



LEVER

Onno Holleboom:
**‘Het gaat bij NAFLD
echt om case finding’**

Redactie en bestuur **3** DLW 2020 **4** Ingezonden **5** Interview **6**

Digestive Disease Days **10** De interventieradioloog **12** Column **13** Stageverslag **14**

Van eigen bodem **14** Proefschriften **16**

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

● 18 MAART 2020

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

● 19 - 20 MAART 2020

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

● 15 - 19 APRIL 2020

EASL London
 The International Liver Congress
www.easl.eu

● 28 MEI 2020

NASH Symposium,
 georganiseerd door Franciscus Gasthuis en het UMC Amsterdam i.s.m. Julius Clinical
Locatie: Rotterdam
 Inschrijven:
internesecretariaat@franciscus.nl

● 10 - 12 JUNI 2020

European Fatty Liver Congress (EFLC2020)
Zie pagina 5

● 23 - 26 JUNI 2020

Dutch Liver Week NVH
 Echocursus op dinsdag 23 juni
 Cursus Klinische Hepatologie 24-26 juni
Locatie: Double Tree by Hilton, Amsterdam
 Inlichtingen: congres@nvh.nl

● 9 - 10 SEPTEMBER 2020

Digestive Disease Days Najaar
 Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven
 Inlichtingen via e-mail: congres@nvh.nl,
 telefoon 023 – 5513016

● 13 - 17 NOVEMBER 2020

The Liver Meeting
Locatie: Hynes Convention Center, Boston, USA
<https://www.aasld.org/>

● 4 - 5 FEBRUARI 2021

Dutch Liver Retreat
Locatie: Van der Valk Hotel, Spier

Inlichtingen: Secretariaat NVH
 Tel.: 023 – 551 3016
 E-mail: congres@nvh.nl

● 17 - 18 MAART 2021

Digestive Disease Days Voorjaar,
 Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven
 Inlichtingen: Secretariaat NVH
 Tel.: 023 – 551 3016
 E-mail: congres@nvh.nl

● 22 - 25 JUNI 2021

Dutch Liver Week NVH
Locatie: Double Tree by Hilton, Amsterdam
 Inlichtingen: congres@nvh.nl

● 6 - 7 OKTOBER 2021

Digestive Disease Days Najaar
 Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven
 Inlichtingen: Secretariaat NVH
 Tel.: 023 – 551 3016
 E-mail: congres@nvh.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:

Dr. L.C. Baak, hoofdredacteur
 Dr. R.B. Takkenberg
 Dr. K.F.J. van de Graaf
 Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov
 Mw. M.J. van Gijtenbeek, secretariaat

Redactie adres:

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

Bestuur:

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

Dr. J.I. Erdmann
 Dr. E.M.M. Kuiper
 Dr. A.J.P. van der Meer
 Dr. A.J.A. van de Sluis
 Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov

Lidmaatschap:

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

Omslagfoto: Onno Holleboom (foto cover: Elmer Bets, Visual Content Specialist, Social Media, Afdeling Interne en Externe Communicatie, Amsterdam UMC, foto binnenwerk: Xander Remkes)

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.



VAN DE REDACTIE

Het eerste nummer van LEVER in 2020 ligt voor u - met een vertrouwd ogende inhoud. Een woord vanuit het NVH-bestuur, de agenda, LEVER van eigen bodem, het Interview en meer.

Ondanks een oproep van de NVH-secretaris Stan van de Graaf in het septembernummer van 2019 zijn er geen suggesties gekomen om de inhoud aan te passen. We kunnen dus gewoon door.

Toch kunt u in het colofon een paar wijzigingen vinden met betrekking tot de redactie van LEVER. Zo zal de redactie voortaan bestaan uit 4 leden en een heuse 'hoofdredacteur'.

U gaat in 2020 ervaren wat dat allemaal betekent. Maar misschien ook niet. Het is aan u.

Bert Baak, hoofdredacteur LEVER

VAN DE SECRETARIS

Beste NVH-leden,

Zoals u ziet is er een verandering in deze pagina van de LEVER. Waar we voorheen altijd startten met stukjes tekst van alternerend de voorzitter en de secretaris, heeft onze kersverse hoofdredacteur Bert Baak nu het eerste woord. We zijn erg blij dat Bert deze rol op zich genomen heeft en ik zie erg uit naar zijn teksten.

De redactie is ook uitgebreid met Raoul Maan en David Trampert, die ons mee zullen nemen in de ontwikkeling die een promovendus of aios doormaakt. Joris Erdmann (volgend issue) en Mark Burgmans (dit issue) zullen input verzorgen respectievelijk vanuit het perspectief van de HPB chirurgie en interventieradiologie. Het multidisciplinaire karakter van onze vereniging zal hiermee nog duidelijker naar voren komen in de LEVER. Zelf zal ik na 6 jaar NVH bestuur, waarvan sinds maart 2015 als secretaris, het stokje overdragen. Komende ledenvergadering zal het bestuur de leden een voorstel voor opvolging doen en ik ben ervan overtuigd dat mijn opvolger het zeker goed zal doen de komende 4 jaar.

Ik wil de redactie en iedereen die in 2019 een bijdrage heeft geleverd aan uw glossy nieuwsblad Lever van harte bedanken. Verder zou ik ook graag het NVH secretariaat bedanken voor hun inzet en goede zorgen. Daarnaast bedank ik de patiëntenorganisaties PSCPE en NLV voor hun hulp en samenwerking alsook de organisaties NVGE en NVMDL waarmee we al jaren met veel plezier samenwerken. Op meer persoonlijke titel wil ik daarnaast alle mensen uit het huidige bestuur en oud-bestuursleden van harte danken voor de fijne tijd en verheug me op deelname aan NVH events als deelnemer zonder rol in de organisatie, wat alweer een tijdje geleden is nu. Zoals gebruikelijk voor het eerste issue van de LEVER geef ik hier een korte terugblik op 2019 en een overzicht van de huidige staat van de NVH.

Bestuur: In 2019 hebben Sven van IJendoorn, Joanne Verheij en Jan Maarten Vrolijk het bestuur verlaten na voltooiing van hun termijn. We willen dit drielik hartelijk danken voor al hun energie die ze in de NVH hebben gestopt en zijn

verheugd te merken dat er zoveel enthousiaste mensen staan te trappelen om de vrijgekomen posities op te vullen.

Ledenaantal: We blijven min of meer stabiel met het aantal leden: 655 leden in 2017, 676 in 2018, 681 in 2019 en 669 in 2020. We zijn een multidisciplinaire vereniging, en als NVH vinden we het belangrijk dat mensen uit zeer diverse disciplines zich vertegenwoordigd voelen door de NVH, en samen de vereniging vormgeven. Velen van onze leden zijn MDL-arts, maar vele andere disciplines zijn vertegenwoordigd, dus dat doel lijkt ook anno 2020 gehaald te worden.

Financieel en activiteiten: In 2019 heeft de NVH ongeveer € 163.000,- uitgegeven, waarbij onze congressen de grootste uitgavepost waren. De inkomsten bedroegen ruim € 142.000,- een redelijk stabiel getal, net iets lager dan 2018. Het resultaat over 2019 was minder negatief dan begroot, en deels beoogd om het eigen vermogen iets te reduceren. Voor 2020 is de contributie na vele jaren iets verhoogd om de balans iets meer recht te trekken en er zal kritisch gekeken blijven worden naar de uitgaven. Een belangrijk deel van de inkomsten van de NVH is afkomstig uit sponsoring. In 2019 had de NVH twee hoofdsponsors namelijk Gilead Sciences en Norgine. Daarnaast werden bijdragen ontvangen van Intercept, Echo-sens en BTG Biocompatibles (standhouders tijdens de Dutch Liver Week 2019). We willen graag onze sponsors hartelijk danken voor het ondersteunen van onze vereniging. We hebben hun geldelijke bijdrage aan de NVH voor allerlei mooie zaken gebruikt, die ik hieronder wil toelichten.

De NVH sponsort de drukkosten van proefschriften, congresdeelnames en training in buitenlandse laboratoria en klinieken ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek. In 2019 zijn 13 proefschriften en 2 reisbeurzen met € 500,- elk gesubsidieerd. Sinds enkele jaren kennen we de subsidie om een werkbezoek aan een buitenlands leveronderzoeksinstituut te maken. Deze subsidie is vooral bedoeld voor promo-

Lees verder op pagina 4.

vendi. Hiervan heeft in 2019 één NVH-lid gebruik gemaakt en daarvan heeft u in de LEVER al een verslag mogen lezen. Deze verslagen ondersteunen het belang van deze subsidie ter bevordering van wetenschap maar zeker ook voor de ontwikkeling van de jonge (arts-) onderzoekers. Aan twee veelbelovende Masterstudenten hebben we beurzen toegekend voor stages. Deze subsidie dient als stimulans om aan een buitenlandse instelling onderzoekservaring op te doen op het gebied van leverziekten/leveronderzoek. De NVH wil hiermee studenten enthousiasmeren om een carrière te kiezen in deze richting zodat zij een positieve bijdrage kunnen leveren aan het leveronderzoek in Nederland. We zijn trots dat we als NVH een bijdrage kunnen leveren aan dit talent en in 2020 zullen we deze activiteiten continueren.

De NVH organiseerde zoals gebruikelijk in 2019 verder allerlei hepatologische congressen, voor uitwisseling van kennis en training. Zo zijn er in tijdens de Digestive Disease Days in het voorjaar en najaar twee hepatologische symposia georganiseerd over de Do's en Don'ts van chirurgie bij levercirrose en portale hypertensie. Tijdens deze symposia presenteerden ook enkele jonge onderzoekers de beste Nederlandse hepatologische artikelen van afgelopen jaar. In het kader van dit laatste zijn in 2019, na een strenge pre-selectie en op basis van hun 5-minuut durende enerverende presentatie, de jaarlijkse Young Hepatologists Awards uitgereikt aan S.J. Aronson (Basaal; Amsterdam " *Liver-directed gene therapy results in long term correction of progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 in mice.* ") en Y. de Vries (Klinisch; Groningen " *Pretransplant Sequential Hypo- and Normothermic Machine Perfusion of Suboptimal Livers Donated after Circulatory Death Using a Hemoglobin-based Oxygen Carrier Perfusion Solution.* ").

