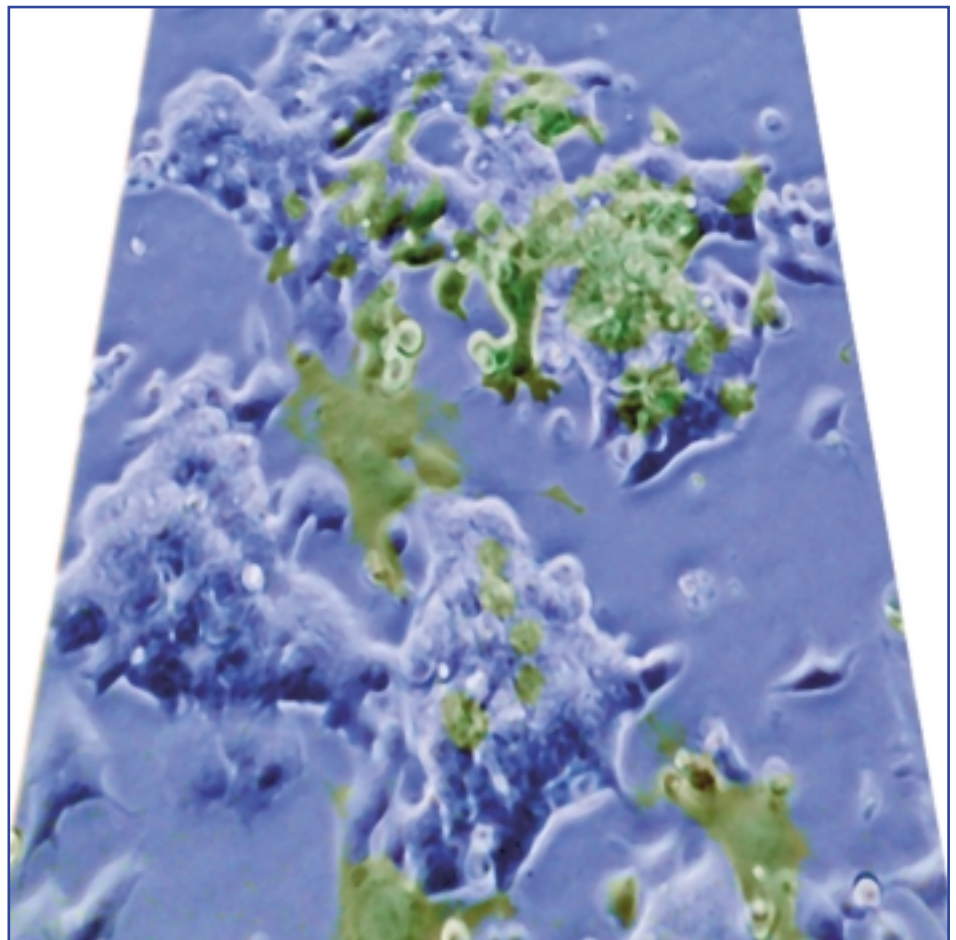


Lever



Nieuwsbulletin van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



I N H O U D

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

Jaargang 29, nr.3
September 2005

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
Dr. H.L.A. Janssen, secretaris
Dr. B. van Hoek, penningmeester
Dr. J.T. Brouwer
Dr. K.J. van Erpecum
Dr. L.W.J. Klomp
Prof. dr. F. Kuipers
Dr. J. Kwekkeboom
Dr. J.R.M. van der Sijp

Lidmaatschap:

aanmeldingen bij de secretaris:
Dr. H.L.A. Janssen
Postbus 657
2003 RR Haarlem
tel.: 023-5513016

Omslagfoto:

Embryonale stamcellen van de muis zijn onipototent en kunnen onder geschikte omstandigheden na transplantatie differentieren tot hepatocyten. De cellen zijn getransduceerd met een lentivirale gentherapie vector die de cellen groen kleurt.

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.: 1574-7867

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



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

6-8 oktober 2005

EASL "monothematic conference: from viral pathobiology to the treatment of hepatitis B virus infection" Istanbul

11-15 oktober 2005

4e Landelijke Hepatitisweek, De Eenhoorn te Amersfoort
Inlichtingen: Nationaal Hepatitis Centrum, telefoon (033) 422 0980, www.hepatitis.nl

11-15 november 2005

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

15 december 2005

Musis symposium 2005, Musis Sacrum te Arnhem
Inlichtingen: Drs. R.L.T. van der Hoeven, Tramedico B.V.; Dr. R. A. de Vries en Dr. P. Wahab, Rijnstate ziekenhuis
Telefoon (0294) 461122, e-mail: r.vd.hoeven@tramedico.com

16-17 maart 2006

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

5-6 oktober 2006

Najaarsvergadering Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie, Congrescentrum 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	12
Bestuurszaken	3	- Inschrijving najaarsvergadering 2005	
- Van de voorzitter		- NVH onderzoeksprijs	
Sectie Basale Hepatologie	4	- Agenda casuïstische conferenties	
- Stamcellen voor de behandeling van leverziekten: Recente ontwikkelingen		- NVGE-NVH reisstipendia	
- Nieuwe Nederlandse gerandomiseerde multicenter studie onder auspiciën van de NVH: Terlipressine versus albumine bij therapeutische "large-volume" paracentese		- Lidmaatschap NVH	
Sectie Klinische Hepatologie	8	- Proefschriftsponsoring	
- In de schijnwerpers: Joep Bartelsman		Promoties	13
- Hepatologie alert		- Samenvatting proefschrift Thjon Tang	
- Cursusboek 2005		- Samenvatting proefschrift Jacqueline Plass	
		- Samenvatting proefschrift Jan Maarten Vrolijk	
		Proefschriftenservice	15

Bestuurszaken

Van de voorzitter

Twee coryfeeën van de Nederlandse hepatologie hebben afscheid genomen; Solko Schalm en Gerard van Berge Henegouwen.

De verdiensten van Solko zijn wijd en zijd bekend. Mede door zijn toedoen is er destijds een tweede levertransplantatiecentrum in Nederland gekomen en is er in Rotterdam een levercentrum van formaat ontstaan. De door de Rotterdamse groep georganiseerde multicenter trials hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan de steeds succesvollere behandeling van virale en niet-virale chronische leverziekten. Het afscheid van Solko in Rotterdam is in stijl gevierd. "Iedereen" was er. Via www.LiverDoc.nl hopen we nog veel van Solko's deskundigheid, ervaring en enthousiasme te blijven profiteren.

Galstenen en cholestase waren het veld waarin Gerard zich thuis voelde en waarin hij naam gemaakt heeft. Over dit onderwerp zijn vele uitstekende publicaties en proefschriften vanuit Utrecht verschenen. We mogen hopen dat deze stroom niet opdroogt en dat dit onderzoek als een traditie in Utrecht gehandhaafd blijft. Ook het afscheid van Gerard was in stijl.

Vele enthousiaste reacties geven blijk van het feit dat de cursus van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie in goede aarde is gevallen. Opvallend is dat de assistenten in opleiding tot mdl-arts inmiddels de weg tot deze uitstekende cursus gevonden hebben. Hoogtepunten dit jaar waren ongetwijfeld de bijdragen van de gastsprekers Stefan Zeuzem, Dirk van Leeuwen en Antonio Moschetta. Redelijk wat inspanning werd van de cursisten gevraagd om het onderdeel pathologie tot een goed einde te brengen. De leermeester daalde deze keer niet af tot het niveau van de cursist, de cursist moest op de tenen staan om de leermeester te volgen! Bescheidenheid siert de mens, beste cursisten, je kunt ook niet alles weten. Volgend jaar is Groningen aan de beurt om de cursus te organiseren. Wetenschappelijk nieuws komt deze keer vooral uit de hoek van de hepatitis C behandeling. Op de Digestive Disease Week kon Henk Reesink de eerste zeer hoopgevende resultaten presenteren van een fase 1b trial met een hepatitis C protease remmer. Buitenlandse collega's, pers, aandeelhouders en investeerders zaten op het puntje van hun stoel en de presentatie heeft zelfs de kolommen van de New York Times gehaald.

