



LEVER

1



**Han Laméris,
pionier van de buikechografie en
echogeleide interventies!**

Lever Nieuws **3** Lever In de schijnwerpers **6** Hoe gaat het eigenlijk met **8**

Lever Ingezonden **11** Casus Ziekenhuis Amstelland **15** Lever Van Eigen Bodem **17**

Lever proefschrift **20**

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

■ 22 MAART 2017

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-Leverziekten

Locatie: Conference Center

NH Koningshof te Veldhoven

Inlichtingen: Secretariaat NVMDL,

Postbus 657 - 2003 RR Haarlem

Tel.: 023 - 551 3016

E-mail: congres@mdl.nl

Onderwerp: Hepatologie

■ 23 - 24 MAART 2017

Digestive Disease Days (DDD) NVGE - NVH

Locatie: Conference Center

NH Koningshof te Veldhoven

Inlichtingen: Secretariaat NVGE,

Postbus 657 - 2003 RR Haarlem

Tel.: 023 - 551 3016

E-mail: congres@nvge.nl

■ 11 APRIL 2017

Hepatologieavond

Locatie: VUmc te Amsterdam

■ 13 APRIL 2017

NVMDL Symposium, Koninklijk Instituut voor de Tropen in Amsterdam.

Inlichtingen: Secretariaat NVMDL,

Postbus 657 - 2003 RR Haarlem

Tel.: 023 - 551 3016

E-mail: congres@mdl.nl

■ 19 - 23 APRIL 2017

EASL

Locatie: RAI Amsterdam, Nederland

<https://ilc-congress.eu>

■ 2 MEI 2017

Post EASL 2017

Locatie: Rosarium in Amsterdam

e-mail: info@drfalkpharma-benelux.eu

■ 20 - 23 JUNI 2017

Dutch Liver Week

20 juni Echocursus

Cursus Klinische Hepatologie

Inlichtingen: Secretariaat NVH

Postbus 657 - 2003 RR Haarlem

Tel.: 023 - 551 3016

E-mail: secretariaat@nvh.nl

Inschrijven via:

<http://www.hepatologie.org/>

■ 8 SEPTEMBER 2017

2^e HPB Dag in Leiden

Inlichtingen: 071-52 65217

Inschrijven via:

www.mdlcentrumleiden.nl/hpbtoday

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:

Mw. dr. M.J. Coenraad
Dr. K.F.J. van de Graaf
Prof. dr. S.C.D. van IJzendoorn
Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov
Mw. M.J. van Gijtenbeek
Mw. dr. J. Verheij

Redactie adres:

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

Bestuur:

Prof. dr. U.H.W. Beuers, voorzitter
Dr. K.F.J. van de Graaf, secretaris
Mw. dr. M.J. Coenraad
Prof. dr. H.J. Metselaar, penningmeester
Prof. dr. R.J. Porte

Mw. prof. dr. R.S. Sverdlov
Mw. dr. J. Verheij
Dr. J.M. Vrolijk
Prof. dr. S.C.D. van IJzendoorn

Lidmaatschap:

aanmeldingen bij de secretaris:
Dr. K.F.J. van de Graaf
Postbus 657
2003 RR Haarlem
fax: 023-5513087

Omslagfoto: Prof. dr. H. Laméris

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.



Beste leden van de NVH,

Dertig september 1977 was een kille dag en bleef de zon verborgen (bron KNMI.nl). Desondanks was het een heuglijke dag voor Hepatologisch Nederland, namelijk de dag dat de NVH werd opgericht. Dat betekent dat we ons dit jaar gaan opmaken voor ons 40-jarig jubileum. Mijn geboortedatum lag zo'n 6 weken voor die van de NVH, en hierdoor voelt het voor mij wellicht nog sterker alsof we wat te vieren hebben dit jaar.

Is het terecht dat we zo'n jubileum willen vieren en trots zijn op deze vereniging? Ja dat lijkt me wel. De NVH voorziet al 40 jaar in een duidelijke behoefte aan een vereniging die de belangen behartigt van eenieder die beroepsmatig betrokken is bij de hepatologie in de meest ruime zin van het woord. Dat zijn steeds meer mensen, en dat zien we terug in het continue groeiend aantal leden dat van 625 in 2015, via 640 in 2016 met de teller nu op 655. De wetenschappelijke output van deze leden is indrukwekkend, en de lijst met fantastische artikelen 'Van eigen bodem' was lang in 2016. Uit deze categorie worden ook de kandidaten van de basale- en klinische 'Battles' genomineerd. Tijdens een 'Battle' wordt de winnaar van de Young Hepatologist Award gekozen uit drie auteurs van hepatologische artikelen op basis van hun (flitsende) presentaties. We merkten dat we wel uw geaccepteerde artikelen opgestuurd kregen, maar dat sommige eerste auteurs (nog) geen NVH lid zijn, waardoor ze niet meedingen voor deze prijs en geen kans maken op reisbeurzen of proefschriftsponsoring. Het NVH lidmaatschap is al jaren onveranderd laag op € 35,- per jaar, dus de financiële drempel is laag en als investering voor uw promovendi is het zeker rendabel. Financieel gaat het goed met de NVH, dus de ruimte om talent te steunen/belonen is er. Wij zijn onze sponsors zeer dankbaar, en zijn verheugd dat ook in 2017 de financiële situatie zeer gezond is en we allerlei activiteiten voor al onze leden kunnen organiseren, zoals de Dutch Liver Week, de Dutch Liver Retreat en samen met andere organisaties de voor- en najaarsvergaderingen in Veldhoven met in het voorjaar de Dutch Experimental Gastroenterology and Hepatology (DEGH) meeting en het hepatologisch symposium als belangrijke onderdelen.

We zijn een multidisciplinaire vereniging met een enorme diversiteit aan functies van onze leden. Het is belangrijk om de identiteit van de NVH te verdedigen, en juist deze diversiteit is daar een belangrijk aspect van. Tegelijk is het essentieel dat we zoveel mogelijk samenwerken met andere organisaties en niet een grote muur om ons heen bouwen (nee, geen Trump associaties a.u.b.). Het is daarbij goed te noemen dat we een portal zullen delen met de organisaties waar we het meest, (en ook

al jarenlang met veel plezier) mee samenwerken, de NVGE en NVMDL. Deze portal is een moderne website voor uw registraties bij onze congressen en activiteiten. Dit valt binnenkort te vinden op www.mdl-congressen.nl, en u ontvangt bericht zodra deze portal actief zal worden. De voor- en najaarsvergaderingen zullen voortaan verder een nieuwe en eenduidige naam dragen die recht doet aan de betrokkenheid van meerdere organiserende verenigingen, en aan het internationale speelveld van de hepatologie. We hopen u binnenkort welkom te mogen heten op de Digestive Disease Days (DDD) dagen in Veldhoven. Deze naam kwam bij de NVGE als (terechte) winnaar uit de bus.

Als NVH bestuur spelen we verder met het idee om het aantal hepatologische congressen wat te beperken door bijvoorbeeld het meer basale onderzoek alleen tijdens de Dutch Liver Retreat (DLR) te bespreken, en alleen in het voorjaar deel te nemen aan de DDD dagen. Hierover hoort u later meer. We zullen dit ook toelichten op de Algemene Ledenvergadering in Veldhoven, donderdag 24 maart om 15.00 uur.

Als laatste wil ik u met enige trots wijzen op een stuk verderop in deze Lever over de eerste "Zeldzame Leverziekten Dialoog". Dit was de naam voor een bijeenkomst van ruim 20 onderzoekers en zo'n 40 patiënten afgelopen december in Amersfoort, op de dag van het jubileum van de MLDS. In de middag werd de verjaardag van de MLDS gevierd, maar 's ochtend is het gesprek gevoerd over de vraag hoe we als onderzoekers en patiënten samen het beste kunnen bereiken m.b.t. hepatologische kennis en zorg. Het was erg inspirerend, ook om daar een van de oprichters van de NVH, professor Christiaan Gips, zo trots rond te zien lopen. Op naar de volgende 40 jaar!

Vriendelijke groeten,

Stan van de Graaf

Dutch Liver Week 2017, inschrijving gestart!

Graag nodigen wij u uit voor de Dutch Liver Week 2017 (DLW). Deze cursus wordt inmiddels voor de negende maal georganiseerd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, dit jaar opnieuw in samenwerking met de Vlaamse Universiteiten. Op dinsdag start de DLW met een cursus abdominale echografie, waarbij de beginselen van de abdominale echografie zullen worden bijgebracht met een theoretische introductie. Hierna kunt u het geleerde in praktijk brengen op simulatoren en gezonde vrijwilligers.

Wij zijn verheugd dat docenten van onder meer de Medizinsche Hochschule uit Hannover opnieuw bereid zijn om een bijdrage te leveren aan deze cursus. Van woensdag t/m vrijdag volgen drie dagen Klinische Hepatologie, waarbij een breed scala aan hepatologische onderwerpen de revue

zal passeren. Hierbij zullen niet alleen de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en behandeling binnen de Hepatologie uitgebreid worden belicht, maar ook de pathologie van diverse leverziekten zal hierin aan bod komen.

De cursus is bedoeld voor MDL-artsen, internist-infectiologen, kinderartsen, etc., al dan niet in opleiding. Deze cursus dient door de Nederlandse aios MDL eenmaal verplicht te worden gevolgd tijdens het vervolgdeel van de opleiding. De cursus wordt warm aanbevolen aan de Vlaamse arts-specialist in opleiding als opleidingsonderdeel in het kader van de MaNaMa. De DLW vindt plaats op 20 t/m 23 juni 2017 in het Hampshire Hotel Fitland, te Leiden.

Het programma treft u bijgaand aan en tevens te downloaden van de NVH website.



Alle leden ontvangen deze week een link om online te registreren. Graag tot ziens in Leiden!

Minneke Coenraad
Voorzitter organisatiecommissie DLW2017

CAMARO – studie: mycofenolaat mofetil versus azathioprine bij onbehandelde auto-immuun hepatitis

Inductietherapie bij auto-immuun hepatitis (AIH) bestaat sinds vele jaren uit prednisolon en azathioprine. Er zijn aanwijzingen dat mycofenolaat mofetil (MMF) met prednisolon eveneens effectief en veilig is om inductie van remissie te bereiken bij patiënten met AIH. Het is echter niet bekend of het mogelijk beter of veiliger is dan behandeling met azathioprine en prednisolon: bewijs vanuit een randomized controlled trial is niet voorhanden. De CAMARO – studie (A randomised, open-label clinical trial assessing the efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine for induction of remission in treatment naive autoimmune hepatitis) moet hierin verandering brengen. Deze Nederlandse multicenter trial is een samenwerking van het LUMC (Bart van Hoek) en het Radboudumc (Joost Drenth) en wordt geïnitieerd vanuit de Nederlandse werkgroep auto-immuun hepatitis. Patiënten met een nieuwe diagnose AIH zullen worden gerandomiseerd tussen MMF en azathioprine, met daar-

naast prednisolon volgens een standaard afbouwschema. Primaire eindpunt van de studie is biochemische remissie van de ziekte op 24 weken na start van de behandeling. Tevens kijken we onder andere naar bijwerkingen en tijd tot remissie.

We zijn hard op zoek naar patiënten! Indien u een patiënt wilt aanmelden of meer informatie over de studie wenst, dan kunt u contact opnemen met de volgende personen:

Radboudumc:

Simon Pape, arts-onderzoeker: Simon.Pape@radboudumc.nl, 06-52621030.

LUMC:

Lida Beneken Kolmer: a.beneken_kolmer@lumc.nl, 071-5261188 of Babs de Klerk: b.m.de_klerk@lumc.nl, Trial-bureau MDL 071-526 1189
Clinicaltrials.gov identifier: NCT02900443

De Zeldzame Leverziekten Dialoog 2016

Op vrijdag 2 december 2016 was de eerste Zeldzame Leverziekten Dialoog in Amersfoort. Tijdens de bijeenkomst gingen patiënten en ouders van jonge patiënten met een zeldzame leverziekte het gesprek aan met onderzoekers uit het leverveld. Deze bijeenkomst was een gezamenlijk initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, de Maag Lever Darm Stichting (MLDS), de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging (NLV), en PSC Patients Europe (PSCPE).
Waarom zo'n dialoog? In meerdere laboratoria/ziekenhuizen in Nederland werken onderzoekers vol enthousiasme aan leverziekten, soms zonder ooit iemand te spreken met die ziekte. Patiënten en hun omgeving zien hier weinig van, terwijl het mogelijk aanzienlijke consequenties heeft voor hun diagnostiek, behandeling of hoop daarop. Wij bedachten dat een bijeenkomst waarbij patiënten en hun omgeving in contact komen met (jonge)

Onderzoekers en patiënten in gesprek.



