



LEVER



Prof. dr. Cyriel Ponsioen: pleidooi voor renaissance van het ambacht

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

● **13 JUNI 2019**

Kwaliteitssymposium NVMDL
Locatie: Koninklijk Instituut voor de Tropen
 Inlichtingen via het secretariaat NVMDL
 E-mail: congres@mdl.nl,
 telefoon 023 - 5513016

● **18-21 JUNI 2019**

Dutch Liver Week NVH
 (echocursus op 18 juni)
Locatie: Double Tree by Hilton,
 Amsterdam
 Tel.: 023-5513016
 E-mail: secretariaat@nvh.nl

● **2 OKTOBER 2019**

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

E-mail: congres@mdl.nl,
 telefoon 023 - 5513016

● **3 - 4 OKTOBER 2019**

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

● **8-12 NOVEMBER 2019**

AASLD, The Liver Meeting
Locatie: Boston, VS
www.aasld.org

● **28 NOVEMBER 2019**

34e Erasmus Liver Day
Locatie: Congrescentrum de Doelen te
 Rotterdam

liverday@erasmusmc.nl
 of 010-703 5942.
 Website: www.erasmusmc.nl/liverday

● **19-20 MAART 2020**

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

● **10-12 JUNI 2020**

European Fatty Liver Congress
 (EFLC2020)
 Verdere informatie volgt

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

Redactie adres:

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

Bestuur:

Prof. dr. J.P.H. Drenth, voorzitter
 Dr. K.F.J. van de Graaf, secretaris
 Prof. dr. H.J. Metselaar, penningmeester
 Dr. J.I. Erdmann
 Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov

Dr. A.J.A. van de Sluis
 Dr. R.B. Takkenberg
 Mw. dr. J. Verheij
 Dr. J.M. Vrolijk

Lidmaatschap:

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

Omslagfoto: Prof. dr. Cyriel Ponsioen. **Foto:** Xander Remkes, Amsterdam.

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.



In april werd in Wenen het International Liver Conference (ILC) georganiseerd. Er kwamen zo'n 8500 in de lever geïnteresseerden, waarvan ~70 Nederlanders, bij elkaar om over lever gerelateerd onderzoek en zorg te spreken. Ook dit keer was het door de EASL tot in de puntjes verzorgd. In de "Hepatology ARENA" werd recent gepubliceerd toponderzoek door de onderzoeker zelf gepresenteerd en daarna in een soort pro-con debat becommentarieerd. Dat leverde genoeg verbaal vuurwerk op. Het kloppend hart van de ILC zijn de posters. Er waren uitgebreide poster rounds en dit geeft onderzoekers de kans om hun onderzoek goed op de kaart te zetten. Als laatste innovatie waren de expertsessies. Hier mochten twee 'experts' optreden voor een goed gevulde klas. Geen dia's of voorbereide praatjes, maar een vraag en antwoord spel met publiek met als thema "hoe moet ik dit (klinisch) probleem oplossen". Erg leerzaam voor toehoorder en expert.

Regelmatig krijg ik de vraag: "En Joost, was er nog iets nieuws op het congres?" Kennisvermeerdering gaat langzaam maar wel gestaag. Het ILC van 5 jaar geleden is onvergelykbaar met dat van 2019. Stond in 2014 Hepatitis C en de nieuwe behandelmogelijkheden nog centraal en hoorden we de succesverhalen over de nieuwe geneesmiddelen, anno 2019 is dit volstrekt anders. Hepatitis C is naar de randjes van het congres verhuisd en nu krijgt niet alcoholische steatohepatitis (NASH) de volle aandacht. We merken dat het traditionele onderzoeksmodel, het gerandomiseerd onderzoek, slecht vat krijgt op NASH. Er zijn een reeks aan geneesmiddelen in ontwikkeling voor NASH met allemaal hun eigen werkingsmechanisme. Om te weten of zo'n middel wel werkt lopen er wereldwijd grote trials waarbij de veranderingen in het leverbiopt leidend zijn. De pathologen zijn duidelijk aan zet en zij vertellen ons of de fibrose, ontsteking en 'ballooning' van de hepatocyt minder wordt. Dat is andere koek dan een simpele meting van de hoeveelheid virus in het bloed zoals bij hepatitis C. De trials die gepresenteerd werden lieten dan ook een gemengd beeld waarbij de pathologen wel een deel maar niet alle NASH lesies zag verdwijnen. Dat maakt het wel lastig, want is het verdwijnen van 'ballooning' voor de patiënten minder belangrijk dan het afnemen van de fibrose graad? Er is nog genoeg te doen.

Onze grote broer in Europa, EASL, luistert ook naar ons. In 2018 is men begonnen om de band tussen EASL en de nationale leververenigingen nauwer aan te halen. Marco Mazioni uit Italië presenteerde een plan aan de voorzitters van meer dan 35 nationale verenigingen waarin samenwerking met EASL centraal stond. Samen optrekken is het devies zeker als het om Europese zaken gaat. EASL zal jaarlijks met ons

spreken. Als NVH hebben we zeker invloed. In het bestuur van EASL zijn we vertegenwoordigd door Ulrich Beuers die de post van educational councillor bezet. Vanaf komend jaar wordt er open voor kandidaten in het bestuur van EASL geworven. Het zou fantastisch zijn als we gebruik kunnen maken van deze mogelijkheid en talentvolle collega's de mogelijkheid kunnen geven om zich op het Europees toneel te begeven.

In dit nummer van de "Lever" veel aandacht voor de mens achter de hepatoloog. Henk Reesink heeft veel voor de hepatologie betekend door zijn niet aflatend onderzoek naar infectieuze hepatitis. Hij ontving bij zijn afscheid een koninklijke onderscheiding. Cyriel Ponsioen is onze nieuwbakken hoogleraar. Iedereen kent Cyriel door zijn fantastische werk op het gebied van PSC. Het netwerk dat mede dankzij zijn inzet tot stand gekomen is, heeft prachtige resultaten opgeleverd. Een interview met hem leest U in dit nummer. Dan Siem. Siem, 7 jaar oud ontving een deel van de lever van zijn vader in het UMCG. U kunt het verhaal over dit huzaarenstukje lezen, een echte aanrader. Als laatste memoreert Herold Metselaar de op 4 april 2019 overleden Dr. Karl-Hans Brandt. Hij praktizeerde als Internist/ Hepatoloog in Arnhem (https://www.hepatologie.org/files/Lever_februari_2013.pdf). Hij heeft veel voor onze vereniging betekend. Samen met Chris Gips maakte hij op 30 september 1977 de gang naar de notaris om onze vereniging op te richten. Wij zijn hem hiervoor schatplichtig.

Joost PH Drenth



U kunt zich op dit moment nog inschrijven voor de cursus klinische hepatologie tijdens de DLW, ook voor een-daagse deelname. Inschrijven via www.mdl-congressen.nl

Koninklijke onderscheiding voor Henk Reesink

Op 26 april jl. is Henk Reesink gecoreerd als **Ridder in de Orde van Nederlandse Leeuw** voor zijn werk als wetenschapper binnen de virale hepatitis. Henk heeft een imposante carrière achter de rug. Eerst als directeur van de Bloedbank Amsterdam, daarna als internist in het toenmalige Prinsengrachtziekenhuis en het OLVG. Aansluitend was hij verbonden als internist en klinisch wetenschappelijk onderzoeker aan het AMC.

Henk heeft zijn gehele werkende carrière gewijd aan onderzoek naar via bloed-overdraagbare aandoeningen en virale hepatitis. Hij heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan het virusvrij maken van donorbloed. Daarnaast heeft hij meegewerkt aan de ontwikkeling van de eerste vaccinatie tegen het hepatitis B virus (HBV). Tevens heeft hij belangrijke bijdragen geleverd aan de karakterisering van HBV en HCV.

Na zijn pensionering ging hij door met klinisch wetenschappelijk onderzoek. Zo zijn er onder zijn leiding een aantal

belangrijke klinische studies naar de behandeling van chronische hepatitis B en C afgerond. Henk is een van de eersten geweest die de effectiviteit van nieuwe antivirale geneesmiddelen aantoonde en daarmee een revolutie ontketende in de behandeling van chronische hepatitis B en C. Bij dit onderzoek heeft hij een groot aantal promovendi begeleid.

Zijn hobby als jager heeft hij met zijn wetenschappelijke belangstelling weten te combineren middels afname van bloedmonsters bij geschoten wild het bewijs te leveren dat herten en zwijnen (op de Veluwe) gastheer kunnen zijn van het hepatitis E virus (HEV). Tot die tijd dacht men dat men dit alleen in ZO Azië kon oplopen.

Henk is sinds januari dit jaar toch echt met pensioen en geniet nu van zijn hobby's (is jager en hoornist in een kamermuziek ensemble) en zijn vrije tijd met echtgenote, (klein-)kinderen en niet te vergeten de hond.



Henk Reesink met onderscheiding

NVH zoekt hoofdredacteur voor de "LEVER"

De NVH is op zoek naar een nieuw te starten redactie team voor het verenigingsblad "LEVER". De "LEVER" is het communicatie platform dat de leden van de NVH verbindt. Doel van het tijdschrift is om de leden betrokken bij onderzoek, behandeling en/of begeleiding van patiënten met een leverziekte te informeren over actuele onderwerpen binnen de hepatologie. Het geeft actuele ontwikkelingen weer binnen het veld van de hepatologie en geeft weer wat er leeft binnen de leden van de NVH. Het tijdschrift verschijnt 4 maal per jaar en is een belangrijk gezicht van de vereniging. Een redactieteam bestaande uit 4 leden.