In het voorjaar vond bovendien weer een succesvolle Dutch Liver Retreat plaats, in het rustieke Spier, met 77 deelne-

mers. Tenslotte namen we in het najaar van 2019 deel aan de klinisch-gerichte DDD dagen.

Er is een begin gemaakt met de vernieuwing van de NVH-website en deze zal in het eerste deel van 2020 voltooid worden. De nieuwe site zal beter te lezen zijn op kleinere schermen, zoals telefoons of tablets, een modernere uitstraling krijgen en betere verbinding met andere organisaties, zoals NVGE en NVMDL. Centraal zullen de NVH werkgroepen staan. Stimuleren van interactie tussen onze leden en tussen verschillende disciplines is een hoofdtaak van de NVH en onze werkgroepen zijn hierbij erg belangrijk. Op dit moment hebben we 4 werkgroepen namelijk Werkgroep Portale Hypertensie, de NASH werkgroep, de werkgroep cholestatische leverziekten en de auto-immuun hepatitis werkgroep. De DHCG (leverkanker) is al een tijd een aparte stichting, ontsproten aan de HCC werkgroep. Er zijn duidelijkere afspraken gemaakt wat we als NVH vragen en bieden aan de werkgroepen en ze zullen hun activiteiten met enige regelmaat etaleren in dit nieuwsblad en op onze congressen. Graag wil ik u als lid van de NVH bedanken, en hoop op uw enthousiaste deelname bij onze activiteiten in 2020.

Tenslotte wil ik u oproepen aanwezig te zijn bij het NVH-programma op 18 maart a.s. We starten om 09.30 met de ledenvergadering, direct daarna gevolgd door het NVH-symposium met de prikkelende titel 'NASH; pillen of het mes erin.' U wordt door de deskundigen op dit terrein bijgepraat over de laatste stand van zaken.

Na dit symposium volgt de uitreiking van de Distinguished Hepatologist Award aan Dr. André Boonstra in het Erasmus MC. Een lezenwaardig interview met hem verscheen in de LEVER van najaar 2018 (te vinden via www.nvh.org).

Hopelijk tot ziens in Veldhoven!

Vriendelijke groeten,
Stan van de Graaf (secretaris NVH)

ingezonden

N.a.v. voorwoord 'Enorme werkloosheid onder specialisten' van secretaris Stan van de Graaf, LEVER september jl.

Door David Trampert, research fellow Tytgat Instituut, Amsterdam UMC, AMC.

"Er wordt tegenwoordig van professionals, neem medisch specialisten en onderzoekers, meer output verwacht in eenzelfde tijdsbestek. Derhalve valt er winst te halen in "efficiëntie" op de werkvloer. Maar wanneer ben je eigenlijk efficiënt? Zoals eerder genoemd is het gewenst de focus snel te kunnen verleggen van de ene naar de andere taak. Kwaliteiten om dit te beheersen zijn flexibiliteit en hoofd- en bijzaken van elkaar te kunnen scheiden. Buiten onze eigen kwaliteiten is te verwachten dat wij allen efficiënter zullen worden door de

opkomst van automatisering van routinematige handelingen. Zoals productieprocessen in de industrie anno 2019-2020 nagenoeg volledig geautomatiseerd zijn, is de verwachting dat met de snelle opkomst van artificial intelligence (AI) ook routinematige handelingen van medisch specialisten en onderzoekers overgenomen gaan worden. Zo zullen professionals enkel hoeven toezien op de geautomatiseerde processen en bijvoorbeeld meer tijd overhouden voor het praten met patiënten of het opstellen en toetsen van nieuwe onderzoekshypothesen. Ik pleit er dan ook voor de opkomst van AI te omarmen om ons allen efficiënter te maken!"

Aankondiging DLW

Graag nodigen wij u uit voor de Dutch Liver Week 2020 (DLW). Deze cursus wordt inmiddels voor de elfde keer georganiseerd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, opnieuw in samenwerking met de Vlaamse Universiteiten. Op dinsdag 23 juni start de DLW met een cursus abdominale echografie, waarbij de beginselen van de abdominale echografie zullen worden bijgebracht met een theoretische introductie. Hierna kunt u het geleerde in praktijk brengen op gezonde vrijwilligers en geselecteerde patiënten. Wij zijn verheugd dat onze vaste docenten weer bereid zijn om een bijdrage te leveren aan deze cursus. Van woensdag 24 t/m vrijdag 26 juni

volgen drie dagen Klinische Hepatologie. In deze cursus zullen van diverse hepatologische onderwerpen de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en behandeling worden belicht. Ook beeldvormende diagnostiek en pathologie van diverse leverziekten zullen in de cursus aan bod komen. De cursus is bedoeld voor MDL-artsen, internist-infectiologen, kinderartsen, etc., al dan niet in opleiding. Ook verpleegkundig specialisten en physician assistants zijn van harte uitgenodigd. De cursus dient door de Nederlandse aios MDL eenmaal verplicht te worden gevolgd tijdens het MDL-deel van de opleiding. De DLW vindt net als vorig jaar plaats in



Double Tree in Amsterdam, direct naast Amsterdam CS. Wij hopen vele collega's uit Nederland en Vlaanderen te mogen verwelkomen als deelnemers aan de cursus!

Namens de organisatiecommissie:
Bart Takkenberg, voorzitter DLW 2020

Van 10-12 juni 2020 wordt de derde European Fatty Liver Conference (EFLC 2020) georganiseerd, getiteld: NALFD, from basic science to a multidisciplinary clinical approach



Locatie: Hilton Grand Plaza hotel gelegen vlakbij het treinstation Brussel-Centraal.

NAFLD Multidisciplinair

Zowel de hepatische als de extrahepatische aspecten van NAFLD vormen het centrale thema van dit congres. Vanwege het multifactoriële karakter van de NAFLD-geassocieerde aandoeningen nodigen we onderzoekers uit de verschillende relevante disciplines en onderzoeksgroepen uit om abstracts in te dienen die ofwel tijdens de plenaire sessies ofwel in postervorm gepresenteerd kunnen worden na selectie. We willen dus niet alleen onderzoekers in het domein van de lever, maar vooral ook wetenschappers en klinici op het gebied van de aan NAFLD gerelateerde aandoeningen zoals diabetes, hart- en vaatziekten en kanker, uitnodigen.

Het programma vangt aan op **woensdagmiddag 10 juni** met een sessie rondom pathofysiologische thema's, waarbij keynote lectures afgewisseld worden met presentaties en discussie van geselecteerde abstracts. Het doel is om ideeën te ontwikkelen voor onderzoek en netwerken voor samenwerking te creëren. De sessies worden voortgezet in het ochtendprogramma van de donderdag.

Een hands-on training voor echografie van de lever en elasticiteits- en levervetmeting met een overzicht betreffende niet-invasieve biomarkers wordt georganiseerd op

woensdagmiddag. De deelnamecapaciteit is beperkt, dus participatie is op volgorde van inschrijving.

Parallele sessies

Op donderdagochtend worden drie parallele sessies georganiseerd: voor verpleegkundig specialisten, voor huisartsen en voor kinderartsen.

In de middagssessies komen allen weer plenair bijeen met onderwerpen die voor alle groepen interessant en relevant zijn.

International NASH awareness day

Op **vrijdagochtend 12 juni** wordt, in het kader van de 3^{de} International NASH Day, het thema NAFLD besproken vanuit public health aspecten zoals o.a. maatschappelijke en socio-economische gevolgen van NAFLD en gerelateerde aandoeningen, preventie, standpunt van de EU en van de voedingsmiddelenindustrie.

We sluiten af met de NAFLD patiënt, en dus de patiëntenverenigingen in een plenaire discussie aan de hand van stellingen met alle betrokken sprekers.

Het doel is om een gevarieerd, inspirerend programma te brengen in het hart van EU! Voor gedetailleerde informatie zie de website: **www.eflc 2020.org**

Namens de organisatoren *Sven Francque, Bart Staels, Ronit Shiri-Sverdlov en Tom Houben*.

Ger Koek

BESTRIJDING NAFLD: VAN TRANSLATIONEEL MOLECULAIR ONDERZOEK TOT ZORGPADONTWIKKELING – HET MEDISCHE LEVEN VAN ONNO HOLLEBOOM

Op zoek naar de Heilige Graal

Lang is verondersteld dat *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), ofwel niet-alcoholische leververvetting, tamelijk onschuldig is. Met de toename van patiënten met obesitas en suikerziekte, aandoeningen die, als ware sluipmoordenaars, ongemerkt schade toebrengen aan de lever, zijn bij een aantal hepatologen de alarmbellen afgegaan. Voor deze toenemende groep patiënten moet een therapie komen. Maar wat voor therapie? Leefstijlinterventie om de ziekte te lijf te gaan? En als die niet aanslaat, wat dan? Aan de slag met een medicamenteuze therapie? Dat laatste is een lastige, want er zijn op dit moment geen geregistreerde medicijnen voor NAFLD...

We spreken met internist-endocrinoloog & vasculaire geneeskunde Onno Holleboom, stafid bij de afdeling Vasculaire Geneeskunde van het Amsterdam UMC.

