de bewezen effectiviteit
van PegIntron®

Geregistreerd voor

- niet eerder behandelde patiënten
- patiënten met HIV co-infectie
- herbehandeling van non-responders/relapsers*

* op eerdere behandeling met (peg)interferon + ribavirine

Actuele informatie over hepatitis
op ieder gewenst moment met



www.hepcenter.nl

Zorg op maat
voor uw hepatitis patiënt met

HepaZorg®

www.hepazorg.nl

Snel meer zekerheid
voor uw hepatitis patiënt met

HepaLab®

www.hepalab.nl



MSD BV, Postbus 581
2003 PC, Haarlem
Telefoon 0800 - 9999000
email medicalinfo.nl@merck.com
www.msd.nl, www.univadis.nl

www.pegintron.nl

Raadpleeg de volledige productinformatie (SPC)
alvorens PEGINTRON voor te schrijven.
Zie elders in dit blad voor de verkorte bijsluiter.

PegIntron®
(peginterferon alfa-2b, MSD)

Power to beat HCV

Referenties:

1. Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and non-white patients. *Semin Liver Dis.* 2009;29(3):315-30.
2. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB. Acute pancreatitis and fulminant hepatic failure. *J Am Coll Surg.* 1998;187(5):522-8.
3. Bernal Monterde V, Campillo Arregui A, Sostres Homeides C, García Gil A, Simón Marco MA, Serrano Aulló MT. Acute necrotizing pancreatitis and severe hepatic failure: description of three cases. *Transplant Proc.* 2008; 40(9):3117-20.
4. Chung HS, Kim YS, Lee JM, Hong SH, Lee SR, Park CS. Intraoperative calcium-related risk factors for biochemical acute pancreatitis after living-donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43(5):1706-10.
5. Camargo CA Jr, Greig PD, Levy GA, Clavien PA. Acute pancreatitis following liver transplantation. *J Am Coll Surg.* 1995; 181(3):249-256.
6. Lochan R et al. Successful Management of Necrotizing Pancreatitis by Percutaneous Necrosectomy After Orthotopic Liver Transplant for Paracetamol Induced Acute Liver Failure: A Case Report. *Exp Clin Transplant* 2009; 7(2):110-114.

Direct-Acting Antivirals in the treatment of Hepatitis C: The Future is about to Start

Jarenlang is er naar uitgekeken, en vele patiënten hebben het al jarenlang van hun behandelaar te horen gekregen: er komt een nieuwe effectievere behandeling voor hepatitis C. Eindelijk is het dan zover, of althans het moment waarop de nieuwe middelen kunnen worden voorgeschreven komt dichterbij. Met de recente registratie van boceprevir en de op handen zijnde registratie van telaprevir, krijgen behandelaren van virale hepatitis twee buitengewoon krachtige middelen ter beschikking. Een ruime meerderheid van de hepatitis-C patiënten zal in combinatie met peginterferon en ribavirine te genezen zijn, waarbij de nog niet eerder behandelde patiënten de grootste kansen hebben (>70%).

Terugkijkend is de ontwikkeling van telaprevir en boceprevir toch wel heel snel gegaan, en 'nieuwe nog betere' middelen zijn ook alweer in zicht. De komende jaren zullen we echter gebruik gaan maken van de combinaties telaprevir/boceprevir met peginterferon en ribavirine. Dat biedt zoals gezegd grotere kansen, maar geeft ook nieuwe problemen: nieuwe bijwerkingen en nieuwe interacties.

Om straks verantwoord te kunnen omgaan met de nieuwe combinaties, is nascholing/bijsholing dan ook van zeer groot belang. Dat is de reden dat de NVH tijdens de komende najaarsvergadering een symposium aan de nieuwe therapie wijdt: DDAs in the treatment of hepatitis C, the future is about to start.

Programma

(donderdag 6 oktober, aanvang 14.00 uur in de Baroniezaal van Congrescentrum NH Koningshof te Veldhoven)

- 14.00 How will we use protease inhibitors in 2012. Review of pivotal trials on telaprevir and boceprevir in naïves and previous non-responders.
Prof. dr. Christophe Hézode, Parijs
- 14.30 Potential role of HCV-protease inhibitors in special populations: cirrhosis, renal insufficiency, HIV-HCV coinfection, post-livertransplantation.
Prof. dr. Tobias Goeser, Keulen
- 15.00 Side-effects, treatment failure and resistance in HCV with protease inhibitors: should we fear, or can we neglect?
Prof. dr. Jean-Michel Pawlotsky, Parijs

Namens de NVH wil ik u daarom het symposium van harte aanbevelen!

