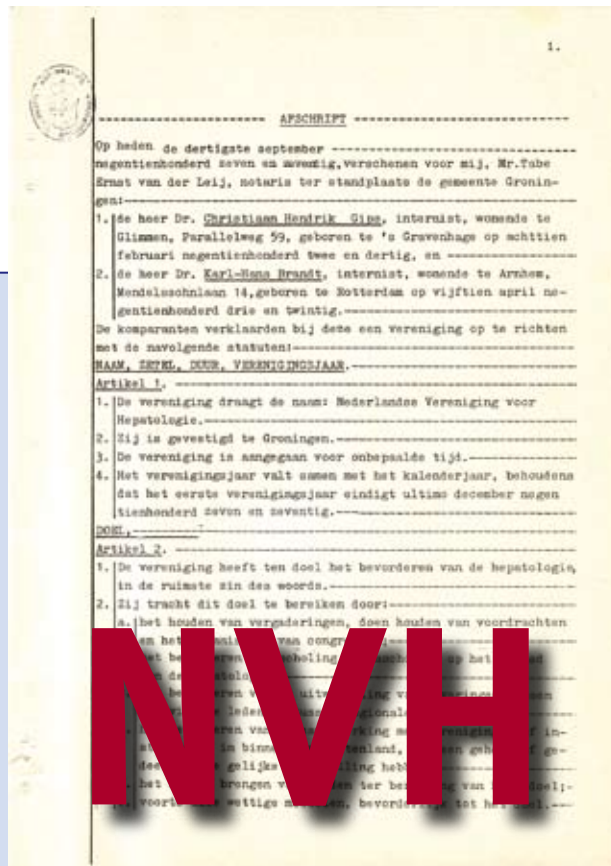


Lever



Nieuwsbulletin van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



I N H O U D

- ✓ Bestuurszaken
- ✓ Basaal onderzoek
- ✓ Klinisch onderzoek
- ✓ Mededelingen
- ✓ Nieuws
- ✓ Congresagenda

30 jaar

Jaargang 31, nr.3
September 2007

Colofon

Nieuwsbrief van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie. Verschijnt vier maal per jaar. De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie is opgericht op 30 september 1977.

Redactie:

Dr. K.J. van Erpecum
Dr. L.W.J. Klomp

Redactie adres:

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

Bestuur:

Prof. dr. P.L.M. Jansen, voorzitter
Dr. L.W.J. Klomp, secretaris
Dr. J.T. Brouwer, penningmeester
Prof. dr. J.P.H. Drenth
Dr. K.J. van Erpecum
Dr. R.J. de Knegt
Dr. J. Kwekkeboom
Dr. S.W.M. Olde Damink
Dr. J.R.M. van der Sijp

Lidmaatschap:

aanmeldingen bij de secretaris:
Dr. L.W.J. Klomp
Postbus 657
2003 RR Haarlem
fax: 023-5513087

Website van de NVH:

www.hepatologie.org

Omslagfoto:

Afschrift oprichtingsstatuten NVH.

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:

Drukkerij Bijto BV, Enkhuizen

ISSN nr.: 1574-7867

Deze uitgave is mogelijk gemaakt met steun van Tramedico, Roche en Schering Plough



Congresagenda 2007

Organisatoren van congressen/symposia worden verzocht data tijdig door te geven en zoveel mogelijk rekening te houden met reeds geplande activiteiten.

3 - 4 oktober - Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-Leverziekten

Locatie: Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NG-MDL, Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Tel: 023 - 551 30 16, Fax: 023 - 551 30 87
E-mail: secretariaat@mdl.nl

4 - 5 oktober - Najaarsvergadering Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie

Locatie: Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE, Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Tel: 023 - 551 30 16, Fax: 023 - 551 30 87
E-mail: secretariaat@nvge.nl

2 - 6 november

The Liver Meeting AASLD
Locatie: Boston, MA, U.S.A.
Inlichtingen: www.aasld.org

6 december - 5e Post AASLD symposium

Locatie: World Trade Center, Rotterdam
Inlichtingen: erik.sickmann@cc-en-m.nl
Tel: 035-6955000
Dit symposium zal worden gecombineerd met de 'Erasmus Liver Day'.

6 december - 22nd Erasmus Liver Day

Locatie: Beurs-World Trade Center, Rotterdam
Inlichtingen: m.hoogendoorn@erasmusmc.nl, Tel: 010-4635942

13 december - 8e Musis Symposium "Nieuwe ontwikkelingen in Maag-, Darm- en Leverziekten"

Inlichtingen: Ziekenhuis Rijnstate, afd. MDL-ziekten, Wagnerlaan 55, Arnhem, tel: 026-3786754

2008

13 -14 maart - Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-Leverziekten.

Locatie: Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NG-MDL, Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Tel: 023 - 551 30 16, Fax: 023 - 551 30 87
E-mail: secretariaat@mdl.nl

14 - 15 maart - Voorjaarsvergadering Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie

Locatie: Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE, Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Tel: 023 - 551 30 16, Fax: 023 - 551 30 87
E-mail: secretariaat@nvge.nl

12 t/m 14 juni - Falk Symposium

Locatie: Okura Hotel, Amsterdam
Inlichtingen: Prof. dr. P.L.M. Jansen, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten AMC, Amsterdam; Drs. R.T.L. van der Hoeven, Tramedico, tel. 0294 - 461122

Inhoud

Congresagenda	2	- Terugblik Cursus Klinische Hepatologie 2007
Bestuurszaken	3	
- Van de secretaris		
Sectie Basale Hepatologie	4	
- Functionele genomics; een proteoom aanpak voor leverfibrose		
Sectie Klinische Hepatologie	7	
- In de schijnwerpers: Dr. K.H. Brandt		
- Hepatology Alert		
Mededelingen	12	
- Inschrijving najaarsvergadering 2007		
- NVH onderzoeksprijs		
- Agenda casuïstische conferenties		
- NVGE-NVH reisstipendia		
- Lidmaatschap NVH		
- Proefschriftsponsoring		
Proefschriftenservice	15	



Van de secretaris

Beste leden,

Mijn vakantie moet nog beginnen, maar als u dit leest zijn ook mijn wandelschoenen weer veilig opgeborgen. Voor u ligt alweer het derde nummer van onze nieuwsbrief van dit jaar. Met een aantal interessante verhalen.

Allereerst is er het interview met de inmiddels 84-jaar jonge Karl Brandt, die zijn loopbaan begon als boerenknecht maar later uitgroeide tot één van de oprichters - 30 jaar geleden - van onze vereniging. Al lezend ontstaat steeds meer bewondering voor wat er de afgelopen tientallen jaren gepresteerd is op het gebied van het hepatologisch onderzoek in Nederland en hoe dit de klinische zorg heeft verbeterd. Ondanks, of wellicht dankzij, zijn gevorderde leeftijd ventileert Dr. Brandt een interessante visie met betrekking tot de opleiding tot hepatoloog.

Daarnaast een artikel over proteoom analyse in relatie tot leververvetting en leverfibrose door Jonathan van Tilburg, een jonge onderzoeker die recent is gestart met dit onderzoek aan de Universiteit van Maastricht. Karl Brandt had bij het begin van zijn carrière vast niet kunnen vermoeden dat we anno 2007 in staat zouden zijn om zulke belangrijke processen te bestuderen door te kijken naar het totale complement aan levereiwitten. Al met al een mooie verbinding tussen hepatologie onderzoekers van verschillende generaties, en de moeite waard om deze editie van Lever tijdens een koffiepauze eens door te lezen.

Ook wil ik u allen van harte aanmoedigen op 4 en 5 oktober a.s. de weg naar Veldhoven in te slaan, want er is een mooi programma voor de najaarsvergadering samengesteld. Daarin een basaal symposium over genetische leverziekten georganiseerd door Joost Drenth en ondergetekende (zie kader). In dit symposium zullen een aantal toppers de nieuwste ontwikkelingen in de genetica toelichten en tevens trachten uit te leggen hoe we dit kunnen toepassen in de kliniek. Daarnaast een symposium over hepatitis, gevolgd door de presentatie van de richtlijnen voor behandeling. Natuurlijk ontbreken de vrije voordrachten niet: op donderdag vooral fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en op vrijdagochtend het klinisch onderzoek.

Daarnaast heten we u van harte welkom op de ledenvergadering op donderdagmiddag 4 oktober a.s. Daarin zullen we stilstaan bij het jubileum van de vereniging en zal de vereniging ook een nieuwe voorzitter kiezen. Nadat Peter Jansen de vereniging zes jaar lang op voortreffelijke wijze heeft geleid, zal hij de hamer doorgeven. Vanaf deze plaats wil ik Peter al vast bedanken voor de prettige samenwerking de afgelopen jaren. Zoals bekend zal het bestuur de ledenvergadering voorstellen Harry Janssen te benoemen tot de nieuwe voorzitter. Harry Janssen is recent benoemd

tot hoogleraar in Rotterdam en heeft al een aantal jaren ervaring opgedaan in het NVH bestuur. Het bestuur is van mening dat Harry Janssen een excellente vertegenwoordiger van onze vereniging zal zijn.

Helaas heeft Folkert Kuipers vanwege tijdgebrek zijn bestuurszetel moeten opgeven. In de persoon van Klaas Nico Faber heeft het bestuur een uitstekende kandidaat gevonden die deze plaats wil opvullen.

Belangrijke zaken die het bestuur op dit moment bezighouden betreffen de samenwerking met de basale gastroenterologen (zie de uitgebreide uitleg hierover in de vorige Lever) en de vorming van de federatie. Ook aan deze onderwerpen zal in de ledenvergadering aandacht worden besteed.

