

NIEUWSBLAD VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEPATOLOGIE

# LEVER



NVH

NEDERLANDSE  
VERENIGING VOOR  
HEPATOLOGIE

JAARGANG 44 NR. 4  
DECEMBER 2020



## Prof. dr. Joanne Verheij: **De patholoog als translationeel dirigent**

Nieuws 4 In de schijnwerpers 4 Nieuwe richtlijn acuut leverfalen 7 Digitalisatie van het lab 8 Celine studie 12 Lever van Eigen Bodem 14 Proefschriften 19

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

● **4-5 FEBRUARI 2021**

(ZAL GEEN DOORGANG VINDEN  
I.V.M. COVID-19)

Dutch Liver Retreat

*Locatie:* Van der Valk Hotel, Spier

*Inlichtingen:* Secretariaat NVH

Tel.: 023 - 551 3016

E-mail: [congres@nvh.nl](mailto:congres@nvh.nl)

● **5-6 FEBRUARI 2021**

Digital Liver Cancer Summit

Informatie: [www.easl.eu](http://www.easl.eu)

● **17-18 MAART 2021**

Digestive Disease Days Online - voorjaar

Nederlandse Verenigingen voor

Gastroenterologie en Hepatologie

*Locatie:* Conference Center NH Koningshof te Veldhoven

*Inlichtingen:* Secretariaat NVGE,

Tel.: 023 - 551 3016

E-mail: [congres@nvge.nl](mailto:congres@nvge.nl)

● **7-8 MEI 2021**

Biliary Fibrosis: Pathophysiology and translational opportunities

*Locatie:* Florence, Italië

Informatie: [www.easl.eu](http://www.easl.eu) / EASL app

● **10-11 JUNI 2021**

European Fatty Liver Congress

*Locatie:* Brussel, België

Website: <http://EFfC2020.org>

● **15-18 JUNI 2021**

Dutch Liver Week NVH

Echocursus op dinsdag 15 juni

Cursus klinische hepatologie

van 16-18 juni

*Locatie:* Double Tree by Hilton,

Amsterdam

Inlichtingen: [congres@nvh.nl](mailto:congres@nvh.nl)

● **22-25 JUNI 2021**

Annual Meeting and International Liver Congress

Informatie: [www.easl.eu](http://www.easl.eu)

● **2-6 OKTOBER 2021**

29th United European

Gastroenterology Week

*Locatie:* Wenen, Oostenrijk

Meer informatie volgt

● **12-16 NOVEMBER 2021**

AASLD, Anaheim, Californië, VS

Informatie: [www.aasld.org](http://www.aasld.org)

## 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:**

Dr. L.C. Baak, hoofdredacteur

Dr. R.B. Takkenberg

Dr. R. Maan

Dr. A.J.A. van de Sluis

Prof. dr. R.S. Sverdlov

Drs. D.C. Trampert

M.J. van Gijtenbeek, secretariaat

**Redactie adres:**

Redactie Nieuwsbrief NVH

Postbus 657

2003 RR Haarlem

Tel.: 023-5513016

Fax: 023-5513087

**Bestuur:**

Dr. A. Boonstra, secretaris

Dr. M.C. Burgmans

Prof. dr. J.P.H. Drenth, voorzitter

Dr. J.I. Erdmann

Dr. E.M.M. Kuiper

Dr. A.J.P. van der Meer

Prof. dr. H.J. Metselaar, penningmeester

Dr. A.J.A. van de Sluis

Prof. dr. R.S. Sverdlov

**Lidmaatschap:**

Aanmelden bij de secretaris:

Dr. A. Boonstra

Postbus 657

2003 RR Haarlem

E-mail: [ledenadministratie@nvh.nl](mailto:ledenadministratie@nvh.nl)

**Omslagfoto:** Prof. dr. Joanne Verheij (foto Mathilde Kroon)

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.



## VAN DE REDACTIE

Deze uitgave van LEVER verschijnt midden in de tweede COVID-golf.

Hoeveel effect heeft COVID inmiddels gehad op onze reguliere werkzaamheden? Hebben we de zorg voor de kwetsbare leverpatiënten kunnen voortzetten op het gewenste niveau en vinden we telefonische spreekuren goede zorg, of hadden we liever een andere keuze gemaakt? Heeft ons wetenschappelijk werk nog steeds (of weer) te lijden onder de COVID-richtlijnen? Zijn we tevreden over virtuele congressen of mis-

sen we de wetenschappelijke en sociale interactie? Hierover zullen we moeten nadenken en elkaar kritisch bevragen.

Maar nu niet.

In deze LEVER is weer veel te lezen, maar verrassend weinig over COVID. Geniet er van.

*Bert Baak*, hoofdredacteur LEVER

## VAN DE SECRETARIS

*Beste NVH-leden,*

Het jaar 2020 zullen we niet snel vergeten: het is op alle mogelijke vlakken een uitdaging gebleken. De wereldwijde pandemie heeft een grote impact op het leven van velen van ons, en alhoewel de eerste bemoedigende resultaten van vaccin trials de publiciteit bereiken, is wel duidelijk geworden dat COVID-19 ons nog wel een tijdje parten zal spelen. Ook voor de NVH heeft dit in 2020 consequenties gehad, maar deze lastige periode zorgt ook voor nieuwe creativiteit met name via de online platforms. Goede voorbeelden hiervan zijn de NVH-symposia tijdens de Nederlandse Digestive Disease Days. Het online symposium georganiseerd door Edith Kuiper en Rob de Knecht met als titel "NASH: pillen of het mes erin?" en de presentatie van de nieuwe richtlijn Acuut Leverfalen door Herold Metselaar (ook te lezen in dit nummer van de "LEVER") zijn zeer goed gewaardeerd en een goed alternatief voor de fysieke bijeenkomsten die we zo gewend zijn. In het nieuwe jaar zullen we in ieder geval tijdens de voorjaarsbijeenkomst van de DDD hetzelfde online format aanhouden, maar ook zullen we natuurlijk bekijken of we op een of andere manier de fysieke bijeenkomsten terug kunnen brengen. Ook willen we in het kader van online informatie graag uw aandacht vestigen op de vernieuwde website die in december het licht zal zien. Met veel dank aan het NVH secretariaat ziet de website er een stuk frisser uit, en zal deze meer inhoudelijke informatie bevatten over de vereniging en de verschillende werkgroepen.

Vanuit het bestuur willen we verder nog Wim Lammers bedanken voor zijn inzet en inbreng in de afgelopen jaren als toehoorder bij het NVH bestuur voor de MDL artsen in opleiding. Vanwege het vertrek van Wim zijn wij op zoek naar enthousiaste ai's die het over willen nemen als vertegenwoordiger van de MDL artsen i.o., dus als u interesse heeft dan hoor ik dit graag.

Dit is mijn eerste bijdrage voor de "LEVER" als nieuw agetreden bestuurlijk secretaris van de NVH, en enige introduc-

tie is misschien wel op zijn plaats voor degenen die mij niet eerder ontmoet hebben: ik heb mij als immunoloog altijd beziggehouden met translationeel onderzoek naar verschillende infectieziekten, waaronder malaria en tuberculose. Sinds 2006, dus al bijna 15 jaar, werk ik op het Erasmus MC in een poging om immunologische processen tijdens infecties met HBV en HCV beter te begrijpen en om nieuwe kandidaat antivirale middelen mechanistisch te bestuderen. Sinds enkele jaren is daar biomarker onderzoek bijgekomen om de ontwikkeling van hepatocellulair carcinoom in patiënten in een vroeg stadium te kunnen detecteren. Zowel virale hepatitis als HCC onderzoek zijn zeer actieve en belangrijke onderzoeksterreinen. Dit bleek opnieuw recentelijk, afgelopen oktober, toen het onderzoek naar virale hepatitis voor de tweede keer beloond werd met de Nobelprijs voor de geneeskunde. De eerste keer was in 1976 toen Baruch Blumberg de prijs kreeg voor het aantonen van het HBsAg antigeen, dat de diagnostiek van HBV een boost heeft gegeven, maar misschien nog wel belangrijker de basis vormde voor het uiterste effectieve profylactische HBV vaccin. Enkele maanden geleden kregen Michael Houghton, Charles Rice en Harvey Alter de nobelprijs voor het isoleren en ontrafelen van de biologie van HCV. De bevindingen van deze drie heren vormden het startpunt voor de ontwikkeling van de uiterste effectieve direct acting antivirals die de behandeling van hepatitis C revolutionair veranderd hebben, en die -zoals u wel bekend- ervoor zorgden dat de behandeling nu in vrijwel alle patiënten tot volledige genezing leidt. Een zeer terechte toekenning die duidelijk de ongekende mogelijkheden van translationeel onderzoek duidelijk maakt. Laten we hopen dat we in 2021 een soortgelijk succes kunnen melden over het behandelen met antivirals en voorkomen van COVID middels een effectief vaccin.

Rest mij om u, namens het bestuur, mooie eindejaarsdagen en een voorspoedig 2021 toe te wensen.

*André Boonstra*

## Website vernieuwd

**D**e website van de NVH wordt momenteel vernieuwd en aangepast naar het al eerder gemoderniseerde logo. De website zal nu ook een Engelstalige versie krijgen voor wat betreft de meest belangrijke onderwerpen, mede gezien het toenemend aantal buitenlandse onderzoekers die lid zijn geworden. Op de vernieuwde website van de NVH vindt u nu ook meer informatie over de werkgroepen van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie en tot slot zal er een pagina worden opgenomen voor het bekend maken van levergerelateerde vacatures, zie ook de aankondiging hieronder. Zodra de website live gaat ontvangt u daarvan bericht. Uiteraard bent u van harte welkom uw inbreng te leveren.

### Binnenkort ook levergerelateerde vacatures op de website

Op de nieuwe website zal een pagina beschikbaar komen voor levergerelateerde vacatures. Leden van de NVH kunnen

vacatures kosteloos aanbieden ter plaatsing.

De advertentie c.q. vacaturetekst graag als pdf zenden naar [secretariaat@nvh.nl](mailto:secretariaat@nvh.nl).

Opgevulde vacatures graag direct afmelden zodat e.e.a. up to date blijft.



## in de schijnwerpers

### Joanne Verheij

Joanne Verheij (1973) is per 1 januari 2020 benoemd tot hoogleraar Hepatopancreatobiliaire Pathologie aan de Universiteit van Amsterdam (UvA). De redactie van de LEVER sprak met haar naar aanleiding van haar benoeming.