Rob de Knegt

Dutch Liver Week 2011

Van 24 t/m 27 mei vond alweer de derde Dutch Liver Week plaats, het belangrijkste nascholingsevenement van de NVH. De keuze was dit jaar op Amersfoort gevallen, met name vanwege de uitstekende bereikbaarheid per trein. De week begon met de cursus 'Abdominale echografie' welke traditiegetrouw altijd wordt gegeven in samenwerking met de Medische Hochschule Hannover. Na een theoretische introductie, werd uitgebreid geoefend op medisch studenten die zich als 'healthy volunteer' hadden aangemeld. Het zwaartepunt lag op het goed in beeld brengen van de voornaamste intra-abdominale organen en hun structuren. Voor hepatologen werkzaam in een transplantatiecentrum is het met name ook



van belang dat de levervasculatuur goed in beeld kan worden gebracht: vena hepatica, vena portae en arteria hepatica. Toen de meeste cursisten in staat bleken om normale levers, nieren en milten te visualiseren, werd over gegaan op 'simulatoren'. Dit zijn plastic buiken gekoppeld aan een computer, waarmee de meest voorkomende en belangrijkste afwijkingen kunnen worden bestudeerd, zonder dat men afhankelijk is van het patiënten-aanbod van het moment. De diversiteit is enorm, van eenvoudige cholecystolithiasis tot cirrose met hepatocellulair carcinoom. Maar ook alle pathologie van bijvoorbeeld de nieren en de darmen is beschikbaar. Het nut van echo-simulatoren is bijzonder groot: de 'echte' klinische situatie kan inmiddels zeer goed worden nagebootst en ook zeer zeldzame aandoeningen kunnen worden bekeken. Het belang wordt in sommige landen zelfs dermate groot geacht, dat 'simulatie-examens' worden afgenomen voordat een assistent in opleiding echo's tijdens een dienst mag verrichten.

Ook dit jaar duurde de cursus Klinische Hepatologie weer drie dagen. Met een buitengewoon vol programma, om alle onderwerpen aan bod te laten komen, en met uitstekende sprekers bleek het vasthouden van de aandacht geen enkel probleem.

De eerste dag -woensdag- stond grotendeels in het teken van primaire en secundaire levertumoren. De dag werd afgesloten met een prachtig statistisch verhaal door Bettina Hansen (Erasmus MC); het wordt vaak vergeten, maar statistiek blijft ook in de dagelijkse klinische praktijk van wezenlijk belang. Op donderdag en vrijdag kwamen alle grote ziektebeelden van de lever aan bod. Voor de eerste maal werd het blok

over virale hepatitis georganiseerd in samenwerking met het Nationaal Hepatitis Centrum, in het kader van de Hepatitis-week; deze laatste viel dit jaar samen met de Leverweek. De opkomst was bijzonder groot; het was daarom maar goed dat de sessie in een grotere zaal plaatsvond. De voornaamste reden voor de grote opkomst, was waarschijnlijk de nieuwe antivirale behandeling van hepatitis C, welke nu toch echt dichterbij komt. Daarnaast is er een nieuwe virale leverziekte, namelijk hepatitis E. Misschien niet helemaal nieuw, maar het belang lijkt toch veel groter dan tot voor kort gedacht. Aan het einde van de donderdag werd nog ingegaan op niet-alcoholische steatohepatitis. Deze ziekte neemt snel toe en het lijkt er op dat we in Nederland Amerika een beetje achterna gaan. Op vrijdag werd de cursus afgesloten met de ziekten autoimmuun hepatitis, PBC en PSC. Een en ander na een wel zeer originele introductie in de pathologie door Annette Gouw (UMCG), die probeerde het publiek zich te laten inleven in het leven en gevoel van een hepatocyt. De DLW was daarmee wederom een groot succes!

Voor degenen die de voordrachten nog eens aan de hand van de dia's willen bekijken, is er een speciale link beschikbaar: U komt op de betreffende pagina via www.hepatologie.org, vervolgens inloggen met gebruikersnaam: nvh77684 en wachtwoord: DLW2011 (link: nascholing). Vanzelfsprekend is er volgend jaar weer een Dutch Liver Week, en wel van 11 t/m 15 juni, in Rotterdam. De organisatie is dan in handen van Minneke Coenraad (LUMC) en ondergetekende.

Rob de Knecht, afd. MDL, Erasmus MC



Mededelingen

Inschrijving najaarsvergadering 2011

Het aanstaande najaarscongres van onze vereniging zal plaatsvinden op 6 en 7 oktober a.s. in Congrescentrum NH Koningshof in Veldhoven. Er kan uitsluitend digitaal worden ingeschreven via www.nvge.nl. Als NVH-lid heeft u in begin juni per e-mail een link naar de website ontvangen met uw inloggegevens. Binnenkort ontvangt u deze link nogmaals.

U kunt zich bij het inschrijven tevens opgeven voor het cursusonderwijs in maag-darm-leverziekten op woensdag 5 oktober (thema: neurogastroenterologie, motiliteit en functiestoornissen) dus voorafgaand aan het congres. Uw inschrijving zien wij graag voor 20 september tegemoet!

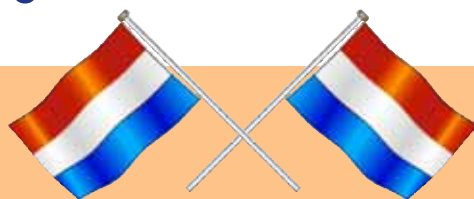
Nieuws

Het secretariaat van onze vereniging is onlangs verhuisd naar een nieuw onderkomen aan de Wilhelminastraat in het centrum van Haarlem.



De contactgegevens blijven ongewijzigd:
Postbus 657, 2003 RR Haarlem.
Telefoon 023-5513016, fax 023-5513087,
e-mail: secretariaat@nvh.nl

Lever van eigen bodem



De inmiddels bij vele bekende PubMed search leverde dit seizoen weer een aantal hele mooie publicaties van onze leden op!

