

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

LEVER



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

JAARGANG 43 NR. 3
SEPTEMBER 2019



Onderzoekssabbatical Minneke Coenraad: **Laven aan Leuven**

Voorwoord **3** Onderzoek **6** Digestive Disease Days **10** terugblik DLW **13** Van eigen bodem **13** Stageverslag **17** Proefschrift **19**

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

● **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**

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

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

● **6 - 7 FEBRUARI 2020**

Dutch Liver Retreat
Locatie: Van der Valk Hotel Spier-
Dwingeloo
Inlichtingen: congres@nvh.nl

● **18 MAART 2020**

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

● **19 - 20 MAART 2020**

Digestive Disease Days Voorjaar
Nederlandse Verenigingen voor
Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Conference Center NH Konings-
hof te Veldhoven
Inlichtingen via het secretariaat NVGE

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

● **15 - 19 APRIL 2020**

EASL London
The International Liver Congress
www.easl.eu

● **10 - 12 JUNI 2020**

European Fatty Liver Congress
(EFLC2020)
Verdere informatie volgt

● **23 - 26 JUNI 2020**

Dutch Liver Week NVH
Echocursus op dinsdag 23 juni
Cursus Klinische Hepatologie 24-26 juni
Locatie: volgt
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. 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
M.C. Burgmans
Dr. J.I. Erdmann

Dr. A.J.P. van der Meer
Dr. A.J.A. van de Sluis
Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov
Dr. R.B. Takkenberg
Mw. dr. J. Verheij
Dr. J.M. Vrolijk

Lidmaatschap:

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

Omslagfoto: Minneke Coenraad, MDL-arts te Leiden.

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.



Enorme verborgen werkloosheid onder specialisten

De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie heeft bijna 700 leden, ruim de helft daarvan is specialist. Veel MDL-artsen, maar ook veel wetenschappers die zich al jaren met iets specifiek bezighouden, eigenlijk ook specialisten. En die hebben het allemaal druk. Als je daarvoor een voorwoord schrijft, wil je ook wel dat het gelezen wordt, en mijn vermoeden was dat bovenstaande titel uw interesse zou kunnen opwekken. Hebbes! Beste lezer, eenmaal hier bent u toch al bezig, dus kunt u best nog een minuut doorlezen waar het stuk eigenlijk over gaat. Niet over werkloosheid, want het aantal NVH-leden zonder werk valt gelukkig nogal mee, en werkloosheid (even zonder werkzaamheden zijn) tijdens de uren in het ziekenhuis of laboratorium is nog zeldzamer. Veel vaker hoor je collega's melden dat ze juist erg druk zijn. 36% van de Nederlanders voelt zich weleens opgejaagd, en 54% heeft weleens het gevoel het 'te druk' te hebben. Gevoelens van tijdsdruk komen het meest voor bij vrouwen, hoger opgeleiden en ouders van thuiswonende kinderen (SCP.nl). Ik weet zeker dat u zich herkent in minstens één van deze categorieën. Soms krijg je het gevoel dat het steeds drukker wordt, dat er veel mensen kampen met "burn out" verschijnselen en wellicht kruipt er dan ook een gedachte in dat "het vroeger beter was." Maar dat is blijkbaar niet zo. Het aantal mensen dat overspannen de huisarts bezocht, daalt sinds 1990 (site volksgezondheidszorg.info van het RIVM, en NRC.nl 14 sept 2017). Aardig feitje hierbij is dat "burnout" recent opnieuw is gedefinieerd door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Vanaf 2022 zal het in de jongste editie van haar ziektecatalogus, ICD-11, worden vermeld als werkgerelateerd fenomeen, veroorzaakt door chronische stress op de werkvloer waarmee niet goed is omgegaan. Deze stress leidt tot „gevoelens van vermoeidheid, een negatieve of cynische houding ten opzichte van werk en een afname van productiviteit” (NRC.nl 22 juli 2019). Een werkgever kan dus per definitie niet langer claimen dat een burnout niet door het werk komt. Gevallen van burn-out in Nederland nemen overigens niet toe (zelfde NRC) al is het percentage mensen die tijdens opleiding tot MDL arts omvalt wel degelijk alarmerend begrijp ik. Maar het is blijkbaar geen algemene trend in werkend Nederland. Zijn we dan meer gaan werken? Niet volgens het SCP in het rapport "Alle ballen in de lucht:" op basis van info van 1900 Nederlanders die gedurende één week in een dagboek hun activiteiten hebben bijgehouden.

“Nederlanders van 12 jaar en ouder besteden in een week gemiddeld ruim een kwart van hun tijd (bijna 44 uur) aan

activiteiten in de vrije tijd, waaronder media (bijna 20 uur) en sociale contacten (9 uur).

Naar (de optelsom van) betaald werk, scholing en de zorg voor het huishouden en anderen gaat bijna 46 uur per week. De meeste tijd (namelijk 77 uur) gaat naar persoonlijke verzorging, zoals slapen, eten en drinken.

De tijdsbesteding van de gemiddelde Nederlander is de laatste jaren (2006-2016) weinig veranderd. Zo is de verhouding tussen de verplichte activiteiten, vrije tijd en persoonlijke verzorging min of meer gelijk gebleven. Ook is de tijdsbesteding niet meer versnipperd geraakt.

Wel rapporteren mensen - vergeleken met een aantal jaren geleden - wat vaker dat zij in DEZELFDE TIJD MEERDERE ACTIVITEITEN uitvoeren.” Voilà, daar zit waarschijnlijk de crux. We zijn in dezelfde tijd meer activiteiten gaan uitvoeren, we schieten vaak van een activiteit of taak naar het andere. Dat betekent dat we anno 2019 niet alleen getraind moeten zijn in verschillende activiteiten, maar vooral ook dat we op een of andere manier moeten leren hoe je goed kunt WISSELEN tussen onze taken. Niet iedereen is van nature even sterk in dat laatste en dat kan een succesvolle carrière enorm in de weg zitten, waarschijnlijk ook van mensen die allerlei andere talenten wel bezitten. Zonde. Er is natuurlijk ook een andere optie; en dat is minder switchen van activiteiten. De vraag komt op in hoeverre we deze 2 opties (beter/minder switchen in taken) als individu of als collectief kunnen sturen. Hier komt de "verborgen werkloosheid" uit de titel weer tevoorschijn. Veel van wat we doen is een vorm van werkvoorziening voor hoogopgeleiden. Hangt beetje af wat voor baan u heeft, maar iedereen zit in enige mate vast aan invulexercities met beperkt nut. De administratie en formulieren zijn vaak geïnitieerd met de beste bedoelingen (meer veiligheid, hogere output, eerlijkere geldverdeling,...). Maar het publiek, en u waarschijnlijk zelf ook, denkt bij een lever-onderzoeker of MDL-specialist toch niet aan iemand die telkens formulieren aan het invullen is. Soms zijn bepaalde taken al weggehaald bij de specialist/onderzoeker. Klinkt als een oplossing, maar is het soms toch niet. Afdeling Communicatie maakt dan bijvoorbeeld een template voor uw wetenschappelijke presentatie, met het logo ergens in het midden en verplicht u vervolgens dit voortaan te gebruiken. Vaak hebben we zelf wel degelijk invloed op zowel de mate van papier-schuiverij, als aan de prikkel tot "multi-taken". En

Lees verder op pagina 4.

kunnen we er dus ook zelf iets aan bijdragen het te herstellen. Er zijn hiertoe initiatieven op afdelingsniveau (in Amsterdam "ontzorg de MDL" bijvoorbeeld) en voorzichtige initiatieven bij geldschietters en bedrijven. Zelf ben ik nieuwsgierig naar een pilot met beperkte toetsing en vervolgens loting tussen kwalitatief vergelijkbare plannen bij beursvoorstellen, als dat samen zou gaan met minder formulieren en overhead bij fondsen/overheid. Soms moeten we ook iets meer beseffen dat fouten niet altijd te vermijden zijn met formulieren en meer vertrouwen geven in de professional (ook al is incidenteel wellicht onterecht). Als laatste zou ik het aardig vinden als Outlook (of ander email-programma) zou weergeven hoeveel tijd het als voorste/actieve scherm in beeld was per dag of per jaar en dat we streven dit getal omlaag te krijgen. Dat als tegenhanger van de trend om van elkaar te vragen dat we acuut en altijd reageren op e-mail. Wat losse hersenpinsels in de Lever gaan de oplossing niet vormen, maar graag wil ik de lezers (u dus) vragen naar andere suggesties wat we zelf kunnen doen ter verbetering. We zullen dit in de

volgende editie bundelen. Doet u mee, stuur uw (korte) tekst dan naar secretariaat@nvh.nl. Weet ik meteen of iemand het voorwoord leest...

Verder in deze Lever: de oproep voor abstracts en registratie voor alweer de 10^{de} editie van de Dutch Liver Retreat. Deze zal plaatsvinden op 6 en 7 februari 2020 in hotel Van der Valk Spier-Dwingeloo. Verder wil ik u wijzen op de activiteiten van de NVH tijdens de DDD in Veldhoven op 3 en 4 oktober. Een schema van beide dagen staat verderop in deze Lever. Ik wil u in het bijzonder uitnodigen voor de Algemene Ledenvergadering (Baroniezaal, al om 9 uur), het NVH symposium direct daarna en 's middags de strijd voor de beste hepatologische papers van het afgelopen jaar, waar 6 jonge onderzoekers hun mooie bevindingen laten zien. Veel leesplezier.

