

LEVER



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 44 NR. 2

MEI 2020



Onderzoek naar 3D-geprinte donorlevers in de spotlight

Redactie en bestuur **3** DLW 2020 **4** Interview **4** De promovendus **7** Column **9**
Stageverslag **9** Van eigen bodem **10** Subsidies **14** proefschriften **15**

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

● **8 JUNI 2020**

NVMDL Cursorisch onderwijs - via live stream!
Onderwerp: spoedeisende MDL-zorg
inschrijven via: www.mdl-congressen.nl

● **25 - 28 AUGUSTUS 2020**

EASL Londen
The **Digital** International Liver Congress
Locatie: ExCel, London, United Kingdom
<https://easl.eu/event/the-international-liver-congress-2020/>

● **9 SEPTEMBER 2020**

Digital Digestive Disease Days
state of the art lectures via livestream
Geaccrediteerde webinars van de NVGE secties medio september beschikbaar.
www.mdl-congressen.nl

● **22 - 25 SEPTEMBER 2020**

Dutch Liver Week NVH
Vindt vanwege Covid-19 geen doorgang, de volgende cursus vindt plaats in 2021
Inlichtingen: congres@nvh.nl

● **10 - 14 OKTOBER 2020**

28e UEG week, digitaal
Website: <https://www.ueg.eu/week/past-future/ueg-week-2020/>

● **13 - 17 NOVEMBER 2020**

The Liver Meeting
<https://www.aasld.org/>

● **10 - 11 JUNI 2021**

European Fatty Liver Congress
Locatie: Brussel, België
<http://EFIC2020.org>

● **22 - 25 JUNI 2021**

Dutch Liver Week NVH
Echocursus op dinsdag 22 juni
Cursus klinische hepatologie van 23-25 juni
Locatie: Double Tree by Hilton, Amsterdam
Inlichtingen: 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
Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov
D. Trampert
Mw. M.J. van Gijtenbeek, secretariaat

Redactie adres:

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

Bestuur:

Dr. A. Boonstra, secretaris
Dr. M.C. Burgmans
Prof. dr. J.P.H. Drenth, voorzitter
Dr. J.I. Erdmann

Dr. E.M.M. Kuiper
Dr. A.J.P. van der Meer
Prof. dr. H.J. Metselaar, penningmeester
Dr. A.J.A. van de Sluis
Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov

Lidmaatschap:

Aanmelden bij de secretaris:
Dr. A. Boonstra
Postbus 657
2003 RR Haarlem
E-mail: ledenadministratie@nvh.nl

Omslagfoto: Bart Spee en Kirsten Schneeberger

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

Voor u ligt weer een nieuw nummer van LEVER, het tweede van 2020. Sinds ons eerste nummer in februari is er veel in Nederland veranderd ten gevolge van het SARS-CoV-2. Het is geruststellend om te zien dat sommige dingen gewoon doorgaan te oordelen naar onze inhoudsopgave. Pas als u inzoomt op de agenda ziet u dat er veel geplande bijeenkomsten zijn geannuleerd.

De impact van COVID-19 virus op patiëntenzorg en research is divers maar significant. Er waren veel vragen van leverpatiënten over Corona, maar gelukkig is na een landelijke rug-spraak een duidelijke nieuwsbrief hierover gepubliceerd

op de website van de NLV (Nederlandse Leverpatiënten Vereniging).

Inmiddels wordt in de hele samenleving het productieproces weer opgeschaald. We hopen dat alles weer 'normaal' wordt, hoe dat er ook post-Corona uit gaat zien. We gaan het zien en meemaken.

Zo.

En nu eerst maar eens een kappertje.

Bert Baak, hoofdredacteur LEVER

VAN DE VOORZITTER

Beste NVH-leden,

Het C woord en of het ooit weggaat?

Inmiddels is het al een aantal maanden dat de infectie pandemie met SARS-Cov-2 West Europa (letterlijk) thuishoudt. Op dit moment maken we collectief een proces van rouwverwerking door. In januari en februari was er een sfeer van ontkenning, neen het kon toch niet zo erg zijn, er zijn slechts een aantal gevallen. De boosheid en teleurstelling in maart, evenementen gingen niet door en restaurants werden gesloten (en wanneer gaan die nu open?) en de acceptatie van deze pandemie en de verstreckende gevolgen die nog moet gaan komen. Dat het ons allen raakt als leden van de NVH is duidelijk. Elk ziekenhuis of laboratorium heeft aanpassingen verricht. Het is indrukwekkend hoe de machinerie van het grote ziekenhuis voor de gewone zorg tot vrijwel volledige stilstand komt en voor patiënten met een verdenking op COVID-19 koortsachtig aan de slag gaat en speciale afdelingen opent en de intensive cares doet exploderen. Over de zorg voor COVID-19 patiënten is inmiddels genoeg te vinden. Inmiddels zijn er vele (EASL, WGO) richtlijnen hoe we de zorg moeten aanpakken bij leverpatiënten met (een verdenking op) COVID-19 en hebben de EASL en UEG webinars gehouden over dit probleem.

Inmiddels, het is nu medio mei, is de rust wedergekeerd maar zijn een aantal (blijvende) veranderingen zichtbaar. Mondkapjes op het endoscopiecentrum, afstand tot elkaar, geen samenscholingen en elektronisch vergaderen. In het begin werd ik horendol van het grote aantal videobel platforms met eigen inlogcodes en typische gebruiksaanwijzingen, maar het went. Op de pikorde van differentiaal diagno-

sen is COVID-19 een aantal plekken gezakt en wordt niet bij iedere patiënt met een kuchje het C woord genoemd. In het ziekenhuis zien we patiënten met leverziekten die hier en nu onze zorg nodig hebben.

Feit is wel dat we een nieuwe wereld zijn ingestapt en dat er zeker in de komende 6 maanden geen grote nationale en internationale congressen zullen plaatsvinden. De ILC meeting (Londen 2020) zal volledig elektronisch plaatshebben, zo ook de DDD dagen en ook zal de UEGW in 2020 (Amsterdam) in elektronische vorm doorgaan. Ook voor de NVH heeft dat consequenties, want de DLW die in juni niet doorgaat zal wel in 2021 op de kalender staan, ijs en weder dienende. Als vereniging zullen we door deze lastige fase heen moeten komen.

Ik wil u echter de recente ontwikkelingen op het front van de niet-alcoholische leverziekte niet onthouden. Belangrijk, want het wordt zoetjesaan de meest geziene leverziekte op onze polikliniek. Een club van wijze geleerden heeft besloten om de term "metabolic dysfunction associated fatty liver disease" te introduceren. Een prima besluit wat mij betreft want van een ontkenning in de naam van een ziekte wordt niemand blij. Dan een behandeling. Recent bleek dat MAFLD na 1,5 jaar behandeling met elafibranor niet maar wel met semaglutide (een GLP-1 agonist) verbeterde. Dit betekent dat er voor onze MAFLD patiënten hoop is.

Ik vraag u in dit nummer van de "Lever" speciale aandacht voor de rubriek "onderzoek van eigen bodem". Een mooie staalkaart van onderzoek van leden van de NVH. We kunnen er trots op zijn.