De artikelen voldoen aan de volgende eisen:

- Eerste dan wel laatste auteur is lid van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.
- Een duidelijke link met hepatologische onderwerpen
- Impact factor > 4

De PubMed search wordt steeds bewerklijker met het explosief groeiende aantal NVH leden. En regelmatig hoor ik terug dat een artikel niet uit de PubMed search is gekomen. Vanaf het volgende issue zullen we daarom via email een algemene oproep aan alle leden doen om van recente publicaties die voldoen aan bovenstaande eisen een korte samenvatting in te sturen. Ik hoop dat dit nog beter gaat laten zien hoeveel hoogstaand lever onderzoek ons kleine landje publiceert.

Saskia van Mil

Entecavir treatment for chronic hepatitis B: Adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response.

Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, Zoulim F, Mutimer D, Deterding K, Petersen J, Hofmann WP, Buti M, Santantonio T, van Bömmel F, Pradat P, Oo Y, Luetgehetmann M, Berg T, Hansen BE, Wedemeyer H, Janssen HL
Hepatology. 2011 May 11. PMID:21563196

De Europese chronische hepatitis B richtlijn adviseert therapie aanpassing te overwegen bij een partiële

virologische respons (PVR; >1log HBV DNA daling, maar detecteerbaar HBV DNA op week 48). In deze internationale multicenter studie is in 333 patiënten onderzocht wat het gevolg is van het continueren van entecavir na PVR. PVR werd vastgesteld in 36 patiënten, 95% van de patiënten met HBV DNA <1000 IU/ml en 57% van de patiënten ≥1000 IU/ml op week 48 haalden een virologische respons, zonder ontwikkeling van genotypische entecavir resistentie. Geconcludeerd werd dat, in tegenstelling tot de EASL richtlijn, entecavir veilig gecontinueerd kan worden na PVR.

Viread™ bij chronische hepatitis B

Snelle en aanhoudende suppressie¹⁻⁴

Toenemende HBsAg seroconversie^{1,3,5}

Geen resistentie¹⁻³

Eén lever.  Eén leven.

Eénmaal daags één tablet VIREAD.

110104/003



Gilead Sciences Netherlands B.V.
www.gilead.com
Voor productinformatie zie elders in dit blad

viread™
tenofovir disoproxil (as fumarate) 245 mg

right from the start

Development of a composite endpoint for randomized controlled trials in liver surgery.

van den Broek MA, van Dam RM, van Breukelen GJ, Bemelmans MH, Oussoultzoglou E, Pessaux P, Dejong CH, Freemantle N, Olde Damink SW.

Br J Surg. 2011 Aug;98(8):1138-45. PMID:21557208

Op leverchirurgisch gebied is de haalbaarheid van gerandomiseerde studies die gebruik maken van enkelvoudige, dichotome eindpunten minimaal omdat deze eindpunten grote studiegroepen vergen door hun lage incidentie. De implementatie van een leverchirurgie-specifiek samengesteld eindpunt kan dit oplossen. In deze studie werd een gestandaardiseerd leverchirurgie-specifiek samengesteld eindpunt ontwikkeld bestaande uit de componenten ascites, gallekkage, intra-abdominale bloeding, intra-abdominaal abces, postoperatief leverfalen en mortaliteit. De incidentie van dit samengestelde eindpunt was 19.2% en 10.7% in patiënten cohorten van twee Europese HPB centra.

Deze incidentie was substantieel hoger dan de incidentie van de afzonderlijke componenten. Als dit samengestelde eindpunt als primair eindpunt wordt gebruikt, neemt de haalbaarheid van gerandomiseerde studies toe.

Retention of CD4+ CD25+ FoxP3+ regulatory T cells in the liver after therapy-induced hepatitis C virus eradication in humans.

Claassen MA, de Knegt RJ, Janssen HL, Boonstra A.

J Virol. 2011 Jun;85(11):5323-30. PMID:21450832

In deze studie is een fenotypische analyse gemaakt van de intrahepatische T cellen en CD4+CD25+FoxP3+ regulatoire T cellen (Treg) in patiënten met een chronische HCV infectie. Meerdere dunne naald aspiraatiobioten (FNAB) van de lever zijn afgenomen bij patiënten voorafgaand, tijdens en gedurende de followup fase van peg-IFN/ribavirine therapie. Onze resultaten tonen aan dat het aandeel van intrahepatische regulatoire T cellen toeneemt tijdens antivirale therapie. In de lever van SVR patiënten blijft deze negatieve regulatie aanwezig, hetgeen suggereert dat zelfs in afwezigheid van het virus immunoregulatie van pathologische processen in de lever van belang blijft.

Role for IL-10 in inducing functional impairment of monocytes upon TLR4 ligation in patients with chronic HCV infections.

Liu BS, Groothuismink ZM, Janssen HL, Boonstra A.

J Leukoc Biol. 2011 Jun;89(6):981-8. PMID:21385948

Er is nog veel onbekend over de effecten van het hepatitis C virus op immuniteit tegen pathogenen. Wij hebben onderzocht of de respons van monocyten tegen bacteriële en virale moleculen gemoduleerd is in patiënten met chronische HCV infecties. We observeerden dat monocyten van patiënten verminderde activiteit vertoonden tegen TLR4 liganden, veroorzaakt door IL-10 geproduceerd door deze monocyten of aanwezig in serum. In tegenstelling tot de verminderde respons op TLR4 agonisten, reageerden monocyten van chronische HCV patiënten sterker op TLR8 liganden. Kennis over de interactie tussen leukocyten en TLR agonisten is belangrijk vanwege de recente klinische trials waarin TLR liganden onderzocht worden als nieuwe behandelstrategie voor chronische HCV patiënten.