Hoofdredacteur

Hij/Zij is verantwoordelijk voor het redactionele proces en stelt samen met het redactieteam de inhoud van het tijdschrift samen. De hoofdredacteur maakt onderdeel uit van het bestuur van de NVH. De hoofdredacteur wordt aangesteld voor een termijn van vier jaar.

Redactie leden

Naast de hoofdredacteur worden er 3 redacteurs aangesteld. Deze redacteurs maken en verwerken kopij en zorgen voor een onderlinge taakverdeling. De redactie wordt ondersteund door het secretariaat van de NVH.

De NVH geeft ruimte aan aanstormend talent en roept met name junior onderzoekers, aiOS en fellows op om mee te solliciteren naar deze functies.

Spagaat in carrière nieuw benoemde hoogleraar Cyriel Ponsioen

Pleidooi voor renaissance van het ambacht

Cyriel Ponsioen noemt zijn carrière "een spagaat". Een logische uitspraak voor een omnivoor met passie voor zowel patiëntenzorg als wetenschap. Daar waar wetenschap focus vereist op details, vraagt patiëntenzorg juist om een blik over de volle breedte. "Een patiënt is geen verzameling organen die je, afhankelijk van wat er mis is, verwijst naar de verschillende orgaanspecialisten. En als het toch om dat éne zieke orgaan blijkt te gaan, dan zit daar een heel mens omheen. Het gaat me aan het hart dat ons ambacht hoe langer hoe meer ondergesneeuwd raakt door de technologisering van het vakgebied."

Een deel van de oratie die Cyriel Ponsioen (1960) op 1 maart jongstleden hield naar aanleiding van zijn benoeming tot hoogleraar Maag-, Darm- en Leverziekten, in het bijzonder inflammatoire darm- en galwegziekten, aan de Faculteit der Geneeskunde van Amsterdam UMC, stond dan ook in het teken van het ambacht. "Een patiënt in de breedte beschouwen, of in elk geval op een adequate manier bejegenen, is een stuk lastiger dan dat je je als arts op een enkel orgaan richt en daar alles vanaf weet. Het betekent, dat je ook een beeld moet hebben van hoe hij of zij er verder aan toe is en in het leven staat."

Zorgzame zorg

Het lijkt verdacht veel op een pleonasme, maar is het om de donder niet, benadrukt Ponsioen. Zorgzame zorg is een erkend begrip, in de hand gewerkt doordat in de moderne geneeskunde de ambachtelijke kanten van het doktersvak aan slijtage onderhevig zijn. "Er is een enorm geloof in data. Dat is deels terecht, ze geven onwaarschijnlijke mogelijkheden, mede dankzij de bigdata-analyses waarover we tegenwoordig beschikken. Ook het patiëntendossier is niet meer weg te denken. Tegelijkertijd reduceren deze ontwikkelingen de zorg,

in de zin dat artsen de patiënt steeds minder als mens met diens angsten, zorgen en wensen tegenover zich zien. We neigen ertoe de patiënt in te delen volgens een kookboekje dat we uit de computer halen. Toch kan die computer geen inschatting maken van die angsten, zorgen en wensen. Dat kunnen wij mensen alleen."

Opleiding

Dat brengt de nieuwe hoogleraar MDL op een andere gesel van de moderne geneeskunde. "We moeten bij de opleiding van dokters steeds meer vastleggen in competenties, kwaliteiten en andersoortige maatstaven. Het is op zekere hoogte goed dat we hen aan de hand van objectieve criteria langs de lat leggen. Maar wat ik zie, is dat we volledig aan het doorschieten zijn. Bovendien is de mate van medemenselijkheid van een arts in spé eenvoudige weg niet op zo'n manier te objectiveren. Die moet je je eigen maken door te luisteren, te kijken en erover te praten. Ik stimuleer jonge dokters de kunst af te kijken bij hun oudere, ervaren collega's, hoe die omgaan met patiëntenzorg. Niemand heeft echter de wijsheid in pacht, dus zij moeten aan de hand van wat zij zien en ervaren, bepalen wat wel of niet bij hen past. De kunst van afkijken is letterlijk een kunst, geen kunde.

Het staat in geen enkel ander boekje dan in dat van het eigen gevoel. Kortom, dat je een goede dokter bent als je maar braaf de competenties afvinkt, daar moeten we vanaf. Je kunt namelijk nog altijd de hark zijn die niet in staat is in te schatten hoe je een patiënt het beste kunt aanspreken. Vaak heb je niet meer dan dertig seconden om die inschatting te maken. Dat moet je leren. Steeds opnieuw, want ook na twintig jaar maak je af en toe een zeperd, weet ik uit eigen ervaring. Waar ik echt blij van word, is als ik positieve respons krijg van jonge dokters op de momenten dat ik probeer hen dat stukje ambacht bij te brengen."

Onderzoek

Cyriel Ponsioen, van 1960, wordt volgend jaar 60. De meeste werkzame jaren liggen achter hem. In zijn oratie somt hij de kansen op voor topklinische zorg en onderzoek van inflammatoire darm- en galwegziekten. Hij kan er zo tien noemen. Als hem wordt gevraagd van welke van die tien kansen hij écht blij wordt als hij die vóór zijn pensioen zou weten te benutten, noemt Ponsioen er twee. Dat is het opbouwen van een internationaal register van patiënten met Primaire Scleroserende Cholan-

Lees verder op pagina 6.



Cyriel Ponsioen.

Vervolg van pagina 5.

gitis (PSC) en het identificeren van de juiste bacteriesamenstelling die de chronische darmontstekingsreactie van patiënten met colitis ulcerosa remt.

Internationaal patiëntenregister PSC

Ponsioen verkeert letterlijk in de positie om zo'n internationaal register te laten ontstaan, nu hij samen met collega en buurman Ulrich Beuers (die de kamer naast Ponsioen in Amsterdam UMC betreft) de International PSC Study Group (IPSCSG) bestuurt. De IPSCSG is een non-profitorganisatie waarbij inmiddels meer dan 170 academici uit 23 landen zijn aangesloten. Ponsioen's positie is mogelijk deels te danken aan het Epi PSC/PBC-cohort waarvan de bouw onder zijn leiding in 2006 van start ging. Hij werkte samen met onderzoekers uit 44 ziekenhuizen in een goed gedefinieerd gebied van zes provincies in Nederland. "Deze studie heeft ons heel veel geleerd over de epidemiolo-

gie en het natuurlijk beloop van PSC. Internationaal wordt zij nog altijd beschouwd als een landmarkstudie."

Met het Nederlandse PSC-cohort bleven Ponsioen c.s. binnen de IPSCSG meteen een aardige partij mee. "PSC is een zeldzame ziekte. Wetenschap bedrijven en kennis vergaren vallen of staan bij grote aantallen. Die zijn er niet van deze ziekte in individuele centra. Wij hebben ongeveer 250 patiënten onder controle. Dat is best veel, maar te weinig om echt aan harde wetenschap te doen op vele vraagstellingen. Daarom is het een belangrijke stap dat we binnen het IPSCSG-netwerk onze Nederlandse databasestructuur exporteren naar andere Europese landen. Dat is mede mogelijk dankzij een award van de European Association for study of the Liver, de EASL. Binnenkort moet ons Nederlandse PSC-register ook draaien in Zweden, Finland en Noorwegen. Op die manier zijn we in staat periodiek op een uniforme manier data te verzamelen van meer dan 2000 patiënten. Over pakweg anderhalf jaar zijn we hopelijk zo ver, dat we met een zogenaamde *show-case paper* kunnen laten zien dat het goed werkt. Als we dat bereiken, hebben we goede hoop

dat onze olievlekstrategie aanslaat en steeds meer Europese landen zich aansluiten."

Pil voor colitis ulcerosa

De droom van Cyriel Ponsioen is dat er ooit een pil beschikbaar komt die de chronische darmontstekingsreactie van patiënten met colitis ulcerosa remt. "Dat is voorlopig nog toekomstmuziek", tempert de hoogleraar de verwachtingen. "We concentreren ons nu volledig op de identificatie van de juiste bacteriesamenstelling. In het TURN1-onderzoek slaagden we erin het complexe ecosysteem van de dikke darm uit te zagen. Nu hebben we de methode bijgeschaafd en gaan we een nieuwe trial verrichten, TURN2. Deze studie gaat laten zien of de aanpassingen in de methodologie hout snijden. TURN2 zal heel veel waardevolle data opleveren, maar ik denk niet dat we er dan al zijn. TURN2 zal ook weer een oproep zijn tot verder zagen en schaven. De stip op de horizon is dat we een paar elkaar versterkende micro-organismen weten te identificeren die samen het verschil maken. De volgende uitdaging is deze micro-organismen op te kweken en als een zogeheten synthetisch minimaal microbioom in een capsule te kunnen toedienen als een probioticumkuur. De eerste stappen op dit pad worden momenteel gezet."