Joost PH Drenth

DLW 2020

Tot spijt van de cursuscommissie kan de Dutch Liver Week (DLW), editie 2020 geen doorgang vinden vanwege de SARS-CoV-2 pandemie. Hoewel de oorspronkelijke datum van 23-26 juni nog is verschoven naar september werd snel nadien duidelijk dat het ook voor september a.s. nog niet mogelijk is om met een aanzienlijke groep deelnemers gedurende enkele dagen bij elkaar te zitten voor een cursus. Het is voor het bestuur geen makkelijk besluit geweest, daar de DLW zowel op gebied van kennisoverdracht, interactie als op sociaal

vlak altijd een belangrijk onderdeel is van onze vereniging. De DLW zal verplaatst worden naar juni 2021. De echocursus zal op dinsdag 15 juni en cursus klinische hepatologie van woensdag 16 juni t/m vrijdag 18 juni plaats vinden. De locatie blijft Double Tree in Amsterdam.

Wij hopen u allen volgend jaar in grote getalen te mogen ontvangen.

Namens de organisatiecommissie,
Bart Takkenberg



onderzoek

BART SPEE EN KERSTIN SCHNEEBERGER BETROKKEN BIJ EUROPEES CONSORTIUM VOOR ONDERZOEK NAAR 3D-GEPRINTE DONORLEVERS

6,4 miljoen euro kan helpen om schrijnende tekort aan donorlevers te verhelpen

Ieder jaar overlijden wereldwijd zo'n twee miljoen mensen aan een leverziekte door het grote tekort aan donorlevers. De vraag naar donorlevers wordt alleen maar groter. Leveronderzoekers Bart Spee en Kerstin Schneeberger gebruiken mini-organen (organoïden) om een bioprinter te ontwikkelen die stukjes lever (leverconstructen) kan printen met cellen van de patiënt zelf, die geschikt zijn voor levertransplantaties. Het onderzoek is ondergebracht in een nieuw consortium, OrganTrans, onder leiding van de Zwitserse onderzoeks- en technologie organisatie CSEM. Het kreeg een subsidie van 6,4 miljoen euro (waarvan 1,4 miljoen voor de UU) van de Europese Unie in het kader van het Horizon2020-programma.

INTERVIEW: RONIT SHIRI-SVERDLOV & A. VAN DER SLUIS | **TEKST:** MYRNA TINBERGEN
FOTO'S: BAS NIEMANS EN KEES RUTTEN

Wereldwijd overlijden zo'n twee miljoen mensen per jaar aan leverziekten. Het is daarmee een groot klinisch probleem. Patiënten met een leverziekte in een vergevorderd stadium kunnen soms alleen nog maar herstellen door een

levertransplantatie, maar er is een schrijnend tekort aan donoren. Minder dan 10% van de leverpatiënten ter wereld krijgt een levertransplantatie en de vraag naar donorlevers wordt alleen maar groter.

Volledige organen printen

"Wij gebruiken stamcellen uit de lever om mini-organen te kweken, dat noemen we ook wel organoïden", legt

Bart Spee uit. "Daarmee proberen we levertjes in het lab zo goed mogelijk na te bootsen. Door middel van een bioprinter kunnen we deze bouwstenen uitbreiden tot volledige organen. De lever is een ontzettend complex orgaan. Zo'n orgaan namaken is niet zonder uitdagingen en de veiligheid van de patiënten staat uiteindelijk voorop." Onlangs is al een eerste stap gezet in het uitbouwen van de organekweken om

voldoende organoïden te krijgen voor het maken van een volledig orgaan. “De huidige technieken beperken de reproduceerbaarheid, grootte, architectuur en complexiteit van de organoïden die we kunnen maken”, zegt Schneeberger. “Door nieuwe technieken te combineren met biofabricatie- en stamceltechnologie, hopen we de huidige beperkingen te overwinnen.” Door gebruik te maken van een co-kweek, op basis van organoïden en ondersteunende cellen, kunnen constructen worden geprint die uitgroeien tot stukjes leverweefsel.

Voor het bioprinten zal gebruik worden gemaakt van een synthetische bioinkt (hydrogel), waarin de cellen opgenomen worden. Het platform dat het mogelijk maakt deze weefsels te printen en gecontroleerd uit te laten groeien wordt ontwikkeld door twee Zwitserse partners (regenHU en CSEM). Partners vanuit het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB, Leuven, België) voorzien de weefsels uiteindelijk van een artificieel vaatbed. Binnen het pro-

ject zal de toepasbaarheid van de lever constructen voor transplantatie worden getest in diermodellen.

“Utrecht is erg goed in het maken van organoïden en testen van de leverfunctie. Als we de expertise van onderzoekers combineren met de technologie van het consortium, dan krijgen we een unieke samenwerking die het tekort aan donororganen in de toekomst kan verhelpen.”

Gilles Weder, coördinator OrganTrans Swiss Center for Electronics and Microtechnology (CSEM)

Unieke samenwerking

Spee benadrukt nogmaals de complexiteit van het onderzoek. “Volledige organen maken op basis van stamcellen van de patiënt zelf, is niet eenvoudig. Maar ik denk dat we met deze unieke samenwerking tussen geneeskundigen, stamcelbiologen, chemici en technici een heel eind zullen komen.” Het onderzoeksteam staat onder leiding van Gilles Weder van onderzoeks- en tech-

OrganTrans project partners:

- CSEM (Zwitserland)
- Universiteit Utrecht
- AMIRES s.r.o. (Tsjechische republiek)
- DWI - Leibniz-Institut für Interaktive Materialien e.V (Duitsland)
- regenHU (Zwitserland)
- VIB - Vlaams Instituut voor Biotechnologie (België)
- King's College London (Verenigd Koninkrijk)
- Kugelmeyers (Zwitserland)

nologieorganisatie CSEM in Zwitserland en werkt samen met onderzoekers van instituten en bedrijven uit Zwitserland, België, Verenigd Koninkrijk, Tsjechië en Nederland. José Willemse van de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging (NLV), is extern adviseur binnen het consortium.

Lees verder op pagina 6.



“Deze samenwerking maakt Organ-Trans uniek”, zegt Spee. “Die omvat het totale proces van de productie van stamcellen, bioprinten, controlesystemen en functioneel testen van de leverconstructen. Deze technologie kan in de toekomst een alternatief bieden voor orgaandonatie en biedt een uitkomst voor het schrijnende tekort aan donororganen.” Schneeberger: “Hoewel we de kunstmatige levertjes op kleine schaal zullen testen en we nog veel moeten ontwikkelen, is het ons uiteindelijke doel om een alternatief te ontwikkelen voor orgaandonatie voor patiënten met leverziekten in een eindstadium. Het is mijn grote droom om die mensen te kunnen helpen.”



Bioprinting van leverweefsel construct

Europese subsidie voor kennisontwikkeling

De Europese Unie stimuleert met het Horizon2020-programma ‘*Research and Innovations Actions (RIA)*’ activiteiten die gericht zijn op nieuwe kennis en/of de mogelijkheid om nieuwe of

verbeterde technologieën, producten of processen te ontwikkelen om maatschappelijke problemen op te lossen.