Donor and recipient HLA/KIR genotypes do not predict liver transplantation outcome.

Moroso V, van der Meer A, Tilanus HW, Kazemier G, van der Laan LJ, Metselaar HJ, Joosten I, Kwekkeboom J.

Transpl Int. 2011 Jun 14. PMID:21672051

The effect of Natural Killer (NK) cells in the immune response to solid organ allografts, and especially in liver transplantation (LTX), is still controversial. Two aspects of this immunological interaction have been considered in this paper: NK-cell alloreactivity in the donor-versus-recipient direction and in the recipient-versus-donor direction. Our results showed that none of the models commonly used to predict NK-cell alloreactivity indicated an association between the alloreactivity of NK-cell and LTX outcome. Overall our results suggest that NK-cell alloreactivity, in both the directions, is not a good predictor of graft rejection, graft survival or patient survival.

Does the donor mannose-binding lectin genotype really predict the risk of bacterial infections after liver transplantation?

Curvelo LA, de Mare-Bredemeijer E, de Canck I, van Thienen M, Kazemier G, Metselaar H, Kwekkeboom J.

Hepatology. 2011 May;53(5):1786-7. PMID:21520193

Background: There are few studies about Mannose-binding lectin (MBL) and the risk of infections after liver transplantation (LTx). Therefore, the value and way of interpretation of donor MBL-genotype for identification of LTx-patients at risk of infectious is not established yet. Methods: MBL-genotypes of 290 donors were categorized in three different ways into MBL-sufficient/MBL-insufficient, according with previous studies and associations with clinically significant infections (CSI) were analyzed. Results: None of the three different stratifications resulted in a statistically significant association between donor MBL-genotype and CSI. Conclusions: this study indicates that in our center donor MBL-2 genotype is not useful to predict the risk of bacterial infection after LTx.

Human plasmacytoid dendritic cells induce CD8(+) LAG-3(+) Foxp3(+) CTLA-4(+) regulatory T cells that suppress allo-reactive memory T cells.

Boor PP, Metselaar HJ, Jonge S, Mancham S, van der Laan LJ, Kwekkeboom J.

Eur J Immunol. 2011 Jun;41(6):1663-74. PMID:21469126

Om afstoting te voorkomen zijn patiënten na een levertransplantatie genooddaakt levenslang immunosuppressiva in te nemen. Deze medicijnen hebben echter veel bijwerkingen, waardoor alternatieve therapieën wenselijk zijn.

Uit deze studie blijkt dat Plasmacytoïde dendritische cellen regulatoire T-cellen (Treg) induceren, die afstotingsreacties op een donor specifieke manier kunnen onderdrukken. Deze Treg zijn hyporesponsief en kunnen ook allo-memory T-cellen onderdrukken. De inductie van deze Treg is deels afhankelijk van indoleamine-2,3 dioxygenase, een enzym dat tryptofaan omzet in kynurenine. De Treg brengen CD8, LAG-3, FoxP3 en CTLA-4 tot expressie, waarbij CTLA-4 ook een functionele rol heeft in de remmende werking van deze cellen.

Detailed kinetics of the direct allo-response in human liver transplant recipients: new insights from an optimized assay.

Tapirdamaz O, Mancham S, van der Laan LJ, Kazemier G, Thielemans K, Metselaar HJ, Kwekkeboom J.

PLoS One. 2010 Dec 29;5(12):e14452. PMID: 21206923
Conventionele technieken die precursor frequenties van T-cellen kunnen kwantificeren zijn relatief ongevoelig. Ze detecteren frequenties tot maximaal 0.1%. Met behulp van deze technieken wordt beschreven dat frequenties van donorspecifieke T-cellen met directe allo-specificiteit kort na

transplantatie dalen tot onder pretransplantatie waarden, suggererende dat ze geen rol spelen bij afstotingsreacties lang na transplantatie. In de huidige studie presenteren wij een geoptimaliseerde techniek, die hogere precursor frequenties van donorspecifieke T-cellen met directe allo-specificiteit detecteert. Er wordt aangetoond dat deze T-cellen pieken op een week posttransplantatie, tot een jaar na transplantatie in het bloed circuleren en niet dalen onder pretransplantatie waarden, suggererende de mogelijke rol bij afstotingsreacties in dat jaar.

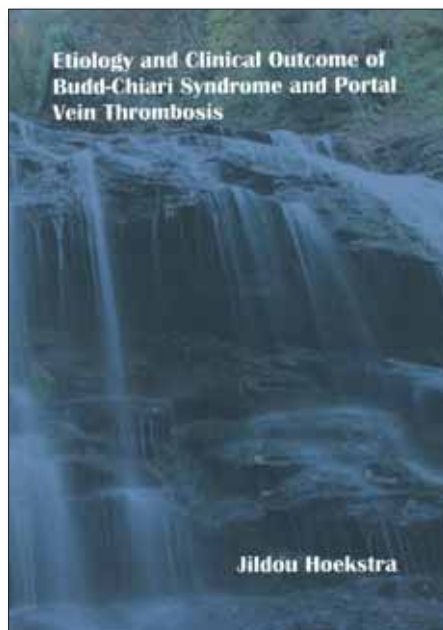
Proefschriftsamenlevingen

Samenvatting proefschrift Jildou Hoekstra

Etiology and Clinical Outcome of Budd-Chiari Syndrome and Portal Vein Thrombosis

Promotiedatum: 17 december 2010,
Erasmus Universiteit Rotterdam
Promotoren: Prof. dr. H.L.A. Janssen
Prof. dr. F.W.G. Leebeek

