

LEVER

4



NVH 40 jaar: Een terugblik op de jubileumdag

Van de voorzitter **3** Lever ingezonden **4** Lever casus **5** NVH jubileum: Junior onderzoekers aan het woord **8** Foto-impressie jubileumdag **12** Lever Van Eigen Bodem **14** Lever Op Locatie **21** Lever Proefschrift **23**

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

■ 1 - 2 FEBRUARI

Dutch Liver Retreat

Locatie: Van der Valk Hotel Spier
Dwingeloo, te Spier

Inlichtingen: secretariaat@nvh.nl

Tel.: 023 - 551 30 16

Inschrijven via de link op www.nvh.nl

■ 9 - 11 FEBRUARI

Advances and Perspectives in Hepatology:
Budapest Liver Meeting

Locatie: Budapest, Hongarije
www.ap-liver.org

■ 28 FEBRUARI - 2 MAART

2nd European Fatty Liver Conference 2018

Locatie: Bilderberg Kasteel Vaalsbroek,
Vaals

Inlichtingen: MINT - EFLC

Postbus 5800 - 6202 AZ Maastricht

Tel.: 043 - 387 5108

Fax: 043 - 387 5051

Inlichtingen via frontdesk

E-mail: f.defauwes@maastrichtuniversity.nl

■ 21 MAART

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-Lever-
ziekten

Locatie: Conference Center NH Koningshof
te Veldhoven

Inlichtingen: Secretariaat NVMDL

Postbus 657 - 2003 RR Haarlem

Tel.: 023 - 551 3016

Fax: 023 - 551 3087

E-mail: congres@mdl.nl

■ 22 - 23 MAART

Digestive Disease Days

Nederlandse Vereniging voor Gastroente-
rologie en Hepatologie

Locatie: Conference Center NH Konings-
hof te Veldhoven

Inlichtingen: Secretariaat NVGE

Postbus 657 - 2003 RR Haarlem

Tel.: 023 - 551 3016

Fax: 023 - 551 3087

E-mail: congres@nvge.nl

■ 24 APRIL

5e post-EASL

Locatie: Rosarium, Amsterdam

■ 2 - 5 JUNI

Digestive Disease Week

Locatie: Washington

www.ddw.org

■ 19 - 22 JUNI

Echocursus NVH (dinsdag 19 juni)

Cursus Klinische Hepatologie 20-22 juni

Locatie: Engels, Groot Handelsgebouw,
Rotterdam

Inlichtingen: via het secretariaat@nvh.nl,

Tel.: 023 - 551 3016

Inschrijven via de link op www.nvh.nl

■ 14 JUNI

NVMDL symposium

Locatie: Koninklijk Instituut voor de Tropen,
Amsterdam

Inlichtingen: Secretariaat NVMDL

Postbus 657 - 2003 RR Haarlem

Tel.: 023 - 551 3016

Fax: 023 - 551 3087

E-mail: congres@mdl.nl

■ 3 OKTOBER

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-
Leverziekten

Locatie: Conference Center NH Konings-
hof te Veldhoven

Inlichtingen: Secretariaat NVMDL,

Postbus 657 - 2003 RR Haarlem

Tel.: 023 - 551 3016

Fax: 023 - 551 3087

E-mail: congres@mdl.nl

■ 4 - 5 OKTOBER

Digestive Disease Days

Nederlandse Verenigingen voor Gastroen-
terologie en Hepatologie

Locatie: Conference Center NH Konings-
hof te Veldhoven

Inlichtingen: Secretariaat NVGE,

Postbus 657 - 2003 RR Haarlem

Tel.: 023 - 551 3016

Fax: 023 - 551 3087

E-mail: congres@nvge.nl

COLOFON

Nieuwsbrief van de Nederlandse Vereniging
voor Hepatologie.

Versijnt 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. dr. J. Verheij

Mw. M.J. van Gijtenbeek, secretariaat

Redactie adres:

Redactie Nieuwsbrief NVH

Postbus 657

2003 RR Haarlem

Tel.: 023-5513016

Fax: 023-5513087

Bestuur:

Prof. dr. 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:

Aanmelden bij de secretaris:

Dr. K.F.J. van de Graaf

Postbus 657

2003 RR Haarlem

E-mail: ledenadministratie@nvh.nl

Omslagfoto: Jubileumsymposium 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.





De NVH-ereleden werden op de jubileumdag in het zonnetje gezet door onze voorzitter en penningmeester.

Geachte leden van de NVH,

Welkom bij de kersteditie 2017 van de LEVER. Een politiek spannend jaar komt tot zijn eind – en 2018 gaat ongetwijfeld spannend blijven.

In Leverland was de viering van de 40e verjaardag van de NVH in het Tropenmuseum te Amsterdam op 29 september een hoogtepunt. De aanwezigen (zie foto's op het cover en op de middenpagina's) waren enthousiast met name over het ochtendprogramma waarbij patiënten, junior en senior onderzoekers en artsen 5 zeldzame leverziekten als voorbeelden voor vele andere zeldzame ziekten in beeld brachten. Korte, goed gerechercheerde videoclips toonden de thuissituatie van 5 patiënten die vervolgens op het toneel samen met een junior onderzoeker (PhD student) en een senior behandelaar / hoogleraar in gesprek gingen met het publiek over hun ziektebeelden en de daarmee verbonden dagelijkse uitdagingen en problemen. Dankzij de professionele en geëngageerde steun door Sipke Jan Bousema, NVH bestuursleden en de leverpatiëntenverenigingen was deze ochtend uitermate levendig en stimulerend, een project dat zeker voor herhaling vatbaar is. De terugblik op 40 jaar NVH en daarmee hepatologie in Nederland in de namiddag opende de ogen voor een deel van de toehoorders en toonde de opmerkelijke hoeveelheid van internationaal relevante bijdragen van hoge kwaliteit die door de Nederlandse hepatologie op verschillende gebieden gedurende de laatste 40 jaar geleverd is. Toekomstige ontwikkelingen werden eveneens uitgebreid bediscussieerd. De bovenste foto toont de 4 aanwezige ereleden van de NVH, prof. Gips, dr. Brand, prof. Schalm en prof. Jansen die hun stempel op het profiel van de NVH duidelijk achter hebben gelaten (omlijst door de NVH penningmeester en maître de plaisir van deze dag, prof. Metselaar, en ondergetekende). Het was een buitengewoon geslaagde dag. Dank aan allen die vanuit de NVH,

de patiëntenverenigingen, ons secretariaat en de technische organisatie meegewerkt hebben.

Gedurende de 'Dutch Digestive Diseases Days' in Veldhoven begin oktober kreeg het klinisch symposium Hepatologie weer veel aandacht. Onder het overkoepelende thema "Liver-Gut Axis" werden een uitstekende inleidende presentatie van prof. Rinse Weersma (UMCG) over de genetica van inflammatoire darmziekten en de primair scleroserende cholangitis (PSC) en een zeer mooie 'state of the art lecture' van onze gastspreker, Dr. Palak Trivedi (Birmingham, UK) over pathofysiologische aspecten van de PSC gegeven. Hierna volgden twee van de hoogst scorende abstracts, allebei vanuit Rotterdam, waarbij nieuwe data van de GLOBAL PBC study groep werden gepresenteerd door M. Harms en A. van de Meer. Een hoogtepunt was natuurlijk de jaarlijkse battle voor de klinische Young Investigator Award 2017. De duidelijke winnaar werd Lowiek Hubers (AMC; zie foto, samen met ondergetekende) met zijn paper "Immunoglobulin G4+ B-cell receptor clones distinguish immunoglobulin G4-related disease from primary sclerosing cholangitis and biliary/pancreatic malignancies", gepubliceerd in HEPATOLOGY 2016. Gefeliciteerd!

Namens het bestuur wens ik u fijne kerstdagen en een gezond en succesvol 2018!

Ulrich Beuers



Uitreiking 'Young Investigator Award'

Werkgroep portale hypertensie

Er zijn voor Nederland geen prevalentiecijfers van levercirrose bekend. Geschat wordt dat 0.2% van de Nederlandse bevolking ouder dan 12 jaar een levercirrose heeft. Dat zou neerkomen op 34.000 patiënten. (1) Omgerekend waren er in 2012 ongeveer 5000 ziekenhuisopnames in verband met complicaties van chronische leverziekten of levercirrose (2). Het aantal sterfgevallen als gevolg van levercirrose zou gestegen zijn van 389 in 2015 naar 460 gevallen in 2016. (3) Ook in Groot Brittannië wordt een stijging gezien van het aantal patiënten met levercirrose,

wat wordt toegeschreven aan een toename van alcohol abusius, overgewicht en chronische hepatitis C. Het wordt aangenomen dat dit de oorzaak is dat de prevalentie van levercirrose gestegen is met 68%. (4)

Klinisch kan cirrose verdeeld worden in een gecompenseerde fase, die grotendeels asymptomatisch verloopt en een gedecompenseerde fase, welke zich kan uiten in het ontwikkelen van ascites, het optreden van varices bloedingen, hepatische encefalopathie of geelzucht. De overgang van gecompenseerde naar

gedecompenseerde levercirrose is een cruciaal moment in het beloop van de ziekte en gaat gepaard met significante daling in overleving. De mediane overleving bij gecompenseerde cirrose is meer dan 12 jaar, terwijl dat voor patiënten met een gedecompenseerde levercirrose ongeveer 2 jaar is.

