

LEVER

3



29 september 2017
Jubileumsymposium Koninklijk Instituut
voor de Tropen in Amsterdam
De NVH ziet uit naar uw deelname

Programma 29 september **4** Ereleden aan het woord **5** Lever ingezonden **9**
Lever de eerste keer **10** Lever Van Eigen Bodem **14** Lever Op Locatie **19**
Lever Proefschrift **20**

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

■ 31 AUGUSTUS - 1 SEPTEMBER

Symposium "Current and Future Perspectives in Primary Liver Tumors"

Locatie: SS Rotterdam

Inlichtingen: HPBrotterdam@erasmusmc.nl

Tel. 010-7031810

■ 8 SEPTEMBER

2e HPB Today

Locatie: LUMC, Albanusdreef 2, Leiden

Inlichtingen: 071-5265217

■ 29 SEPTEMBER

Jubileumsymposium: 40 jaar NVH

Locatie: Koninklijk Instituut voor de Tropen, Amsterdam

Inlichtingen: Secretariaat NVH

Postbus 657 – 2003 RR Haarlem

Tel.: 023 – 551 3016

E-mail: secretariaat@nvh.nl

■ 4 OKTOBER

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

Fax: 023 - 551 3087

Inlichtingen via het secretariaat

E-mail: congres@mdl.nl

■ 5 - 6 OKTOBER

Digestive Disease Days

Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie

Locatie: Conference Center NH Koningshof te Veldhoven

Inlichtingen: Secretariaat NVGE,

Postbus 657 - 2003 RR Haarlem

Tel.: 023 - 551 3016

Fax: 023 - 551 3087

E-mail: congres@nvge.nl

■ 21 NOVEMBER

Hepatologieavond

Locatie: VUmc te Amsterdam

■ 23 NOVEMBER

32e Erasmus Liver Day

Locatie: Congrescentrum De Doelen

Kruisplein 30 te Rotterdam

Informatie en aanmelden:

www.erasmusmc.nl/liverday

liverday@erasmusmc.nl

Tel: 010 703 5942

■ 1 - 2 DECEMBER

BASL Wintermeeting & Interuniversity Liver Course

Locatie: Gent, België

Website: <http://www.basl.be/baslwintermeeting2017>

2018:

■ 28 FEBRUARI – 2 MAART

2nd European Fatty Liver Conference (EFLC)

Maastricht area

www.eflc2018.org

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: Koninklijk Instituut voor de Tropen Amsterdam

Overname van gegevens uit deze nieuwsbrief is toegestaan met bronvermelding.

Correspondentie kan worden gestuurd naar het redactieadres. De redactie behoudt zich het recht voor om te bewerken.

Vormgeving: M.art, Haarlem. ISSN nr.: 1574-7867.

Deze uitgave is mede mogelijk gemaakt door Gilead en Norgine.



Geachte leden van de NVH,

In dit rijk-gevulde nummer van de LEVER leest u over het NVH jubileum deze maand en krijgt u een overzicht wat hepatologisch Nederland in de internationale (top) tijdschriften heeft gepubliceerd. Er zitten een paar bijzonder indrukwekkend prestaties tussen. Verder willen we u wijzen op veranderingen in de NVH bijdrage aan de Dutch Digestive Disease Days in Veldhoven, op een alliantie tussen VUMC en AMC, en op een nieuwe extra mogelijkheid om NVH geld naar u of uw student geschoven te krijgen.

Om maar met dat laatste te beginnen: tot nu toe zijn alle prijzen en subsidies vanuit de NVH alleen beschikbaar voor mensen die al een bepaalde tijd lid zijn. Bij dit repertoire komt nu een extra subsidie bij voor studenten (Bsc of Msc) die een stage gaan doen in het buitenland. De hoogte is een bedrag 250 euro/maand met maximum van 1000 euro, voor stage van minimaal 3 maanden. Deze studenten hoeven nog geen lid te zijn op moment van indiening. Hepatologisch aspect van de stage zal inhoudelijk worden getoetst, er moet een begeleider zijn aan een Nederlands instituut en na afloop een stuk voor de LEVER aangeleverd worden. Bij toekenning moet de student direct lid worden en minstens 2 jaar lid blijven. Dit is een aanvulling op het reeds bestaande initiatief waarbij NVH-leden, die hun Msc diploma al een tijdje op zak hebben (maximaal 7 jaar), een techniek/hepatologische expertise in het buitenland gaan leren. Andere NVH subsidies zijn de proefschriftsponsoring en beurzen voor congressen (deelname en organisatie). Wij hopen dat er veel gebruik gemaakt gaat worden van deze subsidiemogelijkheden. Bovendien kennen we als NVH prijzen toe aan onze grootste talenten (Young Hepatologist Award en Distinguished Hepatologist Award). Op de website vindt u meer informatie hierover. Verder wil ik nog iets schrijven over de (mogelijke) alliantie tussen VUMC en AMC. Deze twee ziekenhuizen zijn voornemens te fuseren en de autoriteit consument en markt (ACM) is nu aan het bekijken of dit toegestaan wordt, waarbij mogelijke effecten op de mate van concurrentie (en daarmee mogelijk invloed op prijspeil van behandelingen e.d.) doorslaggevend zijn. De verwachting is dat in de luwte van de zomervakantie een GO/NO-GO uitspraak komt. Waarom schrijf ik hierover in de LEVER? Omdat zo'n alliantie vanuit mijn perspectief vooral over samenwerken gaat. Bij de NVH zie ik continu voorbeelden van de meerwaarde van samenwerkingen in wetenschappelijk onderzoek. Die voorbeelden kunnen liggen in "schaalvergroting", zodat je bij zeldzame ziekten toch wat zinnigs kunt zeggen over etiologie of behandeling terwijl een individuele onderzoeker daarvoor te weinig patiënten ziet, of kan zorgen dat je met iemand met een ander perspectief en/

of expertise tot nieuwe inzichten/oplossingen komt. De NVH draagt al bijna 40 jaar bij aan het stimuleren van samenwerkingen tussen lever-onderzoekers uit het hele land (en soms daarbuiten) met een grote diversiteit in expertise, en ik vind dat schitterend. Onze leden, u dus, starten en dragen continue allerlei gezamenlijke projecten, vaak met grote openheid en vertrouwen, maar ook met duidelijke professionaliteit en kwaliteit. Op een of andere manier zijn we er allemaal van doordrongen dat samenwerkingen belangrijker zijn dan concurrentie. Dat is de kracht van onze vereniging, en daar heeft de ACM helemaal niets over te zeggen.

Als laatste wil ik u een update geven over de lever-congressen in Nederland. Na bespreking op de Algemene Ledenvergadering en al aangegeven in een eerdere LEVER hebben we besloten om deelname van de NVH aan de Digestive Days in Veldhoven te beperken tot één meeting, en wel degene in het najaar. Dat zal een klinische meeting zijn, net zoals nu, met een uitgebreid hepatologisch programma. Om te zorgen dat klinici ook relevante basale resultaten te zien krijgen, willen we een aantal basale presentaties, op uitnodiging, in Veldhoven laten presenteren, met zoveel sturing dat zowel inhoud als presentatie appelleert bij een klinisch publiek. Wellicht is de "Young Hepatologist Battle", zoals we die nu een aantal keer in Veldhoven hebben gedaan hier een goed format voor, of deze anderszins kan blijven bestaan, ook om high-impact klinisch-hepatologische artikelen de aandacht te geven die ze verdienen. Met betrekking tot het meer basale hepatologische onderzoek hebben we besloten om alleen met de DLR verder te gaan (was DLR en DEGH). We gaan deze DLR meeting naar het voorjaar verplaatsen, maar op een ander moment dan de Digestive Days. Om te voorkomen dat er hierdoor tweemaal kort achtereen een DLR is, zal er in 2017 geen DLR georganiseerd worden, ook omdat we op vrijdag 29 september 2017 al vieren dat de NVH 40 jaar bestaat.

Deze jubileumviering is in het Koninklijk Instituut voor de Tropen, Mauritskade 68 te Amsterdam en we hopen u op deze dag te mogen verwelkomen (wel registreren a.u.b.). U heeft hiervoor op 5 juli jl. per email een uitnodiging tot registratie ontvangen. Bij het ochtendprogramma zal de zorg voor de patiënt met een (zeldzame) leverziekte centraal zijn, gevolgd door een korte terugblik op 40 jaar NVH. Het middagprogramma zal dan in het teken staan van de rol van Nederland bij de kennisontwikkeling van leverziekten. Hopelijk tot dan.

Vriendelijke groeten,
Stan van de Graaf

Jubileumsymposium i.v.m. 40-jarig bestaan

Datum: 29 september 2017

Locatie: Koninklijk Instituut voor de Tropen te Amsterdam

Tijd: 09.15 - 18.00, inclusief lunch en met borrel na afloop

Hierbij treft u het volledige programma aan van het symposium dat ter gelegenheid van het 40-jarig jubileum georganiseerd zal worden in het Koninklijk Instituut voor de Tropen in Amsterdam. Het geeft een mooi overzicht van de hepatologie in Nederland in het verleden en met een blik op de toekomst. Dat alles in een informele gezellige sfeer op een mooie locatie.

Van harte willen wij u uitnodigen deze dag het jubileum van onze vereniging mee te vieren. Aan het symposium zijn voor leden van de NVH geen kosten verbonden. U kunt zich voor deelname registreren via de link op onze website: www.hepatologie.org

In de ochtend is er een interactief programma, waarbij de interactie (arts) onderzoeker-patiënt centraal staat. Dit onderdeel wordt mede georganiseerd door de Maag Lever Darm Stichting en de patiëntenorganisaties NLV en PSCPE. Aansluitend zal professor Herold Metselaar terugblikken op de ontwikkelingen die de NVH in 40 jaar heeft doorgemaakt.

Na de lunch zijn er prikkelende presentaties over de rol van Nederland bij de kennisontwikkeling over leverziekten en een blik op huidige en toekomstige ontwikkelingen.