Tot slot wil ik u uitnodigen regelmatig een bezoek aan onze website te brengen. Onze site wordt steeds professioneler, in het bijzonder dankzij de inspanningen van Jaap Kwekkeboom, en bevat steeds meer informatie.

Leo Klomp, secretaris

SYMPOSIUM 'INHERITED LIVER DISEASES'

donderdag 4 oktober 2007

Brabantzaal, NH Koningshof Veldhoven

Voorzitter: J.P.H. Drenth

15.00 Opening of the symposium
Joost PH Drenth
(Nijmegen, The Netherlands)

15.02 Did the Dutch contribute to the
elucidation of genetic liver disorders?
Ronald Oude Elferink
(Amsterdam, The Netherlands)

15.30 Genetic disorders in iron metabolism
Antonello Pietrangelo (Modena, Italy)

16.00 Genetic predisposition to gall stone
disease
Frank Lammert (Bonn, Germany)

16.30 Genetic Correlates in hepatitis C
Mark Thursz (London, UK)

17.00 End of session



Functionele genomics; een proteoom aanpak voor leverfibrose.

Leverfibrose vertegenwoordigt een belangrijk medisch probleem met significante morbiditeit en mortaliteit. De eindfase van leverfibrose, levercirrose, wordt gekenmerkt door nodule vorming en een veranderde leverfunctie. De klinische symptomen van levercirrose verschillen sterk, van a-symptomatische tot volledig leverfalen. Tevens is bij levercirrose de kans op leverkanker verhoogd. Van die patiënten die cirrose ontwikkelen, zijn 40% niet-symptomatisch. Zodra de complicaties zich beginnen te ontwikkelen, kan de progressieve verslechtering van de lever niet meer worden voorkomen. Wereldwijd, vertegenwoordigen de hepatitis virale besmettingen de primaire oorzaak van lever fibrose. Echter binnen de Verenigde Staten is de chronische alcohol consumptie de belangrijkste oorzaak. Andere stimuli voor lever fibrose omvatten auto-immuun ziekten, drugs gebruik, ijzer of koper overbelasting, galobstructie, en er is groeiend bewijsmateriaal dat niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) een belangrijke oorzaak van lever fibrose is.

De niet-alcoholische vette lever ziekte (NAFLD) is een chronische leverziekte die in individuen voorkomt die geen bovenmatige alcohol gebruiken. Gelijkwaardig aan door alcohol veroorzaakte leverziekte, omvat NAFLD een spectrum van leverschade, met aan de ene kant de niet-alcoholische vette lever (NAFL) en aan de andere kant het eindstadium levercirrose. Hier tussen in ligt NASH, met naast steatosis ook een verhoogde sterfte van hepatocyten. Deze schade door NASH roept een herstel reactie wat tot bindweefsel vorming kan leiden en uiteindelijk tot levercirrose.

De lever, als belangrijk metabool orgaan, is van centraal belang bij de consumptie van hoog calorische diëten, en dan in het bijzonder het dieet vet consumptie. In de westerse industriële landen is deze consumptie een van de oorzaken van de stijging van overgewicht en zwaarlijvigheid (obesitas). Obesitas en obesitas-gerelateerde ziekten, als onderdeel van het metabool syndroom, zullen de belangrijkste reden zijn van de verwachte stijging van hart en vaatziekte en de sterfte hierdoor in de westerse samenleving in de 21^{ste} eeuw. Klinische, epidemiologische en biochemische onderzoeken laten zien dat NAFLD de levercomponent is in het metabool syndroom. Insuline resistentie is de gemeenschappelijke factor die obesitas, diabetes, hypertensie en dyslipidemia verbindt met NAFLD, en de hieruit volgende lever fibrose met als gevolg cirrose en mogelijk zelfs hepatocellular carcinoom.

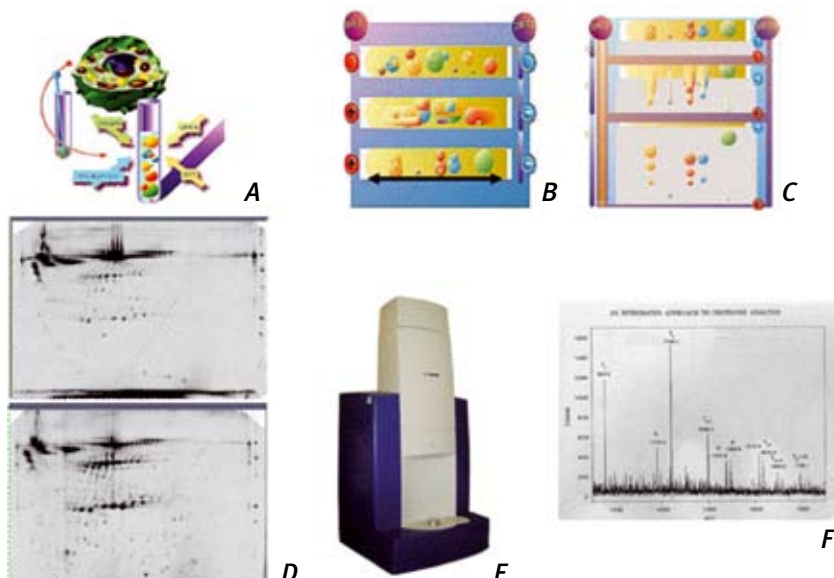
Obesitas wordt duidelijk geassocieerd met verhoogde niveaus van vrije vetzuren in de circulatie. Patiënten met obesitas en insuline resistentie zijn over het algemeen ongevoelig voor de anti-lipolytische (vetafbraak) gevolgen

van insuline. Dus insuline resistentie kan leiden tot stapeling van vrije vetzuren in de lever, wat weer tot gevolg heeft dat de hepatocyten onder druk komen te staan van oxidatieve stress. Bovendien zijn grotere adipocyten en adipocyten in het vicerale vet metabolisch meer actief en hebben een verhoogde vetafbraak. Acute verhogingen van vrije vetzuren kunnen insuline resistentie in zowel dieren als mensen veroorzaken. De capaciteit van insuline om onder normale omstandigheden de afgifte van vrije vetzuren te onderdrukken kan ook verstoord zijn wat weer kan leiden tot een glucose overproductie van de lever.

Er bestaat een bepaalde paradox die van toepassing is op lever insuline resistentie. Aan de ene kant wordt het effect van insuline op het levervetmetabolisme gehandhaafd, terwijl het effect van insuline op het glucose metabolisme wordt verstoord. Het resultaat, leversteatosis, wat wordt veroorzaakt door deze factoren (verhoogde niveaus van insuline en vrije vetzuren) kan het resultaat zijn van slechts drie metabole routes: verminderde oxidatie(verbranding) van vrije vetzuren in de lever, verhoogde aanmaak van vetten (de novo lipogenesis) in de lever of een verminderde uitvoer van vetten uit de lever. Verschillende onderzoeken in patiënten met NAFLD wijzen erop dat leversteatosis wordt veroorzaakt door de verhoogde vetaanmaak en vet afgifte, ondanks een verhoogde oxidatie van vrije vetzuren. Het is ook duidelijk dat leversteatosis zelf insuline resistentie in de lever kan veroorzaken. Het is erg aannemelijk dat de primaire plaats van insuline resistentie in NAFLD niet de lever is maar de periferie, hoewel leversteatosis de graad van insuline resistentie verergert.

Zoals hierboven vermeld, is NASH een belangrijke oorzaak van bindweefselvorming in de lever. Het belangrijkste kenmerk van bindweefselvorming is een toename van aanwezig collageen, en dan specifiek de vezelachtige collagenen. Hoewel het aantal verschillende collagenen die in de lever wordt geïdentificeerd blijft stijgen, zijn het vooral type I en III collagenen die het meest toenemen. Bij leverfibrose, wordt zowel op mRNA als eiwitniveau een veranderde collageensynthese van zowel type I als type III collagenen waargenomen. Deze verhoogde afgifte van extra cellulaire matrix eiwitten leidt tot een verstoring van de normale lever architectuur wat een veranderde functioneren van de lever tot gevolg heeft. Verscheidene proefdierenmodellen van leverziekten laten zien dat de bindweefselproducerende stercelcellen (HSC) als primaire cel verantwoordelijk zijn voor de bovenmatige collageenproductie tijdens bindweefselvorming in de lever. Na lever schade, ondergaat de HSC een complexe transformatie of activeringsproces waar de cel van een "slapende" vitamine A opslag cel, verandert in een geactiveerde, myofibroblast-achtige cel. De cellulaire veranderingen die volgen op activering van HSCs zijn morfologische veranderingen zoals het verschijnen van het

Figuur 1. Proteomics aanpak.



- Allereerst worden de cellen volgens de juiste condities gegroeid (met en zonder PDGF), vervolgens worden de eiwitten geïsoleerd.
- De eiwitten worden gescheiden op basis van de pH-waarde van de eiwitten (bij een bepaalde pH zijn eiwitten ongeladen en zullen dus niet meer migreren). Dit is de eerste dimensie.
- Hierna worden de eiwitten gescheiden op basis van grote, dit is de tweede dimensie.
- Vervolgens worden de eiwitten zichtbaar gemaakt met een kleurstof en worden de gellen geanalyseerd met software om te kijken naar verschillen in intensiteit tussen de verschillende condities.
- De spots met een verschil in intensiteit (meer of minder aanwezig in een bepaalde conditie) worden uit de gel verwijderd en vervolgens met een massa spectrofotometer (MALDI-TOF) geanalyseerd.
- De verkregen massa spectra worden vergeleken met massas uit de database en de eiwitten worden geïdentificeerd.

cytoskelet eiwit smooth muscle α -actin (α -SMA), en het verlies van de cellulaire vitamine A opslag. Tevens vindt er een toename plaats van de DNA synthese en neemt de delingsactiviteit van de cellen toe. Met als gevolg een toename van bindweefselvormende stelloatcellen.