Budd-Chiari syndroom (BCS) is een zeldzaam ziektebeeld dat wordt gedefinieerd als een veneuze afvloedbelemmering vanaf de lever. In vrijwel alle gevallen wordt BCS veroorzaakt door het optreden van trombose in de levervenen. Bij vena portae trombose (VPT), een andere vasculaire leverziekte, is er sprake van een trombose in de poortader. VPT wordt regelmatig gezien als complicatie bij patiënten met levercirrose maar kan ook optreden bij personen zonder onderliggende leverziekte, zogeheten non-cirrhotische VPT. Dit proefschrift beschrijft de onderliggende etiologie van trombose en het klinisch beloop van patiënten met BCS en non-cirrhotische VPT. Een deel van de beschreven studies is gebaseerd op gegevens uit de EN-Vie studie, een prospectieve Europese studie waarbij gedurende 2 jaar nieuwe patiënten



met BCS en non-cirrhotische VPT werden geïncludeerd. Bij onderzoek naar onderliggende etiologische factoren blijken er duidelijke verschillen te bestaan in het risicofactorprofiel tussen beide patiëntengroepen. Zo is Factor V Leiden mutatie sterk geassocieerd met BCS maar niet met VPT, terwijl het tegenovergestelde geldt voor factor II mutatie. Ook zijn er verschillen in de subtypes van myeloproliferatieve aandoeningen, een veelvoorkomende onderliggende oorzaak. In een tweetal case-control studies wordt bij patiënten met BCS de rol van een verminderde fibrinolytische capaciteit en verschillen in stolselbindende eiwitten onderzocht en vergeleken met een groep gezonde controles. Daarnaast is de klinische presentatie, behandeling en overleving van BCS-patiënten met paroxysmale nachtelijke hemogloburie in kaart gebracht. Bij patiënten met non-cirrhotische VPT is in een lange-termijn follow-up studie gekeken naar het effect van antistolling op bloedingscomplicaties, het optreden van nieuwe trombose en de prognose. Tevens is het klinisch beloop onderzocht van een subgroep patiënten met VPT, namelijk die met een onderliggend myeloproliferatief syndroom. Met name de hematologische ziekte blijkt van invloed op de overleving van deze patiënten. Tot slot is de uitkomst van zwangerschappen bij vrouwen met een VPT geëvalueerd.

Samenvatting proefschrift Vincent Rijckborst

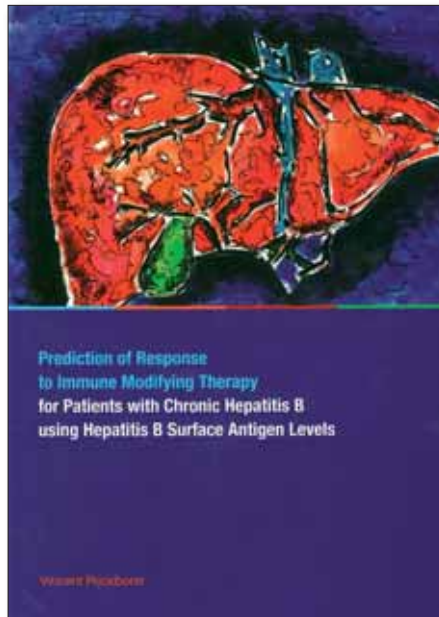
Prediction of response to immune modifying therapy for patients with chronic hepatitis B using hepatitis B surface antigen levels

Promotiedatum: 23 juni 2011,
Erasmus Universiteit Rotterdam
Promotor: Prof. dr. H.L.A. Janssen

De behandeling van chronische hepatitis B is de afgelopen 10 jaar sterk verbeterd met de introductie van nucleos(t)ide analogen en gepegyleerd interferon (peginterferon). Met de beschikbaarheid van een toenemend aantal antivirale middelen is de behandeling van chronische hepatitis B complexer geworden, wat heeft geleid tot de ontwikkeling van meerdere internationale richtlijnen. Deze richtlijnen ondersteunen het gebruik van zowel peginterferon als nucleos(t)ide analogen als initiële therapie, maar er bestaat controverse over de

optimale keuze voor een individuele patiënt. Het doel van dit proefschrift was om (1) behandelstrategieën met peginterferon voor chronische hepatitis B te optimaliseren (2) de rol van hepatitis B surface antigeen (HBsAg) concentraties tijdens peginterferon behandeling te evalueren en (3) de duurzaamheid van een respons op peginterferon te onderzoeken.