Peter Jansen



Basale ontwikkelingen in de hepatologie:

Stamcellen voor de behandeling van leverziekten: Recente ontwikkelingen

Dr. Luc J.W. van der Laan en Dr. Bob Scholte, afdelingen Heelkunde en Celbiologie, Erasmus MC Rotterdam. E-mail: l.vanderlaan@erasmusmc.nl en b.scholte@erasmusmc.nl

Onderzoek naar het gebruik van stamcellen voor het behandelen van aangeboren en verkregen aandoeningen staat sinds een aantal jaren sterk in de belangstelling. Tijdens de embryonale ontwikkeling ontstaat uit een bevruchte eicel een meercellig organisme, waarbij uit ongedifferentieerde voorlopercellen (stamcellen), gedifferentieerde cellen ontstaan, die geordende structuren (organen) vormen. De embryonale stamcellen dragen ook bij aan de vorming van hepatocyten en andere cellulaire componenten van de lever. Ook bij volwassenen is er sprake van leverregeneratie en repopulatie van hepatocyten. Deze regeneratie neemt toe bij bepaalde pathologische condities zoals virale hepatitis of partiële hepatectomie. De stamcellen die verantwoordelijk zijn voor de leverregeneratie bij volwassenen bevinden zich in de lever zelf, maar volgens recent onderzoek ook buiten de lever, in het beenmerg compartiment. Onderzoek is erop gericht om stamcellen te isoleren en *in vitro* te vermeerderen, waarna transplantatie naar defecte organen mogelijk zou zijn. Het vervangen van disfunctionele hepatocyten met behulp van stamcellen is een aantrekkelijke therapeutische optie, en zou een alternatief kunnen vormen voor levertransplantatie (1). Wij willen hier een overzicht geven van de relevante stamcellen voor leverregeneratie en de mogelijke therapeutische toepassingen (zie tabel).

Hepatische stamcellen en hepatocyten

Regeneratie van de lever onder pathologische condities of na partiële hepatectomie kan plaats vinden via proliferatie van mature hepatocyten, of via vorming van nieuwe hepatocyten uit hepatische stamcellen. De best gekarakteriseerde stamcel in de lever is de ovaal cel (OC), die is gelokaliseerd bij de kanaaltjes van Hering. De OC worden actief bij leverbeschadiging en zijn in staat om te differentiëren tot zowel hepatocyt als galduct cel. Isolatie en vermeerdering van deze cellen voor therapeutische toepassing zijn niet eenvoudig. In tegenstelling tot embryonale stamcellen zijn OC gedeeltelijk gedifferentieerd (*committed*), en hebben een beperkt potentieel voor groei en differentiatie. Dit maakt deze stamcellen voor klinische toepassingen minder aantrekkelijk. Ten tweede is de beschikbaarheid van deze cellen beperkt tot leverweefsel van de patiënt zelf of van donormateriaal.

Hematopoietische stamcellen

Hematopoietische stamcellen (HSC) uit het beenmerg zorgen voor de aanmaak van erythrocyten, leukocyten en thrombocyten. Deze stamcellen delen karakteristieken met een celtype dat bijdraagt aan de vorming van leverweefsel tijdens de embryonale ontwikkeling. Verder werd aangetoond dat beenmerg cellen en mogelijk ook zuivere HSC *in vitro* kunnen uitgroeien tot hepatocyt-achtige cellen onder specifieke kweekomstandigheden. Op basis van deze aanwijzingen is er in de laatste zeven jaar veel onderzoek gedaan om te bepalen of HSC *in vivo* werkelijk kunnen differentiëren tot hepatocyten en bijdragen aan leverregeneratie. Aanwijzingen hiervoor uit muizen studies werden bevestigd in enkele studies bij mensen. Bij enkele vrouwen die een beenmerg-transplantatie hadden ondergaan met CD34-positieve HSC afkomstig uit bloed van mannelijke donoren, werden in de lever een klein percentage mannelijke hepatocyten aangetroffen, op basis van Y-chromosoom *in situ* hybridisatie (2). Echter, meer recente studies hebben aangetoond dat celfusie in plaats van differentiatie hiervoor verantwoordelijk is. Samenvattend, de bijdrage van HSC aan leverregeneratie bij volwassenen is waarschijnlijk zeer beperkt (3) en een therapeutische toepassingen van deze stamcellen is vooralsnog onzeker (1).

Mesenchymale beenmerg stamcellen

Recente studies hebben aangetoond dat een andere populatie cellen in het beenmerg dan HSC, de mesenchymale stamcellen (MSC), kunnen differentiëren tot hepatocyten en bijdragen aan lever regeneratie. MSC zijn oorspronkelijk gekarakteriseerd als een populatie stamcellen die verantwoordelijk is voor de aanmaak van stromale cellen in het beenmerg, zoals adipocyten, chondrocyten en osteoblasten. Deze stamcel-populatie onderscheidt zich van HSC door expressie van CD133 op het celoppervlak. De onderzoeksgroep van Verfaillie uit Minneapolis heeft aangetoond dat onder juiste kweekomstandigheden humane MSC kunnen differentiëren tot cellen met kenmerken van mature hepatocyten, zoals de productie en secretie van albumine en ureum, het opnemen van LDL en het stapelen van glycogeen (4). Ook werd aangetoond dat MSC met de juiste groeifactoren kunnen differentiëren tot endotheelcellen en dus mogelijk bijdragen aan de vorming van nieuwe bloedvaten tijdens leverregeneratie. Verder was een belangrijke bevinding dat de MSC in kweek kunnen worden geëxpandeerd zonder de potentie tot differentiatie te verliezen. Expansie van stamcellen is essentieel voor therapeutische toepassingen, gezien het kleine aantal MSC dat uit beenmerg kan worden geïsoleerd en het grote aantal cellen dat nodig is voor een effectieve behandeling van de meeste leverziekten.

De experimenten van de Minnesota groep waren lastig te

reproducen. Echter, twee recente studies hebben nu aangetoond dat MSC ook *in vivo* kunnen bijdragen aan leverregeneratie. Ten eerste heeft een Japanse groep laten zien dat MSC kunnen uitgroeien tot hepatocyten in een experimenteel model voor leverregeneratie (5). Hiervoor werden ratten behandeld met allyl-alcohol om leverschade te induceren als stimulus voor regeneratie. Vervolgens zijn humane MSC geïnjecteerd in de lever. Aangetoond werd dat in deze setting humane hepatocyten werden gevormd in de lever. Dit bleek onder andere door de aanwezigheid van humaan albumine in het serum van de ratten, zelfs nog 56 dagen na stamcel injecties. De vorming van humane hepatocyten was niet het gevolg van celfusie, en HSC waren in dit model niet in staat tot hepatocyten uit te groeien. Ten tweede is de therapeutische potentie van MSC ook in de klinische setting aangetoond in een studie door am Esch et al (6). Bij drie patiënten die een leverresectie ondergingen zijn autologe CD133-positieve MSC intraportaal toegevend. Men vond dat proliferatie en gewichtstoename van de lever in de behandelde groep significant was toegenomen ten opzichte van een onbehandelde groep. Ondanks het beperkte aantal patiënten is deze studie een belangrijk *proof of concept* voor de toepassing van MSC bij leverregeneratie.

Tabel: Stamcel definities

OC	Ovaal cellen (Oval cells). Bipotentele stamcel uit de lever die zowel kan differentiëren tot hepatocyten als galgang epitheel cellen. Bevindt zich in de buurt van galgang uitlopers.
HSC	Hematopoietische stamcellen . Beenmerg stamcel die verantwoordelijk is voor de aanmaak van rijpe erythrocyten, leukocyten en trombocyten in het bloed. Onder bepaalde pathologische condities mogelijk betrokken bij de aanmaak van ander cel types, zoals endotheel cellen.
MSC	Mesenchymale stamcellen . Stamcel die verantwoordelijk is voor de aanmaak van stromale cellen in het beenmerg zoals chondrocyten, osteoblasten en adipocyten. Onder pathologische omstandigheden mogelijk betrokken bij de regeneratie van weefsels buiten het beenmerg, zoals de lever.
ESC	Embryonale stamcellen . Pluripotente stamcel afkomstig van de blastocyst. Heeft hoge proliferatieve en differentiatie capaciteit en kan in potentie tot ieder cel type uitgroeien.