Proteoom aanpak in Maastricht

De gevolgen van activering op mRNA expressie niveau zijn al uitgebreid onderzocht en de meest beschikbare gegevens komen van ratten HSCs. Dit levert een schat aan inzichten op, maar er dient toch een kanttekening te worden gezet bij mRNA expressie data. Het wordt steeds duidelijker dat mRNA expressie patronen belangrijk zijn maar niet voldoende zijn om op een kwantitatieve manier biologische systemen te beschrijven. Reden hiervoor is dat er veel posttranscriptionele mechanismen zijn die van invloed zijn op de eiwitsynthese, zoals de halfwaardetijd van specifieke eiwitten en mRNA's. Daarnaast geven mRNA niveaus ook niet aan wat de intracellulaire locatie is van het eiwit dat wordt vertaald uit het mRNA. Bovendien zijn de gegevens van gedetailleerde analyse over het eiwitniveau van geactiveerde menselijke HSCs niet beschikbaar. Om naast mRNA data ook eiwit data te verzamelen om groter inzicht te krijgen in de geactiveerde stelloat cel en de daarbij behorende fibrose processen is het naar mijn mening van belang om ook een proteoom (alle tot expressie komende eiwitten) aanpak uit te voeren.

Sinds 2005 ben ik als onderzoeker verbonden aan de Universiteit van Maastricht. Hier ben ik werkzaam bij de vakgroep Humane Biologie, sectie functionele genomics. De verschillende onderzoekslijnen binnen Humane Biologie houden zich bezig met de verschillende factoren die betrokken zijn bij de westerse levensstijl ziekte; *het metabool syndroom*. In de groep van professor Mariman houden we ons bezig met de moleculaire aspecten van het metabool syndroom, dit doen we hoofdzakelijk door middel van een proteomics aanpak. De verzameling van alle eiwitten van een organisme of van een cel noemt men het proteoom.

Figuur 1 geeft weer hoe we zo'n proteoom onderzoek aanpakken.

Om inzicht in de moleculaire processen van geactiveerde HSCs, gebruiken we de onsterfelijke menselijke stelloat cel lijn LX-2. Door LX-2 cellen te groeien onder laag serum of serum vrije condities verkrijgen we een bijna slapende LX-2 cel, wat een rustende stelloat cel representeert. Deze cellen kunnen we vervolgens activeren met bijv. platlet derived growth factor, een bekende stimulatie voor stelloat cellen. De activering van HSCs vereist communicatie over en weer van diverse processen, resulterend in een veranderd proteoom. Door nu deze te vergelijken met een proteoom van een niet geactiveerde stelloat cel kunnen we mogelijk eiwitten identificeren die betrokken zijn bij deze activatie of van invloed zijn op deze activatie.

Onlangs hebben we in ons lab een nieuwe eiwitlabelingsmethode ontwikkeld om van de verschillend tot expressie komende eiwitten de synthesesnelheid te bepalen. Naast het identificeren van de eiwitten kunnen we ook kijken naar de afbraak of turnover van deze eiwitten. Hiervoor zullen we in het groeimedium het aminozuur phenylalanine vervangen door L-(ring-2,3,4,5,6 $^2\text{H}_5$) phenylalanine. Het verkregen 2D patroon zal worden vergeleken met het 2D patroon uit cellen die zonder het gelabelde phenylalanine zijn gegroeid. De MALDI-TOF analyse van de individuele eiwitten kan worden gebruikt om de identiteit te bevestigen, terwijl de analyse van de isotopomeer pieken van het spectrum extra informatie geeft over het metabolisme van de eiwitten. De eiwitten zullen volgens gegroepeerd worden naar hun turnover- en/of synthesesnelheid. Dit kan belangrijke functionele data opleveren over deze eiwitten die betrokken zijn bij de processen die spelen in geactiveerde stelloatcellen. Door gebruik te maken van de hierboven beschreven technieken hopen we meer inzicht te krijgen in het activerings proces van de stelloatcel en mogelijk ook meer inzicht in het fibrose proces bij NAFLD.

Jonathan van Tilburg, Universiteit Maastricht

PEGASYS®

bij de behandeling van hepatitis B en C



Hepatitis B

- het enige PegINF, geregistreerd voor hepatitis B
- bij HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten

Hepatitis C*

- ook bij patiënten met normaal ALAT
- ook geïndiceerd voor HIV-coïnfectie

*in combinatie met ribavirine

Gemak dient de patiënt

- standaarddosering 180 µg ongeacht lichaamsgewicht
- kant en klare oplossing in voorgevulde spuit
- zonder extra handelingen meteen klaar voor gebruik



Voor productinformatie zie elders in dit blad



PEGASYS® COPEGUS®

peginterferon alfa-2a (40KD)

ribavirin

hoe draaglijk kan hepatitisbehandeling zijn



In de schijnwerpers: Karl Brandt

In de serie interviews met spraakmakende MLD-ers is dit een speciale editie in verband met het komende lustrum van de NVH. Alweer een interview door Jan Monkelbaan en Karel van Erpecum.



Op een zonnige zomeravond rijden we naar de Hoge Veluwe om te spreken met Karl Brandt. Hij is één van de grondleggers van de hepatologie in Nederland en mede-oprichter van de NVH, en ondanks zijn gevorderde leeftijd nog steeds actief. Bij zijn huis aangekomen worden we enthousiast verwelkomd door een drietal immense Tibetaanse mastiffs. Er is één puppy bij van zeven maanden, en die reikt tot onze schouders. Gelukkig wisten we toen nog niet dat deze honden soms ook wel eens wat minder aardig kunnen zijn voor gasten. Nadat de honden zijn aangeslagen worden ze veilig afgevoerd en komt Karl-Hans Brandt ons bij het hek ophalen. We gaan naar zijn studeerkamer. Aan de muur de trofeeën van meer dan 50 jaar actieve dienst als arts en wetenschapper. In de grote boekenkast de nieuwste drukken van de ons bekende handboeken maar ook enkele antieke exemplaren op hepatologisch gebied, persoonlijk door de auteur gesigneerd. Maar er staat ook een nieuwe computer met internetverbinding. Wij voelen ons vereerd om de inmiddels 84-jarige Brandt te mogen spreken over zijn leven en werk. We zijn met name geïnteresseerd in zijn visie op de huidige geneeskunde en vooral de hepatologie. Naast mede-oprichter van de NVH is Brandt van 1972 tot 1975 voorzitter van de Nederlandsche Internisten Vereeniging geweest. Hij is één van de weinige ereleden van deze vereniging. In het Arnhemse Gemeenteziekenhuis (het huidige Rijnstate ziekenhuis) is hij tot in de jaren tachtig een van de perifere opleiders geweest die in een algemeen ziekenhuis een volledige opleiding hadden. Als arts en opleider heeft hij altijd een holistische visie uitgedragen waarbij je zelf de patiënt weer van top tot teen moest onderzoeken en de diagnose van verwijzend arts nooit klakkeloos mocht overnemen. En vooral ook elke laboratorium bepaling die je aanvraag moest kunnen verantwoorden. De basis van zijn motivatie is - afgezien van het

leveren van goede zorg en goed opleiderschap - "lol in het puzzelen". Brandt was ook altijd geïnteresseerd in nieuwe ontwikkelingen in het vak. Zo was hij in de jaren tachtig op een gegeven moment de "AIDS-dokter" van Arnhem. Hij is nog steeds actief op bestuurlijk gebied.

De oprichting van de NVH

"Je had destijds de Vereniging van Maag-Darmartsen. Dat was een gezellig clubje dat zo nu en dan eens bij elkaar kwam. Maar op een gegeven moment wilden we het meer professioneel gaan aanpakken. Chris Gips en ik zijn toen gaan praten met het bestuur van de inmiddels opgerichte Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie (NVGE). Ons probleem was dat de lever zeer onderbelicht was. Terwijl bij ons in de gelederen in die tijd een aantal basale wetenschappers van wereldfaam rondliep, zoals Wisse uit Leiden (de man van de pit cellen). Wisse is later naar Brussel gegaan. Deze wetenschappers wilden graag meer doen in verenigingsverband, maar vroegen zich af wat ze te zoeken hadden bij al die gastroenterologen. Aanvankelijk was ons idee om een soort subclub te maken binnen de NVGE. Maar uiteindelijk hebben we toch een eigen vereniging opgericht: de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie. Ik ben samen met Chris Gips naar een echte "Gruningse" notaris gegaan. Ik mocht de eerste voorzitter zijn. De gastroenterologen waren aanvankelijk erg boos, maar ook dat is allemaal goed gekomen.

Wat nog wel leuk is om te vermelden, is dat tegelijkertijd de FUNGO leverwerkgroep werd opgericht. FUNGO was een onderdeel van ZWO, de voorganger van wat nu ZON-MW heet. In deze FUNGO leverwerkgroep zaten klinici en basale jongens bij elkaar, een basis voor gemeenschappelijk onderzoek. De eerlijkheid gebiedt te vertellen dat de hoge attendance tijdens de vergaderingen mede gebaseerd was op het feit dat deze groep geld te verdelen had. In die tijd waren het vooral de basale jongens die het gezicht bepaalden van de hepatologie in Nederland. Het Nederlandse hepatologisch onderzoek was in die tijd van wereld formaat, en kan als voorbeeld dienen voor de huidige generatie leveronderzoekers. Ik signaleer nu, met de ontwikkelingen in de behandeling van de virale hepatitis een sterke trend naar klinisch gericht onderzoek, waarbij de basale kant naar de achtergrond wordt gedreven. Terwijl – om een moderne term te gebruiken - translationeel onderzoek altijd onze sterke kant geweest is. Mijs inziens zouden we dat moeten vasthouden, om te kunnen blijven concurreren met onderzoekers uit bijvoorbeeld Mediterrane landen, waar de aantallen patiënten met virale hepatitis toch veel hoger zijn dan bij ons.