Horizon 2020
European Union Funding
for Research & Innovation

Biografie Kerstin Schneeberger

Kerstin heeft een biotechnologische achtergrond en is momenteel postdoctoraal onderzoeker op het gebied van stamcellen en regeneratieve geneeskunde. Tijdens haar promotieonderzoek aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht verwierf ze expertise in de stamcelbiologie van het spijsverteringsstelsel en gebruikte ze adulte stamcellen (organoïden) als ziektemodellen en voor regeneratieve toepassingen. Sinds februari 2016 is zij werkzaam als postdoc bij de faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht. Hier combineert ze haar expertise op het gebied van organoïden met haar biotechnologische achtergrond om functionele leverweef-

selmodellen te creëren. Zij heeft hiervoor een NWO-Veni subsidie ontvangen. Daarnaast werkt Kerstin mee in een Europees consortium (H2020-Organtrans). Binnen deze onderzoekslijnen heeft Kerstin recentelijk een nieuwe methode ontwikkeld waarmee organoïden op grote schaal gekweekt kunnen worden, een belangrijke voorwaarde om de toepassing in de regeneratieve geneeskunde mogelijk te maken. Zij is nu o.a. bezig met het ontwikkelen van een synthetische groeigel voor organoïden, zodat deze klinisch toegepast kunnen worden. Haar persoonlijke doel op lange termijn is het creëren van complexe organen die getransplanteerd kunnen worden bij patiënten.

Biografie Bart Spee

Bart (1978) begon zijn promotie onderzoek in 2002 bij de onderzoeksgroep van prof. dr. Jan Rothuizen bij de faculteit Diergeneeskunde aan de Universiteit Utrecht, over de moleculaire achtergrond van regeneratieprocessen van de lever in diervormen. Na het behalen van zijn doctorstitel in 2006 begon hij als postdoc bij het departement Pathologie aan de Katholieke Universiteit Leuven in België onder supervisie van prof. dr. Tania Roskams. Hier paste hij zijn moleculaire biologische kennis toe op de weefselbank waardoor een beter inzicht werd verkregen in de rol van adulte stamcellen tijdens de regeneratie van de lever en hun rol in tumoren. Na een stage in het lab van dr. Snorri Thorgeirsson (NIH, Bethesda, VS), waar hij werkte aan cholangiocarcinomen, keerde hij terug naar de Universiteit Utrecht als Universitair Docent.

Momenteel is hij geïnteresseerd in de transplantatie van adulte stamcellen (organoïden) in een diervorm voor de ziekte van Wilson. Daarnaast werkt hij aan het creëren van fysiologisch relevante in vitro modellen voor toxiciteitstesten en/of metabole testen op basis van organoïden. Met dit onderwerp is in 2017 een NWO/TTW beurs verkregen met Bart als coördinator. Binnen een Europees consortium (H2020-Organtrans) werkt hij mee aan het creëren van volledige weefsels op basis van organoïden en bioprinten als alternatief voor orgaantransplantaties. Binnen het onderwijs is Bart coördinator van het keuzevak ‘Regeneratieve Geneeskunde’ voor Biomedische Wetenschappen en Diergeneeskunde en is hij coördinator van de cursussen ‘Regenerative Medicine’ en ‘Advanced In Vitro Models’ van de internationale summerschool in Utrecht.

de laboratoriumwerktafel van

DE PROMOENDUS

“Je ziet niet wat je niet weet”

In de huidige tijd dat velen vanuit huis werken, wil ik u als hepatologie-georiënteerden een andere kijk bieden op ons vakgebied. De titel “Je ziet niet wat je niet weet” is een uitspraak, welke goed van toepassing is op onderzoekers en medici. Onderzoekers stellen hypothesen op met behulp van voorgaande onderzoeksresultaten, beschikbare literatuur en een kritisch meedenkend publiek. Experimenten dienen vervolgens om bij te dragen aan het ondersteunen of verwerpen van onze hypothesen. Hoewel dit eenvoudig klinkt, is het essentieel om voldoende tijd en aandacht te besteden aan het formuleren van goed gefundeerde ideeën.

Als recent gestarte promovendus ligt de nadruk van mijn werkzaamheden op het kritisch opstellen van hypothesen en nagaan welke experimentele benadering het beste gebruikt kan worden om deze te toetsen. Terwijl ik daaraan werk, blik ik terug op mijn ideeën en experimentele data omtrent pH-regulatie in de galwegen vanuit mijn studententijd. Ik besef met mijn toegenomen maar nog bescheiden kennis dat de cellulaire mechanismen van pH-regulatie complexer zijn dan ik toentertijd dacht. Immers, “Ik zag toen niet wat ik nu weet”. Deze nieuwe inzichten vergen wellicht herformulering van hypothesen of het gebruik van andere experimentele benaderingen. Een toename van vakspecifieke kennis en vaardigheden geeft ons een “scherpere bril” om naar vragen te kijken. Dit proces is de laatste 20 jaar versneld door de exponentiële toename van (open access) publicaties in medische journals. Mocht u in deze periode als onderzoeker vanuit huis werken, is het regelmatig uitwisselen van gedachten en delen van kennis met uw collega's des te belangrijker. Wellicht is dit het moment om uw hypothesen bij de schaven of deze op een aangepaste wijze te toetsen.

Voor artsen is de uitspraak “Je ziet niet wat je niet weet” een hoeksteen van het beroep. Intrinsieke nieuwsgierigheid staat hierbij centraal. Het diagnostisch proces begint zodra de patiënt vanuit de wachtruimte de spreekkamer wordt binnengeroepen met de observatie. De medische voorgeschiedenis, anamnese en fysisch diagnostische gegevens worden geaggregeerd. Een werkdiagnose met differentiaaldiagnose wordt gevormd, welke getoetst kan worden met eventuele aanvullende onderzoeken. Het klinisch redeneren is een dynamisch proces. Bij de eerste observaties en het horen van de reden van komst van een patiënt ontstaat er bij de arts een grove en vaak lange differentiaaldiagnose. Deze wordt bij elk onderdeel van het diagnostisch proces verder verfijnd naarmate er meer informatie vervaardigd wordt tot het moment dat de diagnose is gesteld. Essentieel voor het klinisch redeneren is het hebben en kunnen raadplegen van kennis over een groot assortiment aan ziektebeelden. Immers, “Je moet weten wat je ziet, anders zie je het niet”. Een van de voornaamste doelen van de opleiding geneeskunde is het opdoen van voldoende kennis over de meest voorkomende en niet te missen ziektebeelden, zodat de basisarts het klinisch

redeneren kan inzetten als vaardigheid. De zintuiglijk vervaardigde informatie van de arts wordt vergeleken met zijn of haar beschikbare kennis over ziektebeelden. Naarmate de arts meer ervaring heeft zal patroonherkenning een grotere rol gaan spelen in het diagnostisch proces. Met name jonge artsen moeten ervoor waken niet te snel in patroonherkenning te vervallen en een beroep te blijven doen op zorgvuldige en gedetailleerde observatie. Er is nagedacht hoe de vaardigheid van het zorgvuldig observeren in geïsoleerde vorm geoefend kan worden, namelijk buiten de context van de geneeskunst. Geneeskunde studenten van de Yale School of Medicine namen deel aan een studie, welke tot doel had de toegevoegde waarde van een nieuwe lesvorm te onderzoeken. Methodologisch waren er drie groepen te onderscheiden. Een controlegroep medisch studenten kreeg les over het afnemen van de anamnese en het uitvoeren van het lichamelijk onderzoek. Een andere groep medisch studenten nam deel aan een hoorcollege over anatomie en de radiologische weergave daarvan. De interventie groep ging voor één middag naar de Yale Center for British Art (YCBA), waarbij studenten gedurende 10 minuten ieder een schilderij moesten observeren en vervolgens de opvallende details moesten beschrijven aan hun medestudenten. Alle drie de groepen ondergingen een toets voor (pre-toets) en na (post-toets) de interventie, welke bestond uit een serie foto's van mensen met diverse ziektebeelden. Het criterium voor het scoren van de toetsen was niet het stellen van de juiste diagnose maar de nauwkeurigheid van – en het aantal opvallende observaties. Opmerkelijk