Tijdens de workshops werden de meest urgente uitdagingen besproken en ideeën hoe deze gezamenlijk aan te pakken.

onderzoekers voor deze uitdagingen een positieve bijdrage zou kunnen leveren. Om expliciet duidelijk te maken dat dit een event is waar 'lifestyle' geen rol speelt en het beter als public-relations instrument te gebruiken is, is gekozen voor een focus op zeldzame leverziekten (aangeboren + PBC, PSC, etc). Op de dag van het MLDS jubileum was dit het ochtendprogramma met zo'n 60 deelnemers, waarvan ongeveer 20 onderzoekers. Na een drietal presentaties was er een workshop waarbij in kleine, gemengde groepen een poster werkt gemaakt om aandachtspunten voor de toekomst duidelijk te krijgen. Een voorbeeld: zowel patiënten als onderzoekers willen dat er meer onderzoek naar zeldzame leverziekten plaatsvindt. Hoe realiseren we dat met elkaar? En hoe kan de onderzoeker in een zo vroeg mogelijk stadium de patiënt bij zijn onderzoek betrekken? Ook kwam aan bod wat er aangepast kan worden aan een klinisch onderzoek, waardoor het voor een patiënt beter haalbaar is er aan deel te nemen en wat belangrijk is voor een onderzoeker te weten van de patiënt met een zeldzame leverziekte en andersom.

En was het een succes? Nou en of. Unaniem kwam uit de evaluatie naar voren dat het herhaald zou moeten worden, en dat de deelnemers weer zouden deelnemen. Voor u, als NVH lid waarschijnlijk zelf betrokken bij leveronderzoek, een 5-tal belangrijke zaken die naar voren kwamen:

- 1) De patiënt en onderzoeker weten het samen beter. Als het over een chronische en zeldzame leverziekte gaat is het waarschijnlijk dat de patiënt evenveel expertise heeft als de (arts) onderzoeker, zij het met een complementair perspectief. Deze samen brengen geeft aantoonbaar nieuwe inzichten, in ziektebeloop, inducerende omstandigheden (koorts, pilgebruik, dieet), en soms ziektemechanismen.
- 2) Patiëntparticipatie vergroot je kans op financiering van je onderzoeksvoorstel.



Organisatie van ZLD 2016:
vnr. José Willemse (NLV), Anneke Mels (MLDS), Stan van de Graaf (NVH) en Marleen Katee (PSCPE).

Zowel MLDS-specifiek als algemeen (nationaal & internationaal) is een duidelijke trend gaande dat geldschieters willen dat je patiënten betreft bij de opzet van je onderzoek, en patiëntenorganisaties een rol spelen bij beoordeling van onderzoeksvoorstellen. De aanwezige patiënten zagen overigens zeker het belang van basaal onderzoek, dus dit betekent zeker niet dat alle onderzoek meteen een 'product' of behandeling moet opleveren. Input van patiënten in een vroeg stadium zal je overigens ook helpen om betere 'informed consent' tekst en patiëntdeelname te krijgen.

- 3) Hier doe je het voor. Het is erg motiverend voor onderzoekers om met patiënten te praten over hun ziekte en hoe je er samen iets aan kunt doen. Idem voor patiënten die na deze bijeenkomst beter weten waarom het zo van belang is om deel te nemen aan onderzoek, en tegen welke problemen een onderzoeker zoal aanloopt.
- 4) Hou het kort! Veel leverpatiënten zijn snel vermoeid. Hou hiermee rekening met de lengte van vragenlijsten, of zorg dat men tussentijds kan opslaan om later verder te gaan, beperk het aantal keer dat je patiënt (voor research) naar het ziekenhuis moet, en hou bijeenkomsten met patiënten beperkt in tijd. Dit advies zelf opvolgend stop ik hier met deze tekst, maar we hopen dat u de Dialoog met patiënten m.b.t. onderzoek zult voortzetten.

Stan van de Graaf, mede namens NLV, PSCPE en MLDS.

Prof. dr. Ronit Shiri-Sverdlov

Op 6 december benoemd tot hoogleraar ‘Leverontsteking en Metabole Gezondheid’

Bijzonder hoogleraar Ronit Shiri-Sverdlov werkt al 15 jaar in Nederland. Aan de Universiteit Maastricht/ Maastricht UMC+ leidt zij het translationeel onderzoek naar leverontsteking en metabole gezondheid.

“De inauguratie was een geweldige dag voor me waar ik enorm van heb genoten, omdat mijn familie uit Israël in de aula zat. Voor mij was dit een ideaal moment om te reflecteren op zowel mijn persoonlijk als wetenschappelijk leven. Ik ben dan ook erg dankbaar voor het feit dat ik dit bijzondere en zeldzame moment heb mogen delen met mijn naasten uit Israël.”

Het maakt wel degelijk uit waar in de cel het vet zich bevindt.

Gedurende de laatste jaren heeft Ronit samen met haar team de focus gelegd op de rol van lysosomale dysfunctie in het ontstaan van leverontsteking. Zij hebben aangetoond dat onder omstandigheden van hyperlipidemie en ontsteking er stapeling van geoxideerde vetten (LDL) plaatsvindt in het lysosoom van de Kup-

ffercellen. Dit leidt tot een afwijking in de lysosomale functie en zet vervolgens een ontstekingsreactie in gang. Verder lieten zij zien dat lysosomale enzymen, zoals cathepsines, in de bloedbaan terecht komen. “We hebben kortgeleden translationele studies uitgevoerd met behulp van hyperlipidemische Ldlr-deficiënte muizen. Uit deze data blijkt dat leverontsteking geassocieerd is met verhoogde bloedwaarden van cathepsine D, een lysosomaal enzym dat in grote mate aanwezig is. Uit daaropvolgend patiëntgebonden onderzoek konden wij concluderen dat cathepsine D kan worden gebruikt als een nieuwe, niet-invasieve marker voor het onderscheiden van steatose met en zonder ontsteking (de laatste ook wel NASH genoemd).” Omdat Ronit en haar team inzicht hebben verkregen in de onderliggende mechanismen van deze lysosomale dysfunctie, hebben ze ook nieuwe behandelingen voor leverontsteking kunnen identificeren en testen. Eén van deze methoden is gebaseerd op een vaccinatietechniek die de aanmaak van lichaamseigen antilichamen tegen geoxideerd LDL verhoogt, waardoor de ontsteking in de lever afneemt. Een andere methode maakt gebruik van het afvoeren van geoxideerd LDL uit het lysosoom naar het cytoplasma van de Kupffercel. Ook liet Ronit zien dat de toevoeging van plantensterolen en -stanolen, die bekend staan om het verlagen van vet-/cholesterolopname in de darmen, een positief effect heeft op NASH. Wanneer hyperlipidemische muizen namelijk een dieet ontvingen dat rijk was aan plantensterolen en -stano-

len, ontwikkelden deze muizen geen ontsteking in de lever.

Hoewel in sommige gevallen een gezonde leefstijl grote individuele verantwoordelijkheid en mentale ondersteuning vereist, ondersteunen de data van Ronit dat het afvoeren van geoxideerd LDL uit het lysosoom, bijvoorbeeld door middel van veranderingen in het dieet, nieuwe behandelmogelijkheden biedt voor patiënten met NASH. “Momenteel is het doel van ons onderzoek om beter te begrijpen wat de specifieke bijdrage is van lysosomale enzymen aan het ontstaan van NASH en gerelateerde metabole ziekten. In samenwerking met bedrijven hopen we dat onze nieuwe kennis en inzichten zal leiden tot de ontwikkeling van effectieve, baanbrekende hulpmiddelen om NASH te kunnen verminderen of zelfs te doen voorkomen.”

De combinatie van onderzoek en onderwijs als drijfveer

Naast de uitdaging op wetenschappelijk gebied hecht Ronit veel waarde aan het leggen van contacten. “Het is erg leuk om mensen te leren kennen die dezelfde doelen en interesses hebben, en om vervolgens alle kennis en kwaliteiten te bundelen. Daarnaast kijk ik iedere dag weer uit naar de interacties die ik heb met de jonge en ambitieuze onderzoekers in mijn groep. Ik ben erg trots dat ik de mogelijkheid heb om hen te begeleiden en te inspireren.”

Ook op het gebied van onderwijs is Ronit erg actief. Ze vervult onder andere





rollen als coördinator, mentor, tutor, coach en begeleider. Omdat ze het ook belangrijk vindt om in direct contact te zijn met studenten uit de hele wereld, zet ze zich in voor diverse internationale projecten en initiatieven van de universiteit. Zo is ze onder andere betrokken bij het 'internationaliseringsplatform' en fungeert ze als coördinator van de internationaal georiënteerde Masteropleiding Biomedical Sciences. Samen met haar collega's probeert ze een aangename omgeving te creëren voor buitenlandse studenten in Maastricht, onder andere door aandacht te schenken aan de verschillen tussen de culturen, door ze te vieren en te waarderen, omdat ze van toegevoegde waarde zijn voor onze maatschappij. "Ik voel me hier echt thuis, niet alleen omdat ik andere mensen kan helpen, maar juist omdat ik kan bijdragen aan de integratie van buitenlanders in Maastricht."

"Geloven dat ik mijn dromen waar kan maken"

In een eerder interview in de LEVER (2011) vertelde ze over haar droom om nieuwe, niet-invasieve, diagnostische hulpmiddelen en therapeutische moge-

lijkheden te vinden om leverontsteking voorkomen. Nu, zes jaar later, toont ze trots te zijn op de grote stappen die zij en haar team hebben gezet over de afgelopen jaren. Toch geeft ze aan het gevoel te hebben dat haar doel nog niet volledig bereikt is. "De volgende uitdaging is om onze studies te valideren met behulp van grotere patiëntcohorten en te testen of de gevonden biomarkers in staat zijn te reageren op diverse interventies. In samenwerking met de groep van Prof. dr. Jogchum Plat en dr. Ger Koek zijn we van plan te starten met een klinische trial die gericht is op het testen van het effect van plantensterolen in NASH-patiënten. We weten namelijk dat de toevoeging van plantensterolen een positieve werking heeft op de lysosomale functie. Door het uitvoeren van deze belangrijke experimenten zullen we dichterbij ons doel komen."

Vooruitblik op de komende jaren

Ondanks dat ze al jaren werkzaam is in het veld van leverontsteking, neemt Ronits interesse voor NASH alleen maar toe. "Dit heeft te maken met het feit dat de interactie tussen vetten en ontsteking - zoals dit optreedt in NASH - ook

"Ik kijk iedere dag weer uit naar de interacties die ik heb met de jonge en ambitieuze onderzoekers in mijn groep"

centraal staat in vele andere aspecten van het metabool syndroom. Ik ben ervan overtuigd dat de lever niet als een individueel orgaan moet worden onderzocht, en dat we in de context van klinische zorg moeten stilstaan bij het feit dat NASH een systemische ziekte is." Momenteel onderzoeken Ronit en haar team wat de precieze rol is van zowel intracellulaire als circulerende lysosomale enzymen in het ontstaan van NASH en gerelateerde complicaties. "Op persoonlijk vlak hoop ik dat ik in de toekomst kan blijven genieten van het samenwerken met gemotiveerde onderzoekers. Dit is ook één van de zoveel belangrijke lessen die ik geleerd heb van mijn mentor Prof. dr. Marten Hofker. Hij hamerde er ook altijd op om de wetenschap op een optimistische manier te benaderen en altijd te zoeken naar mogelijkheden om je steentje bij te dragen aan de wetenschap. Het is vanzelfsprekend dat ik hem erg dankbaar ben, maar dat ik ook verdrietig ben omdat ik deze momenten niet meer met hem kan delen. Daarnaast hoop ik dat ik, net zoals nu, een goede balans weet te vinden tussen mijn werk en persoonlijk leven en dat ik de mogelijkheid heb om mijn bijdrage te kunnen blijven leveren aan dit wetenschappelijk gebied. Na al deze jaren in Maastricht kan ik eindelijk zeggen dat ik me hier echt thuis voel. En voor mij is dat mijn grootste, professionele prestatie."

Wij feliciteren Prof. dr. Ronit Shiri-Sverdlov van harte met haar benoeming tot hoogleraar 'Leverontsteking en Metabole Gezondheid' en wensen haar veel succes in haar wetenschappelijke carrière.

Han Laméris, pionier van de buik echografie en echogeleide interventies!