In een internationale multicenter gerandomiseerde studie werd de effectiviteit van peginterferon monotherapie en peginterferon en ribavirine combinatie therapie voor patiënten met HBeAg-negatieve chronische hepatitis B vergeleken. Deze studie toont aan dat het percentage patiënten met een blijvende respons na een peginterferon behandeling niet hoger is dan 20%. Het toevoegen van ribavirine aan peginterferon heeft geen gunstige effecten. Deze resultaten benadrukken dat het selecteren van patiënten met een hoge kans op een blijvende respons, voor aanvang van de behandeling of in het begin van de behandeling, essentieel is voor een effectieve toepassing van peginterferon in de praktijk. Daarom werd de voorspellende waarde van serum HBsAg concentraties in een vroege fase van de behandeling bestudeerd. De daling van de HBsAg concentratie op week 12 heeft een beperkte voorspellende waarde



voor een blijvende respons, het is echter wel mogelijk om met behulp van een combinatie van de daling van HBsAg en hepatitis B virus (HBV) DNA concentraties op betrouwbare wijze patiënten te selecteren die geen kans hebben op een blijvende respons. Aan deze patiënten zou daarom moeten worden geadviseerd de behandeling met peginterferon te staken, waarmee de bijwerkingen en kosten van onnodige behandeling voorkomen kunnen worden.

De waarde van HBsAg concentraties gedurende peginterferon therapie werd ook geëvalueerd bij patiënten met HBeAg-positieve chronische hepatitis B. De mate van daling in HBsAg concentraties is sterker bij patiënten die uiteindelijk een blijvende respons ontwikkelen en patiënten waarbij geen HBsAg daling optreedt op week 12 hebben slechts 3% kans op een blijvende respons en geen kans op HBsAg verlies. Tot slot werden de lange termijn effecten van peginterferon behandeling bij patiënten met zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve chronische hepatitis B onderzocht. Patiënten die een blijvende respons bereiken na een peginterferon behandeling hebben over de

tijd een toenemende kans op HBsAg verlies, hetgeen vrijwel gelijk staat aan genezing.



Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Pegasys®

Samenstelling: Pegasys® bevat peginterferon alfa-2a, gevormd door conjugatie van PEG-reagens (moleculmassa 40 kD) aan interferon alfa-2a. Pegasys is beschikbaar in voorgevulde wegwerpspuit en voorgevulde pen met gebruiksklare oplossing voor injectie met 180 of 135 µg peginterferon alfa-2a per 0,5 ml. **Indicatie:** 1. chronische hepatitis C (CHC) bij volwassen patiënten die positief zijn voor HCV-RNA in het serum, inclusief patiënten met gecompenseerde cirrose en/of co-infectie met klinisch stabiele HIV. De optimale behandeling is in combinatie met ribavirine. Deze combinatie is geïndiceerd voor naïeve patiënten en patiënten bij wie eerdere behandeling met interferon alfa (gepegyleerd of niet-gepegyleerd) ontoereikend was. 2. HBeAg-positieve of -negatieve chronische hepatitis B (CHB) bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, verhoogd ALT en histologisch bevestigde leverontsteking en/of fibrose. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor alfa interferonen of een van de hulpstoffen, auto-immuun hepatitis, ernstige leverdysfunctie of gecompenseerde levercirrose, neonaten en kinderen tot 3 jaar oud vanwege de hulpstof benzylalcohol, ernstige al bestaande hartaandoening in de anamnese en HIV-CHC patiënten met cirrose en een Child-Pugh score ≥6 behalve als deze volledig toegeschreven kan worden aan indirecte hyperbilirubinemie veroorzaakt door geneesmiddelen zoals atazanavir en indinavir, combinatie van Pegasys met telbivudine. **Dosering en wijze van toediening:** de aanbevolen dosering Pegasys bedraagt 180 µg eenmaal per week subcutaan toegediend in buik of dij. De therapieduur is o.a. afhankelijk van het genotype, basale 'viral load' en de respons. **Belangrijkste waarschuwingen:** ernstige effecten op het centrale zenuwstelsel, voornamelijk depressie, suicidale gedachten en pogingen tot suicide, zijn waargenomen bij enkele patiënten tijdens en soms nog tot 6 maanden na Pegasys-behandeling. Pegasys-behandeling werd in verband gebracht met anemie (in combinatie met ribavirine), trombocytopenie, leukopenie, neutropenie en lymfopenie. Pancytopenie en beenmergsuppressie werden in verband gebracht met Pegasys in combinatie met ribavirine en azathioprine. Bij gebruik van alfa interferonen zijn schildklierfunctiestoornissen van verergering van schildklierziekten gemeld. Hypertensie, supraventriculaire aritmieën, decompensatie cordis, pijn op de borst en myocardinfarct zijn in verband gebracht met alfa-interferontherapie. Indien tijdens behandeling aanwijzingen voor leverdecompensatie ontstaan dient de behandeling met Pegasys onmiddellijk gestaakt te worden. Ernstige, acute overgevoelighedsreacties zijn zelden waargenomen tijdens behandeling met alfa interferonen. Auto-immuunziekte en gevallen van het Vogt-Koyanagi-Harada syndroom zijn gemeld. Ernstige infecties zijn gemeld tijdens behandeling met alfa interferonen. Bij Pegasys zijn hypoglykemie, hyperglykemie, diabetes mellitus, retinopathie, pulmonale symptomen en cardiomyopathie waargenomen. Tevens zijn exacerbatie en provocatie van psoriasis en sarcoïdose waargenomen. Lever- en niertransplantatieafstotingen zijn gemeld met Pegasys, alleen of in combinatie met ribavirine. In combinatie met ribavirine zijn er dentale en periodontale aandoeningen gemeld. Voorzichtigheid is geboden als Pegasys en ribavirine toegevoegd worden aan een HAART therapie. Pegasys mag alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt. Borstvoeding moet voorafgaand aan de behandeling worden gestopt. **Bijwerkingen:** in studies bleek het veiligheidsprofiel van Pegasys bij CHB gelijk aan dat bij CHC. Met uitzondering van pyrexie was de frequentie van de meerderheid van de bijwerkingen opmerkelijk lager bij patiënten met CHB dan bij patiënten met CHC. Bij patiënten met HIV-CHC co-infectie waren de klinische bijwerkingen gemeld voor Pegasys, alleen of in combinatie met ribavirine, gelijk aan die bij patiënten met CHC mono-infectie. Zeer vaak (≥1/10) voorkomende bijwerkingen tijdens Pegasys monotherapie of in combinatie met ribavirine i.h.g. van CHC zijn anorexie, hoofdpijn, angst, verminderde concentratie, dyspnoe, hoesten, alopecia, pruritus, dermatitis, droge huid, myalgie, artralgie, vermoeidheid, pyrexie, en asthenie. Bijwerkingen zeer vaak, tijdens behandeling met Pegasys in combinatie met ribavirine bij CHC, of vaak (≥1/100 tot <1/10) bij Pegasys monotherapie bij CHB, voorkomend zijn depressie, slapeloosheid, duizeligheid, diarree, misselijkheid, buikpijn, rillingen, pijn, reacties op de injectieplaats en prikkelbaarheid. **Afleverstatus:** U.R. Pegasys wordt volledig vergoed. (06/2011)

