

Lever



Nieuwsbulletin van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie

I N H O U D

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



Fibroscan voor detectie leverfibrose.

Jaargang 29, nr.1
Februari 2005

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
M.J. van Gijtenbeek
Postbus 657
2003 RR Haarlem
Fax: 023 - 5513087

Bestuur:

Prof. dr. P.L.M. Jansen, voorzitter
Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink, vice-voorzitter
Dr. H.L.A. Janssen, secretaris
Dr. B. van Hoek, penningmeester
Dr. K.J. van Erpecum
Dr. A.M. Jonker
Dr. L.W.J. Klomp
Dr. J. Kwekkeboom
Dr. C.M.J. van Nieuwkerk
Dr. J.R.M. van der Sijp

Lidmaatschap:

aanmeldingen bij de secretaris:
Dr. H.L.A. Janssen
Postbus 657
2003 RR Haarlem
fax: 023-5513087

Omslagfoto:

Fibroscan voor detectie leverfibrose.

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:

Crossbow - Creative Agency - Diemen

ISSN nr.: 1385-5948

Deze uitgave is mogelijk gemaakt met steun van **Tramedico** en **Roche**



Congresagenda 2005

12-15 maart 2005

Single Topic Conference on Hepatitis, Chicago, IL
Inlichtingen: www.aasld.org;
e-mail: aasld@asld.org

17-18 maart 2005

Voorjaarsvergadering Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie, Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: secretariaat NVGE/NVH, Postbus 657, 2003 RR Haarlem, telefoon (023) 5513016, e-mail: secretariaat@nvge.nl

1-4 juni 2005

12th Int. Symposium on Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, Schloss Burg, Duitsland.
Inlichtingen: www.ishe2005.de of
e-mail: ishe05@interplan.de

10 juni 2005

20th Erasmus Liver Day, Rotterdam, tevens afscheidssymposium Prof. dr. S.W. Schalm. Congrescentrum 'De Doelen', Rotterdam.
Inlichtingen: Erasmus MC, mevr. M. Hoogendoorn / mevr. M. van Dijk, telefoon 010 - 463 5942 / 3793,
e-mail: m.hoogendoorn@erasmusmc.nl

22-24 juni 2005

Cursus Klinische Hepatologie te Amsterdam
Inlichtingen: secretariaat NVH, Postbus 647, 2003 RR Haarlem, telefoon (023) 5513016, e-mail: secretariaat@nvge.nl

24 juni 2005

Afscheidssymposium Prof. dr. G.P. van Berge Henegouwen (UMCU)
Inlichtingen: k.homeijer@azu.nl

11-15 november 2005

The Liver Meeting, San Francisco, CA,
Inlichtingen: www.aasld.org;
e-mail: aasld@asld.org

6-7 oktober 2005

Najaarsvergadering Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie, Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: secretariaat NVGE/NVH, Postbus 657, 2003 RR Haarlem, telefoon (023) 5513016, e-mail: secretariaat@nvge.nl

Inhoud

Congresagenda 2005	2	Mededelingen	13
		- Inschrijving voorjaarsvergadering 2005	
Bestuurszaken	3	- NVH onderzoeksprijs	
- Van de voorzitter		- Cursusboek Klinische Hepatologie	
Sectie Basale Hepatologie	4	- Agenda casuïstische conferenties	
- Bericht van de sectie		- NVGE-NVH reisstipendia	
- Wat iedereen moet weten... De Farnesoid X Receptor in de gezonde en zieke lever		- Lidmaatschap NVH	
Sectie Klinische Hepatologie	7	- Voorwaarden voor sponsoring van proefschriften door NVH	
- In de schijnwerpers: Professor Melvin Samsom		Proefschriften	14
- Cursus klinische hepatologie 2005		- Christian V. Hulzebos: The enterohepatic circulation of bile salts. A kinetic approach.	
- De letselschadeadvocaat op bezoek		Proefschriftenservice	15
- Hepatologie alert			



Van de voorzitter

Een nieuw jaar, wat zijn de goede voornemens? Wat de NVH betreft zou het geweldig zijn als we erin zouden slagen om de onderzoekskrachten in Nederland te bundelen.

Onderzoek. Eind 2004 zijn we in Noordwijk bij elkaar geweest om te zien hoe en op welke gebieden we zouden kunnen samenwerken. Van te voren was afgesproken dat we over de niet-virale leverziekten zouden praten. Daar zijn een paar interessante initiatieven uit naar voren gekomen. De betreffende protocollen zullen op de NVH website worden gezet. Dit maakt het gemakkelijker om aan deze studies mee te doen. Het gaat om onderzoek naar autoimmuun hepatitis in Nederland (Van Hoek, Leiden), het gebruik van terlipressine versus albumine bij paracentese (Van Buuren, Rotterdam), genetisch onderzoek naar polycysteuze leverziekten (Drenth, Nijmegen), onderzoek naar het voorkomen van niet-alcoholische steatohepatitis met behulp van proton MR-spectroscopie (Jansen, Amsterdam), behandeling van de ziekte van Wilson met zinksulfaat of chelatietherapie en onderzoek naar couperen van cholestase bij BRIC door middel van galdrainage (Houwen, Utrecht), behandeling van jeuk en groeistoornissen bij kinderen met cholestase (Sturm, Groningen) en een Europese studie naar de beste behandeling van portatrombose en Budd-Chiarisyndroom (Janssen, Rotterdam). Dit alles neemt natuurlijk niet weg dat er ook op het terrein van de virale hepatitis talloze mogelijkheden voor samenwerking liggen. Misschien zouden we een voorbeeld moeten nemen aan onze Zwitserse collega's. Met de Swiss Association for Study of the Liver organiseren zij al sinds enige jaren gemeenschappelijke trials waarbij zij als klein land erin slagen om onderzoek te doen met voldoende aantallen patiënten. Dit brengt me op een vraag. Weet u hoeveel patiënten met leverziekte x er in Nederland zijn? Weet u hoeveel leverpatiënten er überhaupt in Nederland zijn? Nee dus. Epidemiologisch onderzoek naar bijvoorbeeld de incidentie en prevalentie van leverziekten zoals primaire biliaire cirrose, primair scleroserende cholangitis en autoimmuun hepatitis zou zeer nuttige getallen opleveren, zowel voor onderzoekers, zorgverleners als beleidsmakers. We weten niet eens precies hoeveel patiënten met virale hepatitis, alcoholische en niet-alcoholische steatohepatitis er in Nederland zijn. Dit is te gek en het lijkt me een mooie opdracht voor de NVH om met dit soort epidemiologisch onderzoek dit jaar een begin te maken. Eenieder die hierbij wil helpen is van harte uitgenodigd!

Levertransplantatie. De wachtlijsten zijn een punt van voortdurende grote zorg. Momenteel wachten 180 patiënten op een nieuwe lever. Voor de helft van deze patiënten

zal de wachttijd langer zijn dan een jaar, een aantal van hen gaat het niet halen. Over de oorzaak van het donortekort zijn we het niet echt eens. Voor een mogelijke oplossing wijzen we onder andere naar Den Haag. Het aantal donoren zal zeker stijgen als elke Nederlander donor zou worden tenzij hij of zij dit niet wil. Dat neemt niet weg dat we altijd ook nog de hand in eigen boezem moeten steken. Wordt er wel voldoende aan de weg getimmerd? Laten we niet te veel potentiële donoren gaan. Wat is de beloning voor de chirurg die voor een onbekende patiënt 's nachts een niet heel interessante ingreep gaat doen? Actieve uitname teams en een reële beloning voor dit weinig aantrekkelijke werk kan ook een deel van de oplossing zijn. Een andere mogelijke oplossing zou wellicht ook een toename van het aantal transplantatiecentra zijn. Paradoxaal, want immers het probleem is een tekort aan donoren; mogelijk toch een oplossing want de "transplantatie kussens" zouden hierdoor nog weer eens goed "opgeschied" worden en het bewustzijn onder bevolking en zorgverleners dat transplantatie in Nederland echt een groot probleem is geworden zou waarschijnlijk toenemen.

Website. De NVH website (www.nvh.nl) wordt op dit moment grondig gereviseerd. We werken hard aan het verder inrichten en bijhouden van deze site. De website zal informatiever worden. Er zal meer informatie over lopend onderzoek komen, de richtlijnenrubriek zal worden ingevuld, er zullen meer links komen naar andere informatieve internet sites en deze informatie zal regelmatig ververst worden.

Nieuwsbulletin. Voor u ligt het NVH nieuwsbulletin (het niveau van een nieuwsbrief zijn we inmiddels wel ontgroeid) dat sedert een klein jaar in een nieuw jasje zit en nu ook een nieuwe naam heeft: "Lever". Kort en compact, het kan niet treffender. De kopij is inmiddels zo omvangrijk dat helaas niet alle aangeboden verhalen geplaatst kunnen worden.

Oproep. Onze Indonesische zustervereniging vraagt onze wetenschappelijke inbreng bij de door hen georganiseerde vergadering van de Asian Pacific Association for Study of the Liver in Bali, 18-21 Augustus 2005. Juist nu hebben zij onze hulp nodig. Bovendien valt er voor ons veel te leren. De nascholingscursus gaat over detectie en behandeling van het hepatocellulair carcinoom. Voorts is er een symposium over acute hepatologie. Stuur een abstract en ga erheen! www.apaslbali2005.com, deadline abstracts: 15 april per e-mail, 15 mei per post.

Peter Jansen
Amsterdam

Bericht van de Sectie Basale Hepatologie

Namens de coördinatoren van de sectie basale hepatologie wens ik iedereen allereerst een goed, gezond en succesvol 2005 toe.

In het onderdeel basale hepatologie van dit vernieuwde nieuwsbulletin probeert de redactie op twee verschillende wijzen het basaal hepatologisch onderzoek in Nederland over het voetlicht te brengen. Allereerst is er de rubriek **“onderzoek in aktie”**, waarin een onderzoeker de gelegenheid krijgt zijn eigen onderzoekslijnen te presenteren. Daarnaast is er de rubriek **“wat iedereen moet weten...”**, over één of meerdere hepatologische artikelen, die van uitzonderlijk belang zijn. Alhoewel de redactie voor beide rubrieken met regelmaat kopij ontvangt, doe ik hierbij een oproep aan de leden om bij te dragen. Inzendingen kunnen worden opgestuurd naar het secretariaat van de vereniging.