We spreken af in het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam, het ziekenhuis waarvan Han Laméris op 1 april 2014 afscheid heeft genomen als afdelingshoofd Radiologie in verband met zijn emeritaat.

Hoe gaat het met Han Laméris?

'Goed!'

Mogen we je vragen om een terugblik op je carrière?

'Ik heb mijn radiologie-opleiding in Rotterdam gehad (Dijkzigt) en ik heb daar 23 jaar doorgebracht. Het mooie was dat ik, terwijl ik in opleiding was, met de echografie kon beginnen (1977). Dat was toen echt nog de begintijd van de buikechografie met statische zwart wit-plaatjes, waarvan het nu bijna niet meer is voor te stellen dat we daar iets op konden zien. Maar hoe matig de aanvankelijke beelden ook waren, het was voor het eerst dat we de structuur van weke delen en organen konden afbeelden. In alle opzichten een enorme doorbraak! Al snel kregen we de "gray scale" echografie, waarmee gedifferentieerdere beelden werden verkregen. Het was in die tijd dat ik mijn eerste echogeleide puncties deed. Je gebruikte daarvoor een

transducerkop met een centrale opening waardoor een naald kon worden ingebracht. Het was mogelijk de afstand tot je target te meten en je hoopte dan maar dat er tijdens de punctie niets veranderde, want er was op het moment van prikken even geen beeld.

De grote doorbraak kwam met de real time echografie waarmee het bewegende beeld in de echografie werd geïntroduceerd. Met deze 'real-time'-echografie ontstonden vele nieuwe mogelijkheden, zoals het waarnemen van beweging van organen, van peristaltiek en pulsaties, maar vooral bood het een mogelijkheid om puncties nauwkeuriger en veiliger te doen.

Ik had al heel vroeg (1981) een 'Linear Array Transducer' die specifiek gemaakt was voor het doen van puncties en waarmee je de naald tijdens de punctie procedure prachtig in beeld kon houden. Dit opende de weg naar, naast de diagnostische puncties, het verrichten van puncties als eerste stap in drainage procedures.

In Rotterdam waren we de eersten in ons land die echogeleiding toepaste bij drainage van het galwegsysteem. Niet gehinderd door ervaring met de bestaande methode, d.w.z. een blinde prik vanuit de rechterflank en het lot te laten bepalen of er een galgang werd bereikt, leek het me veel logischer de punctie onder echogeleiding toe te passen. Opvallend was dat ik geen enkele moeite had om mijn klinische collegae hiervan te overtuigen maar dat ik vooral weerstand ondervond van mijn van collega radiologen.

Ik weet nog heel goed, toen ik een presentatie hield voor onze vereniging (NVVR, Nederlandse Vereniging voor Radiologie) over het nut van echografie bij galwegdrainages werd ik weg gezet door oudere collegae, die opmerkten dat het wel aardig was wat ik vertelde, maar dat echografie toch vooral nuttig was voor collegae die niet konden prikken. Ik stond er als jong specialist enigszins verslagen bij, maar werd gered door Prof. Van Voorthuizen uit Leiden die opstond en die onverdroten stelde dat hij de methode die ik beschreef "geniaal" vond. Die steun was echt heel mooi.

Het was een spannende tijd, een tijd van pionieren. Veel van de echogeleide interventies, zoals bijv. percutane abcesdrainages, moesten hun nut bewijzen bij patiënten in slechte conditie waar geen ander optie dan de nieuwe minimaal invasieve ingrepen voor bestond. De goede resultaten van deze ingrepen bij "slechte" patiënten werden slechts schoorvoetend aanvaard als bewijs dat bij patiënten in goede conditie deze nieuwe behandelmethodes als eerste optie zou moeten worden toegepast. In Rotterdam waren we echt de voorlopers met de interventies, en ook later in Amsterdam. De patiënten kwamen vanuit het hele land, van Groningen tot Maastricht. De essentie van deze ontwikkelingen was ook dat je de klinische problemen moest begrijpen. We kregen de gekste dingen: men had bijvoorbeeld ergens een kathetertje laten zitten en wij kregen dan de vraag of we dat met een slimme methode eruit konden krijgen. Zo zijn we ook begonnen met galweg- en ductus choledochusstenen. Bij een patiënt met



een Billroth II, kon men er endoscopisch niet bij maar dat kon prima percutaan. En zo zijn deze interventies geleidelijk ontstaan. In die tijd kwamen ook de juiste ballonnen, waardoor we ook bij obstructies konden interveniëren door bijvoorbeeld de papil te dilateren en met de ballon de steen ‘door te duwen’. Je deed allemaal nieuwe dingen. Tegenwoordig is het lastiger om echt compleet nieuwe ingrepen zo maar toe te passen. Het was echt experimenteren.

Ik heb het geluk gehad altijd met fantastische mensen te hebben gewerkt en leerde veel van de kliniek. Daarnaast was het mooie van de echografie dat je de patiënt zag! Langzamerhand groeide de echokamer uit tot mijn spreekkamer, waar ik de patiënt zag en waar ik, vaak in aanwezigheid van de verwijzer de interventie plande en met de patiënt besprak.

In Nederland waren we de eersten die TIPPS hebben geplaatst. Met mijn eerste TIPPS ben ik meer dan vijf uur bezig geweest; het materiaal was toen ook nog niet zo geweldig. Professor Terpstra, toen nog in Rotterdam, zei tegen me dat het maar goed was dat ik geen mes had, want dan zou ik de patiënt al lang hebben opengesneden. Maar dat is natuurlijk ook het geheim: je hebt dat mes niet, dus moet je het met jouw methode voor elkaar krijgen. Gelukkig gaat het nu allemaal veel sneller.

Het vervolgsucces was ook te danken aan de goede samenwerking met de kliniek?

Hoe zal het verder gaan met de echografie?

‘Ik heb de enorme ontwikkeling van de radiologie is al zijn aspecten intensief meegemaakt. Het is jammer dat echografie in de radiologie, door de ontwikkeling van CT en MRI, toch wel een beetje een ondergeschoven kindje is geworden. Het is gemakkelijk te zeggen “op echo geen duidelijkheid, doe maar een CT...”. Het gevoel is dat de radioloog het laatste contact met de patiënt

verliest. Daarbij komt dat je echografie niet leert in de interventiekamer, maar dat je kennis en kunde opbouwt in de echokamer.

Degenen die nu wel zien hoe belangrijk de echo is, dat zijn de andere specialisten. Bijvoorbeeld MDL-artsen nemen deze stap in de diagnostiek en anesthesisten en IC dokters gebruiken echografie in toenemende mate voor allerlei toepassingen op hun specifieke terreinen.’

Hoe ben je in Amsterdam terecht gekomen?

‘Ik werd voor het eerst door de kliniek gevraagd precies op het moment dat ik hoogleraar werd in Rotterdam. Dat gaf bij mij loyaliteitsproblemen en ik ging hier niet op in. Ik kreeg al lang regelmatig patiënten vanuit het AMC verwezen. Ze waren duidelijk uit op mijn expertise. Toen drie jaar later ook nog eens een vacature voor een afdelingshoofd ontstond heb ik Huug Obertop (toenmalig Hoofd van de afdeling Heelkunde) gebeld en hem gezegd dat als ik nog een keer gevraagd zou worden, ik naar het AMC zou komen. Zo is dat gegaan.

Omdat aan de afdelingshoofd functie ook het divisievoorzitterschap was verbonden heb ik een duidelijk keuze gemaakt om naast deze management taken, me vooral te richten op de patiëntenzorg. Jaap Stoker (nu mijn opvolger als afdelingshoofd) is met mij meegekomen en die heeft de wetenschap op zich genomen. Wel bleek dat je ook weer op een nieuwe werkplek, voor de tweede

”De toekomst ligt in multidisciplinaire verbanden”

keer, de mensen moet overtuigen van het nut van sommige interventies; niet alles was bij aanvang ‘evidence-based’, toch het motto van het AMC.

Ook in het AMC is de samenwerking meer dan prima geweest: met de MDL, onder andere Eric Rauws en Ulrich Beuers, en met de chirurgie. Mensen hebben me ook wel gevraagd waarom ik hiermee na mijn pensionering niet ben doorggegaan, maar ik denk dat ik het heel goed heb kunnen overdragen aan de mensen die hier nu zitten. Je moet als hoofd van een afdeling ook niet op je eigen afdeling blijven; je zit toch je opvolger in de weg. Dat wilde ik niet doen; dat stond voor mij vast. En ergens anders nog een keer opnieuw te beginnen? Je verlaat een team dat zo op elkaar is ingespeeld. Ik heb gezegd: “het is goed zo.”

De afgelopen twee jaar ben ik nog kwartiermaker Raad Wetenschap & Innovatie van de Federatie Medisch Specialisten geweest. Dat was echt een heel leuke opdracht. Je spreekt met alle wetenschappelijke verenigingen, die vanuit zichzelf nogal monodisciplinair denken. De toekomst ligt in multidisciplinaire verbanden, ook voor beroepsverenigingen en dat moet de federatie ondersteunen en waarmaken!’

Kort CV:

1974	Afronding Geneeskunde studie Utrecht
1975-1979	Opleiding tot radioloog in Academisch Ziekenhuis Rotterdam (AZR)
1994	Bijzonder hoogleraar Radiodiagnostiek, in het bijzonder de echografie en aanverwante interventietechnieken
1998	Hoofd afdeling Radiologie en divisievoorzitter, AMC, Amsterdam
April 2014	Emeritaat
2014-2016	Kwartiermaker Raad Wetenschap & Innovatie Federatie Medisch Specialisten

Ursofalk®

Kies bewust



50 mg/ml Suspensie



500 mg Tablet



250 mg Capsule



Focus op perfectie



Mijn stage Levertransplantatie in King's College Hospital in Londen; een levendige ervaring

Toen het vijfde jaar van mijn opleiding begon werd het hoog tijd voor een beetje vuurwerk. Die behoefte zal niemand vreemd zijn. Een beetje glans aan de verplichte stages en wat nieuwe energie, ik had dringend behoefte aan een kijkje buiten de deur. Vanwege mijn promotieonderzoek naar hepatitis C en in dat verband mijn wens de aantekening hepatologie op mijn cv te mogen zetten lag het voor mij voor de hand mijn stage Levertransplantatie te kiezen als stage voor een ervaring elders.

Aangezien King's College Hospital (Londen, Groot-Brittannië) bepaalt wanneer wij in geval van acuut leverfalen overgaan tot transplantatie en bekend staat om de enorme ervaring en enorme turnover aan transplantaties leek mij dit een interessant centrum. Exposure zou hier geen probleem moeten zijn. Daarbij vermoedde ik dat ik het Engels op korte termijn machtig genoeg zou zijn om mijn vak daar gedurende vier maanden uit te kunnen oefenen. Professor Metselaar, onze hoogleraar Leverfalen & Transplantatie, was zo vriendelijk mij bij professor O'Grady te introduceren en ik kreeg spoedig bericht dat ik welkom was. Mijn geluk kon niet op. Zoals altijd begint het regelen van een stage elders met papierwerk. En dat vergt doorgaans tijd. Het valt te verwachten dat het in de toekomst trouwens nog veel lastiger zal worden om als dokter werkzaam te zijn in Groot-Brittannië. In mijn geval viel het eigenlijk nog mee: omdat Groot-Brittannië nog bij de Europese Unie hoort hoefde ik alleen een examen academisch Engels te doen, te bewijzen dat ik dokter ben en een hoop certificaten van goed gedrag naar de Engelse versie van het BIG-register te sturen.

Enmaal in Londen aangekomen begon mijn avontuur. De eerste opvallende zaken betreffen meer de vorm dan de inhoud. Britten zijn charmant in bijna elke situatie. Tijdens de visite draagt de dokter niet een saai wit pak, maar een keurig jasje met das. De vrouwelijke dokter draagt een rokje, ballerina's of pumps en een bloesje. Hygiënisch materiaal ter preventie van infectie is uiteraard beschikbaar. Ondanks deze bescherming leek mij deze outfit niet altijd erg handig. Maar wel stijlvol. Een dokter die dus wél een wit pak draagt moet wel een chirurg zijn, of een scopist. Anders vindt een hepatoloog die kledingkeuze bijzonder vreemd.

Multidisciplinaire besprekingen

Bij multidisciplinaire besprekingen verwoordt men zijn/haar mening zeer subtiel, vaak ook met een korte inleiding met grapje. Een borrel na het werk is niet vreemd, sterker nog, het is heel gebruikelijk om na het werk een drankje te doen in de pub om de hoek. Je komt daar alle lagen van het ziekenhuis tegen. Ik had het grote genoegen in Londen te zijn ten tijde van het 50-jarig bestaan van de afdeling Hepatologie van King's. Er was voor mij zonder overleg reeds een plekje bij het symposium en diner

gereserveerd en van mij werd verwacht dat ik mijn vlucht zou verzetten; zo geschiedde.