Lees verder op pagina 8.

was dat de interventie groep na één middag in de YCBA 56% beter scoorden in de post-toetsen t.o.v. de pre-toetsen. De groepen die traditioneel les kregen lieten ook verbetering zien in hun post-toetsen, echter was dit aanzienlijk minder dan de interventie groep. Diverse geneeskunde opleidingen over de wereld hebben deze lesvorm inmiddels geïmplementeerd. Observatie is doorgaans een krachtig diagnostisch instrument geweest. Opvallend is dat schilders bijzonder goed zijn in de kunst van het observeren en dit nauwkeurig kunnen overbrengen op hun werk. Emeritus-hoogleraar reumatologie J. Dequeker heeft een boek uitgebracht met de titel: "De kunstenaar en de dokter – anders kijken naar schilderijen". Hierin wordt de lezer meegenomen in de intrigerende onthulling van ziektebeelden bij afgebeelde personages op meesterwerken en minder beroemde schilderijen door symptomen te observeren. Een deel van deze bevindingen zijn later gepubliceerd. Met alle rechten voorbehouden aan het boek wil ik u uitdagen de gravure zorgvuldig en gedetailleerd te observeren alvorens de analyse te lezen. Het doel is hierbij niet het stellen van de correcte diagnose maar zoveel mogelijk opvallendheden te identificeren.

David Trampert, MD | PhD Candidate.
Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Department of Gastroenterology & Hepatology.

Referenties

1. J. Dolev et al. Use of Fine Art to Enhance Visual Diagnostic Skills. JAMA. 2001; 286: 1020-1. doi: 10.1001/jama.286.9.1020.
2. R. van Hee et al. Art, medicine and surgery : puncture of ascites. Acta Chirurgica Belgica. 2010; 110: 492-7. doi:10.1080/00015458.2010.11680663.
3. J. Dequeker. De kunstenaar en de dokter – anders kijken naar schilderijen. 2006. ISBN 90-5826-338-X.



**Gravure van Johannes Scultetus. Abdominale punctie. 1693.
Armamentarium chirurgicum, Lugundi Batavorum.**

Het betreft een man van middelbare leeftijd met een sterk gedistendeerde buik. Dit is zodanig ernstig dat er een paracentese wordt uitgevoerd om de abdominale holte te ontlasten. Het zal dan ook een ontlastende ascites drainage betreffen. Verder lijkt er sprake te zijn van een asymmetrisch gelaat, waarbij het rechterooglid naar beneden hangt (ptosis). De ptosis heeft tot gevolg dat het rechteroog relatief ingezonken lijkt in de oogkas (pseudooftalmus). Deze kenmerken zijn onderdeel van het zogenaamde Horner syndroom, waarbij er compressie van de cervicale sympathische zenuwstreng optreedt. Andere kenmerken hiervan, welke niet geobserveerd kunnen worden, zijn een vernauwde pupil (miosis) en halfzijdig onvermogen tot zweten (anhidrosis). Het syndroom van Horner kan een uiting zijn van diverse onderliggende ziektebeelden maar is met enige regelmaat een van de eerste klinische manifestaties van een longtop tumor, die de cervicale sympathische zenuwstreng comprimeert. Er wordt als overkoepelende diagnose voorgesteld dat de afgebeelde patiënt een longtop tumor rechts heeft met levermetastasen. De primaire tumor comprimeert de cervicale sympathische zenuwstreng met het Horner syndroom tot gevolg, terwijl de levermetastasen verantwoordelijk zijn voor de ascitesbuik. Een indrukwekkend complexe diagnose vindt u niet? "Ziet u nu wat u eerst niet wist"? Mocht u meer willen weten over de geschiedenis van de ascitespunctie wordt u verwezen naar de review.

De uitdagende lente van 2020

Ten tijde van dit schrijven is het crisis. We bevinden ons in de 'intelligente' lockdown. Nuchter als we in dit land klaarblijkelijk zijn hebben we overigens al snel de neiging om te spreken over een crisis, maar dit keer is het inderdaad menens. Onze IC's liggen vol en het functioneren van ons (zorg)stelsel is ernstig verstoord. Precies zoals Wikipedia een zware crisis beschrijft. En hoewel hoop aan de horizon gloort, met eerste tekenen van voorzichtig herstel, hou ik mijn hart vast voor de reguliere zorg. Zorg die momenteel mi-ni-maal geleverd wordt. Dus een minimaal aantal levertransplantaties, minimaal aantal scopieën en enkel telefonisch patiënten-contact. Helaas werd mijn zorg allerminst weggenomen toen ik een recent artikel in *Journal of Hepatology* las over de COVID-19 impact op de kwaliteit van zorg voor patiënten met levercirrose, en waarschijnlijk dus ook voor alle andere chronische zorg. In het bewuste artikel beschrijft Elliot Tapper verwachte pieken van patiëntenstromen in het kader van cirrose. Hij ziet dat de urgente zorg voor de ziekste patiënten geïntensiveerd wordt en de screening voor varices en HCC uitgesteld. Daarnaast worden trans-

plantatieprogramma's en HCC behandelingen uitgesteld om de middelen te kunnen inzetten voor COVID-19 patiënten. Dit induceert direct een tweede patiëntengolf. Lees: een wachtlijst door uitstel van reguliere zorg. Na de crisis zullen dan ook meer patiënten van de transplantatielijst af vallen. Terwijl de druk nog eens verder groeit door een toename in alcoholconsumptie – men zoekt troost in crisistijden – en het aantal decompensaties voor een verdere toestroom aan patiënten zorgt. Tot slot zal er nog langere tijd een derde piek zijn van patiënten die weer varices of HCC surveillance zullen moeten ondergaan. Iets waarmee eveneens de toestroom aan patiënten stijgt. Lang verhaal kort, ook ná de corona-crisis zal het in de reguliere zorg nog lange tijd aanpoten zijn. De enige troost die ik voorlopig zie als we eenmaal voor die uitdaging staan en de 1,5-meter-samenleving is opgestart: van de ongemakkelijke verjaardags- en nieuwjaarskussen zijn we op werk dan toch hopelijk wél af.

Hank (oftewel Raoel Maan, zoals te lezen was in het voorwoord van de vorige editie ;)

reisbeurs

Onderszoeksstage Yale School of Medicine

Met behulp van de NVH-studentenbeurs heb ik de mogelijkheid gekregen om voor een periode van 6 maanden onderzoek te mogen doen aan de "Yale School of Medicine" in New Haven, Verenigde staten. Onder supervisie van S. Vilarinho (MD, PhD), heb ik mee mogen werken aan een lopend onderzoek naar genetische defecten die ten grondslag liggen aan idiopathische leverziekten, met een focus op nodulair regeneratieve hyperplasie.

