

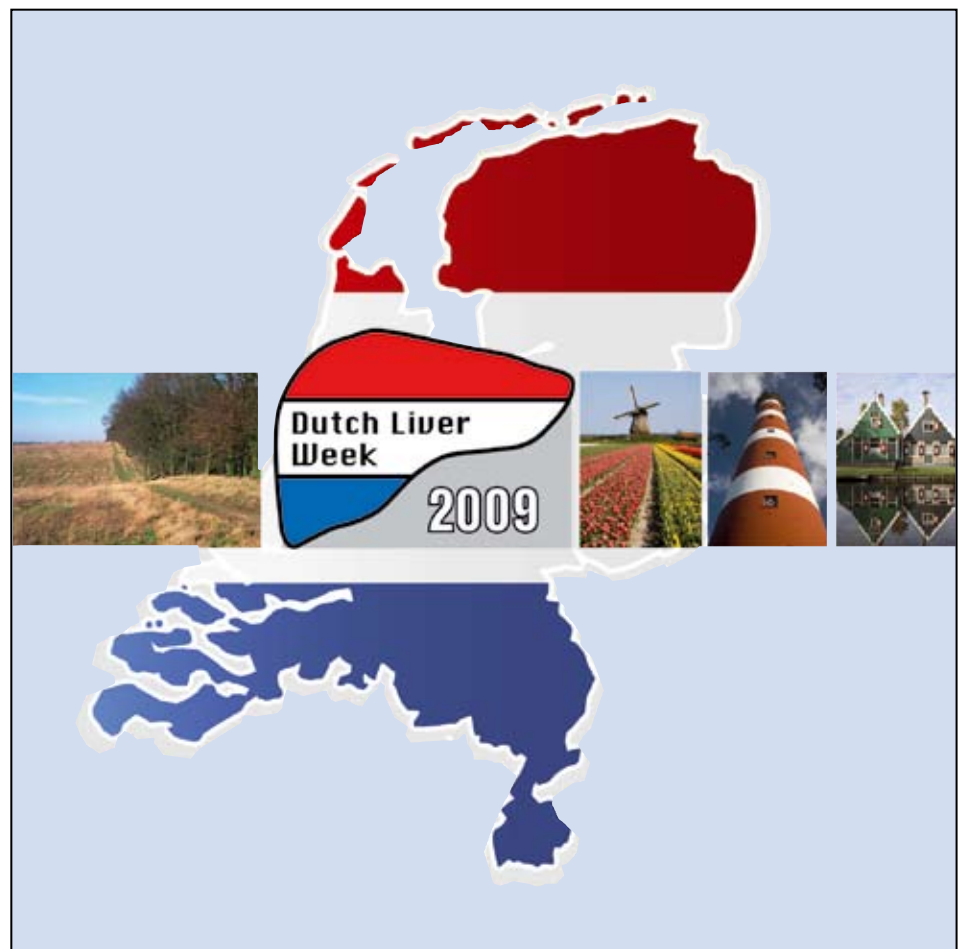
# Lever

Nieuwsbulletin van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



## I N H O U D

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



Jaargang 32, nr.4  
December 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. J. Kwekkeboom

#### Redactie adres:

Redactie Nieuwsbrief NVH  
M.J. van Gijtenbeek  
Postbus 657  
2003 RR Haarlem  
Telefoon: 023 - 5513016  
Fax: 023 - 5513087

#### Bestuur:

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

#### Lidmaatschap:

aanmeldingen bij de secretaris:  
Dr. K.N. Faber  
Postbus 657  
2003 RR Haarlem

#### Informatie via:

[www.hepatologie.org](http://www.hepatologie.org)

#### Omslagfoto:

Aankondiging Dutch Liver Week 2009 (blz. 7)

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.