Tot slot nog dit..... De redactie hecht veel waarde aan publicatie van samenvattingen van proefschriften in dit nieuwsbulletin. De laatste tijd is de promotiedrift onder hepatologen echter zo toegenomen, dat we nog met moeite alle samenvattingen kunnen plaatsen. Daarom willen we de samenvattingen wat korter en bondiger publiceren en liefst ook voorzien van een illustratie. Daarom verzoeken we alle promovendi, of hun begeleiders, om ons naast hun proefschrift ook het persbericht dat naar aanleiding van de promotie is vervaardigd en een figuur toe te sturen. In overleg met de promovendus zal dan een korte samenvatting in het nieuwsbulletin verschijnen en de volledige samenvatting via de website van de NVH beschikbaar zijn.

Wat iedereen moet weten...

De Farnesoid X Receptor in de gezonde en zieke lever

Door Leo Klomp, afdeling metabole en endocriene ziekten, UMC Utrecht

Inleiding

Een van de belangrijkste recente doorbraken in de hepatologie is ongetwijfeld de ontdekking, nu vijf jaar geleden, dat de Farnesoid X receptor (FXR) wordt geactiveerd door galzuren. Onderzoek gedurende de afgelopen vijf jaar, waaraan een aantal groepen in Nederland significant heeft bijgedragen, heeft de functie van FXR in de regulatie van galzoutmetabolisme gedeeltelijk opgehelderd. In dit schrijven wordt de aandacht gevestigd op een aantal artikelen, allen gepubliceerd in 2004, die een nieuw licht werpen op de (dis)functie van FXR bij verschillende stoornissen van het hepato-biliaire systeem.

Functie van FXR

FXR behoort tot de superfamilie van nucleaire receptoren. Dit houdt in dat FXR kan worden geactiveerd door verschillende liganden, kan binden aan promotorsequenties van verschillende genen zo de transcriptie van die genen kan reguleren. Intracellulaire galzuren, vormen de endogene liganden van FXR. FXR reguleert onder andere genen die coderen voor eiwitten die betrokken zijn bij het transport, de synthese en de detoxificatie van galzuren. Zo ontstaat een elegant en klassiek autocrien feedback systeem; galzuren reguleren hun eigen intracellulaire concentraties via FXR-geïnduceerde genexpressie. FXR wordt daarom ook wel een sensor voor galzuren genoemd. FXR vormt een onderdeel van een complex regulatienetwerk, waarin ook andere nucleaire receptoren een rol spelen. De precieze manier waarop FXR werkt, en welke andere eiwitten in dit proces tevens een rol spelen, is nog grotendeels onbekend. Belangrijke “gereedschappen” in het onderzoek naar de functie van FXR vormen *Fxr* knock-out muizen en de veelgebruikte synthetische FXR ligand/agonist GW4064. Galzuren worden gemaakt in de lever, geconjugeerd aan taurine of glycine, en vervolgens uitgescheiden naar de dunne darm. Hier zijn ze mede verantwoordelijk voor de opname van vetten uit het dieet. Een belangrijk gedeelte van de galzuren wordt opgenomen in de dunne darm en teruggetransporteerd naar de lever voor hergebruik. FXR is betrokken bij de regulatie van deze processen. Zo leidt een verhoogde galzuurconcentratie in hepatocyten tot activatie van FXR. Dit resulteert vervolgens in het “uitzetten” van het gen dat codeert voor de snelheidsbepalende stap in de synthese van galzuren. Daarnaast worden verschillende transporteiwitten en detoxificatie-eiwitten, op gen niveau, gereguleerd door FXR. Op deze wijze zorgt de hepatocyt dat de intracellulaire galzuurconcentraties niet te hoog worden. Wanneer de galzuurconcentraties te hoog worden, zal FXR-activatie er toe leiden dat de hepatocyt minder galzuren kan opnemen en minder galzuren zal aanmaken terwijl tegelijkertijd de conjugatie, detoxificatie en excretie van galzuren worden gestimuleerd. Over de fysiologische rol van FXR in de dunne darm en in het galgangepitheel is momenteel minder bekend.

Kortom, FXR speelt een centrale rol in de regulatie van galzuurmetabolisme en is, als ligand-geïnduceerde receptor, potentieel farmacologisch benaderbaar. Recent onderzoek concentreert zich dus rond de vraag of FXR een rol speelt in leveraandoeningen, en of bepaalde ziekten via modulatie van FXR activiteit zouden kunnen worden aangepakt. Onderstaand worden in dit kader een aantal ontwikkelingen van het afgelopen jaar in het kort beschreven.

Rol van FXR in lipid en glucose homeostase

De homeostase van vetten, suikers, cholesterol en galzu-

ren worden gecoördineerd gereguleerd. De SREBP familie van transcriptiefactoren, met name SREBP1c, speelt in deze coördinatie een belangrijke rol. In een serie elegante experimenten uitgevoerd in de groep van Johan Auwerx, werd duidelijk dat SREBP1c door FXR wordt gereguleerd. Een galzout-verrijkt dieet, of de FXR agonist GW4064, leidde tot een significante reductie in expressie van SREBP-1c. Deze reductie was gerelateerd aan een verminderde synthese van vetzuren en een verlaagde serum triglyceriden concentratie (1). In onafhankelijke studies was al aangetoond dat FXR betrokken is bij de expressie regulatie van een aantal apolipoproteïne genen (2,3). Daarnaast stimuleren FXR agonisten de expressie van PEPCK, een sleutelenzym in de gluconeogenese, en daarmee de glucoseproductie in de lever (4). Deze studies suggereren dat verdere kennis omtrent FXR relevant is met betrekking tot hart en vaatziekten, leververvetting en insuline-resistentie.

Rol van FXR in lever fibrose

Verbindweefseling (fibrose) is een ernstige vorm van lever schade; een chronische overmaat aan galzuren in de lever, bijvoorbeeld als gevolg van cholestase, kan leiden tot fibrose. In dit proces spelen geactiveerde stellate cellen een belangrijke rol. Recent is aangetoond dat FXR agonisten het ontstaan van leverfibrose vertragen in ratten met experimenteel-geïnduceerde cholestase. FXR komt inderdaad in stellate cellen tot expressie en FXR activatie resulteert in een sterke reductie van de expressie van fibrose -gerelateerde genen zoals alpha(I) collageen. Deze resultaten suggereren dat FXR agonisten mogelijk kunnen dienen om lever fibrose te helpen voorkomen (5).

Rol van FXR in erfelijke vormen van cholestase

Er zijn patiënten die leiden aan een erfelijk bepaalde vorm van cholestase. Er zijn meerdere van deze erfelijke cholestase syndromen beschreven, allen gekarakteriseerd door mutaties in een specifiek gen. Zo kennen we BSEP-disease, dat wordt veroorzaakt door recessieve mutaties in het ABCB11 (BSEP) gen. Dit gen codeert voor de galzout-export pomp en wordt transcriptioneel geregeld door FXR. Een andere, klinisch min of meer vergelijkbare ziekte, is FIC1-disease. De precieze functie van FIC1 (*ATP8B1*) is nog onopgehelderd en het is nog niet duidelijk hoe een recessieve mutatie in dit gen kan leiden tot cholestase. Twee recente artikelen leggen een verband tussen de functie van FIC1 en FXR. Chen en collega's (6) bestudeerden de expressie van FXR en FXR-target genen in darmweefsel. Zij zagen een sterke downregulatie van FXR in darmweefsel afkomstig van FIC1 disease patiënten. Daarnaast wisten zij het FIC1 gen uit te schakelen in gekweekte darmcellen. Dit leidde tot een verminderde respons van FXR-gereguleerde gen promotoren sequenties. Alvarez *et al.* (7) vonden dat FXR expressie daarnaast ook was verminderd in leverbiopten van drie FIC1 disease patiënten. In beide artikelen wordt geconcludeerd dat de ziekteverschijnselen in FIC1-disease patiënten kunnen worden verklaard door een verminderde functie van FXR. Alhoewel beide studies niet geheel vrij zijn van technische onvolkomenheden en hoewel het nog

steeds onduidelijk is hoe FIC1 deficiëntie kan leiden tot een reductie in FXR expressie, lijkt het zinvol om de rol van FXR in relatie tot FIC1 verder te bestuderen. Daarnaast suggereren deze, en andere, studies een potentiële rol voor FXR bij de behandeling van verschillende vormen van cholestase.

Rol van FXR bij de vorming van cholesterol galstenen

Cholesterol galstenen ontstaan ondermeer als gevolg van een verstoorde samenstelling van galvloeistof. Om de vorming van cholesterol galstenen te voorkomen dient de verhouding van cholesterol, fosfolipiden en galzouten in balans te zijn. In muizen kan de vorming van galstenen worden geïnduceerd door een cholesterol-choleraat verrijkt dieet te geven. Antonio Moschetta, werkend in het laboratorium van David Mangelsdorf (8), publiceerde dat *Fxr* knock-out muizen hypergevoelig waren voor een dergelijk lithogeen dieet. In deze muizen bleek de galzoutsecretie en fosfolipid secretie in de gal te zijn verminderd, terwijl cholesterol in normale hoeveelheden aanwezig was, resulterend in een verstoorde galsamenstelling en precipitatie van cholesterol kristallen. Omgekeerd vond hij dat de FXR agonist GW4064 leidde tot een verhoogde concentratie van galzouten en fosfolipiden in gal in normale muizen, maar niet in de *Fxr* knock-out muizen. Opnieuw vonden deze effecten plaats door FXR-geïnduceerde veranderingen in genexpressie. In dit verband is het relevant dat patiënten met erfelijke mutaties in de canaliculaire galzouttransporter (BSEP-disease) en de canaliculaire fosfatidylcholine transporter (MDR3-disease) vaak al op jonge leeftijd cholesterolstenen hebben (zie bv referentie 9).