Met vriendelijke groet,
namens het bestuur van de NVH

Dr. K.F.J. van de Graaf, secretaris

PROGRAMMA

| | |
|---------------|---|
| 09.15 - 10.00 | Ontvangst met koffie |
| 10.00 - 10.10 | Opening en welkom - Prof. dr. Ulrich Beuers 40 jaar NVH. Samen zorgen voor patiënten met een leverziekte. Interactief programma met patiëntenorganisaties en MLDS; met Sipke Jan Bousema |
| 10.10 - 11.00 | Eerste deel programma met en voor patiënten - Zeldzame leverziekten - Geïnspireerd door een patiënt (arts/onderzoeker) - Verhaal van een patiënt |
| 11.00 - 11.30 | Pauze, koffie/thee en interactie onderzoekers/patiënten in groepjes |
| 11.30 - 12.30 | Tweede deel programma met en voor patiënten |
| 12.30 - 13.00 | Een terugblik op 40 jaar NVH - Prof. dr. Herold Metselaar |
| 13.00 - 14.00 | Lunch |
| | De rol van Nederland bij de kennisontwikkeling over leverziekten |
| 14.00 - 14.20 | Cholestatische leverziekten. pathofysiologie, therapie en prognose - Prof. dr. Ulrich Beuers |
| 14.20 - 14.40 | Levertransplantatie. van experiment tot routine - Prof. dr. Robert Porte |
| 14.40 - 15.00 | Virale hepatitis. van ontdekking tot genezing - Prof. dr. Rob de Man |
| 15.00 - 15.30 | Thee en koffie |
| | Toekomst van de hepatologie in Nederland |
| 15.30 - 15.50 | NAFLD/NASH. de nieuwe epidemie - Prof. dr. Ronit Sverldlov |
| 15.50 - 16.10 | Cholestase en metabolisme. als de gal overloopt - Dr. Stan van de Graaf |
| 16.10 - 16.30 | Leverfalen. verbouwing of nieuwbouw - Dr. Luc van der Laan |
| 16.30 - 16.50 | Toekomst van de klinische hepatologie - Prof. dr. Joost Drenth |
| 16.50 - 17.00 | Afsluiting - Prof. dr. Ulrich Beuers |
| 17.00 - 18.00 | Borrel |

NB: ook niet leden zijn van harte welkom! Registratiekosten voor niet-leden bedragen € 100,-.

In het kader van het 40-jarig jubileum van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie laten wij graag onze ereleden Brandt, Gips, Jansen en Schalm aan het woord



Dr. Karl-Hans Brandt

De hepatologie op de kaart gezet

In artikel 2 van de statuten van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH) lees ik: “de vereniging heeft ten doel het bevorderen van de hepatologie in de ruimste zin des woords”, waarna een aantal punten wordt genoemd waarmee zij tracht dit doel te bereiken, zoals: het bevorderen van: scholing en nascholing, het uitwisselen van ervaringen tussen individuele leden en tussen regionale groepen en het bevorderen van de samenwerking met verenigingen en instellingen in binnen- en buitenland.

Naar mijn mening hebben leden van de NVH onder leiding van de achtereenvolgende besturen van de NVH ruime mate aan voornoemde doelstellingen voldaan. Een belangrijk argument voor het oprichten van de NVH was het onder één dak brengen van de aan hepatologie verbonden basisspecialismen en de klinische hepatologie. De samenwerking tussen de diverse specialismen heeft tot op de huidige dag ruimschoots haar vruchten afgeworpen.

Ook de samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie –die aanvankelijk moeite had met de oprichting van de NVH- verloopt uitstekend.

Door het ontwikkelen van scholing en nascholing en het profileren van de stage hepatologie is de hepatologie ook in Nederland niet meer weg te denken. Ook op internationaal terrein is de NVH actief. Meerdere malen was de EASL te gast in Nederland. Ik dacht even dat

Nederland de thuishaven van de EASL was geworden !

Voorts hebben zich werkgroepen ontwikkeld bij voorbeeld op het gebied van de virale hepatitis en cholestatische leverziekten. Het syndroom van Crigler - Najjar mag zich in een toenemende belangstelling verheugen, dank zij de resultaten van genetisch onderzoek en het ontwikkelen van genterapie.

Ook voor de toekomst zijn er voor de NVH uitdagingen te over. Ik denk dan aan de schade die de alcohol aanricht, zowel somatisch als sociaal. Ik vind dat de NVH zich op beide aspecten dient te richten.

Bij het zich steeds verder uitbreidende geneesmiddelen arsenaal op alle terreinen van de geneeskunde dient de NVH de vinger aan de pols te houden, m.a.w. gespits te blijven op de bijwerkingen van deze middelen.

Het verder intensiveren van het onderwijs in de hepatologie is van groot belang; misschien moeten wij er al op de middelbare school iets over vertellen; immers het alcoholgebruik bij onze tieners nodigt daartoe uit !

Tenslotte wil ik een lans breken voor de basis van het geneeskundig onderzoek, dat m.i. de grondslag moet blijven vormen voor het hele terrein van de geneeskunde: het beoefenen van het oude handwerk: een nauwgezette anamnese en een zorgvuldig lichamelijk onderzoek, waarna een voorlopige differentiaal diagnose wordt opgesteld en een lijstje van te verrichten onderzoek wordt gemaakt. Deze werkwijze bevordert niet alleen het contact tussen patiënt en arts, doch kan ertoe leiden dat onnodig en soms kostbaar onderzoek, achterwege kan blijven.



Prof. dr. Chris Gips

NVH 1977-2017

Voor het ontstaan van een Nederlandse wetenschappelijke hepatologievereniging heeft EASL veel betekend - we waren geen voorloper. Op de eerste EASL vergadering - in Marburg in 1966 - was ons latere erelid Dr. L. (Jim) Schalm aanwezig namens Arnhem, het destijds belangrijkste levercentrum in Nederland. Hij haalde voor Arnhem EASL 1972 binnen. Voor zijn presidentieel programma vroeg hij sprekers uit het hele land - aanzienlijke netwerkbevordering. Een geheel andere landelijke activiteit was de bergtocht van een week in Noorwegen die we, voorafgaande aan EASL 1974 in Hemsedal, met de jongere hepatologiegarde hadden georganiseerd.

Ondertussen bleef EASL het jaarlijkse platform voor de Nederlandse hepatologie. En vanuit EASL kwam het signaal dat een eigen vereniging wenselijk was. Binnen de Nederlandse verhoudingen waren er voors en tegens. Maar de tijd was rijp, een multidisciplinair landelijk bestuur was beschikbaar en Karl Brandt en ik werden de oprichters. De snelgroeijende jonge vereniging was actief met in 1978 al de eerste levercursus en een jaar later een leverleerboek.

En EASL zelf? In Nederland een blijver: Arnhem 1972, Groningen 1986, Rotterdam 2000 en Amsterdam 2017.

Naast de NVH waren er nog twee belangrijke ontwikkelingen in breder verband waar ik mee te maken kreeg: oprichting, vanuit de NVH, van de Nederlandse Lever Stichting (nu MLDS) in 1981 en van de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging in 1986.

De afgelopen veertig jaar heeft de hepatologie wereldwijd, ook in Nederland, een grote vlucht genomen. Leverziekten werden behandelbaar. Orthotopie levertransplantatie werd een erkende behandelingsmodaliteit. Binnen de MDL (in 1977 nog geen specialisme) werd de hepatologie steeds duidelijker zichtbaar door de aanstelling van hoogleraren

hepatologie en de vraag van algemene ziekenhuizen naar MDL-leverartsen. De toekomst van de vereniging wordt in eerste instantie bepaald door ontwikkelingen in de hepatologie - en voor MLDS en de patiëntenverenigingen geldt dat evenzeer.

Leverziekten zullen verdwijnen: bijvoorbeeld hepatitis B en C. B is al onderdeel van het rijksvaccinatieprogramma. Voor C is dat ook te verwachten zodra een effectief vaccin beschikbaar is, maar is nu al volledig behandelbaar. Vele behandelingsjaren, inclusief levertransplantatie als eind- tevens beginpunt, gaan vervallen. De huidige patiëntengroep blijft aandacht krijgen.

Het hele overige scala blijft - er zal nog genoeg te doen zijn.

Aparte vermelding verdient NAFLD, onderdeel van een levensstijlsyndroom van toenemende omvang in onze bevolking - NASH-cirrose is bezig de grootste levertransplantatie-indicatie te worden. Wat verdwijnt bij de virushepatitiden komt terug bij NAFLD. Wetenschappelijk wordt er in Nederland hard aan gewerkt en voor MLDS en NLV is NAFLD een speerpunt. Het bereiken van de brede bevolking is een belangrijke voorlichtingstaak.

Of levertransplantatie in de komende 40 jaar overbodig wordt is niet voorspelbaar: dan zullen bijvoorbeeld bij de aangeboren en erfelijke leverziekten grote doorbraken moeten komen. En of levertransplantatie zelf dan nog de voorkeursmodaliteit voor leverfunctie-ervanging is?

Voor onze vereniging zijn er nu al grote uitdagingen - en daar zullen andere bijkomen. In het beantwoorden ervan zal samenwerking met MLDS en de patiëntenverenigingen een positieve rol kunnen spelen. Over veertig jaar zien we het resultaat.

NVH: Proficiat!



Prof. dr. Peter Jansen

40 jaar Hepatologie in Nederland

Mijn eerste publicatie stamt uit 1972, een artikel over de glucuronidering van bilirubine. Dit naar aanleiding van een vergadering voor Nederlandse onderzoekers voorafgaande aan het congres van de 'European Association for Study of the Liver' dat onder leiding van Leendert Schalm in de bioscoop van Arnhem was georganiseerd. Als ik de veertig jaar die we nu vieren goed begrijp is de NVH enkele jaren later formeel opgericht. Informeel bestond er dus al een gemeenschap van Nederlandse leveronderzoekers en gaan we verder terug dan veertig jaar.

Uiteraard is de NVH meer dan een organisatie die onderzoek stimuleert, het is ook (of misschien vooral ook) een club van leverartsen. Toch wil ik me nu concentreren op het leveronderzoek omdat hier mijn hart ligt en bepaalde zaken me ook aan het hart gaan.

In de veertig jaar van het bestaan van de NVH is het Nederlandse leveronderzoek zeer succesvol geweest. Zonder iemand te kort te doen kan je twee lijnen onderscheiden: het translationele en het klinische onderzoek, inclusief de virale hepatitis. Voor het virale hepatitis onderzoek was Rotterdam onder leiding van Solko Schalm en later Harry Janssen de motor. Voor het translationele onderzoek zijn meer namen te noemen maar vooral Groningen en Amsterdam hebben daarin een belangrijke rol gespeeld. In de jaren negentig bloeide en groeide het basale leveronderzoek met als hoogtepunt het kloneren van genen coderend voor transport eiwitten in de lever. Die ontdekkingen werden op de voet gevolgd door het identificeren van de bijbehorende genetische leverziekten. Nederland liep daarin onbetwist voorop. Wat nu? Ik ben wat minder optimistisch over de toekomst van het Nederlandse leveronderzoek. Zijn de hoogtijdagen

voorbij? Rotterdam teert nog voort op zijn roemruchte historie, Amsterdam is een centrum voor cholestatische leverziekten, Nijmegen voor polycysteuze leverziekten en in Groningen wordt voortreffelijk onderzoek gedaan naar preservatie van de lever.