Na verloop van tijd merkte ik dat wij Nederlanders heel wat directer zijn dan de Engelsen. De vriendelijke glimlach gaat ginds nog wel eens gepaard met een sneer en dat is meer dan eens het geval bij de multidisciplinaire meetings. Daarbij viel me zowel eigenwijsheid als temperament op. De emoties in het Lagerhuis, het behoud van het pond ondanks toetreden tot de EU, links rijden in plaats van aan de 'goede' kant van de weg en (inmiddels) niet meer willen deelnemen aan de EU maar wel nastreven single-market acces te behouden, het is allemaal geen toeval. De Britten hebben wel degelijk temperament en zijn naar mijn mening een tikje eigenwijs en brutaal. In het verlengde hiervan zien we in Groot-Brittannië geen Eurotransplant maar een eigen systeem, geen MELD maar een UKELD en bij de visite geen witte pakken. Maar dus ook veel geborrel en een meer dan warm welkom. Zo was de afscheidsborrel, ondanks de korte duur van mijn stage (vier maanden) een 'must'. De meerwaarde van een transplantatiestage bij King's College is deels te vinden in de hoge turn-over. In Engeland wordt in 6 centra getransplanteerd; King's College transplanteert jaarlijks meer dan 200 patiënten. Ook in Groot-Brittannië is nog altijd sprake van een stijgende burden of disease en een stijging in het aantal levertransplantaties. De belangrijkste indicaties voor eerste transplantatie zijn HCC, ASH en virale hepatitis. Deze verdeling is in de kliniek goed terug te zien. De allocatie-

Lees verder op pagina 12.

procedure verloopt in Groot-Brittannië anders. Patiënten komen op de lijst nadat, net zoals bij ons, uitgebreide screening plaats heeft gevonden en in de multidisciplinaire transplantatiemeeting is geconcludeerd tot transplantatie. Donororganen worden eerst aangeboden aan patiënten op de super-urgent list. Daarna aan een van de zes transplantatiecentra. Ieder centrum heeft een bijbehorende zone; als de zone geen passende ontvanger heeft, dan gaat het orgaan naar een ander centrum enzo voorts. Als het orgaan niet geaccepteerd wordt in Groot-Brittannië, dan gaat het naar Europa. De allocatie geschiedt dus niet landelijk, maar regionaal. Men werkt wel naar een landelijk systeem toe, omdat dit zou leiden tot minder sterfte op de wachtlijst. Hoe dit effect tot stand zou moeten komen, wordt mij niet helder, aangezien de verdeling donoren versus lengte van de wachtlijst over de centra niet significant zou verschillen. Wie meer wil lezen over transplantatie in Groot-Brittannië kan terecht bij Neuberger et al, *Liver Transplantation* 2016.

De kliniek in King's College Hospital

De dagelijkse zorg in de kliniek wordt verdeeld over vier zalen; hepatologiepatiënten worden opgenomen op de zaal voor algemene hepatologie, pretransplantatie of post-transplantatie (twee zalen). Dagelijks loopt een aios (registrar) met een supervisor en een anios visite. De belangrijkste besprekingen zijn multidisciplinair en vinden wekelijks plaats en betreffen histologie, radiologie (met name aandacht voor focale leverlesies) en levertransplantatie (wie komt op de lijst). De afdelingshoofden tonen een enorm commitment en zijn vrijwel altijd aanwezig; dit maakt dat deze besprekingen - en daarmee het bezoeken van King's College Hospital - enorm leerzaam zijn. De 17-uur middagoverdracht wordt eveneens door de grootheden bijgewoond en hier vindt ook de overdracht van de lever-IC aan de dienstploeg en de kliniek plaats. Aangezien ik de eerste was die

Daphne Hotho,
aios MDL,
Erasmus MC



een dergelijke stage kwam doen, mijn registratie bij aankomst in Londen nog niet helemaal rond was en ik maar vier maanden zou participeren, werd ik niet direct ingeroosterd. Dat was ideaal. De eerste weken heb ik vooral meegelopen op de zaal en praktische zaken zoals inlogcodes geregeld. Spoedig hierna kon ik aan de slag en deed ik poli hepatologie, zaal research en was ik een periode werkzaam op de lever-IC. Qua supervisie en besprekingen is King's strak geregeld. Dat moet ook wel met een dergelijke turnover aan patiënten, maar het is goed om te zien en het geeft een veilig gevoel. Qua logistiek weten we dat ziekenhuizen onhandiger dan onhandig zijn; hier zag ik echter wel de meeste ruimte voor verbetering. In de ochtend worden patiënten geprikt door de verpleegkundige. De bloedbuizen met tacrolimusspiegels worden door de anios verzameld (deze wandelt alle vier de hepazalen af), aangezien dan de kans het grootste is dat de bloedbuizen bij het juiste lab aankomen. Indien bij de visite (dus na het ochtendronde bloed prikken van de verpleegkundige) besloten wordt tot bloedonderzoek dient de anios dit te verrichten. Eigen kleding is, zoals gezegd, niet altijd een voordeel voor de dokter. De anios loopt met de aios en

supervisor mee langs de kamers van de patiënten en werkt tijdens de visite de visite uit. Dus: dossier, radiologieaanvragen, etcetera. De aios en supervisor gaan daadwerkelijk de kamer van de patiënt binnen. Dit is efficiënt voor de aios. Voor de anios kan het echter zomaar zijn dat deze na een week visite lopen niet weet hoe de patiënt eruitziet. Tenzij het lab te laat aangevraagd werd natuurlijk. De anios werkt in de middag de visite uit, de aios is doorgaans ingeroosterd voor iets anders, bijvoorbeeld polikliniek of endoscopie. Dossiervoering vindt zowel elektronisch als op papier plaats. Klinisch in een elektronisch dossier, poliklinisch via een papieren dossier. Papieren dossiers worden bij de dokter zelf bewaard ten behoeve van het maken van de brief; dit leidt wel eens tot zoeken naar dossiers.

Naast een enorme turn-over verschaft King's College inhoudelijk alle inspiratie die een aios zich met betrekking tot levertransplantatie zich kan wensen. De lever-IC, groot gemaakt door Julia Wendon, is een waanzinnige wereld in itself met 15 bedden puur voor hepatologiepatiënten. Eigenlijk is deze afdeling de meest inspirerende plek. Hier heeft men extreem veel ervaring met acute-

on-chronic liver failure (Bernal, Lancet 2015). Met name in deze patiëntencategorie is sprake van couleur locale. Zo start men laagdrempelig extracorporal liver support allereerst ten behoeve van adequaat volumebeleid bij vaak toch al enige mate van nierfalen. Tevens gelooft men hier, ondanks de nog niet aangetoonde winst in overleving, in het nut van vermindering van circulerende neurotoxines (Larsen, Journal of Hepatology, 2016). Wat betreft onderwijs kan niet genoeg worden benadrukt hoe waardevol de wekelijkse multidisciplinaire meetings zijn. Deze zijn door de betrokkenheid van afdelingshoofden met enorme klinische ervaring te beschouwen als state-of-the-art lezingen. Opvallend is niet alleen de betrokkenheid van de supervisors, maar, mogelijk inherent daaraan, de stilte bij de aios. De meetings worden geleid door een staflid en aios brengen patiënten. Supervisors vullen het verhaal vaak aan en verdedigen de casus in de discussie. Wat betreft het maken van beleid is ook sprake van couleur locale. Bij de radiologiemeting bleek tot mijn grote verbazing dat men bij HCC in een cirrhotische lever geen LI-RADS classificatie gebruikt. Navraag bracht mij tot het inzicht dat dé leverradioloog van dit instituut als superieur wordt beschouwd. Hoewel ik mij daar in zou kunnen vinden denk ik dat wij in Nederland niet snel van algemeen geaccepteerde classificaties en richtlijnen af zouden stappen. Qua transplantaties kan niet anders worden gezegd dan dat leverchirurgen zich niet laten afschrikken. Het is hier niet ongewoon eenzelfde patiënt meermalen, zelfs drie of vier keer, te transplanteren. In de populatie getransplanteerden is chronische resectie een enorm groot probleem en dit is vaak de indicatie voor re-transplantatie. Chronische resectie maakt hoge doses immuunsuppressie noodzakelijk, hetgeen resulteert in een relatief hoge incidentie van CMV-infectie post-transplantatie en helaas ook resistente CMV. Een andere inspirerend technisch aspect van transplantatie is dat King's College auxiliary liver transplantation uitvoert. Dat houdt

in dat een patiënt een deel van een donorlever krijgt en de eigen lever (grotendeels) in situ blijft. Deze vorm van transplantatie wordt niet overal gedaan en werd aanvankelijk voor patiënten met acuut leverfalen bedacht. Het idee is dat als de eigen lever daadwerkelijk regeneert de immuunsuppressie afgebouwd kan worden. De donorlever atrofiëert vervolgens en de patiënt heeft geen indicatie meer voor levenslange immuunsuppressie. Hoewel King's College hier nog niet omvangrijk over gepubliceerd heeft, heeft dit reeds plaatsgevonden bij kinderen met acuut leverfalen en bij patiënten met een metabole stoornis waarbij louter een enzymdefect dient te worden overkomen.

Culturele verschillen

Resumerend heb ik veel ervaring opgedaan tijdens mijn stage Levertransplantatie. Het was enerverend in ieder opzicht en inspirerend vanuit medisch opzicht. Persoonlijk heb ik veel geleerd van de culturele verschillen en ben ik heel gelukkig met mijn opleiding hier. In Nederland zijn aios wat mondiger, onder meer doordat daar meer gelegenheid toe is. Dat geldt overigens ook voor stafleden die geen afdelingshoofd zijn. Inhoudelijk was het voor mij heerlijk om tijdens mijn stage wekelijks naar de excellente besprekingen te mogen gaan en alleen te absorberen. Ik denk dat ik hier juist erg van kon genieten, omdat ik dat niet gewend ben. Daarentegen leer ik op de lange termijn meer bij besprekingen als ik participeer, zeker als de bespreking in kwestie plaatsvindt in een donkere radiologieruimte. Verder viel mij op dat wij in Nederland vrij efficiënt, georganiseerd en gestructureerd werken. Een papieren dossier naast een elektro-

"Verder viel mij op dat wij in Nederland vrij efficiënt, georganiseerd en gestructureerd werken"

nisch dossier is denk ik in geen enkel ziekenhuis aan de orde. Twee assistenten die visite lopen waarbij de een typt en de ander de patiënt onderzoekt worden in Nederland vermoedelijk spoedig anders ingeroosterd. Ik heb kort genoemd dat ik in Londen wat onderzoek heb gedaan. Aangezien dat niet mijn meest vernieuwende ervaring was, heb ik dat niet erg toegelicht. Wat ik echter wel wil vermelden is dat in King's College juist door de enorme klinische ervaring en de enorme turn-over weinig tijd over is voor onderzoek. Dat komt zowel door de hoge werkdruk binnen het ziekenhuis als er buiten; het is niet ongewoon dat stafleden naast hun baan in het ziekenhuis een baan in een privékliniek hebben. Daarbij is part-time werken een vrij Nederlands, en luxueus, fenomeen. De stafleden hebben het dus enorm druk. Gelukkig biedt dat mogelijkheden voor een aios op bezoek. Werken volgens richtlijnen en evidence-based argumenten is betrouwbaar en belangrijk. Anderzijds leidt een zekere eigenwijsheid en brutaliteit tot meer out-of-the-box denken. In King's College krijg je het gevoel dat de medische wetenschap er nog lang niet is en dat bij wijze van spreken alles kan, zeker op de lever-IC. Tenslotte dient te worden benadrukt dat een stage in een ander land alleen mogelijk is als je met open armen wordt ontvangen, zeker als de stage maar vier maanden duurt. Het Londense is flamboyant, er wordt veel gelachen. Met zijn tweeën visite lopen is eigenlijk ook wel erg gezellig, biedt meer bonding en de stafleden hebben duidelijk veel plezier in hun werk. De borrel na het werk hoort er in Londen bij en hoe vaak leidt dat niet tot natuurlijke intervisie. Het is bij King's wat chaotisch, maar daarin vind je snel je weg. En ook de relatieve chaos heeft zijn charme. Het warm welkom dat ik heb ervaren is extreem belangrijk voor dergelijke internationale uitwisselingen en blijft de basis voor samenwerking. Ook zonder EU. Ik zou dit iedereen aanraden.