In deze periode heb ik de mogelijkheid gekregen om nieuwe experimentele onderzoekstechnieken eigen te maken, gesuperviseerd door de aldaar aanwezige researchexpertise op het gebied van gastro-enterologie en hepatologie. Ik ben enorm dankbaar dat ik rond heb mogen kijken in één van de meest befaamde researchfaciliteiten ter wereld. De wetenschappelijke cultuur, waarbij er vele seminars door vooraanstaande wetenschappers worden gegeven en ook eigen werk

aan elkaar wordt gepresenteerd, was ontzettend leerzaam. Daarnaast was het mogelijk om de onderwijsmomenten voor gastro-enterologie en hepatologie fellows bij te wonen.

Samen met mijn collega's heb ik een half jaar lang gewerkt om meer duidelijkheid te verkrijgen over de gevolgen van een gendefect geassocieerd met nodulair regeneratieve hyperplasie. De focus van mijn deelonderwerp was het (subcellulair) lokaliseren van het door ons onderzochte eiwit. Dit hebben we gedaan middels immunofluorescentie en confocale microscopie op het leverweefsel van (genetisch gemodificeerde) muizen en op levercellen geïsoleerd uit deze muizen. Dankzij de samenwerking met mijn collega's, de vele research mogelijkheden en hard te werken, heb ik in een korte periode ontzettend veel geleerd, waar ik dankbaar voor ben. Deze

Lees verder op pagina 10.

periode heeft mij dan ook gemotiveerd om verder te gaan met fundamenteel onderzoek. Ik ben ontzettend dankbaar dat mijn PI de mogelijkheid heeft gegeven om terug te komen en mijn PhD-traject daar te gaan starten, waar ik ontzettend naar uit kijk. Ik wil jullie van de NVH nogmaals bedanken voor deze mogelijkheid. Daarnaast zou ik graag mijn collega's in Yale en mijn begeleider aan het Amsterdam UMC, Dr. R.B. Takkenberg willen bedanken. De aankomende weken zal ik bezig zijn om al mijn resultaten te verwerken en toe te voegen aan het lopende project. Hiermee hoop ik om mijn periode van 6 maanden goed te kunnen afsluiten met een bijdrage aan de wetenschap.

Hakim Aslaoui
Amsterdam UMC



V.l.n.r.: H. Aslaoui, K. Drzewiecki, G. Allington, E. Gao, S. Vilarinho

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!

Hepatitis delta genotype 5 is associated with favourable disease outcome and better response to treatment compared to genotype 1.

J Hepatol. 2020 Jan 22. pii: S0168-8278(20)30023-4. doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.028. [Epub ahead of print]
Michelle Spaan^{1,2}, Ivana Carey¹, Matthew Bruce¹, Dazhuang Shang¹, Mary Horner¹, Geoff Dusheiko¹, Kosh Agarwal¹. *1Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, United Kingdom, 2Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands*

Co-infectie met hepatitis delta virus veroorzaakt snelle progressie naar cirrose. Echter over de verschillende genotypen is bijna niets bekend. In deze retrospectieve studie met 107 IgG+ en 46 HDVRNA+ patiënten uit Londen, hadden 21 patiënten genotype 5 en 19 patiënten genotype 1. Patiënten met genotype 5 kwamen met name uit Africa, waren geïnfecteerd met HBV genotype E, hadden minder vaak cirrose en minder snelle progressie naar gedecompenseerde leverziekte vergeleken met genotype 1. Tevens leken ze iets beter te reageren op behandeling met PEG-IFN- α . Deze informatie is van belang voor het informeren van onze patiënten en bepalen van de follow-up intensiteit.

Evidence for a rebalanced hemostatic system in pediatric liver transplantation: A prospective cohort study.

Am J Transplant. 2019 Dec 16. doi: 10.1111/ajt.15748
Werner MJM, de Meijer VE, Adelmeijer J, de Kleine RHJ, Scheenstra R, Bontemps STH, Reyntjens KMEM, Hulscher JBE, Lisman T, Porte RJ.

In volwassenen met eindstadium leverziekte leiden veranderingen in pro- en anticoagulant processen tot een hernieuwde balans in de hemostase. Kinderen echter hebben een hemostase welke in ontwikkeling is, andere ziekte ethologieën en een verhoogd risico op trombose. In deze studie onderzochten we de hemostase in kinderen rondom levertransplantatie door middel van in vitro trombine generatie testen.

Patiënten hadden een trombocytopenie, terwijl von Willebrand factors waren verdubbeld en ADAMTS13 levels verlaagd gedurende en na transplantatie. Hoewel de PT en APTT waren verlengd, bleef de trombine generatie capaciteit op peil gedurende transplantatie. Fibrinogeen, factor VIII levels en clot lysis tijden waren verhoogd tot na de transplantatie. Concluderend lijken kinderen met eindstadium leverziekte in een nauwe hemostatische balans. Gedurende transplanta-

tie is er tijdelijk een heparine afhankelijke hypocoagulabele staat, welke snel weer in balans komt, met lichte hypercoagulabele kenmerken, welke aanwezig blijven tot 30 dagen posttransplantatie.

Routine Postoperative Antithrombotic Therapy in Pediatric Liver Transplantation: Impact on Bleeding and Thrombotic Complications.

Thromb Haemost. 2020 Apr;120(4):627-637. doi: 10.1055/s-0039-1701010. Epub 2020 Jan 29.

Werner MJM, de Kleine RHJ, de Boer MT, de Meijer VE, Scheenstra R, Verkade HJ, Bodewes FAJA, Bontemps STH, Reynjtens KMEM, Dijkers R, Lisman T, Porte RJ

Arteria hepatica en vena porta trombose vormen belangrijke oorzaken van morbiditeit en mortaliteit in levertransplantatie bij kinderen. In Nederland is wordt daarom routinematig antistolling toegediend in de vorm van 1 week heparine gevolgd door 3 maanden acetylsalicylzuur. In deze studie onderzochten wij in 200 opeenvolgende primaire levertransplantaties bij kinderen de incidentie en risicofactoren van trombose onder deze therapie.

Arteria hepatica trombose trad op in 7.5% en vena porta trombose in 2.0% van de kinderen. Risicofactoren voor trombose waren intra-operatieve interventies (OR 14.45), lagere leeftijd ontvanger (OR 0.81) en lagere donor leeftijd (OR 0.96). Klinisch relevante bloedingscomplicaties traden op in 37%, met als risicofactoren hogere leeftijd ontvanger (OR 1.08), hoge Child-Pugh scores (OR 1.14) en intra-operatief bloedverlies (OR 1.003).

Concluderend is er sprake van een lage incidentie van trombose onder het huidige antistollings regime, wat dit tot een waardevolle therapeutische strategie maakt. Geïdentificeerde risicofactoren zouden kunnen faciliteren in een meer persoonlijke benadering in antitrombotische therapie.

