

Lever

Nieuwsbulletin van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



I N H O U D

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



Jaargang 32, nr.1
Februari 2008

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. H.L.A. Janssen, voorzitter
Dr. L.W.J. Klomp, secretaris
Dr. J.T. Brouwer, penningmeester
Prof. dr. J.P.H. Drenth
Dr. K.J. van Erpecum
Dr. K.N. Faber
Dr. R.J. de Knecht
Dr. G.H. Koek
Dr. J. Kwekkeboom
Dr. S.W.M. Olde Damink

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:

Rotterdam, locatie cursus klinische hepatologie 2008

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



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

12 - 13 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

13 - 14 maart - Voorjaarsvergadering Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie dit jaar voor het eerst gecombineerd met de First Dutch Experimental Gastroen-terology and Hepatology Meeting (zie programma op pagina 4)

Locatie: Koningshof te Veldhoven

Inlichtingen: Secretariaat NVGE + NVH

Postbus 657, 2003 RR Haarlem

Tel: 023 - 551 30 16, Fax: 023 - 551 30 87

E-mail: secretariaat@nvge.nl

18 - 22 mei - Digestive Disease Week

Locatie: San Diego Convention Center, San Diego CA

Inschrijven op: www.ddw.org

19 mei - Beroepsdag hepatitis B&C georganiseerd in het kader van World Hepatitis Day

Informatie: Nationaal Hepatitis Centrum,

Tel: 033-422 09 80 of info@hepatitis.nl

28 mei - Echocursus NVH

voorafgaand aan de Cursus Klinische Hepatologie, Rotterdam. I.s.m. de

Medizinische Hochschule Hannover.

Inlichtingen: secretariaat NVH te Haarlem, telefoon (023) 5513016.

29 - 30 mei - Cursus Klinische Hepatologie van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, gehouden te Rotterdam
Inlichtingen: secretariaat NVH te Haarlem, telefoon (023) 5513016.
Het programma is medio februari beschikbaar en zal aan alle leden van de NVH worden toegezonden.

12 t/m 14 juni - Falk Symposium

Locatie: Okura Hotel, Amsterdam

Inlichtingen: Prof. dr. P.L.M. Jansen, Afd.

Maag-, Darm- en Leverziekten AMC;

Drs. R.T.L. van der Hoeven, Tramedico,

tel. 0294 - 461122

18 - 20 september - Prague Hepatology Meeting

Congress Center of the Diplomat Hotel, Prague.

2 - 3 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

Inhoud

Congresagenda	2	Mededelingen	12
		- Inschrijving voorjaarsvergadering 2008	
Bestuurszaken	3	- Agenda casuïstische conferenties te Utrecht	
- Van de secretaris		- NVGE-NVH reisstipendia	
Sectie Basale Hepatologie	4	- Lidmaatschap NVH	
- Informatie Joint Meeting		- Proefschriftsponsoring	
Sectie Klinische Hepatologie	5	- Masterclass Abdominale echografie	
- In de schijnwerpers:		Proefschriftsamenvattingen	13
Herold Metselaar		- Samenvatting proefschrift Jelske N. van der Veen: 'Nuclear receptors in control of cholesterol transport'	
- Hepatology Alert		- Samenvatting proefschrift Michiel Siroen: 'The Clinical significance of asymmetric dimethylarginine'	
- Hoge dosering ribavirine voor hepatitis C genotype 1 en 4 de VIRID studie (Virological response and Ribavirin Dosage)			
- Cursus Klinische Hepatologie 2008			
		Proefschriftenservice	15



Voorwoord van de secretaris

Beste lezers,

Nu ik begin aan dit voorwoord, realiseer ik me dat dit eigenlijk beter “nawoord” genoemd had moet worden. Voor mij is het namelijk al weer de laatste keer dat ik me op deze plaats tot u kan richten. Mijn termijn als bestuurslid zit er vrijwel op.

Een mooie gelegenheid om eens terug te kijken op zes jaar bestuurslidmaatschap en kritisch te beschouwen wat er is bereikt de afgelopen jaren. De lever is een groot orgaan, maar de NVH is een relatief kleine vereniging gebleven. Hoe komt dat? Veel dokters die patiënten zien met leverproblematiek komen voort uit de MDL, interne geneeskunde, kindergeneeskunde en veterinaire geneeskunde; zij behandelen veelal ook patiënten met ziekten van het maagdarmkanaal. De meeste leveronderzoekers zijn daarnaast bijvoorbeeld ook immunoloog, geneticus of biochemicus. Tot slot telt onze vereniging ook verpleegkundigen, chirurgen en diëtisten. Genoeg andere mogelijkheden dus voor individuen om zich te organiseren. Heeft onze vereniging daarmee een identiteitsprobleem? Welnee. Juist doordat het geen vanzelfsprekendheid is, bestaat de aantrekkingskracht van de NVH er al dertig jaar in dat we juist die mensen aan ons weten te binden die, vanuit hun eigen discipline, een bijzondere fascinatie hebben voor dat ene orgaan, de lever.

Dit aspect heeft mij de afgelopen jaren in contact gebracht met veel interessante mensen, die ik anders wellicht nooit had ontmoet. Van dichtbij weet ik nu hoeveel tijd en moeite er is gestoken om te komen tot een degelijke levercomponent in de opleiding tot MDL arts. Daarnaast heb ik bewondering gekregen voor de geweldige manier waarop er ieder jaar weer een goedbezochte nascholing wordt georganiseerd om de kennis van onze hepatologen op topniveau te krijgen en houden. Ook is het knap hoe, ondanks de aanhoudende druk in Nederland om zoveel mogelijk wetenschappelijk onderzoek te bundelen rond één of ander –omics thema, toch een aantal excellente levercentra tot volle wasdom is gekomen. Hierin bestaat voor mij de essentie van de NVH: vanuit gezamenlijke interesse in één orgaan, in één ziekte, één patiëntengroep, bruggen slaan tussen de verschillende disciplines.

Gedurende de afgelopen zes jaar bestond het grootste obstakel om dit translationele doel te bereiken mijns inziens uit het verbod voor niet-medici om de exhibition-ruimte van het congrescentrum Koningshof te betreden, omdat zij wellicht blootgesteld konden worden aan reclame van farmaceutische bedrijven. Natuurlijk is het noodzakelijk om de reclame voor geneesmiddelen goed te reguleren, maar ook niet-medici zijn professionals, die heel goed in staat geacht mogen worden daarmee prudent om te gaan. Gelukkig is dit probleem door krachtig optreden van de toenmalige voorzitters van de NVGE en NVH, Jan Jansen en Peter Jansen, snel en naar tevredenheid opgelost.

Vooruitgang is er ook geboekt. In de afgelopen jaren zijn zowel de website als de nieuwsbrief sterk verbeterd. Hiervoor wil ik vooral Jaap Kwekkeboom en Karel van Erpecum bedanken. In het recente verleden is wel eens getwijfeld aan het nut van deze nieuwsbrief. Maar ons full-colour periodiek is naast interessante koffiekamer-lectuur en een bindende factor in de vereniging, tevens een aantrekkelijk medium voor onze sponsors om in te adverteren. Mede daardoor, en door de inspanningen van Hans Brouwer, is de NVH een financieel gezonde vereniging.