Daphne Hotho,
aios MDL, Erasmus MC

Voor de reductie van recidiverende episodes
van manifeste hepatische encefalopathie

**VOLLEDIG
VERGOED***

**exclusief eigen risico en op basis
van lijst 2 voorwaarden*



**Thuis zijn
betekent nog
niet veilig zijn**



Xifaxan[®]550
Rifaximine- α

Langdurige secundaire
profylaxe bij HE ^{1,2}

Leverziekten bij overgewicht: 1 halen, 2 betalen?

Het betreft de casus van een 63-jarige man die door de internist werd verwezen vanwege al langer bestaande leverenzymstoornissen. Zijn medische voorgeschiedenis bestaat uit type 2 diabetes mellitus (T2DM) behandeld met metformine en hypertensie. Hij had eigenlijk geen klachten en dronk 6 tot 12 EH alcohol per week.

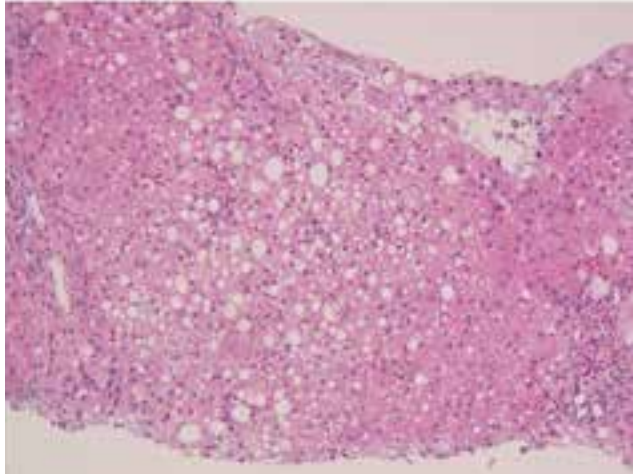
Bij lichamelijk onderzoek werd een niet acuut ziek ogende man gezien met een gewicht van 129,1 kg (BMI 41,7). Er waren geen zichtbare leverstigmata. Zijn buik was adipeus zonder tekenen van ascites met een palpabele lever ca. 2 cm onder de ribboog.

Het laboratoriumonderzoek toonde een hepatitisbeeld: bilirubine 10 $\mu\text{mol/l}$, AF 59 IU/l, gamma-GT 72 IU/l, ASAT 90 IU/l, ALAT 231 IU/l, INR 1,2, albumine 40 g/l met daarnaast kreatinine 80 $\mu\text{mol/l}$ en HbA1c 38 mmol/mol (5,6%). Bij aanvullend laboratoriumdiagnostiek werd IgA 1,72 g/l, IgG 16,0 g/l, IgM 0,46 g/l, antistoffen tegen gladspierweefsel zwak positief, antistoffen tegen mitochondriën negatief, en negatieve virusserologie gevonden.

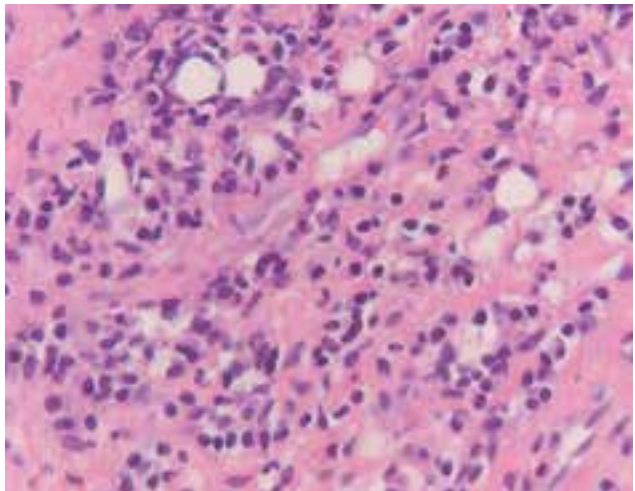
Bij echografie van de lever was sprake van een steatotische lever van 18,7 cm zonder tekenen van portale hypertensie.

Het leverbiopt (*figuur*) toonde een forse chronische hepatitis met uitgebreide interface activiteit en intralobulaire ontsteking met steatose (1A) en plasmacellen (1B). Het beeld past bij auto-immuun hepatitis (AIH) met tekenen van cirrose (1C). Vanwege deze bevindingen bij het leverbiopt in combinatie met zwak positieve antistoffen tegen gladspierweefsel werd onder de diagnose AIH gestart met prednison en azathioprine, waarop een forse daling van de leverenzymen werd gezien (ALAT 80 IU/l, ASAT 51 IU/l, IgG 11.6 g/l). Na bijna een jaar behandeling bleven deze waarden echter boven de normaal waarden. Hoewel zijn T2DM redelijk gereguleerd was met metformine, maar hij daarnaast ook alle kenmerken passend bij non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) of zelfs non-alcoholic steatohepatitis (NASH) had, werd hem liraglutide

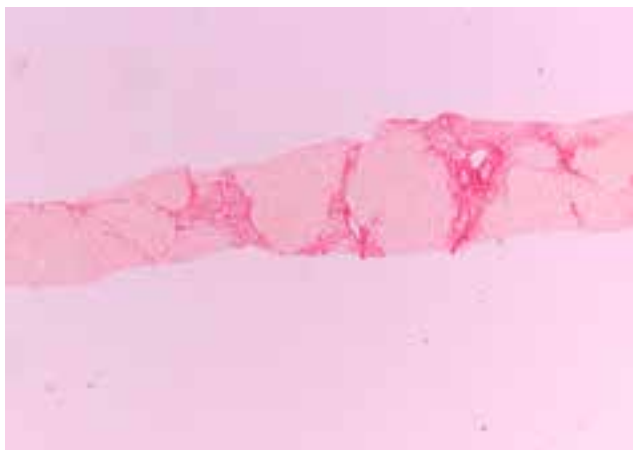
Lees verder op pagina 16.



Figuur 1A



Figuur 1B



Figuur 1C



1 dd 1,8 mg (sc) voorgeschreven. Hierop normaliseerde zijn leverenzymen volledig (ALAT 44 IU/l, ASAT 34 IU/l). Zoals bekend is NAFLD (variërend van simpele steatose tot NASH) in Nederland de meest voorkomende leverziekte.¹ Gezien de sterke associatie met overgewicht en bijbehorend

metabool syndroom zal de prevalentie de komende jaren alleen maar stijgen, met bijkomende morbiditeit en mortaliteit. Vooral nog is de behandeling van NAFLD en vooral NASH nog onder ontwikkeling, waarbij veel van de therapieën die worden gesuggereerd hun oorsprong hebben in de behandeling van T2DM.

Liraglutide is een Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) receptor agonist (RA) en geregistreerd voor de behandeling van T2DM. GLP-1 is een van de incretines, gastro-intestinale hormonen die een belangrijke rol spelen in de postprandiale bloedglucoseregulatie door in het pancreas secretie van insuline door de betacellen te stimuleren en glucagon door alfacellen te inhiberen.² GLP-1 wordt geproduceerd door L-cellen en heeft vanwege de afbraak door dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) een halfwaardetijd van 1-2 minuten. Vanwege het gunstige effect op de glucoseregulatie zijn voor de behandeling van T2DM diverse GLP-1RA en DPP-4 remmers ontwikkeld. In Nederland wordt de behandeling met GLP-1RA vergoed bij een BMI > 40. Naast regulatie van postprandiale glucose-concentraties via het pancreas hebben GLP-1RA ook een gunstig effect op verzadiging, gewichtsverlies, insuline gevoeligheid, bloeddruk en lipiden. Hoewel het anti-steatotische effect van GLP-1RA in de lever al eerder is herkend,³ is recent ook een gunstig effect op fibrosering van de lever door NASH beschreven.⁴ Fase 3 onderzoeken met verschillende GLP-1RA zijn of worden gestart om deze bevindingen te bevestigen.

Gezien de hoge en toenemende prevalentie van NAFLD en NASH zal in de toekomst de combinatie van leverziekten zoals met AIH, maar ook PBC, PSC en DILI steeds vaker voorkomen. De huidige behandelingen van deze aandoeningen hebben geen effect op NAFLD en NASH. Vanwege het elkaar versterkende effect op de vorming van fibrose,⁵ wordt het vinden van een behandeling voor NAFLD en NASH een belangrijke uitdaging voor de hepatologie.

Maarten Tushuizen,

Bronnen

1. Koek G. Samenvatting richtlijn EASL- EASD- EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Lever* 2016;3:11-13
2. Smits MM, Van Raalte DH, Tonneijck L, et al. GLP-1 based therapies: clinical implications for gastroenterologists. *Gut* 2016;65:702-11
3. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, et al. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. *Liver Int.* 2006;26:1015-7
4. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:678-90
5. De Luca-Johnson J, Wangenstein KJ, Hanson J, et al. Natural history of patients presenting with autoimmune hepatitis and coincident nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2016;61:2710-20

Met dank aan Elisabeth Bloemena en Nicole van Grieken, pathologen VUmc, voor het vervaardigen van de afbeeldingen.

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!

Sven van IJendoorn

Preclinical detection of liver fibrosis using dual-modality photoacoustic/ultrasound system

Pim J. van den Berg, Ruchi Bansal*, Khalid Daoudi, Wiendelt Steenbergen*, and Jai Prakash* Biomed. Opt. Express 7(12), 5081-5091 (2016) *These authors contribute equally to the work*

Abstract: Liver fibrosis is a major cause for increasing mortality worldwide. Preclinical research using animal models is required for the discovery of new anti-fibrotic therapies, but currently relies on endpoint liver histology. In this study, we investigated a cost-effective and portable photoacoustic/ultrasound (PA/US) imaging system as a potential non-invasive alternative. Fibrosis was induced in mice using CCl₄ followed by liver imaging and histological analysis. Imaging showed significantly increased PA features with higher frequency signals in fibrotic livers versus healthy livers. This corresponds to more heterogeneous liver structure resulting from collagen deposition and angiogenesis. Importantly, PA response and its frequency were highly correlated with histological parameters. These results demonstrate the preclinical feasibility of the PA imaging approach and applicability of dual PA/US system.

Clinical Advancements in the Targeted Therapies against Liver Fibrosis

Ruchi Bansal, Beata Nagórniewicz, and Jai Prakash. Mediators of Inflammation Volume 2016, Article ID 7629724, 16 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7629724>

Abstract: Hepatic fibrosis, characterized by excessive accumulation of extracellular matrix (ECM) proteins leading to liver dysfunction, is a growing cause of mortality worldwide. Over recent years, a number of therapeutic strategies have been developed to inhibit hepatocyte apoptosis, inflammatory responses, and HSCs proliferation and activation. Preclinical studies have yielded numerous targets for the development of anti-fibrotic therapies, some of which have entered clinical trials and showed improved therapeutic efficacy and desirable

safety profiles. Here, we focus on the clinical developments attained in the field of targeted anti-fibrotics for the treatment of liver fibrosis. We further briefly highlight different noninvasive diagnostic technologies and will provide an overview about different therapeutic targets, clinical trials, endpoints, and translational efforts that have been made to halt or reverse the progression of liver fibrosis.

The influence of chemotherapy-associated sinusoidal dilatation on short-term outcome after partial hepatectomy for colorectal liver metastases: A systematic review with meta-analysis

van Mierlo KM, Zhao J, Kleijnen J, Rensen SS, Schaap FG, Dejong CH, Olde Damink SW. Surg Oncol. 2016 Sep;25(3):298-307. doi: 10.1016/j.suronc.2016.05.030. Department of Surgery, Maastricht University Medical Centre & NUTRIM School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands.

Sinusoïdale dilatatie (SD) is een manifestatie van hepatotoxiciteit die voorkomt in tot 75% van de patiënten die oxaliplatin-bevattende chemotherapie ontvangen voor colorectale levermetastasen. SD kan zich klinisch uiten in o.a. een verhoging van de leverenzymen, hepatomegalie en ascites. In deze systematische review bespreken we het effect van ernstige SD (graad 2-3 volgens Rubbia-Brandt) op de korte termijn complicaties na partiële leverresectie. De meta-analyse laat zien dat er geen effect van ernstige SD op het optreden van postoperatieve complicaties lijkt te zijn, maar kritische evaluatie van de beschikbare literatuur leert ons dat we op basis hiervan geen definitieve conclusies mogen trekken.

Lees verder op pagina 18.