Geen dag zonder Bach

Het slotakkoord, zoals ook de oratie een muzikaal einde (en begin) had. Klassieke muziek is Cyriel Ponsioen met de paplepel ingegoten. In zijn vrije tijd bespeelt hij de toetsen van de piano en de snaren van de viool. Daar wordt hij blij van. "En ik krijg er ook energie van. Dat heb ik altijd nogal onzin gevonden. Maar nu ik 58 ben en niet meer de energie heb van een veertiger, heeft het betekenis gekregen." Zijn vioolleraar adviseerde hem naar het conservatorium te gaan, maar "ik had niet het talent om tot de top te komen." Hij koos voor het medische ambacht. Gelukkig maar voor de patiënten met PSC en colitis ulcerosa.

‘Computer kan angsten, zorgen en wensen patiënt niet inschatten’

Dr. Ruchi Bansal, Assistant Professor Biomaterials Science and Technology, Universiteit Twente

Met passie en doorzettingsvermogen kun je je dromen waarmaken

DOOR: JOANNE VERHEIJ EN RONIT SVERDLOV



Van inspirerende ervaringen naar universitair docent

Ruchi komt oorspronkelijk uit India (Delhi) en is in 2007 naar Nederland gekomen. Ze deelt met ons haar inspirerende ervaringen uit India waardoor we een helder beeld krijgen van haar carrière in de wetenschap. Zo vertelt ze dat haar academische intelligentie haar verzekerde van nationale financiering. Hierdoor kon ze in 2002 beginnen aan haar PhD in het All India Institute of Medical Sciences (AIIMS, Delhi, India) dat bekend staat als een academisch ziekenhuis met zeer goede reputatie. Hoewel ze aanzienlijk goed presteerde, ondervond ze moeilijkheden in haar carrière toen ze – nadat ze in 2005 getrouwd was – in 2007 haar eerste

kindje kreeg. Ruchi besloot te stoppen met haar PhD. Ze verhuisde naar Nederland en in september 2007 begon ze opnieuw een PhD traject, maar dit keer aan de universiteit van Groningen. Hoewel ze in eerste instantie twijfels had over haar eigen bekwaamheid, was ze ambitieus en werkte ze hard. Overdag stond ze in het lab en na het werk zorgde ze voor haar familie en werkte ze aan haar papers, abstracts en presentaties. Zo zei haar promotor Klaas Poelstra toentertijd: ‘Ruchi stopt nooit met werken...’ Door haar vastberadenheid en doorzettingsvermogen ontving Ruchi ook een EASL Sheila Sherlock beurs om onderzoek te kunnen doen aan het Karolinska Instituut (Stockholm, Sweden) waarna ze in januari 2012 haar PhD met succes behaalde. In oktober 2012 kwam Ruchi terug naar Nederland om als senior postdoctoral onderzoeker te werken binnen de nieuw opgerichte Targeted Therapeutics groep aan de Universiteit Twente. Binnen deze groep ondersteunde zij zowel in het oprichten van de infrastructuur van het lab als in het opzetten van verschillende in-vitro en in-vivo modellen. In 2014 ontving ze een NWO-VENI en in 2016 werd ze assistent professor. Momenteel leidt ze, als jonge, zeer gedreven PI, een team van 10 leden.

Herformuleren van medicijnen in orgaan- en cel-specifieke nano-therapie

‘Ik werk aan gerichte nano-therapie voor de behandeling van leverziekten,

hoofdzakelijk niet-alcoholische en alcoholische vetleverziekte. Ik heb innovatieve cel-specifieke, nano-gerichte technieken ontwikkeld om medicijnen specifiek te dirigeren naar de belangrijkste pathogene celtypes in de lever, zoals geactiveerde stellaat cellen en inflammatoire macrofagen.’ Zo vertelt ze dat deze celtypes cruciaal zijn voor de pathogenese van leverziekten. Om die reden is selectieve remming zeer bevorderlijk voor zowel verbetering van de werkzaamheid van medicijnen als vermindering van eventuele bijwerkingen. Normaal gesproken worden medicijnen na toediening verspreid door het lichaam. Dit leidt tot therapeutisch gunstige effecten, maar kan ook negatieve bijwerkingen tot gevolg hebben. Bovendien is door de systemische verspreiding van het medicijn de toegediende dosis veel hoger dan de effectieve therapeutische dosis die nodig is voor de behandeling. *‘Echter, wij kunnen deze medicijnen herformuleren in orgaan-specifieke en cel-specifieke nano-therapie.’* Deze gerichte nano-therapie kan vele voordelen hebben boven conventionele medicijnen. *‘Ten eerste bereiken we verbeterde therapeutische effecten bij een veel lagere dosering door te richten op specifieke cellen. Ten tweede zorgt een verbeterd farmacokinetisch profiel voor een verlaging in de klaring en dus een verhoging van de stabiliteit van het medicijn. En door de cel-specificiteit hebben medicijnen minimale bijwerkingen.’* Op de Uni-

Lees verder op pagina 8.



Ruchi Bansal (1980) heeft recentelijk de AASLD 'Young Investigator Award' gewonnen. Graag komen wij meer te weten over haar ambities en wetenschappelijke visie.

versiteit Twente heeft ze deze gerichte nano-platform-technologie ontwikkeld, waarmee verschillende types medicijn-moleculen, zoals kinase remmers, peptiden, eiwitten en miRNA/siRNA kunnen specifiek worden aangeleverd in de cellen. *'Deze ontwikkelde nano-therapieën hebben we getest in-vitro en in diermodellen. Door de nieuwheid en de unieke, doelgerichte medicijn-technologieën wordt mijn werk op nationaal en internationaal niveau erkend. Dit uit zich in meerdere prestigieuze prijzen.'*

Specifieke binding aan receptoren die tot hoge expressie komen in leverziekte. De medicijn-moleculen omvatten lipide of polymere nano-deeltjes. Deze nano-deeltjes kunnen aan het opper-

vlak chemisch gemodificeerd worden met liganden. Dit kan bijvoorbeeld door peptiden toe te voegen die selectief en specifiek binden aan receptoren die veel meer tot expressie komen in geval van (lever)ziekte. Zo vertelt ze dat de 'platelet-derived growth factor receptor' (PDGFR) veel meer tot expressie komt op geactiveerde stellaat cellen tijdens leverletsel. *'Derhalve kunnen we een nano-deeltje ontwerpen dat aan de buitenkant gemodificeerd is met PDGFR-herkende peptiden en tevens een anti-fibrotisch medicijn omvat.'* Een groot voordeel van deze technologie is dat het ook mogelijk is om deze nano-deeltjes te gebruiken voor diagnostische doeleinden. Dit kan door ze te labelen met een radioactief PET-label of

met behulp van fluorescente moleculen. *'We kunnen daardoor dus 'nanotheranostics' ontwikkelen waardoor we patiënten tegelijkertijd kunnen diagnosticeren en behandelen.'*

Klinische toepassing zal nog even duren

Ruchi legt uit dat de nanotechnologieën inmiddels gepatenteerd zijn en dat ze deze doelgerichte medicijnen heel graag verder in de kliniek willen brengen. De Universiteit van Twente is een ondernemers-universiteit die de klinische ontwikkeling van deze therapieën stimuleert. *'Hoewel we deze doelgerichte medicijnen dus hebben getest in preklinische modellen, zal het nog steeds meer dan 10 jaar duren voordat deze nano-therapieën klinisch kunnen worden toegepast.'*

Ik werk graag met enthousiaste en zeer gemotiveerde studenten

Zo vertelt ze altijd al een sterke passie jegens wetenschap te hebben gehad en ziet ze haar werk meer als een hobby. Ze vindt het belangrijk dat de therapieën die ze ontwikkelt veel potentie hebben en erg bevorderlijk zullen zijn voor patiënten. Haar doel is om met deze technologieën zich te richten op het ontwikkelen van gepersonaliseerde medicijnen en geïndividualiseerde therapieën. Ze kan zich sterk vinden in

Biografie Dr. Ruchi Bansal

Ruchi Bansal is geboren in Delhi, India op 21 januari 1980. Ze ontving haar Bachelor en haar Master diploma in biochemie van Delhi universiteit, India. In 2012 behaalde ze haar PhD in farmacokinetica, toxicologie en targeting aan de universiteit van Groningen. Haar PhD project focuste zich op het ontwerpen van nieuwe strategieën om interferon gamma en zijn signaal domein te targeten om hierdoor doelgericht pathogene cellen in chronische ziektes (lever fibrose en kanker) te kunnen bestrijden. Tijdens de laatste fase van haar PhD ontving ze twee prestigieuze beurzen *Sheila Sherlock research fellowship* (van de Europese vereniging voor de studie van lever ziektes, EASL) en *The Ruth and Richard Julin's Foundation Swedish research grant* voor post-doctoraal onderzoek aan het Karolinska Instituut, Stockholm,

Zweden. Haar onderzoek was gericht op *"The pathogenese van hepatitis C virus (HCV)-geïnduceerde en alcohol-geïnduceerde lever ziektes"*. In oktober 2012 begon ze als senior post-doctoraal onderzoeker in de afdeling Biomaterials Science and Technology aan de Universiteit Twente. In 2014 ontving ze een prestigieuze beurs, de *VENI grant* (van NWO, ZonMw), om haar onderzoek naar *"Ontwikkeling van nieuwe doelgerichte nano-therapieën voor de behandeling van lever ziektes"* verder na te streven.