Conclusie

Lezers die meer willen weten verwijs ik onder andere naar een recent review artikel (10). Deze recente artikelen hebben benadrukt dat FXR-activatie een gunstig effect zouden kunnen hebben op diverse pathofysiologische processen in de lever. Veel werk zal nog moeten worden verricht om de precieze werkingsmechanismen van FXR te achterhalen. Daarnaast zal in de nabije toekomst veel energie gestoken worden in het genereren en testen van FXR agonisten in de hoop dat die toepasbaar zullen blijken in de kliniek.

Referenties

1. Watanabe M, Houten SM, Wang L, Moschetta A, Mangelsdorf DJ, Heyman RA, Moore DD, Auwerx J. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. **J Clin Invest.** 2004;113:1408-1418.
2. Claudel T, Sturm E, Duez H, Torra IP, Sirvent A, Kosykh V, Fruchart JC, Dallongeville J, Hum DW, Kuipers F, Staels B. Bile acid-activated nuclear receptor FXR suppresses apolipoprotein A-I transcription via a negative FXR response element. **J Clin Invest.** 2002;109:961-971.
3. Claudel T, Inoue Y, Barbier O, Duran-Sandoval D, Kosykh V, Fruchart J, Fruchart JC, Gonzalez FJ, Staels B. Farnesoid X receptor agonists suppress hepatic apolipoprotein CIII expression. **Gastroenterology.** 2003;125:544-555.
4. Stayrook KR, Bramlett KS, Savkur RS, Ficorilli J, Cook T, Christie ME, Michael LF, Burris TP. Regulation of Carbohydrate Metabolism by the Farnesoid X Receptor. **Endocrinology.** 2004 [Epub ahead of print]
5. Fiorucci S, Antonelli E, Rizzo G, Renga B, Mencarelli A, Riccardi L, Orlandi S, Pellicciari R, Morelli A. The nuclear receptor SHP mediates inhibition of hepatic stellate cells by FXR and protects against liver fibrosis. **Gastroenterology.** 2004, 127:1497-1512.

PEGASYS®

bij de behandeling van hepatitis C



Voor productinformatie zie elders in dit blad

Gemak dient de patiënt

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



PEGASYS® COPEGUS®

peginterferon alfa-2a (40KD)

ribavirin

Roche

Different by design

6. Chen F, Ananthanarayanan M, Emre S, Neimark E, Bull LN, Knisely AS, Strautnieks SS, Thompson RJ, Magid MS, Gordon R, Balasubramanian N, Suchy FJ, Shneider BL. Progressive familial intrahepatic cholestasis, type 1, is associated with decreased farnesoid X receptor activity. **Gastroenterology**. 2004;126:756-764.
7. Alvarez L, Jara P, Sanchez-Sabate E, Hierro L, Larrauri J, Diaz MC, Camarena C, De la Vega A, Frauca E, Lopez-Collazo E, Lapunzina P. Reduced hepatic expression of farnesoid X receptor in hereditary cholestasis associated to mutation in ATP8B1. **Hum Mol Genet**. 2004, 15:2451-2460.

8. Moschetta A, Bookout AL, Mangelsdorf DJ. Prevention of cholesterol gallstone disease by FXR agonists in a mouse model. **Nat Med**. 2004, 10:1352-1358.
9. van Mil SW, van der Woerd WL, van der Brugge G, Sturm E, Jansen PL, Bull LN, van den Berg IE, Berger R, Houwen RH, Klomp LW. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. **Gastroenterology**. 2004; 127:379-384.
10. Kuipers F, Claudel T, Sturm E, Staels B. The Farnesoid X Receptor (FXR) as modulator of bile acid metabolism. **Rev Endocr Metab Disord**. 2004, 5:319-326.

Sectie Klinische Hepatologie



coördinatoren: - Dr. K.J. van Erpecum, Utrecht - Dr. H.L.A. Janssen, Rotterdam - Dr. C.M.J. van Nieuwkerk, Amsterdam

In de schijnwerpers: Professor Melvin Samsom

Vierde van een serie interviews met spraakmakende Hooggeleerden in de Maag-, Darm- en Leverziekten door Jan Monkelbaan en Karel van Erpecum.



Het voelt als een echte thuiswedstrijd, als we ons opmaken om de kersverse hoogleraar van het UMC Utrecht aan de tand te gaan voelen over zijn toekomstplannen. Met enige moeite heeft zijn secretaresse een gaatje in zijn drukke agenda gevonden. Samsom is geboren in Nieuwerbrug. Hij groeide in dit kleine Zuid-Hollandse dorp op als zoon van de plaatselijke huisarts. Als tweede in een gezin van drie jongens en een meisje had de jonge Melvin een prettige vorm van competitie met zijn oudste broer. Op zijn twaalfde verhuisde hij naar Zeist. Al vroeg ontstond het idee, dat het of geneeskunde of de technische hogeschool moest gaan worden. Uiteindelijk heeft het omgaan met mensen de doorslag gegeven om te kiezen voor geneeskunde. Wegens uitloting studeerde hij korte tijd geneeskunde in Gent. De studie werd daarna in Utrecht vervolgd. Zijn echtgenote Margreeth kent hij sinds het begin van zijn studie. Ze hebben inmiddels drie kinderen van 6, 10 en 13 jaar. Na zijn promotie hebben ze samen drie jaar in Amerika (Mayo Clinic) en Australië (Adelaide) gezeten. Dat is niet alleen wetenschappelijk een succes geworden, maar ook een hele leuke tijd: 'als je het woord Amerika noemt, staan de tassen bij de deur'. Zijn promotieonderzoek heeft hij gedaan tijdens zijn opleiding. Dat begon met een onderzoekje bij André Smout naar de effecten van cisplatin op de myo-elektrische signalen van de maag. In deze periode heeft Samsom besloten dat hij MDL-arts wilde worden. Hierna volgde een promotie over gastro-intestinale motoriek, perceptie, motorische en sensorische afwijkingen bij diabetes mellitus.

'Ik kan bij zwaar weer de koers vasthouden'.

Inmiddels is Samsom al weer twee jaar hoofd van de afdeling MDL van het UMCU. "Het is zeker geen rustige start geweest. Er lag destijds al een afspraak met de toenmalige divisieleiding en Gerard van Berge Henegouwen, dat ik bij terugkomst uit Amerika van Berge Henegouwen zou vervangen als hoofd van de afdeling". Ik werd al snel geconfronteerd met de 'Van Hattum' affaire. Ook was er een nijpend budgettaire probleem. Het is een hele intensieve periode is geweest die ik vooraf zeker niet gewenst of voorzien had. Ik heb er wel veel van geleerd. Ik denk zelfs, dat ik in deze twee jaar meer geleerd heb dan andere afdelingshoofden in 5 of 10 jaar. De belangrijkste les was, dat je, als je de financiën niet op orde hebt, je de activiteiten die je zo graag academisch wilt doen niet kunt uitvoeren. Het budget is en blijft de ruggengraat van je afdeling. Ik ben noodgedwongen eerst de budgettaire en financiële kant van de zaak op te gaan zetten. Mijn managementervaring was voornamelijk gebaseerd op het binnenhalen van subsidiegelden uit de derde en vierde geldstroom en het leiden van onderzoeksprojecten. De stap naar afdelingshoofd was op zich geen onlogische stap met mijn interesse voor management. In de afgelopen moeilijke periode heb ik in ieder geval getoond, dat ik bij zwaar weer de koers vast kan houden. Belangrijk voor mijn vorming en manier van werken zijn ook de zaken die ik in het buitenland geleerd heb: dat je zelf de koersbepalende momenten moet definiëren. Je moet de kranen opzoeken en daarna kijken aan welke kranen je kunt gaan draaien. Ik vind het ontwikkelen van een visie en de uitvoering daarvan een heel leuk aspect van managen en besturen. Ik ben sinds kort ook medisch manager van de divisie Inwendige Geneeskunde. Het is denkbaar dat het daar misschien in de toekomst niet bij blijft. Tja, als je eenmaal een hobby hebt, dan moet je daar wat mee!"

'Wetenschap moet de drijfveer voor onze activiteiten zijn'.

"Mijn uitgangspunt is, dat je niet alle patiënten moet willen zien, maar je moet concentreren op die categorie waar je wetenschappelijk iets mee kan. Idealiter doet 30% van de patiënten mee aan wetenschappelijk onderzoek. Een tweede drijfveer is 'focussing'. Een afdeling die net zoveel stafleden als onderzoeksrichtingen heeft

kan nooit stand houden. Je moet dus twee á drie onderzoeksrichtingen definiëren en daar dan maximaal in investeren wat betreft intellectuele arbeid, menskracht en financiën. Bij klinieken die dat niet doen, zie je te weinig output. Ook moet je de lijnen die je hebt uitbouwen in meer basale richting. Klinisch en basaal onderzoek moet je aan elkaar laten aansluiten. Dan heb je in feite translationele geneeskunde. Als je dit kunt realiseren, dan heb je een duidelijke meerwaarde. Er zijn drie verschillende academische modellen mogelijk: het ‘Mayo’ model, het ‘Harvard’ model en het ‘McMasters’ model. Ik ben zelf een voorstander van het ‘Mayo’ model. Daarbij kom je vanuit de kliniek tot een wetenschappelijke vraagstelling. Die moet vervolgens in de diepte uitgezocht worden. Ieder academisch centrum moet daarbij zijn eigen speerpunten kiezen. In onze divisie hebben we een kruising tussen het Mayo en McMasters model. Dit laatste model is primair gestoeld op het geven van onderwijs. Het is jammer dat er in Nederland zo weinig overleg is om overlap te vermijden. Helaas willen sommige afdelingen werkelijk alles doen! Als je dan kijkt naar de wetenschappelijke output, dan valt dat vaak tegen.”

‘MDL-artsen leid ik voor 80% op voor de periferie’.