De complicaties van levercirrose zijn hoofdzakelijk gerelateerd aan de ontwikkeling van portale hypertensie (o.a. varicesbloeding, ascites en hepatische encefalopathie). Met de introductie van de Fibroscan® kan tegenwoordig al vroeg een goede inschatting gedaan worden naar de aanwezigheid van klinisch significante portale hypertensie. Een elasticiteit van < 20kPa in combinatie met een trombocytengetal > 150 x 10E9/L heeft een laag risico op klinisch significante varices, waardoor endoscopische surveillance niet noodzakelijk is. (5). De Model of Endstage Liver Disease (MELD) is daarbij ook een belangrijke voorspeller van lever gerelateerde mortaliteit. (6) Toch dekt de MELD-score niet het gehele spectrum van levercirrose. Zo wordt de aanwezigheid van ascites niet meegenomen in de score, terwijl ongeveer 60% van de patiënten in het beloop van hun ziekte ascites ontwikkelt. (7). De prognose van patiënten die ascites ontwikkelen is duidelijk ongunstiger, waarbij 40% binnen het jaar overlijdt en de mediane overleving van patiënten met refractaire ascites is met 6 maanden nog slechter. (8)

In de Nederlandse richtlijn wordt geadviseerd patiënten met gecompenseerde levercirrose halfjaarlijks te screenen op hepatocellulair carcinoom door middel van echografie. (9) Dit leidt tot een duidelijk betere overleving in vergelijking tot patiënten die niet in een surveillance programma zitten. (10). Toch ontwikkelt een groot percentage van de patiënten geen hepatocellulair carcinoom. Ook zal het overgrote deel van de patiënten na

Literatuur

1. <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=83005NED&D1=a&D2=0-13&D3=0&D4=I&HDR=G2,G3,G1&STB=T&VW=T>
2. <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=71860ned&D1=1,3,5,7-8&D2=1-2&D3=0&D4=515&D5=0,9,14,19,24-31&VW=T>
3. [http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=7233&D1=842&D2=0&D3=0&D4=0,4,9,\(I-1\)H&VW=T](http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=7233&D1=842&D2=0&D3=0&D4=0,4,9,(I-1)H&VW=T)
4. Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: a general population-based study. *J Hepatol.* 2008 Nov;49 (5):732-8.
5. De Francis R on behalf of the Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 ; 743-752
6. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001 Feb;33(2):464-70.
7. European Association for the Study of the Liver (2010) EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 53:397-417
8. Moreau R, Deleuge P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, Valla DC (2004) Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 24:457-464
9. Eskens FA, van Erpecum KJ, de Jong KP, van Delden OM, Klumpen HJ, Verhoef C, Jansen PL, van den Bosch MA, Méndez Romero A, Verheij J, Bloemena E, de Man RA. Hepatocellular carcinoma: Dutch guidelines for surveillance, diagnosis, and therapy. *Neth. J. Med.* 2014 Jul;72(6):299-304.
10. van Meer S, van Erpecum KJ, Sprengers D, Coenraad MJ, Klumpen HJ, Jansen PL, IJzermans JN, Verheij J, van Nieuwkerk CM, Siersema PD, de Man RA. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic versus noncirrhotic livers: results from a large cohort in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Mar;28(3):352-9

adequaat behandelen van de onderliggende leverziekte geen progressie ontwikkelen van de levercirrose. Het ontbreekt echter van niet invasieve factoren die kunnen voorspellen wie in de toekomst complicaties gaat ontwikkelen. Om een beter zicht te krijgen op het beloop van patiënten met levercirrose

en de ontwikkeling van complicaties is het plan gerezen om een landelijke werkgroep portale hypertensie in het leven te roepen. De werkgroep heeft tot doel om de prevalentie van levercirrose en de daaraan gerelateerde complicaties in kaart te brengen, evenals het coördineren van landelijke studies naar

de preventie van of behandeling van complicaties van portale hypertensie. Wij roepen iedere MDL-arts en andere geïnteresseerden met belangstelling voor de werkgroep op, zich te melden bij ons.

*Bart Takkenberg, MDL-arts AMC
Minneke Coenraad, MDL-arts LUMC*

CASUS

Het Doege-Potter syndroom

Een 75-jarige vrouw werd binnen gebracht op de afdeling Spoedeisende hulp (SEH) in verband met een doorgemaakte hypoglykemie e.c.i. Zij was door haar echtgenoot gedesoriënteerd thuis aangetroffen. Door ambulance personeel werd aldaar een glucose concentratie van 1.4 mmol/l gemeten. Haar voorgeschiedenis vermeldde uitsluitend hypertensie en hypercholesterolemie. Bij lichamelijk onderzoek was er een grote zwelling boven in de buik palpabel. Het laboratoriumonderzoek toonde een glucose concentratie van 10.9 mmol/l, nadat er glucose 5% intraveneus was toegediend. Algemeen bloedonderzoek was niet afwijkend.

Bij echografie van de buik werd een heterogene massa van ruim 20 cm in epigastrio gezien. Op aanvullend CT onderzoek van het abdomen bleek de massa uit te gaan van de linker leverkwab. De solitaire massa was scherp afgrensbaar, deels solide, deels cysteus en werd gevoed door hypertrofische arteriële takken. Er waren geen calcificaties, vethoudende componenten of centraal litteken (zgn. central scar) aanwezig. De lever toonde geen kenmerken van cirrose. Het beeld was niet kenmerkend voor een specifieke primaire levertumor. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een cystadenocarcinoom, angiosaroom of een atypisch hepatocellulair carcinoom (HCC).

Patiënte werd opgenomen en vanwege herhaaldelijke hypoglykemieën, vooral gedurende de nacht, bleef continue intraveneuze glucosetoediening noodzakelijk. Bij aanvullend laboratoriumonderzoek waren de serumwaarden van het alfafoetoproteïne, CEA, CA 125 en CA 19.9 niet verhoogd. Serum groeihormoon was normaal. Insuline was laag (< 2 mU/l (normaal: 0-20 mU/l)), evenals het C-peptide (0.08 nmol/l (normaal: 0.30-1.30 nmol/l)). Insuline antistoffen waren negatief. Insulin-like growth factor-II (IGF-II)



Fig 1. Preoperative opname van de tumor in de linker leverkwab.

Lees verder op pagina 6.

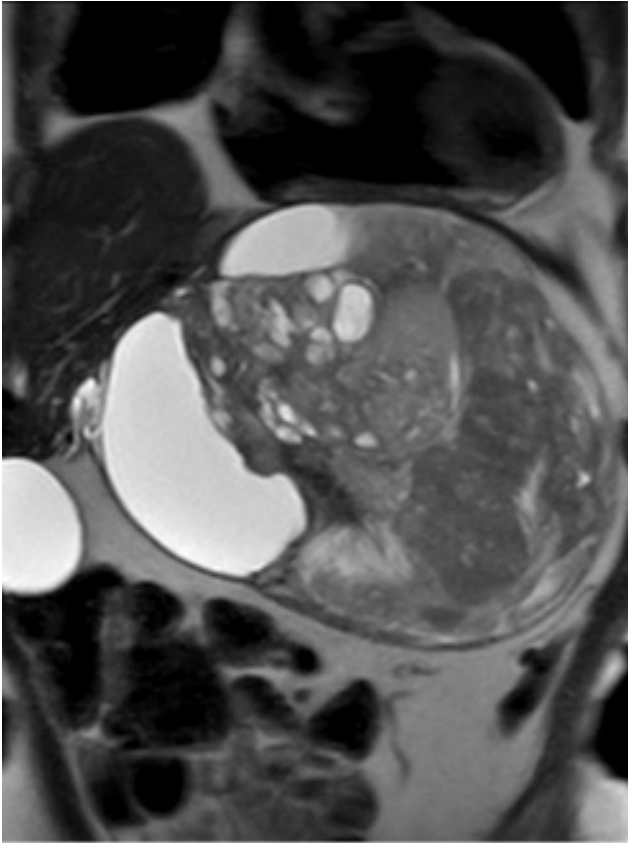


Fig 2.

Coronale T2 gewogen opname toont een complexe massa in de linker leverkwab, deels solide en deels cysteus.