De kritische lezer zal zich afvragen hoe mijn pleidooi voor een multidisciplinaire aanpak van leverziekten zich verhoudt tot de flirt van de basale sectie hepatologie met de experimentele gastroenterologie. Deze flirt heeft geleid tot een gezamenlijk georganiseerd voorjaarsprogramma, waarvan u de inhoud elders in dit blad aantreft. Aan de ene kant gedwongen door de omstandigheden - het werd steeds moeilijker om voldoende tijd te krijgen om een volwaardig fundamenteel hepatologisch programma te maken - en aan de andere kant uitgedaagd door nieuwe mogelijkheden, zijn we hier vol enthousiasme in gedoken. In de afgelopen jaren is immers ook steeds duidelijker geworden dat er veel communicatie bestaat tussen darm en lever, en worden de moleculaire mechanismen van deze communicatie in rap tempo opgelost. Als NVH zullen we moeten waken dat ook binnen dit samenwerkingsverband voldoende herkenbaarheid blijft voor leveronderzoek, maar ik hoop vooral dat hierdoor nieuwe uitwisseling van ideeën zal ontstaan. De grootste uitdaging is wellicht om klinici actief te blijven betrekken bij de basale voordrachten. Daarom nodig ik klinisch hepatologen van ganser harte uit om te komen luisteren naar deze voordrachten.

Terugkijkend op zes jaar lidmaatschap van het NVH bestuur realiseer ik me ook dat er geen beter moment is om afscheid te nemen. Want met Harry Janssen als nieuwe voorzitter, Klaas Nico Faber als nieuwe secretaris en Coen Paulusma als mijn directe opvolger in de basale sectie is de NVH in heel goede handen. Ik ben benieuwd naar de volgende zes jaar.

Eén beroepsgroep heb ik hierboven nog vergeten te noemen. Want wat zou de NVH zijn zonder de secretariële ondersteuning van Marie José van Gijtenbeek en haar medewerksters? Zij vormen de kurk waar alles op drijft. Marie José, bedankt!

Leo Klomp, secretaris

Mededeling van de secretaris:

Graag wil ik uw aandacht vestigen op het aanvangstijdstip van de algemene ledenvergadering. Deze zal plaatsvinden op 13 maart om 11.30 uur in de Baroniezaal van Congrescentrum Koningshof te Veldhoven. De leden van de NVH kunnen de stukken voor de ALV begin maart tegemoet zien.

Dutch Experimental Gastroenterology and Hepatology (DEGH) meeting voorjaarsvergadering 13 en 14 maart 2008

Locatie voordrachten: Baroniezaal

Locatie posters: Meierijfoyer

Locatie lunch /koffie /closing drinks: Meierijfoyer en expositiehal

Locatie Meet-the-Professor Breakfast: Zaal 20

Donderdag

- 12.00-13.00 Lunch in posterruimte (met posterrondes, per thema geleid door koppels van invited speaker en bestuurslid)
- 13.00-13.30 Prof. B. Staels (Lille, Frankrijk)
Nuclear receptors in the enterohepatic circulation
- 13.30-15.00 6 voordrachten metabolisme
- 15.00-15.30 Koffiepauze
- 15.30-16.00 Prof. R. Xavier (Boston, USA)
Pathogenesis of IBD
- 16.00-17.00 4 voordrachten immunologie/IBD

Vrijdag

- 08.00-09.00 Meet the speakers breakfast
(Prof. R. Xavier en Prof. I.N. Crispe)
- 09.00-09.30 Prof. I.N. Crispe (Rochester, USA)
Immune-regulation in the liver
- 09.30-10.00 2 voordrachten immunologie
- 10.00-10.30 Koffiepauze
- 10.30-12.00 6 voordrachten immunologie/celbiologie
- 12.00-13.00 Lunch met uitreiking posterprijzen in posterruimte.
- 13.00-13.30 Prof. H. Witt (Berlin, Germany)
Genetic basis of pancreatitis
- 13.30-14.45 5 voordrachten genetica/cancer/other
- 14.45-15.00 Uitreiking prijzen voor beste voordrachten
- 15.00-15.30 Ledenvergadering SEG /borrel

Voor de eerste DEGH-meeting, die wordt georganiseerd door de basale sectie van de NVH en de sectie Experimentele Gastroenterologie van de NVGE, werden maar liefst 72 abstracts ingediend. Vierentwintig abstracts werden geselecteerd voor mondelinge presentatie. De auteurs van de andere abstracts

zullen de gelegenheid krijgen hun onderzoek toe te lichten tijdens de posterrondes.

Inschrijving: U vindt bij deze nieuwsbrief een inschrijvingskaart voor het congres waarmee u zich bovendien kunt opgeven voor het Meet the Speakers Breakfast.

*Besturen van de secties experimentele gastroenterologie en basale hepatologie bereiden eerste meeting voor:
vlnr: Edmond Rings, Ric van Tol, Jaap Kwekkeboom, Leo Klomp, Anje te Velde (toekomstig voorzitter SEG),
Klaas-Nico Faber en Gerard Dijkstra. (Joost Drenth en Hans Kusters ontbreken op de foto)*





In de schijnwerpers: Herold Metselaar

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



Voorafgaand aan de maandelijkse levertransplantatie bespreking in het UMC Utrecht spreken we uitgebreid met de kersverse hoogleraar Herold Metselaar over zijn plannen. Hij is geboren in Hoogeveen en met het gezin op zevenjarige leeftijd via Groningen naar Den Haag verhuisd, omdat zijn vader bij de PTT werkte en een andere standplaats kreeg. Op de vraag of hij aan de VU gestudeerd heeft (omdat hij een enigszins “calvinistische” indruk maakt) wordt heftig ontkenkend geantwoord. Weliswaar is hij christelijk opgevoed, maar hij heeft daar nu “niet veel meer mee”, heeft in Rotterdam gestudeerd en is daar nooit meer “weggegaan”. Hij woont overigens al weer 14 jaar in Ederveen met vrouw en twee dochters van 28 en 25 jaar. De oudste is gehandicapt en volgt een opleiding op weg naar een zelfstandig bestaan. De jongste studeert sociale dienstverlening en is werkzaam in de schuldsanering. De verhuizing naar Ederveen was een moeilijke maar uiteindelijk goede beslissing. ‘Het was terug naar het plateland en terug naar de wortels van mijn bestaan. Terug naar een veendorp’. Achtentachtig kilometer verwijderd van het ziekenhuis is hij ’s avonds en in het weekend een kleine herenboer op zijn eigen “Metselaar state”. Overdag gaat hij met de trein naar zijn werk en zo komt hij meestal ook weer terug, als de NS dat tenminste toestaat. Per 1 oktober 2007 is hij benoemd als bijzonder hoogleraar leverfalen en levertransplantatie. ‘Aanvankelijk dacht ik dat er niets zou veranderen. Maar dat bleek niet juist. Door mijn hoogleraarschap gaan de mensen anders met je praten en gaan dingen van je vragen die je tevoren niet hoefde te doen’.

Positie van de levertransplantatie in het Erasmus Medisch Centrum.

‘In principe wil ik gewoon doorgaan met de dingen doen die ik leuk vind. Dat zijn patiëntenzorg, onderwijs en translationeel onderzoek. Maar daar komt steeds meer management bij, hoewel ik dat niet het leukste deel van mijn vak

vind. Onze organisatie in Rotterdam is overigens prima geregeld. Ernst Kuipers is het afdelingshoofd en daaronder hebben we een redelijk platte organisatie. We hebben afgesproken dat we de beleidsbeslissingen in goed overleg en gezamenlijk nemen. We vormen daarbij een groot en harmonieus team. Mochten er desondanks toch ooit problemen zijn, dan heeft Ernst Kuipers het laatste woord. Ik ben daarbij natuurlijk primair verantwoordelijk voor de levertransplantaties, daar word ik ook op afgerekend.’