NAFDL zal weliswaar geen epidemische vormen aannemen, alarmerend zijn de *statement papers* wel: *This is going to change the landscape of hepatology in the upcoming decades*. Onno Holleboom: "Ook al zijn ernstige stadia van NAFLD in Nederland waarschijnlijk niet zo prevalent als in de VS of in Groot-Brittannië, het wordt toch gewoon belangrijk voor hepatologen, al wil lang niet iedereen eraan. Want, wordt dan gezegd: het is leefstijl-geïndiceerd, dus patiënten met NAFLD moeten gewoon maar afvallen. Maar zo simpel ligt in mijn ogen niet." De alarmbellen hebben ook de farmaceutische industrie wakker geschud. Die is naarstig op zoek naar een middel tegen leververvetting. De verwachting is dat de komende jaren farmacotherapie beschikbaar komt. Er zijn meer dan 150 middelen voor progressieve vormen van niet-alcoholische leverontsteking (NASH) in ontwikkeling. Daarvan zijn enkele in fase 3, zoals FXR-agonist obeticholzuur (interim-resultaten fase 3, *Lancet*, december 2019), resmetirom (resultaten fase 2, *Lancet*, november 2019) en elafibranor (interim-resultaten fase 3, verwacht tijdens EASL half april in Londen). De resultaten tot nu toe stemmen Onno Holleboom overigens niet hoopvol. "De

tegenvallende uitkomsten van andere farmaca hebben – tegen de achtergrond van de vele *pathways* die bij NAFLD betrokken zijn – in elk geval geleid tot het inzicht dat de oplossing mogelijk moet worden gezocht in combinatie-therapie, zoals dat ook geregeld wordt toegepast bij hypertensie, diabetes en hypercholesterolemie. Er zijn meerdere van dit soort combinatietrials gaande, waarbij farmaceutische bedrijven ook samenwerken door producten die zij in de pijnpijn hebben voor NAFLD, te gebruiken in één studie. Dat vind ik behoorlijk innovatief."

Risico's NAFLD

Veel huisartsen, praktijkondersteuners, internisten en diabetesverpleegkundigen zijn zich mogelijk nog onvoldoende bewust van de risico's van NAFLD. "NAFLD komt vaak voor in het spectrum van het metabool syndroom. Patiënten met overgewicht, hypertensie, suikerziekte en/of hypercholesterolemie bezoeken hun huisarts of de internist en worden pas laat gezien door de hepatoloog. Soms zelfs te laat, waardoor de lever al ernstig is aangetast. In de samenwerking tussen huisarts, internist en hepatoloog is dus een wereld te winnen. Daarom zijn wij in het Amsterdam UMC gestart met teamsprekuren."

Teamsprekuren

Zijn klinische achtergrond in de vasculaire geneeskunde (lipiden), endocrinologie (diabetes mellitus) en erfelijke stofwisselingsziekten (metabole lever*pathways*) verschaft Holleboom twee jaar geleden de juiste positie om een teamsprekuren voor patiënten met NAFLD te starten op beide locaties van het Amsterdam UMC. Dat doet hij in samenwerking met collega-internist professor Max Nieuwdorp, MDL-arts dr. Sandjai Ramsoekh en hepatoloog professor Ulrich Beuers. Inmiddels is zijn arts-onderzoeker Anne-Marieke van Dijk onder begeleiding van internist Marije ten Wolde ook in het Flevo-ziekenhuis in Almere een spreekuren begonnen voor patiënten met NAFLD.

"Op deze manier", licht Holleboom toe, "trachten we een brug te slaan tussen de huisartsen- en internistensprekuren. Internisten zien patiënten met NAFLD vaak voor bijkomende problemen als diabetes mellitus type 2, hypertensie en dyslipidemie. Onze teamsprekuren met de MDL en de hepatologie hebben tot doel om NAFLD beter en eerder vast te stellen. Dat is heel relevant, want ik heb de afgelopen twee jaar regelmatig ernstige fibrose en enkele keren zelfs levercirrose vastgesteld bij patiënten die al

‘Oplossing moet mogelijk gezocht in combinatietherapie’

jaren bij ons op de poli interne geneeskunde liepen. Tegelijkertijd proberen we patiënten met progressieve stadia van NAFLD te helpen met leefstijlinterventies, zoals het PRISMA-vetleverprogramma van collega Ramssoekh. En als patiënten niet reageren op deze interventies, zijn er steeds breder gedragen therapeutische opties als pioglitazone, liraglutide, vitamine E en bariatrische chirurgie, hoewel sluitend bewijs en richtlijnadvies hiervoor ontbreekt. De keuze daarin bepalen we in samenspraak met de patiënt.”

In het Amsterdam UMC houden Holleboom cs. zich bezig met tal van vraagstukken die wereldwijd spelen op het gebied van NAFLD. Ook op nationaal niveau wordt nadrukkelijk aangehaakt. Zo heeft Holleboom zitting in de NASH-werkgroep van de NVH, was hij betrokken bij het Stand van Zaken-artikel dat binnenkort in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* verschijnt en draagt hij bij aan het opzetten van een zorgpad. Tot slot ligt er het inmiddels goedgekeurde plan om samen met MDL-arts Maarten Tushuizen van het LUMC een NAFLD-richtlijn te ontwikkelen. Holleboom verwacht dat de richtlijn er over twee jaar zal zijn.

Onschuldig versus progressief

“Er zijn nogal wat uitdagingen te tackelen”, aldus Holleboom. “De meeste vormen van NAFLD zijn vrij onschuldig, al is zelfs simpele *steatosis hepatis* (NAFL) vaak al een teken van insulineresistentie en dus naar mijn mening in strikte zin een pathologisch fenomeen. De vraag is hoe we de ‘onschuldige’ stadia van NAFLD onderscheiden van de progressieve stadia. En met welke tests en in welk zorgpad brengen we dit onderscheid aan? Zeker zo relevant is, om het

groeien probleem van NAFLD onder de aandacht van betrokkenen te brengen. We hebben hierover actief contact met patiënten, huisartsen, internisten en hepatologen. Het inschatten van de prevalentie en ernst van NAFLD, zowel hier in de regio Amsterdam als in heel Nederland, is eveneens een uitdaging. Er zijn geen goede data voorhanden.”

Op basis van resultaten uit het noordelijke gezondheidsonderzoek Lifelines van het UMC Groningen onder 12.000 deelnemers van boven de 45 jaar bleek dat ongeveer 22 procent van de Nederlanders *steatosis* heeft, dus enige vorm van leververvetting. “Of dat dan ernstig is met hepatitis of fibrose erbij, weten we niet goed. Verder is er het bevolkingsonderzoek van het Erasmus MC in de Rotterdamse wijk Ommoord, waar de deelnemers werden onderzocht met een fibroscan. Hieruit is naar voren gekomen dat 5 procent van de populatie boven de 45 jaar fibrose heeft. Betere getallen hebben we in Nederland nog niet beschikbaar.”



Ontwikkeling zorgpad

Holleboom is blij dat de NASH-werkgroep een artikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (NTvG) geaccepteerd heeft gekregen. MDL-arts Ger Koek van het Maastricht UMC+ is de laatste auteur. “Hij is een pionier in Nederland op het gebied van NAFLD, en vraagt al jaren om meer aandacht voor NAFLD. Patiënten weten niet dat ze het hebben, ze voelen het niet. Huisartsen kijken er lang niet altijd goed naar, het is een verborgen leverziekte die samenhangt met overgewicht en suikerziekte. Het grote struikelblok is dat door het gebrek aan zorgpaden de ernstige gevolgen van voortschrijdende fibroestadia er vaak niet tijdig worden uitgepikt. Daarom stellen we als werkgroep in het artikel een zorgpad voor, zowel voor de eerste als tweede lijn. Simpel, wat doe je nou als je een patiënt hebt met overgewicht? Prik een keer een leverlab, doe een keer een echo, leg een keer contact met de MDL-arts.”

Lees verder op pagina 8.

Holleboom is ervan overtuigd dat zorgpaden werken. “Dat laten recente data zien. Afgelopen zomer nog werden interessante resultaten gepubliceerd over een studie in Birmingham. Met behulp van enkele min of meer eenvoudige tests, toegepast op een huisartspopulatie van patiënten met overgewicht en diabetes, werd voorkomen dat tachtig procent van de patiënten onnodig werd doorverwezen naar de MDL-arts. Tegelijkertijd werden patiënten met ernstige NAFL-fibrose er acht keer beter uitgepikt. Zo’n screening is heel doelmatig en kan snel worden opgezet.”

Fibroscan

Holleboom wijst erop dat de fibroscan begin vorig jaar is gevalideerd voor NAFLD (zowel steatose als fibrose), wat een bredere inzet ondersteunt. “Een Fibroscan is simpel, snel en behoorlijk nauwkeurig, maar wel vrij kostbaar in aanschaf. Toch zou het prachtig zijn, als we in de nabije toekomst in de huisartsenpraktijk, bij de internist of in het diagnostisch centrum een fibroscan kunnen doen in combinatie met een bloedtest om de ernstige NAFLD-cases eruit te lichten. Het voert te ver om zo maar elke diabeet te screenen, maar als die ook overgewicht, hypertensie of hypercholesterolemie heeft, dan zou hij of zij een keer moeten worden gescreend. Op retinopathie, nefropathie en neuropathie, de drie organen die naast harten vaatziekten, schade kunnen oplopen bij diabetes, wordt standaard gescreend bij diabeten. Die routine zit er bij huis-

artsen en internisten behoorlijk goed in. Dus, zou ik zeggen, doe bij obesitas/diabetes ook een keer ‘hepatopathie’. Dat hoeft niet elk jaar, want NASH is een langzaam progressieve ziekte, en als patiënten het niet hebben, is hun risico erop in de nabije toekomst laag. Het is meer bedoeld om die progressieve NAFLD-cases eruit te pikken die nu onopgemerkt blijven. Het gaat bij NAFLD echt om *case finding*, eerder dan om screening.”

HELIUS

Holleboom wil met non-invasieve fibrose-onderzoeken als de fibroscan achterhalen wat de prevalentie en het spectrum is van NAFLD is onder de deelnemers aan het onderzoeksprogramma HELIUS (Healthy Life in an Urban Setting), een breed opgezette studie van Amsterdam UMC-onderzoekers met GGD Amsterdam. In HELIUS wordt geprobeerd de biologische, psychologische en sociale oorzaken op te helderen van de ‘ongelijke ziektelast’ voor etnische groepen in Amsterdam, om daarop beter te kunnen inspelen. Aan HELIUS werkten tot nu toe al 25.000 inwoners uit diverse etnische groepen mee. Holleboom: “We zijn niet alleen benieuwd naar de prevalentie, maar ook naar de verschillen tussen de etnische groepen. Over de genetica van NAFLD weten we in verhouding tot bijvoorbeeld het cholesterolveld erg weinig. Er is slechts een handvol genen bekend. Ook hebben genen nog niet tot nieuwe behandel*targets* geleid, wat in het cholesterolveld wel al enkele malen is gelukt. Het vinden van een dergelijk gen is wat mij betreft de Heilige Graal binnen het NAFLD-onderzoek. We weten dat NAFLD in bepaalde etnische groepen vaker en sneller optreedt en dat andere groepen juist beschermd lijken. Welke genen hierbij betrokken zijn, onderzoeken we in HELIUS.”