Ze heeft meerdere prijzen en onderzoek beurzen ontvangen voor het voortzetten van haar onderzoek. Op dit moment is ze aangesteld als universitair docent en heeft ze haar eigen onderzoeksteam aan de Universiteit Twente.

het gezegde *“Als je snel wil lopen, loop alleen; als je ver wilt lopen, loop samen.”* *‘Ik houd er erg van om met nieuwe, enthousiaste en erg gemotiveerde studenten te werken. Op dit moment heb ik een levendig team, gevuld met enthousiasme en heel veel ideeën. Dit verblijdt me en maakt mijn werk aangenaam. Als mentor streef ik ernaar om mijn studenten de beste mogelijkheden te bieden en hoop ik hen te kunnen inspireren om hun eigen visie in de wetenschap te ontwikkelen.*

Als je gelooft dat je niet zult vallen, zul je nooit weten hoe je moet klimmen
De Universiteit Twente is een univer-

siteit met veel diversiteit. De focus ligt er op internationalisatie en bovendien promoot deze universiteit vrouwelijke professoren. Zo vertelt ze dat er, als traditionele Indiase vrouwelijke onderzoeker, redelijk veel uitdagingen op haar pad zijn gekomen met betrekking tot het positioneren van haarzelf in de wetenschap. Maar, ze heeft genoten van deze uitdagingen. *‘Als vrouwelijke wetenschapper is het mijn visie om meer vrouwen te zien in de wetenschap.’* Toevallig heeft ze nu een team dat merendeel bestaat uit vrouwelijke studentes. Ze stimuleert hen oprecht om hun carrière te ontwikkelen in de wetenschap en om hun dromen waar

te maken. Ze deelt met hen dan ook al haar uitdagingen en legt hen uit hoe zij haar balans houdt tussen haar persoonlijke leven en haar carrière, wat soms nog erg lastig kan zijn voor vrouwelijke wetenschappers. *‘De balans tussen mijn carrière en mijn familie gaat me erg goed af, maar het vergt soms wel wat geven en nemen.’*

Heb je nog een bericht dat je zou willen mee geven aan de lezers van LEVER? *‘Ondanks dat het leven niet altijd even makkelijk is dan je in eerste instantie denkt, kun je met passie en doorzettingsvermogen je doelen bereiken en je dromen waarmaken.’*

In memoriam

Op 4 april is de eerste voorzitter en erelid van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH) op 95-jarige leeftijd overleden. Karl-Hans Brandt werd op 15 april 1923 in Rotterdam geboren, zat op het gymnasium in Hilversum en studeerde geneeskunde in Utrecht.

Hij werd tussen 1952 en 1985 door dr. L. Schalm opgeleid tot internist en promoveerde op onderzoek naar de bacteriële omzetting van bilirubine in de darm (“Plaats van vorming van urobilinogenen in het menselijke organisme”). Hij is van 1957 tot 1986 als internist verbonden geweest aan het Gemeente Ziekenhuis in Arnhem (het latere Rijnstate). Arnhem was toen de bakermat van de hepatologie en samen met anderen heeft Karl-Hans een belangrijke bijdrage geleverd aan de kennis over leverziekten in Nederland.

Het is dan ook niet verrassend dat hij aan de wieg heeft gestaan van de NVH, die in 1977 is opgericht. Een vereniging waar iedereen die belangstelling had of zich bezighield met leverziekten welkom was. In korte tijd hadden 100 leden zich al aangemeld en in de daaropvolgende 42 jaren ontwikkelde de NVH zich tot een bloeiende wetenschappelijke vereniging met bijna 700 leden.

Op 29 september 2017 was Karl-Hans aanwezig tijdens het 40-jarig jubileum. Trots op “zijn” NVH zat hij naast medeoprichter Chris Gips op de eerste rij en luisterde hij met belangstelling naar de voordrachten over het heden en verleden van de Nederlandse hepatologie. Het was



Karl-Hans Brandt spreekt als erevoorzitter de jubilerende vereniging toe in Amsterdam. Zijn laatste openbare activiteit voor de NVH.

een memorabel moment dat hij de leden nog kort heeft toegesproken. Wat nu blijkt waren dit zijn laatste woorden richting ons.

Het bestuur van de NVH is Karl-Hans heel veel dank verschuldigd voor het genomen initiatief en inzet in de eerste jaren van de vereniging. Wij wensen zijn familie heel veel sterkte bij het verwerken van het grote verlies.

Namens het bestuur

Joost Drenth, voorzitter

Stan van de Graaf, secretaris

Herold Metselaar, penningmeester

Een arterieel probleem bij portale hypertensie

Een 30-jarige patiënte wordt sinds vele jaren poliklinisch gecontroleerd in verband met niet-cirrotische portale hypertensie. De voorgeschiedenis vermeldt neonatale hyperbilirubinemie waarvoor wisseltransfusie via navelvenekatheter, welke gecompliceerd werd door een vena portae trombose.

Op 9-jarige leeftijd presenteerde patiënte zich voor het eerst met hematemesis ten gevolge van een oesophagusvaricesbloeding, waarvoor behandeling middels rubberbandligatie. Patiënte ontwikkelde 5 jaar later een bloeding uit een (maag)fundusvarix waarvoor ze endoscopische behandeling onderging met Histoacryl®. Gezien de portale hypertensie en vruchtbare leeftijd is door haar behandelaar enkele jaren geleden met patiënte besproken om screening te verrichten naar arteriae lienalis aneurysmata. Bij MRA werden meerdere aneurysmatische veranderingen gezien met twee grote arteriële verwijdingen van respectievelijk 2.5 cm en 1.3 cm in diameter. Patiënte werd verwezen naar het UMCG voor mede-beoordeling, waar ter evaluatie een CT-A (zie afbeelding 1) werd verricht en behandeling gepland middels endovasculaire benadering (zie afbeelding 2). Gezien de voorkeur om de milt zoveel mogelijk te sparen werd het grootste meest proximale aneurysma uitgeschakeld door middel van een stentgraft (covered

stent) (zie afbeelding 2A). Het tweede grote aneurysma dat op een splitsing van 2 grote lienalis takken zat, kon niet met coils (ballon geassisteerd) worden behandeld zonder risico dat beide grote takken zouden dichtgaan, (zie afbeelding 2B) en werd daarom eveneens met een stentgraft uitgeschakeld, waarbij 1 lienalis tak werd geofferd en met coils afgesloten (zie afbeelding 2C en 2D). Na 15 maanden werd een follow-up CT scan (zie afbeelding 3) verricht waarop succesvolle uitschakeling van de 2 aneurysmata en goed doorgankelijke stents zichtbaar waren. Enige tijd (~1 jaar) na endovasculaire interventie besprak patiënte met haar behandelaar haar zwangerschapswens. Om die reden werd de propranolol gestopt en werden de gastroscopische controles met varicesligaties geïntensiveerd. Ook tijdens haar zwangerschap zijn de endoscopische controles en varicesligaties voortgezet. Bij een amenorroeduur van 39 weken werd een primaire ongecompliceerde sectio caesarea verricht en werd een gezonde zoon geboren met een geboortegewicht van ruim 3500 gram.

De prevalentie van arteriae lienalis aneurysmata (ALA) in de algemene populatie wordt geschat op 0.1-0.8%, (1,2) en is verhoogd bij patiënten met portale hypertensie, met prevalenties variërend tussen de 7.1-13%. (2-4) De pathofysiologie van het ontstaan van deze aneurysmata bij portale hypertensie is niet duidelijk (4,5). Tijdens een zwangerschap kan er verdere toename optreden van de diameter van de aneurys-



Afbeelding 1. CTA 3D-reconstructie, coronale richting; 5-tal fusieforme a. lienalis aneurysmata waarvan 2 grote (≥ 2 cm, zie pijlen). Ook zichtbaar is haar splenomegalie.



Afbeelding 3. CT follow-up na 15 maanden. Coronale reconstructie (MPR). Tweetal stents in arteriae lienalis met uitschakeling van 2 aneurysmata. Relatief beperkte milt infarcering.

sma ten gevolge van hormonale en fysiologische effecten op de arteriewand (1,2). Het belang van een tijdige diagnose van ALA ligt in het feit dat er een verhoogde kans op een ALA ruptuur bestaat tijdens zwangerschap; 95% van de beschreven ALA rupturen traden op bij vrouwen tijdens zwangerschap (2). Deze ALA rupturen waren geassocieerd met een sterk verhoogd risico op overlijden van zowel moeder als kind (6,7).