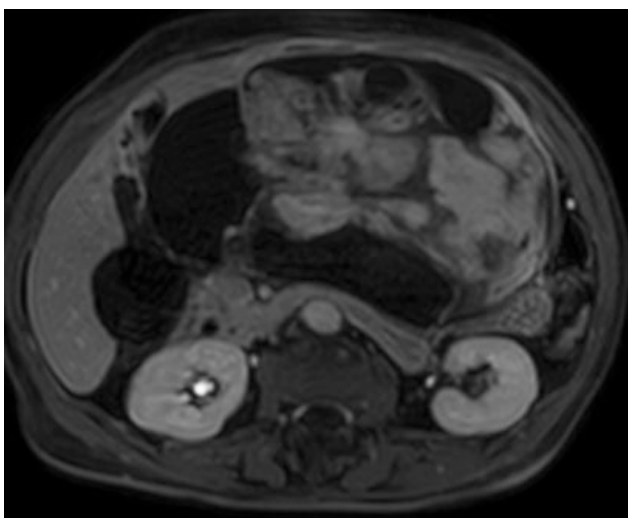


Fig 3.

Transversale T1 gewogen opname na toediening i.v. contrast toont aankleuring van de solide compartimenten

concentratie bedroeg 553 ng/ml (normaal: 280-610 ng/ml), IGF-I concentratie 65.6 ng/ml (normaal 32.8 – 182 ng/ml) met een IGF-II/IGF-I ratio van 8,4:1 (normaal 3:1). Pro-IGF-II[68-88] peptiden bedroegen 56 µg/L (normaal 9.0 – 27 µg/L).

In multidisciplinair overleg werd besloten om een chirurgische resectie van de lever segmenten 2 en 3 te verrichten. Macroscopisch was het een grijs-witte tumor met meerdere cysteuze componenten. Microscopisch betrof het een spoelvormige laesie zonder specifiek groeipatroon met wisselende cellulariteit. De tumorcellen kleurden positief voor CD34 en nucleair positief voor STAT6, passend bij een solitair fibreuze tumor. Er werden meer dan 4 mitosen per 10 high power velden gezien, het betrof derhalve het een maligne type. De tumor was radicaal verwijderd.

Postoperatief normaliseerde het serum glucose direct en herstelde patiënte voorspoedig, waarna na zij in goede conditie naar huis kon worden ontslagen. Drie maanden na resectie waren er zowel in het bloed als op CT abdomen geen aanwijzingen voor een recidief tumor.

Beschouwing

Solitair fibreuze tumoren (SFT's) zijn zeldzame tumoren van fibroblastaire origine. Ze komen even vaak bij mannen als bij vrouwen voor en presenteren zich meestal tussen de 5e en 7e decade. Er is geen bekende predisponerende factor. SFT's gaan bij voorkeur uit van de serosale membranen zoals de pleura, peritoneum of de meningen, maar kunnen vrijwel overal in het lichaam voorkomen. Ook viscerale lokalisaties, zoals de lever, zijn beschreven. Het is een langzaam groeiende, pijnloze tumor, die symptomen kan geven als gevolg van massawerking op omgevende structuren.[1]

In de literatuur zijn tot op heden 84 casus beschreven van SFT's die uitgaan van lever (SFTL), waarvan 16 maligne. [2] De diameter van SFTL's kan variëren van 0,5 tot 35 cm. Ze hebben meestal een grijs-witte kleur en een omgevend kapsel. [4] Microscopische kenmerken zijn hypercellulaire gebieden met ronde spoelvormige tumorcellen, afgewisseld met hypocellulaire gebieden met fibrotisch of myxoid weefsel. In vrijwel alle gevallen zijn de tumorcellen positief voor STAT6 en in 90-95% van de gevallen voor CD34. Maligne SFT's bevatten meer dan 4 mitosen per 10 high power velden.[1,3]

In minder dan 5% van de gevallen is een hypoglykemie het eerste symptoom van een SFT. Dit zeldzame paraneoplastische syndroom wordt het Doege-Potter syndroom genoemd.[4] Er is ectopische productie van IGF-II door de tumor (zowel in complete vorm, als in voorloper vorm 'pro-IGF-II[68-88] of big-IGF-II' genoemd) wat zorgt voor een hypo-insulinemische hypoglykemie, vooral tijdens vasten. Als gevolg van de verhoogde IGF-II concentratie wordt de productie van insuline, C-peptide en IGF-I onderdrukt. In het serum zijn IGF-II

voorloper concentraties verhoogd, kunnen IGF-II concentraties normaal of verhoogd zijn en zijn insuline-, C-peptide- en IGF-I concentraties vaak licht verlaagd. Ook is de IGF-II/IGF-I ratio (normaal 3:1) in het serum verhoogd. Ratio's hoger dan 10:1 zijn diagnostisch voor een IGF-II gemedieerde hypoglykemie.[5] SFT's die gepaard gaan met het Doege-Potter syndroom zijn vaak grote tumoren en zijn vaker maligne dan klassieke SFT's [6]

Het is lastig de diagnose van een SFTL preoperatief te stellen, aangezien symptomen en algemeen laboratorium onderzoek aspecifiek zijn, er geen specifieke serum tumor marker is en ook radiologisch onderzoek geen specifieke kenmerken toont. Het is op beeldvormend onderzoek niet mogelijk om onderscheid te maken tussen een benigne of een maligne variant, tenzij er metastasen op afstand zijn.

De prognose van zowel benigne als maligne SFTL's is, gezien de zeldzaamheid van de tumor en het ontbreken van lange termijn follow-up, niet goed bekend. Chirurgische resectie is de behandeling van voorkeur en in het geval van het Doege-Potter syndroom normaliseren glucosewaarden postoperatief vrijwel direct. Van de 16 beschreven patiënten met maligne SFTL's kregen 4 patiënten een lokaal recidief en 8 patiënten metastasen (na 1 maand tot 6 jaar). Indien mogelijk, blijft aanvullende chirurgische resectie de behandeling van voorkeur. Het gebruik van (neo)adjuvante therapie, zoals chemotherapie, percutane ethanol injecties of TACE, is maar in enkele gevallen beschreven, waardoor het effect hiervan nog niet goed



Drs. Julie Korving

vastgesteld is.[2] Echter van de 4 patiënten die werden behandeld met chemotherapie was de overlevingsduur na behandeling slechts 4-16 maanden.[7, 8]

Drs. Julie Korving, radioloog Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)

Dr. Minneke Coenraad, MDL-arts LUMC

Dr. Shirin Feshtali, radioloog LUMC

Dr. Sandro Schaapherder, chirurg LUMC

Referenties

- [1] Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon, France: IARC, 2013; 10–11.
- [2] Chen N, Slater K. Solitary fibrous tumour of the liver-report on metastasis and local recurrence of a malignant case and review of literature. *World J Surg Oncol* 2017 Jan 18;15(1):27.
- [3] Yoshida A, Tsuta K, Ohno M, Yoshida M, Narita Y, Kawai A, Asamura H, Kushima R. STAT6 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of solitary fibrous tumors. *Am J Surg Pathol*. 2014 Apr;38(4):552-9.
- [4] Chamberlain MH, Taggart DP. Solitary fibrous tumor associated with hypoglycemia: an example of the Doege-Potter syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(1): 185–187.
- [5] Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, Qureshi S, Galiveeti S, Szulc AL, Danoff A, Breen TL, Kaviani N, Shanik MH et al. Tumors, IGF-2 and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory and the historical archive. *Endocrine Reviews* 2013 34 798–826.
- [6] Han G, Zhang Z, Shen X, Wang K, Zhao Y, He J, Gao Y, Shan X, Xin G, Li C, Liu X. Doege–Potter syndrome. A review of the literature including a new case report. *Medicine* (2017) 96:27(e7417)
- [7] Maccio L, Bonetti LR, Siopis E, Palmiere C. Malignant metastasizing solitary fibrous tumors of the liver: a report of three cases. *Pol J Pathol*. 2015;66(1):72–6.
- [8] Peng L, Liu Y, Ai YB, Liu Z, He Y, Liu Q. Skull base metastases from a malignant solitary fibrous tumor of the liver. A case report and literature review. *Diagn Pathol*. 2011;6:127.

Toekomst NVH: junior on



In de toekomst van de NVH stel ik me intensieve samenwerking tussen de academische en niet-academische huizen voor, met name op nationaal niveau.

De AIH werkgroep is een succesvol voorbeeld van landelijke samenwerking, gesteund door de NVH, welke o.a. heeft geleid tot meerdere proefschriften, een grote genetische studie (GWAS) en een landelijke database waarmee nieuwe initiatieven ondersteund worden. Onderdeel van een dergelijke 'joint-venture' zou het gezamenlijk aanvragen van subsidies kunnen zijn. Projectideeën kunnen multicenter ontstaan en dit zou moeten kunnen leiden tot gezamenlijke inzet voor de financiering van de uitvoering hiervan.

Zoals door de ereleden in de uitgave van jl. september wordt benadrukt, ben ook ik van mening dat er meer fundamenteel en translationeel onderzoek moet worden uitgevoerd.