#### Kun je iets over je persoonlijke voorgeschiedenis vertellen?

Als ik nadenk over hoe ik tot zowel de Geneeskunde als de Pathologie ben gekomen, was de weg ernaartoe niet recht. Ik heb op de middelbare school een breed pakket aan vakken gevolgd en vond het erg moeilijk om een studiekeuze te maken. Zowel talen als exacte vakken spraken mij aan. Ik heb, gezien mijn twijfel, onderzocht of het mogelijk was om de studie Geneeskunde in het buitenland te doen, bij voorkeur in het Frans. Op geleide van diverse praktische zaken ben ik in 1992 begonnen in Brussel, aan de 'Université Catholique de Louvain'. Ik heb in België

een heel mooie tijd gehad. Het was nog een ouderwetse studie met drie jaar kandidaats en vier jaar doctoraal. Zo kregen we in het eerste jaar o.a. wiskunde, scheikunde en natuurkunde, en verder ook drie jaar lang histologie en histopathologie. Ik heb de Pathologie vanaf het allereerste begin buitengewoon boeiend gevonden, maar nooit gedacht dat het mijn specialisme zou worden. In 1998 ben ik enkele maanden in Birmingham geweest voor een stage/coschap Interne Geneeskunde bij de Liver Unit van professor Elwyn Elias, die een aantal van de lezers van de Lever vast nog zullen kennen. Ik had op de Liver Unit onder andere de eer

om vele buisjes bloed te verkrijgen van patiënten en kreeg aldus de bijnaam 'the vampire'.

Bij mijn afstuderen, wilde ik graag promotieonderzoek doen en omdat mijn partner op dat moment in Nederland woonde en werkte, heb ik gereageerd op een vacature voor een AIO-plek op de Intensive Care van het VU Medisch Centrum in Amsterdam. In de jaren die volgden, heb ik het effect van verschillende vullingsvloeistoffen bestudeerd op de hart- en longfunctie bij verschillende groepen van patiënten met vullingsbehoefte. Het was een complex onderzoek, zeker ook logistiek. In deze periode zag ik een vacature voor de opleiding Pathologie. Omdat ik zoveel goede herinneringen had aan alle pathologiecolleges in België en omdat de vacature mij erg aansprak, besloot ik toch eens met het hoofd van de afdeling

Pathologie te gaan praten en zo ben ik langzaam toegegroeid naar het idee om ook zelf deze opleiding te gaan doen. Vrijwel direct bij aanvang van mijn opleiding was er een zeer interessante levercasus, waarvan ik samen met Elisabeth Bloemena de bipten heb gezien. Ik vertelde over mijn goede tijd op de Liver Unit in Birmingham en zij attendeerde mij op het bestaan van een landelijke werkgroep leverpathologie (WELP), waar ik ook bij zou kunnen aansluiten, als ik belangstelling had. Ik vond het geweldig en ben vanaf dat moment altijd betrokken gebleven bij de landelijke leverpathologie.

In 2008 heb ik een half jaar in Leuven doorgebracht ter verdieping in de leverpathologie. Ik heb in Leuven veel geleerd en we hebben ook in die tijd enkele mooie clinicopathologische studies uitgevoerd, o.a. naar niet-cirrotische portale hypertensie, samen met de klinische collegae uit Leuven en Rotterdam.



In haar vrije tijd zingt zij als sopraan in een koor, wandelt ze graag en mag ze graag een hengeltje uitgooien.

Vanaf 2008 heb ik enkele jaren met veel plezier in het Erasmus MC gewerkt. Het aanbod van leverpathologie, inclusief transplantatiegeneeskunde, was prachtig. In 2011 ben ik begonnen als staf lid in het AMC, waar ik warm ben onthaald door de 'leverdokters'. De samenwerking met Rotterdam is gelukkig gebleven.

### **Wat heeft Amsterdam je gebracht?**

Inmiddels werk ik bijna tien jaar in Amsterdam en heb ik hier veel kansen en mogelijkheden gekregen. Er is een hechte samenwerking tussen de diverse disciplines op het gebied van de lever, pancreas en galwegen. Hoewel ik primair als leverpatholoog ben gestart na mijn opleiding, ben ik door diverse onderzoeksprojecten ook actief geworden op het gebied van galwegen en pancreas. De IgG4-gemedieerde ziekten, intraductale papillaire neoplasieën en het cholangiocarcinoom zijn relevant voor lever en pancreas, de intra- en extrahepatische galwegen. Het is mijn overtuiging dat deelspecialisatie erg belangrijk is. In de afgelopen jaren zijn de indicaties voor weefselafname sterk veranderd, ook voor leverpathologie. De noodzaak tot het nemen van een bipt is sterk afgenomen door veranderde behandelindicaties, niet-invasieve testen en betere beeldvorming. De consequentie van deze ontwikkelingen is dat er minder vaak in de lever wordt geprikt en dikwijls alleen bij moeilijke ziektebeelden, als de clinicus en de radioloog er ondanks de beschikbare moderne technieken niet uitkomen. Als een diagnose lastig is voor de clinicus en/of radioloog, is die ook voor de patholoog vaak moeilijk, bijvoorbeeld omdat het een afwijking in een vroeg stadium betreft, waarbij de veranderingen nog weinig uitgesproken zijn, of omdat er sprake is van een mengbeeld van ziekten. Als er in dergelijke situaties weefsel wordt afgenomen, komt het er voor de patholoog op aan om de nuances te kunnen zien om de juiste diagnose te stellen. Voor wat betreft oncologische resecties, opereren we nog altijd

patiënten met verdenking op tumor in lever of pancreas bij wie uiteindelijk geen tumor wordt gevonden in het resectiepreparaat. Het gaat dan vaak om ontstekingsbeelden, die preoperatief moeilijk te diagnosticeren zijn. Er liggen dus nog diverse uitdagingen voor ons om dit te verbeteren. We hebben in Amsterdam voor de diagnostiek van lever- en galwegtumoren verschillende moleculaire panels opgezet en dit is een meerwaarde voor de diagnostiek. We maken hier met elkaar en zeker ook in de diverse Nederlandse en internationale samenwerkingsverbanden mooie stappen. De klinische inbedding van de bevindingen in een leverbipt is essentieel. In het Amsterdam UMC kijken we nog elke week met onze MDL-artsen alle leverbipten samen en dat ervaren we allemaal als een grote meerwaarde.

We werken als leverpathologen in Nederland ook goed met elkaar samen binnen het Dutch Liver Pathology Panel (DLPP). Pathologen uit meer dan 25 ziekenhuizen komen acht tot tien keer per jaar bijeen om moeilijke casuïstiek te bekijken, diagnostische criteria af te stemmen, relevante ontwikkelingen in de literatuur te bespreken en waar van toepassing te implementeren.

### **Wat is de huidige plaats van de pathologie op het gebied van leverziekten en hoe zie je de toekomst?**

Wat ik persoonlijk zeer boeiend vind en waarvoor ik ook de aandacht vraag in de diverse samenwerkingsverbanden, zowel bij diagnostiek als wetenschappelijk onderzoek, is het concept van de 'gouden standaard'. In de dagelijkse praktijk geldt de Pathologie nog vaak als 'gouden standaard'. Toch is deze 'gouden standaard' niet altijd eenduidig. Goede afstemming en validatie van criteria is essentieel. Pathologen dienen zich te blijven afvragen hoe zeker zij zijn van hun zaak, daarbij strevend naar een gouden standaard van zo hoog mogelijke kwaliteit. Het is van belang om

*Lees verder op pagina 6.*

Vervolg van pagina 5.

ook de onderzoekspartners van andere disciplines te betrekken bij de discussies hierover, zodat er een gedeeld besef ontstaat dat de gouden standaard in bepaalde situaties beperkingen kent, zelfs als een gespecialiseerde patholoog het materiaal beoordeelt. Maar ook als pathologen het onderling roerend eens zijn, is het van groot belang dat zij die kenmerken in een biopsie beoordelen en rapporteren die voor de patiënt relevant zijn in termen van prognose en/of behandeling. Hierbij is nauwe samenwerking met de klinische collega's erg belangrijk. Wat willen zij van de patholoog weten? Wat is belangrijk voor de vervolgbehandeling van de patiënt? Wat bepaalt de prognose? Veel scoringssystemen in de Pathologie die de ernst van een ziekte beschrijven, gebruiken termen als 'few' en 'many'. Het kan hierbij gaan om ontstekingscellen, tumorresten etc. Het behoeft geen betoog dat deze termen subjectief en moeilijk reproduceerbaar kunnen zijn. Hoe bruikbaar zijn deze scoringssystemen in de dagelijkse praktijk en in het bijzonder voor de individuele patiënt? De validiteit en reproduceerbaarheid van beoordelingen en conclusies is een heel belangrijk punt op vele gebieden binnen de Pathologie. Zeker nu gestandaardiseerde verslaglegging voor steeds meer aandoeningen wordt gerealiseerd, zijn dit belangrijke issues, waar we met elkaar als zorgverleners, maar ook als onderzoekers over moeten nadenken. Definities en criteria van aandoeningen en scoringssystemen kunnen ook veranderen met voortschrijdend inzicht. Het kan daarom wenselijk of zelfs noodzakelijk zijn om voor specifieke onderzoeksvragen cohorten opnieuw te beoordelen voor consistentie binnen een bepaald onderzoek, zeker als men pathologievariabelen wil gebruiken die zijn verzameld over een langere tijd of als men een cohort van recentere datum wil vergelijken met een ouder cohort; dit kan lang niet altijd op een wetenschappelijk verantwoorde manier op basis van het pathologieverslag

alleen, zonder herbeoordeling van het weefsel, omdat de gegevens in de verslagen niet altijd met elkaar te vergelijken zijn. De Pathologie levert zelden een eenduidige laboratoriumuitslag, voor zover zo iets überhaupt al zou bestaan.

Weefsel is essentieel bij veel translationeel onderzoek. Zoals Virchow al stelde, kunnen we ziekten bestuderen in de cel. De patholoog is de sleutelfiguur tussen basaal onderzoek en klinische toepassing en implementatie. Het is dan ook belangrijk om met elkaar de Pathologie als gouden standaard op waarde te schatten en indien nodig te optimaliseren zowel voor (pre)neoplastische als inflammatoire aandoeningen. Waar van toepassing kunnen we hierbij gebruik maken van aanvullende en nieuwe immuunhistochemische technieken, (epi)genetische markers en artificial intelligence.