Bij aneurysmatische veranderingen van de arteriae lienalis van > 2 cm (normale diameter is 0.43-0.49 cm) wordt geadviseerd om behandeling te verrichten (2), echter een case review liet zien dat ongeveer 50% van de ALA rupturen tijdens zwangerschap optraden bij ALA diameters < 2 cm (7). Derhalve is het niet duidelijk wat de veilige ALA diameter is tijdens een zwangerschap van een patiënte met portale hypertensie. De laatste jaren zijn er steeds meer mogelijkheden om een ALA te behandelen waarbij de endovasculaire embolisatie goede resultaten en weinig complicaties kent. (2,8) Bij voorkeur wordt geadviseerd de screening voor ALA en eventuele behandeling preconceptie te verrichten, ofschoon ALA behandeling tijdens zwangerschap ook beschreven is. (2,8)

Samenvattend beschrijven wij een jonge patiënte met niet-cirrotische portale hypertensie, gecompliceerd door een tweetal aneurysmata in de arteriae lienalis. De prevalentie van ALA is verhoogd bij portale hypertensie ten opzichte van de normale populatie. Deze ALA's vormen met name een risico tijdens zwangerschap, omdat tijdens zwangerschap de diameter van het aneurysma kan toenemen met een verhoogde kans op ruptuur. Het risico op zowel maternaal als foetaal overlijden is in een dergelijke situatie zeer hoog. Middels deze casus willen wij graag uw aandacht vragen voor dit probleem, aangezien door preconceptie screening en

behandeling, complicaties tijdens de zwangerschap kunnen worden voorkomen.

S. Popal³, G.M. Kater², A.P. van den Berg¹, M.M.J. Guichelaar³
 Afdelingen ¹Maag-darm-leverziekten en ²Radiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), Groningen
³Afdeling Maag-darm-leverziekten, Medisch Spectrum Twente (MST), Enschede

Referenties

1. Sadat U, Dar O, Walsh S, Varty K. Splenic artery aneurysms in pregnancy-a systematic review. *Int J Surgery* 2007;6:261-265.
2. Al-Habbal Y, Christophi C, Muralidharan V. Aneurysms of the splenic artery-a review. *Surgeon* 2010;8:223-231.
3. Garbagna G, Cornalba G, Rota L. Splenic artery aneurysms in patients with portal hypertension. *Radiol Med* 1980;66:239-242.
4. Puttini M, Aseni P, Brambilla G, Belli L. Splenic artery aneurysms in portal hypertension. *J Cardiovasc Surg* 1982;23:490-493.
5. Hillemanns P, Knitza R, Muller-Hocker J. Rupture of splenic artery aneurysm in a pregnant patient with portal hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1665-1666.
6. Caillouette JC, Merchant EB. Ruptured splenic artery aneurysm in pregnancy: twelfth reported case with maternal and fetal survival. *Am J Obst Gynaecol* 1993;68:1810-183.
7. Ha JF, Phillips M, Faulkner K. Splenic artery aneurysm rupture in pregnancy. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2009;146:133-137.
8. Parrish J, Maxwell C, Beecroft JR. Splenic artery aneurysm in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:816-818.



Afbeelding 2. Endovasculaire behandeling arteriae lienalis aneurysmata

A: DSA (AP projectie) na coil-embolisatie van proximale zijtak, om type-2 endoleak te voorkomen. Stentgraft in situ, nog niet ontplooid.

B: Laterale projectie. Poging tot ballon geassisteerde coiling van het tweede grote a. lienalis aneurysma, met twee ballonnen. Zichtbaar zijn de coils in het aneurysma en lege ballonnen. Hierbij echter teveel flow vertraging in de twee grote a. lienalis takken distaal van tweede aneurysma.

C: Laterale projectie. Besloten is de kleinste van de 2 takken distaal van tweede aneurysma te emboliseren met coils, waarna het tweede aneurysma is uitgeschakeld met een tweede stentgraft. Hierbij wordt de grootste tak distaal van het tweede aneurysma dus gespaard.

D: Eindresultaat. AP projectie. Uitschakeling van de 2 grote fusieforme a. lienalis aneurysmata, waarbij het grootste deel van de milt wordt gespaard.

Les na ouder-kindtransplantatie: werken aan snel herstel van donor

"Waar is Siem? Ik heb hem al een paar uur niet meer gezien sinds hij buiten is gaan spelen!" Geen spoor van bezorgdheid bij Taeke van der Laan en zijn vrouw Heidi Looge. Slechts verwondering. Siem, hun zoontje van zeven, werd op 19 februari vorig jaar geopereerd in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Tegelijkertijd met zijn vader, zijn donor die hem een stukje van zijn lever schonk. Vóór de operatie had Siem het buitenspelen niet langer dan een half uur volgehouden. "Nu kan hij weer kind zijn", constateert Taeke. "Wat ik m'n zoon heb gegeven, is kwaliteit van leven. Dat doe je als ouder."

Ruim een jaar na de ingreep zit Taeke tegenover chirurg Marieke de Boer en verpleegkundig specialist leverdonatie bij leven Annemarie Roelofs. Samen kijken zij terug op deze ingrijpende gebeurtenis die de zieke Siem beter en de kerngezonde Taeke patiënt maakte. Op die 19e februari 2018 transplanteerden de chirurgen Ruben de Kleine en Robert Porte het stukje lever bij Siem, dat luttele minuten ervoor door Marieke de Boer en haar collega Joost Klaase bij Taeke was verwijderd. Annemarie Roelofs had haar aandeel voor de operatie al geleverd: zij verrichte (in samenwerking met internist Aad van den Berg) en coördineerde onder andere de preoperatieve work-up van de donor, een uitvoerig multidisciplinair screeningsproces. Het plannen van een levende-donorlevertransplantatie is een logistieke uitdaging: het naast elkaar regelen van twee OK's, twee keer twee chirurgen, twee plastisch chirurgen, twee anesthesieteams, twee IC-bedden.

Donor Taeke voerde vele gesprekken in het UMCG: "Ik kwam met veel mensen in contact. Als vader aan de kinderkant en als donor aan de volwassenenkant. Dat zijn echt twee aparte werelden. Die gesprekken heb ik heel waardevol gevonden." Als donor onderging Taeke een technische screening: paste zijn stukje lever ook echt bij Siem of waren er extra bloedvaten waardoor het niet zou gaan? Was er misschien iets met zijn leverweefsel dat een transplantatie in de weg zou staan? Ook werd hij onderworpen aan een internistische screening. Was hij daadwerkelijk gezond? Had hij geen ziekte onder de leden die zich nog niet had geopenbaard? Ook sprak hij in het UMCG met zorgprofessionals over de mentale kanten van de transplantatie. Zou hij de ingreep psychisch goed aankunnen? Taeke: "In dat proces speelde Annemarie voor mij een superbelangrijke rol. Ik voelde dat zij er echt voor mij was."

Annemarie Roelofs hoort het glimlachend aan. "Separate aandacht voor de donor is heel belangrijk, want hij of zij sneeuwt al gauw onder door de aandacht voor het kind. Bij een kandidaat-donor spoken er tal van vragen door het hoofd: kan ik dit, wil ik dit, ben ik geschikt? Doorgaans komen we ouders tegen die het logisch vinden om te doneren.

Toch heb ik ook een vader meegemaakt die het niet zag zitten. Voor alle duidelijkheid: elke beslissing is goed, je bent niets verplicht. Maar ik dacht wel, wow, die kant is er ook. Ik zie soms ook angst en twijfel bij donoren, al gaan ze er uiteindelijk voor de volle honderd procent voor."

Marieke de Boer schetst het dilemma dat, als zij en Annemarie aan ouders de optie voorleggen om zelf te doneren, deze ook bijna niet meer kunnen weigeren. "Door het doneren te bespreken, stellen we ouders min of meer voor een voldongen feit. Natuurlijk kun je als ouder best een reden of gevoel hebben om te zeggen: ik pas ervoor. En natuurlijk geven we hen die keuzevrijheid, maar zo voelen ouders dat op zo'n moment meestal niet meer. Vooral doordat het alternatief helemaal niet aantrekkelijk is: wachten op een lever van een overleden donor. Helaas zijn er maar weinig kwalitatief goede

UMCG verrichtte in 2018 73 levertransplantaties

Het UMCG verrichtte vorig jaar een recordaantal levertransplantaties: 73. Daarvan waren er 12 met levende donoren. Verder werden 10 transplantaties gedaan met kwalitatief mindere levers die gerevitaliseerd waren en na een test geschikt bleken voor transplantatie.

Dit betekende dat bijna een derde van gedoneerde levers die werden getransplanteerd, niet uit de standaardpoel hoefden te worden betrokken. Daarvan profiteerden andere patiënten die op de nationale wachtlijst stonden: zij kwamen hierdoor eerder in aanmerking voor een levertransplantatie.

Het UMCG Groningen (UMCG) is het enige centrum voor levertransplantatie bij kinderen in Nederland.

Sinds 1982 zijn meer dan 500 levertransplantaties bij kinderen uitgevoerd. In 2004 vond de eerste levende-donorlevertransplantatie bij een kind plaats. Inmiddels zijn dit er 63, nu gemiddeld zo'n 10 per jaar.



*Van links naar rechts:
Annemarie Roelofs,
verpleegkundig
specialist leverdona-
tie, Marieke de Boer,
chirurg, en donor
Taeke.*

levers beschikbaar voor kinderen. De criteria zijn namelijk strenger dan voor volwassenen, omdat de lever voor een kind kleiner moet worden gemaakt. In de wachttijd die dan ontstaat, bestaat de kans dat de gezondheid van het kind verder achteruit gaat of, erger, dat het zelfs komt te overlijden. Door deze informatie met ouders te delen, zetten we hen toch (ongewild) onder druk."