In het bijzonder kijk ik uit naar initiatieven vanuit immunologisch oogpunt om vragen over o.a. etiopathogenese van cholestatische en immuungemedieerde leverziekten, te beantwoorden.

Zijn er al voldoende immunologen met de focus op leverziekten lid van de NVH?

Floris van den Brand



Als kersverse basisarts en onderzoeker op het gebied van leverziekten was het voor mij een hele eer om een bijdrage te leveren aan de jubileumdag ter ere van het 40 jarige bestaan van de NVH.

Samen met jeugdheld Sipke Jan Bousema hebben we een video gemaakt die het beeld van polycysteuze leverziekte erg mooi in beeld brengt vanuit het patiënten- én onderzoekersperspectief. Ik vond het een zeer geslaagde jubileumdag en het was erg bijzonder om van de ereleden hun kijk op het vakgebied te horen.

Ik denk dat het belangrijk is om de samenwerkingsverbanden die mede door de NVH zijn opgezet te versterken. In een klein landje als Nederland kun je alleen met de groten in de wereld concurreren als je samenwerkt. Verder dreigt soms, in een (bio)medische wereld waar iedereen steeds meer specialiseert, het overzicht wat zoek te raken. In dit kader is goede communicatie van fundamenteel, translationeel en klinisch onderzoek essentieel. Dit komt de wetenschap – en dus ook de patiënt – ten goede. Daarom is het juist zo belangrijk om met alle verschillende artsen en onderzoekers samen te blijven werken.

“Coming together is a beginning; keeping together is progress; working together is success.”

- Henry Ford

Lucas Bernts



Tijdens het jubileumsymposium op 29 september jl. werd duidelijk hoeveel de NVH de afgelopen 40 jaar heeft bijgedragen aan het bevorderen van de hepatologie in Nederland.

Onderzoekers hebben niet stil gezeten en zowel op het gebied van de basale als de klinische hepatologie is er veel vooruitgang geboekt. Er wordt uiteraard aandacht besteedt aan de veelvoorkomende leverziekten, maar de zeldzame leverziekten blijven hierbij zeker niet onderbelicht. Als jonge onderzoekers is het nu aan ons om de NVH verder te laten bloeien in 40 jaar die gaan komen. We zullen ons moeten richten op veranderingen in de oorsprong van leverziekten, met als belangrijkste voorbeeld de verschuiving van virale oorzaken van hepatitis naar leefstijl gerelateerde oorzaken. Daarnaast zullen we onszelf continu moeten blijven uitdagen om de zorg te verbeteren en onze krachten te bundelen. Dit kunnen we doen door middel van een goede samenwerking tussen verschillende disciplines, het stimuleren van de wetenschap en het delen van kennis. Hierbij kunnen we veel leren van alle leden die de NVH hebben gedragen in de afgelopen 40 jaar. Ik kijk er naar uit om dit in de toekomst samen met u te doen!

Julia Klompenhouwer

derzoekers aan het woord



Sinds twee jaar doe ik in het AMC onderzoek naar primair scleroserende cholangitis en dan in het bijzonder naar het natuurlijk beloop, dagelijkse klachten en (kosten-) effectiviteit van behandeling.

Wat ik hierbij heb gemerkt is dat samenwerking essentieel is voor het uitvoeren van goed onderzoek. Dit kan samenwerking zijn tussen verschillende onderzoekers of verenigingen, maar vooral ook tussen onderzoekers en patiënten. Het heeft me verrast hoe waardevol de input van patiënten kan zijn, zowel bij het verbeteren van logistiek of praktische uitvoer als ook bij het aandragen van relevante onderzoeksvragen. Daarnaast is de beschikbaarheid van grote hoeveelheden betrouwbare data essentieel voor goed onderzoek. Op dit vlak kunnen nieuwe technische ontwikkelingen voor een stroomversnelling zorgen. Data verzameling via online platforms, mobiele apps en wearables (zoals smartwatches en activity trackers) wordt steeds belangrijker. Hiermee kan op een zeer snelle en dynamische manier onderzoek gedaan worden. De ontwikkelingen op dit gebied volgen elkaar in hoog tempo op. Ik denk dat het delen van kennis en data kan zorgen dat we de komende jaren veel vooruitgang kunnen boeken binnen de hepatologie. Ik hoop dat de NVH de huidige weg voortzet en contact en samenwerking tussen artsen, onderzoekers en patiënten zal blijven stimuleren.

Kim van Munster



Boven: Op het podium patiënten, senior en junior onderzoekers, in gesprek met Sipke Jan Bousema en de aanwezigen in de zaal.

Onder: Deelnemers met elkaar in gesprek.

[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 

NL-NP-PB-0003 | 11/2016

Scientist wanted!

Scientist Wanted is een platform dat de communicatie en interactie tussen wetenschappers en het algemeen publiek wil helpen verbeteren (zie ook www.scientistwanted.nl). Enthousiaste promovendi geïnteresseerd in public outreach kunnen zich bij ons aanmelden voor onze pilotstudie die is gericht op het maken van een kort filmpje dat de promovendus en zijn/haar onderzoek introduceert op een populair-wetenschappelijk niveau. Het filmpje zal vervolgens op ons platform worden geplaatst, waar bedrijven, media of andere organisaties die een jonge wetenschapper zoeken

(voor hun evenement, cursus, keuzedag, etc.) een voor hen geschikte promovendus kunnen selecteren en contacteren. Op deze manier zal enerzijds de promovendus meer ervaring krijgen in het communiceren van zijn/haar onderzoek, en anderzijds de samenleving een beter inzicht krijgen in wat er zich allemaal afspeelt in de wetenschap. Voor vragen en meer informatie, neem contact met ons op via scientistwanted@mail.com.

ScientistWanted team: Amber Kerkhofs, Joshua Obermayer en Mirelle ter Veer



Hepatitis C Resistentie/RAS Bepaling

In het kader van een zorgverbeterproject biedt het UMC Utrecht de mogelijkheid om NS5A ("RAS") resistentie te bepalen voorafgaand aan de behandeling van hepatitis C bij uw patiënten. Desgewenst kan gelijktijdig het genotype bepaald worden.

Wat is de RAS bepaling?

Resistance Associated Substitutions (RAS) zijn polymorfismen van het hepatitis virus. Het voorkomen van RAS lijkt in 2-9% van de patiënten de slagingskansen van behandeling te beïnvloeden bij behandelregimes die een NS5A remmer bevatten en in het bijzonder bij patiënten met genotype 1a of 3. Met de NS5A RAS-bepaling worden onder andere de polymorfismen op de posities 28, 30, 31, 32, 58, 92, 93 in kaart gebracht.

Waarom RAS bepaling?

Indien de mogelijkheid voor een RAS bepaling aanwezig is en de resultaten op een juiste manier geïnterpreteerd kunnen worden, kan dit ondersteunen in de keuze voor een behandelregime met een NS5A remmer en het wel of niet toevoegen van ribavirine. Voor patiënten bij wie behandeling met een NS5A inhibitor wordt overwogen, kan een RAS-bepaling verricht worden. Indien de RAS bepaling niet uitgevoerd is moet er uitgegaan worden van de aanwezigheid van RAS. U kunt dit nalezen in het HCV Richtsnoer.

Welke patiënten komen in aanmerking voor RAS bepaling?

Alle volwassen patiënten met een chronische HCV infectie ongeacht het genotype, voorafgaand aan de start van de therapie.

Logistiek

De RAS bepaling wordt eenmaal per week verricht. Op het aanvraagformulier dient het genotype vermeld te worden om in behandeling te worden genomen. Indien het genotype niet bekend is, kan tegelijkertijd met de RAS bepaling het genotype via sequentie analyse bepaald worden.

De rapportage van testresultaten zal samen met een behandeladvies naar u toegestuurd worden. In het advies zullen alle behandelopties worden genoemd. U kunt een aanvraagformulier samen met 10 ml EDTA plasma of serum van de patiënt per post opsturen naar het UMC Utrecht.

Voor meer informatie verwijzen we u naar onze website: [http://www.umcutrecht.nl/nl/Ziekenhuis/Professionals/Diagnostiek-aanvragen/Medische-Microbiologie/Hepatitis-C-virus-\(HCV\)](http://www.umcutrecht.nl/nl/Ziekenhuis/Professionals/Diagnostiek-aanvragen/Medische-Microbiologie/Hepatitis-C-virus-(HCV))
Op de website is ook het aanvraagformulier te downloaden.

Verzendadres:

UMC Utrecht
Medische Microbiologie, HP G04.428
3584 CX Utrecht
U ontvangt het behandeladvies binnen 2 weken.

Kosten

De kosten voor het bepalen van de genotypering, indien verzocht, zullen aan uw ziekenhuis doorberekend worden conform het geldende NZA tarief.

De kosten voor de baseline NS5A RAS bepaling zullen in 2017 op het zorgverbetertraject worden gedeclareerd, hiervoor is ondersteuning van MSD ontvangen.