Vriendelijke groeten,
Stan van de Graaf (secretaris NVH)

nieuws

DLR 2020

Op 6 en 7 februari 2020 zal alweer de 10^e editie plaatsvinden van de Dutch Liver Retreat in Spier-Dwingeloo.

Naast het traditionele wetenschappelijke programma, zal er ook een algemene sessie georganiseerd worden waarin een bepaald hepatologisch onderwerp in meer detail besproken zal worden. Tenslotte zal ook de jaarlijkse 'speed-dating' sessie niet ontbreken.

Voor dit event zijn fundamentele onderzoekers alsook artsen van harte welkom.

We hopen jullie allen te mogen verwelkomen!

Inschrijven via www.mdl-congressen.nl

Dutch 2020 Liver retreat

The Netherlands association for the Study of the Liver is very pleased to announce the 10th Dutch Liver Retreat, a 2-day meeting for all liver scientists with a special interest in basic research.

GOALS Meet and interact with fellow liver scientists. Participate in interactive sessions. Initiate novel projects.

MEANS Present and pitch research ideas and data. Small interactive groups. **Organoid Key-note lecture:** prof. Luc vd Laan

Date: 6 and 7 February 2020
Location: Van der Valk Hotel In Spier
Costs: Info: secretariaat@nvh.nl
Registration deadline: December 31, 2019

Mini-symposium "Portale Hypertensie"

Donderdag 3 oktober in de Baroniezaal, 9.30-11.30 uur.

Portale hypertensie ligt ten grondslag aan veel levensbedreigende complicaties bij patiënten met levercirrose. De laatste jaren is veel nieuwe kennis beschikbaar gekomen op het gebied van portale hypertensie, bijvoorbeeld met betrekking tot de optimale timing van transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) bij varicesbloedingen of het gebruik van bèta-blokkers bij patiënten met gedecompenseerde cirrose. Tijdens dit mini-symposium worden deze en andere onderwerpen belicht én wordt uw stem gevraagd met

betrekking tot de focus van het wetenschappelijk onderzoek aangaande portale hypertensie in Nederland.

Key note speakers zijn o.a. Professor Frederik Nevens (UZ Leuven) en Dr. Virginia Hernandez-Gea (Hospital Clinico Barcelona).

Gezien het internationale karakter van de sprekers zal het symposium in het Engels worden verzorgd.

Sandra Coenen, Bart Takkenberg, Matthijs Kramer



CV

Frederik Nevens is Professor of Medicine at the KU Leuven, Belgium.

Personalia

Date of birth: June 2, 1958
Hepatology-Liver Transplantation
University Hospitals,
KU Leuven

He is Hepatologist and the Medical Director of the Liver Transplant program at the University Hospitals Leuven (Belgium).

As a specialist in Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, he earned his medical degree from the KU Leuven (summa cum laude) as well as his PhD (Pathophysiology of Portal Hypertension).

He performed during 1 year an additional training at the liver unit of the University of Barcelona.

For 15 years he was Senior Clinical Researcher granted by the 'Fund of Scientific Research Flanders' (Belgium) and he was chairmen of the division of Hepatology and of the lab of Hepatology.

He co-founded the Belgian Association of the Study of the Liver (BASL), was secretary of the Flemish society of Gastroenterology (VVGGE), has served as an European Association of the Liver (EASL) board member and was president of the Belgian Liver and Intestinal Transplantation Committee (BLIC).

He is currently the coordinator of the courses of Digestive Diseases at the University of Leuven (KUL).

Current research interests include : complications of cirrhosis, liver transplantation, chronic hepatitis B and C viruses, PBC/PSC/AIH and polycystic liver disease and he runs the clinical trial unit of the division of Hepatology (10-15 clinical trials / year). 01-11-2017

He is author/co-author of 850 publications (web of science) with a sum of times cited of 17 720 and >300 PUB med manuscripts (including New England Journal of Medicine, Lancet, Nature Medicine, BMJ, Gastroenterology, Gut, Hepatology, Journal of Hepatology and American Journal of Transplantation).

He has currently a H index of 62 and he is the author/co-author of >500 lectures at national and international scientific meetings (including Best of EASL speaker and Gastro Update Europe).



CV

Virginia Hernández-Gea Birth date: 17/08/1980 Nationality: Spanish

Education and training

1998-2004: Medical Degree. University Miguel Hernandez de Elche. Alicante (Spain)
2005-2009: Residency in Gastroenterology and Hepatology.

Hospital Santa Creu I Sant Pau. Barcelona.

2009: Two-months Liver Transplant Fellowship. Presbyterian Hospital of Columbia University. New York (US). Mentor: Dr. R Brown

2009: PhD in Hepatology and Portal Hypertension. Autonomous University of Barcelona. Doctoral thesis title "Prevention of esophageal variceal rebleeding" Director: Dr. Candid Villanueva

2009-2012: 3-years Postdoctoral Fellowship in Molecular Biology. Liver Fibrosis Mount Sinai Medical School, New York (US) Mentor: Prof. Scott L Friedman

2012-2013: 1-year Postdoctoral Fellowship in Genetic & Genomics. Hepatocellular Carcinoma. IDIBAPS. Barcelona (Spain) Mentor: Prof. JM Llovet

Work experience

2012-2013: Attending Physician Gastroenterology & Hepatology. Hospital Santa Creu I Sant Pau. Barcelona (Spain)

2013- present: Attending physician. Specialist in Hepatology. Liver Unit. Hospital Clinic. Barcelona

2013- present: CIBERehd & IDIBAPS Research Associate

Area of interest

Hepatologist with special focus on liver hemodynamics and portal hypertension and translational research. Since 2013 staff member at the Barcelona Hepatic Hemodynamic Unit directed by Dr. Garcia-Pagan, one of the most devoted units to the study of portal hypertension and liver hemodynamics

Tasks in international societies

- Steering committee at the Special Interest Group (SIG) of Portal Hypertension. AASLD
- Vice secretary of Vascular Liver Disease Interest Group (VALDIG)
- Steering committee Baveno VI and VII
- Governing Board of Spanish Association for the Study of the liver (AEEH)

International scientific awards

- Young Investigator Award EASL 2019

Publications

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=hernandez+gea>

ONDERZOEKSSABBATICAL KOLFJE NAAR DE HAND VAN MINNEKE COENRAAD

Laven aan Leuven

Minneke Coenraad werd in de eerste vijf maanden van dit jaar ontslagen van haar klinische verplichtingen in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Even geen stafid, even geen patiëntenzorg, even geen onderwijsactiviteiten. Zij vertrok naar Leuven, waar zij zich laafde aan wetenschappelijke inzichten die zij opdeed in het gerenommeerde Stamcelinstituut en bij één van de langst bestaande levercentra ter wereld.

Inmiddels is Minneke Coenraad terug in Leiden, al pendelt zij tot het einde van het jaar nog één dag per week tussen haar vertrouwde standplaats (sinds 2007) en de Belgische universiteitsstad. Haar onderzoekssabbatical heeft namelijk een structurele samenwerking opgeleverd. "Het LUMC en Leuven zijn weliswaar van oudsher universiteitsziekenhuizen die samenwerken," aldus Coenraad, "maar dat geldt niet voor elke afdeling. Ik wilde ook voor de MDL een structurele samenwerking tot stand te brengen. Ik ben heel blij dat we die samenwerking hebben geconcretiseerd in de vorm van een gezamenlijke promovendus van de Universiteit Leiden en de KU Leuven, Annelotte Broekhoven. Zij is nu bij ons op het onderzoekslaboratorium werkzaam; in januari 2020 gaat ze voor een half jaar naar Leuven."

Meerwaarde

Coenraad wil er nog niet te veel over kwijt, maar het onderzoek waaraan promovendus Annelotte Broekhoven werkt, richt zich op de vraag of het mogelijk is om met behulp van stamceltechnologieën complicaties van chronisch leverfalen beter te begrijpen. Coenraad is bezig met het aanvragen van een onderzoekssubsidie. "In mijn periode in Leuven ben ik persoonlijk gegroeid. Mijn nieuw opgedane kennis en ervaring kan ik direct toepassen in mijn lopende onderzoek, maar ook bij het werven van subsidies. In die zin heeft mijn wetenschapsstage een meerwaarde voor het LUMC én Leuven. Het

is weliswaar geen vanzelfsprekende investering, maar het levert een universiteitsziekenhuis wel degelijk winst op."

Regeneratieve geneeskunde

Binnen het LUMC is de regeneratieve geneeskunde, die zich richt op functioneel herstel van zieke cellen, weefsels en organen, één van de belangrijkste wetenschappelijke speerpunten. Op het gebied van maag-, darm- en leverziekten kan regeneratieve geneeskunde bijdragen aan de ontwikkeling van innovatieve behandelingen en aan het bestuderen van ziekteprocessen. Coenraad: "Op researchvlak zijn we in het LUMC ongelooflijk goed geoutilleerd. Als specialist moet je weten wat er allemaal mogelijk is. Ik constateerde dat we als afdeling MDL op het gebied van translationeel onderzoek nog niet voldoende aangesloten waren op wat zich aan regeneratieve geneeskunde binnen het LUMC ontwikkelt. Daarin zag ik een kans om mijn onderzoekslijn uit te breiden naar translationeel onderzoek. Ons hoofd van de researchlijn *regenerative medicine* stimuleerde me om ervoor te gaan: doe in Leuven zoveel mogelijk wetenschappelijke kennis op en zet die hier voort." Om die aansluiting met de regeneratieve geneeskunde te kunnen maken, wilde Minneke Coenraad per se naar het Stamcelinstituut in Leuven. Haar tijdelijke standplaats bood haar bovendien de gelegenheid wetenschappelijke kennis op te snuiven bij het vermaarde Levercentrum van het universiteitsziekenhuis. Een onderzoeksgroep van hepatologen houdt zich daar bezig met

complicaties van chronisch leverfalen, een aandachtsgebied waarop ook Coenraad zich in het LUMC specifiek richt. Zij benaderde hiervoor professor Frederik Nevens, voormalig hoofd Hepatologie die Coenraad destijds tijdens haar promotie opponeerde. Nevens reageerde meteen heel enthousiast op haar verzoek.