Annemarie Roelofs praat ook regelmatig met familie van de ouders. "Laatst hoorde ik dat de moeder van een jonge donor veel twijfels had en bezorgd was. We hebben vervolgens telefonisch contact gehad en elkaar in het UMCG gesproken. Ik heb uitgelegd hoe de procedure werkt en hoe je eventuele complicaties kunt interpreteren. Dat gaf haar rust. Die speciale aandacht is belangrijk."

Annemarie Roelofs vertelt vervolgens over een praktijksituatie. De ouders van een ernstig ziek kind kunnen beiden niet zelf doneren. "Dan heerst er de nodige paniek bij de ouders die vervolgens bij familie aankloppen. En als er zich kandidaten melden, dan duurt naar het gevoel van de ouders al snel te lang. Zo van: wanneer weten we wat? Ook in het managen van die verwachtingen speel ik een rol." Marieke de Boer wil graag benadrukken dat de zoektocht naar een donor een verantwoordelijkheid is voor de ouders. "Wij zullen nooit tegen ouders zeggen: zoek iemand in je omgeving als ze beiden niet kunnen doneren. Het is echt aan hen om te beslissen hoe ze hiermee omgaan."

Taeke is inmiddels al lang geen patiënt meer. Toch zou zijn herstel na de operatie misschien wel van kortere duur kunnen zijn geweest. Een belangrijk verbeterpunt komt op tafel: de fysiotherapeut als onderdeel van het multidisciplinaire transplantatieteam. "Ik ben een sportief iemand, train drie keer per week en let op m'n voeding", legt Taeke uit. "Dus ik was sterk toen ik onder het mes ging. Maar dan kom je uit de operatie en merk je: er ontbreekt begeleiding voor wat je

als donorpatiënt nu wel en niet kan. Ik ben op een gegeven moment zelf naar de fysiotherapeut van het ziekenhuis gestapt. Weet je wat die toen zei? "Ik weet niet wat je hebt gezegd, maar over twee weken zit ik aan tafel met het kind/ouder-transplantatieteam over mijn mogelijke bijdrage aan het herstelproces van de donor."

Marieke de Boer plaatst deze leemte in de nazorg tegen de achtergrond van waar zij met het donor- levertransplantatieprogramma vandaan komt.

"Het begon met een langdurige ethische kwestie: ga je een gezond iemand blootstellen aan de risico's van zo'n operatie. Daarna richtte de primaire focus zich op het voorkomen van complicaties bij de donor. Overleeft die het wel? We zien inmiddels dat donoren het heel goed doen. Ze zijn bijna allemaal jong en fit. Dus dachten we: aan die mensen heb je zowel voor als na de operatie niet veel aandacht te besteden. Dat blijkt dus een misvatting. Een belangrijke les die Taeke ons heeft geleerd, is om donoren zo snel mogelijk te laten herstellen, terug in hun normale leven. We zullen vooraf moeten inventariseren: wat vindt de donor het allerbelangrijkst: snel lichamelijk of geestelijk herstel? En heb je daarbij hulp nodig na de operatie? Zo kunnen we daaraan bijdragen."

Tien weken na de operatie ging Taeke weer aan het werk, in eerste instantie voor 50 procent. "Ik werk bij de lokale overheid en kreeg van mijn leidinggevende alle ruimte voor mijn herstel. Voor wat betreft de inkomstenderving ben ik uitstekend geholpen door de maatschappelijk werker van het ziekenhuis. Bovendien vond mijn vrouw het interessant de regeling die hiervoor bestaat helemaal uit te zoeken. Ik ben er vervolgens mee naar onze afdeling Human Resources gegaan, waarna het keurig werd geregeld."

Lees verder op pagina 14.

Niet alleen Annemarie Roelofs is in het transplantatieteam specifiek gericht op de donor, dat geldt ook voor de vertrouwensarts. Marieke De Boer: "Je zou de vertrouwensarts de donoradvocaat kunnen noemen: iemand die enkel en alleen in het belang denkt van de donor en onafhankelijk is. Op dit moment vervult een gepensioneerd intensivist deze rol. Hij beoordeelt dossiers en kan zo nodig ingrijpen. Dat is ook al wel gebeurd. Zo draaide hij volgordes van operaties om of gaf tips op dat gebied. In beginsel ziet hij ook de kandidaat-donor." Taeke: "In dat gesprek was hij erg nieuwsgierig naar een hobby van mij, drones."

Als Taeke als donor terugkijkt op het hele proces, geeft hij het ziekenhuis een 7,5 als cijfer. "Een ruime voldoende, maar het moet beter", stelt Marieke de Boer. "Ik waardeer de kritische houding van Taeke. Ik vind het belangrijk te horen wat we beter kunnen doen." Taeke waardeert het luisterende oor dat hij vond. "Ik merkte dat Annemarie daadwerkelijk aan de slag ging met de informatie die ik teruggaf. Ze zocht contact met de fysiotherapeut en deelde mijn feedback in het transplantatieteam. Ik heb er zelf niet veel meer aan gehad, maar ik vind het belangrijk dat ik daarover eerlijk kon zijn."

nieuws

De spijsvertering en de lever op de kaart

De Maag Lever Darm Stichting gaat veranderen van uitstraling én campagne voeren. Dat is nodig, want we willen de spijsvertering op de kaart zetten in Nederland.

De lever is een van de cruciale organen van het spijsverteringsstelsel. Te weinig mensen kennen de kracht en het belang van de spijsvertering in het algemeen en van de lever in het bijzonder. We vinden het belangrijk dat iedereen in Nederland weet dat de spijsvertering van levensbelang is, net zoals je hart, hersenen en longen. Daarom zetten we in op bewustwording, moet de spijsvertering en de lever op de kaart én werken we toe naar intensieve landelijke samenwerking met de NVH en de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging (NLV).

Ons verhaal

We hebben als Maag Lever Darm Stichting een nieuw verhaal ontwikkeld. Daar hoort ook een nieuw logo en een nieuwe

uitstraling bij. Na de "facelift" van ons oude logo ruim drie jaar geleden, stappen we over op een meer eigentijdse en meer persoonlijke uitstraling.

Begin mei starten we een campagne om ons verhaal naar buiten toe te brengen. Je zult ons tegenkomen op televisie, op de radio, in bushokjes en natuurlijk online. Want je spijsvertering schreeuwt om aandacht.

Impact

De impact van een ongezonde leefstijl op de spijsvertering en specifiek op de lever is groot. Het aantal mensen met leververvetting groeit en bij veel mensen met een verhoogd risico wordt het zelfs nog over het hoofd gezien. Daarom is bewustwording zo belang-



rijk. We faciliteren door middel van de samenwerking ook wetenschappelijk onderzoek, om zo bijvoorbeeld mensen met een leverziekte in een vroeg stadium op te sporen. Zodat tijdig ingrijpen nog mogelijk is en levens niet onnodig onherstelbaar worden beschadigd. We zijn dan ook erg blij met de vele projecten op het gebied van leverziekten, die ingediend zijn in onze call 'Right on time'. We willen er ook zijn voor de patiënten, mensen die al een leverziekte hebben. Door samen met hen te kijken hoe we meer grip kunnen krijgen op hun ziekte en de kwaliteit van leven kunnen vergroten.

De eerste gesprekken met de NVH en de NLV worden gevoerd. We kijken naar mogelijkheden om samen op te trekken in activiteiten voor een gezonde lever. Samen strijden voor een gezonde spijsvertering, we kijken uit het naar het vervolg!

Vragen? Hanneke van Essen (hannekevanessen@mlds.nl) en Bianca Schoonbeek (biancaschoonbeek@mlds.nl) beantwoorden ze graag.



Voorbeeld van beelden die MLDS in haar campagnes gaat gebruiken.

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!

The P4-ATPase ATP9A is a novel determinant of exosome release.

PLoS One. 2019 Apr 4;14(4):e0213069.

Naik J, Hau CM, Ten Bloemendaal L, Mok KS, Hajji N, Wehman AM, Meisner S, Muncan V, Paauw NJ, de Vries HE, Nieuwland R, Paulusma CC, Bosma PJ*.*

**equal contribution*

Extracellular vesicles (EVs) are carriers of a wide range of signaling molecules, including proteins, messenger- and micro-RNAs, that regulate a wide range of (patho)physiological processes. Two classes of EVs can be distinguished, i.e. exosomes and ectosomes, which differ in their route of secretion. The mechanisms controlling EV release are largely unknown. We show that the lipid flippase ATP9A controls the release of exosomes from human hepatoma cells.

Effect of Plasmapheresis on Cholestatic Pruritus and Autotaxin Activity During Pregnancy.

Hepatology. 2019 Jan 7. PMID: 30614557

Heerkens Marieke, Dedden Suzanne, Scheepers Hubertina, Van Paassen Pieter, Masclee Ad, de Die-Smulders Christine, Olde Damink Steven WM, Schaap Frank G, Jansen Peter, Koek Ger, Beuers Ulrich, Verbeek Jef.

Cholestasis during pregnancy can lead to severe maternal pruritus and even suicidal ideation. We present the first report of plasmapheresis for cholestasis in a pregnant woman with Alagille-like syndrome and performed a detailed profiling of its effect on plasma bile acid levels and serum autotaxin activity, a mediator of cholestatic pruritus.

Development and Validation of a Model to Predict Regression of Large Size Hepatocellular Adenoma.

Am J Gastroenterol. 2019 Mar 27.