40 jaar NVH; een foto impressie van de jubileum dag op vrijdag 29 september in het Koninklijk Instituut voor de Tropen.

Het format van het ochtendprogramma was zeer geslaagd met veel interactie tussen onderzoekers, klinici en patiënten, samen met de patiënten-organisaties. De voorzitter, Ulrich Beuers begon met een welkomswoord (A). Daarna werden vijf zeldzame leverziekten uitgediept. Hiervan was van te voren een filmpje gemaakt, waarin patiënten en onderzoekers werden gefilmd over de diverse aandoeningen (auto-immuunhepatitis, primaire scleroserende cholangitis, levertransplantatie bij kinderen, polycysteuze leverziekten en leveradenomen). Sipke Jan Bousema in gesprek over deze ziekten met de gefilmde patiënten en de onderzoekers (B, C). De zaal werd interactief betrokken bij de discussies, waarbij ook een catchbox met microfoon de zaal in werd geworpen (D, E). In de koffiepauze was er de mogelijkheid om aan tafels verder te praten over de diverse leverziekten met de onderzoekers en patiënten. Hiervan werd volop gebruik gemaakt (F). Onze penningmeester, Herold Metselaar, gaf aan het einde van de morgen een zeer helder en humoristisch overzicht over de gebeurtenissen van de afgelopen 40 jaar (G). Daarna werden de ereleden van de NVH en ook de organisatie-commissie van de jubileum dag in het zonnetje gezet (H). We kijken met elkaar terug op een prachtige dag en we kijken samen vooruit naar een mooie toekomst voor de NVH.



NVH



B



A



H



E



G



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

Antibodies Against Immune Checkpoint Molecules Restore Functions of Tumor-infiltrating T cells in Hepatocellular Carcinomas

Guoying Zhou, Dave Sprengers, Patrick P.C. Boor, Michail Doukas, Hannah Schutz, Shanta Mancham, Alexander Pedroza-Gonzalez, Wojciech G. Polak, Jeroen de Jonge, Marcia Gaspersz, Haidong Dong, Kris Thielemans, Qiuwei Pan, Jan N.M. IJzermans, Marco J. Bruno, Jaap Kwekkeboom.

Gastroenterology. 2017 Oct;153(4):1107-1119.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.017. Epub 2017 Jun 23.

Antibody blockade of PD-1/PD-L1 can restore functions of tumor-infiltrating T cells in hepatocellular carcinoma (HCC), but how antibodies to other inhibitory immune checkpoint molecules affect the functions of these T cells is unknown. Expression of inhibitory molecules PD-1, TIM3, LAG3 and CTLA4 on T cells was higher in tumors than in tumor-free liver tissues and blood of HCC patients. Antibodies against PD-L1, TIM3 or LAG3 increased ex vivo anti-tumor functions of tumor-infiltrating T cells, and combining PD-L1 blockade with TIM3, LAG3 or CTLA4 blockade further enhanced their responses. Targeting these molecules might be promising immunotherapeutic strategies for patients with HCC.

Integrin alpha 11 in regulation of myofibroblasts phenotype: Implication for fibrotic diseases.

Ruchi Bansal, Shigeki Nakagawa, Saleh Yazdani, Joop van Baarlen, Anu Venkatesh, Anna P Koh, Won-Min Song, Nicolas Goossens, Hideo Watanabe, Mary B Beasley, Charles A Powell, Gert Storm, Naftali Kaminski, Harry van Goor, Scott L Friedman, Yujin Hoshida and Jai Prakash

Experimental molecular medicine 2017 (In press). doi:10.1038/emmm.2017.213

Tissue fibrosis, characterized by excessive accumulation of aberrant extracellular matrix (ECM) produced by myofibroblasts, is a growing cause of mortality worldwide. Integrin-mediated interaction between the ECM and cytoskeleton promotes myofibroblast differentiation. We explored the significance of integrin alpha 11 (ITGA11) during tissue fibrosis in the liver, lungs and kidneys. We showed that ITGA11 was co-localized with α -smooth muscle actin-positive

myofibroblasts and was correlatively induced with increasing fibrogenesis in mouse models and human fibrotic organs. ITGA11 knockdown in hepatic stellate cells (liver-specific myofibroblasts) markedly reduced transforming growth factor β -induced differentiation and fibrotic parameters. Moreover, ITGA11 knockdown dramatically altered the myofibroblast phenotype. Furthermore, we demonstrated that ITGA11 was regulated by the hedgehog signaling pathway, and inhibition of the hedgehog pathway reduced ITGA11 expression and fibrotic parameters in vitro, in liver fibrosis mouse model in vivo and in human liver slices ex vivo. These findings highlight the significance of the ITGA11 receptor as a highly promising therapeutic target in organ fibrosis.

Drug targeting to myofibroblasts: Implications for fibrosis and cancer.

Saleh Yazdani, Ruchi Bansal, Jai Prakash. Advanced drug delivery reviews 2017 (in press). doi: 10.1016/j.addr.2017.07.010

Myofibroblasts are the key players in extracellular matrix remodeling, a core phenomenon in numerous devastating fibrotic diseases. Not only in organ fibrosis, but also the pivotal role of myofibroblasts in tumor progression, invasion and metastasis has recently been highlighted. Myofibroblast targeting has gained tremendous attention in order to inhibit the progression of incurable fibrotic diseases, or to limit the myofibroblast-induced tumor progression and metastasis. In this review, we outline the origin of myofibroblasts, their general characteristics and functions during fibrosis progression in three major organs: liver, kidneys and lungs as well as in cancer. We will then discuss the state-of-the art drug targeting technologies to myofibroblasts in context of the above-mentioned organs and tumor microenvironment. The overall objective of this review is therefore to advance our understanding in drug targeting to myofibroblasts, and concurrently identify opportunities and challenges for designing new strategies to develop novel diagnostics and therapeutics against fibrosis and cancer.

News:

UEG National Scholar Award 2017: Ruchi Bansal
Targeting liver inflammation using Mincle-targeted liposomes as a novel drug delivery system (OP101)

Mikolaj Szachniewicz, Matthias Bartneck, Frank Tacke, Ruchi Bansal.

UEG week, Barcelona, 2017

Proton Pump Inhibitors Decrease Phlebotomy Need in HFE Hemochromatosis: Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial.

Vanclooster A, van Deursen C, Jaspers R, Cassiman D, Koek G. *Gastroenterology*. 2017 Sep;153(3):678-680.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.006. Epub 2017 Jun 15.

Phlebotomy is the lifelong treatment for HFE-related hemochromatosis. To reduce side effects alternative treatment for phlebotomy was shown in two retrospective studies using proton pump inhibitors (PPIs). To prove the significant phlebotomies reduction we conducted a prospective trial.

Thirty p.C282Y homozygous patients were randomly allocated to PPI or placebo for 12 months. Phlebotomies were performed when SF was > 100 µg/L and was significantly lower in the patients taking PPI.

PPI treatment significantly reduces the need for phlebotomies in p.C282Y homozygous patients. With the proved long-term safety of PPI, this treatment can be a valuable addition to standard therapy.

Blood-derived macrophages prone to accumulate lysosomal lipids trigger oxLDL-dependent murine hepatic inflammation

Houben T, Oligschläger Y, Bitorina AV, Hendrikx T, Walenbergh SMA, Lenders MH, Gijbels MJJ, Verheyen F, Lütjohann D, Hofker MH, Binder CJ, Shiri-Sverdlov R.

Sci Rep. 2017 Oct 2;7(1):12550. doi: 10.1038/s41598-017-13058-z.

Due to the obesity epidemic, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a prevalent liver disease, characterized by fat accumulation and inflammation of the liver. However, there is a lack of knowledge in explaining why and how inflammation arises in this disease. As this lack of mechanistic understanding is a key antecedent for the lack of well-defined effective therapies, it is of utmost importance to improve the knowledge regarding the mechanisms triggering hepatic inflammation. Previous research showed an association between hepatic inflammation and lysosomal lipid accumulation in blood-derived hepatic macrophages. Additionally, in vitro findings indicated that lipids, specifically derived from the oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) particle, are resistant to removal from lysosomes. On this basis, we investigated whether lysosomal lipid accumulation in blood-derived hepatic macrophages is causally linked to hepatic inflammation and assessed to what extent increasing anti-oxLDL IgM autoantibodies can affect this mechanism. By creating a proof-of-concept mouse

model, we demonstrate a causal role for lysosomal lipids in blood-derived hepatic macrophages in mediating hepatic inflammation and initiation of fibrosis. Conclusion: our findings show that increasing anti-oxLDL IgM autoantibody levels reduces inflammation. Hence, therapies aimed at improving lipid-induced lysosomal dysfunction and blocking oxLDL-formation deserve further investigation in the context of NASH.