## 2008

**11 december** - 9e MUSIS symposium  
"Nieuwe ontwikkelingen in Maag-, Darm- en Leverziekten"  
**Locatie:** Musis Sacrum, Arnhem  
**Inlichtingen:** tel.: 026 - 3788952,  
e-mail: [kvanvliet@alysis.nl](mailto:kvanvliet@alysis.nl)

## 2009

**18 maart** - Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-Leverziekten.  
**Locatie:** Koningshof te Veldhoven  
**Inlichtingen:** Secretariaat NVMDL, Postbus 657, 2003 RR Haarlem  
Tel.: 023 - 551 3016, Fax: 023 - 551 3087  
**Inlichtingen:** E-mail: [secretariaat@mdl.nl](mailto:secretariaat@mdl.nl)

**19 - 20 maart**  
Voorjaarsvergadering NVGE en NVH.  
**Locatie:** Koningshof te Veldhoven  
**Inlichtingen:** Secretariaat NVGE, Postbus 657, 2003 RR Haarlem  
Tel.: 023 - 551 3016, Fax: 023 - 551 3087  
E-mail: [secretariaat@nvge.nl](mailto:secretariaat@nvge.nl)

**8 - 12 juni**  
Dutch Liver Week 2009 van de NVH  
**Locatie:** Hilton Royal Parc Soestduinen  
De jaarlijkse cursus klinische hepatologie

(10-12 juni) maakt deel uit van de DLW.  
**Inlichtingen:** Care Cure & More communication services.  
E-mail: [erik.sickmann@cc-en-m.nl](mailto:erik.sickmann@cc-en-m.nl)  
Het programma vindt u op:  
[www.dlw2009.nl](http://www.dlw2009.nl)

**7 oktober** - Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-Leverziekten.  
**Locatie:** Koningshof te Veldhoven  
**Inlichtingen:** Secretariaat NVMDL, Postbus 657, 2003 RR Haarlem  
Tel.: 023 - 551 3016, Fax: 023 - 551 3087  
**Inlichtingen:** E-mail: [secretariaat@mdl.nl](mailto:secretariaat@mdl.nl)

**8 - 9 oktober**  
Najaarsvergadering NVGE en NVH.  
**Locatie:** Koningshof te Veldhoven  
**Inlichtingen:** Secretariaat NVGE, Postbus 657, 2003 RR Haarlem  
Tel.: 023 - 551 3016, Fax: 023 - 551 3087  
E-mail: [secretariaat@nvge.nl](mailto:secretariaat@nvge.nl)

**30 oktober - 3 november**  
The Liver Meeting van AASLD  
**Locatie:** Boston, Massachusetts  
**Inlichtingen:** [www.aasld.nl](http://www.aasld.nl)

**21 - 25 november** - United European Gastroenterology Week  
**Locatie:** ExCel Londen, United Kingdom  
**Inlichtingen:** [www.uegf.nl](http://www.uegf.nl)

## Inhoud

<b>Congresagenda</b>	<b>2</b>	<b>Mededelingen</b>	<b>12</b>
<b>Bestuurszaken</b>	<b>3</b>	- Inschrijving voorjaarsvergadering 2009	
- Van de voorzitter		- Call for abstracts DEGH	
<b>Sectie Basale Hepatologie</b>	<b>4</b>	- NVH onderzoeksprijs	
- Dutch Experimental Gastroenterology and Hepatology (DEGH) Meeting		- Agenda casuïstische conferenties te Utrecht	
- Gentherapie voor de ziekte van Crigler-Najjar		- NVGE-NVH reisstipendia	
<b>Sectie Klinische Hepatologie</b>	<b>7</b>	- Lidmaatschap NVH	
- In de schijnwerpers: prof. dr. Robert J. Porte		- Proefschriftsponsoring	
- Hepatology Alert		<b>Proefschriftsamenvattingen</b>	<b>13</b>
- Dutch Liver Week 2009		- Samenvatting proefschrift Meike Bunger: 'Probing the role of PPAR $\alpha$ in the small intestine, a functional nutrigenomics approach'	
<b>Nieuws</b>	<b>11</b>	<b>Proefschriftenservice</b>	<b>15</b>
- Nieuwe NVH prijzen voor Junior onderzoekers			