“Op dit moment hebben we in onze regio 16 opleidingsplaatsen voor de MDL, in Utrecht, Nieuwegein en Amersfoort. Waarbij Amersfoort start in 2005. Mogelijk gaat het aantal opleidingsplaatsen in onze regio nog iets groeien. Sinds mijn komst zijn we in het UMC Utrecht fors gegroeid. Aanvankelijk hadden we twee assistenten in opleiding gefinancierd uit de eerste geldstroom. Dat zijn er er nu vijf! En volgend jaar worden het er zes, misschien wel zeven. We hebben stages van zes maanden, gekoppeld aan een stafid. Vanaf januari 2005 start de 2-4 opleiding. In het laatste jaar kan er een aandachtsgebied gekozen worden. In het UMC Utrecht komen er dan naar alle waarschijnlijkheid drie aandachtsgebieden: ‘functionele maag-darmziekten’, ‘geavanceerde endoscopie’ en ‘hepatologie’. Ik vind een transplantatieafdeling niet per se noodzakelijk voor het aandachtsgebied ‘hepatologie’. 80% van onze assistenten leiden we per slot van rekening op voor de periferie. Ik vind de 2-4 opleiding wel een goede ontwikkeling. De toegenomen complexiteit maakt dat noodzakelijk. Wel is het natuurlijk van groot belang dat er voldoende leverpatiënten kunnen worden gezien. Wat dat betreft is er de afgelopen jaren veel ten goede veranderd: de assistenten doen in hun hepatologie stage van 6 maanden elke week drie dagdelen polikliniek met specifieke hepatologiepatiënten. Met de zorgvuldige supervisie die we hebben, loopt dat uitstekend. Ze krijgen ervaring met alle relevante hepatologische ziektebeelden, en met de behandeling van virale hepatitis. Ik vind overigens dat de moderne perifere MDL arts anno 2005 die behandeling in zijn pakket hoort te hebben. Ook moeten we in de 2-4 opleiding onze opleidingsassistenten op een andere manier gaan coachen: meer aandacht voor water- en zouthuishouding en infectieziekten, en een verplichte zaalstage van minstens 6 maanden in het eerste jaar. Persoonlijk vind ik ook, dat grote perifere klinieken niet zomaar een MDL opleiding moeten kunnen krijgen. Veel MDL kwantiteit in de patiëntenzorg is nog geen waarborg voor opleidingskwaliteit.”

‘Ons speerpunt is het translationele onderzoek’.

Ik heb de afgelopen twee jaar veel aandacht besteed aan het opzetten van een basaal laboratorium en een uitmuntende moleculair biologe kunnen aantrekken. We hebben nu alle faciliteiten in huis om genetisch onderzoek te doen. We zijn daarbij goed in staat om genotyperingen te doen en genexpressieniveaus te bepalen. In de toekomst zal dat verder richting eiwitexpressie worden uitgebouwd. Ik wil zoveel mogelijk genetisch onderzoek gaan verrichten bij de patiënten die binnen onze hoofdlijnen vallen. Bijvoorbeeld patiënten met functionele gastrointestinale aandoeningen. Een groot voordeel is, dat we bij onze patiënten endoscopieën doen, en in biopsies kunnen kijken naar genexpressie. Functionele aandoeningen van de bovenste tractus digestivus vormen de hoofdlijn van ons onderzoek: bijvoorbeeld slokdarmziekten, achalasia, reflux, functionele dyspepsie en chronische intestinale pseudo-obstructie. Daarnaast zijn er de galsteen- en hepatobiliaire ziekten en de biliaire pancreatitis. Dat sluit weer mooi aan bij de samenwerking die we met de chirurgie hebben. Ook gaat de MDL-oncologie een hele belangrijke richting worden. Dat moet nog opgezet gaan worden. De vacatures hiervoor staan op dit moment in de vakbladen. Ook die poot moet in de volle breedte en diepte worden opgezet: zowel klinisch als basaal wetenschappelijk.”

‘We moeten die patiënten zien die relevant zijn voor het wetenschappelijk onderzoek’.

“Patiënten moeten aansluiten bij het wetenschappelijk onderzoek en de topreferente zorg die je ze kan aanbieden. Want dan heb je wetenschappelijk voordeel en is de winst voor de patiënt ook duidelijk. Het budget van de academische ziekenhuizen zal komende jaren niet veel stijgen. Daarom moet je de inspanningen in de drie domeinen goed blijven verdelen. Vooral het wetenschappelijk domein zul je goed moeten bewaken, want de domeinen patiëntenzorg en onderwijs hebben de neiging tot expanderen. Als algemene regel houd ik aan dat stafleden 10% onderwijs moeten geven, 20% wetenschap moeten doen en 70% patiëntenzorg. In de praktijk kunnen er mensen zijn die meer wetenschap doen en geen onderwijs. Maar dat moet dan wel door andere stafleden gecompenseerd worden!”

‘Over het algemeen zijn we erg introvert in ons academisch wereldje’.

“De perifere centra moeten wat mij betreft de MDL in een zo breed mogelijk spectrum beoefenen. Door ons initiatief van het Stichts Genootschap voor Maag Darm en Leverartsen is er veel meer regionale samenwerking ontstaan, en het wederzijds vertrouwen toegenomen. Kijk maar naar de gemeenschappelijke fellows die we hebben, en de gemeenschappelijke promoties van de laatste tijd. Toch hebben we de samenwerking met de perifere ziekenhuizen nog lang niet ten volle benut. Op het gebied van gemeenschappelijke patiëntenzorg, onderwijs en wetenschappelijk onderzoek is er nog veel te halen. Het aantal patiënten dat we moeten zien wordt wat mij betreft ook bepaald door het aantal dat noodzakelijk is voor onze opleiding. Daarom zouden in een 2-4 constructie, in principe twee van de vier jaar perifeer plaats moeten vinden.

Uitzonderingen moeten kunnen, vooral bij wetenschappelijke aspiraties. Die moet je dan ook liefst koppelen aan een buitenlandse stage. De drempel voor deze arts-assistenten om eens buiten de deur te kijken moeten we lager maken. Over het algemeen zijn we zeer introvert in ons academisch wereldje.”

‘Ik vind het goed dat de hepatologen echte MDL-artsen zijn geworden’.

“In de Angelsaksische landen spreekt men over een ‘luminal gastroenterologist’ en een ‘hepatologist’. Dat zij de tegenpolen binnen de MDL. De ‘óude hepatologen’ waren toch meer de beschouwende types. Ik vind het goed dat de hepatologen echte MDL-artsen zijn geworden. Hepatitis valt volgens mij onder de hepatologie en niet onder de infectieziekten. Als er onderzoek wordt gedaan dan moet je er wel het maximale uithalen. Samenwerking met de virologie en de infectieziekten ligt dan voor de hand. Daarnaast ben ik een tegenstander van al die muurtjes overal om heen. In mijn ogen is dat onzinnig en remmend. De kwaliteit van de patiëntenzorg en het onderzoek moet voorop staan. In het verleden is er wel over gesproken, dat er levertransplantaties in Utrecht zouden moeten gaan gebeuren. Ik vind dat dit zeker overwogen moet worden. Het is geen hoger doel, maar ik sluit het zeker niet uit. Ik vind transplantaties een goed voorbeeld van topzorg. Kijk, transplantaties op zich kun je uitvoeren in een hutje op de hei. Daar heb je geen academisch ziekenhuis voor nodig. Je moet dat alleen doen in een academisch ziekenhuis als daar onderzoek en opleiding aan gekoppeld zijn.”

‘In feite is het concilium is een commissie van het genootschap’.

“Vanaf maart 2005 ben ik voorzitter van het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen. Wij moeten in de komende twee jaar echt onze organisatorische constructie veranderen. Dit om organisatorische en bestuurlijke redenen. Maar ook om reden van herkenbaarheid. Het streven is, dat alle belanghebbenden in MDL-Nederland onder dezelfde paraplu komen te zitten. Het genootschap is een essentieel onderdeel van onze beroepsgroep. Ik vind het zelf de belangrijkste vertegenwoordiger. Het concilium is daarbij ondergebracht. In feite is het concilium een commissie van het genootschap. We moeten zoveel mogelijk bij elkaar gaan zitten in plaats van op allerlei aparte eilandjes. Ik vind het dan ook onzinnig dat de hepatologen zo apart willen blijven. Ze komen wel in de federatie, maar blijven wel heel erg strijden voor hun eigen eilandje. We moeten er naar streven om als een groep naar buiten te treden.”

‘De huidige organisatie van de gezondheidszorg draait uit op een failliet’.

“Ik denk dat we het daar allemaal wel over eens zijn. Het vervelende van de DBC’s is dat er ontzettend veel onzekerheden over zijn. Maar de gezondheidszorg is bij ongewijzigd beleid over 10 jaar onbetaalbaar. We moeten dus veranderen, bijvoorbeeld door functiedifferentiatie van medisch-specialisten en verpleegkundigen. Daarnaast moet er een herstructurering komen van de financieringssystematiek.

Dat is een dynamisch proces. Waarbij de uitkomst onzeker is. Welke politieke partij dit het beste kan regelen, die vraag kan ik onmogelijk beantwoorden. De laatste 10 jaar is er niet één minister geweest die een goed plan heeft ontwikkeld en dat vervolgens ook heeft uitgevoerd. Als postief punt zie ik wel, dat er op dit moment veel meer in beweging is dan ooit tevoren. We kunnen natuurlijk gaan wachten totdat de veranderingen aan ons worden opgelegd. Maar ik denk, dat we veel beter zelf nieuwe wegen kunnen gaan bewandelen. Een ander probleem is de financiering van ons wetenschappelijk onderzoek. We hebben in de afgelopen jaren belangrijke samenwerkingsverbanden ontwikkeld met de farmaceutische industrie. Daardoor kunnen we ons onderzoek in de lucht houden. De overheid heeft dat mede over zich zelf afgeroepen door zo fors de eerste en tweede geldstromen te verminderen. In onze divisie hebben we 140 mensen via de derde en vierde geldstroom in dienst. In deze relatie moeten we ons afvragen of de invloed van de industrie op ons wetenschappelijk werk niet te groot wordt. En belangenverstrengeling vermijden.”