The global burden of hepatitis E outbreaks: a systematic review

Hakim MS, Wang W, Bramer WM, Geng J, Huang F, de Man RA, Peppelenbosch MP, Pan Q. *Liver Int.* 2017 Jan;37(1):19-31. PMID: 27542764

Hepatitis E virus (HEV) is responsible for repeated water-borne outbreaks since the past century, representing an emerging issue in public health. We performed a systematic review of confirmed HEV outbreaks based on published literatures.

HEV outbreaks have mainly been reported from Asian and African countries, and only a few from European and American countries. India represents a country with the highest number of reported HEV outbreaks. During the outbreaks in developing countries, a significantly higher case fatality rate was observed in pregnant women. This study highlights that HEV outbreak is not new, yet it is a continuous global health problem.

Distinct Antiviral Potency of Sofosbuvir Against Hepatitis C and E Viruses.

Wang W, Hakim MS, Nair VP, de Ruiter PE, Huang F, Sprenger D, Van Der Laan LJ, Peppelenbosch MP, Surjit M, Pan Q. *Gastroenterology.* 2016 Dec;151(6):1251-1253. PMID: 27815000

Sofosbuvir, a direct-acting anti-hepatitis C virus (HCV) drug, has been recently reported to be a potential drug for hepatitis E virus (HEV) infection. However, some debates have emerged on this issue. In this study, we have comparatively assessed the antiviral efficacy of sofosbuvir in both HCV and HEV models. We have demonstrated a distinct antiviral potency of sofosbuvir against HCV and HEV in both mono-infection and HCV/HEV co-infection models. It is very clear that sofosbuvir has superb inhibitory effect on HCV but rather minor effect on HEV in these cell culture models.

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE HARVONI

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **SAMENSTELLING:** 90 mg ledipasvir en 400 mg sofosbuvir. **FARMACEUTISCHE VORM:** filmomhulde tablet **INDICATIES:** Harvoni is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij volwassenen. Voor specifieke activiteit tegen de verschillende genotypes van het hepatitis C-virus (HCV), zie SmPC. **DOSERING:** De therapie met Harvoni moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met CHC. De aanbevolen dosering van Harvoni is één tablet eenmaal daags met of zonder voedsel. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hulpstoffen. Gelijktijdige toediening met rosuvastatine of met krachtige P-gp-inductoren. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Harvoni mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die sofosbuvir bevatten. **Specifieke activiteit tegen verschillende genotypes:** zie SmPC. De klinische gegevens die het gebruik van Harvoni bij patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 2, 3 en 6 ondersteunen zijn beperkt. **Ernstige bradycardie en hartbloek:** Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartbloek waargenomen bij gelijktijdig gebruik van Harvoni met amiodaron, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. Omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn, mag amiodaron bij patiënten die Harvoni gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn. Patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en beginnen met Harvoni dienen aan geschikte monitoring te worden onderworpen. Zie voor meer informatie de SmPC **Behandeling van patiënten met eerdere blootstelling aan direct werkende antivirale middelen tegen HCV:** Bij patiënten bij wie de behandeling met ledipasvir/sofosbuvir faalt, wordt in de meeste gevallen selectie van NS5A-resistentie-mutaties gezien die de gevoeligheid voor ledipasvir aanzienlijk verminderen. Er zijn op dit moment geen gegevens die de effectiviteit ondersteunen van herbehandeling van patiënten bij wie de behandeling met ledipasvir/sofosbuvir faalde met een daaropvolgend regime dat een NS5A-remmer bevat. Patiënten kunnen daarom afhankelijk zijn van andere geneesmiddelen- klassen voor klaring van HCV-infectie. **Nierfunctiestoornis:** De veiligheid van Harvoni 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. **Gedecompenseerde cirrose/levertransplantatie:** zie SmPC. **Gebruik met milte P-gp-inductoren:** milte inductoren van P-glycoproteïne (P-gp) in de darm (bijv. oxcarbazepine), kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van ledipasvir en sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Harvoni. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen wordt niet aanbevolen. **Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen HIV:** Het is gebleken dat Harvoni 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 Harvoni en een farmacokinetische booster is niet vastgesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Harvoni met de tablet met de vaste-dosiscombinatie die elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumarate bevat of tenofovirdisoproxilfumarate in combinatie met een geboeste HIV-protaseeremmer (bijv. atazanavir of darunavir), vooral bij patiënten met verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die Harvoni gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumarate of met tenofovirdisoproxilfumarate en een geboeste HIV-protaseeremmer krijgen, moeten worden gecontroleerd op tenofovir-gerelateerde bijwerkingen. Raadpleeg de SmPC van tenofovirdisoproxilfumarate, emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumarate of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumarate voor aanbevelingen over niercontrole. **Gebruik met HMG-CoA-reductasemmers:** Gelijktijdige toediening van Harvoni met HMG-CoA-reductasemmers (statines) kan leiden tot een significante stijging van de concentratie van het statine, wat het risico op myopathie en rhabdomyolyse verhoogt. **Hulpstoffen:** Harvoni bevat de azooleurstof zonnegel FCF aluminiumpigment (E110), die allergische reacties kan veroorzaken. Het bevat ook lactose. **INTERACTIES:** Voor een compleet overzicht en informatie over geneesmiddeleninteracties van Harvoni met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, zie SmPC. **VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING:** Het heeft de voorkeur het gebruik van Harvoni te vermijden tijdens de zwangerschap en tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Bij gebruik van Harvoni in combinatie met ribavirine moet uiterste voorzichtigheid worden betracht om een zwangerschap te vermijden bij vrouwelijke patiënten en bij vrouwelijke partners van mannelijke patiënten. Significante teratogene en/of embryocide effecten zijn aangetoond bij alle diersoorten die aan ribavirine werden blootgesteld. Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun mannelijke partners moeten een effectieve vorm van anticonceptie toepassen tijdens de behandeling en gedurende een periode na beëindiging van de behandeling, zoals wordt aanbevolen in de SmPC van ribavirine. **BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN VAN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN:** Harvoni (alleen toegediend of in combinatie met ribavirine) heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet echter worden verteld dat vermoeidheid vaker voorkomt bij patiënten behandeld met ledipasvir/sofosbuvir in vergelijking met placebo. **BIJWERKINGEN:** Zeer vaak: vermoeidheid, hoofdpijn. Vaak: huiduitslag. **Harvoni en ribavirine:** zie SmPC van Harvoni en ribavirine. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** Direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AX65. **AFLERVERSTATUS:** U.R. **PRIJS:** Zie Z-index. **VERGOEDING:** Op verstreking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringswet en begeleidende uitvoeringswetgeving. **VERGUNNING:** EU/1/14/958/001-002 **REGISTRATIEHOUDER:** Gilead Sciences International Ltd., Verenigd Koninkrijk. **LOKALE VERTEGENWOORDIGER:** Gilead Sciences Netherlands B.V., Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam. **DATUM:** deze tekst is het laatst herzien in oktober 2016. HAR/NL/16-04/PM/1439a. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken. HAR/NL/16-04/PM/1439.

REFERENTIES: 1. HARVONI Summary of Product Characteristics. July 2016. 2. Afdhal N et al. *N Engl J Med* 2014;370:1889-1898. 3. Afdhal N et al. *N Engl J Med* 2014;370:1483-1493. 4. Kowdley KV et al. *N Engl J Med* 2014;370:1879-1888.



Verkte SPC-tekst: **Ursofalk® 250 mg capsules, Ursofalk® 500 mg filmomhulde tabletten, Ursofalk® 50 mg/ml suspensie, Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Ursofalk® 250 mg capsules bevat 250 mg ursodeoxycholzuur (UDCA) per capsule. Ursofalk® 500 mg filmomhulde tabletten bevatten 500 mg UDCA per tablet. Ursofalk® 50 mg/ml suspensie voor oraal gebruik bevat 50 mg UDCA per ml. Vijf ml suspensie voor oraal gebruik bevat 250 mg UDCA. Met een maatbeker kan 1,25, 2,50, 3,75 of 5,00 ml gedoseerd worden. **Therapeutische indicaties:** Het oplossen van cholesterolgalstenen bij patiënten: die één of meer röntgenoorschijnende (röntgennegatieve) galstenen, bij voorkeur met een doorsnede van niet meer dan 2 cm, in een goed functionerende galblaas hebben; die een chirurgische ingreep weigeren of waarbij chirurgisch ingrijpen niet is geïndiceerd; bij wie een oververzadiging van cholesterol is aangetoond door een chemisch onderzoek van de gal verkregen door duodenumsondage. Als adjuvante medicatie vóór en na galsteenvergruizing (lithotripsie). Primaire biliaire cirrose (PBC). **Pediatische populatie:** Hepatobiliaire aandoeningen ten gevolge van cystische fibrose bij kinderen van 1 maand tot 18 jaar. **Dosering:** Oplossen van galstenen (al dan niet in combinatie met lithotripsie): 8 - 10 mg UDCA per kg lichaamsgewicht per dag. Behandeling van PBC: stadia I - III: 12 - 16 mg UDCA per kg lichaamsgewicht per dag, in te nemen in 3 porties per dag gedurende de eerste 3 maanden. Indien de leverfunctie verbetert kan de dagelijkse dosering in een keer in de avond worden ingenomen. Stadium IV: in combinatie met een verhoogd serumbilirubinegehalte (> 40 µg/L; geconjugeerd) dient in eerste instantie slechts de helft van de normale dosering (zie dosering voor stadia I - III) te worden gegeven (6-8 mg UDCA per kg lichaamsgewicht per dag). Aan patiënten met PBC (stadium II) zonder verhoogd serum bilirubinegehalte is het toegestaan direct de normale aanvangsdosering (zie dosering stadia I - III) te geven. **Pediatische populatie:** Kinderen met cystische fibrose van 1 maand tot 18 jaar: 20 mg/kg/dag in 2 tot 3 porties, met een verhoging tot 30 mg/kg/dag wanneer noodzakelijk. Voor meer informatie omtrent dosering van Ursofalk® capsules, tabletten of suspensie raadpleeg de volledige SPC. **Wijze van toediening:** oraal. Indien de patiënt vanwege de grootte van de Ursofalk® capsule moeite heeft met het doorslikken, dan mag de capsule zodanig open gemaakt worden en de inhoud worden toegevoegd aan bijvoorbeeld yoghurt. De Ursofalk® tabletten moeten in zijn geheel met wat vloeistof geslikt worden. Ursofalk® 50 mg/ml suspensie wordt toegediend aan de hand van een bijgeleverde maatbeker bij kinderen met meer dan 10 kg lichaamsgewicht of aan de hand van een commercieel verkrijgbaar spuitje voor eenmalig gebruik bij kinderen tot 10 kg lichaamsgewicht. **Bijwerkingen:** Maagdarmsstelselaandoeningen: (vaak, ≥ 1/100, <1/10) klevende ontlasting of diarree; (zeer zelden <1/10.000) ernstige pijn in de rechter bovenbuik tijdens de behandeling van PBC. Lever- en gal-aandoeningen: (zeer zelden <1/10.000) veralking van galstenen; compensatie van levercirrose tijdens de behandeling van gevorderde stadia van PBC die gedeeltelijk afnam na het staken van de behandeling. Overgevoelighedsreacties: (zeer zelden <1/10.000) urticaria. **Contra-indicaties:** acute ontstekingen aan de galblaas of de galwegen; occlusie van de galwegen (occlusie van de ductus choledochus of een ductus cysticus); veelvuldige galkoleken; röntgenoorschijnende verkalkte galstenen; verminderde contractiliteit van de galblaas; overgevoeligheid voor galzuren of voor één van de hulpstoffen. **Pediatische populatie:** bij een onsuccesvolle porto enterostomie of wanneer er geen herstel optreedt van een goede galafvoer bij kinderen met biliaire atresie. **Waarschuwingen:** Ursofalk® dient onder medisch toezicht te worden gebruikt. Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling dienen elke 4 weken de leverfunctiewaarden AST, ALT en γ-GT te worden gecontroleerd, daarna elke 3 maanden. Naast het onderscheid kunnen maken tussen wel of niet reagerende patiënten die behandeld worden voor PBC, maakt deze controle ook een vroege detectie mogelijk van potentiële verslechtering van de leverfunctie, met name bij patiënten met gevorderde PBC. Bij gebruik voor het oplossen van galstenen: om de therapeutische progressie van het oplossen van galstenen te kunnen beoordelen, en om tijd eventuele veralking van de stenen te kunnen vaststellen moet de galblaas, afhankelijk van de afmeting van de stenen, 6 tot 10 maanden na aanvang van de behandeling worden gevisualiseerd (orale cholecystografie) met totaalbelicht en occlusies in staande en liggende houding (ultrasone controle). Indien de galblaas op röntgenfoto's niet kan worden gevisualiseerd, of in geval van verkalkte stenen, verminderde contractiliteit van de galblaas of frequente episodische van galkoliek, moet de behandeling met Ursofalk® worden gestaakt. Bij gebruik voor de behandeling van gevorderde PBC: in zeer zeldzame gevallen is decompensatie van levercirrose waargenomen, die gedeeltelijk afnam na het staken van de behandeling. Indien diarree optreedt moet de dosering worden verlaagd, en in geval van aanhoudende diarree moet de behandeling worden gestaakt. Vijf ml Ursofalk® suspensie bevat 0,50 mmol (11,39 mg) natrium. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdeficiënt. **Verpakking:** Ursofalk® capsules: omdoos met 100 capsules in 4 blisterverpakkingen (Al/PVC) met elk 25 capsules. Ursofalk® tabletten: doordrukstrip van transparante, kleurloze PVC/PVDC en aluminiumfolie; 100 filmomhulde tabletten in een doos. Ursofalk® suspensie: fles met 250 ml. **Aflerstatus en vergoeding:** U.R. en volledig vergoed. Ursofalk® capsules: RVG 08384. Ursofalk® tabletten: RVG 112405. Ursofalk® suspensie: RVG 101647. **Registratiehouder:** Dr. Falk Pharma Benelux B.V., Claudius Prinsenlaan 136A, NL-4818CP Breda, Nederland. **Over informatie:** Dr. Falk Pharma Benelux B.V., Breda, 076-5244200, of raadpleeg de volledige SPC. **Versie verkorte SPC-tekst:** 20150112.