In gesprek met LUMC

Tijdens het jaarlijkse Pieterskerkdiner voor een goed doel sprak Minneke Coenraad de decaan van het LUMC, Pancras Hogendoorn. In die hoedanigheid volgt hij heel nauwkeurig wat er binnen het ziekenhuis gebeurt met mensen en met onderzoek. "Hij vond dat het goed voor mij was als ik voor een langere periode uit de kliniek zou gaan en die tijd zou benutten voor wetenschappelijk onderzoek bij een buitenlands instituut. Die wens had ik zelf ook, maar tegelijkertijd zag ik de praktische bezwaren. We hebben hier een drukke klinische praktijk. Je kunt je werk niet zomaar achterlaten bij de collega's en zeggen: hé mensen, mij zie je even niet, want ik ben voor mezelf naar het buitenland." Vervolgens ging Coenraad in gesprek met het hoofd van de stafafdeling Maag-darm-leverziekten. Ook hij stond heel positief tegenover het perspectief van een langdurige wetenschapsstage in het buitenland. "Eind vorig jaar ontstond ineens de ruimte: er kon vervanging worden geregeld. Ik kon mijn klinische praktijk tijdelijk overdragen aan Bastian Ruijter, die bij ons de opleiding had gevolgd, net klaar was als specialist



en, *last but not least*, ook een warm hart heeft voor de lever. Dat maakte de weg vrij voor vijf maanden Leuven, gesubsidieerd door het Johanna Zaaijer fonds. Heel bijzonder met zo'n drukke praktijk in de patiëntenzorg, de belangrijkste pijler als academisch specialist. Maar die andere belangrijke pijler, wetenschappelijk onderzoek, kriebelde hardnekkig genoeg om de uitdaging aan te gaan."

Vijf maanden van huis

Met het aanbod van LUMC's decaan en de positieve insteek van haar afdelingshoofd lag in principe de hele wereld open voor Minneke Coenraad. Maar zij had al gekozen voor Leuven, op drie uur rijden van huis. "Ik kon inderdaad overal heen. Er zijn in veel landen fantastische laboratoria of sterke onderzoeksgroepen. Ik heb vooral gekeken: wat is voor mij wetenschappelijk gezien echt complementair aan wat ik doe en waarmee ik een persoonlijke groei kan doormaken. Leuven paste helemaal in dat profiel én bood me de perfecte werk/privé-balans, met een medisch oncoloog als echtgenoot en twee kinderen van 11 en 15 jaar. Keihard werken doordeweeks en in het weekend bij mijn gezin. Andere continenten? Ik zeg niet dat het niet kan, maar Leuven was in alle opzichten het beste van beide werelden."

En zo verhuisde Coenraad naar het Groot Begijnhof, een prachtig gerestoreerde historische wijk in de Belgische universiteitsstad. Niet dat ze daar veel vertoefde. Vanaf het eerste moment dat

zij bij het Stamcelinstituut begon en op de doordeweekse dagen in Leuven verbleef, was zij van 's morgens vroeg tot 's avonds laat bezig. "Zo werkt het als je ergens alleen bent: je laat je volledig in beslag nemen. Ik vond het fantastisch om aan alle besprekingen te mogen deelnemen en samen te kunnen sparren over onderzoeklijnen die ik nu verder aan het uitbouwen ben. Het begon met meekijken om vervolgens zelf experimenten op te zetten, uit te voeren en te analyseren. Daar zijn we nog altijd mee bezig."

Verruimde blik

Coenraad benadrukt dat zij als klinisch translationeel onderzoeker steeds het belang van de patiënt voor ogen heeft. "Wat ik doe op onderzoeksgebied, moet er uiteindelijk op zijn gericht de patiënt steeds beter te kunnen behandelen. Bijvoorbeeld door erachter te komen bij wie een bepaalde behandeling zin heeft en bij wie niet. Maar ik heb ook gemerkt dat ik in de periode Leuven niet alleen mijn wetenschappelijke blik heb verruimd. De levertransplantatiebesprekingen vond ik een heel interessante ervaring. Die leidden soms tot mooie discussies, omdat wij het op sommige gebieden hier in Nederland, bijvoorbeeld wat betreft indicatie en selectie, net even anders zien. Ik ben ervan overtuigd geraakt dat als je heel lang in één instituut werkt, het gezond is om voor langere tijd elders in de keuken te kijken. Dat is ook de reden dat ik de behoefte heb om wekelijks nog één dag naar Leuven terug te gaan. Want die vijf maanden zijn natuurlijk zó om."

Profiel Minneke Coenraad

Minneke Coenraad, staflid vanaf 2007 van het MDL-centrum LUMC, volgde haar studie geneeskunde (*cum laude*) en haar opleiding tot medisch specialist (internist en MDL-arts) in het LUMC. Klinisch gaat haar interesse in het bijzonder uit naar complicaties van eindstadium levercirrose, inclusief hepatocellulair carcinoom, en levertransplantatie. Zij is voorzitter van de multidisciplinaire werkgroep voor primaire levertumoren in het LUMC Oncologie Centrum en lid van het levertransplantatieteam in het LUMC.

Haar wetenschappelijke onderzoek concentreert zich op (cellulaire) mechanismen van pathofysiologische processen van chronisch leverfalen en translatie naar innovatieve diagnostische en therapeutische strategieën. Zij is actief in diverse landelijke en internationale onderzoeksconsortia, onder meer als bestuurslid van de Dutch Hepatocellular Carcinoma Group en de NVH-werkgroep Portale Hypertensie, en als lid van de stuurgroep in twee Europese Horizon 2020-gefinancierde onderzoeksprojecten. Daarnaast heeft zij belangstelling voor medisch onderwijs en opleiding, wat blijkt uit haar inzet voor onder meer postacademisch onderwijs op landelijk niveau als voorzitter van de Dutch (Flemish) Liver Week (2011–2018), en internationaal als lid van de organisatiecommissie van de United European Gastroenterology (UEG) Summer School (2020–2021). Zij is sinds februari 2019 lid van de UEG National Societies Committee en de UEG Education Committee.

Stap samen met ons in de toekomst van MDL-zorg in Nederland

De samenleving verandert. De zorg ook. Dat raakt patiënten met spijsverteringsziekten. En het heeft impact op zorgprofessionals. Het roept nieuwe onderzoeksvragen op.

De Maag Lever Darm Stichting denkt hier graag samen met jou over na.

Op welke manier kunnen we een **gezonde leefstijl** bevorderen, om zo bij te dragen aan het verlagen van het risico op spijsverteringsziekten?

Hoe kan **vroegdiagnostiek** bijdragen aan het verminderen van de impact van spijsverteringsziekten op het leven van de patiënt?

Welke **samenwerkingen** moeten wij aangaan om de zorg voor patiënten met spijsverteringsziekten te verbeteren?

Hoe kunnen wij gezamenlijke taal vinden om de **spijsvertering** in Nederland op de kaart te zetten?

Denk mee over de nieuwe ambities van de Maag Lever Darm Stichting (MLDS)!

Hoe kunnen we onze tijd en middelen goed inzetten op deze thema's om zo te werken aan een betere zorg en een gezonde spijsvertering voor iedereen?

Wij nodigen u van harte uit om samen met ons van gedachten te wisselen op **donderdag 3 oktober van 14.00 tot 15.00 uur in Zaal 80**.

De input uit deze interactieve sessie zal nadien gedeeld worden o.a. met de besturen van de NVMDL, de NVGE en de NVH.

Bianca Schoonbeek

aanvoerder team Kennis en Innovatie MLDS

Pioniers in levertransplantatie

Het is dit jaar 40 jaar geleden dat in Nederland de eerste orthotopie levertransplantatie verricht werd door een, multidisciplinair team, dat onder leiding stond van Professor Chris Gips, internist-hepatoloog en Dr. Ruud Krom, staf-chirurg, beiden in Groningen. Inmiddels is levertransplantatie voor patiënten met eindstadium chronische leverziekte een therapie met relatief goede overleving. Dat was in de jaren zeventig en tachtig wel anders, toen op dat moment de 1-jaars overleving in internationale klinieken nog < 20% was. Hoe begin je aan een dergelijk risicovol programma? Wat is het geheim /zijn de geheimen van een succesvol programma? En wat kunnen wij daarvan meenemen in onze dagelijkse praktijk? Deze en andere vragen kwamen aan bod tijdens het gesprek met Professor Chris Gips (emeritus hoogleraar UMCG, Groningen) en

Professor Ruud Krom (emeritus hoogleraar Mayo Clinic, Rochester MN, VS) op donderdag 20 juni 2019, tijdens de Dutch Liver Week.