Embryonale stamcellen

Zoals in de inleiding genoemd zijn de embryonale stamcellen die we uit een blastocyst kunnen isoleren de meest voor de hand liggende, en breedst toepasbare bron van cellen voor therapeutische toepassingen. Een groot voordeel van deze cellen is dat ze relatief makkelijk vermeerderd kunnen worden zonder verlies van hun differentiatie potentieel. Een mogelijkheid is om een collectie van cellijnen te maken met alle relevante combinaties van transplantatie antigenen. Er doen zich hier een aantal proble-

men voor. Het is al lang bekend dat transplantatie van dit soort cellen leidt tot de vorming van tumor-achtige structuren (teratomen) waarin de stamcellen op ongeordende wijze woekeren en differentiëren. Een essentieel onderdeel van de beoogde strategie is daarom de ESC te kweken in omstandigheden waarin ze differentiëren tot voorlopercellen met een meer beperkt repertoire, en een goede transplantatie efficiëntie. Het ontwikkelen van dergelijke protocollen is een van de grootste uitdagingen in het veld. Een probleem van een andere orde is dat voor het maken van ESC voor transplantatie humane embryo's gebruikt moeten worden. Dit is op ethische gronden aan strenge wettelijke beperkingen onderworpen. Een andere methode om ESC te creëren wordt *therapeutic cloning* genoemd. Hierbij wordt de celkern van een volwassen persoon, mogelijk de te behandelen patiënt, in een eicel gebracht. De celkern ondergaat in deze microreactor een opmerkelijke bewerking, die het differentiatie proces gedeeltelijk ongedaan maakt. Dit leidt tot blastocysten die wel bruikbare ESC leveren, maar in de regel geen levensvatbare embryo's (uitzonderingen als 'het schaap Dolly' daargelaten). Op deze gronden argumenteren de voorstanders dat dit geen goede manier is om topatleten of wetenschappelijke genieën te kloneren, maar wel om via een vorm van autologe transplantatie defecte organen van een patiënt te repareren. De ethische discussie hierover en de politieke invulling daarvan is nog volop aan de gang. Hierbij mag niet worden vergeten hoe we aan die eicellen komen. Een vrouwelijke patiënt kan daar eventueel zelf voor zorgen, een mannelijke patiënt heeft een of meer donoren nodig.

Klinische toepassingen in de hepatologie

Bij alle aandacht voor het verkrijgen van de juiste stamcellen moeten we de complexiteit van de klinische situatie niet over het hoofd zien. Het spreekt niet vanzelf dat cellen na injectie in de bloedbaan vanzelf en efficiënt een geschikte plek vinden of met hun therapeutische werk te beginnen. Transplantatie van grote aantallen cellen, vaak benodigd voor een klinisch relevant effect, is niet zonder gevaar. Tot nu toe is er nog maar een beperkt aantal studies in diermodellen verricht met toepassing van stamcellen in de lever. Het is nu te voorzien dat stamcel therapie voor leverziekten alleen werkt wanneer het aantal stamcellen in de lever een beperkende factor is voor herstel, of wanneer de therapeutische stamcellen een selectief voordeel hebben ten opzichte van de endogene lever stamcellen. Zo zijn wij in ons laboratorium bezig met het ontwikkelen van genetherapie voor hepatitis C. Het idee is om hepatische of mesenchymale stamcellen *ex vivo* te transduceren met behulp van lentivirale vectoren, en zodoende de cellen resistent te maken tegen infectie door HCV. De verwachting is dat resistente stamcellen en hepatocyten in de lever een selectievoordeel zullen hebben onder druk van de virale infectie ten opzichte van de niet-resistente populatie.

Een andere benadering dan het transplanteren van stamcellen is het vormen van kunstmatige organen in kweek (*tissue engineering*). Zulke neo-organen zouden zowel ex-

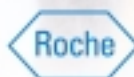
PEGASYS® maakt verschil bij

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



PEGASYS® COPEGUS®

peginterferon alfa-2a (40KD)

ribavirin

Different by design

Voor productinformatie: zie elders

*in combinatie met ribavirine

vivo (kunstmatige lever) als na transplantie kunnen worden toegepast. De hiervoor benodigde technologie staat wat de lever betreft nog in de kinderschoenen.

Het mag duidelijk zijn dat klinische toepassing van stamcel onderzoek een enorm potentieel heeft. Anderzijds maant het hoge “starwars” gehalte van sommige wetenschappelijke claims in dit veld, en de daaraan verbonden heftige polemiek tot enige voorzichtigheid. Niettemin heeft vorig jaar een referendum in Californie (Proposition 71) er toe geleid dat het komende decennium alleen daar al circa zes miljard dollar voor stamcelonderzoek vrijkomt. Ook op minder zonnige plekken zal het stamcelonderzoek krachtig ondersteund worden. Hoewel klinische toepassing in de hepatologie vooralsnog niet op korte termijn te verwachten is, kunnen we zeker interessante ontwikkelingen tegemoet zien.

Referenties

- 1) Dahlke MH, Popp FC, Rasko JEJ, et al. Stem cell therapy of the liver: fusion or fiction? (2004) *Liver transplant.* 10: 471-479
- 2) Körbling M, Katz RL, Estrov Z, et al. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells (2002) *N. Engl. J. Med.* 346: 738-46
- 3) Kanazawa Y en Verma IM. Little evidence of bone marrow-derived hepatocytes in the replacement of injured liver (2003) *PNAS* 100: 11850-3
- 4) Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, et al. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells (2002) *J. Clin. Invest.* 109: 1291-1302
- 5) Sato Y, Araki H, Kato J, et al. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to the rat liver differentiated into human hepatocytes without fusion (2005) *Blood* 106: 756-763
- 6) am Esch JS, Knoefel WT, Klein M, et al. Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration (2005) *Stem Cells* 23: 463-470

Nieuwe Nederlandse gerandomiseerde multicenter studie onder auspiciën van de NVH: Terlipressine versus albumine bij therapeutische “large-volume” paracentese

Drs. J.J. Kuiper¹, Dr. H.R. van Buuren¹, Dr. R.A. de Man¹, Dr. A.H. van den Meiracker²
afdelingen Maag- Darm- en Leverziekten¹ en Interne Geneeskunde², Erasmus MC, Rotterdam

Patiënten met levercirrose en moeilijk behandelbare ascites worden vaak behandeld met (herhaalde) paracentese. Het is algemeen bekend dat bij een paracentese van meer dan 5 liter suppletie met een plasmavervanger dient te worden gegeven. Op deze wijze wordt een daling in het effectief arterieel bloedvolume (EABV) voorkomen om zo de kans op hyponatriemie, nierfunctiestoornissen en daarmee tevens het hepatorenaal syndroom (HRS) tot een minimum te beperken. De standaard suppletie is intraveneus albumine. Onderzoek dat in de loop der jaren is verricht heeft tot op heden nog geen plasmavervangend produkt opgeleverd dat evengoed werkt als albumine.

Moreau et al. (Gut 2002;50:90-4) hebben een pilot study verricht waarin cirrotische patiënten die een therapeuti-

sche paracentese ondergingen een vasoconstrictor, terlipressine, kregen toegediend of albumine. Er werd gekeken naar het verschil in EABV voor en 6 dagen na paracentese, gemeten aan de hand van de plasma renine concentratie. Het resultaat was dat terlipressine net zo effectief lijkt te zijn als albumine bij de preventie van een daling in EABV en daardoor dus ook bij de preventie van het HRS.

De afdeling MDL van het Erasmus MC start binnenkort met een gerandomiseerde multicenter studie waarin terlipressine opnieuw wordt vergeleken met albumine, alleen nu met een grotere patiëntengroep en zonder, zoals in de eerdere studie, patiënten te excluderen die diuretica gebruiken of op ambulante-poliklinische basis worden behandeld. Voor de paracentese zullen enkele basale metingen worden verricht en zal onder andere bloed worden afgenomen voor bepaling van renine en andere vasoactieve stoffen. Na de paracentese zal de patiënt, afhankelijk van randomisatie, albumine intraveneus krijgen, waarvan de dosis afhankelijk is van de afgenomen hoeveelheid ascites, of 2 maal een bolus terlipressine intraveneus (1 mg bij aanvang van de paracentese en 2 mg 6 uur daarna). Zes uur na paracentese en 6 dagen nadien zullen opnieuw relevante metingen worden verricht betreffende veranderingen van het EABV. Het is mogelijk om patiënten na een wash-out periode van 2 maanden eenmalig opnieuw te includeren in de andere arm.

Om deze unieke, relatief eenvoudige en praktisch georiënteerde studie te laten slagen is een zo groot mogelijke patiëntengroep nodig. **Graag willen wij daarom, mede namens de NVH, andere centra van harte uitnodigen om deel te nemen.** Daarbij wordt specifiek gedacht aan centra waar minimaal 1-2 maal per 2 maanden patiënten zouden kunnen worden geïncludeerd.