Ambities

‘Ik ben een ambitieus mens. Ik wil natuurlijk dat Rotterdam haar positie als het grootste levertransplantatiecentrum voor volwassenen van Nederland handhaaft. Maar ik wil ook dat wij de hoogste wetenschappelijke output op levertransplantatiegebied in Nederland leveren en het meest innovatief zijn. Volgens mij hebben we dat al bereikt, maar we mogen er best nog een stukje in groeien: ik wil namelijk op levertransplantatiegebied tot de top vijf van Europa gaan behoren. Dat betekent onder andere dat je productie moet gaan draaien. Van de 120 transplantaties per jaar in Nederland wil ik er in de toekomst 60 a 70 voor onze rekening gaan nemen. Ik kan me wel voestellen dat mijn vrienden in Leiden en Groningen daar iets genuanceerder over denken. Maar regionale spreiding en enige competitie op dit gebied vind ik erg wenselijk. Mijn voorkeur gaat uit naar twee goed functionerende levertransplantatie (LTX) centra in Nederland. Wie er dan moet gaan verdwijnen dat maakt me eigenlijk niet uit. Voor alle duidelijkheid: voor een vierde LTX centrum is in Nederland al helemaal geen plaats. Let wel, er kunnen wat mij betreft nog wel een aantal andere levercentra zijn die niet zelf transplantatie doen. Maar wel zaken als TIPS: ik vind dat er minimaal drie centra in Nederland moeten zijn die

Curriculum Vitae

Naam	Herold J. Metselaar
Geboren	Hoogeveen, 13 maart 1955
Middelbare school	Gymnasium beta te Den Haag
Studie Geneeskunde	1973 – 1979 Erasmus Universiteit Rotterdam
Interne Geneeskunde	1980-1985 AZR Dijkzigt Rotterdam
MDL opleiding	2000 – 2002 Erasmus MC Rotterdam
Proefschrift	1990 ‘Diagnosis and prevention of CMV infection after organ transplantation’
Huidige functie	Buitengewoon hoogleraar Leverfalen & Levertransplantatie van de afdeling MDL Erasmus MC Rotterdam

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

deze techniek tot in de finesses beheersen. Dit moet dan geografisch verdeeld zijn over de diverse regio's. Vooral voor de acute TIPS is dat relevant. Eigenlijk vind ik dat ieder Academisch Ziekenhuis de hepatologie nadrukkelijk zijn vaandel moet voeren en dit soort technieken moet ambiëren. Op wetenschappelijk gebied wil ik internationaal vooral meespelen op het gebied van translationeel onderzoek. Klinisch onderzoek is zeker ook nuttig maar dat heeft niet mijn prioriteit. Research is de slagroom op de taart. Ik ben geen top wetenschapper maar ik heb wel een neus voor waar je moet zijn. En ik denk dat ik het ook goed kan verkopen. Onderwerpen waar we op dit moment mee bezig zijn, zijn virale re-infectie en immuuntolerantie na LTX. De nadruk ligt daarbij op verbetering van de immuunsuppressie en de vermindering van immuunsuppressie-gerelateerde maligniteiten.'

Onderzoek

'Samen met de heekunde hebben we 12 jaar geleden besloten om gezamenlijk te investeren in basaal onderzoek. Dat heeft geresulteerd in een basaal research laboratorium waar de MDL en de Chirurgie beiden voor de helft in participeren. Later is daar de groep van Harry Janssen bijgekomen. In totaal werken er nu 25 tot 30 mensen. Jaap Kwekkeboom is de leider van de onderzoekslijn "immunotolerantie", Andrea Woltman en Andre Boonstra trekken de lijn "virale hepatitis" en Luc van der Laan de chirurgische lijn. Er is een gezamenlijke research bespreking en een enorme kruisbestuiving. Maar uiteindelijk zijn het wel allemaal aparte onderzoekslijnen. Elk met een eigen funding: "iedereen moet wel zijn eigen broek ophouden". Voor mij is belangrijk dat de basale funding structureel aan de LTX gekoppeld is. Anderen moeten daarentegen elke keer de financiën bij elkaar schrapen. In 1995 hebben Huug Tilanus en ik met de Raad van Bestuur afgesproken dat een levertransplantatie programma moet samengaan met basaal onderzoek in de transplantatielijn, met structurele funding daarvoor. Dat staat trouwens ook in de wet, dat een transplantatieprogramma samen moet gaan met onderzoek. We hebben toen afgesproken dat we structureel twee senior wetenschappelijk medewerkers ("post-docs") en twee analisten gefinancierd krijgen met daarnaast nog een bench fee per transplantatie.. Deze constructie geeft enorm veel rust en soms ook wat jaloezie. De laatste zes jaar loopt het onderzoek erg goed. Inmiddels zijn drie AIO's gepromoveerd en zijn er vijf bezig binnen de onderzoekslijn immunotolerantie. Daarnaast zijn er nog drie werkzaam onder leiding van Huug Tilanus en Luc van der Laan. Ik verheug me erg op de volgende promotie: dan zal ik immers zelf als promotor kunnen optreden zonder dat ik in dat opzicht een beroep moet doen op anderen die niet direct bij het onderzoek betrokken zijn geweest.'

Het maag-darmstelsel en de lever: twee gescheiden werelden

'In principe is in onze opleiding een basisstage van vier maanden hepatologie voor elke arts-assistent

inbegrepen. We willen daarnaast graag dat mensen met een speciale interesse in de hepatologie nog vier maanden langer een speciale transplantatie stage doen. Voor AGIO's die van buiten komen en bij ons een stage hepatologie willen doen geldt überhaupt een periode van acht maanden waarin zowel de klinische hepatologie als de LTX aan de orde komen. Een en ander houdt dan in de praktijk de klinische zorg voor 12-14 patiënten met ernstig leverlijden in. Meteen na de LTX liggen de patiënten op de afdeling Heekunde. Als ze na ontslag heropgenomen worden komen ze op de afdeling MDL terecht. Op de afdeling Heekunde liggen meestal ongeveer vier patiënten die net getransplanteerd zijn. De chirurg en de MDL-arts lopen gezamenlijk visite bij die patiënten. De MDL-arts in opleiding is daarbij primair verantwoordelijk voor de dagelijkse gang van zaken van de posttransplantatie patiënten. Voor de AGIO's die van buiten komen kost het ons overigens veel moeite om ook nog een substantieel deel poliklinische hepatologie te organiseren. Dat vind ik persoonlijk erg jammer. Omdat ze zo niet met het hele spectrum van de hepatologische problematiek in aanraking komen. Rob de Man coördineert overigens de opleiding hepatologie. Vroeger heb ik als internist veel gescopieerd, nu ben ik een niet scopierende MDL-arts. De hepatologen in onze staf zijn Rob de Man, Rob de Knecht, Henk van Buuren, Harry Janssen en Pavel Taimr. José Conchillo was fellow hepatologie, zijn plek wordt overgenomen door Jeffrey Schouten. Jeffrey is afkomstig uit Antwerpen en komt in principe voor twee jaar. Nee, van de vaste stafleden in de hepatologie wil er echt niemand weg! Integendeel, we willen er nog een extra hepatologisch staflid bij. De afdeling Hepatologie heeft overigens zijn eigen diensten. Die zijn volledig separaat zijn van de GE. Eigenlijk zijn we twee gescheiden werelden, op het gezamenlijke ochtendrapport en het stafoverleg na.'