Een stukje geschiedenis

De voorbereiding

In 1977 ontmoetten internist Chris Gips en chirurg Ruud Krom elkaar om te spreken over een eventuele samenwerking. Ruud Krom was reeds als fellow werkzaam geweest bij dr. Thomas Starzl (University of Colorado) om de chirurgische kant van levertransplantatie te leren. Voorafgaand aan zijn fellowship was Ruud Krom opgeleid tot chirurg in het LUMC en assisteerde hij Prof H. Terpstra en toenmalig interne-assistent Solko Schalm in dierexperimenteel onderzoek op het gebied van levertransplantatie en galweganastomosen. Chris Gips was op dat moment werkzaam als internist-hepatoloog in

Groningen met veel chronische patiënten met slechte vooruitzichten. In Groningen werden de niertransplantaties verricht onder leiding van dr. Gauke Kootstra, die ook de leverchirurgie deed voor de afdeling hepatologie. Chirurg Gauke Kootstra was eerder al voor de niertransplantatie bij prof. Starzl geweest, waar hij ook zicht kreeg op het levertransplantatie-programma aldaar. Op dat moment waren de internationale uitkomsten van levertransplantatie slecht (een 1-jaars overleving van 20%). Een bezoek van Chris Gips in het najaar van 1977 aan het programma van prof. Thomas Starzl liet zien dat er ruimte voor verbetering was, wat betreft de indicatiestelling en zorg na transplantatie. Terug in Groningen werd begonnen met de voorbereidingen van een levertransplantatie-programma, met als doel > 50% 5-jaars overleving. Het multidisciplinair opgebouwde team was non-hiërarchisch en welwillend ge-

doogd door het toenmalige bestuur van het Academisch Ziekenhuis Groningen. Omstreeks deze tijd begon ook de samenwerking met de internist prof. Roger Williams, hoofd van de Liver Unit van King's College Hospital in Londen. Hij werkte samen met chirurg Prof. Roy Calne, Addenbrooke's Hospital Cambridge die in Londen de transplantaties deed.

Het begin

Kort daarna, in december 1977, bood zich een eerste gelegenheid aan om een transplantatie te verrichten en Roger Williams bood aan deze in Londen uit te laten voeren, in aanwezigheid van het Groningse team. Maar hoe vervoer te regelen naar Londen vanuit Groningen, als er geen financiële mogelijkheden zijn? Chris Gips legde de noodzaak uit aan de toenmalige minister van Defensie Stemerdink en een militair vliegtuig werd ter beschikking gesteld om patiënt en team te vervoeren. Het team bestond o.a. uit Ruud Krom, Gauke Kootsta, Chris Gips en anaesthesioloog Hans Wesenhagen. Terug in Nederland was de patiënt op de afdeling een bezienswaardigheid voor het verplegend en ondersteunend personeel; het was dus mogelijk om



Foto 1). Prof. Dr. Ruud Krom (links) en Prof. Dr. Chris Gips (rechts) in 1979 samen met de patiënte na haar levertransplantatie en die 40 jaar later nog in goeden doen is.

een lever te transplanteren en daarmee de patiënt klinisch te verbeteren. Voor deze patiënt was dit echter van korte duur doch voor het programma is deze goede klinische periode van groot belang geweest om draagvlak te verkrijgen. Het creëren van een OLT programma moest vanuit de mensen zelf komen, omdat er geen verdere ondersteuning mogelijk was. Beide heren benoemen het belang van mentoren in dit proces, zoals Roger Williams, Roy Calne en natuurlijk prof. Thomas Starzl (Denver, later Pittsburgh). Begin 1979 waren alle voorbereidingen klaar en was de als eerste bedoelde patiënte voor levertransplantatie in Nederland ook door Roger Williams gezien. Nadat in maart 1979 een acute patiënte zonder succes getransplanteerd was - een leerstuk over contra-indicaties - kwam in april de patiënte die in Londen gezien was aan bod. Veertig jaar later is zij in goede doen en met 85 jaar de oudste in de wereld en de derde langstlevende na levertransplantatie.

Het gevolg

In de daaropvolgende jaren (1979-1985) volgden er meer patiënten en bleek de overleving van het eerste cohort niet alleen na vijf maar ook na tien jaar 60%. (NB: Interessant is dat Professor Robert Porte voorafgaand aan het gesprek presenteerde dat deze lange termijn overleving niet wezenlijk verbeterd is in de tijd.) De verworven kennis werd met elkaar gedeeld, onder andere op internationale symposia. In deze beginjaren waren er enkel een paar centra ter wereld die met levertransplantatie bezig waren, en was leren van elkaar van groot belang. Begin jaren 80 werd in Groningen een multicenter congres georganiseerd voor de Europese centra die met levertransplantatie bezig waren. De aanwezige kennis en onderzoeken werd gebundeld en uitgegeven in boekvorm "Progress in Liver Transplantation", edited door Chris H. Gips en Ruud A.F. Krom (1). In 1983 werd Ruud Krom uitgenodigd om de Groningse resultaten te presenteren in de NIH consensus meeting in

Washington. Dergelijke bijeenkomsten droegen verder bij aan samenwerking en het creëren van een groot netwerk.

Geheimen van succes

Op basis van het gesprek met de heren Gips en Krom kunnen de volgende geheimen van hun succes ontrafeld worden:

- *Waarde in de zorg:* De uitgangspositie bij het starten van het programma was om de situatie van de daarvoor in aanmerking komende leverpatiënten te verbeteren. Of zoals door Professor Chris Gips verwoord "Geneeskunde is dat wat het beste is voor de patiënt" Het was ook deze waarde die volgens de heren een belangrijke rol heeft gespeeld bij het krijgen van draagvlak en betrokkenheid van mensen, en heeft bijgedragen aan het doorzettingsvermogen en devotie van het team. De patiënt en zijn zorgteam werd centraal gesteld en uitgebreid geïnformeerd. Zo was bij een groen licht gesprek iedereen welkom (familie, burens, etc.) om met elkaar de verdere gang van zaken te bespreken en vragen te beantwoorden.

- Multidisciplinaire samenwerking:

Het programma was van origine multidisciplinair van opzet, met gedeelde verantwoordelijkheid van zowel chirurgie als interne geneeskunde (m.n. hepatologie), alsmede betrokkenheid van andere disciplines zoals anesthesiologie, intensive care, pathologie, medische microbiologie, immunologie, kindergeneeskunde, infectieziekten, bloedbank, maatschappelijk werk en natuurlijk het verplegend personeel. Beide heren onderstrepen enkele keren tijdens het gesprek het belang van multidisciplinaire teams bij complexe zorg. Het gevoel van betrokkenheid van teamleden als mede het ondersteunend personeel was groot. Het multidisciplinair aspect en samenwerking heeft Ruud Krom vervolgens ook voortgezet in 1985 bij het creëren van wederom een erg succesvol levertransplantatieprogramma, in Mayo Clinic, Rochester MN.

Lees verder op pagina 12.

programma

PROGRAMMA 3 OKTOBER 2019

Donderdag	Brabantzaal	Auditorium	Baroniezaal
08.30 - 09.30	Ontvangst, koffie expositiehal	Ontvangst, koffie expositiehal	Ontvangst, koffie expositiehal
08.30 - 09.30		Career Event NVMDL i.o.: 'Grenzen verleggen'	Ledenvergadering NVH Aanvang 09.00 uur
09.30 - 11.30	Symposium NVGIC 1: Nieuwe ontwikkelingen acute en chronische pancreatitis	Aanvang 10.00 uur Klinisch symposium: "Maag" klachten	NVH symposium: Portale hypertensie
11.30 - 12.00			Ledenvergadering NVGE
12.00 - 13.00	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
13.00 - 15.00	Symposium NVGIC 2: Levermetastasen biologie 14.30 uur ALV NVGIC 14.45 uur ALV werkgroep leverchirurgie	Symposium: Chirurg en MDL-arts rondom de IBD-patiënt	Abstractsessie Nederlandse Vereni- ging voor Hepatologie 1, gevolgd door battle: strijd tussen de 3 beste klinische papers om de jaarlijkse NVH-prijs
15.00 - 15.30	Theepauze expositiehal	Theepauze expositiehal	Theepauze expositiehal
15.30 - 17.00	Symposium NVGIC 3: Recente ontwikkelingen in de Upper GI chirurgie	Symposium Platform Innovatie: Van Value-Based MDL naar de Robot, Artificial Intelligence en Virtual Health Assistants	Symposium: Klinische voeding op de MDL- kaart!
17.00 - 17.40	President Select - abstractsessie, gevolgd door best ingezonden endoscopie video		
17.40 - 17.45	Uitreiking Gastrostartsubsidies		
17.45 - 18.15	State of the art lecture Ajith Siriwardena: "Practical management of the patient with liver metastases from colorectal cancer"		
18.15 - 19.30	Borrel expositiehal		
19.30 - 22.00	Diner in Beneluxhal		
22.00 - 00.00	Koffie en afsluitend drankje Meerij- en Limburg foyer		

PROGRAMMA 4 OKTOBER 2019

Donderdag	Brabantzaal	Auditorium	Baroniezaal
08.30 - 09.30	Ontvangst, koffie expositiehal	Ontvangst, koffie expositiehal	Ontvangst, koffie expositiehal
09.30 - 11.00	V&VN ochtendprogramma 1 MDL algemeen	Videosessie Sectie Gastrointestinale Endoscopie	Aanvang 10.00 uur Symposium: The healing pathway Sectie Experimentele Gastro- enterologie
11.00 - 11.30	Koffiepauze expositiehal	Koffiepauze expositiehal	Koffiepauze expositiehal
11.30 - 13.00	V&VN ochtendprogramma 2 Endoscopie	Abstractsessie Sectie Gastro- intestinale Endoscopie	V&VN ochtendprogramma 3 MDL chirurgie / oncologie
13.00 - 14.00	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal	Lunch expositiehal
14.00 - 15.30 (evt. 16.00)	V&VN middagprogramma 1 Endoscopie	Symposium: En nu publiceren... punten van belang	V&VN middagprogramma 2 verpleegkundig endoscopisten

- Goed voorbereid ten werk:

Ruud Krom benadrukt tijdens het gesprek dat het belangrijk is om "eerst na te denken, en dan te doen". Chris Gips vertelt dat Ruud alvorens te opereren de situaties uitstekende op papier, om derhalve te kunnen anticiperen op eventuele peroperatieve situaties. Daarnaast had Chris Gips nauwkeurige protocollen geschreven alvorens werd gestart met levertransplantatie, inclusief het toen nog nieuwe concept van SDD (selectieve darm-decontaminatie). Of zoals omschreven door Professor Bart van Hoek; "Alles was gepland als een militaire operatie en iedere infuuslijn stond op een tekening in het protocol". (2)

- Continue leren en verbeteren:

Tijdens het gesprek kwam verder naar voren dat het belangrijk was voor het succes van het programma om te werken in een veilige setting, met open communicatie, op gelijkwaardige basis. Hierdoor was er een mogelijkheid om met elkaar alle zaken te bespreken en te verbeteren waar nodig. Als voorbeeld werd aangehaald door Professor Chris Gips de vrijdagmiddag-besprekingen, waar het hele team, inclusief studenten bijeen kwam, om patiënten te evalueren en onderzoeksresultaten te bespreken. Hierbij kwam het belang van werken in een multidisciplinair team ook nog eens naar voren.