‘Vrije tijd’.

“In mijn spaarzame vrije tijd speel ik tennis en ik golf. Ik heb tijdkrapte, maar dat leg ik mezelf natuurlijk op. Er zijn op dit moment veel dingen die ik naast elkaar doe. Maar dat doe ik omdat ik het leuk vind. Dit alles combineren met mijn gezin gaat redelijk goed. Maar ook voor hen heb ik relatief te weinig vrije tijd. De komende paar jaar gaat dat helaas niet veranderen”.

Curriculum Vitae:

Naam	Samsom, Melvin
Geboren	14 november 1959 te Waarder
Burgerlijke staat	Gehuwd met Margreeth Dijkstra
Kinderen	2 jongens en een meisje in de leeftijd van 6-13 jaar
Opleiding	VWO, Christelijk Lyceum te Zeist Geneeskunde te Gent en Utrecht Interne geneeskunde te Hilversum en Utrecht
Proefschrift	Maag-, Darm- en leverziekten, UMC Utrecht, 1992 Disordered motor function of the stomach and small intestine in type I diabetes mellitus, 1995
Wonen	Zeist
Werken	Vanaf maart 1995 MDL arts, UMC Utrecht Vanaf oktober 2002 Hoofd afdeling MDL, UMC Utrecht Vanaf maart 2004 Hoogleraar Gastroenterologie, UMC Utrecht
Vanaf oktober 2004	Medisch Manager Divisie Inwendige Geneeskunde en Dermatologie, UMC Utrecht

PEGASYS®

peginterferon alfa-2a bij chronische hepatitis C

- PEGASYS® is **effectiever** dan interferon alfa-2a, ongeacht genotype en viral load ^{1,2,3}
- meest frequente bijwerkingen corrigeerbaar zonder dosisaanpassing ⁴
- standaarddosering **180 µg** ongeacht lichaamsgewicht ⁴
- gebruiksklare oplossing in **voorgevulde spuit** ⁴



PEGASYS® COPEGUS®

peginterferon alfa-2a (40KD)

ribavirin

Different by design

Cursus klinische hepatologie 2005

De jaarlijkse cursus klinische hepatologie van de NVH zal van 22 t/m 24 juni 2005 plaatsvinden in Amsterdam, in nauwe samenwerking met de afdelingen Maag-, Darm- en Leverziekten van het Academisch Medisch Centrum en het VU medisch centrum. De cursus is bedoeld voor maag-darm-leverartsen, internisten, pathologen en arts-assistenten in opleiding voor deze specialismen. Op woensdag en donderdag komen infectieziekten, complicaties van cirrose als ascites, hepatorenaal syndroom en hepatopulmonaal syndroom en portopulmonale hypertensie aan de orde. Ook Budd Chiari en vena portae thrombose, autoimmuunziekten, NAFLD, haemochromatose, (onder)voeding bij leverziekten en levercysten worden besproken. Woensdagmiddag wordt de workshop pathologie gegeven. Invited Lectures worden gehouden door S. Zeuzem, D.J. van Leeuwen, en A. Moschetta. Vrijdag vinden de hele ochtend battles plaats met als afsluiting een leverquiz.

Omdat actieve participatie en interactie op prijs worden gesteld en ook de microscopie aan een maximum is gebonden is het aantal cursisten tot 50 beperkt. Cursusbijdrage voor leden € 200,00 en niet-leden € 300,00. Bij deze nieuwsbrief vindt u het volledige programma en een inschrijvingskaart ingesloten. Voor nadere informatie kunt u zich wenden tot het secretariaat te Haarlem, telefoon (023) 5513016.

De letselschadeadvocaat op bezoek

Tegenwoordig worden praktiserende artsen steeds vaker geconfronteerd met juridische aspecten van hun dagelijks werk. Ook de hepatologen ontkomen daar niet aan! Vandaar onderstaande casus met adviezen (niet van de borreltafel afkomstig).



Casus: *U overweegt een leverbiopsie te verrichten bij een patiënt met een chronische leverziekte door onbekende oorzaak. Bij echografie werden enige aanwijzingen voor cirrose gevonden. Het trombocytental is $90 \times 10^9/L$, de PT 16,1 seconden (3,5 seconden langer dan de controle) en de APTT 50 seconden (13 seconden langer dan de controle). Moet u patiënt inlichten over risico op bloeding en de (kleine) kans op overlijden door de ingreep als u hem voorlicht? Moet u dit schriftelijk vastleggen in de status?*

Advies: Er zijn geen absolute richtlijnen hoe hier te handelen. De vaak genoemde stelregel: complicaties met een frequentie van één procent of hoger wel bespreken, daaronder niet, snijdt eigenlijk geen hout. Als er een complicatie ontstaat met eventueel juridische gevolgen, zal de rechter zich altijd afvragen of u als een redelijk vakgenoot gehandeld hebt onder gelijksoortige omstandigheden: was de indicatie voor de ingreep terecht? Was er tijd voor voldoende overleg met de patiënt of familie? (bij een oesofagusvaricesbloeding of acute cholangitis

zal iedereen billijken dat de risico's van rubberbandligatie cq ERCP niet met de patiënt besproken werden). Echter: als u in het geval van onze patiënt in de risico's (bloeding en kleine kans op overlijden daardoor) met hem bespreekt en dat ook schriftelijk vastlegt, staat u juridisch wel een stuk sterker: in dat geval is het aan de patiënt om te bewijzen dat u verwijtbaar onzorgvuldig zou hebben gehandeld. Bovendien dient de patiënt aan-nemelijk te maken dat er een causaal verband is tussen het onvoldoende informeren en onstane schade. Als u niets besproken en vastgelegd hebt, staat u aanmerkelijk zwakker.

Casus: *U bespreekt met patiënt de leverbiopsie, legt zijn toestemming toch maar schriftelijk vast. De ingreep verloopt zonder problemen. Korte tijd later krijgt patiënt echter een forse varicesbloeding. De meteen verrichte endoscopie en rubberbandligatie (niet op de intensive care, zonder intubatie) wordt echter gecompliceerd door ernstige aspiratie, waarvoor uiteindelijk beademing nodig is. Na een geprotraheerd ziektebeloop overlijdt patiënt uiteindelijk. Mag u een natuurlijke doodsoorzaak afgeven?*

Advies: Complicaties horen bij het artsenvak, en zijn vaak niet te vermijden of te verwijten. Indien de behandeling volgens de regelen der kunst was uitgevoerd, mag een natuurlijke dood opgegeven worden. Indien er toch fouten zijn geweest, waardoor patiënt (mede) is overleden, is er sprake van een onnatuurlijke dood. In geval van twijfel is het verstandig de gemeentelijk lijkschouwer te raadplegen (en dat ook schriftelijk vast te leggen). Vaak zal die zeggen, dat er toch sprake is van een natuurlijke doodsoorzaak. Opmerkelijk is overigens, hoe vaak artsen zich na een fatale complicatie door een evidente fout in allerlei bochten draaien om er toch een natuurlijke doodsoorzaak van te maken. De desastreuze gevolgen van zo'n houding bleken overduidelijk bij de recente zaak tegen een kindercardioloog. In de Nederlandse Academische Ziekenhuizen worden arts-assistenten enkele malen per jaar op heel vervelende wijze geconfronteerd met foutief ingevulde overlijdensformulieren (in de praktijk worden die meestal door arts-assistenten ingevuld).

Casus: *U overlegt met de gemeentelijk lijkschouwer: tot uw opluchting vindt die dat sprake is van een natuurlijke dood. Na enkele maanden vraagt de familie een gesprek aan. Zij willen een klacht indienen bij het Tuchtcollege en ook bij de rechter een vordering tot vergoeding van schade neerleggen. Volgens hen had patiënt geïntubeerd en op de intensive care de endoscopie en de rubberbandligatie moeten ondergaan. Een bekende letselschadeadvocaat heeft zijn steun al toegezegd. Wat mag u tegen de familie zeggen? Bent u verzekerd van rechtsbijstand en tegen toegewezen claims?*

Advies: U mag (vrijwel) alles tegen de familie zeggen, ook eventuele fouten toegeven en eventueel excuses aanbieden. Wat u echter niet mag doen is aansprakelijkheid erkennen. Artsen die in een maatschap zitten kunnen persoonlijk aansprakelijk gesteld worden en dienen daarom een eigen medische aansprakelijkheidverzeke-

ring af te sluiten. Alle werknemers van academische ziekenhuizen zijn daarentegen juridisch verzekerd tegen dit soort zaken. Voor hen is een extra persoonlijk afgesloten medische aansprakelijkheidsverzekering dan ook zinloos. De dekking geldt de gehele Europese Unie, binnen en buiten het ziekenhuis. Uiteraard is dit afhankelijk van de polisvoorwaarden. Dit was onlangs relevant voor een chirurg uit een Nederlands Academisch Ziekenhuis die (wegens speciale expertise) in Frankrijk meedeed aan een operatie die niet goed afliep. In de USA wordt overigens sinds kort door de verzekeringsmaatschappijen een nieuw beleid gepropageerd om de exorbitante claims tegen te gaan: het "SORRY" beleid. Meteen na de calamiteit wordt door de arts in een uitvoerig en open gesprek aan betrokkenen en familie duidelijk gemaakt, dat hij het zelf ook heel vreselijk vindt dat e.e.a. verkeerd gelopen is (geen schuld of aansprakelijkheid erkennen!). Hiermee is het aantal claims sterk teruggelopen en kon de familie beter berusten in het onvermijdelijke (bron: Wall Street Journal).

Karel van Erpecum en Albert Vermaas

Mr A..M. Vermaas is staflid Juridische Zaken van de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht en ambtelijk secretaris van de klachtencommissie van het UMC Utrecht.

HEPATOLOGIE ALERT

Hepatology Alert:

Niet-invasieve meting van de hoeveelheid leverfibrose bij hepatitis C: vervanging van de leverbiopsie ?