Retrospective cohort study on timing of resection of hepatocellular adenoma

*Klompshouwer AJ, *Bröker MEE, Thomeer MGJ, Gaspersz MP, de Man RA, IJzermans JNM. (*shared first authorship) *Br J Surg*. 2017 Aug 30. doi: 10.1002/bjs.10594. [Epub ahead of print]

Guidelines on the management of hepatocellular adenoma (HCA) advise cessation of oral contraceptives and surgical resection if the lesion is >5cm at six months after diagnosis. We conducted a retrospective cohort study to evaluate whether this six month interval is sufficient to expect regression to ≤5cm in large HCA. Time-to-event analysis showed 59% of HCA regressing to ≤5cm after a median of 104 weeks. Larger HCA took significantly longer to regress. This suggests that a six-month cut-off point is too early and that the cut-off point in females with typical HCA could be prolonged to at least twelve months.

Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease.

Lowiek M, Hubers, Harmjan Vos, Alex R Schuurman, Robin Erken, Ronald P Oude Elferink, Boudewijn Burgering, Stan F van de Graaf, Ulrich Beuers. *Gut*. 2017 [Epub ahead of print].

Patients with IgG4-related disease of the biliary tract (IgG4-associated cholangitis, IAC) and pancreas (autoimmune pancreatitis, AIP) are characterized by highly expanded IgG4+ B-cell receptor clones in blood and affected tissues. This suggests that specific (auto)antigenic stimuli are involved in initiating and/or maintaining the inflammatory response. Using immunoblotting, immunoprecipitation and mass spectrometry, the authors identified annexin A11 as target of IgG4 as well as IgG1 auto-antibodies in nine and seven out of 50 patients with IAC/AIP, but not in control patients with PSC or pancreatobiliary malignancies. Intriguingly, IgG4 antibodies blocked binding of IgG1 antibodies to the shared annexin A11 epitopes, supporting the authors' concept of an anti-inflammatory role of IgG4 in IgG4-RD.

Lees verder op pagina 17.

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

Cytoplasmic rods and rings in mycophenolic acid treatment.

Chen K, Ma B, Peppelenbosch MP, Pan Q.

Liver Int. 2017 Jul 26. doi: 10.1111/liv.13530. PMID: 28746782

Ribavirin, a monophosphate dehydrogenase (IMPDH) inhibitor, has been previously reported to induce IMPDH formed rods and rings (RR) structure. We now have demonstrated that mycophenolic acid (MPA), a more potent IMPDH inhibitor, can potentially induce the cytoplasmic rearrangement of IMPDH to form RR structure in human liver cells. This effect could not be reversed by guanosine supplementation, although MPA depletes guanosine nucleotides by inhibiting IMPDH. These observations suggest that the induction of stable RR structure is a common action of IMPDH inhibitors with the general antiviral effects, but the mechanistic insight needs further investigation.

Genotype-specific acquisition, evolution and adaptation of characteristic mutations in hepatitis E virus.

Ikrām A, Hakim MS, Zhou JH, Wang W, Peppelenbosch MP, Pan Q.

Virulence. 2017 Jul 20:1-12. PMID: 28727933

We used large-scale proteomic bioinformatics to profile characteristic mutations in human hepatitis E virus (HEV) isolates associated to ribavirin treatment failure, chronic hepatitis, hepatic failure or altered immunoreactivity. We found that many of these mutations overlap with the predicted epitopes and are frequently present among the three main HEV genotypes. We observed that most of these variants apparently evolved earlier in genotype 1 when compared with genotypes 3 and 4. These results indicate that HEV is under substantial evolutionary pressure to develop mutations enabling evasion of the host immune response and resistance to antiviral treatment.

Dynamics of Proliferative and Quiescent Stem Cells in Liver Homeostasis and Injury.

Cao W, Chen K, Bolkestein M, Yin Y, Verstegen MMA, Bijvelds MJC, Wang W, Tuysuz N, Ten Berge D, Sprengers D, Metselaar HJ, van der Laan LJW, Kwekkeboom J, Smits R, Peppelenbosch MP, Pan Q.

Gastroenterology. 2017 Oct;153(4):1133-1147. PMID: 28716722

Adult liver stem cells are usually maintained in a quiescent/slow-cycling state. However, LGR5 was recently identified to mark proliferating liver stem cells. In the liver stem cell niche where LGR5 cells located, we identified a quiescent/slow-cycling cell population, called label-retaining cells (LRCs). These cells are present in the homeostatic liver expressing a panel of progenitor/stem cell markers. Isolated single LRCs are capable of forming organoids that could be differentiated into hepatocyte and cholangiocyte lineages in vitro, demonstrating

their bona fide stem cell properties. More interestingly, LRCs respond to liver injury and give rise to LGR5-expressing stem cells.

Interferon-alpha treatment rapidly clears Hepatitis E virus infection in humanized mice.

van de Garde MDB, Pas SD, van Oord GW, Gama L, Choi Y, de Man RA, Boonstra A, Vanwolleghem T.

Sci Rep. 2017 Aug 15;7(1):8267. doi: 10.1038/s41598-017-07434-y.

De behandelopties voor een chronische Hepatitis E Virus infectie zijn beperkt. Bovendien weten we weinig over de immunologische determinanten van een persisterende infectie. Recent toonden we aan dat een chronische HEV infectie kan bestudeerd worden in muizen getransplanteerd met menselijke hepatocyten. In deze studie kijken we naar de aangeboren immuunrespons in humane hepatocyten tijdens langdurige HEV gt 1 en 3 infecties en behandelen we de muizen met gepegyleerd interferon. Op geen enkel tijdstip na de infectie konden we een inductie van het aangeboren immuunsysteem in de lever aantonen. Bovendien werd het HEV na enkele pegIFN injecties snel uit lever, gal en stoelgang geklaard.

Ethyl Glucuronide in Hair is an Accurate Biomarker of Chronic Excessive Alcohol Use in Patients with Alcoholic Cirrhosis

Jef Verbeek, Cleo L. Crunelle, Gil Leurquin-Sterk, Peter P. Michielsen, Mireille De Doncker, Diethard Monbaliu, Jacques Pirene, Tania Roskams, Schalk van der Merwe, David Cassiman¹, Hugo Neels, Frederik Nevens

Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017 Aug 19. pii: S1542-3565(17)30985-0. doi: 10.1016/j.cgh.2017.08.019. [Epub ahead of print] PMID: 28830836

Current alcohol biomarkers have limited value due to short half-life or poor diagnostic accuracy. Scalp hair ethyl glucuronide (hEtG) is an attractive biomarker since it reflects the amount of alcohol intake over several months. In patients with alcoholic cirrhosis, we demonstrated a high diagnostic accuracy of hEtG for chronic excessive alcohol use in the previous 3 months. Low hEtG levels corresponded well with the absence of liver histology signs of ongoing excessive use. Self-reported abstinence or moderate use could be refuted in 35% of liver transplantation candidates with alcoholic cirrhosis. Therefore, hEtG is a useful tool in the liver clinic.

Lees verder op pagina 18.

Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are more activated in chronic hepatitis B, but not depleted in blood: reversal by antiviral therapy.

Boeijen LL, Montanari NR, de Groen RA, van Oord GW, van der Heide-Mulder M, de Knecht RJ, Boonstra A. J Infect Dis 2017.

To the best of our knowledge, this study is the first characterization of Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells in chronic hepatitis B (HBV) patients. MAIT cells are T cells with an invariant T cell receptor specific for bacterial (not viral) antigen. However, these lymphocytes may impact hepatic viral infection, as they are highly enriched in the liver and are able to produce antiviral cytokines like TNF and IFN-gamma. This study shows that MAIT have a more activated phenotype that is reversible with nucleoside analog (entecavir) treatment. In addition, we found that MAIT cells are not deleted in the blood of HBV-infected patients, as was previously described in HIV and HCV infection in human subjects. These observations improve our understanding of the role MAIT cells play during immune responses to HBV in blood and liver.

Hepatitis B virus infection and the immune response: The big questions.

Boeijen LL, Hoogveen RC, Boonstra A, Lauer GM. 2017 Best Pract Res Clin Gastroenterol 31:265-272.

Clinical events and the host immune response during hepatitis B virus (HBV) infection are intricately linked. Despite decades of research, important questions concerning the pathogenesis of chronic HBV infection remain unanswered. In this review, we describe and explain several gaps in HBV immunological research, and provide a summary of information that is currently available. It is, for example, currently unknown why some patients progress to chronic infection while others do not, and if it is even possible to completely clear HBV from the human liver. In the near future, supported by new technological developments, it may be possible to solve some of the controversies surrounding the immune responses to HBV, and establish the features of both the innate and adaptive arms of the immune system required to achieve sustained control of HBV infection.