De vele vraagstukken op het gebied van NAFLD lenen zich erg goed voor wetenschappelijk onderzoek. Samen met zijn team (vijf promovendi en een analist, ondersteund door senior postdoc Aldo

‘Het gaat bij NAFLD echt om case finding’

Grefhorst) zoekt Holleboom naar antwoorden. “Bij welke patiënten verloopt de ziekte progressief en welke patiënten blijven stabiel in vroege stadia van NAFLD? Wat is de invloed van genetische polymorfismen en het darmmicrobioom hierop? Dit onderzoekt arts-onderzoeker Julia Witjes met een *multi-omics*-benadering in de ANCHOR-studie (het Amsterdam NAFLD/NASH-cohort) met prof. Nieuwdorp en Beuers, waarbij ook het Flevoziekenhuis recent is aangesloten. Daarnaast nemen we deel aan het Europese biobankconsortium LITMUS.”

Holleboom vindt het opvallend dat maar weinig van de vele geneesmiddelen die voor NAFLD in ontwikkeling zijn, zich richten op een kernproces bij NAFLD: ophoping en het ontstaan van lipotoxiciteit. Om die reden onderzoekt Holleboom met zijn team zeldzame erfelijke ziekten waar het natuurlijke beschermingsmechanisme tegen lipotoxiciteit niet goed lijkt te gaan. “Het gaat hier om lipofagie, ofwel de *turnover* van *lipid droplets* door fusie met lysosomen”, legt Holleboom uit. “We willen deze processen precies doorgronden om aanknopingspunten te vinden voor gerichtere NAFLD-therapie.” Het vijf jaar durende onderzoek, dat in een samenwerking met prof. dr. Hans Jonker van het UMCG wordt uitgevoerd, wordt gesteund door de recent door Holleboom verworven Amsterdam UMC Fellowship en Gilead Research Scholarship.

Stofwisseling

De achtergrondkennis die Holleboom gedurende zijn promotie en deels ook tijdens zijn specialisatie tot internist opdeed in zijn onderzoek naar metabole ziekten, komt hem daar goed bij van pas. “Bij jongeren met bepaalde stofwisselingsziekten zagen we soms al ernstige



Recent heeft de Maag Lever Darm Stichting (MLDS) voor 2020 de subsidie lijn “Right on Time” geopend! Met deze subsidie lijn wil de MLDS wetenschappelijk onderzoek stimuleren dat gericht is op de vroege opsporing van o.a. NASH/NAFLD.

Heeft u vragen over deze onderzoekssubsidie? Dan kunt u mailen naar research@mlds.nl.

leververvetting, in enkele gevallen zo ernstig dat een aantal een ingrijpende levertransplantatie moest ondergaan. Samen met bioloog Lars Larsen ontwikkelden we aan de University of Pennsylvania (Philadelphia, VS) verschillende modellen om de regulatie van dit proces beter te doorgronden. Het onderzoek naar deze stofwisselingsziekten heeft mij niet alleen belangrijke achtergrondkennis opgeleverd. Het stelde me tegelijkertijd in staat de verkregen inzichten te vertalen naar het lipofagie-onderzoek dat, net als dat in HELIUS, de translationele potentie heeft om nieuwe, gerichtere behandelaanknopingspunten voor NAFLD op te leveren.”

Leefstijlinterventie

Hollebooms team doet verder onder leiding van professor Max Nieuwdorp een sport-interventiestudie bij patiënten met NAFLD, een twaalf weken durend intensief sportprogramma. Holleboom: “Leefstijlverbetering staat in alle huidige richtlijnen voor NAFLD. Sporten geeft minder leververvetting. Toch ontbreekt vrijwel volledig het bewijs dat leefstijlverbetering ook daadwerkelijk leverfibrose tegengaat, de belangrijkste voorspeller voor lever- en niet-levergerelateerde morbiditeit. We verwachten dat onze Finse *clinical nutritionist* Veera Houttu in haar CRISTINA-onderzoek dit bewijs zal leveren. We gaan met een gemotiveerde groep patiënten aan de slag, ook al omdat ze het idee hebben dat er nu eindelijk aandacht is voor hun leverproblemen.”

Probiotica

Tot slot onderzoekt arts-onderzoeker Anne Linde Mak uit het team van Holleboom de mogelijkheid om NAFLD te behandelen met probiotica. “Dat testen we in een speciaal muismodel dat een palmitaat-fructose-cholesteroldieet krijgt. De gedachte is dat bepaalde darmbacteriën ontstekingsremmende stoffen maken die via de poortader bij de lever aankomen en daar de *steatosis hepatis* zouden kunnen afremmen. Het

onderzoek zit in een preklinische fase en wordt ondersteund door een *grant* van het Health Holland Topsector Kennisinstituut die we recent verkregen. Zo’n publiek-private samenwerking zie je tegenwoordig vaker. Samen met een bedrijf stel je een onderzoek voor, waarbij het bedrijf een patent heeft op ontwikkeling van zo’n probioticum.”

Klinisch werk en onderzoek

De combinatie van zijn klinische werk met onderzoek gaat hand in hand, stelt Holleboom. “Er zijn nog zoveel vragen. We proberen een groot aantal patiënten in onderzoeksverband te behandelen, zoals met medicatietrials, maar ook via de sportinterventiestudie en het levensstijlprogramma waar ook onderzoek aan vastzit. Op die manier gaan klinisch werk en onderzoek goed samen. Persoonlijk geeft het mij heel veel energie om aan beide kanten te werken. Ik ben opgeleid om als onderzoeker de verkregen kennis te vertalen naar het klinische veld. Zo zit het ook in het geneeskundecurriculum. Je probeert moleculair, analytisch en translationeel te denken. Het zit ook echt in de interne, zoals trouwens ook in de hepatologie! Ik ben echt onder de

indruk van de hepatologen die ik hier en ook op congressen heb leren kennen in de afgelopen jaren. De meesten zijn translationeel onderlegd en denken ook op die manier. Zo ontstaan nieuwe ideeën. Daarom is het inspirerend om te doen. En geeft het energie om naast patiëntenzorg beurzen te verwerven die me in staat stellen een deel van mijn tijd te wijden aan onderzoek, maar ook mijn onderzoeksgroep te begeleiden.”

Toekomst

Holleboom hoopt dat over vijf jaar de samenwerking tussen huisartsen, internisten en hepatologen kwalitatief en kwantitatief is gegroeid, dat de Nederlandse NAFLD-richtlijn er is, dat een aantal promovendi is afgeleverd en dat zijn onderzoeksgroep van betekenis is gebleken. “Als ik over vijf jaar terugkijk en kan vaststellen dat we hebben bijgedragen aan het momentum in het NAFLD-veld, dan zou dat erg mooi zijn. Uiteraard hoop ik ook dat sommige geneesmiddelen trials positief blijken te zijn uitgepakt, zodat we op het gebied van medicamenteuze therapie als arts gericht en gefundeerd iets kunnen betekenen voor patiënten met ernstige vormen van NAFLD.”

CV Onno Holleboom (1981, 's-Hertogenbosch)

- 1999-2007 Geneeskunde AMC-UvA (cum laude)
- 2007-2008 Anios Tergooi ziekenhuis
- 2008-2011 Promotie-onderzoek ‘Genetics disorders of HDL metabolism’, NWO TopTalent grant
- 2011-2018 Specialisatie tot internist AMC
- 2012-2018 Postdoctoraal VENI-onderzoek, project ‘Genetic defects in protein glycosylation as cause of dyslipidemia’
- 2014-2015 Postdoctoraal onderzoek University of Pennsylvania, Philadelphia, Netherlands Cardiovascular excellence grant, project: cel- en muismodellen voor een genetische vorm van steatohepatitis (CRISPR editing, iPSC-derived hepatocytes)
- 2015-2018 Aandachtsgebied Endocrinologie, stage erfelijke stofwisselingsziekten
- 2018-2019 Aandachtsgebied Vasculaire geneeskunde, opzet multidisciplinaire spreekuren en cohortstudies op het gebied van NAFLD-NASH
- 2020 Stafid Vasculaire geneeskunde, Amsterdam UMC. Translationele onderzoekslijn op het gebied van NAFLD-NASH, gesteund door Amsterdam UMC Fellowship

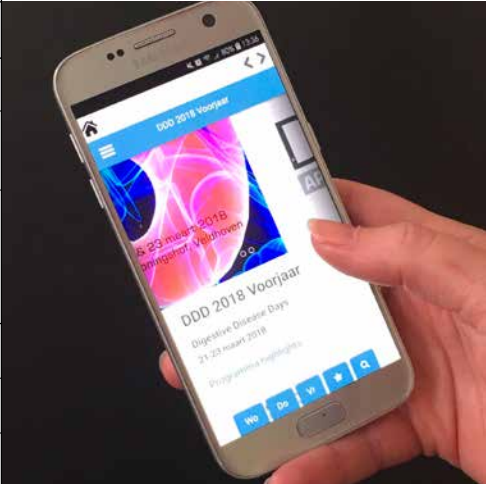
programma

PROGRAMMA 18 MAART 2020

Woensdag	Brabantzaal	Auditorium
08.30 - 10.00	Ontvangst, koffie expositiehal	Ontvangst, koffie expositiehal
09.30 - 10.00		
10.00 - 12.00	Symposium NVGIC 1: Save the anus	NVGE symposium: The best of Dutch gastroenterology 2019
11.30 - 12.00		
12.00 - 13.00	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
13.00 - 15.00	Symposium NVGIC 2: Save the rectum	Symposium Kinder MDL: 'Jong gekregen, oud gehouden'
15.00 - 15.30	Theepauze expositiehal	Theepauze expositiehal
15.30 - 17.00	Symposium NVGIC 3: Save the colon	Abstractsessie – Sectie Inflammatoire Darmziekten
17.00 - 17.30	President Select - abstractsessie	
17.30	Uitreiking Gastrostartsubsidies	
17.40	Uitreiking NVGE Gastrointestinale Proefschriftprijs 2020	
18.00	Uitreiking Frieda den Hartog Jager prijs Prof. dr. C.H.C. Dejong: Elderly patients with hepatopancreatobiliary cancer – to operate or not?	
18.30	Borrel expositiehal	
19.45	Diner in Beneluxhal	
22.15	Netwerkborrel	