Toch is het zo dat wanneer men op enige afstand (zoals ik nu vanuit Duitsland) naar het Nederlandse landschap kijkt men toch de accentuering mist, het is vooral de polder die in het oog springt. Als ik zie wat er in Duitsland aan apparatuur de laboratoria binnen gedragen wordt dan kan ik tot geen andere conclusie komen dan dat het leveronderzoek in Nederland verschaalt en dit vooral door gebrek aan geld, zeker niet door gebrek aan talent. Dat ligt niet alleen aan de overheid, ZonMW of de MLDS maar ook aan de onderzoekers zelf die te weinig met de vuist op tafel slaan. De MLDS is een goed voorbeeld. Ik heb daar een aantal jaren geleden al eens iets over gezegd. Het geheel aan MLDS ondersteuning overziend valt het op dat er vooral toegepast onderzoek wordt gesubsidieerd. Ook dat is belangrijk maar het genoemde woord 'verschaling' slaat op het feit dat er veel te weinig in basaal en translationeel onderzoek (onderzoek met muizen en humane cellen met potentieel klinische toepassingen) wordt geïnvesteerd. Het is er nauwelijks nog of in ieder geval niet genoeg. Zonder dit onderzoek verschaalt het onderzoek. Basaal en translationeel onderzoek is de voedingsbodem, de toepassing komt later vanzelf. Ik heb in Duitsland de kans gekregen om de samenwerking tussen wiskunde en biomedisch onderzoek te mogen begeleiden. Wiskundige modelering helpt de translatie. Dat schept de mogelijkheid om goed fundamenteel onderzoek te doen met een oog op de klinische toepassing en dat is wat anders dan toegepast onderzoek.

Tot mijn Nederlandse collegae wil ik zeggen pas op je zaak, het Nederlands mannen-voetbal is van de Europese mat gespeeld, laat dit met het leveronderzoek niet gebeuren.



Prof. dr. Solko Schalm, emeritus hoogleraar Klinische leverziekten, Erasmus Universiteit, Rotterdam; directeur LiverDoc

Een optimistische visie op de toekomst van de NVH in 3 woorden: samenwerking, geld en impact.

De NVH website vertelt ons dat de doelstelling van de NVH is het bevorderen van de hepatologie in de meest ruime zin van het woord. Hoe is die ambitie tussen 1977 en nu aangepakt, wat is bereikt, en wat zijn in 2017 de uitdagingen (kansen en risico's) voor de toekomst van onze vereniging?

Deze vraag werd gesteld aan een viertal gemiddeld 'tachtigers, die zich waarschijnlijk meer bezig houden met 'How to live' (Epicurus, Montaigne en Plantijn) en 'How to die' (Schnabel, Dijkstra) dan met groepspsychologie en sociologisch gedrag in een maatschappij die toenevend gericht is op autonoom functioneren. Ik hoop dat dezelfde vraag ook is gesteld aan een viertal talentvolle dertigers!

Waarom in 2017 een vereniging ter bevordering van hepatologie? Wat wil die tot stand brengen? Allereerst een plaats van sociaal contact en vriendschap, een luisterend oor naar wat de leverarts of leveronderzoeker in zijn werk belangrijk vindt met als tegenprestatie dat de een luistert naar de ander. Met vrienden discussiëren over vragen hoe de natuur en ziekten in elkaar zitten was al in de oudheid een hooggewaardeerde levenskunst. Die functies van sociaal contact, naar elkaar luisteren en met elkaar discussiëren heeft de NVH in de laatste 40 jaar toenemend goed vervuld. Daarnaast is er de ambitie voor de ontwikkelingen en activiteiten van twee secties: basale hepatologie en klinische hepatologie te stimuleren en coördineren. Dit kan een groot, zelfs zeer groot gebied zijn als daaronder vallen klinische hepatologie met onderwijs, onderzoek, patiëntenzorg en basale hepatologie met immunologie, microbiologie, genetica, enzovoort. Het stimuleren en coördineren van ontwikkelingen vereist visie, tijd, geld, diplomatie en volharding. In de laatste decennia heeft de maatschappij leverziekten in het algemeen en de NVH in het bijzonder niet geholpen met het bouwen aan een gemeenschappelijke visie en geldstromen voor onderwijs, onderzoek en infrastructuur voor leverziekten. Terwijl juist in Nederland samenwerking goed mogelijk blijkt gezien het landelijk klinisch onderzoek op het gebied van AIH en PBC. Laten wij die ambitie dan maar varen? Liever niet! Want mijn meetlat is eerder sterfte aan leverziekte dan publicaties in toptijdschriften. Hieronder ziet u de sterfte aan leverziekten in Nederland in de laatste 20 jaar.

Wat opvalt is de daling van het aantal doden door alcoholische leverziekten ondanks de bevolkingsgroei van 15,6 miljoen in 1997 tot 17 miljoen in 2016. Maar in alle andere gebieden van de leverziekten- de focus van het onderwijs en onderzoek van de NVH- is in de laatste 20 jaar geen impact zichtbaar. Wat een uitdaging om met elkaar te

gaan werken aan impact! Aan impact op de sterfte aan leverziekten in Nederland door efficiënte toepassing van bestaande therapieën en zo mogelijk introductie van nieuwe therapieën. De focus op ontwikkeling van nieuwe therapieën moet in balans gebracht worden met aandacht voor een efficiënte toepassing van bestaande zeer effectieve therapieën. Immers, na het beschikbaar komen van

praktisch perfecte medicatie voor chronische hepatitis B (2007) en C (2014) is er nog geen effect op de sterfte door cirrose waar te nemen.

Hoe zou de NVH kunnen bijdragen? Door het bevorderen van samenwerking tussen leverdokters onderling en tussen leverdokters en leveronderzoekers, niet lokaal maar regionaal of nationaal.

Samenwerking is plezierig en kost weliswaar tijd, maar levert ook tijd op als niet iedereen in elke universiteit of ziekenhuis weer opnieuw het wiel moet uitvinden. Samenwerking is toenemend essentieel om geld te verwerven. En veel geld zowel voor de infrastructuur van leverziekten als voor onderwijs en onderzoek is nodig om uiteindelijk impact te maken.

Overledenen; doodsoorzaak (uitgebreide lijst), leeftijd, geslacht 28 juni 2017

| | | Leeftijd | Totaal alle leeftijden | | | | |
|------------------------------------|--|---------------------------|--------------------------|------|------|------|-------|
| | | Geslacht | Totaal mannen en vrouwen | | | | |
| Onderwerpen | | Perioden | 1996 | 2001 | 2006 | 2011 | 2016* |
| Infectieuze en parasitaire ziekten | B15 Acute hepatitis A | <i>aantal overledenen</i> | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | B16 Acute hepatitis B | | 3 | 4 | 4 | 2 | 1 |
| | B17 Overige acute virushepatitis | | 2 | 4 | 2 | 0 | 2 |
| | B18 Chronische virushepatitis | | 41 | 59 | 53 | 47 | 38 |
| Nieuwvormingen | C22 M.n. lever en intrahepatische galw.. | | 417 | 513 | 552 | 754 | 1 095 |
| Ziekten van spijsverteringsstelsel | K70 Alcoholische leverziekte | | 430 | 489 | 468 | 395 | 413 |
| | K71 Toxische leverziekte | | 4 | 5 | 2 | 2 | 5 |
| | K72 Leverinsufficiëntie, n.e.g. | | 76 | 87 | 84 | 96 | 124 |
| | K73 Chronische hepatitis, n.e.g. | | 18 | 11 | 14 | 5 | 6 |
| | K74 Leverfibrose en levercirrose | | 292 | 292 | 311 | 385 | 460 |
| | K75 Ov. ontstekingsprocessen van lever | | 12 | 20 | 16 | 14 | 41 |
| | K76 Overige leverziekten | | 47 | 53 | 60 | 67 | 73 |

© Centraal Bureau voor de Statistiek, Den Haag/Heerlen 9-8-2017

Niet alcoholische vetleverziekte: een taak voor de MDL specialist?

Vijfentwintig jaar na de ontdekking van het hepatitis C virus (HCV) is er een medicamenteuze behandeling ontwikkeld die nageenog volledige genezing bewerkstelligt. Dit betekent dat de hepatitis behandelcentra minder werk zullen krijgen en de focus op hepatitis B, D en E komt te liggen. Was aanvankelijk de behandeling

complex door interferon met veel bijwerkingen; de ontwikkeling van direct acting antivirals (DAA) vereenvoudigde de therapie en verminderde het aantal bijwerkingen substantieel. Doordat de antivirale therapie steeds meer begon te lijken op de anti HIV behandeling werd de betrokkenheid van de infectioloog steeds groter. In centra met infectiolo-

gen werd, of gezamenlijk of afzonderlijk van de MDL, patiënten met mono- en co-infecties behandeld.

In het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+) kozen we jaren geleden voor een gezamenlijke poli met een multidisciplinair overleg

Lees verder op pagina 10.

(MDO) waarin maag-darm-leverartsen, infectiologen, virologen, verpleegkundig specialisten, de apotheker en de arts-assistenten in opleiding participeren. Dit systeem werkt voor onze situatie zeer goed en zal in de toekomst voortgezet worden weliswaar in een lagere frequentie omdat het grootste deel van de HCV mono en co geïnfecteerde patiënten inmiddels behandeld zijn.

Wat is onze nieuwe hepatologische uitdaging? Niet alcoholische vetleverziekte! Hoe gaan we dit vanuit de MDL vormgeven?

Allereerst zullen we ons moeten realiseren dat het zorglandschap sterk aan het veranderen is. We worden geadviseerd minder patiënten in de tweede lijn te zien zodat kosten worden gedrukt. Dat betekent minder verwijzingen. Een nauwkeurigere omschrijving welke

patiënt wel naar de 2e lijn moet zal in de nabije toekomst geformuleerd worden. Personen met een leververvetting hebben niet allemaal hepatologische zorg nodig. Het spectrum varieert van simpele steatose, steatohepatitis evoluerend naar progressieve fibrose, cirrose met gecompliceerd leverlijden en hepatocellulair carcinoom.

Leververvetting is een uiting van de veranderde levensstijl. De Westerse manier van leven heeft eveneens geleid tot overgewicht en obesitas, debet aan de toename van diabetes, hart en vaatziekten en alle vormen van kanker. Met andere woorden, de leververvetting is, zeker in een verder gevorderd stadium, onderdeel van een systeemziekte. Als metabole motor en filter speelt de lever een cruciale rol in het in stand houden van de homeostase. De lever als multitasking orgaan, moet verschillende

complexe functies uitvoeren om onder meer lipotoxiciteit en oxidatieve stress te voorkomen, darmbacteriën en -producten uit te filteren om progressie naar gecompliceerde NAFLD te voorkomen. Een goed functionerende lever heeft een sterk gezondheid bevorderend effect en voorkomt de genoemde aandoeningen. De vraag eerder gesteld, wie moet nu worden doorverwezen naar een tweedelijns centrum, is nog onvoldoende beantwoord omdat informatie uit grote follow up cohortstudies ontbreekt. Ook is er geen richtlijn voor de eerste lijn waarin criteria voor patiënten at risk worden beschreven. Echter, patiënten met een cardiometabool profiel, voortgeschreden, gecompliceerde, diabetes hebben eveneens een verhoogd risico op het ontwikkelen van een ernstigere leverziekte. Dit zijn patiënten die in de tweede lijn behandeld zouden moeten worden. Deze behandeling zou het best

DE EERSTE KEER

32 jaar oud was ze, een jaartje ouder dan ik, mooi om te zien en sprankelend van levenslust. Ze kwam uit 't Gooi, sprak met enthousiasme over de studie die ze helaas nooit had afgerond, en vroeg ook geïnteresseerd naar wat mij bezig hield. Hoewel ik meestal degene was die de vragen stelde, was dat voor haar vaak een aanleiding om uitgebreid te verhalen over haar drijfveren, het waarom van het leven en haar meanderende lijn van keuzes die haar en mij uiteindelijk samenbrachten.