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 ≥ 18 jaar. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor rifaximine, rifamycine-derivaten of voor de hulpstoffen van Xifaxan®, gevallen van darmobstructie. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Clostridium difficile geassocieerde diarree (CDAD) is gemeeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief rifaximine. De kans dat een rifaximiebehandeling gepaard gaat met CDAD en pseudomembraneuze colitis (PMC) kan niet worden uitgesloten. Vanwege het gebrek aan gegevens en de kans op ernstige verstoring van de darmflora met onbekende gevolgen, wordt gelijktijdige toediening van rifaximine met andere rifamycines niet aanbevolen. Patiënten dienen te worden ingelicht dat, ondanks de verwaarloosbare absorptie van het geneesmiddel (minder dan 1%), rifaximine niet zoals alle rifamycine-derivaten een roodachtige verkleuring van de urine kan veroorzaken. Verminderde leverfunctie: met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis en bij patiënten met MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score > 25. Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig gebruik van rifaximine en een P-glycoproteïne remmer zoals ciclosporine nodig is. Zowel dalingen als stijgingen van de INR – internationale gevoeligheidsratio – (in sommige gevallen met bloedingen) zijn gemeeld bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met warfarine ontvingen en rifaximine voorgeschreven kregen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de INR zorgvuldig te worden gecontroleerd in geval van initiatie of stopzetting van de behandeling met rifaximine. Doseringaanpassingen van orale anticoagulantia kunnen nodig zijn om het gewenste niveau van antistolling te handhaven. **Bijwerkingen Infecties en parasitaire aandoeningen:** Soms: Clostridia-infectie, urineweginfectie, candidiasis. **Zelden:** Pneumonie, cellulitis, bovenste luchtweginfecties, rhinitis. **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** Soms: Anemie. **Niet bekend:** Trombocytopenie. **Immunusysteem-aandoeningen:** Niet bekend. **Analytische reacties, angio-oedeem, overgevoeligheid, Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Soms: Anorexie, hyperkalciëmie. **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. **Maagdarmstelsel-aandoeningen:** Vaak: Bovenbuikpijn, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. Soms: Abdominale pijn, oesofaguspataderenbloeding, droge mond, maagongemak. **Zelden:** Constipatie. **Lever- en galaandoeningen:** Niet bekend: Abnormale leverfunctietests. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag, pruritus. **Niet bekend:** Dermatitis, eczeem. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** Vaak: Spierspasmen, artrose. Soms: Myalgie. **Zelden:** Rugpijn. **Nier- en urineweg-aandoeningen:** Soms: Dysurie, pollakiurie. **Zelden:** Proteinurie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Vaak: Oedeem perifeer. Soms: Oedeem, pyrexie. **Zelden:** Asthenie. **Onderzoek:** Niet bekend: Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). **Letselfs, 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 Alfisigma S.p.A.

XIFAXAN is een geregistreerd handelsmerk van de Alfisigma 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: 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-bevattend regime heeft gefaald:** Kan behandeling met Eplusa + RBV gedurende 24 weken in overweging worden genomen voor patiënten bij wie behandeling met een NSA-bevattend regime heeft gefaald en bij wie naar verwachting sprake is van een hoog risico op klinische ziekteprogressie en die geen alternatieve behandelingsopties hebben. **Nierfunctiestoornis:** 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 gebieden 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 (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 en informatie over geneesmiddeleninteracties van Eplusa met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, zie SmPC. **VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING:** Het gebruik van Eplusa wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Eplusa mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding gegeven wordt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Eplusa op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van sofosbuvir of velpatasvir op de vruchtbaarheid. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor gedetailleerde aanbevelingen met betrekking tot zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding als ribavirine gelijktijdig wordt toegediend met Eplusa. **BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN VAN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN:** Eplusa heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. **BIJWERKINGEN:** Meest gemelde (incidentie ≥ 10%): hoofdpijn, vermoeidheid en misselijkheid. **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. **AFLEVERSTATUS:** UR. **PRIJS:** Zie Z-index. **VERGOEDING:** Op verstreking van dit geneesmiddel bestaat nog geen aanspraak krachtens en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringswet en begeleide uitvoerings-wetgeving. **VERGLIJNING:** EU/1/16/116/001. **REGISTRATIEHOUDER:** Gilead Sciences International Ltd., Verenigd Koninkrijk. **LOKALE VERTEGENWOORDIGER:** Gilead Sciences Nederland B.V., Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam. **DATUM:** deze tekst is het laatst herzien in maart 2017. **EPC/NL/17-03/1153.** Voor de volledige productinformatie zie de geregisteerde Samenvatting van de Productkenmerken.



Reduced hepatitis B and D viral entry using clinically applied drugs as novel inhibitors of the bile acid transporter NTCP

Joanne M. Donkers, Benno Zehnder, Gerard J.P van Westen, Mark J. Kwakkenbos, Adriaan P. IJzerman, Ronald P.J. Oude Elferink, Ulrich Beuers, Stephan Urban, Stan F.J. van de Graaf
Published in Scientific Reports, november 2017 (www.nature.com/articles/s41598-017-15338-0)

NTCP speelt een grote rol in het galzouttransport in de lever en dit eiwit is de receptor voor het hepatitis B (HBV) en Delta

(HDV) virus. De grote rol van NTCP bij vroege stappen in de virusinfectie nodigt uit tot het ontwikkelen van nieuwe behandelstrategieën voor HBV/HDV geïnfecteerde patiënten. In dit artikel worden 1280 reeds (FDA/EMA) goedgekeurde en al toegepaste medicijnen gescreend op hun vermogen tot het remmen van NTCP en het verminderen van HBV/HDV virusinfectie (in cellijnen). De verwachting is dat de nieuw ontdekte 'hits' mede vanwege hun klinische relevantie bijdragen aan een snellere ontwikkeling van nieuwe anti-HBV/HDV medicijnen.

Subsidies

Toegekende subsidie

Virale genterapie voor de behandeling van patiënten met het Crigler-Najjar syndroom (CureCN)

Consortiumleider: dr. F. Mingozzi, Généthon, Evry, Frankrijk. Hoofdonderzoekers Academisch Medisch Centrum, Amsterdam: dr. P.J. Bosma / prof. U. Beuers / S.J. Aronson. Overige leden consortium: dr. R.J. de Knegt EMC, Rotterdam; prof. P. Labrune, Clamart, Frankrijk; prof. U. Baumann, Hannover, Duitsland; dr. L D'Antiga, Bergamo, Italië; N. Brunetti-Pierri, Naples, Italië. Horizon 2020 grant, EU Framework Programme for Research and Innovation: €6.25mlj

Het Crigler-Najjar syndroom (CN) is een zeldzame bilirubine conjugatiestoornis die wordt veroorzaakt door mutaties in het UDP-glucuronosyltransferase 1 A1 (UGT1A1) gen en leidt tot ernstige ongeconjugeerde hyperbilirubinemie. Afhankelijk van de ernst van het fenotype worden deze patiënten behandeld met fotherapie tot wel 12 uur per etmaal, wat een grote invloed heeft op de kwaliteit van leven. Er is op dit moment geen andere curatieve behandeling dan een levertransplantatie met alle risico's en gevolgen van dien.

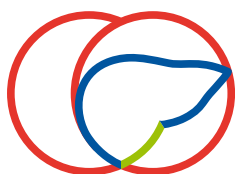
Het CureCN consortium heeft zichzelf als doel gesteld om virale genterapie te ontwikkelen met behulp van een adeno-geassocieerd virus (AAV) als vector die een correcte kopie van het UGT1A1 gen de levercel inbrengt. De klinische studie waarbij deze methode voor het eerst wordt toegepast bij patiënten met CN zal begin 2018 van start gaan. Daarnaast wordt er gewerkt aan strategieën om herbehandeling mogelijk te maken, door de vorming van neutraliserende antilichamen tegen de virale vector te verminderen. Ook wordt onderzocht of patiënten met pre-existente antilichamen tegen AAV kunnen worden behandelen door deze antilichamen uit de circulatie weg te vangen.

Toegekende subsidie

The development of the Dutch Hepatocellular Carcinoma Group (DHCG) national prospective scientific database and biobank

Dr. M.J. Coenraad ontving een KWF subsidie (UL 2017-8242, "Dutch Hepatocellular Carcinoma Group biobank and prospective database" ingediend bij de Infrastructure Initiatives pilot call 2017-1) van € 440.000 om een landelijke database en biobank op te zetten voor patiënten met primaire levertumoren. De subsidie is aangevraagd vanuit de Dutch Hepatocellular & Cholangiocarcinoma Group, een samenwerkingsverband tussen medisch specialisten en onderzoekers van diverse Universitaire Medische Centra die zich bezighouden met de behandeling van hepatocellulair carcinoom en intrahepatisch cholangiocarcinoom. Voor dit project zal nauw samengewerkt gaan worden met het Parelsnoer Instituut.

Primaire levercelkanker staat wereldwijd op nummer drie van alle kankersoorten waaraan de meeste mensen sterven. Jaarlijks wordt in Nederland bij zo'n 450 personen deze diagnose gesteld. Met behulp van een op te zetten landelijke database en biobank zullen klinische data en biomaterialen worden verzameld voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek, onder meer gericht op verbetering van de diagnostiek in een vroeg stadium en verbetering van de behandeling van levercelkanker, onder meer door gepersonaliseerde behandeling.