De oprichting in de afgelopen jaren van de multidisciplinaire werkgroepen, zowel in Nederland als internationaal,

zijn een heel belangrijke ontwikkeling, ook naar de toekomst toe. De diverse werkgroepen binnen de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie stimuleren de samenwerking tussen (basale) onderzoekers en klinici op het gebied van auto-immuun hepatitis, cholestatische aandoeningen, leververvetting en portale hypertensie. Binnen de Dutch Hepatocellular Carcinoma Cholangiocarcinoma Group (DHCCG) werken we samen op het gebied van hepatocellulair carcinoom, intrahepatisch en perihilaire cholangiocarcinoom en galblaascarcinoom. Zeer recent hebben we een studie afgerond naar leverceladenomen bij mannen, ook in nauwe samenwerking met PALGA en de Dutch Benign Liver Tumour Group. Door deze samenwerking waren we in staat een prachtig cohort te beschrijven vanuit zowel pathologisch als klinisch perspectief voor deze zeldzame entiteit.

We hebben met elkaar al veel gezaaid en we kunnen met elkaar ook veel 'oogsten'. De toekomst zie ik positief, in nauwe samenwerking met jullie allen!

### Curriculum Vitae:

1 januari 2020 – heden:

Hoogleraar Hepatopancreatobilaire pathologie aan de Universiteit van Amsterdam

1 januari 2011 – heden:

Stafid Amsterdam Universitair Medisch Centrum, Amsterdam

1 jan. 2018 – 1 jan. 2020:

Consulent leverpathologie DNA B.V. (Den Bosch, Nieuwegein, Arnhem)

1 jan. 2009 – 1 jan. 2011:

Stafid Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

2004 – 2008:

Opleiding Klinische Pathologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

7 juli 2006:

Academische promotie aan de Vrije Universiteit: 'Heart and lung function in the critically ill and the effect of fluid loading'.

1999 – 2003:

PhD-student, afdelingen Intensive Care en Nucleaire Geneeskunde, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

1995 – 1999:

Doctoraal Geneeskunde, Université Catholique de Louvain (UCL), Brussel, België

1992 – 1995:

Kandidaats Geneeskunde, Université Catholique de Louvain (UCL), Brussel, België

## De nieuwe richtlijn acuut leverfalen

**O**p een herfstavond presenteren zich een man en een vrouw op de spoedeisende hulp met buikpijn, braken en diarree. Beiden hebben drie dagen eerder paddenstoelen in het bos geplukt en dezelfde avond nog gegeten. Zij zijn helder, niet icterisch en hebben een lage bloeddruk. De buik is niet geprikkeld met levendige peristaltiek. Laboratoriumonderzoek van het bloed toont zeer hoge transaminasen, een nierinsufficiëntie, verhoogd lactaat en een INR van 2.2. Bij navraag hebben zij de groene knolamaniet, een van de giftigste paddenstoelen ter wereld, gegeten. Op basis van het klinisch beeld is sprake van acute leverinsufficiëntie. Omdat er nog geen tekenen zijn van encefalopathie is er nog geen sprake van acuut leverfalen.

De dienstdoende arts raadpleegt wel de richtlijn acuut leverfalen en stelt een behandelplan op.

Op initiatief van de Nederlandse vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL) is medio 2018 een werkgroep samengesteld om een nieuwe richtlijn acuut leverfalen op te stellen. De oude richtlijn stamde uit 2010 en was toe aan herziening. Acuut leverfalen is een zeldzame aandoening met een incidentie van 20 tot 80 gevallen per jaar in Nederland. Het is een klinische manifestatie van plotse en ernstige leverschade, bij een tevoren normaal functionerende lever. Acuut leverfalen heeft een zeer hoge mortaliteit, waarbij een snelle diagnose en behandeling essentieel is. De lage frequentie van voorkomen en de complexiteit van de aandoening maken het noodzakelijk dat er een richtlijn beschikbaar is, waarmee artsen beleid kunnen maken. De nieuwe richtlijn is afgestemd op internationale richtlijnen en literatuur. Door de zeldzaamheid en grote variatie in het ziektebeeld ontbreken vaak grote gerandomiseerde onderzoeken. De adviezen zijn gebaseerd op de beschikbare literatuur en de mening van leden van de werkgroep. De conceptrichtlijn is voorgelegd aan diverse wetenschappelijke, beroeps en patiëntenverenigingen, waarna aanpassingen hebben plaatsgevonden, alvorens het nieuwe protocol ter accordering aan de leden van de NVMDL is voorgelegd. De werkgroep heeft ondersteuning gekregen van het Kennisinstituut van de Federatie Medische Specialisten en heeft haar werkzaamheden in september 2020 afgerond.

### De nieuwe richtlijn is modulair opgebouwd en behandelt de volgende onderwerpen.

- Herkenning en diagnostiek.
- Ondersteuning en monitoring.
- Behandeling van specifieke oorzaken.
- Behandeling - antibiotica en antifungale middelen.

- Behandeling - N-acetylcysteïne bij niet paracetamol geïnduceerd acuut leverfalen.
- Behandeling - MARS, CRRT en plasmaferese.
- Behandeling - stollingsstoornissen.
- Behandeling - hypothermie.
- Behandeling - monitoring van intracranieële druk.
- Bepalen van kans op overlijden en noodzaak tot levertransplantatie.
- Overleg en verwijzing.

### Wat zijn de belangrijkste veranderingen en aanbevelingen in de nieuwe richtlijn.

- Neem een patiënt met acuut leverfalen op een medium care of intensive care afdeling, conform de Kwaliteitsstandaard Organisatie van de IC.
- Bij graad 3 of 4 hepatische encefalopathie is er indicatie voor intubatie en mechanische beatmings.
- Monitor en corrigeer serum natrium, geïoniseerd calcium, magnesium, kalium en fosfaat.
- Corrigeer metabole acidose middels continue nierfunctie vervangende therapie, eventueel met additionele natriumbicarbonaat suppletie.
- Start met breed spectrum antibiotica en antifungale therapie indien er sprake is van verdenking op infectie, progressie encefalopathie  $\geq$  graad 3 en/of bijkomend orgaanfalen.
- Start bij opname op de IC met SDD en microbiologische surveillance kweken.
- Start met silibinine bij intoxicatie met *Amanita phalloides*, zelfs als de definitieve diagnose nog niet is bevestigd. De aanbevolen behandelduur is 72 tot 96 uur.
- In de vroege fase van acuut leverfalen door auto-immuun hepatitis (maximaal hepatische encefalopathie graad 1 en 2) is het geven van corticosteroïden mogelijk nog zinvol. Bij ontbreken van een effect of verslechtering van het klinisch beeld dienen corticosteroïden weer gestopt te worden vanwege de toegekomen kans op infecties in het geval een levertransplantatie noodzakelijk is.
- Het geven van N-acetylcysteïne bij patiënten met niet-paracetamol-gerelateerd acuut leverfalen is geïndiceerd bij vroege fase van acuut leverfalen (maximaal hepatische encefalopathie graad 1 of 2). De aanbevolen dosering is gelijk aan paracetamol gerelateerd acuut leverfalen.
- Wees bij interventies terughoudend met het toedienen van plasma of stollingsfactoren. Hiermee blijven stollingsparameters ook bruikbaar als maat voor de leverfunctie.
- Er is geen plaats voor hypothermie in de behandeling van acuut leverfalen.

Lees verder op pagina 8.

Vervolg van pagina 7.

- Gebruik de King's College of Clichy criteria voor het bepalen van de prognose en indicatiestelling transplantatie.
- Prognosebepaling moet niet alleen in het transplantatiecentrum verricht worden, maar ook in het verwijzende centrum om besluitvorming rond overplaatsing te bespoedigen.
- Na overleg met levertransplantatiecentrum kan een patiënt overgeplaatst worden.
- Bij overplaatsing van een patiënt met hepatische encefalopathie graad 3 of 4 wordt deze eerst geïntubeerd en met de Mobiele Intensive Care Unit (MICU) getransporteerd.

Deze richtlijn geeft duidelijke handvatten voor de diagnostiek en behandeling van acuut leverfalen en heeft mede bijgedragen aan de succesvolle behandeling van beide patiënten. De grootste uitdaging is de uitrol en implementatie van deze richtlijn in alle ziekenhuizen. Dit artikel zal daar een bijdrage aan gaan leveren.

#### Hoe is het de twee patiënten vergaan?

De dienstdoende arts geeft hen beiden fysiologisch zout, glucose en N- acetylcysteïne en overlegt met een levertrans-

plantatie centrum. In samenspraak wordt besloten om hen nog diezelfde avond over te plaatsen. Na deze transfer wordt gestart met silibinine en worden beide patiënten in eerste instantie opgenomen op de gewone afdeling, mede door het tekort aan IC-bedden, als gevolg van de COVID-19 pandemie. De volgende ochtend verslechteren het bewustzijn en de leverfuncties van de man, waarna alsnog overplaatsing naar de intensive care afdeling volgt. Op dat moment is sprake van acuut leverfalen, voldoet hij op dat aan de King's College criteria en wordt hij aangemeld bij Eurotransplant voor een hoog-urgente levertransplantatie. De overige behandelingen worden conform de nieuwe richtlijn ingesteld. Een dag later wordt hij met succes getransplanteerd en kan hij enkele dagen later de intensive care verlaten. Zijn vrouw herstelt zonder een levertransplantatie. Twee weken later verlaten zij samen het ziekenhuis.

#### Dankwoord:

Ik ben de leden van de werkgroep acuut leverfalen zeer erkentelijk voor hun tijd en inzet, die hebben geleid tot deze nieuwe richtlijn.

*Herold Metselaar,*

MDL-arts en voorzitter van de werkgroep.