New insights into targeting hepatic cystogenesis in autosomal dominant polycystic liver and kidney disease

Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2020. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1751818>

T.R.M. Barten, L.H.P. Bernts, J.P.H. Drenth, T.J.G. Gevers.

Polycystic liver disease (PLD) is a rare disease defined by growth of hepatic cysts. For long, surgery has been the mainstay in treatment of symptomatic PLD. However, with the discovery of regulatory mechanisms involved in PLD, new potential therapeutic targets were identified. This review summarizes the recent literature on intracellular pathways and therapeutic targets involved in hepatic cystogenesis in both pre-clinical and clinical settings. Insights from therapeutic advances in renal cystogenesis are also evaluated for their usefulness in PLD. We believe targeting of the estrogen pathway or combining previously discovered therapies to be the most promising approach.

Potent Hepatitis B core-specific memory B cell responses associate with clinical parameters in chronic HBV patients.

Journal of Hepatology. 2020. Available online.

Vanwolleghem T, Groothuisink ZMA, Kreeft K, Hung M, Novikov N, Boonstra A.

Little is known on the frequency, phenotype and function of hepatitis B virus-specific B cells during chronic infection. To get more insight into the B cell response we studied HBV core (HBcAg) and surface (HBsAg) antigen-specific B cells in different clinical phases. Higher HBcAg-directed B cell responses were found in HBV clinical phases with elevated as compared to low serum ALT levels, irrespective of the HBeAg-status. In contrast, HBsAg-directed responses were low and did not significantly fluctuate. In individual patients a mean 17.8-fold more circulating B cells target HBcAg than HBsAg baits. Viral suppression and ALT normalization upon treatment led to a numeric and functional reduction of HBcAg-specific B cells responses, accompanied with progressive decreases in serum HBcAbs.

Checkpoint inhibitors and therapeutic vaccines for the treatment of chronic hepatitis B virus infection.

Frontiers in Immunology. 2020. 11; 401

Hoogeveen RC, Boonstra A.

Treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection is highly effective in suppressing viral replication, but complete cure is rarely achieved. In recent years, substantial progress has been made in the development of immunotherapy to treat cancer. Applying these therapies to improve the management of chronic HBV infection is now being attempted, and has become an area of active research. In this review, we outline correlates of successful versus inadequate T cell responses to HBV, and discuss the rationale behind therapeutic vaccines and checkpoint inhibitors for the treatment of chronic HBV infection.

Legal and ethical challenges in developing a Dutch nationwide hepatitis C retrieval project (CELINE)

Int J Health Policy Manag 2020, x(x), 1-5, doi 10.34172/ijhpm.2020.33

Van Dijk M, Van Agt FM, Drenth JPH

CELINE is een landelijke studie waarbij lost to follow-up hepatitis C patiënten opgespoord en terug in zorg gebracht worden. Deze samensmelting van zorg en wetenschap levert interessante ethische en juridische vraagstukken op. In dit artikel beschrijven wij de aanpak van de belangrijkste struikelblokken. Veelbesproken is om zonder expliciete toestemming van de patiënt toch microbiologie informatie te verkrijgen en om toestemming te krijgen voor externe hulp bij het doen van dossieronderzoek. Daarnaast beschrijven we het proces van het benaderen van de patiënt (inclusief gebruikmaking

Lees verder op pagina 13.

van de Basisregistratie Personen) en eventuele alternatieven. We hopen zo de juridische onzekerheden rondom retrieval weg te nemen.

Genetic variants of innate immunity receptors are associated with mortality in cirrhotic patients with bacterial infection.

Liver Int. 2020;00:1–8.

Jelte J. Schaapman, Àlex Amoros, Johan J. van der Reijden, Wim Laleman, Stefan Zeuzem, Rafael Bañares, Rajiv Jalan, Vicente Arroyo, Joan Clària, Hein W. Verspaget, Minneke J. Coenraad

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is characterized by acute decompensation of cirrhosis (AD), organ failure(s) and high risk of short-term mortality with bacterial infection frequently as precipitating event. Innate immune pattern recognition receptors and members of the lectin pathway of complement activation are crucial to the innate immune response to pathogens. In this study we investigated whether single nucleotide polymorphisms of innate immunity components were associated with the occurrence of bacterial infections or mortality in 826 patients with cirrhosis hospitalized for AD or ACLF. We found that genetic variants of innate immunity components, specifically NOD2_G908R, MBL_Yx and MASP2_371, were independently associated with an increased risk of short-term mortality in AD/ACLF patients, particularly in those with an bacterial infection.

The role of complement in autoimmune liver disease

Autoimmunity reviews; 2020 Mar 28:102534. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102534 [Epub ahead of print]

Maaike Biewenga; Arantza Farina Sarasqueta; Maarten Tushuizen; Eveline de Jonge-Muller; Bart van Hoek; Leendert Trouw**

** Joint senior authors*

Het complement systeem speelt bij (auto)immuun ziekten een belangrijke rol bij weefselschade. De introductie van complementinhibitoren heeft geleid tot nieuwe therapeutische mogelijkheden voor autoimmuun ziekten. Over de rol van complement in autoimmuun leverziekten is weinig bekend. Deze studie laat door middel van immunohistochemie zien dat, hoewel er veel auto-antistoffen aanwezig zijn in patiënten met autoimmuun hepatitis, dit niet leidt tot complementactivatie. Een review van de literatuur laat zien dat ook bij primaire biliare cholangitis en primaire scleroserende cholangitis de rol van complement beperkt is. Complementinhibitie zal waarschijnlijk geen nieuwe therapeutische opties vormen voor AIH, PBC en PSC.

Bile composition as a diagnostic and prognostic tool in liver transplantation.

Liver Transplantation.

Brüggenwirth IMA, Porte RJ, Martins PN.

De secretie en samenstelling van gal zijn een afspiegeling van

de functie van hepatocyten en cholangiocyten. De samenstelling/compositie van gal kan een rol spelen in de beoordeling van donorlevers voorafgaande aan transplantatie. Tevens hebben veranderingen in de samenstelling van gal een diagnostische en prognostische waarde voor het voorspellen van complicaties na levertransplantatie, zoals primaire non-functie, afstoting van het orgaan of ischemische galwegschaade. Met de opkomst van machine perfusie kan de samenstelling van gal (o.a. pH, bicarbonaat, glucose) worden gebruikt om de lever- en galwegfunctie van het orgaan te checken en postoperatieve complicaties te voorspellen. In deze review beschrijven we nieuwe en interessante inzichten omtrent de samenstelling van gal als biomarker voor lever- en galwegfunctie na transplantatie.

Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency

J Hepatol. 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.007. PMID: 32087350

van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, Kadaristiana A, Jacquemin E, Spraul A, Lipinski P, Czubkowski P, Rock N, Shagrani M, Broering D, Algoufi T, Mazhar N, Nicastro E, Kelly DA, Nebbia G, Arnell H, Björn Fischler, Hulscher JBF, Serranti D, Alikan C, Polat E, Debray D, Lacaille F, Goncalves C, Hierro L, Muñoz Bartolo G, Mozer-Glassberg Y, Azaz A, Breclj J, Dezsofi A, Calvo PL, Grabhorn E, Sturm E, van der Woerd WJ, Kamath BM, Wang JS, Li L, Durmaz Ö, Onal Z, Bunt TMG, Hansen BE, Verkade HJ

In deze internationale, multicenter cohort studie van 264 genetisch gedefinieerde patiënten met ernstige bile salt export pump (BSEP) deficiëntie, ook bekend als PFIC2, laten wij zien dat de transplantatie-vrije overleving, de incidentie van hepatocellulair carcinoom en de effectiviteit van chirurgische galdiversie zijn te voorspellen aan de hand van de mutaties in het ABCB11 gen. Daarnaast tonen onze data dat serum galzuren kunnen worden gebruikt als surrogaat marker voor transplantatie-vrije overleving na chirurgische galdiversie. De uitkomsten uit deze tot nu toe grootste studie op genetisch bevestigde BSEP deficiëntiepatiënten geven aan dat de zorg voor patiënten met ernstige BSEP deficiëntie, in ieder geval gedeeltelijk, moet worden gebaseerd op genotype.

Extended hypothermic oxygenated machine perfusion enables ex situ preservation of porcine livers for up to 24 hours.

JHEP Reports

Isabel M.A. Brüggewirth, Otto B. van Leeuwen, Yvonne de Vries, Silke B. Bodewes, Jelle Adelmeijer, Janneke Wiersema-Buist, Ton Lisman, Paulo N. Martins, Vincent E. de Meijer, Robert J. Porte.

Wanneer een donorlever gepreserveerd wordt met duaal hypotherm geoxygeneerde machine perfusie (DHOPE) lijkt

Lees verder op pagina 14.

dit tot betere uitkomsten na transplantatie te leiden dan wanneer een lever volgens de traditionele methode op ijs wordt bewaard. Met name donorlevers van suboptimale kwaliteit lijken baat te hebben bij DHOPE-preservatie. DHOPE wordt momenteel klinisch gebruikt voor de preservatie van donorlevers gedurende 2 uur. Echter, verlengde perfusie kan vele voordelen hebben, voornamelijk op logistiek gebied. Levertransplantatie zou hiermee bijvoorbeeld een semi-electieve ingreep kunnen worden. Door het orgaan langdurig met machine perfusie te preserveren kan de transplantatie de volgende ochtend worden ingepland in plaats van 's nachts. In deze studie laten we zien dat DHOPE succesvol verlengd kan worden tot 24 uur in varkens- en afgekeurde humane levers.

SUBSIDIES

Selective targeting of FXR isoforms as treatment of non-alcoholic steatohepatitis

(ZonMW Vici € 1.500.000,-)

Prof. dr. S.W.M. (Saskia) van Mil, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Center for Molecular Medicine

Het eiwit FXR is een van de meest veelbelovende therapeutische targets voor NASH. Dit omdat deze receptor voor galzouten als transcriptiefactor fungeert en daarmee talloze genen induceert die coderen voor eiwitten betrokken bij de regulatie van het energiemetabolisme in de lever. Ons recente onderzoek heeft aangetoond dat de genprogramma's die de 4 verschillende isovormen induceren maar voor een klein deel overlappen. Dit betekent dat de expressie van deze isovormen zeer bepalend is voor de effectiviteit van de behandeling. In recente klinische trials wordt met liganden voor FXR inderdaad een vermindering van NASH symptomen geconstateerd, echter nog geen significante genezing. De hypothese is dat het 'resetten' van het energiemetabolisme in de lever niet optimaal lukt met deze liganden, omdat niet alle isovormen afdoende functioneren/geëxprimeerd zijn. Het doel van het onderzoek is om te begrijpen hoe de isovorm expressie en activatie wordt gereguleerd, zodat we hier in de toekomst op kunnen sturen, en zo de effectiviteit van de NASH behandeling kunnen vergroten.

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-infectiemiddel-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 niet 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 normaliseerde 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 lymfestelselaandoeningen: Soms: Anemie. Niet bekend: Trombocytopenie. Immun systeem aandoeningen: Niet bekend: Anafylactische reacties, angio-oedeem, overgevoeligheid. Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Soms: Anorexie, hyperkaliëmie. Zelden: Dehydratie. Psychische stoornissen: Vaak: Depressie. Soms: Verwarde toestand, angst, hypersomnie, insomnie. Zenuwstelselaandoeningen: Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn. Soms: Evenwichtsstoornissen, amnesie, convulsie, aandachtstoornissen, hypo-esthesie, geheugen vermindering. Bloedsuikerstoornissen: Soms: Opvliegers. Zelden: Hypertensie, hypotensie. Niet bekend: Presyncope, syncope. Ademhalingsstelsel- borstkas- en mediastinum aandoeningen: Vaak: Dyspneu. Soms: Pleurale effusie. Zelden: Chronische obstructieve longziekte. Maagdarmstelsel-aandoeningen: Vaak: Bovenbuikpijn, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. Soms: Abdominale pijn, oesofaguspataderen-bloeding, droge mond, maagongemak. Zelden: Constipatie. Lever- en gelaatsaandoeningen: Niet bekend: Abnormale leverfunctietests. Huid- en onderhuidsaandoeningen: Vaak: Huiduitslag, pruritus. Niet bekend: Dermatitis, eczeem. Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen: Vaak: Spierspasmen, artralgie. Soms: Myalgie. Zelden: Rugpijn. Nier- en urinewegaandoeningen: Soms: Dysurie, pollakisurie. Zelden: Proteinurie. Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen: Vaak: Oedeem perifeer. Soms: Oedeem, pyrexie. Zelden: Asthenie. Onderzoeken: Niet bekend: Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties: Soms: Val. Zelden: Kneuzing, procedurerijp. **Afleverstatus** U.R. **Registratienummer** RVG 110659. **Datum van herziening van de tekst** 2 november 2018. [NL/XIF/5/0120/0100]

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 Alfasigma S.p.A.

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

NORGINE en het heel logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine bedrijvengroep. NL/XIF/5/0220/0101 - Datum van opmaak 01/2020 - XIF1111