In de beginperiode zag ik haar ongeveer eens per maand. Het contact was dan wel zeer intensief, meestal enkele dagen achter elkaar. Ik ontmoette al snel haar ouders, met wie ik vaak lange gesprekken voerde over hun dochter. Door hen kreeg ik meer inzicht in haar leven, maar hoe meer ik van haar te weten kwam, hoe minder ik ervan begreep. Er was alcohol in het spel. Het vormde

een rode draad in onze relatie: de beneveling, de andere wereld die ontstond... Na maanden intensief contact begreep ik dat zonder alcohol de werkelijkheid voor haar minder mooi was en dat de teleurstellingen die ze moest ondergaan, onverdraaglijk bleken. Lichamelijk zag ik haar veranderen. Haar koffiekleurige huid werd grauw, haar ogen verkleurden en werden flets en ze viel snel af, hoewel haar buik bolde alsof ze zwanger was.

Helaas deed de ontrafeling van haar lichamelijke geheimen niks af aan de sluier van onbegrip die hing over haar geestelijke toestand: de vrolijke, slimme, ambitieuze jonge vrouw die zij was, in de kiem gesmoord door verborgen twijfel, bedekt door een laag van drank... De laatste weken waren heel intens, ondanks, of misschien juist wel door het sluimerend gevoel van een naderend afscheid. Ik bracht uren in haar nabijheid door en moest dan alle zeilen bijzetten.

Tegelijk leek zij in een roes te leven. In de laatste week - hoewel ik dat toen nog niet wist - zag ik haar vooral 's nachts en was ze eigenlijk de enige waar ik me bezig mee kon houden. Slapen, waken, een zwevende geest in een zwevend lichaam. Achteraf gezien waren het tekenen aan de wand dat ik het - en haar - zou verliezen. En toen, op een zaterdagochtend, was het zover: ze vertrok. 32 jaar oud, naar een andere wereld, badend in een poel van haar eigen bloed, haar derde en fatale varixbloeding...

De indruk die deze treurige casus van een 32 jarig "meisje" met alcoholische levercirrose op mij - toentertijd 1e jaars aios - maakte, was onbeschrijfelijk. Onze paden kruisten elkaar, als moest het zo zijn, telkens in mijn diensten, net als die nacht van haar eenzame, maar uiteindelijk welkome dood...

David Boerwinkel, aios LUMC

in een multidisciplinaire poli, met de endocrinoloog en vasculair geneeskundige plaatsvinden, met terugkoppeling naar de eerste lijn, zodat een gemeenschappelijke, optimale, behandeling wordt afgesproken. In het MUMC+ is de intentie uitgesproken een dergelijke poli vorm te geven. Momenteel is er een MDO voor dit type patiënt gestart in aanloop naar deze poli.

Voor een subgroep van patiënten, waar onvoldoende effect verkregen wordt met lifestyle interventies, zullen in de komende jaren verschillende nieuwe medicamenten beschikbaar komen. Naast cardiovasculair risicomanagement en goede regulatie van de diabetes zullen deze medicamenten als add on therapie kunnen worden ingezet om onder andere overgewicht, obesitas, insuline resistentie en leverbeschadiging te voorkomen of te laten regresseren.

De weg is nog lang voordat deze middelen betaalbaar en in grote diversiteit op de markt verschijnen. Het is momenteel belangrijk de patiënt at risk te identificeren in de eerste lijn en optimale multidisciplinaire follow up aan te bieden. De MDL arts zou m.i. een centrale, coördinerende, rol moeten spelen in het NAFLD veld. Kennis omtrent levermetabolisme, voeding en complicaties van ongezonde leefstijl voor lever en geassocieerde aandoeningen zou in de opleiding extra aandacht moeten krijgen om deze taak goed te kunnen uitvoeren. De samenwerking met de internistische disciplines als vasculaire geneeskunde en endocrinologie alsook een directer contact met de eerst lijn door bijvoorbeeld anderhalve lijn zorgpaden, zal versterkt moeten worden. De MDL arts kan de keuze maken voor een uitdagende toekomst op gebied van metabole leverziekte met focus op

NALFD. Het momentum is nu om te zeggen, Ja, NAFLD is een taak van de MDL arts.

Door de opbouw van een nationaal netwerk met in NAFLD gespecialiseerde MDL artsen zal de basis gelegd worden voor uniformere diagnostiek en behandeling en kan tevens een nationaal cohort worden opgebouwd voor studies. Participatie aan dit netwerk is mogelijk doordat een landelijk onderzoeksprotocol wordt uitgerold vanuit het NASH consortium. Laten we onze hepatologische krachten bundelen en de lead nemen in het bestrijden van “le foie gras néerlandais”.

Ger Koek,
MDL-arts Maastricht UMC+
Klinikum Aken.

NIVOLUMAB IMMUNOTHERAPIE: nu ook een doorbraak op het gebied van de systeembehandeling van gevorderd leverkanker

Hepatocellulair carcinoom (HCC) is wereldwijd de 2^e doodsoorzaak van kanker (incidentie wereldwijd 700.000, in Nederland 250) en vooral geassocieerd met hepatitis B en C en levercirrose, in West-Europa met alcoholische levercirrose.

Doelgerichte therapie deed zijn intrede bij de behandeling van gevorderd HCC toen in december 2006 en oktober 2007 de multi-tyrosine kinase remmer sorafenib door de FDA en EMA werd goedgekeurd.

Twee gerandomiseerde phase III studies (SHARP1 en Asian-Pacific RCTs) lieten een bescheiden overlevingswinst zien van enkele maanden. SHARP, de

grootste studie (602 patiënten die 2dd 400 mg sorafenib of placebo kregen, 1:1 randomisatie) toonde een significant langere mediane progressie-vrije overleving van 24 wk vs 12 wk en een significante verbetering in mediane overleving van 10.7 vs 7.9 maanden in sorafenib vs placebo arm (HR 0.69; 95% CI 0.55 to 0.87; P<0.001). Vergelijkbare resultaten werden gevonden in de kleinere Asian-Pacific RCT.

Sinds april 2017 is er een 2e middel geregistreerd door de FDA voor behandeling van patiënten met een gevorderd HCC, progressief na eerdere behandeling met sorafenib, op basis van de resultaten van de 2e-lijns phase III RESORCE RCT; 573 patiënten 2:1 werden gerandomiseerd tussen regorafenib (160 mg 1dd, 21 dagen, q 28 dagen).

Lees verder op pagina 12.

[RETHINK PBC]

The GLOBE score: ALP, bilirubin, age, albumin and platelet count are markers of disease progression in PBC

Inadequately treated primary biliary cholangitis (PBC) can lead to liver transplantation or death^{1,2}



Up to 40% of patients taking ursodeoxycholic acid (UDCA), may not be achieving an adequate response to treatment, as indicated by a GLOBE score of $>0,30$. So it is important to monitor your patients regularly³



Alkaline phosphatase (ALP), bilirubin, age, albumin and platelet count are markers of both disease progression and response to therapy.³ A GLOBE score of $>0,30$ in PBC patients is associated with significantly shorter times of transplant-free survival than matched healthy individuals ($P < 0,0001$)³



EASL recommends checking your patients' response to therapy one year after starting therapy⁴

Check your patient's GLOBE score at www.globalpbc.com/globe

References: 1. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: A 2010 update. *J Hepatol* 2010;**52**:745-58; 2. Corpechot C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;**48**:871-7; 3. Lammers WJ, et al. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 2015;**149**:1804-12; 4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;**67**(1):145-172.

Intercept 

Mediane overleving (OS) bedroeg resp. 10.6 en 7.8 maanden, mediane progressie-vrije overleving 3.1 vs 1.5 maanden voor regorafenib vs placebo.

Vele 1ste lijns en 2e lijns phase III studies met andere targeted middelen faalden echter en er bestond dringend behoefte aan meer effectieve middelen met bewezen overlevingswinst. Recent heeft immunotherapie met checkpoint inhibitors (monoclonale antistoffen tegen PD-1 of PD-L1 en/of PD-L2, die de rem van het immuunsysteem tegen kankercellen weghalen) tot doorbraken geleid bij de behandeling van een aantal maligniteiten, zoals melanoom, longkanker en blaaskanker. Deze geheel nieuwe vorm van behandeling van kanker is nu ook getest bij gevorderd HCC. In juni 2017 werden de bevindingen van de CHECKMATE 040 phase I/II studie bekend gemaakt². Tussen november 2012 en augustus 2016, participeerden 262 pt met gevorderd HCC (met of zonder hepatitis B of C) in de phase I/II CheckMate-040 trial studie met nivolumab, een IgG4 anti-PD1 monoclaal antilichaam.

In het dosis-escalatie deel (nivolumab in een dosis van 0.1 oplopend tot 10 mg/kg) participeerden 48 pt (Child-Pugh scores van ≤ 7), in de dosis-expansie fase (nivolumab 3 mg/kg) participeerden 214 patienten (Child-Pugh scores van ≤ 6). De eerste fase van de studie werd in de Verenigde Staten, Hong Kong en Singapore, uitgevoerd, de dosis-expansie fase in 39 andere sites waaronder in Canada, Engeland, Duitsland, Italië, Japan, Zuid-Korea, en Taiwan. Van de 262 pt had 70% eerder sorafenib gekregen en 30% was sorafenib-naïef (77% in de escalatie en 68% in de expansie fase studie).

Alle patiënten hadden een ECOG performance status van 0 of 1; 80% was man, 60% had ooit een leverresectie gehad. Maar liefst 67% had extrahepatische ziekte. Een kwart had hepatitis C virus infectie, 25% een hepatitis B infectie, de overige 50% noch hepatitis B noch hepatitis C infectie. De mediane

follow up in de dosis-escalatie fase was 13.3 en in de dosis-expansie fase 10.5 maand.

In de escalatie fase bedroeg het overall response percentage (ORR) 15% in 49 pt, 3 pt met complete remissie (CR) en 4 met partiële remissie (PR). Mediane respons duur was 15 maand en mediane tijd tot progressie 3.4 mnd. De ORR in het expansie deel bedroeg 20% (42/214), waaronder 3 CR en 39 PR. Stabiele ziekte werd gevonden bij 96 (45%) patiënten, en de zogenaamde 'disease control rate, DCR' was 64% (138/214).