## de laboratoriumwerktafel van

### DE PROMOENDUS

# “Een nieuw tijdperk aangebroken: Digitalisatie van het lab”

**H**et was een bijzondere start van mijn promotietraject in maart 2020. Vol goede moed was ik afgestudeerd als basisarts, waarna het klinische werk werd ingeruild voor 3-4 jaar translationeel onderzoek op het lab van het Tytgat Instituut in Amsterdam. Nog maar net had ik mijn pipetten in de hand genomen en wij werden verzocht cellijnen in te vriezen, data op de slaan en vanuit huis te werken. Toen deze boodschap aanvankelijk kwam, leek het een lastige opdracht: “Men kan toch niet vanuit huis experimenten

inzetten?”. De eerste thuiswerk weken werden door de meesten gebruikt om recent verkregen data te analyseren en het labjournaal bij te werken. Voor de recent(er) gestarte promovendi kon deze tijd gebruikt worden voor het schrijven van een (systematische) review of het indienen van een onderzoeksvoorstel bij de Medisch Ethische Toetsings Commissie (METC) danwel bij de Centrale Commissie Dierproeven (CCD). Om u een persoonlijk voorbeeld te geven, hebben wij publiek beschikbare single cell RNA sequencing datasets geraadpleegd en

ben ik in de literatuur gedoken om beter zicht te krijgen op zuur-base huishouding in de galwegen. Translationeel onderzoek in dit domein vormt de hoeksteen van mijn promotieonderzoek met het streven een bescheiden bijdrage te leveren aan het welzijn van patiënten met immuun-gemedieerde cholestatische leverziekten. U hoort het al, voor de eerste 2 maanden genoeg te doen...

Het adaptief vermogen van onderzoeksinstituten bleek net zoals die van de ziekenhuizen groot. Meetings

op een videoplatform zoals Teams of Zoom werden de norm en er kwam een gemeenschappelijk rooster, waarmee tijd, ruimten en apparaten werden gereserveerd om het aantal mensen op de werkvloer beperkt te houden. Een positief aspect van de introductie van dit reserveringssysteem was dat het de planningsvaardigheden van de meeste onderzoekers (inclusief mijzelf) heeft verbeterd. Ieder weekend bedenk ik welke experimenten in de aankomende week ingezet gaan worden en probeer deze zo goed mogelijk in te plannen. Cursussen hebben ook de transitie gemaakt naar het videoplatform. Om u een voorbeeld te geven was er vanuit Amsterdam UMC in november een cursus via Zoom, waarbij er maar liefst 100 deelnemers waren. Hierbij werden de deelnemers telkens voor 5 minuten in Breakouts rooms (wellicht een kandidaat voor Van Dale Woord van het Jaar 2020) geplaatst om een pitch van hun onderzoek te geven. Opvallend was dat de pitch bij elke extra ronde verbeterde door de feedback van toehoorders, wat suggereerde dat deze videoplatforms toch aardig kunnen werken.

Ik denk geregeld na over welke van de bovengenoemde veranderingen zullen blijven als de COVID-19 pandemie achter de rug is. In 2019 was het nog gebruikelijk om voor één dag buitenlandse gastsprekers over te laten vliegen of naar een ander continent te reizen voor een congres. Zal dit nog steeds gebruikelijk zijn na COVID-19? Ik vermoed van wel, maar in mindere

mate. Eind augustus heb ik de eerste Digital International Liver Congress (ILC) van EASL bijgewoond. Deelnemers konden gemakkelijk vanuit huis door het platform navigeren om Abstract en Meet the expert sessies bij te wonen (zie afbeelding). Een digitaal congres heeft voor- en nadelen. Een evident voordeel is dat een groot deel van het programma tot maanden na het evenement On Demand beschikbaar blijft. Voorheen moesten deelnemers bij een evenement op locatie kiezen welke sessies zij gingen bijwonen. Met de On Demand optie hoeven deelnemers simpelweg niets meer te missen. Tegenover dit gemak staat het gemis van persoonlijke interactie op een digitaal congres. In de toekomst zou ik graag zien dat congressen op locatie georganiseerd worden maar dat digitaal bijwonen ook tot de mogelijkheden behoort. Vooralsnog ben ik benieuwd of The Liver Meeting Digital Experience (TLMdX) van AASLD een even groot succes zal zijn. Een rode draad op beide congressen lijkt de verschuiving in aanpak van basaal en translationeel onderzoek, waarbij de nieuwste bionformatics en artificial intelligence (AI) toepassingen het podium overspoelen. Niet voor niets is er bij TLMdX 2020 een symposium over "AI in Hepatology" en zal de ILC 2021 Basic Science Seminar gaan over "AI and omics data in Hepatology". Onder deze verschuiving naar digitalisatie behoren ook de implementatie van het elektronische labjournaal en de toenemende omvang van publiek beschikbare databases voor omics data,

waarin depositie frequent vereist wordt door journals bij acceptatie van een manuscript. Opvallend is toch dat een aantal lab technieken zich stevig hebben verankerd met tot op heden gebrek aan een beter en sneller alternatief. Neem bijvoorbeeld de Western Blot om de aan- of afwezigheid van een eiwit mee aan te tonen; dat duurt nog gerust anderhalve dag...

Concluderend ben ik van mening dat digitalisatie de gezondheidszorg en het aanpalende onderzoek efficiënter zal maken. Als u een blik in de nabije toekomst wilt verkrijgen, raad ik u het boek "Deep Medicine – How artificial intelligence can make healthcare human again" aan, geschreven door gerenommeerd cardioloog Eric Topol<sup>1</sup>. In dit ietwat provocatief geschreven boek wordt de paradox dat machines mensen gezonder en humaner kunnen maken besproken. Ik voorspel dat er voor zowel het onderzoek als de klinische besluitvorming in de Hepatologie een grote rol zal komen voor deze technologie. Wat denkt u? Reacties naar d.c.trampert@amsterdamumc.nl

*David Trampert, MD, PhD Candidate. Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Department of Gastroenterology & Hepatology.*

## Referenties

1. Eric Topol. Deep Medicine – How artificial intelligence can make healthcare human again. 2019. ISBN 9781541644632.



Impressie van het EASL Digital ILC 2020 online platform. Met links de virtuele welkomruimte en rechts een voorbeeld van een Meet the expert sessie.

# Opkomst podcasts over maag-, darm- en leverziekten

Ze zijn er over elk onderwerp: voeding, sport, economie en actualiteiten. Podcasts, online audioprogramma's. Podcasts stijgen in populariteit. Ook in de medische zorg worden ze steeds vaker opgenomen en beluisterd.

## Waarom een podcast?

De term podcast is een samentrekking van iPod en broadcast. Het is een relatief nieuwe manier van informatievoorziening die steeds vaker wordt ingezet voor nascholing. Het grote voordeel is dat podcasts te beluisteren zijn op een zelfgekozen moment, in alle rust. Ze geven op een zeer toegankelijke manier extra informatie over vaak complexe onderwerpen.

## Hoe is een podcast te beluisteren?

Een podcast is als audiobestand te vinden op internet en is te beluisteren op een computer of smartphone. Dat kan door het direct te streamen zoals met YouTube-filmpjes of uitzendingen op NPO.nl of door het eerst te downloaden en vervolgens af te spelen.

## Medische podcasts bij MedNet

Springer Healthcare is op het medisch educatieve platform MedNet podcasts gaan ontwikkelen. De huispoderator Tom van 't Hek (journalist en oud-huisarts) voelt specialisten uit de zorg aan de tand door middel van stellingen, thema's en dilemma's.

## Podcasts over maag-, darm- en leverziekten

MedNet is een nieuwe serie gestart over maag-, darm- en leverziekten. Inmiddels zijn twee podcasts verschenen over hepatische encefalopathie (HE).

## Podcast 'Medicamenteuze behandel mogelijkheden bij hepatische encefalopathie'

In de eerste podcast gaat professor Bart van Hoek (LUMC) onder leiding van Tom van 't Hek in op deze ernstige, veel voorkomende complicatie van levercirrose. Van Hoek gaat dieper in op de aandoening HE, de prevalentie, de huidige standaardbehandeling en de werking van de geneesmiddelen die worden ingezet. Vragen die hij hierin beantwoordt zijn:

- Wat is de eventuele meerwaarde van combinatietherapie bij HE?
- Wat zijn de risico's?
- Voor wie biedt deze therapie voordelen?

Van Hoek sluit af met een 'take-home message' voor alle collega-specialisten.

Scan de QR-code en beluister de podcast met prof. dr. Bart van Hoek of ga naar MedNet.nl via <https://www.mednet.nl/nieuws/medicamenteuze-behandel-mogelijkheden-bij-hepatische-encefalopathie/>



Deze podcast is ook te beluisteren via een unieke podcastkaart met daarin het audiobestand.

## Podcast 'Leefstijl en voeding bij levercirrose en hepatische encefalopathie'

In de tweede podcast over gastro-enterologie gaat professor Rob de Man, hoogleraar Hepatologie aan het Erasmus MC, ook onder leiding van Tom van 't Hek, in op het thema 'Leefstijl en voeding bij levercirrose en HE'. Van deze podcast zijn twee versies. Eén voor de medisch professional en één voor de patiënt. In beiden vertelt De Man over:

- Welke leefstijl- en voedingsadviezen eenvoudig in te passen zijn voor de patiënt en diens omgeving.
- Hoe je een infectie kunt herkennen.
- Hoe je sarcopenie (verlies van spiermassa) kunt voorkomen.
- Hoe je de patiënt in dit alles meekrijgt.

De Man geeft praktische handvatten voor de patiënt in de thuissituatie. Deze adviezen kunnen het verschil maken tussen tijdige herkenning van een episode en een ziekenhuisopname.

## Heropname voorkomen

Al dertig jaar lang behandelt De Man mensen met levercirrose. "In deze kwetsbare patiëntengroep met een verlaagde afweer zijn infecties - van urineweginfecties, huidinfecties tot bacteriële peritonitis - uitlokkende factoren voor HE. Vroege tekenen van een infectie zoals koorts of een verminderd algemeen functioneren, moet je heel serieus nemen in deze groep. Daarnaast is het belangrijk met de juiste voeding en beweging spiermassa terug te krijgen. Patiënten met levercirrose zijn kwetsbaar, hebben minder spiermassa en meer risico op sarcopenie. Met het juiste leefstijladvies zijn patiënten en hun partner beter in staat een kleine verstoring



vroegtijdig op te vangen in de thuissituatie om een heropname te voorkomen. Investeer dan ook in het geven van advies.”