NVH

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
HEPATOLOGIE

Update logo NVH

Sinds de oprichting is de NVH in essentie hetzelfde gebleven, qua doelstellingen en doelgroep. Tegelijk heeft de vereniging zich continu vernieuwd, met nieuwe initiatieven voor congressen en vergaderingen en steeds weer jonge nieuwe leden erbij.

Als bestuur vonden we het 40-jarig jubileum een mooi moment om ook het NVH logo te updaten.

Martin Kemp, die ook de Lever vormgeeft, heeft zich in deze klus vastgebeten en zijn creatieve geest de ruimte gegeven. Hij had weinig woorden nodig om een idee te krijgen van onze wensen en al snel kregen we een paar voorstellen, met variaties in kleur en vorm. Feedback van het bestuur, soms nogal divers qua richting, ging terug en werd verwerkt en na een paar van dergelijke rondes kwam er ineens een moment dat we het allemaal eens waren: dit is het!

Behalve een sterk subjectief gevoel van "strak" en "mooi", zitten er ook meer beargumenteerde concepten achter het uiteindelijke logo. Zo is het nieuwe logo transparant, een eigenschap die goed past bij de NVH. Verder weerspiegelt het de synergie tussen verschillende disciplines, de essentie van de vereniging, als 2 even grote cirkels die elk bijdragen aan de vorm van de lever, die centraal staat.

De kleuren zijn van de Nederlandse vlag, aangevuld met groen van gal als symbolische bijdrage van de galwegen/galblaas.

Qua vormgeving kunnen we weer een tijd vooruit, en na de recente modernisering van het registratiesysteem, is alleen de NVH website nog toe aan een update om daarmee de reeks van uiterlijke vernieuwing van het NVH te voltooien. Maar de inhoud blijft ook na 40 jaar nog grotendeels hetzelfde.

Stan van de Graaf, secretaris

Leverbeschadiging door amanita phalloides

Het betrof een 67-jarige vrouw van Thaise origine die samen met een vriendin soep at van in het bos geplukte paddenstoelen. Na enkele uren ontstonden buikkrampen met misselijkheid en braken. Bij opname elders werden ernstige levertestafwijkingen gevonden. Een door patiënte meegebrachte paddenstoel (foto) werd geïdentificeerd als amanita phalloides (Groene knolamaniet). Wegens dreigend leverfalen werd zij overgeplaatst naar het Erasmus MC alwaar zij werd behandeld met acetylcysteïne, silibinine en penicilline. Aanvankelijk trad een verdere toename van de ernst van de leverziekte op (ASAT 2388 U/l; ALAT 5025 U/l; bilirubine 125 umol/l; PTT 37,8 sec) en volgde evaluatie voor acute levertransplantatie. Er volgde evenwel een geleidelijk volledig herstel met conservatief beleid. Het beloop bij de vriendin was vergelijkbaar, zij deelden dezelfde kamer en konden beiden in goede toestand op dezelfde dag huiswaarts keren. Conclusie: ernstige toxische leverbeschadiging door amanita phalloides.

Henk van Buuren, MDL-arts
Erasmus MC, Rotterdam



Universitair Medisch Centrum Utrecht

“Focus op hepatocellulair carcinoom”

In het UMC Utrecht zijn, na recente uitbreiding, 11 MDL-artsen werkzaam, en per 1 januari 2018 volgt de 12^e. Het hepatologische team wordt gevormd door Karel van Erpecum, Jan Monkelbaan, Joep de Bruijne en Roderick Houwen, kinderarts-MDL in het Wilhelmina Kinderziekenhuis. Verder is er ondersteuning van verpleegkundig specialist leverziekten Carina Verstraete, research nurse Janneke van de Brink en verpleegkundige Joke van der Scheur.

Binnen het regionaal samenwerkingsverband oncologie met het Antonius Ziekenhuis en Meander Medisch Centrum legt het UMC zich vooral toe op

complexe leverchirurgie. Het hepatocellulair carcinoom vormt daarbij het belangrijkste klinisch en wetenschappelijke speerpunt voor de hepatologie. Er is in het UMC veel expertise op het gebied van locoregionale behandeling van hepatocellulair carcinoom zoals radiofrequente ablatie en trans-arteriële chemo-/radio embolisatie (TACE en TARE). Zo wordt dankzij een subsidie van het KWF momenteel de toegevoegde waarde van holmium radioembolisatie voor hepatocellulair carcinoom onderzocht. Daarnaast is het UMC erkend als expertisecentrum voor de ziekte van Wilson, benigne recurrenente intrahepatische cholestase (BRIC) en progressieve familiale intrahepatische cholestase

(PFIC). Voor de ziekte van Wilson is er een multidisciplinair team met ook inbreng van kinderartsen en neurologen. Uiteraard is het UMC erkend als hepatitis centrum voor behandeling van hepatitis B, C en E, in nauwe samenwerking met de infectieartsen Joop Arends en Tania Mudrikova. Basaal en translationeel onderzoek wordt verricht door Saskia van Mil met speciale interesse in de pathogenese van NAFLD.

Met de recente uitbreiding van ons hepatologisch team, de regionale samenwerking en het brede arsenaal van diagnostiek en behandeling die beschikbaar zijn in het UMC ziet de toekomst er veelbelovend uit!

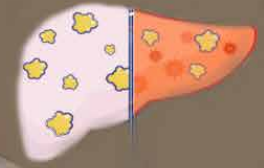


Voorste rij van links naar rechts: Carina Verstraete (verpleegkundig specialist leverziekten), Jan Monkelbaan (MDL-arts), Joke van der Scheur (verpleegkundige) en Karel van Erpecum (MDL-arts).

Achterste rij van links naar rechts: Joep de Bruijne (MDL-arts) en Roderick Houwen (kinderarts-MDL).



Maastricht University
Feb 28th - March 2nd



2nd European Fatty Liver Conference 2018

Scientific mission: From *bed* to *bench* and back!

February 28 - March 2

- 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



Plenary Sessions, Interactive Workshops, Poster & Pitch Awards

- 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

REGISTER NOW:
www.eflc2018.org

**Extended
Early Bird Deadline:**
January 8th, 2018

Internationally-established experts in the field

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, Dr. Vincent Marion Prof. Patrick Rensen, Prof. Rajiv Jalan, Prof. Michael Trauner, Dr. Anita Vreugdenhil

Hoping to see you at the EFLC2018 and feel free to spread the word!

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



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.

SAMENVATTING PROEFSCHRIFT F. STELMA

'Immune responses in hepatitis B and C virus infection'

Promotiedatum: 30 november 2017

Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Prof. dr. U.H.W. Beuers

Prof. dr. T.B.H. Geijtenbeek

Copromotores:

Dr. H.W. Reesink, Dr. N.A. Kootstra

Het hepatitis B en C virus zijn virusen die chronische infectie van de lever kunnen veroorzaken. Zulke langdurige ontsteking van de lever kan leiden tot leverschade, met als gevolg het ontstaan van cirrose en hepatocellulair carcinoom. Naar de behandeling van deze chronische virus infecties wordt veel onderzoek gedaan. Chronische hepatitis C infectie kan sinds kort effectief worden behandeld met de zeer effectieve 'direct acting antivirals' (DAA's). Voor

de behandeling van chronische hepatitis B is vaak langdurige behandeling met virus onderdrukkende nucleotide analogen nodig. In dit proefschrift worden verschillende aspecten van chronische hepatitis B en C infectie onderzocht. Er wordt uitgebreid ingegaan op de afweerrespons die nodig is om deze virussen te kunnen klaren. Daarnaast worden klinische studies beschreven waarbij op zoek is gegaan naar nieuwe therapeutische opties voor de behandeling van chronische hepatitis B en C infectie. Dit omvat de combinatietherapie van peginterferon en nucleotide analogen voor chronische hepatitis B infectie en behandeling met een nieuw agens gericht tegen de gastheerfactor microRNA-122 evenals DAA's voor de behandeling van chronische hepatitis C infectie. Daarnaast is er

uitgebreid gekeken naar de effecten die deze behandelmodaliteiten hebben op het antivirale immuunsysteem. Bij de klaring van een acute hepatitis B infectie spelen zowel de virus-specifieke T cellen als de natural killer cellen een belangrijke rol. Ook bij klaring van het virus na succesvolle behandeling met combinatie therapie van peginterferon en nucleotide analogen blijken deze immuun cellen een rol te spelen. Bij klaring van het hepatitis C virus met de huidige middelen (DAA's) en miRNA-122 blokkade lijken deze afweercellen een minder grote rol te spelen, en is vooral de specifieke remming van de virus-replicatie belangrijk. Ten slotte is er verder in gegaan op de lever-specifieke afweer, welke is vergeleken met de virus specifieke afweer in het bloed.

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}