Remissies traden bij 69% van de patienten reeds binnen 3 maanden op. De mediane duur van de remissie was 9.9 maand; bij 67% van de patiënten die respondeerden duurde de remissie nog voort ten tijde van rapportage van de studie. Mediane tijd tot ziekte-progressie was 4.1 maand. Overall survival (OS) was 83% na 6 maanden en 74% na 9 maanden; mediane overleving was nog niet bereikt. De progressie-vrije overleving was 37% na 6, en 28% na 9 maanden.

Interessant is dat de response percentages even hoog waren in patiënten met een virale infectie versus geen infectie, en dat responsen optraden ongeacht PD-L1 expressie in de tumor.

Nivolumab bijwerkingen vielen mee, vermoeidheid was de meest frequente bijwerking (23%), gevolgd door jeuk (21%) en huiduitslag (15%). Graad 3 - 4 toxiciteit kwam voor bij 19% van de patiënten, maar nooit vaker dan 1%. Drie patiënten hadden een serious adverse event (pemphigus, bijnierinsufficiëntie en hepatotoxiciteit). Toxiciteit verschilde niet tussen HBV/HCV en niet geïnfecteerde patiënten. Kwaliteit van leven bleef vrijwel constant tijdens therapie, vrijwel niemand hoefde te stoppen vanwege toxiciteit.

Concluderend kunnen we stellen dat immunotherapie bij gevorderd HCC een nieuwe effectieve behandeling is voor gevorderd HCC, waarbij remis-

sies vrij snel kunnen intreden en lang aanhouden. Patiënten met een HBV of HCV infectie lijken eenzelfde voordeel te hebben. Helaas is er geen predictieve marker die ons helpt bij selectie voor nivolumab therapie. Op basis van deze gunstige resultaten van CHECKMATE 040 is Nivolumab inmiddels geregistreerd door FDA en EMA.

Het middel komt binnenkort ter beschikking in Nederland voor 2e lijns behandeling na eerdere sorafenib. Vooral nog is ons inziens behandeling in gespecialiseerde centra met een multidisciplinair team van medisch oncologen met ervaring op het gebied van immunotherapie en andere vormen van systeemtherapie van leverkanker, hepatologen, interventie-radiologen en (transplantatie) chirurgen, en een immunotherapie MDO team vanwege de immuun-gemedieerde endocriene orgaanuitval, hepatitis, colitis, en andere bijwerkingen van immunotherapie, wenselijk.

Prof. dr. Susanne Osanto,
medisch oncoloog, commissielid Zorgpad Primaire Levertumoren van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC).

Dr. Ian P. Alwayn,
chirurg

Dr. Mark C. Burgmans,
interventieradioloog

Dr. Minneke J. Coenraad,
MDL-arts

Referenties:

1. J. M. Llovet et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-390 July 24, 2008 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857.
2. El-Khoueiry AB et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017 Jun 24;389(10088):2492-2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2. Epub 2017 Apr 20.

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 IJzendoorn

Detection of Localized Hepatocellular Amino Acid Kinetics by using Mass Spectrometry Imaging of Stable Isotopes

Martijn Arts*, Zita Soons*, Shane R. Ellis, Keely A. Pierzchalski, Benjamin Balluff, Gert B. Eijkel, Ludwig J. Dubois, Natasja G. Lieuwes, Stijn M. Agten, Tilman M. Hackeng, Luc J. C. van Loon, Ron M. A. Heeren, and Steven W. M. Olde Damink.

*Equal contribution. *Angew Chem Int. Ed Engl.* 2017 Jun; 56(25): 7146-7150. doi: 10.1002/anie.201702669.

Dit paper beschrijft voor de allereerste keer het in beeld brengen van dynamische veranderingen in de stofwisseling van L-phenylalanine in de lever van muizen met behulp van massaspectrometrie imaging (MSI). Met behulp van MSI werd het weefsel in pixels van 150 bij 150 μm opgedeeld om hierin de moleculaire samenstelling met hoge massa precisie te bepalen. De hydroxylering van L-phenylalanine naar L-tyrosine en zijn co-localisatie met meer dan 60 ander amino metabolieten laten zich volgen. De studie laat de potentie zien van het detecteren van lokale moleculaire kinetiek in onderzoek en kliniek.

Knockout of the Primary Sclerosing Cholangitis-Risk Gene Fut2 Causes Liver Disease in Mice.

Maroni L, Hohenester SD, van de Graaf SF, Tolenaars D, van Lienden K, Verheij J, Marzioni M, Karlsen TH, Oude Elferink RP, Beuers U.

Hepatology 2017. doi: 10.1002/hep.29029. [Epub ahead of print]

Genetic variants of fucosyltransferase 2 (FUT2) have been identified as risk factor for primary sclerosing cholangitis (PSC). We investigated liver pathophysiology in Fut2^{-/-} mice. Half of Fut2^{-/-} mice (Fut2^{-/-high}) showed serum bile salt levels 40 times higher than wt without other signs of cholestasis, the remainder were normocholanemic (Fut2^{-/-low}). Paraportal shunting vessels, wall thickening of portal arteries and periductal fibrosis were observed in Fut2^{-/-high} mice more than Fut2^{-/-low} mice. Portal angiography disclosed virtually complete portosystemic shunting in Fut2^{-/-high} mice only. Thus, liver pathology in Fut2^{-/-} mice is dominated by consequences of portosystemic shunting resulting in microcirculatory disturbances and mild periductal fibrosis

Frequency of acute kidney injury in patients with chronic hepatitis C virus infection treated with sofosbuvir-based regimens

Raoel Maan, Saeed H. Al Marzooqi, Jagpal S. Klair, Joel Karkada, Orlando Cerocchi, Matthew Kowgier, Sherrie M. Harrell, Kimberly D. Rhodes, Harry L.A. Janssen, Jordan J. Feld, Andres Duarte-Rojo; *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jul;46(1):46-55.

Guidelines recommend withholding sofosbuvir (SOF) in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than 30 mL/min. This multicenter retrospective observational study included all consecutive patients that were treated with SOF-based or telaprevir/boceprevir (TVR/BOC)-based regimens at two tertiary university centers in North America and assessed the frequency of acute kidney injury (AKI) during therapy which was defined as an increase of ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$) in serum creatinine level. Although the risk for AKI was lower than for patients treated with TVR/BOC-based regimens, AKI was seen during 11% of SOF-based regimens and was mostly reversible. Patients with ascites and patients using NSAIDs have an increased risk for AKI during SOF-based antiviral therapy.

Cathepsin D regulates lipid metabolism in murine steatohepatitis

Tom Houben, Yvonne Oligschläger, Tim Hendriks, Albert V. Bitorina, Sofie M. A. Walenbergh, Patrick J. van Gorp, Marion J. J. Gijbels, Silvia Friedrichs, Jogchum Plat, Frank G. Schaap, Dieter Lütjohann, Marten H. Hofker & Ronit Shiri-Sverdlov
Sci Rep. 2017 Jun 14; doi:10.1038/s41598-017-03796-5

Due to the obesity epidemic, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a prevalent liver disease, characterized by fat accumulation and inflammation of the liver. However, due to a lack of mechanistic insight, diagnostic and therapeutic options for NASH are poor. Recent evidence has indicated cathepsin D (CTSD), a lysosomal enzyme, as a marker for NASH. Here, we investigated the function of CTSD in NASH by using an in vivo and in vitro model. In addition to diminished hepatic inflammation, inhibition of CTSD activity dramatically improved lipid metabolism. Mechanistically, CTSD inhibition resulted in an increased conversion of cholesterol into bile

acids and an elevated excretion of bile acids via the feces. Also, treating Wt BMDMs with PepA in vitro showed a similar decrease in inflammation and an analogous effect on cholesterol metabolism. Conclusion: CTSD is a key player in the development of hepatic inflammation and dyslipidemia. Therefore, aiming at the inhibition of the activity of CTSD may lead to novel treatments to combat NASH.

Hepatic uptake of conjugated bile acids is mediated by both NTCP and OATPs and modulated by intestinal sensing of plasma bile acid levels in mice

Davor Slijepcevic, Reinout L. P. Roscam Abbing, Takeshi Katafuchi, Antje Blank, Joanne M. Donkers, Stéphanie van Hoppe, Dirk R. de Waart, Dagmar Tolenaars, Jonathan H.M. van der Meer, Manon Wildenberg, Ulrich Beuers, Ronald P.J. Oude Elferink, Alfred H. Schinkel en Stan F.J. van de Graaf
Hepatology: 12 May 2017 (in press)

NTCP verzorgt opname van geconjugeerde galzouten in de lever en is de receptor van het hepatitis B (HBV) en Delta (HDV) virus. In dit artikel laten we zien dat opname van geconjugeerde galzouten in de muis door zowel NTCP als door OATP-transporteiwitten verzorgd wordt, terwijl galzoutopname in de mens met name NTCP-afhankelijk is. Gebruik van de NTCP-remmer myrcludex B in OATP1A/1B-knockout muizen geeft een snelle toename van de galzoutconcentratie in bloed, net zoals in mensen die dit nieuwe (mogelijke) HBV/HDV geneesmiddel krijgen toegediend. Bij zeer hoge galzoutconcentraties wordt in de darm Fxr/Fgf15 geactiveerd, met als gevolg remming van galzoutsynthese en van galzoutopname in de lever. Dit is mogelijk een beschermingsmechanisme tegen hoge galzoutspiegels.

Off-treatment Hepatitis B Virus DNA Levels and the Prediction of Relapse After Nucleos(t)ide Analogue Discontinuation in Chronic Hepatitis B: a Prospective Stop Study

Jiawei Cao^{1*}, Heng Chi^{2*}, Tao Yu¹, Zhandong Li¹, Bettina E. Hansen², Xiaoyong Zhang¹, Chunxiu Zhong¹, Jian Sun¹, Jinlin Hou¹, Harry L.A. Janssen^{2,3**}, Jie Peng^{1**}

J Infect Dis. 2017 Feb 15;215(4):581-589. doi: 10.1093/infdis/jix025.

*Shared first authorship.

**Shared senior authorship.

1. Department of Infectious Diseases, Guangdong Provincial Key Laboratory of Viral Hepatitis Research, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China
2. Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands

3. Toronto Centre of Liver Disease, University Health Network, Toronto General Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

82 Asian chronic hepatitis B patients who discontinued nucleos(t)ide analogue were prospectively followed. Patients with HBVDNA >2,000 IU/mL and ALT >2x ULN (clinical relapse) were retreated. Clinical relapse developed in 28 patients (2-year rates: HBeAg-positive 31%, HBeAg-negative 53%). High risk of biochemical relapse was observed if HBVDNA was >200,000 IU/mL at the initial elevation compared to HBVDNA >2,000-≤200,000 IU/mL (HR8.42;p<0.001). Risk of biochemical relapse was also high in case of persistent HBVDNA elevation (confirmed >2,000 IU/mL within 3 months) compared to transient elevation (HR6.87;p<0.001). The level and persistency of off-treatment HBVDNA elevation may thus be used to guide off-treatment management.