Vollige productinformatie is beschikbaar bij
Roche Nederland B.V.
Postbus 44, 3440 AA WOERDEN. Telefoon: 0348-438171, www.roche.nl



Verkorte productinformatie Viread 245 mg filmomhulde tabletten

Samenstelling: Elke filmomhulde tablet bevat 245 mg tenofovirdisoproxil (als fumarate), overeenkomend met 300 mg tenofovirdisoproxilfumarate van 136 mg tenofovir. **Farmacotherapeutisch groep:** Nucleoside en nucleotide reverse transcriptase-remmers, ATC-code: J05AF07. **Indicaties:** HIV-1-infectie: Viread is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen van meer dan 18 jaar oud. **Hepatitis B-infectie:** Viread is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij volwassenen met: 1) gecompenseerde leverziekte, met aangetoonde actieve virale replicatie, aangetoonde verhoogde serum-alanineaminotransferase (ALT)-spiegels en histologisch aangetoonde actieve ontsteking en/of fibrose. 2) gecompenseerde leverziekte. **Contra-indicaties:** Bekende overgevoeligheid voor tenofovir, tenofovirdisoproxilfumarate of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Het wordt aanbevolen de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) te berekenen voordat wordt begonnen met de behandeling met Viread. Het eerste jaar behandeling moet de nierfunctie iedere vier weken gecontroleerd en daarna elke drie maanden. Bij patiënten met het risico op nierfunctiestoornis, dient overwogen te worden om de nierfunctie vaker te controleren. Indien bij patiënten, het serumfosfaatgehalte < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) is of de creatinineklaring < 50 ml/min afgenomen is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw beoordeeld worden, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het urinezuurgehalte in de urine. Bij patiënten met een afname van het serumfosfaatgehalte naar < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) of een afname van de creatinineklaring naar < 50 ml/min, dient het onderbreken van de behandeling met Viread overwogen te worden. Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie, moeten de mogelijke voordelen van behandeling worden afgewogen tegen de mogelijke risico's. Indien gelijktijdig gebruik van Viread en nefrotoxische middelen, of van Viread en geneesmiddelen met hetzelfde renale transportsysteem (HOAT1 en 3 of MPP4) onvermijdelijk is, dient de renale functie wekelijks gecontroleerd te worden. Om het risico van lactaatacidose te minimaliseren bij toediening van nucleoside-analogen in combinatie met Viread moeten de patiënten nauwgezet worden gevolgd. Bij gelijktijdig gebruik van Viread en didanosine moet nauwgezet gecontroleerd worden op bijwerkingen van didanosine. Bij patiënten die voor chronisch hepatitis B behandeld worden, moet voorzichtigheid en controle geboden worden, voor tekenen van exacerbaties van hepatitis, in het bijzonder naar het stoppen van de behandeling. Indien geschikt, kan hervatting van de behandeling gerechtvaardigd zijn. Viread bevat lactose. Daarom moet Viread niet gebruikt worden bij patiënten met galactose intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie. **Zwangerschap:** De veiligheid van Viread bij zwangerschap werd nog niet vastgesteld. Het mogelijke voordeel moet worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de foetus. **Bijwerkingen:** De meest gerapporteerde, zeer vaak (≥ 1/10) bijwerkingen zijn: hypofosfatemie, duizeligheid, diarree, braken, misselijkheid, uitslag, asthenie. Vaak (≥ 1/100, < 1/10) werden de volgende bijwerkingen waargenomen: hoofdpijn, abdominale pijn, opgezet buik, flatulentie, verhoogde transaminasen, vermoeidheid; Soms (≥ 1/1.000, < 1/100): hypokaliëmie, pancreatitis, rabdomyolyse, spierzwakte, verhoogd creatinine; Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000): lactaatacidose, hepatische steatose, hepatitis, angio-oedeem, osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen), myopathie, acuut nierfalen, nierfalen, acute tubulaire necrose, proximale nier tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), nefritis (waaronder acute interstitiële nefritis), nefrogene diabetes insipidus. Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale nier tubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofovirdisoproxilfumarate. **Verpakking:** Doos met 1 of 3 fasons met 30 filmomhulde tabletten. **Afleverstatus:** UR. **Vergoeding:** volledige vergoeding. **Prijs:** zie Z-index. **Registratiehouder:** Gilead Sciences International Limited, Cambridge CB21 6GT, Verenigd Koninkrijk. Bestudeer de samenvatting van productkenmerken alvorens Viread voor te schrijven in het bijzonder vanwege dosering, bijwerkingen, waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, en interacties. Neem voor meer inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Gilead Sciences Netherlands BV, WTC, Toren D, 7e Verdieping, Strawinskylaan 779, 1077 XX Amsterdam.