Echografische interventies door de hepatoloog: goede strategische keus, lastig in de praktijk

'Het is op zich een goede strategische keus geweest dat we als hepatologen in Rotterdam de echografische verkenning van de lever zijn gaan doen. Weliswaar is er nog geen financiële vergoeding aan gekoppeld, maar doordat we minder onderzoeken bij de radiologie laten verrichten verdienen we dat indirect wel weer terug. Maar ik weet niet of we als hepatologen ook de interventies moeten gaan doen. Aanvankelijk was ik daar een groot voorstander van. Ik ben dat nog steeds wel, maar besef dat dat heel lastig is om in de huidige structuur te verwezenlijken. Dat is behoorlijk roeien tegen de stroom in. Uiteindelijk denk ik dat een hepatoloog de standaard interventies zou moeten kunnen uitvoeren. Dat betekent minimaal in een haard kunnen prikken. Misschien PTC's kunnen doen. TIPS zouden wij misschien ook wel kunnen leren, maar dat kan je toch bij nader inzien beter aan de vasculaire interventie-radioloog overlaten. Er zijn simpelweg te weinig interventies om genoeg ervaring te krijgen en te houden. De ambities op dit terrein voor

de toekomst hangen natuurlijk ook af van de ontwikkelingen op technisch gebied en van de beschikbaarheid van levers. Geld speelt bovendien ook een belangrijke rol: we krijgen voorsnog geen vergoeding voor dit soort zaken. Een coloscoop wordt daarom sneller en makkelijker aangeschaft dan een mooi echo apparaat. Maar als je het levercentrum van Nederland wilt zijn, dan moet je in mijn visie alle behandelingsmodaliteiten in huis hebben. Je moet je realiseren dat het ziekenhuis op zich niet armer wordt van een levertransplantatie. Een transplantatie levert grofweg 120.000 euro op voor het ziekenhuis. Dat kan dus best uit. Je snap dan niet dat er moeilijk gedaan wordt over relatief kleine bedragen.'

Goede resultaten van chemoembolisatie voor hepatocellulair carcinoom

'Sinds kort doen we ook chemoembolisatie voor HCC, na aantrekken van een nieuwe collega radioloog, Van der Linden die daarmee in Leiden veel ervaring heeft opgedaan. We zien daarmee goede resultaten. Hepatocellulair carcinoom is een snel veranderende tak van sport. Toch blijft het voor mij nog steeds een enigszins frustrerend veld. Het nieuwe wondermiddel, de angiogeneseremmer sorafenib geeft gemiddeld vier maanden extra levensverlenging voor heel veel geld. Dit soort middelen moeten we voorlopig niet zelf gaan geven, maar aan de oncoloog overlaten. De indicatiestelling voor LTX is wat mij betreft voorsnog direct gerelateerd aan de beschikbaarheid van donorlevers. Het tekort bepaalt in wezen je selectiebeleid. Ik gun een ieder een LTX, maar we zullen toch moeten kijken welke groep patiënten het langst doet met de gedoneerde lever: dat heet cost-benefit analyse. We hebben trouwens de afgelopen 20 jaar wel de grenzen van de indicatie voor LTX steeds verder verlegd. Desondanks is het rendement niet veel veranderd. Maar het blijft lastig kiezen. de HIV patiënt is het lastigste te managen maar geeft een uitstekend resultaat. De hepatitis C keert altijd terug in de donorlever, en geeft daardoor veel problemen na de transplantatie. De ex-alcoholist met cirrose is altijd wel gezellig en heeft een veel kleinere kans op recidief dan vaak wordt aangenomen. Tja, als tussen die drie moet kiezen dan kom ik daar niet goed uit.'

Politiek

'Vroeger wist ik nog waar ik op moest gaan stemmen. Ik ben begonnen als D66 aanhanger en langzamerhand afgedreven naar de VVD. Maar sinds de affaire Verdonk ben ik klaar met de politiek. Ik ben geen calvinist, ondanks dat ik in het meest christelijke dorp van Nederland woon. Ik schaar me in mijn eigen visie onder de categorie "levensgenieters". Het DBC-politiebureau, die ons allerlei dingen oplegt, daar heb ik helemaal niets mee. Zo mag je van dit politiebureau geen infliximab aan iemand met colitis ulcerosa geven want anders is dat niet valide. Helaas kun je niet zomaar van systeem veranderen. Hoe we bereiken dat diegene die het meeste doet in de zorg, en de meeste kwaliteit levert, ook het meeste geld krijgt, dat weet ik niet. Ik zie de gezondheidszorg als een soort hotel: als je veel

uit de minibar haalt, dan moet je daar ook voor betalen. De levertransplantatiepatiënt haalt zijn minibar natuurlijk meestal wel behoorlijk leeg.....'

Thuis zijn is mijn hobby

'Zodra ik thuis ben, besteed ik de beschikbare tijd aan mijn twee hobby's: koken en boer zijn. Ik ben een gepassioneerde hobbyboer en zorg voor paarden, schapen, kippen en honden. Zo nu en dan rijd ik wat rond op mijn tractor. En op zondag kook ik. Er bestaat geen "beste kookboek", want dat ben je namelijk zelf. Ik heb wel 40 kookboeken waar ik inspiratie uit put. Dat combineer ik dan met ervaringen uit kookcursussen. Uiteindelijk bepaal ik zelf in de keuken hoe het gerecht ontstaat. Als ik thuis voor mensen kook maak ik in ieder geval minimaal één nieuw gerecht (je ziet: ik ben werkelijk creatief en innovatief). Soms gaat dat goed, soms wat minder. Zo ontstaat in de loop van de tijd een repertoire en dat vormt mijn persoonlijke kookboek. Dit alles in combinatie met een mooie bordeaux, en het leven is weer een stuk aangenamer. Voor de wijn geldt overigens: 'dat wat het beste is, dat moet je drinken'. Je moet je nergens op vast pinnen: zo kwam ik laatst op een proeverij een uitstekende Hongaarse tokay dessert wijn tegen. Fantastisch, nooit verwacht. Je ziet, ook de M en de D van de MDL komen via mijn gastronomische interesse volledig tot hun recht. Neemt niet weg dat ik een goed klaargemaakt eendelevertje toch het lekkerste gerecht vind.'