Pegylated Interferon Alfa-2b Add-on Treatment in Hepatitis B Virus Envelope Antigen-Positive Chronic Hepatitis B Patients Treated with Nucleos(t)ide Analogue: A Randomized, Controlled Trial (PEGON)

Heng Chi¹, Bettina E. Hansen¹, Simin Guo², Ning Ping Zhang³, Xun Qi⁴, Liang Chen⁴, Qing Guo², Pauline Arends¹, Ji-Yao Wang³, Elke Verhey¹, Robert J. de Knegt¹, Qing Xie^{2*}, Harry L.A. Janssen^{1,5*}

*Contributed equally to this manuscript.

J Infect Dis. 2017 Apr 1;215(7):1085-1093. doi: 10.1093/infdis/jix024.

1. Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands.
2. Department of Infectious Diseases, Ruijin Hospital, Jiaotong University, Shanghai, China.
3. Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan hospital, Fudan University, Shanghai, China.
4. Department of Hepatitis Disease, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai, China.
5. Toronto Centre for Liver Disease, University Health Network, Toronto General Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

In this randomized trial, HBeAg-positive patients treated with entecavir/tenofovir for >12 months and HBVDNA<2000 IU/mL were randomly assigned to 48 weeks of peginterferon add-on or continued nucleos(t)ide analogue (NA) mono-

Lees verder op pagina 17.

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}

therapy. The primary end point (HBeAg seroconversion and HBVDNA < 200 IU/mL at week 96) was negative (18% peginterferon add-on versus 8% NA monotherapy, $P = .31$). However, among 58 interferon-naïve patients, add-on therapy led to more HBeAg seroconversion (30% vs 7%; $P = .034$) and response (26% vs 7%; $P = .068$) at week 96, compared with monotherapy. Peginterferon add-on therapy may be suggested in interferon-naïve patients receiving NA therapy.

Durability of Response After Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance During Nucleos(t)ide Analogue Treatment in a Multiethnic Cohort of Chronic Hepatitis B Patients: Results After Treatment Cessation.

Heng Chi¹, David Wong², Jie Peng³, Jiawei Cao³, Stijn Van Hees^{1,4}, Thomas Vanwolleghem^{1,4}, Xun Qi⁵, Liang Chen⁵, Jordan J. Feld², Robert J. de Knegt¹, Bettina E. Hansen^{1,2}, Harry L.A. Janssen^{1,2}

Clin Infect Dis. 2017 Jun 1. doi: 10.1093/cid/cix353. [Epub ahead of print]

1. Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands.
2. Toronto Centre for Liver Disease, University Health Network, Toronto General Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.
3. Department of Infectious Diseases, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China.
4. Department of Gastroenterology and Hepatology, Antwerp University Hospital, University of Antwerp, Antwerp, Belgium.

5. Department of Hepatitis Disease, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai, China.

In 70 chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance during nucleos(t)ide analogue therapy, response was sustained in all 54 patients who discontinued treatment. Clinically significant relapses as indicated by high hepatitis B virus DNA and ALT levels were not observed. Anti-HBs positivity may not be required to ensure sustained off-treatment response.

Subsidies

CAR4BAL: CAR overexpression in HepaRG cells for providing an optimal source for human liver cells

Project leader: Dr. Ruurdje Hoekstra, Surgical Laboratory & Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, AMC, University of Amsterdam. Co-applicants: Dr. Eric van der Aa, Hep-Art Medical Devices B.V. and Dr. Christophe Chesné, Biopredic International.

Grant: LSH-TKI (€150.000)

Human liver cells are highly needed for testing drug safety, liver diseases, and as biocomponent in bioartificial livers (BALs). The CAR4BAL project will further develop a cell line overexpressing a regulator of liver maturation, the constitutive androstane receptor, named HepaRG-CAR. The performance of the HepaRG-CAR cell line will be optimized and evaluated for drug safety testing and BAL application. Furthermore regulatory demands for clinical BAL application will be evaluated, and a commercialization strategy will be delineated.



**feliciteert
de NVH met hun veertigjarig jubileum.**

De NLV kijkt uit naar een voortzetting van de prettige samenwerking!



De lever en leverziekten: de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging weet er alles van!
www.leverpatientenvereniging.nl



February 28 till March 2, 2018

Our scientific mission

- Foster knowledge exchange between junior & senior scientists and clinicians working on NASH: plenary sessions, interactive workshops and posters
- Create awareness of the opportunities and challenges in translational NASH research: from clinic to bench & back

Thematic highlights

- From NAFLD to NASH: clinical and fundamental insights in disease progression and mechanisms, diagnosis & treatment
- Systemic complications of NASH
- Perspectives for novel non-invasive biomarkers in the field of NASH
- Recent insights into emerging treatment options for NASH
- From a NASH patient's point of view

Speakers

We are very pleased and proud to announce that the following speakers have already confirmed:

Prof. Vlad Ratziu, Prof. Bart Staels, Prof. Amalia Gastaldelli, Prof. Quentin Anstee, Prof. Valerio Nobili, Prof. Ran Oren, Dr. Joanne Verheij, Prof. Jan Smit, Prof. Sander Kersten, Prof. Mihai Netea, Dr. Fiona McGillicuddy, Prof. Tom Lüdde, Prof. Stef Kremers, Mrs. José Willemse, Prof. Patrick Rensen, Prof. Rajiv Jalan, Prof. Michael Trauner

Hoping to see you at the EFLC2018!

Warm greetings from the organizing committee,

Ronit Shiri-Sverdllov, Ger Koek, Sven Francque, Frank Tacke, Leo Köhler and Yvonne Oligschläger

Front desk

Fabienne Defauwes: f.defauwes@maastrichtuniversity.nl



Venue
Bilderberg Castle Vaalsbroek
Vaals, Maastricht area
The Netherlands



www.eflc2018.org

Medisch Spectrum Twente Enschede

Hepatitiscentrum en leverchirurgie

In het MST zijn 9 MDL-artsen werkzaam waarvan er zich 3 voornamelijk bezig houden met hepatologische zorg (Marjo Kerbert-Dreteler, Maureen Guichelaar en Niels Venneman). Er is momenteel een vacature voor tiende MDL-arts. Onze hepatologische praktijk in het MST heeft een belangrijke regionale functie als hepatitiscentrum en vanwege de grote ervaring met hepatologische zorg.

In de dagelijkse praktijk speelt de verpleegkundig specialist (VS) een belangrijke rol in onder andere de logistieke ondersteuning, informatievoorziening over medicatie en ziektebeelden, poliklinische consulten, en het verrichten van fibroscans. Regelmatig is er contact met andere behandelaars, zoals diëtiek, fysiotherapie, Tactus verslavingszorg,

en de GGD om de zorg van de hepatologie patiënten te optimaliseren. Enkele keren per week is er overleg waarbij de klinische en complexe poliklinische patiënten met elkaar worden besproken en tevens wordt er nauw samengewerkt met de collega's hepatologie uit het UMCG Groningen. De hepatologische zorg in het MST is protocollair beschreven in 15 werkdocumenten die dienen als leidraad voor de poliklinische en klinische hepatologische zorg.

Momenteel wordt gewerkt aan verdere standaardisatie van de hepatologische zorg, met name rondom de NASH patiënten. De bedoeling is om dit in de nabije toekomst uit te werken met de eerstelijns zorg; Huisartsen worden toenemend geconfronteerd met leverproefstoornissen ten gevolge van NASH

waarbij het vaak onduidelijk is hoe hiermee om te gaan. Gezien de grote omvang van de hepatologische praktijk verleent het MST zich uitstekend voor het opleiden van jonge MDL artsen en het doen van studies. Bovendien beschikt het MST over jarenlange ervaring in leverchirurgie voor de behandeling van maligne en benigne aandoeningen, inclusief minimaal invasieve technieken en diverse radiologische interventies van sclerosering tot vena porta embolisaties. Qua volume en expertise is het MST 1 van de grotere centra in Nederland op dit gebied.

Al met al een groot hepatologisch centrum, waarbij teamwork belangrijk is, en de patiënt centraal staat. We zien er naar uit om hier in de toekomst verder gestalte aan te geven in het kader van value-based medicine.



Achter van links naar rechts: Niels Venneman (MDL-arts), Joost Klaasse (chirurg, inmiddels tevens UMCG) en Maureen Guichelaar (MDL-arts)
 Voor van links naar rechts: Mike Liem (chirurg), Anja Hulsegge (verpleegkundig specialist leverziekten).
 Foto inzet: Marjo Kerbert-Dreteler (MDL-arts)

NVGE Gastrointestinale Research prijs 2018

Voor de Gastrointestinale Research Award 2018 kunnen proefschriften worden ingestuurd voor in 2017 gepubliceerde academische proefschriften. Voor deze prijs komen Nederlandse onderzoekers werkend in Nederland of in het buitenland en buitenlandse onderzoekers werkend in Nederland, in aanmerking.

De Gastrointestinale Research prijs 2018 bedraagt € 1.500,-. Daarnaast is er nog een prijs van € 500,- beschikbaar gesteld. De prijzen zullen worden uitgereikt tijdens de Digestive Disease Days van de Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie in het voorjaar 2018 waarbij de winnaar een 10 minuten durende 'ere-voordracht' zal houden.

De inzender dient lid te zijn van de Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie of de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie. De inzending kan alleen de vorm hebben van een

academisch proefschrift. Een onafhankelijke jury beslist over de toekenning van de prijs. Het oordeel van de jury is bindend. De jury nodigt de kandidaten uit hun publicaties in 6-voud met een bijgevoegde samenvatting in de Engelse taal van maximaal 300 woorden te sturen naar:

Secretariaat Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie
Postbus 657
2003 RR Haarlem
Deadline: 1 januari 2018

proefschriften

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT Y.S. DE BOER

'Immunogenetic and clinical aspects of autoimmune hepatitis'

Promotiedatum: 19 april 2017
Vrije Universiteit Amsterdam

Promotores:
Prof. dr. G. Bouma
Prof. dr. C.J.J. Mulder

Copromotor:
Dr. C.M.J. van Nieuwkerk

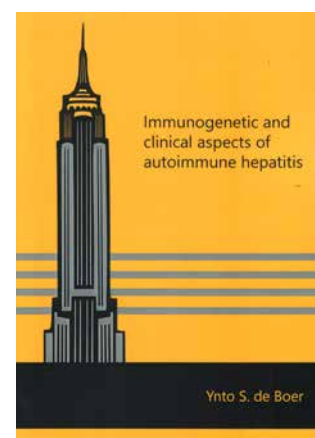
Auto-immuun hepatitis (AIH) is een zeldzame auto-immuunaandoening van de lever, waarvan de oorzaak vooralsnog onbekend is.