- Onderzoek als onderdeel van werken:

Vanaf de start van het programma werden klinische parameters geprotocolleerd bijgehouden zoals laborato-

rium en histologische (leverbiopsie) variabelen bij patiënten. Zo werd ook bijgehouden hoe de kwaliteit en psychosociale aspecten van de patiënten na levertransplantatie was, om hiermee ook de waarde in de zorg voor de patiënt te evalueren. De heren vertellen dat het doen van onderzoek belangrijk was om pathofysiologische inzichten te krijgen in (ziekte)processen als mede klinische punten voor de patiënten te verbeteren. Vanuit de zaal werd dit verder bevestigd door Professor Bart van Hoek, die als toenmalig co-assistent de gang van zaken had meegemaakt.

- Het belang van mentoren en netwerk:

De (internationale) mentoren hebben bijgedragen bij de kennis en het vertrouwen om het programma te starten. Daarnaast was het laagdrempelig mogelijk om met elkaar kennis te delen en van elkaar te leren. Niet alleen is voor hen beide levenslange samenwerking en vriendschappen ontstaan, ook zijn vele medisch studenten (n=180) voor wetenschappelijk onderzoek naar het buitenland gegaan via Gips International School of Hepatology and Tropical Medicine. Het opgebouwde netwerk van collega's en kennissen was belangrijk voor het verkrijgen van (internationale) mentoren voor de vele studenten.

Pioniers van Health Care delivery

Opvallend is dat bovenstaande punten tevens zijn opgenomen in het visiedocument "Medisch Specialist 2025" van de Federatie Medisch Specialisten (3). Hierin wordt uitgewerkt hoe de medisch specialist van de toekomst



Foto 2). Prof. Dr. Ruud Krom (links) en Prof. Dr. Chris Gips (rechts), tijdens de Dutch Liver Week, 20 juni 2019.

eruit zal zien, waarin waarden worden benadrukt zoals het belang van multidisciplinair werken, team-gebaseerd, met waarde in de zorg, de patiënt centraal en het belang van netwerken en evalueren. Kortom aspecten die Chris Gips en Ruud Krom van nature bij hun levertransplantatieprogramma hadden gecreëerd, wat heeft geleid tot een zeer succesvol programma.

"Derhalve waren de heren wat ons betreft niet alleen pioniers in levertransplantatie, maar ook in health care / health care delivery."

Wij zijn de heren Chris Gips en Ruud Krom zeer erkentelijk voor het delen van hun opgedane kennis via dit bijzondere gesprek en willen hen hiervoor zeer hartelijk danken!

Maureen M.J. Guichelaar, MDL-arts, Medisch Spectrum Twente, Enschede

Referenties

- 1) Gips C.H, Krom R.A.F. , eds: Progress in Liver Transplantation" 1985; 1-282. ISBN 0 89838 726 4
- 2) Van Hoek B. De beginjaren van levertransplantatie in Nederland en elders. Lever 2012;2:10-12
- 3) Visiedocument Medisch Specialist 2025, uitgave van de Federatie Medisch Specialisten, 2017. 1-40.



Foto 3). Gesprek met Professor Chris Gips en Professor Ruud Krom tijdens de Dutch Liver Week, 20 juni 2019.

Terugblik Dutch Liver Week 2019

Van 19 tot en met 21 juni vond de 2019 editie van de Dutch Liver Week (DLW) plaats in hotel "Double Tree by Hilton" in Amsterdam. De DLW werd voorafgegaan door de jaarlijkse echocursus. Beide cursussen waren een groot succes. Opvallend is dat naast de aios MDL er ook een groeiend aantal MDL-artsen de cursus komt volgen. Wij willen deze ontwikkeling graag blijven stimuleren.

Onder de bezielende leiding van Rob de Knecht en professor Michael Gebel kregen 28 cursisten onderwijs in de abdominale echografie. Na te hebben geoefend op gezonde vrijwilligers in de ochtend konden de cursisten na de lunch dit jaar voor het eerst ook oefenen op computermodellen met pathologie. De cursus werd opnieuw zeer hooggewaarderd. Mocht uw interesse gewekt zijn voor 2020, wees er dan snel bij. Er waren ook dit jaar meer inschrijvingen dan dat er aan cursisten geplaatst kon worden. De DLW is in verandering, waarbij gefaseerd het klassieke onderwijs vervangen zal worden voor meer praktische

onderwijsvormen. In dat kader werd dit jaar de woensdagmiddag ingedeeld in 3 hoofdonderwerpen, waarbij met behulp van *team-based learning* op een interactieve manier de laatste inzichten werden bijgebracht van cholestatische leverziekten, auto-immuun hepatitis en NAFLD/NASH. Ieder onderwerp werd afgesloten met een state-of-the-art lecture. De sessie werd zeer positief ontvangen en wij gebruiken de gekregen feedback om deze vorm van nascholing verder uit te werken in de DLW van 2020.

Op donderdag werd de dag afgesloten door prof. dr. Chris Gips en prof. dr. Ruud Krom: Founding fathers van de levertransplantatie in Nederland. Het is dit jaar namelijk 40 jaar geleden dat in Nederland de eerste orthotopie levertransplantatie verricht werd. Wij als bestuur vonden dat hier aandacht aan besteed moest worden. Onder leiding van Maureen Guichelaar ging de zaal in gesprek met de beide emeritae over de eerste levertransplantaties en de lessen die daarvan geleerd zijn. Een uitgebreid verslag van deze sessie vindt u vanaf bladzijde 8.

Inmiddels zijn wij alweer druk bezig met de organisatie van de DLW 2020, die zal plaatsvinden van 23 tot en met 26 juni 2020. Zoals gebruikelijk is de echocursus daags voor de DLW. De exacte locatie en het programma volgen eind van dit jaar dus houdt de berichtgeving in de gaten. Wij hopen weer een enthousiaste groep aios MDL en MDL-artsen in 2020 te mogen begroeten!

Bart Takkenberg, voorzitter DLW



Organisatiecommissie 2019:
Van links naar rechts, Maureen Guichelaar,
Bart Takkenberg en Jeffrey Schouten.

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!

Pluripotent stem cell-derived bile canaliculi-forming hepatocytes to study genetic liver diseases involving hepatocyte polarity

Journal of Hepatology, Volume 71, Issue 2, August 2019, Pages 344-356

Arend W. Overeem, Karin Klappe, Silvia Parisi, Petra Klöters-Planchy, Lavinija Matakovic, Marines du Teil Espina, Christian A. Drouin, Karl Heinz Weiss, Sven C. D. van IJzendoorn

In dit onderzoek karakteriseren we voor het eerst de vorming van bile canaliculi door hepatocyten gemaakt uit stamcellen. We gebruikten dit nieuwe model om de ziekte van Wilson te bestuderen. Levende cellen werden uit urine van patiënten (met een ATP7B deficiëntie) verzameld, omgevormd tot stamcellen, en daarna tot hepatocyten. Transport van de veel

Lees verder op pagina 14.

voorkomende ATP7B mutant H1069Q naar de bile canaliculi blijkt verstoord te zijn. Het blijft steken in het Golgi complex, en niet in het ER zoals tot nu toe gedacht werd. Verder is de beschreven methodologie waardevol voor de studie van andere leverziekten waarbij aanwezigheid van bile canaliculi onmisbaar is.

Acute hepatitis B notification rates in Flanders, Belgium, 2009 to 2017.

Euro Surveill. 2019 Jul 24. PMID: 31362809

Özgür Koc, Pierre Van Damme, Dana Busschots, Rob Bielen, Anmarie Forier, Frederik Nevens, Geert Robaey

This study assessed the impact of prevention and control strategies on acute hepatitis B notification rates in Flanders (Belgium) from 2009 to 2017. Acute hepatitis B notification rates per 100,000 population decreased from 1.6 in 2009 to 0.7 in 2017. The main route of transmission was sexual activity and the pattern of transmission routes over time showed an increasing proportion of sexual transmission in men who have sex with men (MSM) after 2014. In conclusion, prevention and control strategies were effective in reducing the acute hepatitis B notification rate. However, stronger prevention measures are needed in adult risk groups, particularly MSM.