Belangrijkste inclusiecriteria:

- therapeutische paracentese i.v.m. “tense ascites”; informed consent
- leeftijd 18-70 jaar
- geen voorgeschiedenis van hart- of vaatziekten
- geen medicamenteus behandelde hypertensie
- geen HCC of hepatische encephalopathie
- tot 5 dagen voor paracentese geen:
 - o infusie van plasma expanders, m.u.v. albumine
 - o gastro-intestinale bloedingen of SBP
- <3 weken voor paracentese geen albumine infusie
- geen systemische toediening van antibiotica in de laatste 14 dagen voor een periode langer dan 24 uur m.u.v. quinolonen

Als u interesse heeft om met uw centrum deel te nemen kunt u contact opnemen voor meer informatie met Joyce Kuiper, arts-onderzoeker Erasmus MC, Rotterdam. E-mail: j.j.kuiper@erasmusmc.nl of telefoon: 010 - 463304

In de schijnwerpers: Joep Bartelsman

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



Op een warme en zonnige ochtend voelen we het nieuwe afdelingshoofd en toekomstig hoogleraar in het AMC aan de tand over zijn plannen. Bartelsman is decennia lang een gezichtsbepalende figuur geweest in MDL Nederland, dus zijn we benieuwd naar wat hij te vertellen heeft. Zijn leven is veel drukker geworden nu hij sinds 1 april afdelingshoofd is. 'Ik krijg vier maal zo veel e-mails en heb meerdere keren per week overleg met een personeelsfunctionaris die ik tot nu toe nog nooit had gezien. Daarnaast heb ik veel meer dingen aan mijn hoofd dan ik gewend was. Gelukkig hoef ik niet te wennen: ik zit al vanaf 1970 in deze kliniek.'

'Guido vond dat je het vak belangrijker kon maken door endoscopieën'.

'Vroeger hadden we het Wilhelmina Gasthuis en het (nog oudere) Binnengasthuis. Hier ben ik in 1964 geneeskunde gaan studeren. In 1971 werd ik semi-arts op de longafdeling van het Wilhelmina Gasthuis. Aansluitend ben ik de opleiding tot longarts gaan doen. Maar tijdens mijn interne vooropleiding raakte ik steeds meer gefascineerd door het fenomeen Tytgat. Hij gooide voortdurend allerlei knuppels in het hoenderhok. En zei tijdens besprekingen dat de toenmalige hoogleraar Interne niets van Gastroenterologie snapte. Toevallig kwam ik op de afdeling van Tytgat terecht, waar Kees Huibregtse net een half jaar begonnen was. Ik deed mijn GE stage samen met Erik Wesdorp. Het was een fascinerende tijd waarin allerlei nieuwe spannende dingen gebeurden, zoals de eerste ERCP's en de eerste poliepectomieën. Het AMC had daarbij een "leading role" in Nederland. Ter vergelijking: in Groningen werden de scopieën tot ver in de jaren 80 door de KNO verricht, en niet door de GE. Uiteindelijk ben ik op de GE gebleven. De endoscopie is nu een onmisbaar hulpmiddel geworden, van waaruit we ons vak verder kunnen ontwikkelen.'

Dakpansgewijze opvolging.

'Guido Tytgat is als het ware dakpansgewijs opgevolgd door Sander van Deventer: de laatste twee jaar van de periode "Tytgat" heeft Van Deventer steeds meer taken van Tytgat overgenomen. In de periode "Van Deventer" is er zeer veel onderzoek binnengehaald. Op dit moment hebben we zelfs meer dan dertig AIO's die ik helaas nauwelijks persoonlijk ken. Er zijn inmiddels zes business units: "Inflammatoire darmziekten", "Slokdarm/Barrett", "Hepatobiliair", "Motiliteit", "Hepatologie" en een "Colorectaal", met veel FAP's en HNPCC's. Elke unit doet niet alleen klinische dingen maar ook onderzoek en techniek. Zo doet "Slokdarm/Barrett" ook endoscopische technieken. En doet "Hepatobiliair" niet alleen maligniteit, maar ook chronische pancreatitis en aanvullende research daarnaar. De keerzijde van de stormachtige ontwikkeling van de laatste jaren is dat we de onderlinge samenhang een beetje zijn verloren. Het "wij-gevoel" is aan het verdwijnen en het lijkt soms wel of we tegenover elkaar staan als het gaat om verdeling van geld en middelen. De conclusie van de benoemingsadviescommissie is dan ook geweest, dat er meer aandacht moet komen voor de onderlinge samenhang en voor het onderwijs.'

'Mijn primaire taak is en blijft kliniek en onderwijs'.

Ik ben zeker geen geniale wetenschapper die deze kliniek tot de grootste van de wereld zal maken. Ik heb een heel ander profiel. Ik profileer me op kliniek en onderwijs. Die kerntaken zijn hier de afgelopen jaren te veel ondergeschoven kindjes geweest. Bij mijn benoeming heb ik wel aangegeven dat ik mensen nodig heb om me op andere vlakken te ondersteunen. Paul Fockens had al een aantal belangrijke taken: hoofd endoscopie afdeling en opleider. Hij blijft dit doen en wordt bovendien hoogleraar gastro-intestinale endoscopie. Guy Boeckstaens neemt de leiding van de research op zich. Hij wordt hoogleraar in de neurogastroenterologie. De leiding van de afdeling berust bij dit driemanschap. Peter Jansen is hoofd van de hepatologie. Met Peter Jansen erbij ontstaat er dan een viermanschap dat het schip bestuurt. We hebben vacatures voor de hepatologie die op korte termijn moeten worden ingevuld. Rob Chamuleau gaat volgend jaar weg, Henk Reesink is ook al drieënzestig en Peter Jansen is bijna zestig jaar. Ik heb bij herhaling aangegeven dat het tijd wordt om een ervaren hepatoloog aan te trekken om te voorkomen dat er een vacuüm ontstaat. Ik heb dat al vaak gezegd, maar men komt dan steeds weer met als een briljant ervaren jonge onderzoeker of arts-assistent op de proppen'

‘We streven op korte termijn naar een geïntegreerd eigen MDL-lab.’

‘Onze laboratoriumactiviteiten worden op allerlei verschillende locaties verricht: een groot eilandrijk. Vooral het laboratorium “Experimentele Hepatologie” zit heel erg ver weg van de kliniek (nieuwbouw achter het AMC hoofgebouw) en is voor de klinici fysiek en emotioneel nauwelijks te bereiken. Eigenlijk hebben mijn voorgangers dit onderdeel te ver van ons laten afdrijven. We streven er toch naar dat de arts-assistenten in opleiding ook wetenschappelijk onderzoek doen, eventueel ook in het laboratorium. Met de huidige locaties is dat bijna onmogelijk. Vooral voor Peter Jansen is de afstand naar de Experimentele Hepatologie een handicap. Het experimentele leverdeel is een hele tijd een zelffunctionerende eenheid geweest. De afgelopen tien jaar is er nauwelijks contact geweest tussen de klinische hepatologie en de experimentele hepatologie. We hebben daarom een voorstel gedaan aan de Raad van Bestuur om tot een gemeenschappelijke locatie voor een heel nieuw MDL-lab te komen. De mensen van het lab zelf willen eigenlijk niets liever. Er is daar op dit moment veel gaande. Het basale “gal”onderzoek loopt goed. Er zijn pilot studies op het gebied van de virale hepatitis. Ook zijn er de oncologische studies, zoals fotodynamische therapie bij cholangiocarcinoom. De financiering is wel een groot probleem: we hebben te weinig eerste geldstroom en te veel derde geldstroom financiering. Zeker in vergelijking met andere academische ziekenhuizen. Op dit moment zijn we hierover in onderhandeling met de Raad van Bestuur. Overeenstemming hierover is gekoppeld aan de financiering van het toekomstige MDL-lab.’

‘Door een strakke en systematische opleiding zijn we niet meer flexibel in het opleiden.’

‘Voor de assistenten is er naast de verplichte hepatologie stage ook de mogelijkheid van een soort superstage. Via die route zouden we dan ook echte hepatologen kunnen opleiden. Helaas wil nog maar één van de 10 assistenten daar gebruik van gaan maken. Wat de vraag oproept of deze stage aantrekkelijk genoeg ingericht is. Voor de stage ‘advanced endoscopy’ is traditioneel wel veel belangstelling. Op dit moment wil iedereen deze stage in zijn pakket. Toch zal in de toekomst niet iedereen meer ERCP’s en andere interventies kunnen leren. We zullen in een vroeg stadium adviezen moeten gaan geven, op basis van de individuele kwaliteiten van de arts-assistent. We hebben al een paar jaar een gestructureerd opleidingssysteem. Elke stage heeft een aparte mentor en elk half jaar is er een wisseling van stage. De opleiding is daardoor zo dichtgetimmerd dat we er moeilijk van af kunnen wijken. Daarmee hebben we ook enige flexibiliteit verloren. Ergens even een maandje langer blijven is niet meer mogelijk, want anders loopt alles in het honderd. In de 2-4 opleiding hebben we trouwens de zaalstages veranderd. Er zijn geen assistenten

van de interne meer op zaal te vinden. Daarvoor in de plaats zijn twee MDL-artsen in opleiding gekomen. Elke van de twee zalen heeft 10 bedden. Tien bedden voor de ‘hepatologie’ en tien voor de ‘maag-darm’ afdeling. De assistenten op zaal krijgen rechtstreeks supervisie van een stafid. ‘s Nachts en in de weekenden neemt de algemene interne assistent de taken gelukkig nog wel waar.’