**Scan de QR-code en beluister de podcast voor de medisch professional met prof. dr. Rob de Man of ga naar MedNet.nl via <https://www.mednet.nl/nieuws/leefstijl-en-voeding-bij-levercirrose-en-hepatische-encefalopathie/>**



*De podcasts over gastro-enterologie zijn tot stand gekomen in samenwerking met Norgine Pharma BV.*

**MedNet is hét onafhankelijke platform voor en door medisch professionals. Met een brede kritische blik op de ontwikkelingen binnen de gezondheidszorg helpt MedNet dagelijks met het filteren van nieuws en geaccrediteerde nascholingen binnen uw vakgebied. MedNet is een product van Springer Healthcare, onderdeel van Springer Media in Houten.**

**MedNet**  
Vergroot je medische vakkennis

---

**Van t' Hek:**  
**‘Podcasts: eenvoudiger, sneller en leuker bestaat niet. Maar het belangrijkste is: podcasts zijn nog hartstikke leerzaam ook!’**

---

### **Wakker schrikken**

Tijdens mijn nachtdienst open ik de dagelijkse mail met de Nationale wachtlijst voor levertransplantatie. Ik scrol naar beneden en tel 217 namen. Tweehonderdzeventien patiënten die thuis vol spanning zitten, wachtend op dat ene telefoontje dat hun leven definitief kan veranderen. Een indrukwekkend getal dat mij elke keer weer aan het denken zet. Aan de berichten in mei bijvoorbeeld, toen al die wachtenden via het nieuws te horen kregen dat de nieuwe donorwet met twee maanden werd uitgesteld vanwege de Coronacrisis. Een beslissing die later gelukkig werd teruggedraaid, waardoor de nieuwe Donorwet alsnog per 1 juli inging. Goed nieuws, maar de vraag is echter of deze wet de wachtlijst zal doen afnemen. Transplantatie is immers meer dan alleen sterfte-donor-transplantatie. Details die niet bij iedereen bekend zijn, ook niet bij de mensen die zo faliekant tegen de wet zijn. Toch blijft het gek dat men bijna gedwongen moet worden om de donorgegistratie in te vullen. Vooral omdat wanneer het een familielid betreft, je versteld staat hoe altruïstisch de mens *kán* zijn; een living-donor is echt niet niks. Tijdens mijn opleiding heb ik een aantal keer een patiënt gebeld om hen te vertellen dat er mogelijk een nieuwe lever voor hen beschikbaar is. Met de nadruk op mogelijk. Helaas is de kwaliteit namelijk niet altijd acceptabel. Vanaf 1 december kunnen we de eerste 'geen bezwaar' registraties aantreffen. De vraag of de nieuwe wet een verschil gaat maken, kunnen we waarschijnlijk door de Corona pandemie voorlopig niet beantwoorden. In andere Europese landen waar een dergelijk donorbeleid reeds geldt, is de wachtlijst in ieder geval identiek aan die van ons. Er is dus nog een lange weg te gaan.

De telefoon gaat, ik schrik wakker. Er is een aanbod voor de man die ik recent nog op de SEH heb gezien. Ik schrijf snel het patiëntnummer op en open mijn laptop. Om 04:16 bel ik de patiënt meerdere keren op zowel 06- als huisnummer. Bij de zevende keer neemt de patiënt op. Een emotioneel gesprek volgt. Nu maar hopen dat het aanbod goed genoeg is.

*Hank*

# Hepatitis C Elimination in the Netherlands (CELINE): stand van zaken rondom de landelijke hepatitis C heropsporing

## Achtergrond

De introductie van direct-acting anti-virals (DAA) heeft eliminatie van het hepatitis C virus (HCV) een bereikbaar doel gemaakt. Derhalve heeft de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) in 2016 alle landen opgeroepen virale hepatitis te elimineren voor 2030<sup>1</sup>. Een veelgekozen strategie voor HCV eliminatie in landen met een lage HCV prevalentie is micro-eliminatie. Dit is het concept waarbij eliminatiedoelen worden toegepast op specifieke subpopulaties met een hogere HCV prevalentie<sup>2</sup>. Het landelijke, multidisciplinaire onderzoeksverband HepNed (www.hepned.nl), dat zich richt op onderzoek naar virale hepatitis, heeft zich middels CELINE toegespitst op HCV heropsporing.

Het doel van HCV heropsporing is micro-eliminatie van reeds gediagnosticeerde HCV patiënten die lost to follow-up (LTFU) zijn geraakt voordat een duurzame virologische respons werd bereikt.

In Nederland zijn de afgelopen jaren verschillende HCV heropsporingsprojecten uitgevoerd<sup>3-5</sup>. Hieruit bleek dat het aantal LTFU patiënten kan oplopen tot 30% van de ooit gediagnosticeerde populatie, hoewel om verschillende redenen niet iedereen in aanmerking kwam voor heropsporing. In deze projecten werd omstreeks 15% van de uitgenodigde patiënten terug in zorg gebracht<sup>3-5</sup>. Complicerende factoren bij de heropsporing waren het ontbreken van contactgegevens, patiënten die niet rechtstreeks maar via hun huisarts benaderd werden, restrictie tot het eigen verzorgingsgebied en de tijdsinvestering. Door de methodologie van CELINE te baseren op lessen uit deze projecten, beoogt CELINE 25% van de doelpopulatie terug in zorg te brengen.

## Praktische aspecten

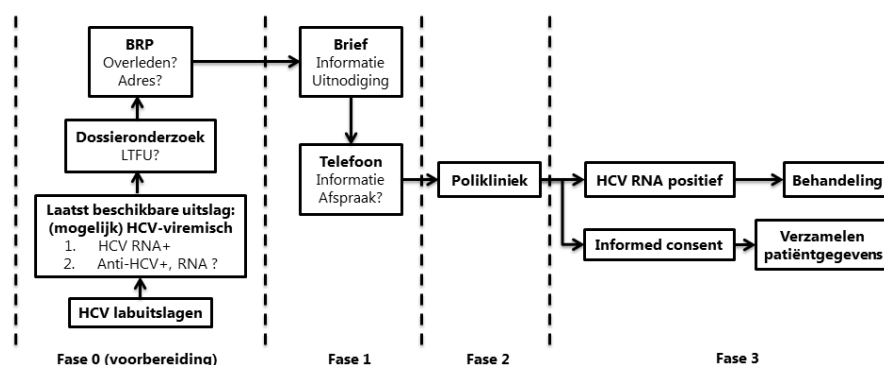
CELINE is een nationaal project dat zal worden uitgevoerd in alle 46 Nederlandse hepatitiscentra. Waar mogelijk wordt het project verder uitgebreid tot ziekenhuizen zonder hepatitiscentrum en eerstelijnslaboratoria. De strategie van CELINE bestaat uit vier fasen (Figuur 1). CELINE is zowel een zorg- als een wetenschappelijk project. Alle handelingen van CELINE vallen onder de reguliere zorg, waarbij het benaderen van patiënten is toegestaan volgens de WGBO en het verwerken van persoonsgegevens ten behoeve van gezondheidsbevordering is toegestaan volgens de Wet Bescherming Persoonsgegevens.<sup>6</sup>

Het primaire eindpunt van CELINE is het aantal LTFU patiënten dat succesvol terug in zorg wordt gebracht. Secundaire eindpunten zijn onder andere het percentage reeds genezen patiënten in Nederland, het totaal aantal LTFU patiënten en patiëntkarakteristieken van her-opgespoorde patiënten, zoals HCV transmissieroute en mate van

leverfibrose. Patiënten wordt gevraagd om informed consent voor het gebruik van hun data, waarbij het toezeggen of weigeren hiervan niet van invloed is op het verdere behandeltraject. Voor een uitgebreide uiteenzetting van de methodiek van CELINE en de juridische achtergrond van retrieval verwijzen wij u naar de CELINE protocolpublicatie en onze juridische paper over heropsporing<sup>6,7</sup>.

## Voortgang

Het CELINE pilotproject REACH4 is in 2017 gestart, waarna CELINE vanaf eind 2018 in verschillende fasen landelijk is uitgerold. Inclusief de pilot is CELINE van start gegaan in 19 centra en zal dit binnenkort worden uitgebreid naar 23 andere centra. Deze 41 centra bestaan uit 35 hepatitiscentra en zes eerstelijnslaboratoria of ziekenhuizen zonder hepatitis behandelcentrum. Met acht hepatitiscentra die eigen retrieval hebben uitgevoerd en niet opnieuw deelnemen aan CELINE lopen gesprekken voor het toevoegen van de eigen data aan de landelijke gegevens. In



**Figuur 1.** Van historische labuitslag tot HCV eradictie

Heropsporing vanuit patiëntperspectief. Fase 0. Selectie patiënten geschikt voor heropsporing o.b.v. labgegevens, patiëntendossier en Basisregistratie Personen (BRP). Fase 1. Patiënt ontvangt een brief met informatie over DAA en uitnodiging om in zorg te komen. Patiënt wordt gebeld door de arts-onderzoeker. Fase 2. Patiënt wordt gezien op de poli van een hepatitiscentrum naar keuze. Fase 3. Patiënt wordt behandeld volgens geldende richtlijnen.

twee hepatitiscentra is CELINE nog niet gestart.

De voorlopige resultaten van de heropsporing zijn bekend van 15 deelnemers aan CELINE (Figuur 2). Dit betreffen de centra waarvan momenteel bekend is hoe veel patiënten in aanmerking komen voor heropsporing. Van de 9001 personen ooit met HCV geïnfecteerd is 62% genezen of nog in zorg, 20% overleden of geëmigreerd en komt 8% om verscheidene andere redenen niet in aanmerking voor heropsporing. Van de 586 personen die een brief hebben ontvangen is succesvol contact gelegd met 59%. Ook hiervan bleek het grootste deel inmiddels in een ander centrum genezen of nog in zorg. Het aantal uitgenodigde patiënten dat succesvol terug in zorg is gebracht bedraagt momenteel 128 (22%).

## Outlook

Door de landelijke dekking levert CELINE waardevolle Nederlandse HCV data, waarbij het zelf aan eliminatie bijdraagt door micro-eliminatie van LTFU HCV patiënten. Uit voorlopige data blijkt dat het overgrote deel van de ooit gediagnosticeerde HCV patiënten in Nederland reeds genezen is. Tezamen met verschillende zijprojecten ambieert

CELINE om eind 2021 te zorgen voor inzicht in de status van HCV eliminatie in Nederland.