Ik ben ook lang voorzitter geweest van de raad van advies van het Nationaal Hepatitis Centrum (NHC). Vanuit dien hoefde is het wel aardig om nog even in te gaan op de relatie MLDS en NHC. Ik heb ook aan de wieg gestaan van de Leverstichting die opgericht is door Chris Gips. De Leverstichting is Lever Darm Stichting geworden, omdat Guido Tytgat ook graag mee wilde doen. Via Lever- Maag-Darmstichting is het nu Maag Lever Darm Stichting geworden. De MLDS is dus ooit als Leverstichting begonnen. De MLDS en het Nationale Hepatitis Centrum bijten elkaar niet omdat de eerste zich met name op de patiënten richt en de tweede met name op de medische sector. Belangrijk is dat de bestuurders gaan voor het grote gemeenschappelijke belang, en niet voor persoonlijke zaken als macht en aanzien.”

Curriculum Vitae Karl-Hans Brandt:

1924	Geboren te Rotterdam
1942	Eindexamen gymnasium alfa te Hilversum, daarna staatsexamen gymnasium beta
1942-1944	Boerenknecht en keukenhulp Sanatorium Zonnestraal te Hilversum
1945-1951	Studie geneeskunde te Utrecht
1951-1952	Waarnemend huisarts te Lunteren
1952-1957	Opleiding tot internist in het Gemeente Ziekenhuis te Arnhem (opleider Dr. L. Schalm)
1957	Proefschrift: ‘Plaats van vorming van urobilinoogeen in het menselijk organisme’. Promotor: Prof. dr. F.L.J. Jordan.
1957-1973	Internist te Arnhem in associatie met Dr. L. Schalm en later Dr. J.M. Werrre
1973-1989	Hoofd afdeling interne geneeskunde en tevens opleider in Gemeente Ziekenhuis te Arnhem (Maatschap met Dr. J.M. Werre, Dr. R. van Leusen, Dr. A.E. Meinders, Dr. G.P. van Berge Henegouwen)

Opmerkelijke functies:

- Mede oprichter en voorzitter NVH, ere-lid NVH
- Voorzitter en later ere-lid NIV
- Lid Gezondheidsraad
- Lid Centraal College
- Lid raad van toezicht Ziekenhuis Rijnstate
- Lid wetenschappelijke raad Lever-Darm Stichting (voorloper MLDS)

Tweede Wereldoorlog

“Ik was enige zoon van een importeur van Braziliaanse tabak. Na mijn eindexamen gymnasium in Hilversum ben ik door de nood gedwongen in de oorlog als boerenknecht gaan werken. Als je wilde gaan studeren moest je eerst in de ‘Arbeidsdienst’. Dat verdomde je natuurlijk. Uiteindelijk kon ik als keukenknecht terecht in het Sanatorium Zonnestraal in Hilversum. In het sanatorium is mijn liefde voor het beroep van arts ontstaan. Ik heb daar voor het eerst een patiënt zien doodgaan. Een jongen met een meningitis tuberculosa, die de hele dag lag te gillen. Toen hij uiteindelijk overleed, zei zijn moeder: “de Heer heeft gegeven, de Heer heeft genomen, gezegend zij de Heer”. Even iets anders dan de mondige patiënt van 2007! Maar in 1944 had ik het sanatorium toch wel een beetje gezien. Toen ben ik ‘zwart’ gaan studeren. Dat kon in die tijd bij de hoogleraren thuis. Zo heb ik mijn propedeuse gehaald. Toen in 1945 de Universiteiten weer open gingen kon ik op die manier meteen verder gaan met mijn kandidaats-studie. Vlak na de oorlog hebben de betrokken hoogleraren een tijd het dubbele aantal colleges gegeven, zodat het kandidaatsexamen na 1 jaar in plaats van na 2 jaar kon worden afgelegd. Bij toeval kwam ik daarna in het Gemeente Ziekenhuis te Arnhem te werken. Ik had een tijdelijk baantje als waarnemend huisarts in Lunteren. Ene dr. Schalm, geneeskundig directeur in Arnhem, vroeg toen in het NTVG met spoed een assistent. Het leek me niet verkeerd een paar jaar interne geneeskunde te doen voordat ik me definitief zou vestigen als huisarts. Schalm nam me echter meteen aan als internist in opleiding. Ik moest me op de eerste januari 1952 om acht uur ‘s ochtends melden.”

Een hele dag in de week alleen voor onderwijs en wetenschap

“Na een paar maanden vroeg Schalm me te kijken wat breedspectrum antibiotica doen op darmflora en op de stofwisseling van bilirubine. Dat is later een deel van mijn proefschrift geworden. Als snel ben ik gaan werken met de ontlasting van pasgeborenen. Zij poepen namelijk puur bilirubine uit. Zodra ze van de borst aan de fles gaan zie je urobiline in de ontlasting komen. Dit is ook de verklaring van het feit dat ontlasting van pasgeborenen nog niet stinkt. De onwelriekende geur komt pas later. Schalm wilde meer dan alleen maar klinisch onderzoek. Hij heeft samen met Weber en Ruben een bilirubine bepaling ontwikkeld waarmee je geconjugeerd en ongeconjugeerd haarscherp van elkaar kunt scheiden en kwantificeren. Dat is de hele wereld door gegaan als de ‘Weber-Schalm reaction’. Tot op de dag van vandaag wordt dit onderzoek nog geciteerd. Ik heb hier bijvoorbeeld het boek van Don Ostrow (‘Bile pigments en jaundice’). Ostrow is nog steeds helemaal weg van deze bepaling. Er is in Arnhem nog veel meer onderzoek gedaan, onder andere door Jan Werre aan erythrocyten. Dit onderzoek vindt nu ook plaats in Nijmegen. De klinisch chemicus Frans Willekens gaat daar binnenkort

op promoveren. En er werd door Gerard van Berge Henegouwen onderzoek naar galzouten, cholestase en galstenen gedaan, samen met Sjoerd van der Werf en later Karel van Erpecum. Bij de BRIC (Benigne Recurrente Intrahepatische Cholestatase) is in Arnhem voor het eerst aangetoond dat bij het begin van de aanval, voordat de icterus verschijnt c.q. het serumbilirubine oploopt, een enorme stijging van de serumgalzuren spiegel optreedt. De Pagter, huisarts in IJsselmuiden, deed de observatie dat in een bepaalde familie aanvallen van geelzucht en jeuk voorkwamen, met spontaan herstel. Samen met hem hebben we er verder onderzoek naar gedaan. Dat resulteerde in artikelen in de Lancet en Gastroenterology. De Pagter is de eerste auteur van het artikel in Gastroenterology geworden. Ik vond dat hij dat verdiende.

Een ander belangrijk wetenschappelijk issue in Arnhem was het principe van de leverregeneratie. Schalm is daar destijds mee begonnen. Als je bij een konijn de galgang van de hoofdlever onderbindt, dan atrofiëren de drie leverkwabben. Maar na 6 weken zie je dat de kleine bij-lever hypertrofieert tot een volwaardige lever. Dit principe werd ook bij een patiënt met cirrose en een met de toen beschikbare middelen onbehandelbare ascites toegepast waarbij de galgang van 1 leverkwab werd onderbonden, waarna hypertrofie van de andere kwab optrad en de ascites verdween. Pogingen bij latere patiënten verliepen minder gunstig, bovendien verschenen de nieuwere diuretica. De eerste levertransplantatie in Nederland heeft in Arnhem plaatsgevonden bij een kind met galgangatresie. De operatie werd verricht door Niels van der Heyde. Helaas ging dat uiteindelijk niet goed door een trombose van de anastomose van de arteria hepatica. Dat bleek toen een algemeen mondiaal probleem, waardoor wereldwijd alle levertansplantaties een tijd gestaakt geweest zijn. In die tijd was Arnhem zo bekend als levercentrum dat we een landelijke verwijzingsfunctie kregen. Waar we vooral mee te maken kregen waren bloedende oesofagus varices. Onze chirurgen hadden veel ervaring met shunt operaties. Een andere wetenswaardigheid is dat we in die tijd de neuroloog Schouwink in ons ziekenhuis hadden. Hij heeft aan de basis gestaan van de zinktherapie voor de ziekte van Wilson. Hij kwam destijds op die gedachte toen hij een artikel uit Australië las over schapen met een kopervergiftiging. Zo is hij toen zijn Wilson patiënten gaan behandelen. Ik heb de indruk dat het accent in het huidige Rijnstate ziekenhuis meer op productie is gericht en minder op research. Ik wil graag wijzen op het feit dat wij destijds een hele dag in de week helemaal vrijgemaakt hadden voor onderwijs en wetenschap. Op die dag werden er geen spreekuren gehouden.”

De opleiding tot hepatoloog is bij de MDL onvoldoende gewaarborgd.