De volledige informatie kunt u aanvragen bij Gilead Sciences.

Referenties: 1. VIREAD, Summary of Product Characteristics, July 2010. 2. Marcellin et al. AASLD 2010, Poster 476. 3. Heathcote et al. AASLD 2010, Poster 477. 4. Heathcote et al. Three-Year Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate Treatment for Chronic Hepatitis B. Gastroenterology 2010 (in press). 5. Marcellin et al. New England Journal of Medicine 2008; 359(23): 2442-2455.





With them all the way

From viral suppression¹ to reversal of disease progression²

Baraclude® supports your NA-naïve patients with chronic hepatitis B from the start, and all the way towards the long-term benefit of reversal of disease progression.*³ Rapid and potent viral suppression^{4,5} brings early success that lasts long-term,**^{1,2} while minimal resistance⁶ and favourable tolerability^{†1,2} provide confidence for the years ahead. With Baraclude®, you can make the journey easier for you and your patients.



A first-line choice with long-term benefits³⁻⁵

*96% of patients experienced histological improvement (defined as 2-point decrease in Knodell necroinflammatory score from baseline with no worsening of Knodell fibrosis score). 88% of patients experienced improvements in their Ishak Fibrosis Score defined as >1-point decrease from baseline). Histology samples were obtained from 57 NA-naïve HBeAg-positive and -negative patients originally treated in Trials 022 and 027, who enrolled in the open-label rollover Trial 901 for long-term treatment (median 280 weeks). **94% of HBeAg-positive patients and 95% of HBeAg-negative patients achieved <300 copies/mL through Year 5 of Baraclude® treatment and Year 3 of Baraclude® re-treatment, respectively. The NA-naïve HBeAg-positive Baraclude® open-label rollover long-term treatment cohort consists of 146 Baraclude®-treated patients from Trial 022 who had a ≤35-day off-treatment gap between the last Baraclude® dose in study Trial 022 and the first Baraclude® dose in Trial 901, and includes all patients who satisfied this definition regardless of treatment response achieved in Trial 022. The NA-naïve HBeAg-negative Baraclude® open-label rollover long-term re-treatment cohort consists of 99 Baraclude®-treated patients from Trial 027 who had a treatment gap 60 days between the last Baraclude® dose in study Trial 027 and the first Baraclude® dose in Trial 901, and includes all patients who satisfied this definition regardless of treatment response achieved in Trial 027. Patients from Trials 022 and 027 received Baraclude® 0.5 mg daily. Patients enrolling in the open-label rollover cohort Trial 901 for long-term efficacy analysis initially received a combination of Baraclude® 1 mg and lamivudine 100 mg daily. Subsequently the protocol was amended for patients

to receive monotherapy with Baraclude® 1 mg daily. [†]1.2% genotypic resistance in NA-naïve patients up to Year 6. Calculated as the cumulative probability through 288 weeks. All patients with detectable HBV DNA (300 copies/mL) at Week 48, 96, 144, 192, 240, 288 or end of treatment were monitored for resistance. The Baraclude®-treated NA-naïve resistance cohort consisted of 663, 278, 149, 120, 108 and 99 patients at Week 48, 96, 144, 192, 240 and 288 respectively, initially treated in Trials 022 (HBeAg-positive patients) and 027 (HBeAg-negative patients) who were subsequently enrolled in the open-label rollover cohort Trial 901. Different dosing regimen after 96 weeks; for more information please refer to Tenney DJ, *et al.* 2009. ^{††}Refer to the Baraclude® Summary of Product Characteristics for further details on dosing, adverse events, special warnings and precautions. **References:** 1. Chang T-T, *et al.* Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;51:422-430. 2. Chang T-T, Liaw Y-F, Wu S-S, *et al.* Long-term entecavir therapy results in reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histologic improvement in chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2010;52:886-893. 3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50:227-242. 4. Lok AS-F, McMahon BJ. AASLD practice guidelines, chronic Hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3). 5. Buster EH, van Erpecum KJ, Schalm SW, *et al.* Treatment of chronic hepatitis B virus infection - Dutch national guidelines. *Neth J Med*. 2008 Jul-Aug;66(7):292-306. Baraclude® is a registered trademark of Bristol-Myers Squibb and its affiliates. ©2010 Bristol-Myers Squibb. All rights reserved.

Voor productinformatie zie elders in deze uitgave.

**CHRONISCHE
HEPATITIS B**

Levenslange therapie of
herstel van chronische
hepatitis B?



Hepatitis vraagt om een krachtige aanpak



PEGASYS[®]

peginterferon alfa-2a (40KD)