Circulating levels of PD-L1 and Galectin-9 are associated with patient survival in surgically treated Hepatocellular Carcinoma independent of their intra-tumoral expression levels

Scientific Reports (2019) 9:10677

Kostandinos Sideras, Robert A. de Man, Susan M. Harrington, Wojciech G. Polak, Guoying Zhou, Hannah M. Schutz, Alexander Pedroza-Gonzalez, Katharina Biermann, Shanta Mancham, Bettina E. Hansen, R. Bart Takkenberg, Anneke J. van Vuuren, Qiuwei Pan, Jan N. M. IJzermans, Stefan Sleijfer, Dave Sprengers, Haidong Dong, Jaap Kwekkeboom, Marco J. Bruno Afdelingen Maag Darm Leverziekten, Heelkunde, Pathologie, Medische Oncologie, Erasmus MC, Rotterdam; Department of Immunology, Mayo Clinic College of Medicine, MN, USA; Afdeling Maag Darm Leverziekten, AMC, Amsterdam.

Expressie van co-inhibitoire moleculen, zoals PD-L1 en Galectine-9, op tumorcellen heeft prognostische waarde in Hepatocellulair Carcinoom (HCC). In deze studie onderzochten we in een cohort van 81 HCC-patiënten die tumor resectie ondergingen, of circulerend PD-L1 en Galectine-9 prognostische waarde hebben. Hoge pre-operatieve PD-L1 en Galectine-9 serum concentraties waren beide geassocieerd met langere overleving. Een onverwachte bevinding was dat er geen correlatie was tussen pre-operatieve PD-L1 en Galectin-9 serum concentraties en de hoogte van hun expressie op tumorcellen. PD-L1 en Galectine-9 serum concentraties waren onafhankelijk van hun expressie op tumorcellen voorspellend voor overleving. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47235-z>

The Yield and Safety of Screening Colonoscopy in Patients Evaluated for Liver Transplantation.

Hepatology. 2019 Jun;69(6):2598-2607

Rosalie C. Oey, Laurelle van Tilburg, Nicole S. Erler, Herold J. Metselaar, Manon C.W. Spaander, Henk R. van Buuren, Rob A. de Man

Hoewel colonoscopie vaak wordt verricht tijdens levertransplantatie screening, zijn de ratio van opbrengsten en risico's in deze subpopulatie onbekend. Van 2004 tot 2017 ontvingen 808 levertransplantatie kandidaten een colonoscopie. Colorectale carcinomen (CRC) werden gediagnosticeerd in 2 patiënten (0.2%), en advanced adenomen in 44 patiënten (5.4%). Na colonoscopie was er een significant verhoogd risico op nierfunctiestoornissen en gastro-intestinale bloedingen. Concluderend, CRC screening in kandidaat levertransplantatie patiënten is geassocieerd met een relatief lage prevalentie van CRC en een verhoogd risico op complicaties. Het standaard uitvoeren van een scopie is derhalve discutabel en alternatieve screening moet worden overwogen.

Blocking sodium-taurocholate cotransporting polypeptide stimulates biliary cholesterol and phospholipid secretion.

Hepatology. 2019 in press. doi: 10.1002/hep.30792.

Reinout Roscam Abbing, Davor Slijepcevic, Joanne Donkers, Rick Havinga, Suzanne Duijst, Coen Paulusma, Johan Kuiper, Folkert Kuipers, Bert Groen, Ronald Oude Elferink, Stan van de Graaf.

Excretie van galzout door hepatocyten is essentieel voor galformatie en stimuleert de excretie van zowel fosfolipiden en cholesterol in gal. Het leeuwendeel van de galzouten in gal is afkomstig uit recycling van galzouten geabsorbeerd door de darm en via de galzouttransporter NTCP opgenomen in de lever. In dit verhaal testten we het effect van Myrcludex B, een klinisch gebruikte NTCP remmer op de galsamenstelling. Tot onze verbazing ging de excretie van fosfolipiden en cholesterol in gal OMHOOG bij NTCP-remming. Na uitsluiting van meerdere mogelijke mechanismen presenteren we in dit verhaal een mogelijke verklaring voor dit intrigerende verschijnsel

Low circulating concentrations of citrulline and FGF19 predict chronic cholestasis and poor survival in adult patients with chronic intestinal failure: development of a Model for End-Stage Intestinal Failure (MESIF risk score).

Am J Clin Nutr. 2019 Jun 1;109(6):1620-1629. doi: 10.1093/ajcn/nqz036.

Koelfat KVK, Huijbers A, Schaap FG, van Kuijk SMJ, Lenicek M, Soeters MR, Wanten GJA, Olde Damink SWM.

Between 24-65% of patients with chronic intestinal failure (CIF) develop liver injury, collectively known as intestinal failure-associated liver disease (IFALD). Ultimately, IFALD may progress to liver failure, which is accompanied by higher rates of referral for intestinal or multivisceral transplantation and home parenteral nutrition-related mortality. We developed a

scoring instrument to predict the risk of development of cholestatic liver injury and mortality in adult CIF patients. Risk factors identified in multivariable analysis of survival were low FGF19 (HR: 3.4), low citrulline (HR: 3.3), and number of intravenous infusions per week (HR: 1.4). These 3 predictors were incorporated in a risk model of survival termed Model for End-Stage Intestinal Failure (MESIF). The 5-year survival rates for patients with MESIF scores of 0 to <20 (n = 47), 20–40 (n = 75), and >40 (n = 13) were 80%, 58%, and 14%, respectively. The MESIF score may help to identify patients for closer clinical monitoring or earlier referral to intestinal transplantation centers.

Gallbladder Dyskinesia Is Associated With an Impaired Postprandial Fibroblast Growth Factor 19 Response in Critically Ill Patients.

Hepatology. 2019 Jul;70(1):308-318. doi: 10.1002/hep.30629. Koelfat KVK, Plummer MP, Schaap FG, Lenicek M, Jansen PLM, Deane AM, Olde Damink SWM.

Critical illness is associated with disturbances in production and secretion of gastrointestinal (GI) hormones, and results in functional and metabolic anomalies. Gallbladder dysmotility may be a contributing factor through reduced entry of bile into the small intestine and impaired production of bile salt-regulated GI hormones like FGF19. Here, we studied the FGF19 response to intraduodenal lipid infusion in healthy controls (n=12) and patients admitted to the intensive care unit (ICU, n=24). In comparison with controls, the nutrient-stimulated FGF19 response was blunted in ICU patients, and even completely abrogated in patients receiving nor-adrenaline for hemodynamic support. Mechanistically this was linked to gallbladder dysmotility in critical illness. The blunted FGF19 response may contribute to disturbed liver metabolism in these patients and has potential as a nutritional biomarker.

NTCP deficiency in mice protects against obesity and hepatosteatosis

JCI Insight. 2019 in press; PMID: 31237863.

Joanne M. Donkers, Sander Kooijman, Davor Slijepcevic, Roni F Kunst, Reinout L.P. Roscam Abbing, Lizette Haazen, Dirk R. de Waart, Johannes H.M. Levels, Kristina Schoonjans, Patrick C.N. Rensen, Ronald P.J. Oude Elferink and Stan F.J. van de Graaf

Galzouten, van oudsher bekend om hun emulgerende rol bij de vetabsorptie in de darm, hebben ook een belangrijke functie in de regulatie van de glucose-, vet-, en energiehuishouding. Het eiwit NTCP speelt een grote rol in het galzouttransport in de lever en het remmen of ontbreken van dit eiwit zorgt voor (tijdelijk) verhoogde concentraties galzouten in het bloed. In dit artikel hebben wij onderzocht hoe muizen zonder NTCP, en dus met tijdelijk verhoogde galzoutconcentraties in het bloed, reageren op een hoog vet dieet. Muizen zonder NTCP hadden een lager lichaamsgewicht en een

minder vette lever dan de controlegroep. Verminderde vetopname in de darm en een hoger energieverbruik in het bruine vetweefsel speelden hierbij een grote rol. Zodoende is NTCP een aantrekkelijk target bij de behandeling van bijvoorbeeld obesitas en non-alcoholische vette lever.

Lanreotide Reduces Liver Growth In Patients With Autosomal Dominant Polycystic Liver and Kidney Disease

Published: Gastroenterology Vol. 157, No 2, August 2019

Rene M. M. van Aerts, Wietske Kievit, Hedwig M. A. D'Agnolo, Charles J. Blijdorp, Niek F. Casteleijn, Shosha E. I. Dekker, Johan W. de Fijter, Maatje van Gastel, Tom J. Gevers, Liyann e F. M. van de Laarschot, Marten A. Lantinga, Monique Losekoot, Esther Meijer, A. Lianne Messchendorp, Myrte K. Neijenhuis, Michelle J. Pena, Dorien J. M. Peters, Mahdi Salih, Darius Soonawala, Edwin M. Spithoven, Folkert W. Visser, Jack F. Wetzels, Robert Zietse, Ron T. Gansevoort, and Joost P. H. Drenth, for the DIPA-1 Investigators

Polycystic liver disease (PLD) is the most common extra renal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). The long-term volume-reducing effect of somatostatin analogues in patients with PLD is unclear. In this sub-analysis of an open-label, randomized trial of patients with PLD due to ADPKD, lanreotide for 120 weeks reduced the growth of liver and combined liver and kidney volume. This effect was still present 4 months after the last injection of lanreotide. In ADPKD patients with symptomatic PLD, long-term treatment with lanreotide should be considered to halt the growth of polycystic liver and kidney.