VERKORTE PRODUCTINFORMATIE EPLUSCA™

▼ 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 Eplusca moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met HCV-infectie. De aanbevolen dosering van Eplusca 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:** Eplusca mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die sofosbuvir bevatten. **Eerste bradycardie en hartblok:** Er zijn levensbedreigende gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron. Bradycardie trad doorgaans op binnen een aantal uren of dagen, maar gevallen met een langere tijd tot aanvang ervan werden meestal waargenomen tot 2 weken na het starten van de HCV-behandeling. Amiodaron mag bij patiënten die Eplusca gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn. Als gelijktijdig gebruik van amiodaron nodig wordt geacht, wordt aanbevolen om patiënten in het ziekenhuis op te nemen en hartmonitoring toe te passen gedurende de eerste 48 uur van gelijktijdige toediening. Daarna dient de hartslag dagelijks gedurende minstens de eerste 2 weken van de behandeling te worden opgevolgd in een poliklinische setting of door de patiënt zelf. Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient hartmonitoring, zoals hierboven beschreven, ook plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Eplusca. Zie voor meer informatie de SmPC. **Gelijktijdige infectie met HCV/HBV:** Er dient te worden gescreend op HBV bij alle patiënten vóór de start van de behandeling. Patiënten met een gelijktijdige HCV/HBV-infectie lopen risico op reactivering van HBV en moeten daarom worden gecontroleerd en behandeld overeenkomstig de huidige klinische richtlijnen. **Patiënten bij wie een eerdere behandeling met een NS5A-bevattend regime heeft gefaald:** Behandeling met Eplusca + RBV gedurende 24 weken kan in overweging worden genomen voor patiënten bij wie behandeling met een NS5A-bevattend 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. Eplusca kan bij deze patiënten worden gebruikt zonder dosisaanpassing wanneer er geen andere relevante behandelingsopties beschikbaar zijn. Raadpleeg de SmPC van ribavirine voor patiënten met een creatinineklaring (CrCl) < 50 ml/min. **Gebruik met matige P-gp-inductoren en/of matige CYP-inductoren:** Gelijktijdige toediening met Eplusca wordt niet aanbevolen. **Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen HIV:** Het is gebleken dat Eplusca 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 en werkzaamheid van Eplusca met ritonavir of cobicistat is niet vastgesteld. De mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Eplusca met de vaste-dosiscombinatietablet die elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-disoproxilfumarate bevat of tenofovir-disoproxilfumarate in combinatie met een geboeste HIV-protease remmer (bijv. atazanavir of darunavir) moeten worden overwogen, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die Eplusca gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-disoproxilfumarate of met tenofovir-disoproxilfumarate en een geboeste HIV-protease remmer krijgen, moeten worden gecontroleerd op tenofovirgerelateerde 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 Eplusca zijn niet beoordeeld bij patiënten met cirrose CPT-klasse C. **Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan:** De veiligheid en werkzaamheid van Eplusca bij de behandeling van HCV-infectie bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan, zijn niet beoordeeld. **INTERACTIES:** Voor een compleet overzicht en informatie over geneesmiddeleninteracties van Eplusca met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, zie SmPC. **VRUCHTBAAHRHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING:** Het gebruik van Eplusca wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Eplusca mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding gegeven wordt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Eplusca op de vruchtbaarheid bij mensen. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor gedetailleerde aanbevelingen met betrekking tot zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding als ribavirine gelijktijdig wordt toegediend met Eplusca. **BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN VAN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN:** Eplusca 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. Vaak (≥ 1/100, < 1/10): huiduitslag. Soms (≥ 1/1000, < 1/100): angio-oedeem. **Hartmeststoornissen:** 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. **Frequente onbekende:** Stevens-Johnson-syndroom. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** Direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AP55. **AFLEVERSTATUS:** U.R. **PRUIS:** Zie Z-index VERGOEDING. Op verstreking 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 MD Amsterdam. **DATUM:** Deze tekst is het laatste herzien in april 2020. NL-HCV-2020-03-0001 versie 2.0. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.



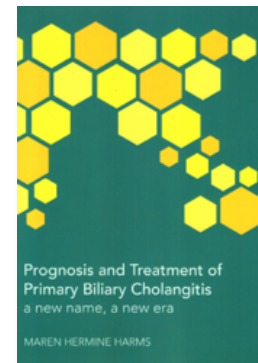
SAMENVATTING PROEFSCHRIFT M.H. HARMS

'Prognosis and Treatment of Primary Biliary Cholangitis – a new name, a new era'

Promotiedatum: 10 januari 2020
Erasmus Universiteit Rotterdam
Promotor: Prof. dr. H.J. Metselaar
Copromotor: Dr. H.R. van Buuren
Dr. B.E. Hansen

De afkorting PBC staat sinds enkele jaren voor primaire biliare cholangitis, in plaats van het voormalige primaire biliare cirrose. Deze naamswijziging is illustratief voor het aanbreken van een nieuw tijdperk voor patiënten met PBC. In dit proefschrift, waarin de meeste studies zijn verricht in een groot internationaal cohort, komt naar voren dat therapie met ursodeoxycholzuur geassocieerd is met een verbeterde transplantatievrije overleving in alle patiëntgroepen, onafhankelijk van

ziekestadium en zelfs in geval van incomplete biochemische respons. De number needed to treat om dood of levertransplantatie te voorkomen is over het algemeen zeer laag. Binnen een groot cohort dat werd behandeld met ursodeoxycholzuur was de cumulatieve 10-jaarsincidentie van decompensatie laag. In patiënten met een incomplete biochemische respons op deze eerstelijns therapie zagen we dat zowel fenofibraten als bezafibraten als add-on therapie over het algemeen leidden tot een succesvolle en vergelijkbare biochemische verbetering. Ook obeticholzuur als add-on therapie leidde in een populatie met suboptimale respons op ursodeoxycholzuur tot biochemische verbeteringen, geassocieerd met



een verbeterde prognose. We vonden verder dat bilirubine binnen de huidige grenzen van normaal ook geassocieerd is met transplantatievrije overleving waarbij 0.6x de huidige bovengrens van normaal de hoogste prognostische waarde bleek te hebben.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT D.A. AFSHARZADEH

'Decoding therapeutic roles of adipose tissue-derived stromal cells and their extracellular vesicles in liver disease'

Promotiedatum: 6 april 2020
Rijksuniversiteit Groningen
Promotores: Prof. dr. K.N. Faber
Prof. dr. M.C. Harmsen
Prof. dr. A. Canbay

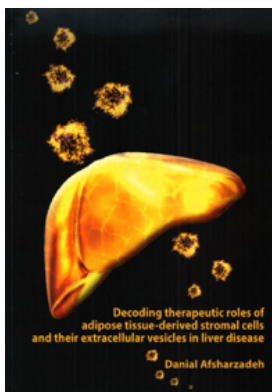
Acute en chronische leverziekten gaan gepaard met ernstige symptomen, zoals hepatitis (leverontsteking), verlies van leverweefsel en op langere termijn de vorming van littekenweefsel (leverfibrose) wat de functie van de lever verzwakt. Er zijn zeer beperkte behandelopties

voor leverziekten en een levertransplantatie is vaak noodzakelijk. Mesenchymale stromale cellen (MSC) zijn speciale cellen in bijvoorbeeld beenmerg en vetweefsel die therapeutische effecten hebben, ook voor leverpatiënten. Dit wordt vooral toegeschreven aan de stamcel-karakteristieken van MSC die kunnen transformeren naar levercellen. Recent onderzoek suggereert echter dat de therapeutische effecten van MSC mogelijk ook, of juist vooral, gebaseerd zijn op factoren die ze uitscheiden, en dan met name extracellulaire vesikels (EVs).

Daarom onderzoekt Afsharzadeh in dit proefschrift het therapeutische effecten van EVs die worden geproduceerd door MSC uit menselijk vetweefsel (h-vetMSC-EVs), en maakt daarbij gebruik van cellulaire en muismodellen van leverziekte, met name leverfibrose, leververvetting en paracetamol-geïnduceerde leverziekte.

Afsharzadeh's onderzoek toont aan dat deze h-vetMSC-EVs inderdaad

veelbelovend zijn voor de behandeling van leverziekte. De h-vetMSC-EVs voorkomen niet alleen acute (paracetamol-geïnduceerde) leverschade, maar onderdrukken ook de ontwikkeling van leverfibrose en leververvetting. Deze h-vetMSC-EVs zouden in de toekomst onder "good manufacturing practice" (GMP) condities geproduceerd kunnen worden voor de behandeling van leverpatiënten.



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.