Belangrijkste publicaties

1. Metselaar HJ, Rothbarth Ph, Brouwer ML, Wenting GJ, Jeekel J, Weimar W. Prevention of cytomegalovirus related death by passive immunization. A double blind placebo controlled study in kidney transplant recipients treated for rejection. *Transplantation* 1989;48:264-6.
2. Metselaar HJ, Hesselink EJ, Rave S de, Kate FJW ten, Lameris JS, Groenland THN, Reuvers CB, Weimar W, Terpstra OT, Schalm SW. Recovery of failing liver after auxiliary heterotopic transplantation. *Lancet* 1990 (ii):1156-7.
3. J. Kwekkeboom, T. Tha-In, W.M.W. Tra, W. Hop, P.P.C. Boor, S. Mancham, P.E. Zondervan, A.C.T.M. Vossen, J.G. Kusters, R.A. de Man, H.J. Metselaar Hepatitis B Immunoglobulins Inhibit Dendritic Cells and T Cells and Protect Against Acute Rejection After Liver Transplantation *American Journal of Transplantation* 5 (10), 2393-2402.
4. Henry SD, Metselaar HJ, Lonsdale RC, Kok A, Haagmans BL, Tilanus HW, van der Laan LJ Mycophenolic acid inhibits hepatitis C virus replication and acts in synergy with cyclosporin A and interferon-alpha. *Gastroenterology*. 2006 Nov;131(5):1452-62.
5. Tha-In T, Metselaar HJ, Tilanus HW, Groothuismink ZM, Kuipers EJ, Man de RA, Kwekkeboom J. Intravenous immunoglobulins suppress T-cell priming by modulating the bi-directional interaction between dendritic cells and natural killer cells. *Blood*. 2007 Nov 1;110(9):3253-62.

Kan verlenging van de therapieduur (van 48 weken naar 72 weken) het percentage blijvende virologische respons verhogen in patiënten met chronische hepatitis C, genotype 1 en een langzame respons op peginterferon en ribavirine?

Zoals bekend is momenteel het verhogen van het percentage succesvolle behandelingen bij patiënten met genotype 1 infectie één van de grootste uitdagingen op het gebied van hepatitis C. Dit percentage ligt rond de 50% en zal met de komst van nieuwe middelen opgekrikt kunnen worden. Deze nieuwe middelen zijn echter nog niet beschikbaar en dus zullen we het voorlopig met peginterferon en ribavirine moeten doen. Het blijkt dat de subgroep van patiënten die na 4 weken behandeling HCV RNA negatief wordt een zeer goede kans heeft (ca. 90%) op een blijvende virologische respons (SVR), zelfs als de behandeling ingekort wordt tot 24 weken. De patiënten die op week 12 nog HCV RNA positief zijn (maar wel $>2 \log_{10}$ HCV RNA daling hebben) en pas op week 24 negatief worden, de trage responders, hebben slechts zo'n 20% kans op een SVR. De afgelopen jaren zijn er verschillende papers verschenen die verlenging van behandeling tot 72 weken bij trage responders hebben beschreven, echter met tegenstrijdige resultaten.

In het decembernummer van Hepatology beschrijven Pearlman *et al.* (1) een prospectieve studie waarin 361 naïeve genotype 1 patiënten standaard dosis peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg) en ribavirine (800-1400 mg/dag) ontvingen. De trage responders werden vervolgens gerandomiseerd tussen 48 of 72 weken behandeling. Uiteindelijk kregen 49 patiënten 48 weken behandeling en 52 patiënten 72 weken behandeling.

Hoge dosering ribavirine voor hepatitis C genotype 1 en 4 de VIRID studie (Virological response and Ribavirin Dosage)

Hepatitis C infectie (HCV) leidt in meer dan 70% van de gevallen tot een chronische leverontsteking. Deze chronische leverontsteking veroorzaakt in 10-25% van de patiënten ernstige complicaties als gedecompenseerde cirrose, hepatocellulair carcinoom (HCC) en levergerelateerde sterfte [1]. In de laatste tien jaar is de behandeling van chronische hepatitis C met toenemend succes uitgevoerd. De huidige behandeling bestaat uit peginterferon met ribavirine gedurende minstens 24 tot 48 weken. Een blijvende virale respons (SVR) wordt in 41% - 52% bij HCV genotype 1, 4 en tot 85% bij HCV genotype 2 en 3 van de behandelingen bereikt [2-4]. De huidige antivirale behandeling duurt lang, gaat gepaard met veel bijwerkingen en is kostbaar.

Bij de huidige Europese richtlijnen varieert de dosering ribavirine afhankelijk van het genotype, het type peginterferon en het lichaamsgewicht tussen de 800 en 1200 mg per dag.

Verschillende studies tonen echter een hogere SVR bij

Aan het eind van de behandeling was de respons gelijk tussen beide groepen (45% vs. 48%), maar de SVR was significant hoger in de 72 weken groep (18% vs. 38%, $p=0.03$). De relaps rate was significant hoger in de 48 weken groep (59% vs. 20%, $p=0.004$). Het aantal dosis reducties en voortijdige uitvallers was niet significant verschillend tussen beide groepen.

Deze studie bevestigt dat er toch winst valt te behalen met 72 weken behandeling. Opvallend is dat uiteindelijk 30% een trage responder blijkt te zijn. Mogelijk dat ongunstige baseline factoren daarbij een rol spelen (30% obees, 50% Afro-Amerikaan en 24% F3 of meer). Wat betreft het design van de studie geven de auteurs aan dat een blinde toediening vanaf week 48 optimaal was geweest. Uit praktisch overwegingen hebben zij hiervoor niet gekozen. Een belangrijk punt blijft op welk moment bepaal je om de behandeling te verkorten of te verlengen. Eerdere studies lieten zien dat juist week 4 het beste moment is om HCV RNA te meten en de behandelduur te bepalen; in deze studie is daar verder niet naar gekeken.

De studie is te klein om definitief de rol van 72 weken behandeling te bepalen, ook al denken wij dat je voor elke trage genotype 1 responder 72 weken behandeling moet overwegen. We zullen de resultaten van grote multicenter trials moeten afwachten, waarbij de zogenaamde SUCCES trial allicht een definitief antwoord kan geven.

Jilling Bergmann
Rob de Knecht

1. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment Extension to 72 Weeks of Peginterferon and Ribavirin in Hepatitis C Genotype 1-Infected Slow Responders. *Hepatology* 2007;46:1688-1694



een hogere dosering ribavirine. In de studie van Manns *et al.* bereikten patiënten die meer dan 10.6 mg/kg/dag ribavirine kregen in combinatie met peginterferon alfa-2b een significant hogere SVR (48% vs. 38%) [4]. Daarnaast liet een grote multi-centrum studie in genotype 1 HCV patiënten zien, dat met de combinatie therapie van peginterferon alfa-2a en ribavirine 1000-1200 mg/dag versus 800 mg/dag een SVR bereikt wordt van 52% versus 41% [3].

Recent liet een pilot studie met een gemiddelde ribavirine dosering van 2540 mg/dag een SVR van 90% zien. Alle patiënten kregen een anemie en werden vervolgens allen succesvol behandeld met erythropoetine en bloedtransfusies [5].