De hoeveelheid fibrose in de leverbiopsie van patiënten met hepatitis C is zowel van belang voor de indicatiestelling tot therapie als voor de prognose. Een leverbiopsie is echter een invasief onderzoek, duur en niet geheel zonder risico. Een ander nadeel is misclassificatie als gevolg van sampling-error. Recent is er een nieuw apparaat beschikbaar gekomen, de fibroscan (www.echosens.com), waarmee de hoeveelheid fibrose op niet-invasieve wijze gemeten kan worden. In het eerste nummer van 2005 van Hepatology heeft een Franse groep de betrouwbaarheid van het apparaat onderzocht.

De fibroscan bestaat uit een vibrator en een echokop. Met behulp van de vibrator wordt een klein schokje intercostaal tegen de huid gegeven, waarna de echokop de verplaatsing van de veroorzaakte trillingen volgt. De snelheid van verplaatsing is een maat voor de elasticiteit van het weefsel en daarmee voor de hoeveelheid fibrose. In hard weefsel, zoals cirrose, zullen de trillingen zich zeer snel verplaatsen. De trillingen worden gevolgd over een traject van 25 tot 45 mm diepte, waar men leverweefsel verwacht.

In een aantal ziekenhuizen ondergingen 327 patiënten met chronische hepatitis C binnen 6 maanden na het verrichten van een leverbiopsie, een meting met behulp van de fibroscan. De leverbiopten werden door 2 pathologen volgens de Metavir classificatie beoordeeld; biopten met minder dan 10 portale velden werden uitgesloten.

Uiteindelijk konden de gegevens van 251 patiënten bestudeerd worden. De gemiddelde lengte van de leverbiopten bedroeg 18 mm (13-25 mm); er was sprake van fibrose stadium Fo bij 0,4%; stadium F1 bij 35%; stadium F2 bij 34,7%; stadium F3 bij 34,7%; en stadium F4 bij 19,5%. De gemiddelde elasticiteit (met 95% CI) bedroeg: stadium Fo-1 5,5 (4,1-7,1) kPa, stadium F2 6,6 (4,8-9,6) kPa, F3 10,3 (7,6-

12,9) kPa en F4 30,8 (16,3-48) kPa. In een multivariate analyse bleek leverelasticiteit, of beter leverstijfheid, als enige parameter significant gecorreleerd te zijn met het fibrose stadium (onderzocht werden fibrose stadium, ontstekingsactiviteit en steatose).

Uit de resultaten blijkt een goede correlatie tussen de leverstijfheid gemeten met de fibroscan en het fibrose stadium in de leverbiopsie. Echter, tussen de stadia zat een behoorlijk grote overlap in leverstijfheid. De vragen "Is er sprake van Metavir fibrose stadium ≥ 2 ?" en "Is er sprake van cirrose ?" lieten zich naar aanleiding van deze studie het beste beantwoorden. Omdat er nauwelijks patiënten waren met een normale leverbiopsie (geen fibrose), kon vooralsnog over fibrose-stadium 0 geen uitspraak worden gedaan.

In de kliniek is behoefte aan een niet-invasieve betrouwbare methode om de mate van leverfibrose te bepalen. Dit geldt zeker bij patiënten met hepatitis C, omdat er vanaf fibrose stadium 2 een duidelijke behandelindicatie bestaat en omdat bij fibrose stadium 4 het risico op ontwikkeling van portale hypertensie en hepatocellulair carcinoom verhoogd is. De gerefereerde grote Franse studie toont de betrouwbaarheid van de fibroscan voor de detectie van matige fibrose of meer (fibrose stadium ≥ 2) bij hepatitis C. Voorts werd aangetoond dat deze uitkomsten niet werden beïnvloed door de mate van ontstekingsactiviteit en de mate van steatose.

De beschikbaarheid van een niet-invasieve meetmethode is belangrijk omdat de leverbiopsie duidelijke nadelen kent: een biopsie is invasief en niet zonder risico, inherent aan de kleine weefselmassa is sprake van sampling-error en tenslotte is er een niet te verwaarlozen inter-observer variatie.

Het niet-invasieve karakter van de fibroscan is het eerste belangrijke voordeel. Ten tweede, is de sampling error vele malen kleiner omdat de meting plaats vindt in een cilinder leverweefsel van 2 cm lang en 1 cm diameter, hetgeen een volume betreft ca. 100x groter dan een leverbiopsie.

Kortom, de fibroscan is een belangrijke aanwinst voor de MDL arts.

Echter, het apparaat is de ontwikkelingsfase nog niet ontgroeid. Zo is er nog onvoldoende ervaring bij patiënten zonder fibrose (fibrose stadium 0) en is het apparaat nog slechts onderzocht bij patiënten met chronische hepatitis C. Bovendien ontbreken longitudinale studies.

De voorlopige fysische beperkingen worden gevormd door de aanwezigheid van ascites (elastometrie niet mogelijk), zeer smalle intercostale ruimten (de transducer kan dan niet adequaat worden geplaatst) en morbide obesitas (het leverweefsel valt dan buiten het bereik van de opgewekte trillingen).

Zonder twijfel is de fibroscan een belangrijk nieuw instrument. Bij patiënten met hepatitis C kan de leverbiopsie wellicht vervangen worden door een elasticiteits-meting indien men slechts wil weten of er sprake is van matige of ernstige fibrose. In alle andere gevallen is een elasticiteits-meting nog experimenteel. De waarde van de fibroscan zal zich echter binnen een paar jaar uitkristalliseren.

In het Erasmus MC is onlangs voor research-doeleinden een fibroscan aangeschaft. In de loop van dit jaar zal bij iedere patient die een leverbiopsie ondergaat, ook een elasticiteitsmeting worden verricht. Wij hopen daarmee in

de komende paar jaar een bijdrage te leveren aan de waarde bepaling van dit ingenieuze apparaat.

Referentie:

Ziol M, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by

measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.

Robert J. de Knegt

Afd. Maag-Darm-Lever ziekten, Erasmus MC, Rotterdam

Mededelingen

Inschrijving voorjaarsvergadering 2005

Het aanstaande voorjaarscongres van onze vereniging zal plaatsvinden op 17 en 18 maart 2005 in Congrescentrum Koningshof in Veldhoven. U vindt bij deze nieuwsbrief een inschrijvingskaart voor het congres waarmee u zich bovendien kunt opgeven voor het cursorisch onderwijs op 16 en 17 maart, dus voorafgaand aan het congres.

Wilt u zich in verband met de accommodatie vooral tijdig inschrijven?

De NVH-onderzoeksprijs

Tijdens de a.s. voorjaarsvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie zal de Altana Pharma-prijs weer worden uitgereikt voor een voordracht over een hepatologisch onderwerp, waarvan het abstract bij de beoordeling de hoogste waardering krijgt. Hieraan verbonden zijn een prijs (€ 250,00) en een oorkonde die ter vergadering worden uitgereikt.

Cursusboek Klinische Hepatologie

Van de in Rotterdam gehouden cursus klinische hepatologie (16-18 juni 2004) is voor belangstellende leden van de NVH een exemplaar beschikbaar. Hiervoor dient men schriftelijk verzoek in te dienen bij het secretariaat, postbus 657, 2003 RR Haarlem. Ook van eerdere cursussen zijn nog (beperkt) exemplaren voorradig.

Agenda casuïstische conferenties NVGE 2005

Deze geaccrediteerde bijeenkomsten worden gehouden in de Jaarbeurs te Utrecht (Beatrixgebouw) op dinsdagavond van 19.00 tot 21.00 uur (vanaf 18.00 uur zal de firma AstraZeneca een oriëntaals buffet verzorgen). De komende

conferenties in 2005 zullen plaatsvinden op 6 september en 8 november. Mede gelet op het hoge niveau van deze conferenties adviseren wij u deze data nu vast in uw agenda te noteren.

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

De firma's AstraZeneca en Altana Pharma hebben een aantal reisbeurzen ter beschikking gesteld voor leden van de NVGE en NVH. Daarnaast zijn er eigen middelen t.b.v. reisbeurzen voor leden die daarvoor in aanmerking komen. Aanvraagformulieren kunnen worden opgevraagd bij het secretariaat van de NVGE-NVH via fax (023) 5513087 of postbus 657, 2003 RR Haarlem.

Lidmaatschap Nederlandse Vereniging voor Hepatologie

De contributie bedraagt € 25,00 per jaar, aanmelding van nieuwe leden bij de secretaris, Dr. H.L.A. Janssen, Postbus 657, 2003 RR Haarlem, fax (023) 5513087. Het lidmaatschap wordt automatisch verlengd tenzij schriftelijk bericht van opzegging is ontvangen vóór 1 november van het lopende jaar.

Zie voor uitvoerige informatie: www.nvh.nl

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.

Zie voor voorwaarden: www.nvh.nl

Promoties

Samenvatting proefschrift Christian V. Hulzebos: *The enterohepatic circulation of bile salts. A kinetic approach.*

Promotiedatum: 27 oktober 2004

Promotores: prof. dr. F. Kuipers en prof. dr P.J.J. Sauer

Co-promotor: dr. H.J. Verkade

Galzouten worden in de lever uit cholesterol gemaakt en vormen een belangrijk bestanddeel van gal. Galzouten vervullen diverse essentiële functies in ons lichaam.