Cas Isfordink<sup>1,2</sup>, Marleen van Dijk<sup>3</sup>, Sylvia Brakenhoff<sup>4</sup>, <sup>1</sup>Afdeling Maag-Darm-Leverziekten, UMC Utrecht. E-mail: c.j.isfordink-2@umcutrecht.nl, <sup>2</sup>Afdeling Infectieziekten, Amsterdam UMC locatie AMC, <sup>3</sup>Afdeling Maag-Darm-Leverziekten, Radboudumc, <sup>4</sup>Afdeling Maag-Darm-Leverziekten, Erasmus MC

*CELINE wordt financieel mogelijk gemaakt door Gilead.*



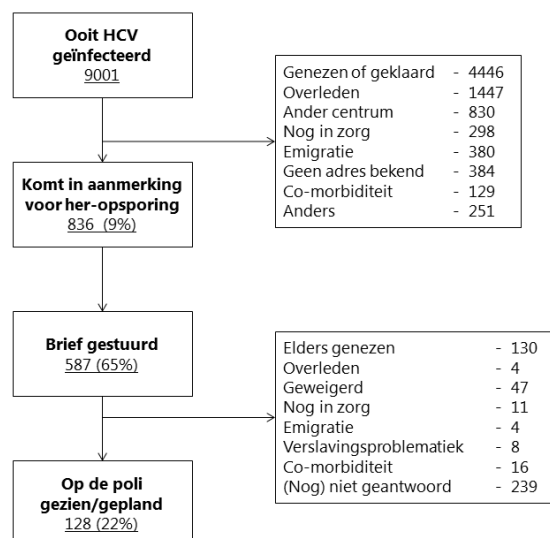
Van links naar rechts: Marleen van Dijk, Cas Isfordink en Sylvia Brakenhoff.

## Referenties

1. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021: towards ending viral hepatitis. 2016. Beschikbaar via: <http://apps.who.int/iris/bits-tream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>.
2. Lazarus J, Wiktor S, Colombo M, et al. Micro-elimination - A path to global elimination of hepatitis C. J Hepatol. 2017 Oct 1;67(4):665–6.
3. Heil J, Soufidi K, Stals F, et al. Retrieval and re-evaluation of previously diagnosed chronic hepatitis C infections lost to medical follow-up in the Netherlands. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul 30;32(7):851–6.
4. Kracht P, Arends J, van Erpecum K, et al. RETrieval And cure of Chronic Hepatitis C (REACH): Results of micro-elimination in the Utrecht province. Liver Int. 2019 Mar 1;39(3):455–62.
5. Beekmans N, Klemm-Kropp M. Re-evaluation of Chronic Hepatitis B and Hepatitis C Patients Lost to Follow-Up: Results of the Northern Holland Hepatitis Retrieval Project. Hepatol Med policy. 2018;3. doi: 10.34172/ijhpm.2020.33
6. Dijk van M, Agt van F, Drenth J. Legal and Ethical Challenges in Developing a Dutch Nationwide Hepatitis C Retrieval Project (CELINE). Int J Heal Policy Manag. 2020;
7. Isfordink C, Brakenhoff S, van Dijk M, et al. Hepatitis C elimination in the Netherlands (CELINE): study protocol for nationwide retrieval of lost to follow-up patients with chronic hepatitis C. BMJ Open Gastroenterol. 2020 Apr 12;7(1):e000396.

## Impact van COVID-19

COVID-19 heeft een enorme impact gehad op zowel zorg als medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland, zo ook op CELINE. Het uitvoeren van CELINE vereist samenwerking tussen onderzoekers, MDL-artsen, internist-infectiologen en medisch microbiologen. Met name de laatste groepen zijn intensief bezig geweest met het verlenen en in goede banen leiden van COVID-19 zorg. Dit alles zorgde ervoor dat CELINE een paar maanden stil heeft gelegen. Sinds een aantal weken mogen wetenschappelijke studies weer opgepakt worden. Momenteel is ook CELINE weer opgestart en hopen wij snel weer terug te keren naar het (weliswaar nieuwe) normaal.



**Figuur 2.**  
**Voorlopige resultaten CELINE**

Weergegeven resultaten betreffen de resultaten van de 15 centra waar het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor heropsporing bekend is. Niet alle geschikte patiënten hebben reeds een brief ontvangen.

# van eigen bodem

In deze rubriek vindt u de samenvattingen van artikelen die recent door NVH leden zijn gepubliceerd en subsidies en prijzen die aan NVH leden zijn toegekend.

Voor de artikelen geldt dat 1) de eerste dan wel laatste auteur lid is van de Nederlandse vereniging voor Hepatologie, 2) er een duidelijke link is met een hepatologisch onderwerp, en 3) de impact factor van het journal  $\geq 4$ . Samenvattingen zijn maximaal 100 woorden.

Indieners van artikelen dingen mee naar de NVH young hepatologist award!

## Fibrates for itch (FITCH) in fibrosing cholangiopathies: a double blind, randomized, placebo-controlled trial

Gastroenterology. 2020 Oct 5;S0016-5085(20)35226-4. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.001. Online ahead of print.

Elsemieke de Vries, Ruth Bolier, Jorn Goet, Albert Parés, Jef Verbeek, Marleen de Vree, Joost Drenth, Karel van Erpecum, Karin van Nieuwkerk, Frans van der Heide, Nahid Mostafavi, Jeltje Helder, Cyriel Ponsioen, Ronald Oude Elferink, Henk van Buuren, Ulrich Beuers

Netherlands Association for the Study of the Liver - Cholestasis Working Group

Het effect van bezafibraat op ernstige of moderate cholestase-geassocieerde jeuk werd In de FITCH trial (Fibrates for cholestasis-associated ITCH), een prospectieve, gerandomi-

seerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, onderzoeker-geïnitieerde multicenter studie onderzocht. Onze hypothese was dat bezafibraat, een 'peroxisome proliferator-activated receptor' (PPAR) agonist met anti-cholestatistische, anti-inflammatoire en anti-fibrotische eigenschappen, werkzaam is bij patiënten met cholestatistische jeuk. De studie toont dat bezafibraat duidelijk superieur is aan placebo bij de behandeling van meest ernstige tot moderate jeuk bij patiënten met fibroserende cholangiopathiën zoals Primaire Scleroserende Cholangitis en Primaire Biliaire Cholangitis. Naar verwachting zal bezafibraat in de toekomst een prominente rol in gaan nemen in de behandeling van pruritus bij chronische cholestatistische leverziekten.

### Verkorte SPC XIFAXAN® 550 mg Filmomhulde Tabletten

**Naam van het geneesmiddel** Xifaxan 550 mg filmomhulde tabletten. **Naam en adres van de vergunninghouder** Norgine BV, Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg rifaximine. **Farmacotherapeutische groep** Intestinale, anti-infectiemiddelen-antibiotica. **Farmaceutische vorm** Filmomhulde tablet. **Indicaties** Vermindering van recidiverende episoden van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten  $\geq 18$  jaar. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor rifaximine, rifaximine-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) leverfunctiestoornissen en bij patiënten met MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score  $> 25$ . Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig gebruik van rifaximine en een P-glycoproteïne remmer zoals ciclosporine nodig is. Zowel dalingen als stijgingen van de INR - internationale genormaliseerde ratio - (in sommige gevallen met bloedingen) zijn gemeld bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met warfarine ontvingen en rifaximine voorgeschreven kregen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de INR zorgvuldig te worden gecontroleerd in geval van initiële of stopzetting van de behandeling met rifaximine. **Dosering/aanpassingen van orale antioxydantia** 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. Immunisysteem-aandoeningen: Niet bekend: Anafylactische reacties, angio-oedeem, overgevoeligheid. Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Soms: Anorexie, hyperkaliëmie. Zelden: Dehydratie. Psychische stoornissen: Vaak: Depressie. Soms: Verwarde toestand, angst, hypersomnie, insomnie. Zenuwstelselaandoeningen: Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn. Soms: Evenwichtsstoornissen, amnesie, convulsie, aandachtstoornissen, hypo-esthetie, geheugen vermindering. Bloedvataandoeningen: Soms: Opijvelers. 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, oesofagusspasmen, bloeding, droge mond, maagongemak. Zelden: Constipatie. Lever- en galvataandoeningen: Niet bekend: Abnormale leverfunctietests. Huid- en onderhuidsaandoeningen: Vaak: Huiduitslag, pruritus. Niet bekend: Dermatitis, eczeem. Skeletstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: Vaak: Spierspasmen, artralgie. Soms: Myalgie. Zelden: Rugpijn. Nier- en urinewegvataandoeningen: Soms: Dysurie, pollakiurie. Zelden: Proteinurie. Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen: Vaak: Oedeem perifer. Soms: Oedeem, pyrexie. Zelden: Asthenie. Onderzoeken: Niet bekend: Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties: Soms: Val. Zelden: Kneuzing, procedurepijn. **Afleverstatus** U.R. **Registratienummer** RVG 110659. **Datum van herziening van de tekst** 2 november 2018. [NL/XIF5/0120/0100]

Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine Pharma B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam

#### Referenties:

1. Vilstrup H, et al. J Hepatol 2014; 61(3): 642-659.
2. Mullen KD, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(8): 1390-1397.
3. Oey RC, et al. Ther Adv Gastroenterol 2019; vol 12:1-10.

Product onder licentie van Alfasigma S.p.A.

XIFAXAN is een geregistreerd handelsmerk van de Alfasigma bedrijvengroep dat in licentie gegeven is aan de Norgine bedrijvengroep.