Hemolytische anemie is het grootste probleem bij hoge ribavirine doseringen, maar is zoals ook de genoemde pilot studie liet zien, goed te behandelen met erythropoetine. Studies waar erythropoetine werd

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]

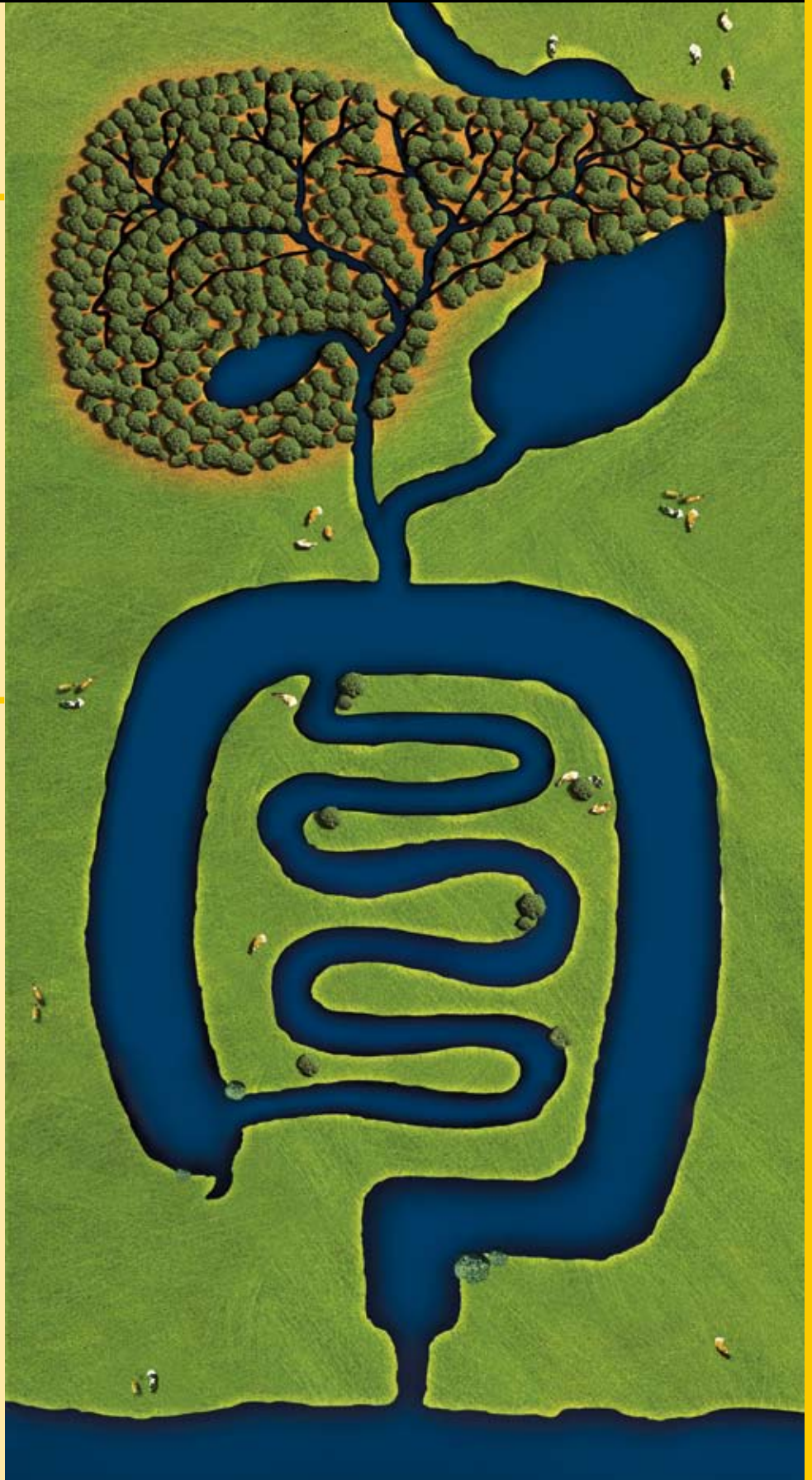
Cystic Fibrosis 15 - 20 ^[1,3,4,5,6]
(bij kinderen, vanaf 6 mnd,
en jong volwassenen)

Aan de literatuur ontleende doseringen

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

Referenties:

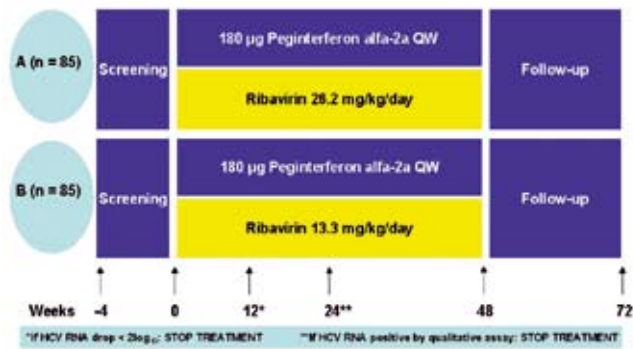
1) IBI-tekst. 2) Lindor KD et al. Gastroenterol 1996; 110: 1515-18.
3) Colombo C et al. Hepatology 1996; 23:1484-90. 4) O'Brien SM et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8:477-83. 5) v.d. Meeberg PC et al. Scan J Gastroenterol 1997; 32:369-73. 6) Lindblad A. et al. Hepatology 1998; 27:166-74. 7) Harnois 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



Figuur 1



toegevoegd aan de behandeling lieten een significante daling in het aantal ernstige anemieën en ribavirine dosisreducties zien [5-8].

De resultaten van de hier bovengenoemde onderzoeken hebben geleid tot het opzetten van een gerandomiseerde gecontroleerde open-label multicenter studie voor hepatitis C patiënten met genotype 1 of 4 en een hoge virale load (≥ 400.000 I.U./ml) waarbij de huidige standaard dosering ribavirine (Copegus, Roche) van 12-15 mg/kg wordt vergeleken met een hogere dosering van 25-29 mg/kg in combinatie met peginterferon alfa-2a (Pegasys, Roche) 180 mg per week, gedurende 48 weken (figuur 1). Optimale handhaving van de bijwerkingen, zoals het gebruik van erythropoetine (NeoRecormon, Roche), zal noodzakelijk zijn om de maximaal mogelijke doseringen van zowel ribavirine als peginterferon te behouden.

Het primaire eindpunt is het verschil in HCV-RNA negativiteit gemeten met een kwalitatieve test 24 weken na het einde van de therapie (SVR).

Deze nationale studie zal worden uitgevoerd in zowel perifere als academische centra en artsen zullen de patiënten in hun eigen centrum behandelen. Rekrutering van patiënten zal in april 2008 van start gaan en tot oktober 2009 duren.

Inclusiecriteria zijn therapie-naïeve hepatitis C patiënten met genotype 1 of 4 tussen de 18 en 60 jaar met een virale load ≥ 400.000 I.U./ml en een leverbiopt binnen 3 jaar voor screening. Belangrijke exclusiecriteria zijn: symptomen van gedecompenseerde leverziekten, co-infectie met HIV of hepatitis B, hepatocellulair carcinoom, ernstige cardiovasculaire-, pulmonale-, of nierziekten, iv-drugs- of overmatig alcoholgebruik, zwangerschap en contra-indicaties voor ribavirine of peginterferon alfa-2a.

Patiënten zullen in eigen centra worden behandeld, een minimum van 3 patiënten is een vereiste voor deelname aan de studie. Bent u geïnteresseerd in deelname aan de VIRID studie dan kunt u dat mailen naar Serena Slavenburg (S.Slavenburg@mdl.umcn.nl) of Robert Roomer (R.Roomer@erasmusmc.nl). Voor meer informatie en nieuws over de VIRID studie, www.virid.nl.

Serena Slavenburg en Robert Roomer
Mede namens Joost Drenth en Rob de Knecht

Referenties

- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., Haussinger D, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, *et al.* Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
- Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:275-279.
- Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, Wright T, *et al.* Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-1311.
- Dieterich DT, Wasserman R, Brau N, Hassanein TI, Bini EJ, Bowers PJ, Sulkowski MS. Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2491-2499.
- 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 alfa. *Hepatology* 2007;46:371-9.