Inhibiting Extracellular Cathepsin D Reduces Hepatic Steatosis in Sprague-Dawley Rats

Biomolecules 2019, 9(5), 171; <https://doi.org/10.3390/biom9050171>

Princy Khurana, Tulasi Yadati, Sandeep Goyal, Atul Dolas, Tom Houben, Yvonne Oligschlaeger, Anil K. Agarwal, Aditya Kulkarni and Ronit Shiri-Sverdlow

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) comprises the most prevalent spectrum of liver disorders worldwide. Patients with NAFLD are prone to comorbidities like cardiovascular diseases, insulin resistance and diabetes. Currently, due to the complex and multifactorial pathogenesis of NAFLD, there are no biomarkers for its diagnosis nor safe therapeutic options leading to the increasing prevalence of this disease. We have previously found that lysosomal lipid accumulation is the driving factor for progression into non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Our group further highlighted the role of the lysosomal protease cathepsin D (CTSD) as plasma marker for different stages of NAFLD in both adults and children. Strikingly, we also demonstrated that inhibition of CTSD by Pepstatin A led to dramatic improvement in lipid metabolism and inflammation. As pepstatin A also inhibits

Lees verder op pagina 16.

the cellular CTSD fraction, which is toxic to the cells, in the current in vivo study, we aimed to determine whether the same beneficial effects could be achieved by specifically targeting extracellular CTSD using a potent and highly-specific small molecule inhibitor. Rats were fed either chow or a high-fat diet and were subsequently treated with the inhibitor. Rats that received the extracellular CTSD inhibitor showed reduced steatosis and inflammation compared to control-treated rats. In addition, plasma levels of insulin and hepatic transaminases were significantly reduced upon extracellular CTSD inhibition. In line, upon treatment with the inhibitor, bone-marrow derived macrophages and hepatocytes that received CTSD-rich medium from macrophages, showed improved levels of inflammation and cholesterol metabolism at protein and gene expression levels. Our collective findings demonstrate for the first time the specific role of extracellular CTSD in the NAFLD progression and its potential as a novel therapeutic target for intervention. Further research should investigate the molecular targets that are regulated by extracellular CTSD.

.....

Reduction of immunosuppressive tumor microenvironment in cholangiocarcinoma by ex vivo targeting immune checkpoint molecules

J Hepatol. 2019 Jun 10. pii: S0168-8278(19)30340-X. doi: 10.1016/j.jhep.2019.05.026. [Epub ahead of print]

Guoying Zhou¹, Dave Sprengers¹, Shanta Mancham¹, Remco Erkens¹, Patrick P. C. Boor¹, Adriaan A. van Beek¹, Michail Doukas², Lianne Noordam¹, Lucia Campos Carrascosa¹, Valeska de Ruiter¹, Roelof W. F. van Leeuwen³, Wojciech G. Polak⁴, Jeroen de Jonge⁴, Bas Groot Koerkamp⁴, Belle van Rosmalen⁵, Thomas M. van Gulik⁵, Joanne Verheij⁶, Jan N. M. IJzermans⁴, Marco J. Bruno¹, Jaap Kwekkeboom¹

Departments of 1Gastroenterology and Hepatology, 2Pathology, 3Hospital Pharmacy and Medical Oncology, and 4Surgery, Erasmus MC-University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands.

Departments of 5Surgery and 6Pathology, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands.

The defense functions of immune cells are suppressed in cholangiocarcinoma tumors. Decreased numbers of cytotoxic immune cells and increased numbers of suppressor T cells with over-expression of co-inhibitory receptors suggest that the tumor microenvironment in cholangiocarcinoma is immunosuppressive. Stimulating or blocking "immune checkpoint" molecules GITR, PD1 or CTLA4 expressed on tumor-infiltrating T cells can enhance the defense functions of these cells. Therefore, these molecules may be promising targets for therapeutic stimulation of immune cells to eradicate the tumors and prevent cancer recurrence in patients with cholangiocarcinoma.

GITR ligation enhances functionality of tumor-infiltrating T cells in hepatocellular carcinoma

Int J Cancer. 2019 Aug 15;145(4):1111-1124. doi: 10.1002/ijc.32181. Epub 2019 Feb 27.

Adriaan A. van Beek^{*1}, Guoying Zhou^{*1}, Michail Doukas², Patrick P.C. Boor¹, Lianne Noordam¹, Shanta Mancham¹, Lucia Campos Carrascosa¹, Marieke van der Heide-Mulder¹, Wojciech G. Polak³, Jan N.M. IJzermans³, Qiuwei Pan¹, Carlo Heirman⁴, Ashley Mahne⁵, Samantha L. Bucktrout⁵, Marco J. Bruno¹, Dave Sprengers^{#1}, Jaap Kwekkeboom^{#1}.

Departments of 1Gastroenterology and Hepatology, 2Pathology, and 3Surgery, Erasmus MC-University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands; 4Laboratory of Molecular and Cellular Therapy, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium. 5Cancer Immunology Discovery Unit, Pfizer Inc., South San Francisco, USA. *Shared first authorship #Shared last authorship. We investigated whether agonistic targeting of co-stimulatory receptor GITR could reinvigorate responses of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) isolated from resected tumors of patients with hepatocellular carcinoma. We also compared GITR expression between TIL and lymphocytes isolated from paired blood and tumor-free liver tissues.

We found that recombinant GITR-ligand and a humanized agonistic anti-GITR antibody enhanced ex vivo proliferative responses of CD4⁺ and CD8⁺ TIL to tumor antigens and reinforced IFN- γ secretion and granzyme B production. Combining GITR ligation with anti-PD1 antibody nivolumab further enhanced tumor antigen-specific responses of TIL in some, but not all, patients with hepatocellular carcinoma.

.....

Rubriek subsidies

Toegekende subsidie ZonMw Goed Gebruik Geneesmiddelen - Rediscovery Van schimmel tot virus, een onderzoek naar het gebruik van terbinafine tegen chronische hepatitis B (HepB Ter trial).

Projectleider: S.B. Willemse. Projectgroep: U.H.W. Beuers, N.A. Kootstra, R. Erken, H.L. Zaaijer, M.G.W. Dijkgraaf, H.W. Reesink, N.S. Mostafavi, A. van Vliet. Amsterdam UMC, locatie AMC.

Binnen het ZonMw programma Goed Gebruik Geneesmiddelen - Rediscovery, heeft Dr. Sophie Willemse een subsidie toegekend gekregen voor het exploreren van de antivirale werking en veiligheid van terbinafine bij chronische hepatitis B. Terbinafine is geregistreerd voor de behandeling van onychomycosis. Recent onderzoek heeft aangetoond dat terbinafine in vitro de replicatie van het hepatitis B virus remt. Er zal een fase 2a studie worden opgezet met de doelstelling om uit te zoeken of dit effect ook in vivo aantoonbaar is. Patiënten met een chronische hepatitis B virus infectie zullen in deze studie gedurende 2 maanden behandeld worden met een olopende dosering van terbinafine, zowel in monotherapie als in combinatie met tenofovir.

Verlag buitenlandse stage - Elise J. Smolders

Visiting Scientist Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Anschutz Medical Campus, University of Colorado, Denver, Colorado, The United States. Gedurende mijn opleiding tot ziekenhuisapotheker ben ik vier maanden werkzaam geweest bij de onderzoeksgroep van dr. Kiser en dr. Anderson aan de Skaggs School of Pharmacy aan de Universiteit van Colorado. Met als doel meer kennis op te doen in de analytische methoden die worden gebruikt in de ziekenhuisapotheek, heb ik in het laboratorium gewerkt aan een essay die wordt ingezet voor de bepaling van intracellulaire plasmaconcentraties van tenofovir-difosfaat (hiv en HBV) en van GS-331007-trifosfaat (metaboliët sofosbuvir, HCV).

Omdat ik voor mijzelf als doelstelling had om meer kennis op te doen van de analytische methodes die gebruikt worden in de ziekenhuisapotheek en daarom heb ik op het laboratorium gewerkt aan een assay die wordt ingezet voor de bepaling van intracellulaire plasmaconcentraties tenofovir-difosfaat (hiv en HBV) en GS-331007-trifosfaat (metaboliët sofosbuvir, HCV). De tenofovir methode is gevalideerd voor het bepalen van de therapietrouw van de tenofovir. Eenzelfde therapietrouw studie wordt nu gedaan in drugsverslaafde patiënten behandeld met sofosbuvir/ledipasvir. Naast werkzaamheden op het laboratorium heb ik ook de studiebezoeken van deze patiënten begeleid. Dit was erg indrukwekkend, aangezien deze patiënten, vaak dak en thuisloos zijn en geen hulp vanuit de overheid ontvangen.

Een tweede doel van dit werkbezoek was om de verschillen te ervaren tussen de werkzaamheden van ziekenhuisapothekers in Amerika en Nederland. Een eerste verschil is dat op de hepatologie polikliniek van het academische ziekenhuis (UC Health) er dagelijks een transplantatie en virale hepatitis apo-

theker werkzaam zijn. Deze apothekers hebben laagdrempelig overleg met de verschillende behandelaren en zijn dan ook een geïntegreerd onderdeel van het behandelteam.

De hepatitis apotheker zorgt ervoor dat bij elke patiënt het juiste geneesmiddel wordt voorgeschreven. In het geval van HCV wordt onder andere het genotype, cirrose, laboratoriumwaarde en geneesmiddelinteracties met thuismedicatie gecontroleerd, maar ook of de patiënt verslaafd is aan alcohol of drugs. Alle patiënten krijgen een voorlichtingsgesprek met de apotheker waarbij de behandeling wordt doorgenomen (bijwerkingen, inname tijden met of zonder eten, therapietrouw). Eén van de meest tijdrovende taken is de goedkeuring van de behandeling door de verzekering. Alle verzekeringen hebben verschillende uiteenlopende eisen die worden gesteld aan de aanvraag. Als de aanvraag niet klopt, wordt het geneesmiddel niet vergoed. De verzekeraars zijn heel machtig, waardoor niet iedereen toegang heeft tot (optimale) zorg. Daar komt bij: geen verzekering is geen behandeling.