“Ik zou graag zien dat de hepatologie in Nederland zich meer zou profileren. Ik vind bijvoorbeeld dat elk academi-

sch ziekenhuis een leerstoel hepatologie moet hebben. Het is toch niet uit te leggen dat Groningen al jaren zonder hoogleraar Hepatologie zit, terwijl het wel een vooraanstaand transplantatiecentrum is. Misschien vindt de MDL daar de huidige situatie wel makkelijk! Maar de hepatologen zouden dit niet moeten accepteren. Ook is er in Nederland onvoldoende hepatologische ‘Nachwuchs’ zoals de Duitsers zouden zeggen. Op zijn Nederlands: onvoldoende talent vanuit de arts-assistenten in opleiding tot MDL-arts. Een aanzienlijk aantal van hen is primair geïnteresseerd in scopieën. De vijver waar we uit kunnen vissen is te klein. Dat is naar mijn mening dan ook één van de oorzaken voor de terugloop in de mate van het met name klinisch, hepatologisch onderzoek in Nederland. Over de structuur van de huidige opleiding tot hepatoloog heb ik daarom mijn bedenkingen. Ik denk dat de opleiding los zou moeten staan van de opleiding tot gastro-enteroloog. Ik vind dat bijvoorbeeld een internist na 4 jaar opleiding een vervolgopleiding tot hepatoloog zou moeten kunnen volgen. Op het moment dat de interne geneeskunde participeert in de opleiding hepatologie, zal er getalsmatig ook meer talent vrijkomen voor de hepatologie. In de huidige MDL-opleiding wordt er ook onvoldoende algemene interne geneeskundige kennis verkregen, bijvoorbeeld over infectieziekten en water- en zouthuishouding. Ik vind het ook helemaal niet noodzakelijk dat een hepatoloog moet endoscopiëren. Het doet me wel deugd dat er in de huidige MDL-opleiding meer aandacht is voor het volgen van een aandachtsgebied hepatologie.”

Ik kan nu alles zeggen wat ik vind, zonder dat ik rekening moet houden met allerlei gevoeligheden.

“Ik ben nu op een leeftijd gekomen dat ik interviews kan geven zonder dat ik me erg moet bekommeren om de gevolgen. Ik hoef niet meer rekening te houden met heilige huisjes. Ik vind dat er in Leiden, Groningen en Utrecht in ieder geval een hoogleraar hepatologie moet komen. Op zich is het een goede ontwikkeling dat Rotterdam nu een hoogleraar heeft die klinische hepatologie doet en dat er wellicht een tweede bijkomt. Er moet meer aandacht komen voor de opleiding hepatologie en deze opleiding moet meer autonomie hebben zodat er ook algemene internisten aan kunnen mee doen. Die moeten dan wel aandacht hebben voor de lever als geheel, en niet alleen voor infectiologische aspecten. Er moeten meer klinische en translationele hepatologische publicaties komen. De nieuwe federatie moet niet leiden tot het volledig opgaan van de hepatologie in de NVGE. Het scheiden van de basisten van de klinische hepatologen is geen goede ontwikkeling als dit leidt tot een verdere verzwakking van de klinische hepatologie. De huidige landelijke politiek maakt geen keuzes. Ik heb er op zich vrede mee dat er minder tijd wordt doorgebracht in het ziekenhuis. Maar uiteindelijk leidt dit nu tot minder handen aan het bed en minder tijd voor de patiënt. Dat is blijkbaar een politieke keuze, maar die vind ik niet goed.”

Ursofalk® 250mg

Indicaties

Dosering mg/kg/dag

PBC Stadium I-III 12 - 15 ^[1,2]
Stadium IV 6 - 8

Oplossen van
cholesterolgalstenen 8 - 10 ^[1]

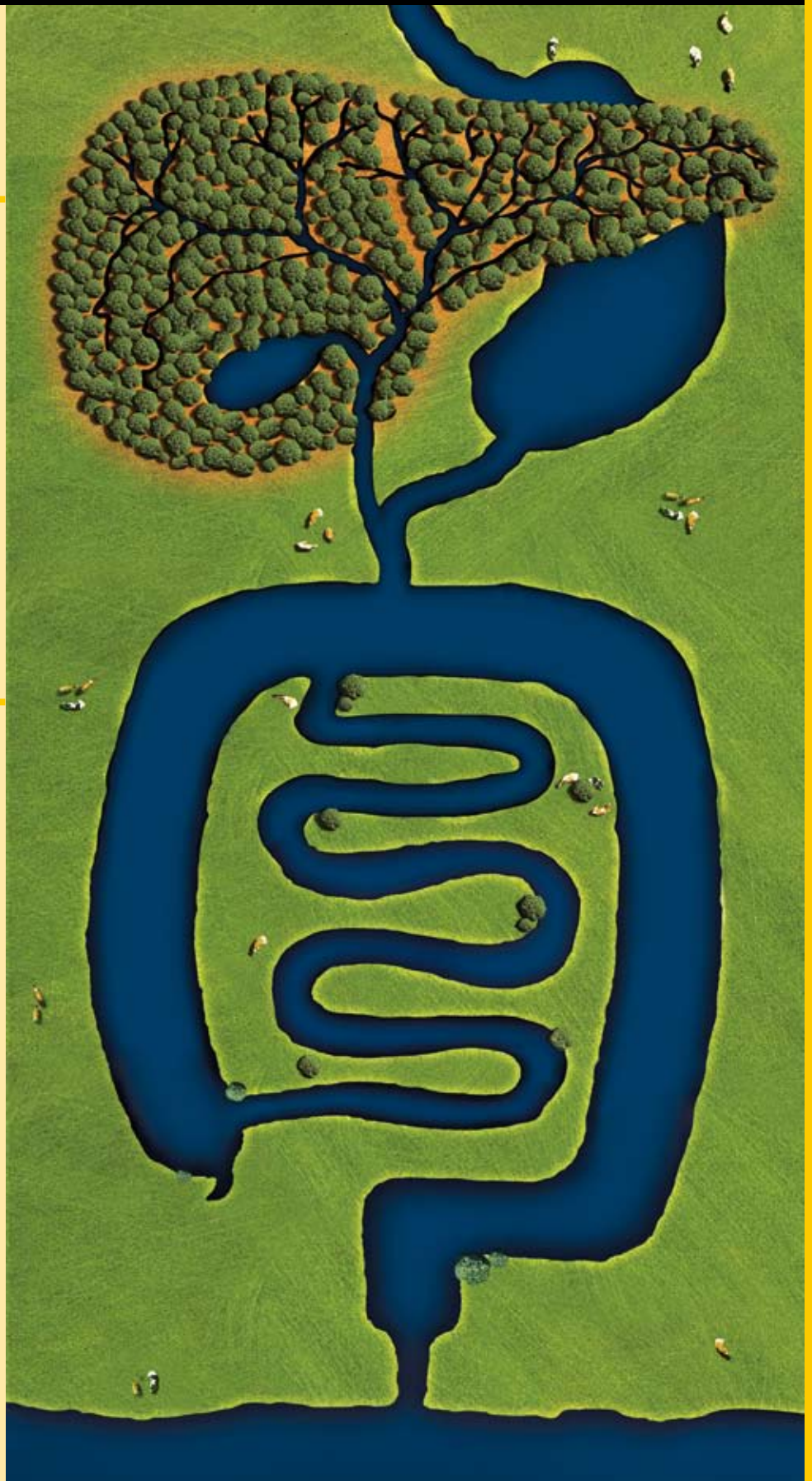
Cystic Fibrosis 15 - 20 ^[1,3,4,5,6]
(bij kinderen, vanaf 6 mnd,
en jong volwassenen)

Aan de literatuur ontleende doseringen

PSC 25 - 30 ^[7]
Hepatitis C 10 - 15 ^[8,9]
Auto-immuun hepatitis 13 - 15 ^[10]

Referenties:

1) IBI-tekst. 2) Lindor KD et al. Gastroenterol 1996; 110: 1515-18.
3) Colombo C et al. Hepatology 1996; 23:1484-90. 4) O'Brien SM et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8:477-83. 5) v.d. Meeberg PC et al. Scan J Gastroenterol 1997; 32:369-73. 6) Lindblad A. et al. Hepatology 1998; 27:166-74. 7) Harnois DM et al. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1558-62. 8) Angelico M et al. Am J Gastroenterol 1995; 90: 2:263-69. 9) Poupon RE et al. Scand J Gastroenterol 2000; 35(6):642-9. 10) Czaja AJ et al. Hepatology 1999; 30(6):1381-86.



Gastro-enterologie
is ons terrein



Ik ben nog steeds actief in het vak

“Ik participeer ik nog in de Gips International School of Hepatology en tropical Medicine. Elk jaar komen hierdoor 15 tot 20 medische studenten in contact met wetenschappelijk onderzoek. Het feit dat Gips er binnenkort mee op gaat houden baart me zorgen. Mijn dagen worden verder gevuld met muziek maken en muziek studeren. Daarnaast lees ik veel over moderne geschiedenis en de middeleeuwen. Onze vier paarden en vier honden kosten ook de nodige tijd. Tot slot van dit interview wil ik de NVH een goede toekomst en een succesvol lustrum wensen. Wat staat er eigenlijk op het programma voor de Lustrumviering? Ik heb er nog niets over gehoord.”

Selectie van Publicaties

1. Van Berge Henegouwen GP, Ruben A, Brandt KH. Quantitative analysis of bile acids in serum and bile, using gas-liquid chromatography. Clin Chim Acta. 1974 Aug 20;54(3):249-61.