NORGINE en het zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine bedrijvengroep. NL-HEP-XIF-200006 - Datum van opmaak 08/2020 - XIF1124



### VERKORTE PRODUCTINFORMATIE EPLUSCA™

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

**SAMENSTELLING:** 400 mg sofosbuvir en 100 mg velpatasvir. **FARMACEUTISCHE VORM:** Filmomhulde tablet. **INDICATIES:** Behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij volwassenen. **DOSERING:** De behandeling met Eplusca moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met HCV-infectie. De aanbevolen dosering van Eplusca is één tablet oraal eenmaal daags met of zonder voedsel gedurende 12 weken. Toevoeging van ribavirine kan worden overwogen, zie SmPC. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hulpstoffen. Gebruik met sterke P-gp- en sterke CYP-inductoren, zie SmPC. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN** **BIJ GEBRUIK:** Eplusca mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die sofosbuvir bevatten. **Ernstige bradycardie en hartblok:** Er zijn levensbedreigende gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron. Bradycardie trad doorgaans op binnen een aantal uren of dagen, maar gevallen met een langere tijd tot aanvang ervan werden meestal waargenomen tot 2 weken na het starten van de HCV-behandeling. Amiodaron mag bij patiënten die Eplusca gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn. Als gelijktijdig gebruik van amiodaron nodig wordt geacht, wordt aanbevolen om patiënten in het ziekenhuis op te nemen en hartmonitoring toe te passen gedurende de eerste 48 uur van gelijktijdige toediening. Daarna dient de hartslag dagelijks gedurende minstens de eerste 2 weken van de behandeling te worden opgevolgd in een poliklinische setting of door de patiënt zelf. Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient hartmonitoring, zoals hierboven beschreven, ook plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Eplusca. Zie voor meer informatie de SmPC. **Gelijktijdige infectie met HCV/HBV:** Er dient te worden gescreend op HBV bij alle patiënten vóór de start van de behandeling. Patiënten met een gelijktijdige HCV/HBV-infectie lopen risico op reactivering van HBV en moeten daarom worden gecontroleerd en behandeld overeenkomstig de huidige klinische richtlijnen. **Patiënten bij wie een eerdere behandeling met een NS5A-bevattend regime heeft gefaald:** Behandeling met Eplusca + RBV gedurende 24 weken kan in overweging worden genomen voor patiënten bij wie behandeling met een NS5A-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:** Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en ESRD die hemodialyse vereist. Eplusca kan bij deze patiënten worden gebruikt zonder dosisaanpassing wanneer er geen andere relevante behandelingsopties beschikbaar zijn. Raadpleeg de SmPC van ribavirine voor patiënten met een creatinineklaring (CrCl)  $< 50$  ml/min. **Gebruik met matige P-gp-inductoren en/of matige CYP-inductoren:** Gelijktijdige toediening met Eplusca wordt niet aanbevolen. **Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen HIV:** Het is gebleken dat Eplusca de blootstelling aan tenofovir verhoogt, met name bij gebruik in combinatie met een HIV-regime dat tenofovir-disoproxilfumarate en een farmacokinetische booster (ritonavir of cobicistat) bevat. De veiligheid en werkzaamheid van tenofovir-disoproxilfumarate in het kader van een behandeling met Eplusca en een farmacokinetische booster is niet vastgesteld. De mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Eplusca met de vaste-dosiscombinatietablet die elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-disoproxilfumarate bevat of tenofovir-disoproxilfumarate toegediend in combinatie met een geboeste HIV-protaseeremmer (bijv. atazanavir of darunavir) moeten worden overwogen, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die Eplusca gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-disoproxilfumarate of met tenofovir-disoproxilfumarate en een geboeste HIV-protaseeremmer krijgen, moeten worden gecontroleerd op tenofovir-gerelateerde bijwerkingen. **Gebruik bij diabetespatiënten:** Na start van een HCV-behandeling met direct werkende antivirale middelen kan bij diabetici een verbetering van de bloedsuikerregulatie optreden, wat mogelijk leidt tot symptomatische hypoglykemie. **Cirrose CPT-klasse C:** De veiligheid en werkzaamheid van Eplusca zijn niet beoordeeld bij patiënten met cirrose CPT-klasse C. **Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan:** De veiligheid en werkzaamheid van Eplusca bij de behandeling van HCV-infectie bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan, zijn niet beoordeeld. **INTERACTIES:** Voor een compleet overzicht en informatie over geneesmiddelinteracties van Eplusca met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, zie SmPC. **VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING:** Het gebruik van Eplusca wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Eplusca mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding gegeven wordt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Eplusca op de vruchtbaarheid bij mensen. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor gedetailleerde aanbevelingen met betrekking tot zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding als ribavirine gelijktijdig wordt toegediend met Eplusca. **BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN VAN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN:** Eplusca heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. **BIJWERKINGEN:** Meest gemeenschappelijke ( $\geq 10\%$ ): hoofdpijn, vermoeidheid en misselijkheid. Vaak ( $\geq 1/100$ ): huiduitslag. Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): angio-oedeem. **Hartmestmeststoornissen:** Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron en/of andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. **Frequente onbekende:** Stevens-Johnson-syndroom. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** Direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AP05. **AFLEVERSTATUS:** U.R. **PRUIS:** Zie Z-index VERGOEDING. Op verstreking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak op krachten en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringwet en begeleidende uitvoeringswetgeving. **VERGUNNING:** EU/1/16/116/001. **REGISTRATIE-HOUDER:** Gilead Sciences Ireland UC, Ireland. **LOKALE VERTEGENWOORDIGER:** Gilead Sciences Netherlands B.V., Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam. **DATUM:** Deze tekst is het laatste herzien in april 2020. NL-HCV-2020-03-0001 versie 2.0. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.



### **The Beneficial Effects of Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter Inactivation Depend on Dietary Fat Composition**

Molecular Nutrition & Food Research.

*Ivo P. van de Peppel, Anuradha Rao, Marleen B. Dommerholt, Laura Bongiovanni, Rachel Thomas, Alain de Bruin, Saul J. Karpen, Paul A. Dawson, Henkjan J. Verkade, Johan W. Jonker*

Link naar het artikel: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.202000750>

Remming van de apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT), verantwoordelijk voor intestinale heropname van galzouten, kan positieve effecten hebben op obesitas en gerelateerde aandoeningen zoals niet-alcoholische vette lever ziekte. Echter zijn de resultaten van verschillende studies niet eenduidig. ASBT remming verkleint de galzoutpool en verlaagt absorptie van voornamelijk hydrofobe lipiden zoals verzadigde vetzuren. Wij laten zien dat de positieve effecten van ASBT remming in muizen aanwezig waren bij een dieet hoog in verzadigde vetzuren en niet in onverzadigde vetzuren. Deze observatie verklaart mogelijk de inter-studie variatie en onderstreept het belang van diet-samenstelling in effectiviteit van middelen die de galzouthomeostase beïnvloeden.

### **Genetic and Microbial Associations to Plasma and Fecal Bile Acids in Obesity Relate to Plasma Lipids and Liver Fat Content.**

Cell Rep. 2020 Oct 6;33(1):108212. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108212. Cell Rep. 2020. PMID: 33027657

*Chen L, van den Munckhof ICL, Schraa K, Ter Horst R, Koehorst M, van Faassen M, van der Ley C, Doestzada M, Zhernakova DV, Kurilshikov A, Bloks VW, Groen AK; Human Functional Genomics Project, Riksen NP, Rutten JHW, Joosten LAB, Wijmenga C, Zhernakova A, Netea MG, Fu J, Kuipers F*  
Bile acids (BAs) are implicated in the etiology of obesity-related conditions such as non-alcoholic fatty liver disease. Differently structured BA species display variable signaling activities via farnesoid X receptor (FXR) and Takeda G protein-coupled BA receptor 1 (TGR5). This study profiles plasma and fecal BAs and plasma  $7\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) in 297 persons with obesity, identifies underlying genetic and microbial determinants, and establishes BA correlations with liver fat and plasma lipid parameters. Plasma bile acid profiles show large inter-individual variability in obesity. We identify 27 genetic associations ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) and 439 microbial correlations (FDR  $< 0.05$ ) for 50 BA entities. Additionally, we report 111 correlations between BA and 88 lipid parameters (FDR  $< 0.05$ ), mainly for C4 reflecting hepatic BA synthesis. Inter-individual variability in the plasma BA profile does not reflect hepatic BA synthetic pathways, but rather transport and metabolism within the enterohepatic circula-

tion. Our study reveals genetic and microbial determinants of BAs in obesity and their relationship to disease-relevant lipid parameters that are important for the design of personalized therapies targeting BA-signaling pathways. Pictured is a rainbow image of individual plasma bile acid profiles. Image by Lianmin Chen.

### **Differential gene expression in peripheral blood between low viremic inactive carrier and NUC-treated HBV patients irrespective of circulating HBsAg levels.**

J Infect Dis. 2020 Oct 3;jiaa614

*Montanari NR, Conceição-Neto N, Van Den Wyngaert I, Van Oord GW, Groothuismink ZMA, Van Tilburg S, de Man RA, Aerssens J, Boonstra A.*

In the manuscript we purified various blood leukocytes populations from chronic HBV viremia-controlled patients with distinct serum HBsAg levels classified as High-HBsAg and Low-HBsAg and found minor differences in the gene expression between groups providing no evidence that HBsAg impairs immunity in blood leukocytes in chronic HBV. In contrast, we found marked transcriptome differences in DCs, monocytes and CD8+ T cells from patients who spontaneously control HBV viremia (Inactive Carrier) vs antivirally-induced by nucleos(t)ide analogue (NUC) suggesting distinct regulatory process are active that may be relevant to better understand HBV relapses occurrence after NUC withdrawal, as observed in NUC-stop studies."

### **Refitting the Model for End-stage Liver Disease score for the Eurotransplant region.**

[Hepatology 2020: in press]

*B.F.J. Goudsmit, H. Putter PhD, M.E. Tushuizen, S. Vogelaar, J. Pirenne, I.P.J. Alwayn, B. van Hoek\*, A.E. Braat\**

*\* joint senior authorship*

De UNOS MELD werd 20 jaar geleden in de VS geformuleerd. De beste afkapwaardes en coëfficiënten zijn nooit onderzocht voor andere regio's. We includeerden alle volwassen levertransplantatiekandidaten op de Eurotransplantwachlijst tussen 2007-2018. Per MELD parameter werden afkapwaardes met maximale log-likelihood gezocht: creatinine 0.7-2.5 mg/dL, bilirubine 0.3-27 mg/dL, INR 0.1-2.6 en natrium 120-139 mmol/L. Binnen deze afkapwaardes werd refit MELD(-Na) gewogen. Deze reMELD en reMELD-Na voorspelden significant ( $p < 0.001$ ) beter dan UNOS MELD, respectievelijk c-index 0.866 en 0.869 versus 0.849. Ook prioriteerde reMELD-Na levertransplantatiekandidaten met 1.6x hogere 90-dagen mortaliteit. Een geoptimaliseerde, regio-

*Lees verder op pagina 17.*

specifieke refit MELD(-Na) zou in de Eurotransplant regio gebruikt moeten worden.