Cursus Klinische Hepatologie 2008

De jaarlijkse cursus Klinische Hepatologie zal in 2008 worden georganiseerd in samenwerking met het Erasmus MC te Rotterdam. De opzet van de cursus is dit jaar iets anders: de gebruikelijke Levercursus is gepland op 29 en 30 mei. De inschrijving is gemaximeerd, tot ca. 50 personen. Op de voorafgaande woensdag, 28 mei, vindt een echocursus plaats, waaraan maximaal

20 personen kunnen deelnemen. Dit laatste is in samenwerking met de Medizinische Hochschule Hannover. Gedetailleerde informatie vindt u in het programma dat u binnenkort zal worden toegezonden. Voor geïnteresseerden is het overigens nog mogelijk om via het secretariaat het cursusboek 2007 te bestellen (telefoon 023- 5513016 of via secretariaat@nvge.nl)

Mededelingen

Inschrijving voorjaarsvergadering 2008

Het aanstaande voorjaarscongres van onze vereniging zal plaatsvinden op 13 en 14 maart a.s. in Congrescentrum NH Koningshof in Veldhoven.

U vindt bij deze nieuwsbrief een inschrijvingskaart voor het congres waarmee u zich bovendien kunt opgeven voor het cursorisch onderwijs op 12 en 13 maart, dus voorafgaand aan het congres.

Wilt u zich in verband met de accommodatie tijdig inschrijven?

Agenda casuïstische conferenties 2008 te Utrecht

Deze door de Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie georganiseerde conferenties zullen in 2008 plaatsvinden op 12 februari, 9 september en 11 november. 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 Nycomed)

De firma's AstraZeneca en Nycomed 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. 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. Zie voor voorwaarden en aanvraagformulier: www.hepatologie.org. U vindt hier ook samenvattingen van eerder verschenen proefschriften van NVH-leden.

MASTERCLASS Abdominale echografie

Erasmus MC Rotterdam
Vrijdag 18 april en vrijdag 10 oktober 2008,
9.30-16.00 uur, Endoscopie-afdeling

Op 18 april en 10 oktober organiseert de afdeling Maag- Darm- Leverziekten van het Erasmus MC een masterclass abdominale echografie. Gedurende een gehele dag zullen Pavel Taimr en Rob de Knecht een introductie geven in de echografie. De nadruk zal liggen op echografie van de lever, maar op verzoek kunnen ook alle andere organen aan bod komen. Ook zal de elastografie worden geoefend (Fibroscan). Het programma is als volgt opgebouwd: Theoretische introductie, echografie bij gezonde proefpersonen en echografie bij patienten. De cursus zal voornamelijk praktisch zijn, maximaal kunnen 4 deelnemers per dag inschrijven (mdl-artsen, internisten, arts-assistenten io). Indien u nadere informatie wenst, of indien u zich wilt opgeven voor een van beide dagen, stuurt u dan een mailtje naar r.deknecht@erasmusmc.nl

Proefschriftsamenlevtingen

Samenvatting proefschrift Jelske N. van der Veen:

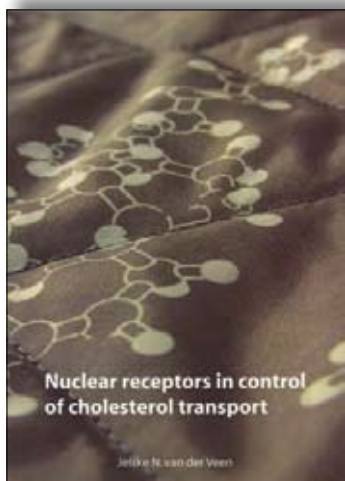
'Nuclear receptors in control of cholesterol transport'

Promotiedatum 24 oktober 2007, Rijksuniversiteit Groningen

Promotor: Prof. dr. F. Kuipers

Co-promotor: Dr. A.K. Groen

Cholesterol is een structurele component van celmembranen en een grondstof voor de aanmaak van steroïde hormonen en galzouten en vervult dus een aantal essentiële fysiologische functies. Een goede balans van cholesterol opname, synthese, afbraak en uitscheiding is noodzakelijk, omdat verhoogde concentraties van plasma cholesterol, voornamelijk



wanneer dit zich bevindt in de Low-Density-Lipoprotein (LDL) fractie, een belangrijke risicofactor vormen voor de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. Daarentegen hebben hoge cholesterol concentraties in de High-Density-Lipoprotein (HDL) fractie juist een beschermende rol tegen het ontstaan van atherosclerose. Dit beschermende effect wordt deels toegeschreven aan de capaciteit van deze deeltjes om cholesterol uit de perifere weefsels naar de lever te transporteren, waarna het via de gal kan worden uitgescheiden in de feces. Dit proces wordt reverse cholesterol transport (RCT) genoemd. In de 'klassieke' opvatting van RCT wordt de lever gezien als het enige orgaan dat in staat is om cholesterol uit het lichaam te verwijderen.

Werk beschreven in dit proefschrift laat zien dat agonisten voor de nucleaire receptoren PPAR δ , RXR en LXR α interfereren met verscheidene componenten van RCT. De darm blijkt een potentieel target orgaan te zijn voor farmacologische en/of nutritionele beïnvloeding van RCT via activering van deze nucleaire receptoren. Naast interventie met cholesterol absorptie blijkt het mogelijk om een directe cholesterol uitscheidingsroute via de darm te bevorderen. Beïnvloeding van dit nieuwe pad voor RCT vormt een aantrekkelijke strategie voor de ontwikkeling van nieuwe methoden voor behandeling of preventie van hart- en vaatziekten.

Samenvatting proefschrift Michiel P.C. Siroen

'The clinical significance of asymmetric dimethylarginine'

Promotiedatum 7 december 2007, Vrije Universiteit Amsterdam

Promotor: Prof. dr. P.A.M. van Leeuwen

Co-promotor: Dr. T. Teerlink

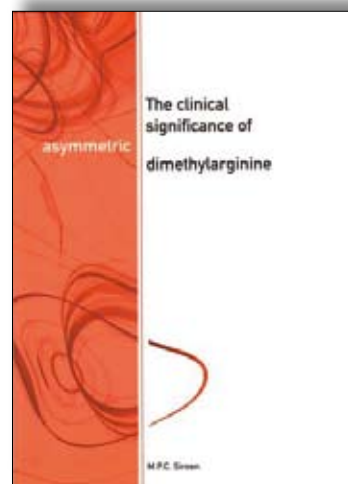
Asymmetrisch dimethylarginine (ADMA) is in staat om de productie van stikstofmonoxide (NO) te remmen. NO is de belangrijkste vaatverwijder in ons lichaam. Door een tekort aan NO,

bijvoorbeeld ten gevolge van een overschot aan ADMA, kan de doorbloeding van belangrijke organen in het gedrang komen. Naast uitscheiding via de nier wordt ADMA ook afgebroken door het enzym dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) dat zich in grote hoeveelheden in de lever bevindt. In het proefschrift, getiteld: "The Clinical Significance of Asymmetric Dimethylarginine" wordt de humane rol van de lever in het metabolisme van ADMA gedetailleerd in kaart gebracht. Daarnaast wordt het klinisch belang van ADMA bij diverse patiëntengroepen bestudeerd. Bij patiënten die een levertransplantatie ondergingen, bleek dat een stijging van ADMA in het postoperatieve beloop ernstige dysfunctie van het transplantaat ten gevolge van een acute afstotingsreactie weerspiegelt en daardoor in de toekomst wellicht als diagnostische marker gebruikt kan worden.