PROGRAMMA 19 MAART 2020

Donderdag	Brabantzaal	Auditorium
08.30 - 09.00	Ontvangst, koffie expositiehal	Ontvangst, koffie expositiehal
09.00 - 10.30	Aanvang 9.30 uur V&VN ochtendprogramma 1 MDL algemeen	Abstractsessie – Potpourri
10.30 - 11.00	Koffiepauze expositiehal	Koffiepauze expositiehal
11.00 - 12.30	V&VN ochtendprogramma 2 MDL-algemeen	Post ECCO – symposium
12.30 - 13.30	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
13.30 - 15.30	V&VN middagprogramma 1 Endoscopie	Endoscopie symposium: Less is more

Baroniezaal	Parkzaal	Zaal 80
Ontvangst, koffie expositiehal	Ontvangst, koffie expositiehal	Ontvangst, koffie expositiehal
Ledenvergadering NVH		
NVH symposium: NASH; pillen of het mes erin	Abstractsessie - Nederlandse Vereniging voor Gastrointestinale Chirurgie 1	Meet the expertsessie: IBS
Ledenvergadering NVGE		
Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
MDL symposium rond richtlijnen: richtlijn acuut leverfalen met casuïstiek	13.00 - 14.30 uur Oncologie symposium: Voeding bij Kanker 14.30 - 15.00 uur Abstractsessie – Sectie Gastrointestinale Oncologie	13.00 - 14.00 uur Meet the expertsessie: Coeliakie 14.00 - 15.00 uur Meet the expertsessie: Coeliakie
Theepauze expositiehal	Theepauze expositiehal	Theepauze expositiehal
Abstractsessie - Impact on near future clinical practice met voorafgaande State of the Art lecture Dr. S.G. Elias	Abstractsessie – Sectie Gastrointestinale Oncologie	15.30 - 16.30 uur Meet the expertsessie: IBS
		
		Zaal 81 13.00 uur Abstractsessie - Nederlandse Vereniging voor Gastrointestinale Chirurgie 2

Baroniezaal	Parkzaal	Zaal 81
Ontvangst, koffie expositiehal	Ontvangst, koffie expositiehal	Ontvangst, koffie expositiehal
Combinatiesessie – Sectie Experimen- tele Gastroenterologie 1 en IBD	Abstractsessie – Sectie Gastrointestinale Endoscopie 1	Abstractsessie – Sectie Neurogastroenterologie en motiliteit
Koffiepauze expositiehal	Koffiepauze expositiehal	Koffiepauze expositiehal
Abstractsessie – Sectie Experimentele Gastroenterologie 2	Abstractsessie – Sectie Gastrointestinale Endoscopie 2	
Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
Abstractsessie – Sectie Experimentele Gastroenterologie 3	V&VN middagprogramma 2 Verpleegkundig endoscopisten	V&VN middagprogramma 3 Inflammatoire Darmziekten



PLENAIR



SYMPOSIUM

De interventieradioloog

De interventieradiologie is bij uitstek een specialisme waarbij de techniek een belangrijke rol speelt. Dankzij technologische ontwikkelingen heeft de interventieradiologie in de loop der jaren een groot aantal nieuwe behandelingen kunnen introduceren, zoals bijvoorbeeld percutane ablatie, embolisatie, TACE, SIRT en intra-arteriële trombectomie bij een herseninfarct. Uiteraard verwacht ik dat ook in de komende jaren de interventieradiologie wordt verrijkt met nieuwe technieken en mogelijkheden, maar ik hoop dat de grootste veranderingen op ander gebied liggen.

Traditioneel fungeert de interventieradioloog als een soort onderaannemer in het ziekenhuis. De interventieradiologie biedt haar verrichtingen aan als service aan verwijzend specialisten, maar heeft een beperkte rol in het traject vóór en ná de radiologische behandeling, de peri-procedurele zorg. De interventieradioloog kent buiten de radiologische verrichting beperkt patiëntencontacten. Informatie over radiologische onderzoeken en bevindingen wordt doorgaans door aanvragers aan patiënten verstrekt en indicaties worden in meerderheid van de gevallen eveneens door de verwijzend specialist gesteld.

De grondlegger van de interventieradiologie, Charles Dotter, pleitte in de jaren jaren '70 al voor grotere klinische betrokkenheid van interventieradiologen: "The [interventional]

radiologist can now play a key role, if he is prepared and willing to serve as a true clinician, not just as a skilled catheter mechanic. He must accept the responsibility for the direct care of patients before and after the procedure". Het is voor de meeste interventieradiologen in Nederlands lastig gebleken de adviezen van Charles Dotter in de praktijk te brengen. De opleiding radiologie kent geen stages op een klinische afdeling of polikliniek en zo wordt nauwelijks ervaring opgedaan in bijvoorbeeld indicatiestelling, patiëntvoorlichting of het uitschrijven van medicatie. Als gevolg voelen veel jonge radiologen zich niet comfortabel in de spreekkamer of aan het bed van de patiënt. Ook is er een financiële drempel. Momenteel is de radiologische verrichting onderdeel van de DBC van de verwijzer. Financiële afspraken kunnen per ziekenhuis verschillen, maar doorgaans ontvangt de interventieradioloog alleen een vergoeding voor de interventie zonder dat daar peri-procedurele zorg in is verdisconteerd. De radiologie kampt met schaarste. Het aantal radiologische scans neemt al jaren sterk toe, maar in de meeste ziekenhuizen is de radiologische staf niet navenant uitgebreid. Gezien deze situatie, is het begrijpelijk dat in maatschappen en vakgroepen radiologie terughoudend wordt gereageerd op interventieradiologen met ambities om poliklinische werkzaamheden te ontplooiën. En er is nog een drempel. Onlangs kreeg ik een e-mail onder ogen die een internist had geschreven aan een collega-interventieradioloog. De interventieradioloog had na een interventie een patiënt terug laten komen op de afdeling



Drynuary

Alle voornemens liggen in de prullenbak, dry january is voorbij en *tout*-Nederland lijkt 'gewoon' weer aan de zuip. Alle media-aandacht ten spijt trouwens, want over berichtgeving over de duizenden Nederlanders die 2020 alcoholvrij begonnen viel niet te klagen. Het was simpelweg niet te missen. Persoonlijk favoriet: een NRC-artikel waarin 10 activiteiten werden beschreven die minstens zo leuk, of vaak zelfs nog leuker zijn zónder alcohol. Om maar eens aan te tonen dat het heus wel kan hoor, plezier hebben zonder alcohol... Wat ik echter miste tussen alle voordelen van dry january – afvallen, beter slapen – waren de *downsides*. Want accepteren we het wel sociaal, abstinentie? Uit eigen ervaring is dat namelijk een heikel puntje. Het afslaan van een biertje in een voetbalkleedkamer of wijntje in een restaurant is bepaald geen sinecure. Sterker, het kán zelfs ten koste gaan van je sociale leven. Mij bekende deelnemers aan dry january bekenden namelijk dat ze veel uitnodigingen afsloegen en liever thuisbleven. 'Dan maar thuis de Voice kijken'. Alles om niet in de verleiding te komen of sociale druk te moeten weerstaan. Ook niet bepaald wenselijk in onze steeds individuelere maatschappij. Het blijft dus moeilijk, omgang met alcohol. Mede omdat misbruik al snel op de loer ligt. En daarmee trouwens de nodige kosten voor de gezondheidszorg. Dan denk ik even aan die vrouw die opgenomen ligt met alcoholische pancreatitis. Of die babyboomer met alcoholische levercirrose, wachtend op aanbod voor levertransplantatie. Wat mij weer doet afvragen: is alcohol niet gewoon het nieuwe roken? Zitten we met die toenemende media-aandacht en dat groeiend aantal deelnemers aan dry january aan het begin van de fase die roken ook doormaakt. Want roken is inmiddels allesbehalve sexy. En raakt steeds verder uitgebannen. Wellicht krijgen we over 20 jaar dus ook een aparte ruimte voor drinkers? En verkopen winkels alcohol niet meer zichtbaar, maar achter gesloten deurtjes? Het zou mij niet verbazen. Want de discussie of talkshowhosts en -gasten op tv nog wel alcohol zouden moeten drinken lijkt mij niet ver weg meer. Zeker niet met onze hedendaagse woke generatie.

Geïnteresseerd in ook een maandje alcoholvrij leven? Dan adviseer ik de documentaire Roes eens te kijken. Die trekt je ongetwijfeld over de streep.

Hank

radiologie voor poliklinische controle. De internist die de patiënt had verwezen, was daarover verbolgen. Hij liet weten er niet van gediend te zijn dat "zijn patiënt" zonder permisie op een polikliniek interventieradiologie werd gezien. Het gebruik van een bezittelijk voornaamwoord is ongepast als wordt gesproken over patiënten en al helemaal wanneer dit te letterlijk wordt genomen, maar het is ook een signaal dat niet iedereen zit te wachten op grotere klinische betrokkenheid van interventieradiologen. Uiteraard dient eventuele extra zorg door de interventieradioloog goed aan te sluiten op de behoeften van patiënten én verwijzers.