Galzouten induceren de vorming van gal en zijn, eenmaal door de lever in de darm uitgescheiden, onmisbaar voor de absorptie van vetten uit onze voeding. Tevens is de vorming van galzouten uit cholesterol en de daaropvolgende uitscheiding van galzouten met de ontlasting de belangrijkste manier om een overmaat aan cholesterol uit ons

lichaam kwijt te raken. Galzouten circuleren in een enterohepatische circulatie. Dit betekent dat de meeste galzouten, na uitscheiding via de gal in de darm, weer opgenomen worden uit de darm en retourneren naar de lever. Na heropname door de lever vindt weer uitscheiding in de gal plaats. Onlangs is bekend geworden dat galzouten hun eigen enterohepatische circulatie kunnen beïnvloeden via diverse genen, die betrokken zijn bij de productie en het transport van galzouten. De invloed van galzouten op deze processen wordt gemedieerd door nucleaire receptoren. Voor galzouten is met name de nucleaire receptor FXR van belang. Nadat galzouten aan FXR binden, worden diverse genen betrokken bij de enterohepatische circulatie hierdoor beïnvloed. Het is gebleken dat FXR ook een functie heeft in de cholesterol en suikerstofwisseling. Zo blijkt dus

de essentiële rol van galzouten, die via FXR vele stofwisselingsprocessen in ons lichaam beïnvloeden. In het kader van het in dit proefschrift beschreven onderzoek is een methode ontwikkeld, waarmee op niet-belastende wijze de dynamiek van de enterohepatische circulatie gekarakteriseerd kan worden. Hierbij wordt gebruik gemaakt van stabiele isotopen. Met deze methode is het mogelijk de synthese van galzouten te berekenen en ook de totale galzoutvoorraad, alsmede de snelheid waarmee galzouten uit ons lichaam verdwijnen. Met de nieuwe methode het mogelijk om onderzoek bij kinderen of kleine proefdieren te verrichten, omdat in tegenstelling tot de conventionele methode (8 mL), per keer slechts een kleine hoeveelheid bloed (50-100µL) nodig is. In het proefschrift wordt allereerst een overzicht van de vorming van gal, de synthese van galzouten en van de enterohepatische circulatie beschreven, inclusief de regulatie van de enterohepatische circulatie door FXR. Vervolgens wordt de nieuwe meetmethode met stabiel gelabeld cholaat (cholaat is één van de belangrijkste galzouten bij mens en dier) beschreven, waardoor het mogelijk wordt om de dynamiek van de enterohepatische circulatie van dit galzout te meten. Behalve het geringe benodigde bloedvolume is het een voordeel dat het onderzoek onder natuurlijke omstandigheden kan gebeuren. De metingen hoeven namelijk niet in gal te gebeuren. Het blijkt dat metingen in het bloed net zo betrouwbaar zijn om de diverse parameters van de enterohepatische circulatie te berekenen. De gegevens die zijn verkregen met deze nieuwe methode komen goed overeen met in de literatuur beschreven gegevens, verkregen na toepassing van andere

technieken. De praktische toepasbaarheid wordt gedemonstreerd door het aantonen van een verhoogde productiesnelheid en uitscheiding van galzouten in ratten behandeld met cholestyramine, een medicijn dat galzouten in de darm bindt en zo de galzoutuitscheiding met de ontlasting vergroot. Vervolgens worden de effecten van cyclosporine A (CsA), een veel gebruikt immunosuppressief medicijn, op het galzoutmetabolisme beschreven. Van CsA is bekend dat het de productie en het transport van galzouten vanuit de lever naar de gal remt. Deze gegevens komen vooral uit *in vitro* studies en uit *in vivo* proefdieronderzoek. Wij hebben de effecten van CsA op de enterohepatische circulatie van galzouten in kaart gebracht en deze gerelateerd aan de aanwezigheid van de voor de enterohepatische circulatie relevante eiwitten in lever en darm van ratten. Het blijkt dat door behandeling met CsA de cholaatsynthese afneemt, terwijl de totale cholaat voorraad niet verandert. Verder worden via de ontlasting minder galzouten verloren na behandeling met CsA. Eén en ander is geassocieerd met een toename van een eiwit in de darmen, dat betrokken is bij de reabsorptie van galzouten (Asbt). Derhalve lijkt het dat CsA de efficiency van de opname van galzouten in de darm vergroot door een toename van het Asbt eiwit in de darm, waardoor de totale galzoutvoorraad niet verandert. CsA wordt vooral gebruikt door patiënten na orgaantransplantaties, en ook bij auto-immuunziekten. CsA kan ook bijwerkingen veroorzaken, inclusief een stijging van de vetspiegels in het bloed en beschadiging van de lever, waaronder gestoorde galvorming. De oorzaak van deze bijwerkingen en de effecten op de enterohepatische circulatie

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Pegasys®

Samenstelling: Pegasys® bevat als werkzaam bestanddeel peginterferon alfa-2a, gevormd door de conjugatie van PEG reagens (bis-monomethoxy poly(ethyleen glycol) met een molecuulmassa van 40 kD aan interferon alfa-2a. Pegasys wordt voornamelijk in het bloed en het extracellulair vocht aangetroffen. Pegasys is beschikbaar in voorgedoseerde vloeistof met gebruiksklare oplossing voor injectie met 180 of 135 microgram peginterferon alfa-2a per 0,5 mL. **Indicaties:** Chronische hepatitis C bij volwassenen met verhoogde transaminasen en die positief zijn voor HCV-RNA in het serum, inclusief patiënten met gecompenseerde cirrose. De optimale behandeling is in combinatie met ribavirine. **Contra-indicaties:** 1. Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor alfa interferon of voor een van de hulpstoffen. 2. Auto-immuun hepatitis. 3. Ernstige leverinstabiliteit. 4. Nierfalen of kinderen tot 2 jaar oud vanwege de hulpstoffen. 5. Ernstige ziekte van de borst. 6. Ernstige ziekte bestaande uit hartdilatatie in de anamnese, waaronder een instabiele hartaandoening of een hartaandoening die niet onder controle is in de voorgaande 6 maanden. 7. Reeds bestaande ernstige psychiatrische aandoening of een ernstige psychiatrische ziekte in de anamnese, voornamelijk depressie. 8. Zwangerschap en borstvoeding. **Doosering en wijze van toediening:** Behandeling dient te worden geïnitieerd door een arts met ervaring bij het behandelen van patiënten met hepatitis C. De aanbevolen dosering Pegasys bedraagt 180 microgram eenmaal per week subcutaan toegediend in buik of dij. **Waarschuwingen:** Raadpleeg de productkenmerken van ribavirine wanneer Pegasys in combinatie met ribavirine wordt gebruikt. In studies werd Pegasys-behandeling in verband gebracht met een daling in het aantal trombocyten, witte bloedcellen en neutrofielen. Anemie (hemoglobine < 10 g/dL) werd in studies waargenomen bij tot 15% van de patiënten tijdens de behandeling met Pegasys en ribavirine. Er dient voortdurend toezicht te worden gehouden op de combinatie met myelosuppressieve middelen. Bij het gebruik van alfa interferon zijn schildklierfunctie-afwijkingen of verergering van bestaande schildklierziekten gemeld. Ernstige psychiatrische aandoeningen zoals depressie, zelfmoordgedachte en zelfmoordpoging kunnen voorkomen bij patiënten met of zonder een voorafgaande psychiatrische aandoening. Hypertensie, supraventriculaire arritmieën, descompensatie corals, pijn in de hals en myocardinfarct zijn in verband gebracht met alfa-interferontherapie. Bij patiënten bij wie tijdens de behandeling aanvullende problemen voor leverdecompensatie ontstaan, dient Pegasys gestaakt te worden. Een toename in de ALT-spiegels boven de uitgangswaarden kan worden waargenomen. Ernstige, acute overgevoelheidsreacties zijn zelden waargenomen tijdens alfa interferontherapie. Ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten is gemeld tijdens behandeling met alfa interferon. Koorts gepaard met griepsachtig syndroom wordt gemeld tijdens interferontherapie; andere oorzaken van persistente koorts moeten worden uitgesloten. Zoals met andere interferonen is retinopathie in zeldzame gevallen ook gemeld bij Pegasys. Patiënten met klachten over vermindering of verlies van gezichtsvermogen moeten direct een oogonderzoek ondergaan. Pulmonale symptomen, waaronder dyspnoe, pulmonale infiltratie, pneumonie en pneumonitis, zijn gemeld. Indien Pegasys en ribavirine toegevoegd worden aan "Highly Active Anti-Retroviral Therapy" (HAART) bij patiënten met HCV/HIV-co-infectie kan er een grotere kans bestaan op leestaatdoses, en bij co-ganfecties met een voortgeschreden cirrose die HAART gebruiken, kan er grotere kans bestaan op het ontstaan van leverdecompensatie en mogelijk overlijden. Therapie moet niet begonnen worden bij HCV/HIV-patiënten met een Child-Pugh score > 6 en dient onmiddellijk gestaakt te worden als een score van 3 wordt bereikt. **Bijwerkingen:** Bijwerkingen die zijn gemeld bij 20% van de patiënten die met de combinatie van Pegasys/ribavirine worden behandeld zijn anorexia, 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. (07/2003). Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op www.roche.nl.