Klompenhouwer AJ, Alblas M, van Rosmalen BV, Haring MPD, Venema E, Doukas M, Thomeer MGJ, Takkenberg RB, Verheij J, de Meijer VE, van Gulik TM, Lingsma HF, de Man RA, Ijzermans JNM.

Surgery is advocated in hepatocellular adenomas (HCA) >5 cm that do not regress to <5cm after 6-12 months. In this mul-

ticenter retrospective cohort study a model was developed for these patients, estimating the probability of HCA regression to <5 cm at 1 and 2 years follow-up. Cox proportional hazards regression was used to develop a multivariable model with time to regression of HCA <5cm as outcome. We concluded that in patients diagnosed with HCA >5cm that still exceed 5cm at first follow-up, regression to <5cm can be predicted at 1 and 2 years follow-up using a model comprising of HCA diameter at diagnosis, a regression coefficient (calculated by the percentage of regression between diagnosis and first follow-up divided by weeks between diagnosis and first follow-up) and HCA subtype. Although external validation in an independent population is required, this model may aid in decision-making and potentially avoid unnecessary surgery. The chance assessment tool is available via <https://hcaprediction.shinyapps.io/calculator/>.

Characterization of Antigen-Presenting Cell Subsets in Human Liver-Draining Lymph Nodes.

Front Immunol. 2019 Mar 14;10:441. doi: 10.3389/fimmu.2019.00441

Boor PPC, Bosma BM, Tran KTC, van der Laan LJW, Hage-naars H, Ijzermans JNM, Metselaar HJ, Kwekkeboom J.
This study aimed to determine whether Antigen-Presenting Cells in human liver draining lymph-nodes show features that contribute to the immunologically tolerant liver environment. Healthy liver-draining lymph-nodes contained lower numbers of CD1c+ conventional dendritic cells (cDC2), plasmacytoid DC, and macrophages compared to inguinal lymph-nodes. Compared to spleen, both types of lymph-nodes contained low numbers of CD141+ conventional dendritic cells (cDC1). Liver lymph-nodes from patients with inflammatory liver diseases showed a further reduction of CD141+ cDC1, but had increased numbers of plasmacytoid DC and macrophages. The paucity of cDC in liver lymph-nodes may contribute to immune tolerance in the liver environment.

Lees verder op pagina 17.

Liver-directed gene therapy results in long term correction of progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 in mice

Journal of Hepatology 2019 Mar 29. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.021

Sem J. Aronson, Robert S. Bakker, Xiaoxia Shi, Suzanne Duijst, Lysbeth ten Bloemendaal, Dirk R. de Waart, Joanne Verheij, Giuseppe Ronzitti, Ronald P. Oude Elferink, Ulrich Beuers, Coen C. Paulusma and Piter J. Bosma

Progressieve familiale intrahepatische cholestase type 3 (PFIC3) is een genetische leveraandoening waarbij een levertransplantatie op jonge leeftijd vaak onvermijdelijk is. Ernstige leverschade wordt veroorzaakt door dysfunctie van een transporteiwit (ABCB4) waardoor lipiden niet worden uitgescheiden naar de gal en galzouten niet worden geneutraliseerd in micellen. We onderzochten de mogelijkheid om de werking van het transporteiwit te herstellen met behulp van genterapie in een muismodel van deze aandoening. Door het introduceren van een functionele kopie van het ABCB4 gen in de hepatocyt waren we in staat om het transport van lipiden naar de gal te herstellen en schade aan de lever sterk te reduceren. Deze methode zou mogelijk op termijn ook voor patiënten een alternatief kunnen bieden voor een levertransplantatie.

Predniso(lo)ne Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis.

Clinical Gastroenterology and Hepatology Jan 2019, doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.035.

Simon Pape, Tom J.G. Gevers, Michail Belias, Ilyas F. Mustafajev, Jan Maarten Vrolijk, Bart van Hoek, Gerd Bouma, Carin M.J. van Nieuwkerk, Johannes Hartl, Christoph Schramm, Ansgar W. Lohse, Richard Taubert, Elmar Jaeckel, Michael P. Manns, Maria Papp, Felix Stickel, Michael A. Heneghan, Joost P.H. Drenth

Guidelines advise an initial prednisolone dosage of 0.5 – 1 mg/kg as induction therapy for patients with autoimmune hepatitis (AIH), which leaves room for practice variation. This international, retrospective, multicenter cohort study collected data from 451 AIH patients to investigate whether lower prednisolone dosages would be just as effective as higher dosages. Lower prednisolone dosages (<0.50 mg/kg/day) showed the same rates of normalization of transaminases and biochemical remission after 6 months of treatment as higher dosages (≥0.50 mg/kg/day) after logistic regression and propensity score matching. Patients treated with higher dosages were exposed to substantially more cumulative prednisolone over time. The authors conclude that the advised prednisolone dosages range may be lowered without attenuating efficacy.

Sustained off-treatment viral control is associated with high hepatitis B surface antigen seroclearance rates in Caucasian patients with nucleos(t)ide analogue-induced HBeAg seroconversion

Van Hees S, Chi H, Hansen B, Janssen H.L.A, Vanwolleghem T. *J. Viral hepatitis* 2019; 1-4 DOI: 10.1111/jvh.13084

Het blijft een punt van discussie of ALT flares geassocieerd zijn met HBsAg klaring na het staken van Nucleos(t)ide Analogen (NA). In het huidige paper bestuderen we HBsAg klaring in 98 chronische hepatitis B patiënten die hun NA behandeling staakten na een HBeAg seroconversie. De jaarlijkse incidentie van HBsAg seroconversie was significant hoger in patiënten met blijvende virale onderdrukking (8.4%) dan in patiënten met opflakking van het virus met (1.5%; p=0.008) of zonder (0.0% p=0.009) herbehandeling. Bovendien was Caucasische ethniciteit geassocieerd met een 7x hogere incidentie van HBsAg klaring. Deze data stellen het voordeel van ALT flares voor een functionele genezing in vraag.

Diffusion-weighted imaging of hepatocellular carcinoma before and after transarterial chemoembolization: role in survival prediction and response evaluation

Tim A. Labeur, Jurgen H. Runge, Elisabeth G. Klompenhouwer, Heinz-Jozef Klumpfen, R. Bart Takkenberg, Otto M. van Delden.

Abdom Radiol (NY). 2019 May 8. doi: 10.1007/s00261-019-02030-2. (Epub ahead of print)

Survival outcomes of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated with transarterial chemoembolization (TACE) are heterogeneous. In this retrospective study we analyzed the value of measuring the apparent diffusion coefficient (ADC) using diffusion-weighted imaging (DWI) to improve overall survival (OS) prediction and response evaluation. Pre- and post-TACE ADC values were compared with tumor response according to mRECIST and correlated with OS in a univariable and multivariable Cox-regression analysis. In this study, the tumor ADC increased after TACE and responders according to mRECIST showed a higher increase in ADC after first TACE than non-responders. Pre-TACE ADC and increase in ADC were not significantly associated with OS in both univariable and multivariable analysis, whereas response according to mRECIST remained an independent predictor of OS. We concluded that mRECIST was confirmed as an independent prognostic factor of OS, but pre- or post-TACE ADC measurements were not.

Lees verder op pagina 18.

SUBSIDIES

Toekenning Grant Onderzoek Slimme en snelle diagnostiek van de MLDS t.w.v. 150.000 euro:

De rol van multimodale ethyl glucuronide analyse voor de detectie van alcoholgebruik bij patiënten met alcohol-gerelateerde cirrose.

Dr. Jef Verbeek en zijn teamleden gaan de diagnostische waarde van ethyl glucuronide (EtG; een afbraakstof van alcohol) in hoofdhaar, vingernagels en urine testen voor de opsporing van alcoholgebruik en -onthouding bij patiënten met levercirrose. Hoofdhaar groeit bijvoorbeeld 1 cm per maand. Door middel van onze nieuwe mass-spect-imaging techniek vormt een haartje van 3 cm een alcoholtijdslijn waarbij we tot 3 maanden in het verleden kunnen terugkijken. Op deze manier kunnen we 1) onterechte beschuldigingen van alcoholgebruik voorkomen voor leverpatiënten, 2) snelle(re) hulp aanbieden voor alcoholstop en 3) het screeningsproces voor levertransplantatie ondersteunen.

Hoofdonderzoeker: *Dr. Jef Verbeek*

Onderzoeksteam: *Prof. Dr. Ron Heeren, Prof. Dr. Steven Olde Damink, Dr. Bryn Flinders, Dr. Cleo Crunelle, Prof. Dr. Hugo Neels, Prof. Dr. A. Masclee, Prof. Dr. Frederik Nevens*

The EASL awarded Dr. Gloria Álvarez Sola from the University of Navarra (Spain) with the Sheila Sherlock Fellowship for most promising post-graduate researcher in the field of hepatology.

She received the grant during the International Liver Congress 2019 in Vienna, from April 10-14, 2019. The fellowship allows Dr. Álvarez Sola to conduct two years of research on PSC at the Department of Surgery of Maastricht University. Prof. dr. Steven Olde Damink and Dr. Frank Schaap look forward to hosting Dr. Gloria Álvarez Sola the next two years, and collaborate with her on the research project entitled "Something fishy going on in PSC? Function of sulfatides in the bile duct, and biomarker potential of sulfatides and 5-cyprinolsulfate in PSC".