Bij patiënten met portale hypertensie ten gevolge van levercirrhose die in aanmerking kwamen voor het krijgen van transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) werd aangetoond dat de arginine/ADMA ratio significant steeg na het plaatsen van een TIPS. Dit zou kunnen leiden tot een toename van de intracellulaire beschikbaarheid van NO en dientengevolge een afname van de druk in het portale systeem. Bij ernstig zieke IC patiënten met multi-orgaanfalen bleek dat de ADMA spiegel door insuline omlaag gebracht kon worden. Het bleek dat het beloop

van ADMA gedurende het IC verblijf een onafhankelijke voorspeller van IC mortaliteit was. Ook bij vrouwen met preëclampsie en vrouwen met het HELLP-syndroom blijkt ADMA een belangrijke pathofysiologische rol te spelen. De DDAH activiteit in de placenta was niet toegenomen bij patiënten met preëclampsie en de ADMA spiegel tijdens preëclampsie was niet verhoogd in vergelijking met normotensieve zwangere en niet-zwangere vrouwen. Tijdens het HELLP-syndroom, waarbij orgaanfalen van met name de lever en de nier op de voorgrond staat, bleek de ADMA spiegel significant hoger te zijn dan tijdens preëclampsie en tijdens een normale zwangerschap.

Dit proefschrift toont aan dat de lever een belangrijke pion is in de klaring van ADMA. Daarnaast is ADMA tevens van klinisch belang bij aandoeningen waarbij de leverfunctie is aangetast. De beïnvloeding van de DDAH activiteit en/of expressie, alsmede selectieve hemodialyse van ADMA al dan niet gecombineerd met toediening van arginine-verrijkte voeding, teneinde de ADMA spiegel omlaag te kunnen brengen en daarmee de beschikbaarheid van NO te vergroten, wordt momenteel onderzocht en kan mogelijk in de nabije toekomst therapeutische waarde hebben.



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



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 salicylzuuren zijn derivaten of één van de hulpstoffen; ernstige lever- en nierfunctiestoornis; bestaande ulcus ventriculi of ulcus duodeni; hemorragische diathese. **Bijwerkingen:** Buikpijn, diarree, flatulentie, misselijkheid, braken; hoofdpijn, duizeligheid; vermindering van de nierfunctie, waaronder interstitiele nefritis; overgevoelighedsreacties, waaronder allergische exantheem, farmacogene koorts, bronchospasmen, peri- en myocarditis, acute pancreatitis, allergische alveolitis, lupus erythematodes, pancolitis; myalgie, artralgie; bloed-beeldafwijkingen; 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.

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Pegasys®

Samenstelling: Pegasys® bevat peginterferon alfa-2a, gevormd door de conjugatie van PEG-reagens (moleculairmassa 40 kD) aan interferon alfa-2a. Pegasys is beschikbaar in voorgedoseerde wegwerpspuit 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 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 reproductie, verhoogd ALT en histologisch bevestigde leverontsteking en/of fibrose. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor alfa interferon of voor een van de hulpstoffen. Auto-immuun hepatitis. Ernstige leverdisfunctie of gelecompenseerde levercirrose. 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 ≥ 6. **Dosering en wijze van toediening:** Behandeling dient uitgesloten te worden geleidelijk door een arts met ervaring bij het behandelen van CHC of CHB. De aangebevolen 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 enkele patiënten tijdens behandeling met Pegasys. Asemie 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 met < 200 CD4+ cellen/µl. Bij gebruik van alfa interferonen zijn schildklierfunctie-afwijkingen of verergering van schildklierandoeningen gemeld. Hypertensie, supraventriculaire arritmieën, decompensato cordis, pijn op de borst en myocardinfarct zijn in verband gebracht met alfa-interferontherapie. Indien tijdens behandeling aanwijzingen voor levercompensatie ontstaan, dient Pegasys gestaakt te worden. Therapie dient onmiddellijk gestaakt te worden bij CHC/HIV-patiënten als een Child-Pugh score van ≥ 7 wordt bereikt. Verhoogd ALT en bilirubine kunnen worden waargenomen. In CHB gingen exacerbaties van de ziekte samen met tijdelijke ALT-erhoging, zonder bewijs van levercompensatie. Ernstige, acute overgevoelighedsreacties 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 pulmonale 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-geïncideerden met een voorgeschiedenis van cirrose die HAART gebruiken, kan er een grotere kans bestaan op leverdecompensatie. Pegasys mag alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt. Borttoediening moet voortgaan 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 combinatie-therapie. **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 opmerkelijk lager bij patiënten met CHB in vergelijking tot patiënten met CHC. Bij patiënten met HIV-CHC-co-infectie waren de klinische bijwerkingsprofielen gemiddeld 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.v.g. 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 Copegus®

Samenstelling: Copegus filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in strikken van 200 mg en 400 mg ribavirine per tablet. **Indicatie:** Copegus wordt toegestaan 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. Copegus 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, borstvoeding, een ernstige reeds bestaande hartaandoening in de anamnese, ernstige leverdisfunctie, gelecompenseerde levercirrose, hemoglobinopathieën. **Dosering en wijze van toediening:** De behandeling moet geleidelijk en gecontroleerd worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van chronische hepatitis C. Copegus wordt dagelijks oraal toegediend samen met voedsel, verscheid over twee dagen. 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 afhankelijk 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 combinatie-therapie van Copegus 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 veroorzaakt ribavirine veranderingen in het sperma. Er mag niet met Copegus 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 7 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 Copegus in de moedermelk 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 Copegus met 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 Copegus en bij 3% van de patiënten die 24 weken werden behandeld met 800 mg Copegus, beide in combinatie met peginterferon alfa-2a. Verminderd Copegus tot 600 mg per dag indien Hb < 10 g/dl of 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 overgevoelighedsreactie optreedt, moet de toediening onmiddellijk gestaakt worden en medische behandeling worden ingesteld. Het aanbevolen doseringsschema van ribavirine geeft bij patiënten met een verminderde nierfunctie stijging van de ribavirine plasmaconcentraties. 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 gestaakt indien tijdens de behandeling een bevestigde leverdecompensatie ontstaat of wanneer, ondanks doseringlaging, 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); pH ≥ 7,35; ALT (normaal) ≤ 500 U/ml; neutrofielen ≥ 5000/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 geïncideerd zijn, aangezien zij verhoogd risico kunnen lopen van ernstige bijwerkingen. Ribavirine remt in vitro de fosforylering van zidovudine en stavudine en kan mogelijk het antitumorale effect en de bijwerkingen van didanosine vermindert. **Bijwerkingen:** Gemeld bij >10% van de patiënten die met de combinatie Copegus/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. Copegus wordt volledig vergoed. Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op www.Roche.nl (12/2006).

Roche


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

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

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:

- 24 januari 2008
Jooske Ilzer
“Liver fibrosis and regeneration in dogs and cats: An immunohistochemical approach”
 - 7 december 2007
Michiel P.C. Siroen
“The clinical significance of asymmetric dimethylarginine”
 - 24 oktober 2007
Jelske N. van der Veen
“Nuclear receptors in control of cholesterol transport”
 - 4 oktober 2007
Prim de Bie
“Novel insights in the molecular pathogenesis of human copper homeostasis disorders through studies of protein-protein interactions”
 - 13 september 2007
Paul P.C. Poyck
“Towards application of a human liver cell line for use in the AMC bioartificial liver”
- 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

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