‘We moeten de lever in ons MDL-vak meer profileren.’

Ik heb er geen principiële bezwaar tegen, dat internisten diagnostische en eenvoudige therapeutische scopieën doen. Die moet zich dan wel houden aan de vigerende eisen van aantallen en certificering. We kunnen namelijk in de praktijk geen 24-uurs dekking door de MDL in elk ziekenhuis garanderen. Ik vind een aangeklede MDL-stage voor geïnteresseerde internisten geen gek idee. Dat hoeft dan niet persé op het gebied van de endoscopie, maar zou ook kunnen voor de hepatologie of gecompliceerde maag-darmproblematiek. Als we de ‘L’ in de MDL bij ons vinden horen, dan moeten we als MDL-artsen ook meer aandacht aan dat orgaan schenken. Eigenlijk zouden binnen elke MDL-maatschap van enige omvang één of meer collega’s met een speciale hepatologische interesse aanwezig moeten zijn. Op die manier kunnen we ook waar maken dat hepatologie iets is wat niet elke internist er even bij kan doen. In veel ziekenhuizen heeft op dit moment een hepatologisch consult door de MDL arts geen toegevoegde waarde, omdat die er niets van afweet. Logisch dat de internisten het dan zelf blijven doen. Maar in de toekomst moet dat veranderen, door een betere opleiding MDL.”

‘Voor levertransplantatie in het AMC is het nog te vroeg.’

‘Zelf transplanteren in het AMC behoort misschien in de toekomst tot de mogelijkheden. Er zijn genoeg mensen hier in huis die het willen en zouden kunnen. Toch vind ik het nu geen reële optie omdat er geen capaciteitsprobleem is in Nederland. Zolang het aantal levertransplantaties zo laag is, is er wat mij betreft op dit moment geen ruimte voor een vierde centrum.’

‘De Maag Lever Darm Stichting zou naar buiten moeten treden met een aparte ‘leverstichting’.

Ik heb in het bestuur van de Maag Lever Darm Stichting gezeten op het moment dat de Leverstichting werd opgericht. In het verleden vonden de hepatologen wel eens dat de MLDS te weinig aandacht voor de lever had. Dat is nu in ieder geval absoluut niet zo. Op dit moment is ons grootste probleem dat het publiek absoluut niet begrijpt wat die maag, lever en darmen toch met elkaar te maken hebben. Ik kreeg laatst de vraag of de blaas er ook niet bij hoort. Dit euvel verklaart waarom er al jaren veel minder geld wordt opgehaald voor de MLDS dan voor een diabetes stichting of een nierstichting. Er is te weinig herkenbaarheid. Zo’n nierstichting heeft het makkelijk. Er is sprake

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

van 'one-issue'. De MLDS komt het ene jaar met darmproblematiek en het volgende jaar vertellen ze iets over dikke darm kanker. Dit jaar is de lever dan weer aan de beurt. Ik denk dat het beter is dat je elk jaar aandacht aan de lever besteedt, en separaat daarvan ook aan de darmen en de maag. De Maag Lever Darm Stichting moet je dan als overkoepelende organisatie zien. Op die manier scoor je wellicht beter.'

Sport en tijd.

In principe ga ik elke dag op de fiets naar mijn werk. Natuurlijk is er altijd wel het excuus van een zware tas of een afspraak, waardoor ik toch vaak met de auto kom. Tijd is een schaars goed aan het worden. Ik heb vier kinderen en ik merk dat zij en allerlei familiefeesten behoorlijk veel tijd vragen. In mijn vrije tijd fiets en mountainbike ik graag. Het liefst in Limburg. Het lange afstandslopen wordt me helaas belet door een hinderlijke blessure. Een andere hobby is cabaret en het maken van de daarbij behorende filmpjes. Bijvoorbeeld voor de recente Highlights en natuurlijk voor de opening van de UEGW in Amsterdam. Eigenlijk vind ik de cabarettactiviteiten het leukst in mijn vak.'

Curriculum Vitae:

Naam	Joep (J. F. W. M.) Bartelsman
Geboren	25 december 1946 te Bloemendaal
Burgerlijke staat	Gehuwd
Kinderen	4
Opleiding:	
1958 - 1964	Gymnasium β , Triniteitslyceum, Haarlem
1964 - 1972	Geneeskunde Universiteit van Amsterdam
1974	Start opleiding tot internist in het Wilhelmina Gasthuis Amsterdam (Prof. dr. M. Koster, Prof. dr. J. H. Vreeken)
1976 - 1979	Opleiding tot gastroenteroloog in het Wilhelmina Gasthuis Amsterdam (Prof.dr.G.J.Tytgat)
1979 - 1981	Consulent Gastroenterologie Binnengasthuis, Amsterdam
1981 - 2005	Staflid afdeling Maag- Darm- en Leverziekten Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
1 april 2005	Benoemd tot afdelingshoofd van de vakgroep Maag Darm en Leverziekten Benoeming tot kernhoogleraar in gang gezet.

HEPATOLOGIE ALERT

Het natuurlijk beloop van NASH: opvallend mild in de afwezigheid van cirrose.

We lezen steeds meer over NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease): het leidt tot cirrose, leverfalen en hepatocellulair carcinoom, en meer dan 60 miljoen Amerikanen lijden er aan. Of deze epidemie ook Nederland bereikt, is voor niemand meer een vraag. De vraag is alleen nog, wanneer? Helaas ontbreekt het vooralsnog aan goed epidemiologisch onderzoek. De meeste kennis komt uit tertiaire verwijscentra, waar zeer waarschijnlijk de meest ernstige gevallen zich concentreren.

Het zgn. Rochester Epidemiology Project (REP) is een door de NIH-gesubsidieerd project, waarin alle ziekten voorkomend in Olmsted County Minnesota worden bestudeerd. De twee belangrijkste gezondheidszorgaanbieders aldaar zijn de Mayo Clinic en het Olmsted Medical Center. Per jaar wordt 87% (!!!) van de populatie minstens 1x in een van de centra gezien; iedere 4 jaar brengt 95% van de inwoners minimaal een bezoek. Enkele onderzoekers uit de Mayo Clinic hebben met behulp van deze database, gekeken naar de mortaliteit en morbiditeit van NAFLD, en een vergelijk gemaakt met de gehele populatie in het gebied.

Alle patiënten bekend met NAFLD vanaf 1980, werden in de studie opgenomen. Het beloop tot 2000, werd bekeken. NAFLD werd als volgt gedefinieerd: ooit steatosis hepatis (echo, CT, MRI of leverbiopsie) of diagnose cirrose met kenmerken van het metabole syndroom (3 of meer uit 5: verhoogd nuchter glucose, hypertensie, verhoogd nuchter triglyceride getal, verlaagd HDL-cholesterol, BMI>30) in de voorgeschiedenis. Patiënten met een andere leverziekte of een andere oorzaak voor leververvetting, werden uitgesloten. Ook patiënten met een alcohol-inname >140 gram per week, werden uitgesloten. Er konden 620 patiënten worden geïdentificeerd, waarvan uiteindelijk 435 in de studie konden worden opgenomen.

Van de 435 patiënten was 92,5% blank en van middelbare leeftijd. Meer dan 66% had overgewicht, en 26% had diabetes mellitus. De incidentie van NAFLD bedroeg 4,2/100.000 per jaar in de periode 1980-1985; in 1995-1999, was dit 38,0.

De overleving kon worden berekend van 405 patiënten. De gemiddelde follow-up was 7,6 jaar, zodat deze studie uiteindelijk bijna 3200 patiënt-jaren betreft.

De mortaliteit van patiënten met NAFLD was duidelijk hoger dan van de controle-populatie: standardized mortality ratio 1.34. Een toegenomen sterftkans was

geassocieerd met hypertensie, roken, leeftijd, ischemische hartziekte, levercirrose en insuline-resistentie/diabetes mellitus (Univariate Cox regression analysis). In een multivariate Cox regressie model, bleven alleen insuline-resistentie/diabetes mellitus, cirrose en leeftijd over. Na 10 jaar was 77% van de NAFLD-populatie nog in leven, versus 87% van de controle-populatie. Cirrose was aanwezig bij 5%: bij 2% bij de eerste presentatie, bij 3% gedurende de follow-up. Bij 3,1% ontstond gedecompenseerde leverziekte. Slechts 7 (1,7%) patiënten overleden ten gevolge van de leverziekte: 4 maal leverfalen, 2 maal varicesbloeding en 1 maal hepatocellulair carcinoom.