---

### Evaluation of Liver Graft Donation After Euthanasia

JAMA Surgery. <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2769118>

Marjolein van Reeve, Nicholas Gilbo, Diethard Monbaliu, Otto B. van Leeuwen, Robert J. Porte, Dirk Ysebaert, Bart van Hoek, Ian P. J. Alwayn, Nicolas Meurisse, Olivier Detry, Laurent Coubeau, Olga Cicarelli, Frederik Berrevoet, Aude Vanlander, Jan N. M. IJzermans, Wojciech G. Polak

Among both patients and physicians, there is little awareness regarding the possibility of organ donation after euthanasia. In this multicenter cohort study the outcomes of 47 liver transplants with grafts donated after euthanasia were evaluated. Both recipient and graft survival rates were comparable with the survival rates in a comparative cohort of 542 recipients of liver grafts from donors with a circulatory arrest after the withdrawal of life-supporting treatment. Therefore, livers donated after euthanasia are a valuable option for increasing the donor pool. However, grafts donated after euthanasia should be considered as extended criteria grafts and therefore require proper donor selection and logistics.

---

### Multiparametric MRI in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Journal of Magnetic Resonance Imaging (JMRI)

Jelte J. Schaapman, Maarten E. Tushuizen, Minneke J. Coenraad, Hildo J. Lamb

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common cause of chronic liver disease in the world. Since liver biopsy has several disadvantages, noninvasive diagnostic methods with high sensitivity and specificity are desirable for the analysis of NAFLD. Improvements in magnetic resonance imaging (MRI) technology are continuously being implemented in clinical practice. Multiparametric imaging methods of the liver has a promising role in the clinical management of NAFLD with quantification of fat content, iron load, and fibrosis, which are features in NAFLD. In the present article, we review the utility and limitations of multiparametric quantitative imaging of the liver for diagnosis and management of patients with NAFLD.

---

### Early predictors of short term prognosis in acute and acute severe autoimmune hepatitis

Liver Transplantation 2020 Sep 30. doi: 10.1002/lt.25906

Maaïke Biewenga<sup>1</sup>; Akin Inderson<sup>1</sup>; Maarten Tushuizen<sup>1</sup>; Stijn Crobach<sup>2</sup>; Bart van Hoek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands, <sup>2</sup>Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Presentatie in autoimmuun hepatitis (AIH) kan variëren van verhoogde leverenzymen (non-acute AIH), tot geelzucht zonder coagulopathie (acute AIH) of met coagulopathie (acute severe AIH, AS-AIH). AS-AIH is een zeldzame presentatie maar heeft wel een hoog risico op levertransplantatie of overlijden op de korte termijn. In deze studie was de transplantatievrije overleving in patiënten met AS-AIH 57% in de eerste 12 maanden. Verslechtering van het bilirubine en/of INR na 2 weken behandeling was de beste voorspeller voor de noodzaak tot transplantatie in het 1<sup>e</sup> jaar. Patiënten waarbij het bilirubine en/of INR na 2 weken behandeling verslechtert moeten worden geëvalueerd voor levertransplantatie.

### Regulation of copper homeostasis by members of the COMMD protein family

Dis. Model Mech. 2020 doi: 10.1242/dmm.045963, PMID: 33262129

Amika Singla, Qing Chen, Kohei Suzuki, Jie Song, Alina Fedoseienko, Melinde Wijers, Adam Lopez, Daniel D Billadeau, Bart van de Sluis, Ezra Burstein

Copper is an essential transition metal for all eukaryotes. In mammals, intestinal copper absorption is mediated by the ATP7A copper transporter, whereas copper excretion occurs predominantly through the biliary route and is mediated by the paralog ATP7B. Both transporters have been shown to be actively recycled between the endosomal network and the plasma membrane by a molecular machinery known as the COMMD/CCDC22/CCDC93 or CCC complex. In fact, mutations in COMMD1 can lead to impaired biliary copper excretion and liver pathology in dogs and mice with liver-specific Commd1 deficiency recapitulating aspects of this phenotype as well. Nonetheless, the role of the CCC complex in intestinal copper absorption in vivo has not been studied, and the potential redundancy of various COMMD family members has not been tested. In this study, we examined copper homeostasis in enterocyte-specific and hepatocyte-specific Commd-deficient mice. We find that in contrast to effects in cell lines in culture, COMMD protein deficiency induces minimal changes in ATP7A in enterocytes and does not lead to altered copper levels under low or high copper diets, suggesting that regulation of ATP7A in enterocytes is not of physiologic consequence. In contrast, deficiency of any of 3 Commd genes (Commd1, 6, and 9) all result in hepatic copper accumulation under high copper diets. We find that each of these deficiencies cause destabilization of the entire CCC complex, and suggest that this might explain their shared phenotype. Overall, we conclude that the CCC complex plays an important role in ATP7B endosomal recycling and function.

**SAMENVATTING PROEFSCHRIFT T. DAMBA**

*'The role of the gaseous signaling molecule hydrogen sulfide in chronic liver disease with Special emphasis on non-alcoholic fatty liver disease'*

**Promotiedatum:** 7 september 2020

Rijksuniversiteit Groningen

**Promotors:**

Prof. dr. A.J. Moshage

Prof. dr. H. van Goor

Hoofdstuk 1 is een algemene introductie over niet-alcoholische leververvetting (NAFLD) met een speciale nadruk op NAFLD-geassocieerde leverfibrogenese. We bediscussieren in detail de rol van hepatocyten en hepatische stellaatcellen in dit proces. Daarnaast presenteren we een introductie over de gastransmitter waterstofsulfide (H<sub>2</sub>S) en zijn rol in de pathofysiologie van NAFLD en fibrogenese.

In Hoofdstuk 2 onderzoeken we factoren die de endogene productie van H<sub>2</sub>S aantasten tijdens de ontwikkeling van NAFLD, met name steatose en vrije vetzuren in primaire rat hepatocyten. We demonstreren dat vrije vetzuren en de fibrogene cytokine TGFβ1 de productie van H<sub>2</sub>S en de expressie van H<sub>2</sub>S synthese enzymen sterk verminderen. Daarnaast onderzochten we het effect van gereduceerde H<sub>2</sub>S productie op vetzuurmetabolisme en steatose. Inhibitie van H<sub>2</sub>S verhoogde de accumulatie van lipiden in hepatocyten via reductie van peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (Pparα) en gereduceerde expressie van Pparα target genen, resulterend in verlaagde vetzuur beta-oxidatie en toegenomen triglyceride accumulatie. Deze effecten waren omkeerbaar als exogeen H<sub>2</sub>S werd toegevoegd. Deze resultaten onderstrepen de belangrijke rol van H<sub>2</sub>S bij het vrije vetzuur metabolisme van hepatocyten en identificeert verminderde H<sub>2</sub>S productie als een van de mechanismen die leidt tot verhoogde lipidenaccumulatie in hepatocyten.

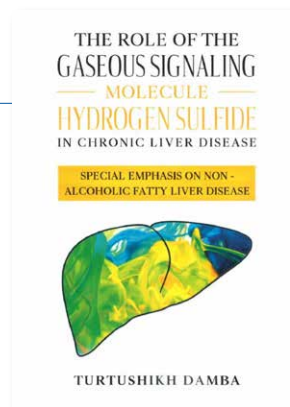
In hoofdstuk 3 onderzochten we de waarde van het meten van vrije thiolen (R-SH) als een marker voor

systematische redoxstatus in NAFLD in de algemene populatie (PREVEND database (n=5562)). De fatty liver index (FLI) en hepatic steatosis index (HSI) werden gebruikt als indicatoren voor NAFLD. We demonstreerden dat vrije thiolen in serum gereduceerd waren bij mensen met NAFLD verdenking. Met multivariabele lineaire regressie werd een significante associatie tussen vrije thiolen in serum en systolische bloeddruk, diabetes en totaal cholesterol gevonden. Deze associatie verloor echter de significantie na correctie voor C-reactive protein niveaus. Dit suggereert dat het niveau van vrije thiolen in serum een rol heeft in chronische inflammatie. Tot slot waren vrije thiolen niveaus in serum ook voorspellend voor mortaliteit door alle oorzaken. Hoofdstukken 4-6 focussen op de rol van H<sub>2</sub>S in stellaatcelbiologie, waarbij met name de rol van H<sub>2</sub>S op stellaatcelactivatie en -veroudering aan bod komt. In hoofdstuk 4 observeerden we dat de expressie van H<sub>2</sub>S synthetiserende enzym γ-lyase (CTH) en de productie van H<sub>2</sub>S waren verhoogd tijdens de activatie van primaire rat hepatische stellaatcellen (HSCs). Daarbij zorgden exogene H<sub>2</sub>S donoren voor toegenomen HSC proliferatie terwijl de inhibitie van H<sub>2</sub>S productie de proliferatie en activatie van HSCs juist verminderde. Het stimulerende effect van H<sub>2</sub>S op HSC activatie wordt veroorzaakt door een toename van cellulaire bio-energetica welke het resultaat zijn van toegenomen mitochondriale activiteit. Cel specifieke

inhibitie van H<sub>2</sub>S-productie kan een nieuwe target zijn om leverfibrose te limiteren.

In hoofdstuk 5 wordt aangetoond dat er een wederkerige relatie bestaat tussen stellaatcelactivatie en veroudering, welke door H<sub>2</sub>S gemedieerd is. De inhibitie van H<sub>2</sub>S productie zorgde voor een reductie in fibrogene markers terwijl de mRNA expressie van cellulaire verouderingsmarkers Cdkn1a, p53 en Il6 juist verhoogd was. Ook was de proportie van β-galactosidase-positieve verouderde cellen verhoogd. De H<sub>2</sub>S-geïnduceerde inductie van veroudering is gemedieerd via de PI3K-Akt signaleringsroute. Daarnaast was exogeen H<sub>2</sub>S in staat om de cellulaire veroudering terug te draaien.

Hoofdstuk 6 ten slotte bediscussieert het effect van het natuurlijke coumarinderivaat esculetine op de activatie van HSCs. Er werd aangetoond dat esculetine de mRNA expressie van de verouderingsmarkers Cdkn1a, p53, Il6 en P21cip1 induceerde in HSCs en juist zorgde voor een verlaagde expressie van de fibrogene markers Colla1 en Acta2. De inductie van veroudering door esculetine werd gemedieerd door de PI3K-Akt-GSK3B signaleringsroute. Gebaseerd op deze resultaten kan esculetine worden gezien als potentiële therapeutische stof om leverfibrose tegen te gaan.

**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.