De transplantatie kliniek in UC Health is historisch interessant omdat hier de eerste levertransplantatie ooit is uitgevoerd. Er worden jaarlijks zo'n 80 transplantaties per jaar gedaan, maar dit aantal is stijgende doordat er een toename is van transplantaties van levende orgaandonoren en HCV+ organen. De



Elise Smolders samen met dr Jennifer Kiser op het farmacologie laboratorium.

transplantatie apotheker is verantwoordelijk voor optimale farmaceutische zorg pre en post-transplantatie. Hier horen onder andere (poli)klinische voorlichtingsgesprekken bij over de behandeling met immunosuppressiva maar het aanpassen van doseringen van thuismedicatie. Dagelijks worden van alle (poli)klinische patiënten de immunosuppressiva doseringen gecontroleerd en geeft de apotheker dosisadviezen gebaseerd op labwaarden en spiegels. Dit is een ander groot verschil, de apothekers werken als een schakel tussen de arts en de verpleegkundige. De apothekers hebben veel taken (voorlichting, voorschrijven herhaalmedicatie etc) die in Nederland door verpleegkundig specialisten worden uitgevoerd.

De apothekers hebben dus duidelijke rol, zien veel patiënten en zijn vast onderdeel van het team (vaak ook betaald door de afdeling). Dit kan omdat dit gespecialiseerde apothekers zijn met specifieke kennis op een bepaald gebied. Dit betekent ook dat er véél meer apothekers werkzaam zijn in een ziekenhuis, met allemaal verschillende opleidingen en niveaus maar er werken bijvoorbeeld geen apothekersassistenten.

Al met al was het zowel qua onderzoekservaring als klinische blootstelling een zeer leerzame en inspirerende tijd en kan ik deze ervaring meenemen naar de Nederlandse praktijk!

Ik wil graag de volgende instellingen bedanken voor het mede mogelijk maken voor dit werkbezoek: Nederlandse vereniging van Hepatologie, Dr. Catharine van Tussenbroek Fonds, en Isala ziekenhuis in Zwolle en de Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.

Ziekenhuisapotheker in opleiding in het Isala Ziekenhuis, Zwolle en Radboudumc, Nijmegen.
e.j.smolders@isala.nl

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT D. SLIJEPEVIC

'Hepatic bile salt uptake: the role of NTCP revisited'



Promotiedatum:

10 mei 2019

Universiteit te Amsterdam

Promotor:

Prof. dr. U.H.W. Beuers

Prof. dr. R. Oude Elferink

Copromotor:

Dr. K.F.J. van de Graaf

NTCP is een cruciale transporter van geconjugeerde galzouten binnen de enterohepatische kringloop van galzouten. Wij hebben diens functioneren onderzocht in een NTCP-knockout muis en met een specifieke farmacologische NTCP-remmer myrcludex B. In muizen is gebleken dat NTCP en OATPs gezamenlijk bijdragen aan de klaring van geconjugeerde galzouten. Er vindt geen directe leverschade plaats zodra geconjugeerde galzouten stijgen in het bloed (soms tot millimolaire concentraties), maar wel signalering via de farnesoid X receptor en fibroblast growth factor 15.

We hebben aangetoond dat het extra remmen van NTCP gunstige effecten heeft op de lever/galwegen bij bepaalde vormen van cholestase. Daarnaast is er een opvallend effect op de lipiden-sa-

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.

menstelling in gal na NTCP-remming, waarbij fosfolipiden en cholesterol excretie wordt gestimuleerd.

Het onderzoek naar NTCP wordt extra interessant sinds de ontwikkeling van specifieke remmers (bijv. myrcludex B), die binding van het hepatitis B/D virus aan NTCP verhinderen (2012) en sinds de ontdekking van NTCP-deficiëntie bij mensen (2014). Farmacologische NTCP-remming kan in de toekomst overwogen worden als therapie bij cholestatische en/of metabole stoornissen.

Verkorte SPC XIFAXAN® 550 mg Filmomhulde Tabletten

Naam van het geneesmiddel Xifaxan 550 mg filmomhulde tabletten. **Naam en adres van de vergunninghouder:** Norgine BV, Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg rifaximine. **Farmacotherapeutische groep** Intestinale, anti-infectiemiddelen-antibiotica. **Farmacologische vorm** Filmomhulde tablet. **Indicaties** vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten \geq 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 gemeeld 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 gemeeld bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met warfarine ontvingen en rifaximine voorgeschreven kregen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de INR zorgvuldig te worden gecontroleerd in geval van initiatie of stopzetting van de behandeling met rifaximine. Doseringaanpassingen van orale anticoagulantia kunnen nodig zijn om het gewenste niveau van antistolling te handhaven. **Bijwerkingen** **Infecties en parasitaire aandoeningen:** Soms: Clostridia-infectie, urineweginfectie, candidiasis. **Zelden:** Pneumonie, cellulitis, bovenste luchtweginfecties, rhinitis. **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** Soms: Anemie. **Niet bekend:** Trombocytopenie, immuunsysteemaandoeningen. **Niet bekend:** Anafylactische reacties, angio-oedeem, overgevoeligheid. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Soms: Anorexie, hyperkaliëmie. **Zelden:** Dehydratie. **Psychische stoornissen:** Vaak: Depressie. Soms: Verwarde toestand, angst, hypersomnie, insomnie. **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn. Soms: Evenwichtstoornissen, amnesie, convulsies, aandachtsstoornissen, hypo-esthesie, geheugen vermindering. **Bloedvataandoeningen:** Soms: Opliegers. **Zelden:** Hypertensie, hypotensie. **Niet bekend:** Presyncope, syncope. **Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** Vaak: Dyspneu. Soms: Pleurale effusie. **Zelden:** Chronische obstructieve longziekte. **Maagdarmsstelsel-aandoeningen:** Vaak: Bovenbuikpijn, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. Soms: Abdominale pijn, oesofaguspataderen-bloeding, droge mond, maaggemak. **Zelden:** Constipatie. **Lever- en galandaandoeningen:** **Niet bekend:** Abnormale leverfunctietests. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag, pruritus. **Niet bekend:** Dermatitis, eczeem. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** Vaak: Spierspasmen, artralgie. Soms: Myalgie. **Zelden:** Ruggijn. **Nier- en urinewegaandoeningen:** Soms: Dysurie, pollakisurie. **Zelden:** Proteïnurie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen:** Vaak: Oedeem perifer. Soms: Oedeem, pyrexie. **Zelden:** Asthenie. **Onderzoeken:** **Niet bekend:** Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). **Letseis, intoxicaties en verichtingscomplicaties:** Soms: Val. **Zelden:** Kneuzing, proceduredreig. **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 EPLCLUSA ▼

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **SAFENSTELLING:** 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 Eplclusa moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met HCV-infectie. De aanbevolen dosering van Eplclusa 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:** Eplclusa 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 Eplclusa gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn. Bij patiënten die ook beta-blokkers gebruiken of degenen met onderliggende cardiale comorbiditeiten en/of geleverde 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 Eplclusa. **Zie voor meer informatie de SmPC. Patiënten bij wie een eerdere behandeling met een NSA-bevattend regime heeft gefaald:** behandeling met Eplclusa + RBV gedurende 24 weken kan in overweging worden genomen voor patiënten bij wie behandeling met een NSA-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 Eplclusa 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 creatinekinase (CrCl) < 50 ml/min. **Gebruik met matige P-gp-inductoren of matige CYP-inductoren:** gelijktijdige toediening met Eplclusa wordt niet aanbevolen. **Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen HIV:** Het is gebleken dat Eplclusa de blootstelling aan tenofovir verhoogt, met name bij gebruik in combinatie met een HIV-regime dat tenofovirdisoproxilfumarate en een farmacokinetische booster (ritonavir of cobicistat) bevat. De veiligheid van tenofovirdisoproxilfumarate in het kader van een behandeling met Eplclusa en een farmacokinetische booster is niet vastgesteld. De mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Eplclusa met de vaste-dosiscombinatietablet die elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-disoproxilfumarate bevat of tenofovirdisoproxilfumarate toegediend in combinatie met een gebooste HIV-protaseeremmer (bijv. atazanavir of darunavir) moeten worden overwogen, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die Eplclusa gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumarate of met tenofovirdisoproxilfumarate en een gebooste HIV-protaseeremmer 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 Eplclusa zijn niet beoordeeld bij patiënten met cirrose CPT-klasse C. **Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan:** De veiligheid en werkzaamheid van Eplclusa bij de behandeling van HCV-infectie bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan, zijn niet beoordeeld. **INTERACTIES:** Voor een compleet overzicht op informatie over geneesmiddelinteracties van Eplclusa met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, zie SmPC. **VRUCHTBAREIDHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING:** Het gebruik van Eplclusa wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Eplclusa mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding gegeven wordt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Eplclusa 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 Eplclusa. **BÉINVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN VAN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN:** Eplclusa heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. **BIJWERKINGEN:** Meest gemelde (incidentie \geq 10%): hoofdpijn, vermoeidheid en misselijkheid. **Harttrimestoornissen:** 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. **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/17/116/001. **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.