In 2019 heeft de Nederlandse Vereniging van Interventieradiologie (NVIR) het visiedocument 'Peri-procedurele zorg door de interventieradioloog' uitgebracht. De NVIR staat voor dat de interventieradiologische praktijk in de komende jaren worden aangepast. Er dienen tijd en middelen vrij te worden gemaakt om structureel hoogwaardige peri-procedurele zorg te kunnen bieden vanuit de interventieradiologie. In het LUMC is in 2014 gestart met een polikliniek interventieradiologie. Patiënten die in aanmerking komen voor een radiologische interventie worden hier gescreend en ontvangen voorlichting over de ingreep. Rondom de introductie van de polikliniek is de patiënttevredenheid en kwaliteit van zorg onderzocht (1). Hieruit is gebleken dat patiënten zich beter geïnformeerd voelen en de zorg beter waarderen wanneer zij voorafgaand aan een ingreep worden gezien op de polikliniek interventieradiologie. Hetzelfde onderzoek heeft aangetoond dat een dergelijke polikliniek ook de veiligheid van patiënten ten goede komt.

De NVIR heeft doelstellingen geformuleerd voor de komende vijf jaar. Een van die doelstellingen is dat er in de opleiding gestructureerde training wordt geboden in het leveren van pre- en post-procedurele zorg bij radiologische interventies. Een andere doelstelling is herinrichting van de DBC/DOT structuur zodat deze voorziet in financiële vergoedingen voor peri-procedurele zorg door interventieradiologen. Verder is een doelstelling aandacht te vestigen op het belang van peri-procedurele zorg door interventieradiologen binnen het eigen vakgebied, bij patiëntenverenigingen, verwijzers, ziekenhuisbesturen en verzekeraars. Als u dit nu leest, is een deel van die doelstelling al bereikt!

Dr. Mark Burgmans, interventieradioloog Leids Universitair Medisch Centrum

Voorzitter Nederlandse Vereniging voor Interventieradiologie

Referentie

1. Jacob Lutjeboer, Mark Christiaan Burgmans, Kaman Chung, Arian Robert van Erkel. Impact on Patient Safety and Satisfaction of Implementation of an Outpatient Clinic in Interventional Radiology (IPSPOLIS Study): A Quasi-Experimental Prospective Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2015) 38:543–551

Stageverslag King's College Hospital London

Met steun van de NVH Studentenbeurs Buitenlandstage heb ik voor een periode van zes maanden een onderzoek mogen uitvoeren aan het Institute of Liver Studies in King's College Hospital London. Onder toezicht van Liver Intensive Care Unit Consultant Prof. William Bernal was het doel om deze periode een nieuw project op te starten naar de werkzaamheid van verschillende pro- en anticoagulante interventies in patiënten met cirrose.

In de periode in Londen heb ik de mogelijkheid gekregen om te snuffelen aan alle aspecten die in het veld van de hepatologie te vinden zijn. Een goed voorbeeld hiervan is dat ik gedurende deze periode een kijkje heb mogen nemen in de keuken van een van de meest gerenommeerde lever-specifieke IC's van de wereld, de LICU. Alhier heb ik de meest interessante en complexe casuïstiek te zien gekregen, en heb ik gezien hoe de dagen van gespecialiseerde LICU-consultants gevuld worden.

Naast deze bijzondere ICU, voert het transplantatieteam van King's jaarlijks tussen de 200-300 levertransplantaties uit, wat dit centrum het grootste levertransplantatiecentrum van Europa maakt. Ook binnen dit specialisme heb ik de mogelijkheid gehad om een poosje mee te kunnen kijken. Het leuke hieraan was dat ik de patiënten heb kunnen vervolgen over de tijd, van pre-transplant assessment, tot transplantatie, tot opname op de LICU of een van de toegewijde leverafdelingen post-transplantatie.

Uiteraard ben ik niet alleen naar King's gegaan om een kijkje te nemen in de kliniek; ook heb ik samen met mijn collega

met een aantal onderzoeken opgezet en uitgevoerd. Het doel hiervan was een beter inzicht te verkrijgen in de hemostatische status in patiënten met cirrose. De focus lag daarbij op de interventies die deze status beïnvloeden, met enerzijds anticoagulante medicatie, en anderzijds procoagulante interventies. De patiëntengroepen bestonden uit patiënten met acute decompensatie van cirrose en patiënten met Acute on Chronic Liver Failure, met controlegroepen bestaande uit patiënten op reguliere interne afdelingen en reguliere ICU's, respectievelijk. Van deze deelnemers hebben we bloedmonsters van vóór en na toediening van verscheidene pro- of anticoagulante interventies afgenomen. De komende tijd zal ik mij in het UMCG focussen op de verwerking van deze samples, en zal ik kijken welk effect deze behandelingen daadwerkelijk hebben gehad op de hemostase.

Het toegewijde lever- en HPB-programma van King's heeft het voor mij mogelijk gemaakt om in een korte tijd een grote hoeveelheid data te verzamelen. Misschien nog wel waardevoller daarentegen zijn de connecties die ik binnen King's College Hospital heb kunnen leggen, en de vaardigheden die zij mij hebben geleerd. Ik kijk met ontzettend veel plezier terug op mijn tijd in Londen, en kijk er naar uit om de resultaten van dit onderzoek zo spoedig mogelijk te kunnen verwerken in een mooi artikel.

To be continued!

Bente van den Boom
UMC Groningen

van eigen 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!

Ursodeoxycholic acid in pregnancy ?

Journal of Hepatology. 2019; 71:1237-1245

Elsemieke de Vries & Ulrich Beuers, Department of Gastroenterology and Hepatology and Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Amsterdam University Medical Centers, Location AMC, Amsterdam, The Netherlands

Ursodeoxycholzuur (UDCA) is de standaard behandeling van alle patiënten met primaire biliare cholangitis (PBC) en wordt ook bij andere chronische cholestatische leverziekten zoals primaire scleroserende cholangitis (PSC) voorgeschreven vanwege de anti-cholestatische werking. UDCA is een natuurlijk component van menselijke gal en wordt gezien als

een veilig geneesmiddel met weinig tot geen bijwerkingen indien ingenomen in de dagelijks aanbevolen dosis. Het gebruik van UDCA tijdens de zwangerschap en lactatie is echter al decennialang onderwerp van discussie. In deze Grand Round wordt een overzicht gegeven van de huidige literatuur omtrent dit onderwerp. Wij adviseren UDCA behandeling zowel tijdens de zwangerschap als tijdens de lactatie voort te zetten.

Impact of Temporary Portocaval Shunting and Initial Arterial Reperfusion in Orthotopic Liver Transplantation

Liver Transpl 2019 Nov;25(11): 1690-1699.

Pietersen LC, Sarton E, Alwayn I, Lam HD, Putter H, van Hoek B*, Braat AE*.

^{*)} joint senior authors.

Het gebruik van een tijdelijke portocavale shunt (TPCS) en de volgorde van reperfusie (initiële arteriële reperfusie [IAR] versus initiële portale reperfusie [IPR]) in levertransplantatie is controversieel. In deze studie is voor het eerst middels multivariate analyse aangetoond dat IAR een significante determinant is voor minder peroperatief bloedverlies, al was het zo dat IAR en TCPS meestal samen werden uitgevoerd. TPCS laat geen significant verschil zien; een mogelijke oorzaak hiervoor is de aanwezigheid van collateralen die bij een deel van de patiënten met portale hypertensie het effect van een TPCS verzwakken. De combinatie van IAR en TPCS geeft geen verlengde operatietijd en is daarom een geschikte alternatieve chirurgische strategie bij levertransplantatie.

Discovery and selection of HBV-derived T cell epitopes for global immunotherapy based on viral indispensability, conservation and HLA-binding strength

J Virol. 2019 Dec 18. pii: JVI.01663-19. doi: 10.1128/JVI.01663-19 [Epub ahead of print]

de Beijer MTA, Jansen DTSL, Dou Y, van Esch WJE, Mok JY, Maas MJP, Brasser G, de Man RA, Woltman AM, Buschow SI

Immunotherapie is een veelbelovende strategie om chronische HBV patiënten te behandelen, maar het is onduidelijk tegen welke delen van het virus deze therapie het meest effectief is in het merendeel van de patiënten. In deze studie hebben we onderzocht welke delen van het virus 1) geconserveerd zijn in >80% van alle chronische HBV patiënten, 2) belangrijk zijn voor virale replicatie en 3) herkend worden door het immuunsysteem. Dit heeft geleid tot identificatie van 22 nieuwe aangrijpingspunten (T cell epitopen) die nu een leidraad vormen in de ontwikkeling van een wereldwijd toe te passen immuuntherapie tegen HBV.

Rapid Response to Treatment of Autoimmune Hepatitis Associated With Remission at 6 and 12 Months.

Clinical Gastroenterology and Hepatology. Nov 2019. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.013

Simon Pape, Tom J.G. Gevers, Jan Maarten Vrolijk, Bart van Hoek, Gerd Bouma, Carin M.J. van Nieuwkerk, Richard Tau-

bert, Elmar Jaeckel, Michael P. Manns, Maria Papp, Nora Sipke, Felix Stickel, Cumali Efe, Ersan Ozaslan, Tugrul Purnak, Frederik Nevens, Dominik J.N. Kessener, Alisan Kahraman, Heiner Wedemeyer, Johannes Hartl, Christoph Schramm, Ansgar W. Lohse, Joost P.H. Drenth, Michael A. Heneghan

Changes in serum levels of transaminases immediately after initiation of treatment for autoimmune hepatitis (AIH) might be associated with biochemical markers of remission and liver-related events. In a retrospective study of patients with AIH, we found that a rapid response to treatment, based on level of aspartate aminotransferase after 8 weeks, associates with normalization of transaminase levels at 26 and 52 weeks. Patients with a rapid response also have a lower risk of liver-related death or transplantation than patients without this rapid response. Patients with a slow response and without normalization of transaminases after one year had the highest chance of liver transplantation or liver related death. Levels of aminotransferases should be monitored immediately after patients with AIH begin treatment with steroids, to identify those likely to respond.