Focus op perfectie



04-2016-NL-FEBRUARI 2016

Sofosbuvir: anti-viral therapy for hepatitis E?

Kamar N, Wang W, Dalton H, Pan Q. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017 In press

Sofosbuvir, an anti-hepatitis C virus (HCV) drug, has recently been proposed as a treatment for hepatitis E virus (HEV) infection. It has excellent inhibitory effect on HCV, but was much less efficacious against HEV in cell culture models. In a transplant patient, adding sofosbuvir to ribavirin led to a reduction in HEV viral load but followed by a relapse. In a HCV/HEV co-infected patient, no modification in HEV viral load was observed by sofosbuvir. These initial in vitro and in vivo data suggest that sofosbuvir is unlikely to be the drug of choice for treating hepatitis E.

Noncanonical Antiviral Mechanisms of ISGs: Dispensability of Inducible Interferons.

Xu L, Wang W, Peppelenbosch MP, Pan Q. *Trends Immunol*. 2016 Dec 1. [Epub ahead of print] PMID: 27916385

Type I interferons (IFNs) have broad antiviral activities through the induction of IFN-stimulated genes (ISGs). The important ISGs, including the constitutively expressed IFN regulatory factors (IRFs) and pattern recognition receptors (PRRs), have been largely examined in the context of the scaling of IFN responses. Here, we have highlighted the noncanonical antiviral mechanisms of these ISGs that are independent of IFN induction. However, the details of these IFN-independent antiviral mechanisms remain largely elusive, thus deserving further investigation.

Mushroom poisoning: an overlooked cause of acute liver injury in China.

Geng J, Cao Z, Ma X, Shi Y, Wang Y, Pan Q. *Liver Int*. 2016 Dec 10. [Epub ahead of print] PMID: 27943509

Misidentification and ingestion of a toxic mushroom as an edible species could lead to mushroom poisoning. China has tradition of valuing mushroom in cuisine and medicine. Varieties of mushrooms grow in China, mostly in the southwest province of Yunnan. Based on a large academic hospital in Yunnan province, we have retrospectively evaluated this issue over the past 10 years. We categorized these patients into types of gastroenteritis, neurological disorder, erythrolysis and liver injury. The most severe complications were from the liver injury patients, in which 7 deaths out of 35 patients were recorded.

Safety, tolerability, and antiviral effect of RG-101 in patients with chronic hepatitis C: a phase 1B, double-blind, randomised controlled trial

Meike H van der Ree, J Marleen de Vree, Femke Stelma, Sophie Willemsse, Marc van der Valk, Svend Rietdijk, Richard Molenkamp, Janke Schinkel, Ad C van Nuenen, Ulrich Beuers, Salah Hadi, Marten Harbers, Eva van der Veer, Kai Liu, John Grundy, Amy K Patick, Adam Pavlicek, Jacqueline Blem, Michael Huang, Paul Grint, Steven Neben, Neil W Gibson, Neeltje A Kootstra, Henk W Reesink

The Lancet. Published online: 10 January 2017.

MicroRNA-122 is een belangrijke gastheer factor voor hepatitis C virus replicatie. In deze multicenter, placebo-gecontroleerde, fase 1 studie kregen 32 chronische hepatitis C patiënten (HCV genotype 1, 3 en 4) een eenmalige injectie RG-101 of placebo toegediend. RG-101 is een anti-miR-122 oligonucleotide dat geconjugerd is aan koolhydraatstructuur (N-acetylgalactosamine) waardoor het efficiënt wordt opgenomen door de levercel. Een eenmalige dosis RG-101 werd goed verdragen en er werden geen SAEs gerapporteerd. De gemiddelde HCV RNA daling was 4 tot 5 log₁₀ IU/ml op week 4. Bij drie van de 28 patiënten die één injectie RG-101 kregen toegediend, was het HCV RNA na anderhalf jaar niet meer aan te tonen in het bloed. Een virologische rebound vóór week 12 was geassocieerd met mutaties in de miR-122 bindingsplaatsen van het HCV RNA.

Identification of the Best Direct-acting Antiviral Regimen for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: a Systematic Review and Network Meta-analysis

Floor Berden, Bryan Aaldering, Hans Groenewoud, Joanna Int'Hout, Wietske Kievit, Joost PH Drenth *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016. Epub ahead of print.

Direct-acting antivirals (DAAs) are highly effective in chronic hepatitis C (HCV) infection, but efficacy in HCV genotype 3 is suboptimal. In this systematic review and network meta-analysis we identified the most effective DAA regimen for HCV genotype 3 patients. We used a random effects model to estimate sustained virological response (SVR) per DAA regimen. Sofosbuvir/velpatasvir +/- ribavirin is the best option for genotype 3 patients with and without cirrhosis (SVR 94-96%, and 97-99%, respectively). However, sofosbuvir/daclatasvir with ribavirin achieves comparable SVR rates in some groups. Lastly, ribavirin significantly boosts SVR in all patients (OR 2.6-4.5).

Lees verder op pagina 20.

PD-L1, Galectin-9 and CD8+ tumor infiltrating lymphocytes are associated with survival in Hepatocellular Carcinoma

Kostandinos Sideras, Katharina Biermann, Joanne Verheij, Bart R. Takkenberg, Shanta Mancham, Bettina E. Hansen, Hannah M. Schutz, Robert A. de Man, Dave Sprengers, Sonja I. Buschow, Maddy C.M. Verseput, Patrick P.C. Boor, Qiuwei Pan, Thomas M. van Gulik, Turkan Terkivatan, Jan N.M. IJzermans, Ulrich H.W. Beuers, Stefan Sleijfer, Marco J. Bruno, Jaap Kwekkeboom. *Laboratorium Maag Darm Leverziekten, Erasmus MC, Rotterdam. Oncoimmunology, doi: 10.1080/2162402X.2016.1273309. [Epub ahead of print]*

Co-inhibition blockade is a novel therapeutic strategy that induces clinically relevant anti-tumor T-cell responses in several types of cancer. Understanding the immune resistance mechanisms of HCC is crucial for development of immunotherapeutics for this malignancy.

Using immunohistochemistry on HCC tumor tissue microarrays, we found that the majority of tumors express the immune-inhibitory molecules HVEM, PD-L1, Gal-9, and the immunosuppressive enzyme IDO. No or low tumor expression of PD-L1 and Galectin-9 and low numbers of CD8+ tumor-infiltrating T cells were associated with shorter patient

survival, and the combination of these markers was a powerful predictor of survival.

Subsidies:

Identification of tumor-initiating cells in liver cancer and their interactions with hepatitis viruses

Project leader: Qiuwei Pan. Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus University Medical Center Rotterdam. Grant: KWF Young Investigator Grant 2016; € 549.000

Liver cancer is a leading cause of cancer death, mainly because of the escalating epidemic of viral hepatitis. Tumor initiation is a key process involved in carcinogenesis, metastasis, treatment outcome and disease recurrence after surgery. This process is thought to be driven by a subset of cancer cells, termed as “tumor-initiating cells”. Through this project, we aim to precisely define the tumor-initiating cell populations in liver cancer, with focusing on the slow- and fast-cycling cancer cells. We will also study their interactions with hepatitis virus infections. We feel that these cells represent the important targets for therapeutic development.

proefschriften

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT MARTEN A. LANTINGA

‘Diagnosis and Management of Hepatic and Renal Cyst Infection’

Promotiedatum: 6 december 2016
Radboud Universiteit Nijmegen

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

Copromotor:
Dr. R.G.L. de Sévaux

Het proefschrift onderzoekt de diagnostiek en behandeling van lever- en niercyste infecties.

Lever- en niercysten presenteren zich als solitaire laesies of in het kader van twee verschillende genetische aandoeningen:

autosomaal dominant polycysteuze leverziekte (ADPLD) en autosomaal dominant polycysteuze nierziekte (ADPKD).

Naast massagerelateerde klachten, en met name nierfunctie verlies bij patiënten met ADPKD, kan er gedurende het leven, spontaan, een cyste infectie van de lever of nier optreden.

Deel een van het proefschrift houdt zich bezig met de diagnostiek omtrent cyste infecties. Deze blijkt lastig, met name gezien de vermeende gouden standaard, een cyste aspiraats wat bacteriën en ont-



stekingscellen toont, vaak niet verricht (kan) worden.

In een internationaal samenwerkingsverband met een multidisciplinair panel van experts is er middels consensus overeengekomen hoe een cyste infectie gediagnosticeerd kan worden in de dagelijkse klinische praktijk.

Deel twee behandelt de therapeutische mogelijkheden van cyste infecties. In dit proefschrift wordt beschreven dat

ciprofloxacin alleen, de antibiotische hoeksteen van behandeling, vaak door verschillende factoren niet afdoende is om de infectie compleet te bestrijden. Aanvullende, invasieve methoden zijn vaak nodig om tot een succesvolle behandeling te komen.

Middels een nieuw studie model is onderzocht wat de waarde van profy-

lactisch cefazoline is in het kader van aspiratie sclerotherapie van symptomatische, niet-infectieuze levercysten. Ons onderzoek toont dat een eenmalige dosis cefazoline niet leidt tot een adequate concentratie in de cyste ten tijde van de cyste drainage. De huidige studie vormt de basis voor toekomstige studies waarin alternatieve antibiotica op penetratiecapaciteit getest kunnen worden.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT EVELYN VAN DER AA

'BDCA3+ Dendritic Cells and Their Function in Chronic Hepatitis B Virus Infection'

Promotiedatum: 10 januari 2017
Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotor:
Prof. dr. H.L.A. Janssen

Copromotor:
Dr. A.M. Woltman

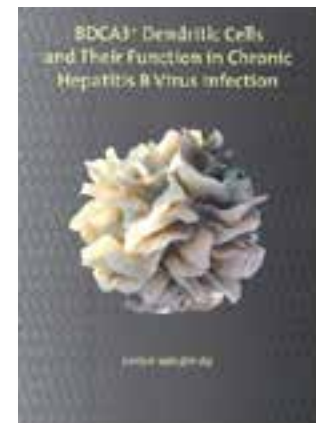
Hepatitis B virus (HBV) infectie in de lever kan in afwezigheid van een effectieve antivirale afweerrespons leiden tot een chronische leverontsteking. Dendritische cellen (DC) zijn witte bloedcellen die een sleutelrol spelen in inductie en regulatie van antivirale afweer.

Het eerste deel van het proefschrift focust op eigenschappen van DC die van belang zijn bij afweer van virale infecties in het algemeen, waaronder de mechanismen betrokken bij presentatie van virale antigenen door DC aan T cellen; de cellen die uiteindelijk de virusgeïnfecteerde cellen neutraliseren. Het geeft aan dat BDCA3+ DC een specifieke DC subset vormen met bijzondere anti-virale functies, zoals onder andere hoge productie van het anti-virale eiwit IFN λ en inductie van virus-specifieke T-cel responsen tegen de geïnfecteerde

(lever)cellen zonder dat de DC zelf door het virus geïnfecteerd raakt. Daarnaast wordt de ontwikkelde kweekmethode om specifieke functies van deze zeldzame BDCA3+ DC populatie in vitro te onderzoeken beschreven en worden de resultaten van het onderzoek naar de intracellulaire eiwitten betrokken bij de regulatie van IFN- λ -productie door BDCA3+ DC getoond.