Dit is de eerste grote studie die het natuurlijk beloop van NAFLD beschrijft. Ondanks het feit dat het sterfterisico van patiënten met NAFLD verhoogd was, was de uiteindelijke sterfte ten gevolge van NAFLD gering. In de groep met NAFLD vormde leverziekte de "derde" doodsoorzaak, en was verantwoordelijk voor 13% van de sterfgevallen. Dit in tegenstelling tot de "NAFLD-vrije" populatie: leverziekte was hier de "dertiende" doodsoorzaak en was slechts verantwoordelijk voor <1% van de sterfgevallen. De oversterfte in de NAFLD-populatie wordt zeer waarschijnlijk veroorzaakt door de aanwezigheid van het metabole syndroom: 22% ontwikkelde diabetes mellitus, 23% vetstofwisselingsstoornissen en 22% hypertensie.

Uit deze studie blijkt dat de prognose van NAFLD op lange termijn uitermate gunstig is wat de lever betreft: het risico op ontwikkeling van cirrose is uitermate gering. In het begeleidend editorial worden getallen genoemd van 1-2% na 15-20 jaar in geval van NAFLD zonder ontsteking of fibrose, en 12% na 8 jaar in geval van NAFLD met ontsteking of fibrose (NASH). Voor de gehele populatie is het risico op lever-gerelateerde dood laag. Het gevaar schuilt

waarschijnlijk veel meer in de condities die met NAFLD zijn geassocieerd: overgewicht, insuline-resistentie/diabetes mellitus, vetstofwisselingsstoornissen en hypertensie. Deze condities zouden de toegenomen sterfte van de onderzochte NAFLD-populatie kunnen verklaren; hier is echter onvoldoende naar gekeken.

Wat betekent deze studie voor de dagelijkse praktijk?

De patiënt met steatosis maar normale transaminasen, dient goed onderzocht te worden op het metabole syndroom. Indien aanwezig, is adequate therapie geïndiceerd. Wat de lever betreft kan de patiënt gerustgesteld worden. De patiënt met steatosis en verhoogde transaminasen, dient een leverbiopsie te ondergaan. Indien er sprake is van NASH met fibrose of zelfs cirrose, dient behandeling met metformine of een PPAR-agonist te worden overwogen.

Robert J. de Knegt

Erasmus MC, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Rotterdam

Referenties

Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease : a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121.

Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;129:375-378.

Cursusboek Klinische Hepatologie

Van de in Amsterdam gehouden cursus klinische hepatologie (juni jl.) is voor alle 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.

Mededelingen

Inschrijving najaarsvergadering 2005

Het aanstaande najaarscongres van onze vereniging zal plaatsvinden op 6 en 7 oktober 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 5 en 6 oktober, dus voorafgaand aan het congres.

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

De NVH-onderzoeksprijs

Tijdens de a.s. najaarsvergadering 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.

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 zullen plaatsvinden op 6 september en 8 november. Mede gelet op het hoge niveau van deze con-

ferenties 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. Uitvoerige informatie over de voordelen van het lidmaatschap vindt u op de website: www.nvh.nl 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: www.nvh.nl

Promoties

Samenvatting proefschrift "Intrahepatische immune response in chronic viral hepatitis. An immunohistochemical study".

Thjon Tang

Promotiedatum: 22 december 2004

Promotor: Prof. dr. S. W. Schalm

Co-promotoren: dr. H. L. A. Janssen en dr. J. Kwekkeboom

Hepatitis B en hepatitis C zijn twee ernstige leverontstekingen die wereldwijd voorkomen. De ontsteking verdwijnt bij 90% van de met hepatitis B en bij 20% van de met hepatitis C besmette volwassenen binnen een half jaar. Tien procent van de hepatitis B en 80% van de hepatitis C besmette volwassenen ontwikkelen een chronische leverontsteking.

Een chronische leverontsteking op basis van hepatitis B of hepatitis C leidt tot cirrose van de lever, waardoor de kans op levercarcinoom vergroot wordt. Behandeling van chronische hepatitis B of hepatitis C gebeurt voornamelijk met interferon- α , een natuurlijk eiwit dat het immuunsysteem activeert en stimuleert en de virusdeling remt. Slechts bij 30% van de chronische hepatitis B en 50% van de chronische hepatitis C besmette volwassenen is interferon- α een succesvolle behandeling.

Allereerst is onderzocht welke cellen van het immuunsys-

teem betrokken zijn bij genezing van een chronische virale hepatitis. Het bleek dat vooral de CD8 T-lymfocyt een belangrijke rol hierin speelt. Verder werd duidelijk dat het aantal CD8 T-lymfocyten in de lever voorafgaand aan de behandeling een voorspellende waarde heeft ten aanzien van genezing bij patiënten met chronische hepatitis B. Vervolgens werd met een nieuwe methode, de dunne naald biopsie, de immuun respons in de lever op diverse tijdstippen bestudeerd bij 20 chronische hepatitis B patiënten gedurende antivirale therapie. Succesvolle therapie bij een chronische hepatitis B infectie werd gekenmerkt door een toename van het aantal CD8 T-lymfocyten in de lever ten opzichte van de non-responders. Deze CD8 T-lymfocyten hadden de eigenschap om besmette levercellen direct op te ruimen in de vorm van cytotoxische moleculen als granzymes. Verder hadden CD8 T-lymfocyten de eigenschap om het virus in de besmette cellen te inactiveren met behulp van interferon- γ . Tot slot werden bij volwassenen met een chronische hepatitis C infectie met behulp van de dunne naald biopsie meer CD8 T-lymfocyten in de lever waargenomen bij die sneller reageerden op interferon- α dan de trage responders.

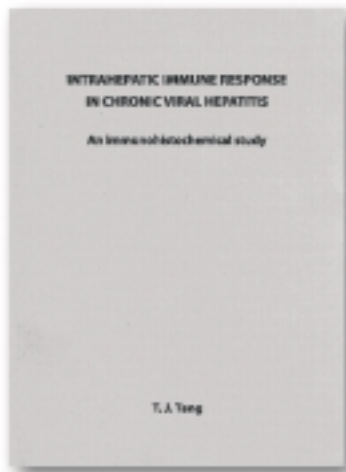
Samenvatting proefschrift: "Response in hepatitis C virus non-responders"

Jan Maarten Vrolijk

Promotiedatum: 4 mei 2005

Promotor: Prof. dr. S.W. Schalm

Wereldwijd zijn naar schatting 150-170 miljoen mensen chronisch besmet met het hepatitis C virus. Naar schatting 60.000 van hen wonen in Nederland. Chronische hepatitis C virus (HCV) infectie leidt bij 20% van de besmette personen op de lange termijn tot levercirrose. Sinds bijna twintig



jaar wordt ter behandeling van HCV gebruik gemaakt van op interferon gestoelde therapie. De kans op succesvolle behandeling is de afgelopen jaren gestegen van minder dan 10% tot bijna 80% in geselecteerde patiënten. Echter, bij mensen met ongunstige kenmerken liggen de kansen op blijvende virale response aanzienlijk lager. Belangrijke ongunstige kenmerken zijn infectie met HCV (subtypen)



genotype 1 of 4, het al hebben van cirrose van de lever of in het verleden niet gereageerd hebben op antivirale behandeling (zogenoemde non-responders). In dergelijke patiënten met één of een combinatie van dergelijke “moeilijk te behandelen” criteria ligt de *a-priori* kans te reageren op de standaard behandeling aanzienlijk lager namelijk

tussen 10 en 40%.

Om het nadelige effect van de ongunstige kenmerken te niet te doen, en om factoren die samenhangen met een goede response te identificeren werden de studies zoals

beschreven in het proefschrift uitgevoerd. We stelden ons voor dat virale respons een positieve uitslag is na afweging van het totaal aan nadelige kenmerken tegen het totaal aan gunstige basale factoren verantwoordelijk voor onderdrukking van het virus en zijn vermenigvuldiging. Onder de basale factoren schaalden wij de immunologische afweer van de gastheer en de *in-vivo* aanwezige hoeveelheid interferon.

Zodoende werden a) non-responders en patiënten met ongunstige virale kenmerken langdurig en met hoge doses (peg-) interferon behandeld. Bepaalden wij b) de farmacokinetiek en dynamiek van Peginterferon en haar relatie met patiënt kenmerken en c) werden immunologische factoren samenhangend met (non-) HCV respons in perifeer bloed en de lever geïdentificeerd.