2. van Berge Henegouwen GP, Brandt KH, Ruben AT, van Leusen R. Sulphation of bile acids: Liver or kidney. Lancet. 1977 Feb 12;1(8007):374
3. van Berge Henegouwen GP, Brandt KH, Eysen H, Parmentier G Sulphated and unsulphated bile acids in serum, bile, and urine of patients with cholestasis. Gut. 1976 Nov;17(11):861-9.
4. de Pagter AG, van Berge Henegouwen GP, ten Bokkel Huinink JA, Brandt KH. Familial benign recurrent intrahepatic cholestasis. Interrelation with intrahepatic cholestasis of pregnancy and from oral contraceptives? Gastroenterology. 1976 Aug;71(2):202-7.
5. Taal BG, Schalm SW, Ten Kate FW, Van Berge Henegouwen GP, Brandt KH. Low therapeutic value of D-penicillamine in a short-term prospective trial in primary biliary cirrhosis. Liver. 1983 Dec;3(6):345-52.

Hepatology Alert

Toevoeging van erythropoëtine alfa aan de standaard behandeling leidt niet tot een hogere respons in patiënten met chronische hepatitis C genotype 1. Een hogere dosis ribavirine in combinatie met peginterferon alfa-2b en erythropoëtine alfa laat echter wel een verhoogde respons zien.

De optimale behandeling van patiënten met chronische hepatitis C en genotype 1 bestaat vooralsnog uit peginterferon alfa en ribavirine. Nieuwe middelen (protease- en polymerase-remmers) lijken veelbelovend maar zijn voorlopig niet op recept verkrijgbaar. Zoals bekend leiden de bijwerkingen van zowel peginterferon als ribavirine vaak tot dosisreducties, waardoor de kans op een succesvolle behandeling significant daalt. De belangrijkste bijwerking van ribavirine is een hemolytische anemie. Eerdere studies hebben laten zien dat toevoeging van groeifactoren zoals erythropoëtine alfa (EPO) het hemoglobine gehalte verhogen, de kwaliteit van leven verbeteren en de cumulatieve ribavirine dosis verhogen. Geen enkele studie heeft echter een direct positief effect kunnen aantonen op de blijvende virologische respons (SVR).

In *Hepatology* van augustus 2007 beschrijven Shiffman et al. een gerandomiseerde studie waarin 146 naïeve patiënten met chronische hepatitis C genotype 1 één van de volgende drie behandelingen kregen gedurende 48 weken:

1. peginterferon alfa-2b + ribavirine (13.3 mg/kg/dag)
2. peginterferon alfa-2b + ribavirine (13.3 mg/kg/dag) + erythropoëtine alfa

3. peginterferon alfa-2b + ribavirine (15.2 mg/kg/dag) + erythropoëtine alfa

Het primaire eindpunt van de studie was om te bepalen of de SVR verhoogd kan worden door toevoeging van EPO. EPO werd tegelijk gestart met peginterferon en ribavirine in een dosis van 40.000 U/week; de dosis werd zodanig aangepast dat het hemoglobine gehalte tussen de 12 en 15 g/dl bleef (7.4 en 9.3 mmol/l). Indien noodzakelijk werd daarnaast de ribavirine dosering verlaagd in stappen van 200 mg.

Een daling van het hemoglobine gehalte onder de 10 g/dl (6.2 mmol/l) werd vaker waargenomen in groep 1 in vergelijking met groep 2 (34% vs. 9%, $p < 0.05$) en er waren meer dosisreducties nodig in groep 1 (40% vs. 10%, $p < 0.05$). Desalniettemin waren de SVR resultaten niet significant verschillend voor groep 1 en 2 (29% vs. 19%). De opvallend lage SVR percentages werden toegeschreven aan het hoge percentage Afro-Amerikanen in deze studie (36%). De SVR in groep 3, waarin patiënten naast EPO tevens een hogere dosering ribavirine kregen, was echter beduidend hoger (49%, $p < 0.05$), voornamelijk door een sterk gereduceerd relapse percentage (8% vs. 36 en 40% in resp. groep 3, 1 en 2).

De auteurs concluderen dat het routinematig gebruik van EPO bij de standaard behandeling van chronische hepatitis C niet gerechtvaardigd is. Zij benadrukken dat het gebruik van EPO zeker niet verlaten dient te worden. Ongeveer 10% van de behandelde patiënten

ontwikkeld een diepe anemie binnen een aantal weken en zou de therapie dan moeten stoppen. Daarnaast zullen patiënten met cirrose die op de wachtlijst staan, patiënten met hepatitis C na levertransplantatie, patiënten met hemoglobinopathieën en patiënten met chronische nierinsufficiëntie veel sneller een diepe anemie ontwikkelen en kan succesvolle antivirale behandeling alleen plaatsvinden in combinatie met een hematologische groeifactor.

Eerdere studies hebben aangetoond dat hogere doseringen ribavirine tot lagere relapse percentages en hogere SVR percentages leiden. De vraag of standaard gebruik van EPO bij hogere doseringen ribavirine noodzakelijk is kan niet door deze studie beantwoord worden, maar wat betreft relapse en SVR percentages worden eerdere bevindingen bevestigd.

Zolang de nieuwe middelen nog op zich laten wachten zullen we het met de huidige therapie moeten doen. Er

zijn echter steeds meer aanwijzingen dat de dosering van de ribavirine nog verder geoptimaliseerd kan te worden. Nieuwe studies zullen moeten uitwijzen in hoeverre hogere ribavirine-doseringen het SVR percentage verder kunnen verhogen kan; omdat het hemoglobine gehalte bij hogere doseringen ribavirine verder zal dalen, zal EPO een belangrijk onderdeel uitmaken van deze strategie.

Jilling Bergmann en Rob de Knecht
Erasmus MC Rotterdam, Afd. Maag-, Darm- en
Leverziekten

Referentie

Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371-379.

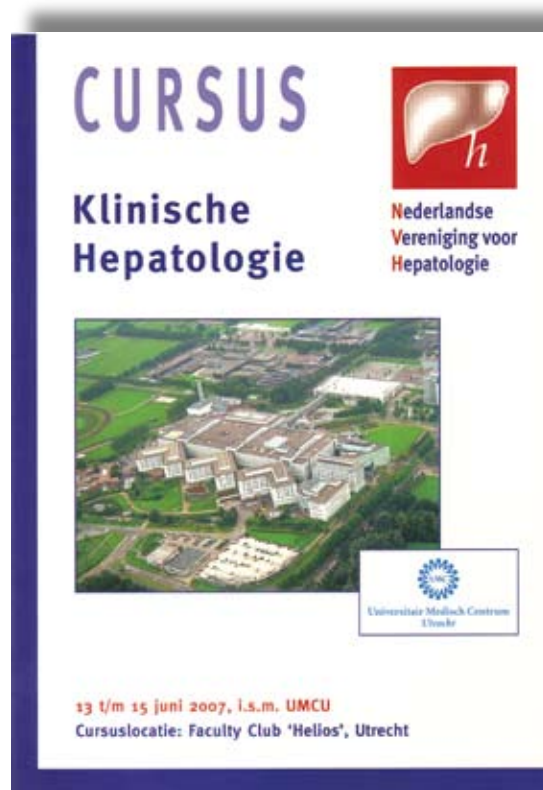
Cursus Klinische Hepatologie 2007

De jaarlijkse cursus Klinische Hepatologie vond dit jaar in Utrecht plaats – van 13 t/m 15 juni 2007 - in samenwerking met het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Gedurende drie dagen passeerden achter de Dom alle belangrijke hepatologische onderwerpen de revue. De cursus was opgedeeld in 5 thematische blokken: virale hepatitis, cholestatische leverziekten, hepatocellulair carcinoom, overige complicaties van cirrose en stapelingsziekten. De ongeveer 50 deelnemers waren, zoals gebruikelijk, voor het grootste deel MDL-artsen in opleiding. De sprekers, ook zoals gebruikelijk, kwamen uit het hele land. Er waren twee buitenlandse gastsprekers, Dr. Andres Cardenas uit Spanje en Prof. dr. Tania Roskams uit België. De cursus was als vanouds een groot succes.

Voor geïnteresseerde leden is het nog mogelijk om via het secretariaat het cursusboek 2007 te bestellen (telefoon 023 – 5513016).

In 2008 zal de cursus in Rotterdam plaatsvinden.

Karel van Erpecum en Rob de Knecht



Mededelingen

Inschrijving najaarsvergadering 2007

Het aanstaande najaarscongres van onze vereniging zal plaatsvinden op 4 en 5 oktober 2007 in Congressentrum Koningshof in Veldhoven.

U vindt bij deze nieuwsbrief het programma en een inschrijvingskaart voor het congres waarmee u zich bovendien kunt opgeven voor het cursorisch onderwijs op 3 en 4 oktober, dus voorafgaand aan het congres. Tijdige inschrijving wordt op prijs gesteld.

Agenda casuïstische conferenties NVGE 2007

De volgende conferenties in 2007 zullen plaatsvinden op 11 september en 6 november a.s. Deze geaccrediteerde bijeenkomsten worden gehouden in de Jaarbeurs te Utrecht (Beatrixgebouw) van 19.00 tot 21.00 uur (vanaf 18.00 uur zal de firma AstraZeneca een oriëntaals buffet verzorgen). Wellicht kunt u deze bijeenkomsten vast in uw agenda noteren, u bent van harte uitgenodigd.

NVGE-NVH reisstipendia (o.a. ter beschikking gesteld door AstraZeneca en Altana Pharma/Nycomed)

De firma's AstraZeneca als Altana Pharma (Nycomed) hebben een aantal reisbeurzen ter beschikking gesteld aan de NVGE en de NVH. Daarnaast wordt nog een aantal beurzen uit de eigen middelen van de NVGE verstrekt aan NVGE en NVH-leden die daarvoor in aanmerking komen.