Het tweede deel focust op de functionele staat van DC bij (chronische) HBV infectie en het effect van het HBV envelop eiwit HBsAg op DC. Het onderzoek toont aan dat BDCA3+ DC aantallen in HBV-geïnfecteerde levers verhoogd zijn, maar dat de functie, waaronder activatie en IFN- λ productie, van bloed BDCA3+ DC verminderd is vergeleken met DC van een controlegroep zonder HBV-infectie.

Deze verminderde IFN- λ productie zou onder andere veroorzaakt kunnen zijn door HBsAg, aangezien blootstelling van BDCA3+ DC aan HBsAg tot verlaagde IFN- λ productie leidde. Deze verlaging vond echter alleen plaats in aanwezigheid van andere immuuncellen. Een immuuncel waarvan de functie



wel direct door HBsAg beïnvloed wordt is de BDCA1+ DC. Blootstelling van BDCA1+ DC aan HBsAg in vitro resulteerde in HBsAg opname en activatie van BDCA1+ DC, waarbij CD14 en TLR4 geïdentificeerd werden als receptoren die essentieel zijn voor deze processen. De activatie van BDCA1+ DC door HBsAg zou een belangrijke stap kunnen zijn in de initiatie van HBV-specifieke afweerresponsen. De hier verkregen inzichten dragen bij aan het doorgronden van de functie van DC bij HBV infectie en ontwikkeling van immunotherapie tegen hepatitis B om de chronische infectie te doorbreken.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT MIKE JEURISSEN

'The entanglement of NASH and Atherosclerosis – Shared features of a macrophage-specific response'

Promotiedatum: 12 januari 2017
Universiteit Maastricht

Promotoren:
Prof. dr. R. Shiri-Sverdlow
Prof. dr. J.F.C. Glatz

Copromotor:
Dr. M.M. Donners

Hoewel het eerder werd gesuggereerd dat NASH en atherosclerose twee aspecten zijn van dezelfde etiologie, is het onderliggend mechanisme nog niet bekend. Macrofagen spelen een essentiële rol in de ontwikkeling van atherosclerose door de vorming van schuimcellen. Dit zelfde proces is ook aangetoond in de ontwikkeling van NASH. Daarom is de focus van dit proefschrift gericht op

de rol van macrofagen tijdens de ontwikkeling van zowel NASH als atherosclerose. Hierbij wordt specifiek gekeken naar de verschillende mechanismes die gerelateerd zijn aan de crosstalk tussen lipiden en inflammatie.

In dit proefschrift hebben we kunnen aantonen dat de gedeelde etiologie van NASH en atherosclerose is gekoppeld aan verschillende mechanismen. Deze macrofaag specifieke mechanismen hebben betrekking op de opname van geoxideerd cholesterol (oxLDL) in de lysosomen en op de activatie van het inflammasome complex. Zo is aangetoond dat de ontstekingsreacties in atherosclerose voornamelijk afhankelijk zijn van oxLDL opname in het lysosoom. In tegenstelling tot de hoeveelheid totaal



cholesterol dat in het lysosoom wordt opgenomen. Ten tweede is aangetoond dat hematopoëtisch caspase-1/11 een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van atherosclerose. De beschreven processen spelen ook een belangrijke rol in de ontwikkeling van NASH. Additioneel hebben we ook gekeken naar DLL4-Notch signalering in de ontwikkeling van NASH. In dit proefschrift hebben we kunnen aantonen dat macrofaag specifieke DLL4-Notch signalering geen effect heeft op NASH ontwikkeling. Wel hebben we kunnen aantonen, in de context of NASH, dat lysosomaal cholesterol stapeling gemoduleerd kan worden door 27-hydroxycholesterol als gevolg van over expressie van het mitochondriaal enzym CYP27A1. Dit leidt tot één verhogingen van lysosomaal NPC eiwitten die verantwoordelijk zijn voor het cholesterol transport van het lysosoom naar het cytoplasma.

Dit proefschrift leidt tot nieuw inzichten in macrofaag specifieke mechanismen waardoor ontstekingsprocessen kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van zowel NASH als atherosclerose. Deze ziekten hebben niet alleen een soortgelijke ontstekingsmechanismen, maar beïnvloeden ook elkaar progressie. Deze inzichten zijn waardevol voor de ontwikkeling van nieuwe therapeutische interventies of diagnostische hulpmiddelen.

Verkorte SPC XIFAXAN® 550 mg Filmomhulde Tabletten

Naam van het geneesmiddel Xifaxan® 550 mg filmomhulde tabletten. **Naam en adres van de vergunninghouder:** Norgine BV, Hogehilweg 7, 1101 CA Amsterdam. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg rifaximine. **Farmacotherapeutische groep** Intestinale, anti-infectiemiddelen-antibiotica. **Farmaceutische vorm** Filmomhulde tablet. **Indicaties** vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor rifaximine, rifamycine-derivaten of voor de hulpstoffen van Xifaxan®, gevallen van darmobstructie. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** *Clostridium difficile* geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief rifaximine. De kans dat een rifaximinebehandeling gepaard gaat met CDAD en pseudomembraneuze colitis (PMC) kan niet worden uitgesloten. Vanwege het gebrek aan gegevens en de kans op ernstige verstoring van de darmflora met onbekende gevolgen, wordt gelijktijdige toediening van rifaximine met andere rifamycines niet aanbevolen. Patiënten dienen te worden ingelicht dat, ondanks de verwaarloosbare absorptie van het geneesmiddel (minder dan 1%), rifaximine net zoals alle rifamycine-derivaten een roodachtige verkleuring van de urine kan veroorzaken. Verminderde leverfunctie: met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis en bij patiënten met MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score > 25 . Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig gebruik van rifaximine en een P-glycoproteïne remmer zoals ciclosporine nodig is. Zowel dalingen als stijgingen van de INR – internationale genormaliseerde ratio – (in sommige gevallen met bloedingen) zijn gemeld bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met warfarine ontvangen en rifaximine voorgeschreven kregen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de INR zorgvuldig te worden gecontroleerd in geval van 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: Evenwichtsstoornissen, amnesie, convulsie, aandachtsstoornissen, hypoesthesie, 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. **Maagdarmstelsel-aandoeningen:** Vaak: Bovenbuik-pijn, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. Soms: Abdominale pijn, oesofaguspatadenarfenbloeding, droge mond, maagongemak. Zelden: Constipatie. **Lever- en galaandoeningen:** Niet bekend: Abnormale leverfunctietests. **Huid- en onderhuidaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag, pruritus. Niet bekend: Dermatitis, eczeem. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** Vaak: Spierspasmen, artralgie. Soms: Myalgie. Zelden: Rugpijn. **Nier- en urinewegaandoeningen:** Soms: Dysurie, pollakiurie. Zelden: Proteinurie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Vaak: Oedeem perifeer. Soms: Oedeem, pyrexie. Zelden: Asthenie. **Onderzoeken:** Niet bekend: Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). **Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties:** Soms: Val. Zelden: Kneuzing, procedurepijn. **Afleverstatus:** UR. **Datum van herziening van de tekst** 14 oktober 2016. Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine BV.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 Alfa Wassermann S.p.A.
XIFAXAN is een geregistreerd handelsmerk van de Alfa Wassermann groep dat in licentie gegeven is aan de Norgine groep.
NORGINE en het zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine groep.
NL/XIF/0616/0042(I) - jan 2017 - XIF1078

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT ANNAREIN J.C. KERBERT

'Risk stratification in cirrhosis and acute-on-chronic liver failure – Exploration of invasive and non-invasive prognostic markers'

Promotiedatum: 15 maart 2017

Universiteit Leiden

Promotoren:

Prof. dr. B. van Hoek

Prof. dr. Ir. H.W. Verspaget

Co-promotor:

Mw. dr. M.J. Coenraad

Information on prognosis is essential for any physician for providing information to the patient and forms the basis for the decision-making process for therapy. Due to the heterogeneity of the disease, exploration of prognostic biomarkers in cirrhosis is a challenging, but important aspect of research in the field of chronic liver disease. Besides identifying patients who are at the highest risk of mortality, identification of reliable prognostic biomarkers may also help to improve treatment strategies. The aim of this thesis is to explore novel prognostic biomarkers throughout different stages of chronic liver disease and in acute-on-chronic liver failure (ACLF).

Chapter 1 provides a general overview on the pathogenesis and disease course of cirrhosis and ACLF. Furthermore, the hypothesis and aim of the thesis are described.

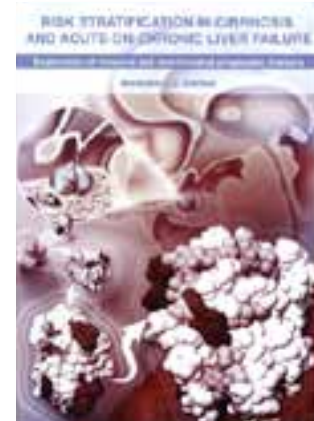
Advanced liver cirrhosis is associated with systemic hemodynamic derangement leading to the development of severe complications associated with increased mortality. Research on arginine vasopressin (AVP), a key-regulator in hemodynamic homeostasis, in cirrhosis has been complicated by the difficulty of measuring AVP levels accurately. Copeptin is a surrogate marker for AVP and could have a role as a prognostic biomarker in cirrhosis as it may reflect circulatory dysfunction. In chapter 2-5 of this thesis, we studied copeptin as a prognostic marker throughout different

stages of cirrhosis. In an animal model, we showed that serum copeptin levels were significantly higher in cirrhotic rats as compared to healthy controls. Furthermore, serum copeptin was found to be negatively correlated to the mean arterial blood pressure. In humans, we found that serum copeptin levels at hospital admission independently predict outcome in populations with either compensated or decompensated cirrhosis and in patients with ACLF.

In chapter 6, we hypothesized that heterogeneity in the arginine vasopressin 1a receptor (AVP1aR) may affect the risk of developing renal and circulatory failure in cirrhotic patients. We studied the association between six single nucleotide polymorphisms (SNPs) of AVP1aR and the development of organ failure in 826 patients admitted for acute decompensation of liver cirrhosis or ACLF. Genetic variation in the vasopressin 1a receptor was found not to be associated with circulatory or renal failure.

In chapter 7, the results are described of a meta-analysis assessing the potential clinical value of the implementation of hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurements to monitor the efficacy of primary prophylactic therapy for variceal bleeding with non-selective beta-blockers (NSBBs). The results show that achieving a hemodynamic response to NSBB therapy (i.e., HVPG reduction <12 mmHg or >10-20% from baseline) is associated with a significant lower risk of a first variceal bleeding episode as compared to a non-response.

In chapter 8, we outlined the results of a study exploring the impact of hepatic encephalopathy (HE) on mortality at the liver transplant waiting list in a Dutch cohort. We aimed to assess its prognostic significance independently of the Model for End-stage Liver Disease



(MELD) score and presence of comorbidities related to HE development. The results show that HE is indeed an independent risk factor for mortality in patients awaiting liver transplantation. This was validated in a representative and independent Dutch cohort. In a second validation cohort from Spain, with significantly higher transplantation rates and a shorter waiting list, the prognostic impact of HE seemed to be attenuated.

Finally, chapter 9 summarizes the results of the studies described in this thesis and the results are discussed in a broader perspective.

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.

BE THE ONE

WHO CAN CHANGE WHAT'S POSSIBLE

Vergoed voor GT1,
GT3 en GT4 ongeacht
de fibroscore.

UP TO **99%** CURE

in HCV GT1 patients^{1,a,b*}

99%

completed regimens of up to 12 weeks^{1**}

ONE

pill, once a day^{1,c***}



* Consistently high cure rates of 94–99% across phase 3 pivotal studies¹⁻⁴
** ≤1% of patients discontinued treatment with HARVONI due to adverse events¹
*** The first and only Single-Tablet Regimen for the majority of HCV GT1 patients¹

^a 99% cure rates were observed in the ION-1 study in previously untreated HCV GT1 patients treated with HARVONI for 12 weeks. Across the ION studies, SVR rates between 94–99% were observed in HCV GT1 patients treated with HARVONI for 8–24 weeks.¹

^b EASL define cure as SVR12.

^c HARVONI offers a single-tablet, RBV-free regimen for the majority of HCV GT1 patients, excluding those with decompensated cirrhosis, or who are pre- or post-liver transplant.¹

Referenties en productinformatie elders in deze uitgave.