De belangrijkste conclusies van het proefschrift zijn dat bij patiënten met ongunstige kenmerken met behulp van intensieve therapie de behandeling vaak toch nog succesvol kon worden afgerond. Een succesvolle behandeling van patiënten met “moeilijk te behandelen” kenmerken vindt echter uitsluitend plaats onder de juiste omstandigheden bij een combinatie van factoren zoals afdoende hoge serum interferon spiegels en een adequate gastheerantivirale immuun response. Beiden werden gedefinieerd en voor bepaling van het laatste werd een nieuwe techniek ontwikkeld die het mogelijk maakt om op een weinig invasieve wijze de afweer in de lever te meten.

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Pegasy®

Samenstelling: Pegasy® bevat peginterferon alfa-2a, gevormd door de conjugatie van PEG-reagers (molecuulmassa 40 kD) aan interferon alfa-2a. Pegasy® wordt voornamelijk in het bloed en extracellulair vloeistof aangetroffen en is beschikbaar in voorgedoseerde wegwerpspuit met gebruiksklare oplossing voor injectie met 180 of 150 µg peginterferon alfa-2a per 0,5 ml. **Indicaties:** 1. Chronische hepatitis C (CHC) bij volwassen patiënten die positief zijn voor HCVRNA in het serum, inclusief patiënten met gecompenseerde cirrose en/of een co-infectie met klinisch stabiele HIV. De optimale behandeling is in combinatie met ribavirine. 2. HBeAg-positieve of HBeAg-negatieve chronische hepatitis B (CHB) bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, verhoogd ALT en histologisch bevestigde leverontsteking en/of fibrose. **Contra-indicaties:** 1. Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor alfa-interferon of voor een van de hulpstoffen. 2. Auto-immuun hepatitis. 3. Ernstige leverdysfunctie of gecompenseerde levercirrose. 4. Neonaten en kinderen tot 3 jaar oud vanwege de risico's op kernleeschade. 5. Ernstige reeds bestaande hartaandoening in de anamnese, waaronder een instabiele hartaandoening of een hartaandoening die niet onder controle is in de voorgaande 6 maanden. 6. Zwangerschap of borstvoeding. 7. HIV-CHC patiënten met cirrose en een Child-Pugh score ≥ 6. **Dosering en wijze van toediening:** Behandeling dient uitsluitend te worden geïnitieerd door een arts met ervaring bij het behandelen van CHB of CHC. De aanbevolen dosering Pegasy® bedraagt 180 µg eenmaal per week subcutaan toegediend in buik of dij. De optimale behandeling van CHC is in combinatie met ribavirine. **Belangrijke waarschuwingen:** Anemie wordt waargenomen bij tot 15% van de patiënten tijdens behandeling met Pegasy® en ribavirine. Pegasy®-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 schilddermafwijkingen of verergering van schildderfaandoeningen gemeld. Depressie, suïcide gedachten en pogingen tot suïcide zijn waargenomen bij enkele patiënten tijdens behandeling met peginterferon alfa. Hyperfensie, supraventriculaire arritmieën, descompensatie, pijn op de borst en myocardiinfarct zijn in verband gebracht met alfa-interferontherapie. Indien tijdens behandeling aanwijzingen voor leverdysfunctie ontstaan, dient Pegasy® 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 leverdysfunctie. Ernstige, acute overgevoelighedsreacties zijn zelden waargenomen tijdens behandeling met alfa-interferonen. Koorts gepaard met griepachtig syndroom wordt gemeld tijdens interferontherapie, andere oorzaken van persisterende koorts moeten worden uitgesloten. Bij Pegasy® zijn diabetes mellitus, retinopathie en pulmonale symptomen waargenomen. Indien Pegasy® en ribavirine toegevoegd worden aan HAART bij patiënten met CHC/HIV co-infectie kan er een grotere kans bestaan op lactatacidose, en bij co-geïntificeerden met een voortgeschreden cirrose die HAART gebruiken, kan er grotere kans bestaan op leverdysfunctie. **Bijwerkingen:** In studies bleek het veiligheidsprofiel van Pegasy® bij CHB gelijk aan dat bij CHC, alhoewel de frequentie van bijwerkingen opmerkelijk lager was. Bijwerkingen gemeld bij > 10% van de patiënten die met Pegasy® (in combinatie met ribavirine i.h.g. van CHC) werden behandeld zijn anorexie, gewichtsafname, 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. Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op www.Roche.nl (24 februari 2005)

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 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 leverdysfunctie, gecompenseerde levercirrose, hemoglobinopathieën. **Dosering en wijze van toediening:** De behandeling moet gemiddeld en 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 per dag 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 drie proeven een significante teratogeniteit 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 contra-ceptiemethoden tegelijkertijd toegepast worden. Gedurende deze periode moet maandelijks een 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 mutageen in sommige in vivo en in vitro genotoxiciteits testen. Een potentieel carcinogeen effect van ribavirine kan niet uitgesloten worden. Een daling van het Hemoglobinegehalte tot < 10 g/dl werd waargenomen bij tot 15% van de patiënten die 48 weken behandeld werden met 1000/1200 mg 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 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 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 plasmaspiegels. 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 bezwaar leverdysfunctie 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, daarna periodiek als daar klinisch aanleiding toe is. Aanvullende uitgangswaarden zijn: Hb ≥ 12 g/l (vrouwen), ≥ 13 g/l (mannen) of ≥ 100.000/mm³; neutrofielen ≥ 1500/mm³. Voorzichtigheid is geboden als Copegus en peginterferon alfa-2a worden toegepast samen aan een "Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART)" bij hepatitis C patiënten die tevens met HIV geïntificeerd zijn, aangezien zij het risico kunnen lopen van ernstige bijwerkingen. Ribavirine remt *in vitro* de fosforylering van zidovudine en stavudine en kan mogelijk het antiretrovirale effect en de bijwerkingen van deze stoffen versterken. Bijwerkingen: Gemeld bij < 10% van de patiënten die met de combinatie Copegus en 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. (09/2003). Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op www.Roche.nl.



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: URSOFALK®, capsules 250 mg (08384)

Samenstelling: URSOFALK® bevat ursodeoxycholzuur (UDCA) als werkzaam bestanddeel: per capsule met een gewicht van 430 mg: ursodeoxycholzuur 250 mg. **Indicaties:** Het oplossen van cholesterolgalstenen bij patiënten: die één of meer röntgen doorschijnende (röntgennegatieve) galstenen, bij voorkeur met een doorsnede van niet meer dan 2 cm, in een goed functionerende galblaas hebben; die een chirurgische ingreep weigeren of waarbij chirurgisch ingrijpen niet is geïndiceerd; bij wie een oververzadiging van cholesterol is aangetoond door een chemisch onderzoek van de gal verkregen door duodenumsondage. Als adjuvante medicatie vóór en na galsteenvergruizing (lithotripsie). Primaire biliaire cirrose (PBC). **Contra-indicaties:** Niet functionerende galblaas; veelvuldige galkoliekten; cholecystitis; ontstekingen aan dunne of dikke darm; acuut maag- en duodenulcera; ernstige nierfunctie-stoornissen. **Bijwerkingen:** In enkele gevallen kan behandeling met URSOFALK® aanleiding geven tot ontstaan van brijvormige ontlasting of diarree, die echter geen aanleiding behoeft te zijn tot beëindiging van de therapie. Bij patiënten met primaire biliaire cirrose stadium IV, is stijging van AF, gamma-GT en bilirubine beschreven, die weer herstelden na het staken van de therapie. **Waarschuwing:** Een relatieve contra-indicatie voor het toepassen van ursodeoxycholzuur vormen de patiënten met het allerlaatste stadium van primaire biliaire cirrose ofwel stadium IV waarbij al geelzucht is ontstaan. Bij deze patiënten dient men met een lage dosis te beginnen, terwijl het effect op de cholestase nauwkeurig moet worden gevolgd. Wanneer de AF, gamma-GT en bilirubine in het bloed juist gaan stijgen na het begin van de behandeling met ursodeoxycholzuur, moet de behandeling worden gestopt.

Verpakkingen: Omdoos met 100 capsules in doordrukverpakking (4 doordrukverpakkingen): 25 capsules per doordrukverpakking (Al/PVC). **Afleverstatus en vergoeding:** U.R. Volledig vergoed. **Registratiehouder:** (Tramedico B.V., Weesp. **Datum laatste goedkeuring IB1:** juli 2004



Voor informatie:
Tramedico BV, Weesp, 0294 - 46 11 22
of raadpleeg de volledige IB-tekst.

Samenvatting van het proefschrift "Function and regulation of the human bile salt export pump"

Jacqueline Plass

Promotor: Prof. dr. P. L. M. Jansen

Co-promotor: Dr. K. N. Faber

Promotiedatum: 25 mei 2005

Dit proefschrift beschrijft één van de transporteiwitten van de lever: de Bile Salt Export Pump, afgekort BSEP. Dit eiwit transporteert galzouten uit de levercel (hepatocyt) naar de gal. Gal bestaat voor het grootste deel uit water en voor het overige uit opgeloste stoffen, waaronder de galzouten. Galzouten spelen onder andere een belangrijke rol bij de vertering van vette voedingsstoffen.