Voorwaarden tot verkrijgen van reisbeurzen

1. De reisbeurzen zijn uitsluitend bestemd voor leden van de Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie en voor leden van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, die tenminste één jaar lid zijn, gerekend vanaf de datum van toetreding tijdens de ledenvergadering. Medisch specialisten en onderzoekers met een vaste aanstelling zijn uitgesloten.
2. De reisbeurzen zijn bedoeld voor klinici en Nederlandse onderzoekers op gastro-enterologisch of hepatologisch gebied.
3. Er kunnen reisbeurzen worden aangevraagd voor buitenlandse internationale gastro-enterologische congressen of symposia. zoals: AGA, AASLD, ESPEN, UEGW, EASL, American Society of Cell Biology en ESPGHAN. Overlegt u zonodig eerst met de voorzitter van de betreffende sectie. De lijst van congressen is niet volledig. Voor congressen buiten Europa geldt vanaf 1 augustus 2006 een maximum bedrag van € 900,00 en voor bijeenkomsten binnen Europa € 550,00. Aanvullende financiering van elders is toegestaan, wel wordt een verklaring gevraagd dat de reisbeurzen ook daadwerkelijk voor de congresreis wordt gebruikt!
4. Een reisbeurs wordt slechts toegekend wanneer het betreffende lid aan het beoogde congres of symposium een actieve bijdrage levert (in de vorm van een poster of een voordracht). Het betreffende abstract moet tevoren aan de Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie of de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie zijn aangeboden voor presentatie tijdens een voor- of najaarsvergadering.
5. Per aanvrager wordt maximaal één reisbeurs per jaar

toegekend. Per abstract zal slechts voor één auteur en ook slechts éénmaal een reisbeurs beschikbaar worden gesteld.

6. Bij annulering op eigen gezag, door overmacht en ziekte, heeft de vereniging het recht de som van de reisbeurzen terug te vorderen. Het bestuur adviseert u met klem om een annuleringsverzekering af te sluiten gelet op ervaringen in het verleden.

Procedure voor het aanvragen van reisbeurzen

1. Een volledig ingevuld aanvraagformulier voor reisbeurzen direct met een kopie van het ingezonden abstract naar het secretariaat van de NVGE zenden, wanneer aan bovengenoemde voorwaarden wordt voldaan. Dit dient zes weken voor het desbetreffende congres te gebeuren.
2. Wanneer het abstract gehonoreerd is onder verwijzing naar de ingezonden aanvraag een kopie van de 'acceptatiebrief' sturen. Deze kopie dient uiterlijk drie weken vóór aanvang van het congres op het secretariaat binnen te zijn.

Wanneer aan bovengenoemde voorwaarden niet wordt voldaan zal in het algemeen niet tot uitkering van een reisbeurs kunnen worden overgegaan.

Een aanvraagformulier kan worden aangevraagd via het secretariaat van de NVGE-NVH te Haarlem, telefoon (023) 5513016 of gedownload worden via www.nvge.nl

Lidmaatschap Nederlandse Vereniging voor Hepatologie

De contributie bedraagt € 25,00 per jaar, aanmelding van nieuwe leden bij de secretaris, Dr. L.W.J. Klomp, Postbus 657, 2003 RR Haarlem, fax (023) 5513087. Uitvoerige informatie over de voordelen van het lidmaatschap vindt u op de website: www.hepatologie.org Het lidmaatschap wordt automatisch verlengd tenzij schriftelijk bericht van opzegging is ontvangen vóór 1 november van het lopende jaar.

Voorwaarden sponsoring proefschriften door NVH

De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie levert, onder bepaalde voorwaarden, een bijdrage aan de drukkosten van proefschriften. De maatregel is bedoeld om AIO's/OIO's (of onderzoekers met een vergelijkbaar salaris) te ondersteunen. Hieronder zijn de voorwaarden voor sponsoring weergegeven. Deze voorwaarden zullen strikt worden nageleefd.

1. De begunstigde moet op de datum van de promotie tenminste twee jaar lid zijn van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie. Als ingangsdatum van het lidmaatschap geldt de datum van inschrijving.

Salofalk® Schuim

- Het éérste mesalazine schuimklysma in Nederland
- Hoogste viscositeit, voor een optimale retentie
- Bereik: colon descendens^[1]
- 1 bus Salofalk® Schuim komt overeen met 7 klysma's (2g / 60ml)
- Effectiviteit Salofalk® Schuim vergelijkbaar met Salofalk® 2g / 60ml klysma^[2]

Referenties:

[1] Data on file

[2] Ardizzone S. et al, Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 677-84



Gastro-enterologie
is ons terrein



- De begunstigde moet AIO/OIO zijn of een positie bekleden met een vergelijkbaar salaris.
- Het proefschrift dient over een basaal of klinisch hepatologisch onderwerp te gaan. Beoordeling hiervan geschiedt in gezamenlijkheid door secretaris en penningmeester.
- De aanvraag dient vergezeld te gaan van een samenvatting (minimaal 500 woorden) van het promotieonderzoek in de Nederlandse taal en begrijpelijk voor 'niet-ingewijden'. Na toekenning vindt betaling van het sponsorbedrag plaats indien de samenvatting voor de Nieuwsbrief is ontvangen in het secretariaat. De sponsoring door de NVH dient in het proefschrift vermeld te worden.

De aanvrager kan het hepatologisch karakter van het proefschrift aanmerkelijk maken indien:

- hoofdstukken van het proefschrift zijn gepubliceerd in hepatologische tijdschriften of in hepatologische secties van gastroenterologische tijdschriften.
- resultaten beschreven in het proefschrift gepresenteerd zijn op hepatologische congressen (AASLD, EASL) of in hepatologische sessies van gastroenterologische congressen (AGA/DDW, UEGW).
- presentatie van (delen van) het onderzoek heeft plaatsgevonden in sessies van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie tijdens de bijeenkomsten te Veldhoven.

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 correspondentie-adres, zodat aanvragen doorgestuurd kunnen worden.

Recente proefschriften:

- Immune response and immunomodulation in chronic hepatitis B virus infection, D. Sprengers, Rotterdam.
- Arming drug carriers to disable the Hepatic Stellate Cell: The targeted delivery of apoptosis inducing drugs to the fibrotic liver, W.I. Hagens, Groningen.
- 'De *in vivo* regulatie van het gen voor carbamoylfosfaat synthetase I', Maarten Hoogenkamp, Amsterdam.
- 'Complications after liver transplantation: A focus on bowel and bile ducts', Robert Verdonk, Groningen.

Samenvattingen van deze - en eerder verschenen proefschriften - kunt u nalezen op www.hepatologie.org (→ onderzoek).

Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



Adres van het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie:
Postbus 657,
2003 RR HAARLEM

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Pegasys®

Samenstelling: Pegasys® bevat peginterferon alfa-2a, gevormd door de conjugatie van PEG-reagens (moleculairgewicht 40 kD) aan interferon alfa-2a. Pegasys is beschikbaar in voorgedoseerde vriespomp met gebruiksklare oplossing voor injectie met 180 of 135 µg peginterferon alfa-2a per 0,5 ml. **Indicatie:** 1. Chronische hepatitis C (CHC) bij volwassen patiënten die positief zijn voor HCV-RNA in het serum, inclusief patiënten met gecompenseerde cirrose en/of een co-infectie met klinisch stabiele HIV. De optimale behandeling is in combinatie met ribavirine. 2. HBeAg-positieve of HBeAg-negatieve chronische hepatitis B (CHB) bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, verhoogd ALT en histologisch bevestigde leverontsteking en/of fibrose. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor alfa interferonen of voor een van de hulpstoffen. Auto-immuun hepatitis. Ernstige leverdysfunctie of gecompenseerde leverziekte. Neonaten en kinderen tot 3 jaar oud vanwege de hulpstof benzylalcohol. Ernstige reeds bestaande hartaandoening in de anamnese, waaronder een instabiele hartaandoening of een hartaandoening die niet onder controle is in de voorgaande 6 maanden. HIV-CHC patiënten met cirrose en een Child-Pugh score ≥3. **Dosering en wijze van toediening:** Behandeling dient uitsluitend te worden geïnitieerd door een arts met ervaring bij het behandelen van CHB of CHC. De aanbevolen dosering Pegasys bedraagt 180 µg eenmaal per week subcutaan toegediend in buik of dij. De optimale behandeling van CHC is in combinatie met ribavirine. **Belangrijkste waarschuwingen:** Ernstige effecten op het centraal zenuwstelsel, voornamelijk depressie, suïcide gedachten en pogingen tot suïcide, zijn waargenomen bij patiënten tijdens behandeling met Pegasys. Anemie werd waargenomen bij tot 15% van de patiënten tijdens behandeling met Pegasys en ribavirine. Pegasys-behandeling werd in verband gebracht met trombocytopenie, leukopenie, neutropenie en lymfopenie. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid voor CHC/HIV-patiënten als een Child-Pugh score van ≥ 7 wordt bereikt. Verhoogd ALT en bilirubine kunnen worden waargenomen. In CHB zijn geen associaties van de ziekte samen met tijdelijke afwijkingen, zonder bewijs van leverdysfunctie. Ernstige, acute overgevoeligheidsreacties zijn zelden waargenomen tijdens behandeling met alfa interferonen. Koorts gepaard met griepachtig syndroom wordt gemeld tijdens interferontherapie, andere oorzaken van persistente koorts moeten worden uitgesloten. Ernstige infecties zijn gemeld tijdens behandeling met alfa interferonen. Bij Pegasys zijn diabetes mellitus, retinopathie en pulmonaire symptomen waargenomen. Indien Pegasys en ribavirine toegevoegd worden aan HAART bij patiënten met CHC/HIV-co-infectie kan er een grotere kans bestaan op lactatacidose, en bij co-geïnfecteden met een voortgeschreden cirrose die HAART gebruiken, kan er een grotere kans bestaan op leverdysfunctie. Pegasys mag alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de fetus rechthoedigt. Borstvoeding moet voortgegaan aan de behandeling worden gestopt. Dentale en periodontale aandoeningen, die kunnen leiden tot het verlies van tanden en kiezen, zijn gemeld bij patiënten die behandeld worden met Pegasys/ribavirine combinatietherapie. **Bijwerkingen:** In studies bleek het veiligheidsprofiel van Pegasys bij CHB gelijk aan dat bij CHC. Met uitzondering van pyrexie was de frequentie van de meerderheid van de gemelde bijwerkingen over het algemeen lager bij patiënten met CHB in vergelijking tot patiënten met CHC. Bij patiënten met HIV-CHC co-infectie waren de klinische bijwerkingen profielen gelijk voor Pegasys, alleen of in combinatie met ribavirine, gelijk aan die profielen waargenomen bij patiënten met CHC mono-infectie. Bijwerkingen gemeld bij ≥10% tijdens Pegasys monotherapie bij CHB of CHC of in combinatie met ribavirine i.h.v. van CHC zijn anorexie, gewichtsafname, hoofdpijn, slapeloosheid, angst, prikkelbaarheid, depressie, duizeligheid, verminderde concentratie, dyspnoe, hoesten, misselijkheid, diarree, buikpijn, alopecia, pruritus, dermatitis, droge huid, myalgie, artralgie, vermoeidheid, koorts, rillingen, reacties op de injectieplaats, asthenie en pijn. **Afleverstatus:** U.R. Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op www.Roche.nl (25 juni 2007)