Protective effect of metformin against palmitate-induced hepatic cell death

Biochim Biophys Acta – Mol Basis Dis; 2019

Yana Geng, Alejandra Hernández Villanueva, Asmaa Oun, Manon Buist-Homan, Hans Blokzijl, Klaas Nico Faber, Amalia Dolga and Han Moshage

Lipotoxicity causes hepatic cell death and therefore plays an important role in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metformin, a first-line anti-diabetic drug, has shown a potential protective effect against NAFLD. However, the underlying mechanism is still not clear. In this study, we investigated the molecular mechanism of the protective effect of metformin in NAFLD, focusing on lipotoxicity. Cell death was studied in HepG2 cells and primary rat hepatocytes exposed to palmitate and metformin. Metformin ameliorated palmitate-induced necrosis and apoptosis in HepG2 cells. Metformin also reduced palmitate-induced necrosis in primary rat hepatocytes. The protective effect of metformin is not due to reducing intracellular lipid content or activation of AMPK signaling pathways. Metformin and a low concentration (0.1 $\mu\text{mol/L}$) of rotenone showed moderate inhibition on mitochondrial respiration indicated by reduced basal and maximal mitochondrial respiration and proton leak in HepG2 cells. Moreover, metformin and rotenone (0.1 $\mu\text{mol/L}$) preserved mitochondrial membrane potential in both HepG2 cells and primary rat hepatocytes. In addition, metformin and rotenone (0.1 $\mu\text{mol/L}$) also reduces reactive oxygen species (ROS) production and increase superoxide dismutase 2 (SOD2) expression.

In summary, this study revealed that metformin protected against palmitate-induced cell death in hepatocytes, in an

Lees verder op pagina 16.

AMPK-independent manner, by partially inhibiting mitochondrial complex I, restoring mitochondrial function and increasing SOD2 expression and ROS scavenging. A low concentration of rotenone (0.1 $\mu\text{mol/L}$) showed identical results, whereas a high concentration of rotenone (1.0 $\mu\text{mol/L}$) exaggerated palmitate-induced cell death and failed to restore mitochondrial function and reduce ROS. We conclude that moderate inhibition of mitochondrial complex I promotes cell survival, which may relate to the recovery of mitochondrial function and induction of SOD2 expression. Taken together, metformin could be an attractive candidate for the treatment of NASH/NAFLD. Furthermore, mitochondrial complex I could be a potential therapeutic target in the treatment of NAFLD.

Hydrogen sulfide stimulates activation of hepatic stellate cells through increased cellular bio-energetics

Nitric Oxide; 2019; 92:26-33

Turtushikh Damba, Mengfan Zhang, Manon Buist-Homan, Harry van Goor, Klaas Nico Faber, Han Moshage

Hepatic fibrosis is caused by chronic inflammation and characterized as the excessive accumulation of extracellular matrix (ECM) by activated hepatic stellate cells (HSCs). Gasotransmitters like NO and CO are known to modulate inflammation and fibrosis, however, little is known about the role of the gasotransmitter hydrogen sulfide (H₂S) in liver

fibrogenesis and stellate cell activation. Endogenous H₂S is produced by the enzymes cystathionine β -synthase (CBS), cystathionine γ -lyase (CTH) and 3-mercaptopyruvate sulfur transferase (MPST). In this study we investigated the role of endogenously produced and/or exogenously administered H₂S on rat hepatic stellate cell activation and fibrogenesis. Primary rat HSCs were culture-activated and treated with different H₂S releasing donors or inhibitors of the H₂S producing enzymes CTH and CBS. The main message of our study is that mRNA and protein expression level of H₂S synthesizing enzymes are low in HSCs compared to hepatocytes and Kupffer cells. However, H₂S promotes hepatic stellate cell activation. This conclusion is based on the fact that production of H₂S and mRNA and protein expression of its producing enzyme CTH are increased during hepatic stellate cell activation. Furthermore, exogenous H₂S increased HSC proliferation while inhibitors of endogenous H₂S production reduce proliferation and fibrotic makers of HSCs. The effect of H₂S on stellate cell activation correlated with increased cellular bioenergetics. In summary, we demonstrated that stellate cell activation is accompanied by increased generation of H₂S via induction of the H₂S-synthesizing enzyme CTH, leading to increased cellular bioenergetics and proliferation of HSCs. Our results indicate that the H₂S generation in hepatic stellate cells is a target for anti-fibrotic intervention and that systemic interventions with H₂S should take into account cell-specific responses to H₂S.

proefschriften

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT R.L.P. ROSCAM ABBING

'Modulation of hepatic bile salt uptake: Potential therapeutic applications'

Promotiedatum:

11 oktober 2019

Universiteit van Amsterdam

Promotor:

Dr. K.F.J. van de Graaf

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

Copromotor:

Prof. dr. U.H.W. Beuers

Galzouten hebben een signaalfunctie en kunnen energieverbruik, vetmetabolisme, ontsteking en suikermetabolisme reguleren. In dit proefschrift beschrijf ik het onderzoek dat wij hebben gedaan naar de gevolgen van het remmen van galzoutopname in de lever. Wij remmen galzoutopname door het blokkeren of uitschakelen van de transporters NTCP en OATP. We hebben in eerste instantie gekeken naar de gevolgen

voor de galvorming. Het blijkt dat het remmen van galzoutopname zorgt voor een absolute toename van cholesterol en fosfolipiden uitscheiding in de gal. Onze hypothese is dat de vertraagde galzoutopname de blootstelling van het canaliculaire celmembran aan galzouten vergroot, doordat de galzouten een langere weg afleggen naar de galwegen. Deze toegenomen blootstelling zou vervolgens leiden tot de extractie van meer cholesterolmoleculen per galzout uit het celmembran. We hebben ook onderzocht of het verminderen van galzoutopname gebruikt kan worden voor de behandeling van cholestatische ziekten. Uit verschillende muismodellen blijkt dat remming van NTCP inderdaad een beschermend effect heeft op de lever. Dit wordt onder



andere veroorzaakt door een verminderde ophoping van galzouten in de lever. Daarnaast neemt de hoeveelheid fosfolipiden in de gal toe, waardoor de gal minder toxisch wordt. Vervolgens hebben we onderzocht of het remmen van galzoutopname door de lever de vorming van aderverkalking vermindert. Wij ontdekten dat de cholesterol-

waarden van muizen daalden na het remmen van NTCP-gemedieerde galzoutopname. Aderverkalking werd echter niet verminderd door het remmen van alleen NTCP. Tot slot onderzochten we of een verminderde galzoutopname

door de lever ook gebruikt kan worden als behandeling voor inflammatoire ziekten. Tot nu toe werd aangenomen dat galzouten ontsteking onderdrukken via de receptoren TGR5 en FXR. Wij laten zien dat galzouten ook via andere

receptoren op macrofagen ontsteking kunnen remmen. Tevens hebben we aangetoond dat het remmen van galzoutopname een systemische ontstekingsrespons kan onderdrukken in muizen.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT J.M. DONKERS

'Targeting hepatic bile salt uptake to treat obesity-related metabolic disorders'

Promotiedatum:

6 december 2019

Aula der Universiteit van Amsterdam

Oude Lutherse Kerk te Amsterdam

Promotor:

dr. K.F.J. van de Graaf

Prof. Dr. R.P.J. Oude Elferink

Galzouten, van oudsher bekend om hun emulgerende rol bij de vetabsorptie in de darm, hebben ook een belangrijke functie in de regulatie van de glucose-, vet-, en energiehuishouding. Het eiwit NTCP speelt een grote rol in het transport van geconjugeerde galzouten in de lever en het remmen of ontbreken van dit eiwit zorgt voor (tijdelijk) verhoogde concentraties geconjugeerde galzouten in het bloed. Daarnaast is NTCP ook de receptor voor het hepatitis B (HBV) en Delta (HDV) virus.

In het eerste deel van dit proefschrift hebben we een screeningsplatform opgezet voor het vinden van nieuwe NTCP-remmers. Screening van 1280 reeds (FDA/EMA) goedgekeurde en al toegepaste medicijnen leverde 5

nieuwe hits op die zowel het galzouttransport van NTCP remmen als ook HBV en HDV virusinfectie in cellijnen verminderen. Daarnaast hebben we gekeken naar de moleculaire interactie tussen NTCP en de NTCP-remmer Myrcludex B. Hieruit bleek dat hoewel de galzoutconcentraties 24 uur na toediening van Myrcludex B weer genormaliseerd zijn, ongeveer 40% van de NTCP moleculen op dat moment nog steeds 'bezet' zijn door Myrcludex B, ondanks de complete vervanging van alle oude NTCP moleculen door nieuwe NTCP moleculen in hetzelfde tijdsbestek. Met behulp van FLIM-FRET microscopie hebben we aangetoond dat Myrcludex B zich van het ene oude NTCP molecuul naar een nieuw NTCP molecuul kan verplaatsen.