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Copegus®

Samenstelling: Elke filmomhulde tablet Copegus bevat 200 mg ribavirine. **Indicatie:** Copegus wordt toegepast voor de behandeling van chronische hepatitis C en mag allen gebruikt worden in combinatie met peginterferon alfa-2a of interferon alfa-2a. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor ribavirine of één van de hulpstoffen, zwangerschap, borstvoeding, leverdecompensatie bestaande uit hartdilatatie in de anamnese, ernstige leverinstabiliteit, gecompenseerde cirrose, hartaandoening, prikkelbaarheid. **Doosering en wijze van toediening:** De behandeling moet geïnitieerd of gecontroleerd worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van chronische hepatitis C. Copegus wordt dagelijks oraal toegediend samen met voedsel, verdeeld over twee giften. Patiënten met het virale genotype 1 worden 48 weken behandeld met 1000 mg voor patiënten < 75 kg en 1200 mg voor patiënten ≥ 75 kg. Patiënten met genotype 2 of 3 worden onafhankelijk van het lichaamsgewicht 24 weken behandeld met 800 mg. **Waarschuwingen:** Voor lage doseringen ribavirine is in diersoepen een significante teratogene en/of embryonale potentie aangetoond. Bovendien veroorzaakt ribavirine veranderingen in het sperma. Er mag niet met Copegus worden begonnen voordat een negatieve uitslag van een zwangerschapstest is verkregen. Om zwangerschap bij patiënten of de partners van patiënten te voorkomen, moeten tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na het staken van de behandeling twee effectieve contraceptiemethoden tegelijkertijd toegepast worden. Gedurende deze periode moet maandelijkse zwangerschapstest uitgevoerd worden. Omdat niet bekend is of Copegus in de moedermelk wordt uitgescheiden moet bij vrouwen die borstvoeding geven de borstvoeding worden gestopt. Ribavirine is mutagen 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 wordt waargenomen bij tot 15% van de patiënten die 48 weken behandeld worden met 1000/1200 mg Copegus en bij 3% van de patiënten die 24 weken worden behandeld met 800 mg Copegus, beide in combinatie met peginterferon alfa-2a. Verminderd Copegus tot 600 mg per dag indien Hb < 10 g/dL en stop Copegus bij Hb < 8,5 g/dL. Vanwege de mogelijke hemoglobine daling moet Copegus met voorzorg worden toegediend aan patiënten met een cardiale aandoening. Als een acute overgevoelheidsreactie optreedt moet de toediening onmiddellijk gestaakt worden en medische behandeling ingesteld. Het aanbevolen doseringsschema van ribavirine geeft bij patiënten met een verminderde nierfunctie stijging 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). Copegus moet worden gestakt indien tijdens de behandeling een bezwaar leverdecompensatie ontstaat of wanneer, ondanks dosisverlaging, 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 als daar klinisch aanleiding toe is. Aanvaardbare uitgangswaarden zijn: Hb ≥ 12 g/dL (vrouwen) ≥ 13 g/dL (mannen), pHi ≥ 90,000/mm³, neutrofielen ≥ 1500/mm³. Voorzichtigheid is geboden als Copegus en peginterferon alfa-2a toegevoegd worden aan een "Highly Active Anti-Retroviral Therapy" (HAART) bij hepatitis C-patiënten die tevens met HIV geïnfecteerd zijn, aangezien zij het risico kunnen lopen van ernstige bijwerkingen. Ribavirine remt *in vitro* de forsylering van zidovudine en staudine en kan mogelijk het antiretrovirale effect en de bijwerkingen van didanosine versterken. **Bijwerkingen:** Gemeld bij 20% van de patiënten die met de combinatie Copegus/peginterferon alfa-2a worden behandeld zijn anorexia, 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. Copegus wordt volledig vergoed. (09/2003). Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op www.roche.nl.

Referenties:

1. Zeuzem S. *New Engl J Med* 2000; 343:1666-1672
2. Heathcote E.J. *New Engl J Med* 2000; 343:1673-1680
3. Ross S.J. *J. Gut* 2003; 52:756-757
4. Samenstelling van de productkenmerken

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

Different by design



Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA WOERDEN Tel. 0348 - 438060 E-mail: info@roche.nl, www.roche.nl

Verkorte IB-tekst Salofalk 1000mg Granu-Stix®

Samenstelling: maagsapresistent granulaat met verlengde afgifte, 1000 mg mesalazine per sachet. **Indicaties:** Behandeling van colitis ulcerosa, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan. **Doosering:** Ter behandeling van acute episodes van colitis ulcerosa: 1,5 - 3 gram mesalazine per dag verdeeld over drie doses. Als onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidieven: 1,5 gram per dag verdeeld over drie doses. **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; overgevoelheidsreacties, 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:** Doos met 100 sachets. **Afleverstatus en vergoeding:** U.R. Volledig vergoed. RVG 28131. **Registratiehouder:** Dr.Falk Pharma, Duitsland.

Verkorte IB-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. **Doosering:** 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; overgevoelheidsreacties, 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 - 46 11 22
of raadpleeg de volledige IB-tekst.

door CsA zijn in de mens nog onbekend. Hulzebos et al. beschrijven de effecten van behandeling met CsA op het galzoutmetabolisme bij kinderen na een levertransplantatie en de relatie met cholesterol in het bloed. CsA remt de galzoutsynthese. Deze verminderde synthese gaat gepaard met hogere vetpiegels in het bloed. Na het stoppen van de CsA stijgt de galzoutproductie en dalen de cholesterolspiegels. Hoewel het moleculaire mechanisme nog niet duidelijk is, kan FXR, dat een rol speelt in de galzout- en cholesterolstofwisseling, hierbij van belang zijn.

De rol van FXR op de enterohepatische circulatie is bestudeerd in muizen waarin het gen voor het FXR eiwit niet meer aanwezig is ("FXR knockout" muizen). Zowel de productie als de voorraad cholaat zijn toegenomen in de FXR knockout muizen, waarbij in de lever een eiwit, belangrijk voor de galzoutsynthese, toegenomen is. In de darm van de FXR knockout muizen is een ander eiwit (Ibapb) bijna afwezig. Ondanks afwezigheid van dit eiwit, welke geacht wordt een belangrijke rol te spelen bij het transport van galzouten in de darmcellen, is de hoeveelheid cholaat die per dag uit de darm wordt opgenomen hoger in de FXR knockout muizen dan in controle muizen.

Medicijnen die het FXR eiwit activeren zouden toegepast kunnen worden in nieuwe behandelingen van ziekten waarbij galzouten zich ophopen in het lichaam. Immers, stimulatie van FXR leidt theoretisch tot een kleinere galzoutproductie en vermindert opeenhoping van galzouten in de lever, waardoor leverschade voorkomen wordt. De effecten van een FXR stimulerende stof op de enterohepatische circulatie van cholaat zijn bestudeerd in ratten. Zoals verwacht is de synthese van cholaat sterk gereduceerd na FXR activatie. Dit resulteert in een kleinere cholaat voorraad, waarbij de verdwijningssnelheid via de darm niet veranderd is. In de darm van de behandelde ratten is echter meer Ibapb-eiwit, wat een rol zou spelen bij de opname van galzouten, aanwezig. Desondanks is de galzoutreabsorptie niet voldoende toegenomen om de galzoutvoorraad te handhaven onder deze condities. Misschien is de rol van het Ibapb eiwit bij de opname van galzouten derhalve anders dan tot nu toe werd verondersteld.

Behalve een enterohepatische circulatie van galzouten, bestaat ook een cholehepatische circulatie van galzouten. Dit houdt in dat galzouten nog voordat ze de darm bereiken hebben in de galgangen opgenomen worden en naar de lever retourneren, waarna ze wederom in de gal uitgescheiden worden. Bij deze processen zijn een drietal eiwitten betrokken (Asbt, tAsbt en Mrp3). De gal-lever circulatie zou de galzoutproductie kunnen onderdrukken, wat zinvol zou kunnen zijn bij ziektebeelden met een belemmerde galafvoer. Zo kan een excessieve ophoping van galzouten in de lever voorkomen worden en blijven de levercellen intact. Dit is bestudeerd in de zogenaamde *Mdr2* knockout muizen. Doordat in de levercellen het gen voor het *Mdr2* eiwit niet functioneert, ontbreken in de gal fosfolipiden, die de galgangen beschermen tegen galzouten. In afwezigheid van deze beschermende stoffen worden de galgangen beschadigd en worden nieuwe galgangen gevormd.

Hierdoor neemt het aantal galgangen progressief toe in de *Mdr2* knockout muizen (waardoor er meer galgangcellen zijn die galzouten naar de lever kunnen transporteren) en blijft de galafvoer naar de darm goed. De galzoutsynthese en galstroomsnelheid zijn onderzocht in deze muizen middels de isotopen methode en tijdens het intraveneus injecteren van galzouten.

Indien er een cholehepatische circulatie bestaat, zal een deel van de geïnjecteerde galzouten weer worden opgenomen door de lever en opnieuw uitgescheiden worden, waardoor de galstroomsnelheid toeneemt. Het blijkt dat de cholaatsynthese onveranderd is in *Mdr2* knockout muizen. De stroomsnelheid van galzouten is wel hoger in *Mdr2* knockout muizen vergeleken met controle muizen. Ook werd in de lever van *Mdr2* knockout muizen een toename gevonden van de Abst, tAbst en Mrp3 eiwitten. Ogenscheinlijk is bij een toegenomen aantal galgangen in *Mdr2* knockout muizen de cholehepatische circulatie van galzouten toegenomen, waardoor de stroomsnelheid van gal toeneemt, zonder dat dit een duidelijk effect op de galzoutproductie heeft.

Samenvattend kunnen we stellen dat de kennis van eiwitten van de enterohepatische circulatie in de afgelopen jaren enorm toegenomen is en nog steeds een snelle ontwikkeling doormaakt. In de nabije toekomst zullen nieuwe regulerende eiwitten van de enterohepatische circulatie ontdekt worden en zal er meer bekend worden over de onderlinge interacties hiertussen. Om echter te begrijpen welke rol eiwitten in lever en darm spelen in de enterohepatische circulatie en wat de consequenties zijn van de interacties hiertussen voor de mens, zijn onderzoekstechnieken nodig die de dynamiek van deze circulatie op onschadelijke wijze in kaart kunnen brengen. De in dit proefschrift gepresenteerde meetmethode met stabiele isotopen kan hierbij een belangrijke rol spelen.

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 naar de promovendus.

Recente proefschriften:

- The ABC of Cholesterol Transport, T. Plösch, Groningen
- Interaction between Lipid and Carbohydrate Metabolism in Metabolic Disorders R.H.J. Bandsma, Groningen
- Clinical implications of quantitative hepatitis B virus DNA measurements. A.A. van der Eijk, Rotterdam
- The enterohepatic circulation of bile salts in health and disease. A kinetic approach. C.V. Hulzebos, Groningen.

Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



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

Salofalk® 1000 mg Granu-Stix®

Therapietrouw

- Makkelijk in te nemen

Uniek Release Profiel

- Hoge absorptie 5-ASA in darmmucosa^[1]
- 80% van 5-ASA beschikbaar voor het colon^[2]

Effectiviteit

- Effectiviteit en veiligheid vergelijkbaar met Salofalk® tabletten^[3]

Referenties:

- [1] Brunner et al., Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1163-1169
[2] Data on file
[3] Marakhovskii et al., Gut; 49 (suppl III); November 2001; abstract no. 1487



NU OOK
Salofalk® Granu-Stix®

500
mg



Gastro-enterologie
is ons terrein