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Coppegus®

Samenstelling: Coppegus filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in sterken van 200 mg en 400 mg ribavirine per tablet. **Indicatie:** Coppegus wordt toegepast voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij volwassen patiënten die positief zijn voor HCV-RNA in het serum, inclusief patiënten met gecompenseerde cirrose en/of een co-infectie met klinisch stabiele HIV. Coppegus mag alleen gebruikt worden in combinatie met peginterferon alfa-2a of interferon alfa-2a. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor ribavirine of één van de hulpstoffen, zwangerschap, toediening, een ernstige reeds bestaande hartaandoening in de anamnese, ernstige leverdysfunctie, gecompenseerde leverziekte, hemoglobinopathieën. **Dosering en wijze van toediening:** De behandeling moet geïnitieerd en gecontroleerd worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van chronische hepatitis C. Coppegus wordt dagelijks oraal toegediend samen met voedsel, verdeeld over twee giften. Patiënten met het virale genotipe 1 worden 48 weken behandeld met 1000 mg voor patiënten <75 kg en 1200 mg voor patiënten >75 kg. Patiënten met genotipe 2 of 3 worden onafhankelijk van het lichaamsgewicht 24 weken behandeld met 800 mg. **Waarschuwingen:** Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en poging tot zelfmoord, werden bij sommige patiënten waargenomen tijdens de combinatietherapie van Coppegus met peginterferon alfa-2a of interferon alfa-2a, en zelfs na stopzetting van de behandeling, voornamelijk tijdens de follow-up periode van 6 maanden. Voor lage doseringen ribavirine is in dieproeven een significante teratogene en/of embryocide potentie aangetoond. Bovendien veroorzaakte ribavirine veranderingen in het sperma. Er mag niet met Coppegus worden begonnen voordat een negatieve uitslag van een zwangerschapstest is verkregen. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en hun mannelijke partners dienen beiden een effectieve anticonceptiemethode toe te passen tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na beëindiging van de behandeling. Gedurende deze periode moet maandelijks een zwangerschapstest uitgevoerd worden. Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners dienen beiden een effectieve anticonceptiemethode toe te passen tijdens de behandeling en gedurende 7 maanden na beëindiging van de behandeling. Omdat niet bekend is of Coppegus in de moderniteit wordt uitgescheiden moet bij vrouwen die borstvoeding geven de borstvoeding worden gestopt. Ribavirine is mutageen in sommige *in vivo* en *in vitro* genotoxiciteitstesten. Een potentieel carcinogeen effect van ribavirine kan niet uitgesloten worden. Een daling van het hemoglobinegehalte tot <10 g/dl werd waargenomen bij tot 15% van de patiënten die 48 weken behandeld werden met 1000/1200 mg Coppegus en bij 3% van de patiënten die 24 weken werden behandeld met 800 mg Coppegus, beide in combinatie met peginterferon alfa-2a. Verminderd Coppegus tot 600 mg per dag indien Hb <10 g/dl en stop Coppegus bij Hb <8,5 g/dl. Vanwege de mogelijke hemoglobine daling moet Coppegus met voorzorg worden toegediend aan patiënten met een cardiale aandoening. Als een acute overgevoeligheidsreactie optreedt, moet de toediening onmiddellijk gestaakt worden en medische behandeling worden ingezet. Het aanbevolen doseringsschema van ribavirine geeft bij patiënten met een verminderde nierfunctie status van de ribavirine plasmaconcentratie. Daarom dient ribavirine bij patiënten met een verminderde nierfunctie, al dan niet met hemodialyse, uitsluitend te worden gebruikt als dat van wezenlijk belang wordt geacht. De behandeling dient met de uiterste voorzichtigheid te worden begonnen (of te worden voortgezet) als een verminderde nierfunctie tijdens de behandeling ontstaat. Coppegus moet worden gestakt indien tijdens de behandeling een bewezen leverdysfunctie ontstaat of wanneer, ondanks dosering, de ALT-waarde progressief en klinisch significant toeneemt of gepaard gaat met een toename van direct bilirubine. Standaard hematologische testen en bloedonderzoek moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan de therapie, na 2 en 4 weken en daarna periodiek of daar klinisch aanleiding toe is. Aanvaardbare uitgangswaarden zijn: Hb ≥12 g/dl (vrouwen); ≥13 g/dl (mannen); plt ≥50.000/mm³; neutrofielen ≥1500/mm³. Voorzichtigheid is geboden als Coppegus en peginterferon alfa-2a toegevoegd worden aan een 'HAART' Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) bij hepatitis C patiënten die tevens met HIV geïnfectede zijn, aangezien zij verhoogd risico kunnen lopen van ernstige bijwerkingen. Ribavirine remt *in vitro* de fosforylering van zidovudine en stavudine en kan mogelijk het antiretrovirale effect en de bijwerkingen van didanosine versterken. **Bijwerkingen:** Gemeld bij ≥10% van de patiënten die met de combinatie Coppegus/peginterferon alfa-2a werden behandeld zijn anorexie, hoofdpijn, slapeloosheid, prikkelbaarheid, depressie, duizeligheid, verminderde concentratie, dyspnoe, hoesten, misselijkheid, diarree, buikpijn, alopecia, pruritus, dermatitis, droge huid, myalgie, artralgie, vermoeidheid, koorts, rillingen, reacties op de injectieplaats, asthenie en pijn. **Afleverstatus:** U.R. Volledig vergoed. Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op www.Roche.nl (17/2006)

Roche

PEGASYS® COPEGUS®
peginterferon alfa-2a (40kD) ribavirine

Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA Woerden, tel. 0348-438060, www.roche.nl

Verkorte 1B1-tekst: Salofalk® Schuim

Samenstelling: schuim voor rectaal gebruik, 1 g mesalazine per toediening. **Indicaties:** Behandeling van milde colitis ulcerosa, in de acute fase, gelokaliseerd in het sigmoid en rectum. **Dosering:** 2 toedieningen eenmaal daags voor het naar bed gaan. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor salicylzuur en zijn derivaten of één van de hulpstoffen; ernstige lever- en nierfunctiestoornis; bestaande ulcus ventriculi of ulcus duodeni; hemorrhagische diathese. **Bijwerkingen:** Buikpijn, diarree, flatulentie, misselijkheid, braken; hoofdpijn, duizeligheid; vermindering van de nierfunctie, waaronder interstitiële nefritis; overgevoelighedsreacties, waaronder allergische exantheem, farmacogene koorts, bronchospasmen, peri- en myocarditis, acute pancreatitis, allergische alveolitis, lupus erythematoses, pancolitis; myalgie, artralgie; bloedbeeldafwijkingen; afwijkingen leverfunctie parameters, hepatitis; alopecia. **Verpakking:** Spuitbus met 14 doses. **Afleverstatus en vergoeding:** U.R. Volledig vergoed. RVG 28179. **Registratiehouder:** Dr. Falk Pharma, Duitsland.



Voor informatie:

Tramedico BV, Weesp, 0294-461122
of raadpleeg de volledige 1B1-tekst.

Over het middel en de kwaal

De kwaal

Hepatitis komt vaker voor dan gedacht. Om blijvende schade met mogelijk fatale afloop te voorkomen, moet tijdig worden behandeld.

Het middel

Behandeling is een zware belasting voor de patiënt. Dat is zo en dat blijft zo. Pegasys (peginterferon alfa-2a) maakt het draaglijk. Want Pegasys staat voor gelijkmatige spiegels, een simpele dosering en een patiëntvriendelijke injectie.

Het streven

Roche realiseert zich als geen ander dat er voor een weinig belastende hepatitisbehandeling méér nodig is dan een goed geneesmiddel alleen. Daarom biedt Roche een reeks services voor patiënt en behandelaar.



PEGASYS® COPEGUS®
peginterferon alfa-2a (40KD) ribavirin

hoe draaglijk kan hepatitisbehandeling zijn