Hoofdstuk 1 beschrijft de huidige stand van zaken wat betreft de kennis over transporteiwitten van de hepatocyt die betrokken zijn bij galvorming. Verstoring van deze processen leidt tot cholestase: ophoping van galbestanddelen in lever en bloed.

In **hoofdstuk 2** onderzoeken we één van de mutaties die de erfelijke leverziekte PFIC2 veroorzaken: de D482G-mutatie. Deze studie heeft aangetoond dat het mutante eiwit wel zijn normale functie kan uitvoeren, maar versneld wordt afgebroken.

In de afgelopen jaren is gebleken dat galzouten ook zeer belangrijke signaalmoleculen zijn. Ze activeren de transcriptiefactor Farnesoid X Receptor (FXR). Geactiveerd FXR reguleert, als heterodimeer met de transcriptiefactor Retinoic X Receptor (RXR), de transcriptie van genen die coderen voor eiwitten die galzouten transporteren en enzymen die betrokken zijn bij de aanmaak van galzouten. In **hoofdstuk 3** wordt aangetoond dat geactiveerd FXR samen met RXR de expressie van BSEP reguleert.

Als vervolg op hoofdstuk 3 hebben we in **hoofdstuk 4** bepaald of het vitamine A-derivaat dat RXR activeert, 9-cis retinolzuur (9cRA), ook een rol speelt bij de regulatie van de transcriptie van het BSEP-gen. Van verschillende genen die door FXR en RXR gereguleerd worden is bekend dat de aanwezigheid van zowel galzouten als 9cRA, zorgt voor de sterkste expressie. Wij hebben ontdekt dat dit niet het geval is voor BSEP. Sterker nog: 9cRA lijkt juist een remmende werking te hebben.

Van verschillende eiwitten is al bekend dat hun expressie gereguleerd wordt door galzouten en FXR (samen met RXR en 9cRA). Toch komen er nog steeds nieuwe bij.



In **hoofdstuk 5** hebben we met behulp van de microarray-technologie ontdekt dat Fibrinogeen B β (FGB) mogelijk ook door galzouten en FXR gereguleerd wordt. In tegenstelling tot de meeste andere FXR-targetgenen lijkt dit eiwit geen rol te spelen in de galzouthuishouding, maar in de bloedstolling. Concluderend kan gesteld worden dat er nu verschillende eiwitten bekend zijn waarop nieuwe behandelmethoden voor patiënten met cholestase gericht kunnen zijn. De toekomst moet uitwijzen of hiermee efficiënte en veilige therapieën ontwikkeld kunnen worden. Met andere woorden, er is nog genoeg onderzoek te doen om meer inzicht te krijgen in de (moleculaire) oorzaken van - en behandelmethoden voor - cholestase.

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:

- Genetic variation in bile acid metabolism. Implications for lipoprotein homeostasis. Maaïke Hofman, Wageningen
- Clinical and pathophysiological studies in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis, with emphasis on symptoms, quality of life and longterm prognosis during treatment with ursodeoxycholic acid. Pieter ter Borg, Rotterdam
- Infectious causes of hepatitis in dogs and cholangitis in cats. Sascha Y. Boomkens, Utrecht
- Gelatinases in Chronic Liver Disease. The Clinical Relevance of MMP-2 and MMP-9 in Orthotopic Liver Transplantation. Johan Kuyvenhoven, Leiden
- Function and regulation of the human bile salt export pump. Jacqueline Plass, Groningen
- Intrahepatische immune response in chronic viral hepatitis. An immunohistochemical study. Thjon Tang, Rotterdam
- Response in hepatitis C virus non-responders. Jan Maarten Vrolijk, Rotterdam

Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



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

Ursofalk® 250mg

Indicaties

Dosering mg/kg/dag

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

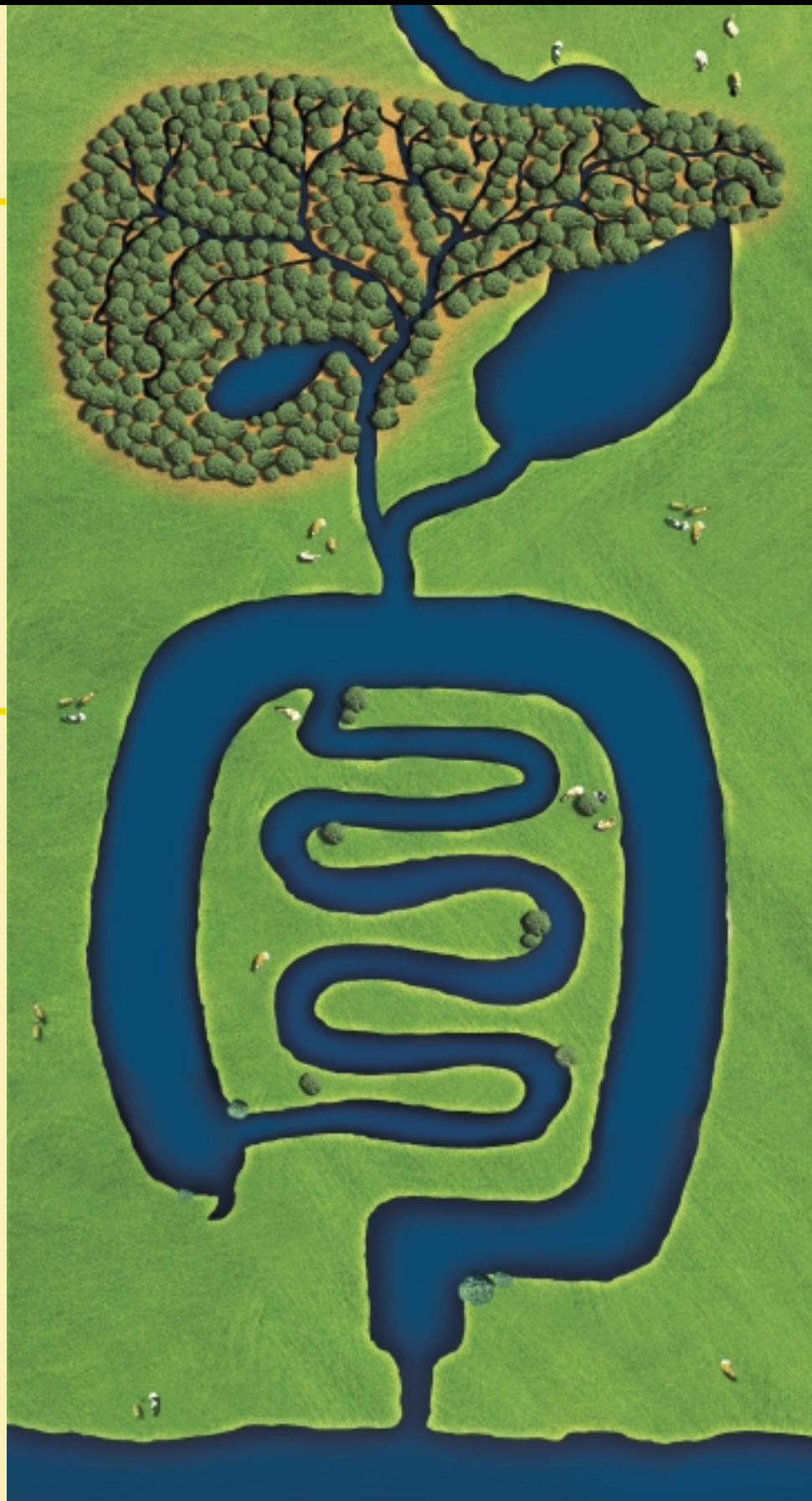
Oplossen van
cholesterolgalstenen 8 - 10 ^[1]

Niet geregistreerde, therapeutische indicaties

PSC 25 - 30 ^[3]
CF 15 - 20 ^[4,5,6,7]
Hepatitis C 10 - 15 ^[8,9]
Auto-immuun hepatitis 13 - 15 ^[10]

Referenties:

1) IB1-tekst. 2) Lindor KD et al. Gastroenterol 1996; 110: 1515-18.
3) Harnois DM et al. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1558-62.
4) Colombo C et al. Hepatology 1996; 23:1484-90. 5) O'Brien SM et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8:477-83. 6) v.d. Meeberg PC et al. Scan J Gastroenterol 1997; 32:369-73. 7) Lindblad A. et al. Hepatology 1998; 27:166-74. 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