De ziekte kenmerkt zich door een chronische ontsteking van het leverweefsel waarbij de uitlokkende factor onbekend is. De presentatie van AIH is niet een-

duidelijk en ook de behandeluitkomsten verschillen sterk tussen patiënten en patiëntgroepen. Veel van de aspecten van deze ziekte zijn tot op heden nog niet opgehelderd. Het doel van dit proefschrift is het verhelderen van een aantal sleutelvragen met betrekking tot genetische risicofactoren, diagnose en behandeling van AIH.

Etiologie

In het eerste deel van dit proefschrift beschrijven we de resultaten van de eerste 'genome-wide association study' in een cohort van 1.100 Nederlandse en Duitse AIH-patiënten, waarin een sterke associatie werd gevonden tussen AIH en genen die coderen voor HLA-DRB1*03:01,



HLA-DRB1*04:01, SH2B3 en CARD10. Dit wijst op een complexe immunogenetische basis voor AIH met een overlap

met andere auto-immuunaandoeningen, zoals PSC en PBC.

Diagnose

Om de diagnose AIH met zekerheid te kunnen stellen is een leverbiopt een vereiste. Er zijn echter verschillen tussen de twee gangbare scoringsystemen en er bestaat nog geen beschreven methode om deze histologische karakteristieken vast te stellen. In dit proefschrift wordt een praktische, methode beschreven, waarbij de aanwezigheid van emperipolesis en rozetten in een cohort van

patiënten met chronische hepatitis in vergelijking met interfase hepatitis en plasmacellen superieure markers voor AIH te zijn.

Drug-Induced Liver injury

AIH is vaak lastig te onderscheiden van drug-induced liver injury (DILI). In het derde deel van dit proefschrift laten we zien dat patiënten met DILI als gevolg van nitrofurantoin, minocycline, methylropa of hydralazine vaak een auto-immuunfenotype hebben. Dit is niet geassocieerd met een slechtere of betere

uitkomst verdwijnt na het staken van het veroorzakende medicament.

Behandeling

Tenslotte geven we in het vierde deel van dit proefschrift inzicht de variatie in behandelstrategieën tussen verschillende internationale experts. Daarnaast beschrijven we de resultaten van thiopurine-optimalisatie door de toevoeging van allopurinol in een case-serie van AIH-patiënten.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT M.K. NEIJENHUIS

'Patient-reported health in polycystic liver disease'

Promotiedatum: 31 mei 2017
Radboud Universiteit

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

Copromotores:
Dr. T.J.G. Gevers
Dr. W. Kievit

Polycysteuze leverziekte (PLD) is een erfelijke aandoening waarbij multiple cysten aanwezig zijn in de lever. Polycysteuze leverziekte komt voor in autosomaal dominante polycysteuze leverziekte (ADPLD) en autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD). Als gevolg van de levercysten kan de lever wel tot tien keer vergroot zijn.

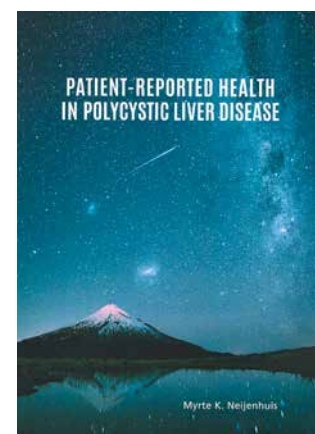
Ondanks dat levervolume objectief gemeten kan worden, geeft dit niet altijd een goede afspiegeling van het welzijn van de patiënt. Vanuit patiëntenperspectief moet behandeling gericht zijn op het verbeteren van symptomen en kwaliteit van leven (KvL), in plaats van levervolume alleen.

In het eerste deel van het proefschrift laten we zien dat KvL, met name de fysieke component, van PLD patiënten significant lager is dan de algemene populatie. Grotere levervolumes waren geassocieerd met lagere KvL.

In het tweede deel van het proefschrift beschrijven we de ontwikkeling en validatie van een PLD-specifieke vragenlijst (PLD-Q). Alle symptomen van de PLD-Q namen toe in ernst als levervolume groter werd, met uitzondering van buikpijn. Voornamelijk patiënten met polycysteuze levers meer dan tweemaal de normale grootte hadden last van PLD-gerelateerde symptomen. Bij deze patiënten zakt KvL onder het niveau van de algemene populatie. Tevens ontwikkelden we een ascites-specifieke vragenlijst (Ascites-Q) door de PLD-Q aan te passen voor patiënten met ascites op basis van levercirrose.

In het laatste deel van het proefschrift laten we zien dat in patiënten met grote symptomatische levercysten het toepassen van aspiratie sclerotherapie

resulteert in verbetering van alle PLD-gerelateerde symptomen, behoudens het symptoom angst voor de toekomst. Somatostatine analogen kunnen gebruikt worden om de fysieke component van KvL te verbeteren bij patiënten met symptomatische PLD. Ernstige leververgroting bij start van de studie was voorspellend voor snellere achteruitgang in fysieke KvL na zes tot twaalf maanden. Remmen van het progressieve beloop van PLD is noodzakelijk om verdere achteruitgang van KvL te voorkomen.



SAMENVATTING PROEFSCHRIFT M.H. VAN DER REE

'MicroRNAs in chronic hepatitis B and C virus infection'



Promotiedatum: 29 juni 2017
Universiteit van Amsterdam

Promotor:
Prof. dr. U.H.W. Beuers

Copromotors:
Dr. H.W. Reesink
Dr. N.A. Kootstra

De afgelopen jaren is er veel onderzoek gedaan naar een nieuwe klasse van geneesmiddelen gericht tegen hepatitis C virus (HCV) replicatie. Deze zogeheten 'direct acting anti-virals' (DAA's) blokkeren specifieke functies van HCV-

eiwitten waardoor een selectieve stap in de replicatiecyclus van HCV geremd wordt. Daarnaast zijn er geneesmiddelen ontwikkeld die bepaalde gastheer-eiwitten, die indirect betrokken zijn bij de replicatie van HCV, kunnen remmen. Een voorbeeld hiervan is de blokkade van microRNA-122 (miR-122) door een antisense oligonucleotide. miRNAs zijn kleine stukjes genetisch materiaal van ongeveer 20 nucleotiden lang en zijn betrokken bij de regulatie van verschillende biologische en ziekte processen. De mate van aanwezigheid van miRNAs in het bloed kan iets zeggen over verschillende processen die in het lichaam

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. **Farmacologische vorm:** Filmomhulde tablet. **Indicaties:** vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten \geq 18 jaar. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor rifaximine, rifamycine-derivaten of voor de hulpstoffen van Xifaxan®, gevallen van darmobstructie. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Clostridium difficile geassocieerde diarree (CDAD) is 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 initiële of stopzetting van de behandeling met rifaximine. Doseringaanpassingen van orale anticoagulantia kunnen nodig zijn om het gewenste niveau van antistolling te handhaven. **Bijwerkingen Infecties en parasitaire aandoeningen:** Soms: Clostridia-infectie, urineweginfectie, candidiasis. **Zelden:** Pneumonie, cellulitis, bovenste luchtweginfecties, rhinitis. **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** Soms: Anemie. **Niet bekend:** Trombocytopenie. **Immuunsysteemaandoeningen:** Niet bekend. **Anafylactische reacties, angio-oedeem, overgevoeligheid, Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Soms: Anorexie, hyperkalëmie. **Zelden:** Dehydratie. **Psychische stoornissen:** Vaak: Depressie. **Soms:** Verwarde toestand, angst, hypersomnie, insomnie. **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn. **Soms:** Evenwichtsstoornissen, amnesie, convulsie, aandachtstoornissen, hypoesthesie, geheugen vermindering. **Bloedvataandoeningen:** Soms: Opvliegers. **Zelden:** Hypertensie, hypotensie. **Niet bekend:** Presyncope, syncope. **Ademhalingsstelsel- , borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** Vaak: Dyspneu. **Soms:** Pleurale effusie. **Zelden:** Chronische obstructieve longziekte. **Maagdarmsstelsel-aandoeningen:** Vaak: Bovenbuikpijn, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. **Soms:** Abdominale pijn, oesofaguspataderembloeding, droge mond, maagongemak. **Zelden:** Constipatie. **Lever- en galaandoeningen:** Niet bekend: Abnormale leverfunctietests. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag, pruritus. **Niet bekend:** Dermatitis, eczeem. **Skeletstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** Vaak: Spierspasmen, artrose. **Soms:** Myalgie. **Zelden:** Rugpijn. **Nier- en urineweg-aandoeningen:** Soms: Dysurie, polykisturie. **Zelden:** Proteinurie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Vaak: Oedeem perifeer. **Soms:** Oedeem, pyrexie. **Zelden:** Asthenie. **Onderzoek:** Niet bekend: Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). **Letseis, 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 Alfasigma S.p.A.
XIFAXAN is een geregistreerd handelsmerk van de Alfasigma groep dat in licentie gegeven is aan de Norgine groep.

NORGINE en het zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine groep.
NL/XIF5/0616/0042(2) - aug 2017 - XIF1079