Dr. F.G. Schaap

Verkorte SPC XIFAXAN® 550 mg Filmomhulde Tabletten

Naam van het geneesmiddel Xifaxan 550 mg filmomhulde tabletten. **Naam en adres van de vergunninghouder:** Norgine B.V., 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 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 genormaliseerde ratio – (in sommige gevallen met bloedingen) zijn gemeld bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met warfarine ontvingen en rifaximine voorgeschreven kregen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de INR zorgvuldig te worden gecontroleerd in geval van initiatie of stopzetting van de behandeling met rifaximine. Doseringaanpassingen van orale anticoagulantia kunnen nodig zijn om het gewenste niveau van antistolling te handhaven. **Bijwerkingen** **Infecties en parasitaire aandoeningen:** Soms: Clostridia-infectie, urineweginfectie, candidiasis. **Zelden:** Pneumonie, cellulitis, bovenste luchtweginfecties, rhinitis. **Bloed- en lymfatiestelselaandoeningen:** Soms: Anemie. **Niet bekend:** Trombocytopenie. **Immuunsysteemaandoeningen:** Niet bekend: Anafylactische reacties, angio-oedeem, overgevoeligheid. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Soms: Anorexie, hyperkaliëmie. **Zelden:** Dehydratie. **Psychische stoornissen:** Vaak: Depressie. Soms: Verwarde toestand, angst, hypersomnie, insomnie. **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn. Soms: Evenwichtsstoornissen, amnesie, convulsie, aandoeningsstoornissen, hypo-esthesie, geheugen vermindering. **Bloedvataandoeningen:** Soms: Oplvieggers. **Zelden:** Hypertensie, hypotensie. **Niet bekend:** Presyncope, syncope. **Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumstoornissen:** Vaak: Dyspneu. Soms: Pleurale effusie. **Zelden:** Chronische obstructieve longziekte. **Maagdarmsstelselaandoeningen:** Vaak: Bovenbuikpijn, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. Soms: Abdominale pijn, oesofaguspataderen-bloeding, droge mond, maagongemak. **Zelden:** Constipatie. **Lever- en galtaandoeningen:** Niet bekend: Abnormale leverfunctietests. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag, pruritus. **Niet bekend:** Dermatitis, eczeem. **Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:** Vaak: Spierspasmen, artralgie. Soms: Myalgie. **Zelden:** Ruggpijn. **Nier- en urinewegaandoeningen:** Soms: Dysurie, pollakiurie. **Zelden:** Proteïnurie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Vaak: Dedeem perifeer. Soms: Dedeem, pyrexie. **Zelden:** Asthenie. **Onderzoek:** Niet bekend: Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). **Letsels, intoxicaties en verlichtingscomplicaties:** Soms: Val. **Zelden:** Kneuzing, procedurepijn. **Afleverstatus:** UR. **Datum van herziening van de tekst** 2 november 2018.

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

Product onder licentie van Alfasigma S.p.A.
XIFAXAN is een geregistreerd handelsmerk van de Alfasigma groep dat in licentie gegeven is aan de Norgine groep.

NORGINE en het zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine bedrijvengroep.
SCORE Communication • XIF1104 • NL/XIF5/0618/0068(1) • 4/2019



VERKORTE PRODUCTINFORMATIE EPLUSA® ▼

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.
SAHENSSTELLING: 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 krachtige P-gp- en krachtige 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 antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn. Bij patiënten die ook bètablokkers gebruiken of degenen met onderliggende cardiale comorbiditeiten en/of gevorderde leverziekte kan sprake zijn van een verhoogd risico op symptomatische bradycardie bij gelijktijdige toediening van amiodaron. Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient geschikte monitoring plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Eplusa. Zie voor meer informatie de SmPC. **Patiënten bij wie een eerdere behandeling met een NSSA-bevattend regime heeft gefaald:** behandeling met Eplusa + RBV gedurende 24 weken kan in overweging worden genomen voor patiënten bij wie behandeling met een NSSA-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:** De veiligheid van Eplusa is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) of ESRD die hemodialyse vereist. Raadpleeg de SmPC van ribavirine voor patiënten met een creatinineklaring (CrCl) < 50 ml/min. **Gebruik met matige P-gp-inductoren of matige 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-proteaseremmer (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-proteaseremmer 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. **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. **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 en informatie over geneesmiddelinteracties van Eplusa met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, zie SmPC. **VRUCHTBAARENHET, 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. **Hartfietmoerissen:** 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: J05AP55. **AFLERVERSTATUS:** U.R. **PRIJS:** Zie Z-index **VERGOEDING:** Op verstrkking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringwet en begeleidende uitvoeringswetgeving. **VERGLIJNING:** EU/1/116/116/001. **REGISTRATIEHOUDER:** Gilead Sciences Ireland UC, Ierland. **LOKALE VERTEGENWOORDIGER:** Gilead Sciences Netherlands B.V., Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam. **DATUM:** deze tekst is het laatst herzien in maart 2019. EPC/NL/17-03/1133a(3). Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.



SAMENVATTING PROEFSCHRIFT H. CHI

'Modification of nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B'

Promotiedatum:

27 februari 2019

Erasmus Universiteit te Rotterdam

Promotor:

Prof. dr. H.L.A. Janssen,

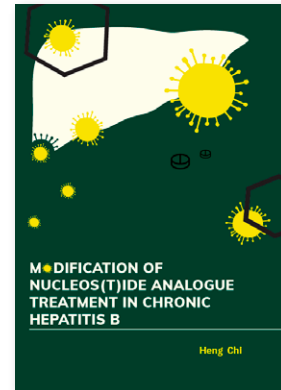
Prof. dr. R.A. de Man

Copromotor:

Dr B.E. Hansen

In de huidige praktijk is chronische hepatitis B goed te behandelen met nucleos(t)ide analogen dan wel gepegyleerde interferon. Mijn proefschrift had als doel om meer inzicht te geven in aanpassingen van nucleos(t)ide analogen behandeling om zodoende een duurzame respons te behalen met een beperkte behandelingsduur. Met een gerandomiseerde studie lieten we zien dat de toevoeging van gepegyleerde interferon in patiënten die reeds behandeld werden met een nucleos(t)

ide analoog niet resulteerde in meer HBeAg seroconversie. Wel werd er meer respons gezien in de subgroep van patiënten die naïef waren voor interferon behandeling. Verder observeerden wij dat relaps vaak voorkwam in patiënten die stopten met nucleos(t)ide analogen vóór het optreden van HBsAg klaring. Een lage kans op relaps werd gevonden in patiënten met een consolidatie behandeling duur van 3 jaar of langer, hoge anti-HBc waarde en lage HBsAg waarde. Deze factoren zouden gebruikt kunnen worden om patiënten te selecteren voor therapie stop. Tevens hebben wij de virale kinetiek bestudeerd na het stoppen van nucleos(t)ide analogen waarbij opviel dat vrijwel alle patiënten na het stoppen een hoge HBV DNA waarde ontwikkelden. Echter, sommige patiënten met hoge HBV DNA waarde behaalden nadien toch



virologische respons. Zodoende hoeft een patiënt met eenmalig een hoge HBV DNA waarde niet direct te starten met herbehandeling. Kortom, het stoppen van nucleos(t)ide analogen is niet weggelegd voor elke patiënt, echter met deze nieuwe inzichten kunnen we beter patiënten selecteren met meer kans op succes.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT I.D. MUNSTERMAN

'Evaluation of extra-hepatic risk factors for severe liver disease'

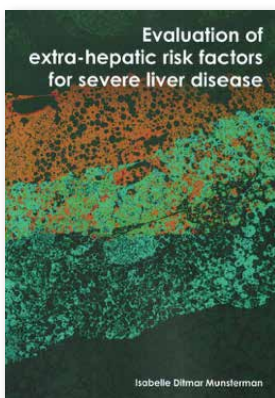
Promotiedatum: 22 maart 2019

Academiezaal Aula van de Radboud Universiteit te Nijmegen

Promotor: Prof. dr. J.P.H. Drenth

Copromotor: Dr. E.T.T.L. Tjwa

Langdurige schade aan de lever leidt tot verlittekening (fibrose), waardoor de



lever niet meer goed functioneert en er een verhoogd risico is op complicaties en zelfs overlijden. Isabelle Munsterman onderzocht de invloed van verschillende risicofactoren op de ernst van leverziekte. Zij ontdekte dat patiënten die op jonge leeftijd een Fontan operatie moeten ondergaan vanwege een ernstige aangeboren hartafwijking in alle gevallen lever fibrose krijgen. Het merendeel had zelfs tekenen van ernstige leverziekte. Daarnaast is roken geassocieerd met ernstige fibrose in patiënten met leververvettingsziekte. Een maand geen alcohol drinken lijkt daarentegen gunstig te zijn voor de gezondheid van de lever. Tevens onderzocht Munsterman hoe de ernst van leverziekte beter vastgesteld kan worden. Zij toonde aan dat de huidige technieken om lever fibrose te meten bij patiënten

na een Fontan operatie zeer uiteenlopend en niet altijd betrouwbaar zijn. Daarnaast demonstreerde zij dat twee nieuwe technieken om leververvetting te meten, zowel op een leverbiopt als op echografiebeelden, accuraat zijn.

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.