In het tweede deel van dit proefschrift hebben we met behulp van de NTCP-knockout muis en de NTCP remmer Myrcludex B onderzocht wat de metabole consequenties zijn van tijdelijke verhoogde geconjugeerde galzoutconcentraties in het bloed. Obesitas werd geïnduceerd door het voeren van



een hoog vet dieet aan de dieren. We hebben gevonden dat muizen waarbij NTCP ontbreekt of waarbij NTCP geremd wordt door Myrcludex B een lager lichaamsgewicht en een minder vette lever hebben dan de controlegroep. Verminderde vetopname in de darm en een hoger energieverbruik in het bruine vetweefsel speelden hierbij een grote rol. Daarnaast is er een opvallende verhoging van GLP-1 levels in dieren behandeld met Myrcludex B. Deze resultaten laten zien dat NTCP een aantrekkelijk target is bij de behandeling van bijvoorbeeld obesitas en non-alcoholische vette lever.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT A.P.M. MATTON

'Machine Perfusion of Human Donor Livers with a Focus on the Biliary Tree'

Promotiedatum:

11 december 2019

Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:

Prof. dr. R.J. Porte

Prof. dr. J.A. Lisman

De studies in dit proefschrift zijn gericht op het uitbreiden van het aantal bruikbare donorlevers door middel van machineperfusie van "extended criteria

donor" (ECD) levers. Machineperfusie is een nieuwe techniek die zowel bescherming biedt tegen ischemische schade, alsook de mogelijkheid geeft om organen te verbeteren en zorgvuldig te selecteren. De techniek en de resultaten van normotherme machineperfusie (NMP) op basis van humane rode bloedcellen (RBC) en plasma (FFP) werden gepresenteerd. Vervolgens werd een NMP-perfusie-

vloeistof ontwikkeld die het gebruik van menselijke bloedproducten omzeilt, door RBC te vervangen door HBOC-201 en FFP te vervangen door gelofusine. HBOC-geperfundeerde levers vertoonden een significant betere functie dan levers die met humane bloedproducten geperfundeerde werden. HBOC-201

Lees verder op pagina 19.

kan ook bij lagere temperaturen als zuurstofdrager worden gebruikt. Koude geoxigeneerde resuscitatie gevolgd door geleidelijk opwarmen tot NMP met behulp van een HBOC-gebaseerde perfusievloeistof werd getest in zeven levers die aanvankelijk werden afgekeurd voor transplantatie, waarvan er vijf met succes werden getransplanteerd. Vervolgens werd aangetoond dat bicarbonaat, pH, glucose in gal en de gal/perfusaat glucoseratio nauwkeu-

rige voorspellers zijn van histologische galweschade tijdens NMP. Dit is belangrijk omdat galweschade voorafgaand aan transplantatie rechtstreeks is gecorreleerd aan de ontwikkeling van galwegstricturen. In een andere studie werden lever en galweg afgeleide micro-RNA's in perfusaat en gal getest. Vroege release van deze micro-RNA's blijken late functie en schade tijdens NMP te kunnen voorspellen. Verder werd het vermogen van verschillende preservatievloeistoffen om te beschermen tegen galwegbeschadiging onderzocht. Histidine-tryptofaan-ketoglutarate (HTK) oplossing leidde tot hogere galweschade in vergelijking met UW oplossing. Dit heeft belangrijke klinische implicaties, aangezien HTK-oplossing op grote schaal wordt gebruikt en donorlevers met een hoog risico op galwegcomplicaties in toemende mate worden getransplanteerd. Tenslotte werd een nieuwe methode ontwikkeld om humane galwegen te bestuderen, waarbij het gebruik van proefdieren werd omzeild. Met behulp

van dit ex vivo model, genaamd precision-cut bile duct slices, werden humane galwegplakjes geïncubeerd. Dit was de eerste studie die liet zien dat cellen in peribiliary glands – niches met stamcellen ingebed in de galwegwand die een cruciale rol spelen in de ontwikkeling van galwegstricturen na transplantatie – reageren met proliferatie, migratie en differentiatie om galwegepitheel te herstellen na ernstige galweschade.



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.

Verkorte SPC XIFAXAN® 550 mg Filmomhulde Tabletten

Naam van het geneesmiddel Xifaxan 550 mg filmomhulde tabletten. **Naam en adres van de vergunninghouder** Norgine BV, Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg rifaximine. **Farmacotherapeutische groep** Intestinale, anti-infectiemiddelen-antibiotica. **Farmacologische vorm** Filmomhulde tablet. **Indicaties** Vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor rifaximine, rifamycine-derivaten of voor de hulpstoffen van Xifaxan, gevallen van darmobstructie. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Clostridium difficile geassocieerde diarree (CDAD) is 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 gemiddelde ratio – (in sommige gevallen met bloedingen) zijn gemeld bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met warfarine ontvangen en rifaximine voorgeschreven kregen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de INR zorgvuldig te worden gecontroleerd in geval van initiële 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 lymfestselselaandoeningen: Soms: Anemie. Niet bekend: Trombocytopenie. Immuniteitsstoornissen: 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, aandachtsstoornissen, hypo-esthetie, geheugen vermindering. Bloedvataandoeningen: Soms: Opijlers. Zelden: Hypertensie, hypotensie. Niet bekend: Presyncope, syncope. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen: Vaak: Dyspneu. Soms: Pleurale effusie. Zelden: Chronische obstructieve longziekte. Maag-darmstelsel-aandoeningen: Vaak: Bovenbuikpijn, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. Soms: Abdominale pijn, oesofaguspataderen-bloeding, droge mond, maagongemak. Zelden: Constipatie. Lever- en gelaatslaandoeningen: Niet bekend: Abnormale leverfunctietests. Huid- en onderhuidsaandoeningen: Vaak: Huiduitslag, pruritus. Niet bekend: Dermatitis, eczeem. Skeletstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: Vaak: Spierspasmen, artralgie. Soms: Myalgie. Zelden: Rugpijn. Nier- en urinewegaandoeningen: Soms: Dysurie, pollakiurie. Zelden: Proteinurie. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Vaak: Oedeem perifer. Soms: Oedeem, pyrexie. Zelden: Asthenie. Onderzoeken: Niet bekend: Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). Letsels, intoxicaties en verichtingscomplicaties: Soms: Val. Zelden: Kneuzing, procedurepijn. **Afleverstatus** U.R. **Registratienummer** RVG 110659. **Datum van herziening van de tekst** 2 november 2018. [NL/XIF/0120/0100]

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

Referenties:

1. Vilstrup H, et al. J Hepatol 2014; 61(3): 642-659.
2. Mullen KD, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(8): 1390-1397.
3. RC Oey et al. Ther Adv Gastroenterol 2019, vol 12-1-10.

Product onder licentie van Alfagamma S.p.A.

XIFAXAN is een geregistreerd handelsmerk van de Alfagamma bedrijvengroep dat in licentie gegeven is aan de Norgine bedrijvengroep.

NORGINE en het zell logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine bedrijvengroep. NL/XIF/0220/0101 • Datum van opmaak 01/2020 • XIF1111



VERKORTE PRODUCTINFORMATIE EPLUSA® V

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

SAMENSTELLING: 400 mg sofosbuvir en 100 mg velpatasvir. **FARMACEUTISCHE VORM:** filmomhulde tablet. **INDICATIES:** Behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij volwassenen. **DOSERING:** De behandeling met Eplusa moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met HCV-infectie. De aanbevolen dosering van Eplusa is één tablet oraal eenmaal daags met of zonder voedsel gedurende 12 weken. Toevoeging van ribavirine kan worden overwogen, zie SmPC. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hulpstoffen. Gebruik met sterke P-gp- en sterke CYP-inductoren, zie SmPC. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Eplusa mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die sofosbuvir bevatten. **Ernstige bradycardie en hartblok:** Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. Omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn, mag amiodaron bij patiënten die Eplusa gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antitumorische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn. Bij patiënten die ook bètablokkers gebruiken of degenen met onderliggende cardiale comorbiditeiten en/of gevorderde leverziekte kan sprake zijn van een verhoogd risico op symptomatische bradycardie bij gelijktijdige toediening van amiodaron. Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient geschikte monitoring plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Eplusa. Zie voor meer informatie de SmPC. **Gelijktijdige infectie met HCV/HBV:** Er dient te worden gescreend op HBV bij alle patiënten voor de start van de behandeling. Patiënten met een gelijktijdige HCV/HBV-infectie lopen risico op reactivering van HBV en moeten daarom worden gecontroleerd en behandeld overeenkomstig de huidige klinische richtlijnen. **Patiënten bij wie een eerdere behandeling met een NSA-bevattende regime heeft gefaald:** behandeling met Eplusa + RBV gedurende 24 weken kan 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:** Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) en ESRD die hemodialyse vereist. Raadpleeg de SmPC van ribavirine voor patiënten met een creatinineklaring (CrCl) < 50 ml/min. **Gebruik met milde P-gp-inductoren en/of milde CYP-inductoren:** Gelijktijdige toediening met Eplusa wordt niet aanbevolen. **Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen HIV:** Het is gebleken dat Eplusa 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 Eplusa en een farmacokinetische booster is niet vastgesteld. De mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Eplusa met de vaste-dosiscombinatietablet die elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-disoproxilfumarate bevat of tenofovir-disoproxilfumarate toegediend in combinatie met een gebooste HIV-protase-remmer (bijv. atazanavir of darunavir) moeten worden overwogen, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die Eplusa gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-disoproxilfumarate of met tenofovir-disoproxilfumarate en een gebooste HIV-protase-remmer krijgen, moeten worden gecontroleerd op tenofovir-gerelateerde bijwerkingen. **Gebruik bij diabetespatiënten:** Na start van een HCV-behandeling met direct werkende antivirale middelen kan bij diabetici een verbetering van de bloedsuikerregulatie optreden, wat mogelijk leidt tot symptomatische hypoglykemie. **Cirrose CPT-klasse C:** De veiligheid en werkzaamheid van Eplusa zijn niet beoordeeld bij patiënten met cirrose CPT-klasse C. **Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan:** De veiligheid en werkzaamheid van Eplusa bij de behandeling van HCV-infectie bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan, zijn niet beoordeeld. **INTERACTIES:** Voor een compleet overzicht in informatie over geneesmiddeleninteracties van Eplusa met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, zie SmPC. **VRUCHTBAAHRIGHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING:** Het gebruik van Eplusa wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Eplusa mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding gegeven wordt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Eplusa 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 Eplusa. **BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN VAN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN:** Eplusa 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 bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron en/of andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. **Frequentie onbekend:** Stevens-Johnson-syndroom **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** Direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AP05 **AFLVERSTATUS:** U.R. **PRIS:** Zie Z-index **VERGOEDING:** Op versterking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringswet en begeleidende uitvoeringswetgeving. **VERGUNNING:** EU/1/16/1116/001. **REGISTRATIEHOUDER:** Gilead Sciences Ireland UC, Ierland. **LOKALE VERTEGENWOORDIGER:** Gilead Sciences Netherlands B.V., Claude Debussylaan 22, 1082 HD Amsterdam. **DATUM:** deze tekst is het laatste herzien in oktober 2019. EPC/NL/17-03/1133a(4). Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.