VERKORTE PRODUCTINFORMATIE EPLUSA® ▼

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

SAMENSTELLING EN DOSERING: 400 mg sofosbuvir en 100 mg velpatasvir. **FARMACEUTISCHE VORM:** filmomhulde tablet. **INDICATIES EN DOSERING:** Behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij volwassenen. De aanbevolen dosering van Eplusa is één tablet oraal eenmaal daags met of zonder voedsel gedurende 12 weken. Toevoeging van ribavirine kan worden overwogen, zie SmPC sectie 4.2. De behandeling met Eplusa moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met HCV-infectie. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hulpstoffen. Gebruik met krachtige P-gp- en krachtige CYP-inductoren, zie SmPC sectie 4.3. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Eplusa mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die sofosbuvir bevatten. **Ernstige bradycardie en hartblok:** Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen wanneer sofosbuvir, gebruikt in combinatie met een ander direct werkend antiviraal middel (DAA), gelijktijdig met amiodaron wordt gebruikt. Omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn, mag amiodaron bij patiënten die Eplusa gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn. Er dient ook geschikte monitoring plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Eplusa. Zie voor meer informatie de SmPC. **Patiënten bij wie een eerdere behandeling met een NSA-bevallend regime heeft gefaald:** Kan behandeling met Eplusa + RBV gedurende 24 weken in overweging worden genomen voor patiënten bij wie behandeling met een NSA-bevallend regime heeft gefaald en bij wie naar verwachting sprake is van een hoog risico op klinische ziekteprogressie en die geen alternatieve behandelingsopties hebben. **Nierfunctiestoornis:** Voor patiënten met een lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Eplusa vereist. De veiligheid van Eplusa is niet beoordeeld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) of ESRD die hemodialyse vereist. **Gebruik met matige P-gp-inductoren of matige CYP-inductoren:** Geneesmiddelen die matige P-gp-inductoren of matige CYP-inductoren zijn (bijv. oxcarbazepine, modafinil of efavirenz), kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van sofosbuvir of velpatasvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Eplusa. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen met Eplusa wordt niet aanbevolen. **Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen HIV:** Het is geboden dat Eplusa de blootstelling aan tenofovir verhoogt; met name bij gebruik in combinatie met een HIV-regime dat tenofovir-disoproxilfumaaraat en een farmacokinetische booster (ritonavir of cobicistat) bevat. De veiligheid van tenofovir-disoproxilfumaaraat in het kader van een behandeling met Eplusa en een farmacokinetische booster is niet vastgesteld. De mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Eplusa met de vaste-dosiscombinatietablet die elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-disoproxilfumaaraat bevat of tenofovir-disoproxilfumaaraat toegediend in combinatie met een gebooste HIV-protaseeremmer (bijv. atazanavir of darunavir) moeten worden overwogen, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die Eplusa gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-disoproxilfumaaraat of met tenofovir-disoproxilfumaaraat en een gebooste HIV-protaseeremmer krijgen, moeten worden gecontroleerd op tenofovir-gerelateerde bijwerkingen. **Gelijktijdige infectie met HCV/HBV (hepatitis B virus):** Er zijn geen gegevens over het gebruik van Eplusa bij patiënten met een gelijktijdige infectie met HCV/HBV. Klaring van HCV kan leiden tot verhoogde replicatie van HBV bij patiënten met een gelijktijdige infectie met HCV/HBV. Tijdens behandeling met Eplusa en tijdens follow-up na behandeling moeten de HBV-waarden worden gecontroleerd. **Cirrose CPT-klasse C:** De veiligheid en werkzaamheid van Eplusa zijn niet beoordeeld bij patiënten met cirrose CPT-klasse C. **Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan:** De veiligheid en werkzaamheid van Eplusa bij de behandeling van HCV-infectie bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan, zijn niet beoordeeld. **INTERACTIES:** Voor een compleet overzicht in informatie over geneesmiddelinteracties van Eplusa met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, zie SmPC. **VRUCHTBAAKHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING:** Het gebruik van Eplusa wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Eplusa mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding gegeven wordt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Eplusa op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van sofosbuvir of velpatasvir op de vruchtbaarheid. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor gedetailleerde aanbevelingen met betrekking tot zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding als ribavirine gelijktijdig wordt toegediend met Eplusa. **BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN VAN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN:** Eplusa heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. **BIJWERKINGEN:** Meest gemelde (*incidentie \geq 10%*): hoofdpijn, vermoeidheid en misselijkheid. **Hartirritiestoornissen:** Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen wanneer sofosbuvir, gebruikt in combinatie met een ander direct werkend antiviraal middel (DAA), gelijktijdig wordt gebruikt met amiodaron en/of andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** Direct werkend antiviraal middel. ATC-code: J05AX69. **AFLIEVERSTATUS:** U.R. **PRIJS:** Zie Z-index. **VERGOEDING:** Op verstreking van dit geneesmiddel bestaat nog geen aanspraak krachtens en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringswet en begeleidende uitvoerings-wetgeving. **VERGLIJNING:** EU/1/16/1116/001. **REGISTRATIEHOUDER:** Gilead Sciences International Ltd., Verenigd Koninkrijk. **LOKALE VERTEGENWOODIGER:** Gilead Sciences Netherlands B.V., Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam. **DATUM:** deze tekst is het laatst herzien in maart 2017. **EPC/NL/17-03/1133.** Voor de volledige productinformatie zie de geregisteerde Samenvatting van de Productkenmerken.



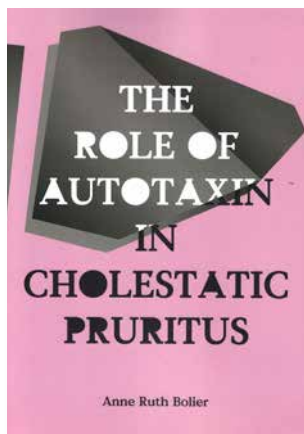
plaatsvinden en op deze manier kan er onderscheid gemaakt worden tussen patiënten met verschillende aandoeningen. miR-122 wordt specifiek tot expressie gebracht door de levercellen waar het de activiteit van verschillende eiwitten reguleert. Daarnaast is miR-122 een essentiële factor voor de vermenigvuldiging van het HCV. miR-122 bindt aan het virale genoom van het HCV en dit beschermt het virus tegen afbraak door

de levercel. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift richt zich op het bestuderen van het effect van miR-122 blokkade bij patiënten met een chronische hepatitis C virus infectie. Daarnaast beschrijft dit proefschrift welke rol miRNAs en virale factoren spelen bij een chronische hepatitis B virus infectie. Dankzij de studies beschreven in dit proefschrift hebben we meer inzicht gekregen in de veiligheid, toepasbaarheid,

en het werkingsmechanisme van het blokkeren van miR-122 als behandelstrategie bij chronische hepatitis C patiënten. Daarnaast hebben we aangetoond dat miRNAs en variaties in het kerneiwit van HBV geassocieerd zijn met verschillende aspecten van chronische hepatitis B virus infectie en daarom mogelijk interessante nieuwe aangrijpingspunten voor antivirale behandeling zijn.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT A.R. BOLIER

‘The role of autotaxin in cholestatic pruritus’



Promotiedatum: 4 juli 2017
Universiteit van Amsterdam

Promotor:
Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink
Prof. dr. U.H.W. Beuers

Copromotores:
Dr. P.J. Bosma

De behandeling van cholestatische jeuk is één van de uitdagingen uit de dagelijkse praktijk van veel hepatologen. Onder leiding van Ronald Oude Elferink, Ulrich Beuers en Piter Bosma (Tytgat Instituut, AMC) deed Ruth Bolier promotieonderzoek naar de pathofysiologie van jeuk bij cholestase, in het bijzonder

naar de mogelijke rol van het enzym autotaxine (ATX). ATX is de voornaamste bron van lysofosfatidezuur (LPA), een pruritogeen (jeuk-veroorzakende stof). Voortbordurend op eerder onderzoek van de onderzoeksgroep, dat toonde dat de activiteit van ATX in het bloed van cholestatische patiënten correleert met de intensiteit van de jeuk, onderzochten zij met diverse muismodellen het potentieel causale verband. Hieruit bleek dat niet zozeer vorming van LPA door ATX in de circulatie, maar mogelijk wel in de huid, kan bijdragen aan het ontstaan van jeuk. Daarnaast identificeerden ze enteroendocriene cellen in de dunne darm als mogelijke bron van de verhoogde serum ATX-concentratie tijdens cholestase. Het onderzoek met muizen werd gecompliceerd door de bevinding dat muizen veel minder ATX aanmaken tijdens cholestase dan mensen, wat verklaard kon worden door de afwezigheid van ATX-producerende enteroendocriene cellen in de darm, alsmede door een sterke negatieve feedback-loop van LPA-signalering op ATX-expressie in muiscellen, die afwezig is in menscellen. Hoewel galzouten geen directe rol lijken te spelen in het ontstaan van jeuk, beschreven zij wel een opmerkelijke remming van ATX-activiteit door 7-OH-

galzouten, die een mogelijke verklaring vormt voor de observatie dat jeukklachten vaak afnemen in eindstadium cholestatische leverziekten – wanneer de concentratie galzouten het hoogst is. De initiatie van een multicenter studie naar het potentiële effect van bezafibraat (NCT02701166), waar vele NVH-leden aan meewerken, vormt het klinische sluitstuk op het proefschrift. Hoewel de resultaten van deze studie ten tijde van schrijven nog op zich laten wachten, vormen de fibraten heel wel mogelijk een nieuwe – wellicht eerste keus – klasse geneesmiddelen voor de behandeling van cholestatische jeuk.

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.

EPCLUSA

(sofosbuvir/velpatasvir)

ONE

One pill, once a day for just 12 weeks^{1,a}

CURE

Up to 100% cure in HCV^{1,b}
95-100% cure rates across Phase 3 pivotal studies in HCV GT1-6^{1,c}

SIMPLIFIED

The only RBV-free, PI-free STR option for almost every HCV patient^{1,a}

CURE YOUR COMPENSATED HCV PATIENTS IN JUST 12 WEEKS WITH THE **ONLY** PANGENOTYPIC SINGLE-TABLET REGIMEN^{1,a}

VANAF 1 APRIL 2017
VERGOED VOOR ALLE HCV GENOTYPEN

EXPAND
WHAT'S POSSIBLE

SIR EDMUND HILLARY
FIRST PERSON TO CLIMB MOUNT EVEREST

BUILT ON SOFOSBUVIR: A PROVEN CORNERSTONE OF CURE IN HCV¹⁻¹¹

^a EPCLUSA offers an RBV-free, PI-free Single-Tablet Regimen for the majority of HCV patients, excluding those with decompensated cirrhosis. RBV is recommended for the treatment of patients with decompensated cirrhosis, and may be considered for the treatment of HCV GT3 patients with compensated cirrhosis.¹

^b EASL defines cure as SVR12.⁴

^c In the pivotal ASTRAL-1, -2, and -3 studies in compensated HCV-monoinfected patients, overall cure rates of 95-100% were seen in patients treated with 12-week EPCLUSA.¹

REFERENTIES

1. EPCLUSA Summary of Product Characteristics, February 2017. 2. HARVONI Summary of Product Characteristics, February 2017. 3. SOVALDI Summary of Product Characteristics, February 2017. 4. European Association for the Study of the Liver (EASL). *J Hepatol* 2015;63:199-236. 5. Martinello M, Dore GJ. *Clin Infect Dis* 2016;62:927-928. 6. Wang GP *et al.* Abstract PS102 presented at the International Liver Congress 2016, Barcelona, Spain. Available from http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_59.htm. Accessed July 2016. 7. Hezode C *et al.* Abstract LPO5 presented at the Liver Meeting 2015, San Francisco, CA, USA. Available from http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_72.htm. Accessed July 2016. 8. Sulikowski MS *et al.* *Gastroenterology* 2016;150:419-429. 9. WHO guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Available from <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>. Accessed July 2016. 10. Gregg Alton on behalf of Gilead Sciences, Inc. Submission to the United Nations Secretary-

General's High-Level Panel on Access to Medicines. Available from <http://www.unsgaccessmeds.org/inbox/2016/2/29/gilead-sciences-inc>. Accessed July 2016. 11. Gilead Sciences, Inc. Annual report 2015. Available from http://www.gilead.com/ar2015/assets/img/Gilead_2015_Annual_Report.pdf. Accessed July 2016.

EASL = European Association for the Study of the Liver; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; PI = protease inhibitor; RBV = ribavirin; STR = single-tablet regimen; SVR = sustained virologic response.

Date of preparation: March 2017. EPC/NL/17-03/1094