## Van de voorzitter

Het gaat goed met de leverziekten in Nederland! Alle academische ziekenhuizen zijn voorzien van excellente hepatologen en ook in grotere algemene ziekenhuizen zijn er binnen de maatschap MDL vrijwel altijd één of twee MDL-artsen die zich nadrukkelijk bezig houden met leverziekten. Welke mogelijkheden liggen er voor hen in de toekomst. Naast de behandeling voor virale hepatitis en andere leverziekten zijn er een aantal 'new kids on the block'. Met de komst van de angiogenese remmers voor hepatocellulair carcinoom ontstaat ook voor hepatologen de mogelijkheid om deze patiënten te behandelen. Veel virale hepatitis patiënten met cirrose worden op hepatocellulair carcinoom gecontroleerd door de hepatoloog en zouden zeker ook door hen behandeld kunnen worden indien chirurgische opties of RFA geen soulaas bieden. Binnen de MDL-geneeskunde wordt oncologie sowieso een belangrijk aandachtsgebied. Uiteraard kunnen we dit niet alleen, maar moeten we gezamenlijk met de oncoloog hierin een plan trekken. Chemotherapeutische behandeling van hepatocellulair carcinoom is vooralsnog erg teleurstellend.

Een ander terrein dat verder ontgonnen moet worden is de echografie en de interventiehepatologie. In alle ons omringende landen doen MDL-artsen en hepatologen reeds echo's van de lever. Ook in Nederland staan we op de drempel om dit te gaan doen. Vanuit Rotterdam worden meerdere cursussen per jaar georganiseerd om echo's te leren. De stap van endo-echo naar abdominale echo's hoeft voor de gemiddelde MDL-arts geen grote problemen op te leveren. Goede training is echter van groot belang en een goede samenwerking met lokale radiologie afdeling uiteraard eveneens. Cardiologen, gynaecologen en urologen doen allen reeds zelf hun echo's, waarom zou de MDL-arts dat niet kunnen doen. De echografie cursus is nu overigens ook onderdeel van de Nationale Lever Week die deze zomer voor het eerst zal gaan plaatsvinden. Een voortreffelijk initiatief dat Rob de Knegt vanuit de NVH heeft geïnitieerd.

Net terugkomend van de AASLD is me duidelijk geworden dat we als Nederlands leverland internationaal zeer goed op de kaart staan. Er waren vele goede presentaties, zowel klinisch als basaal, vanuit ons land. Op de AASLD werd ook bekend dat helaas twee beroemde hepatologen zijn overleden. Jean-Pierre Benhamou, de godfather van de Europese hepatologie, is één maand geleden in Parijs overleden.

Benhamou is naast Sheila Sherlock de man geweest die de hepatologie in Europa het gezicht heeft gegeven wat zij nu heeft. Hij was een generalist, tot op het bot gedreven en was zeer goed in staat om zijn successen met anderen te delen. Een andere legende vanuit de hepatologie die is overleden is Andres Blei. Blei was van Argentijnse komaf, maar heeft in de Verenigde Staten carrière gemaakt, met name op het gebied van portale hypertensie en hepatische encephalopathie. Ook hij was een zeer aimabel man, die jarenlang het tijdschrift Hepatology heeft geleid met een geweldige kennis, gedrevenheid en bovenal aandacht voor investigator geïnitieerd onderzoek.

Terug naar de dag van vandaag en de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie. De toekomst voor de NVH ziet er bijzonder goed uit. In de afgelopen maanden is het Hans Brouwer en ondergetekende gelukt om een aantal grote sponsors vast te leggen voor de komende drie jaar. Hiermee is ook financieel de toekomst van de NVH voor langere termijn zeker gesteld. De gedachte van de vereniging is om lidmaatschapskosten laag te houden, zodat ook minder draagkrachtigen, zoals AIOS, lid kunnen blijven. Wij zijn uiteraard zeer verheugd met de financiële support van de industriële partners!

Als laatste nieuws kan ik u meedelen dat het leerboek leverziekten op zeer korte termijn uitgebracht gaat worden. Jarenlang hebben vele auteurs in den lande hard gewerkt om de verschillende hoofdstukken te schrijven. Met vallen en opstaan is het gelukt om nu een prachtig leerboek te fabriceren. Naast alle auteurs hebben bovenal Bart van Hoek en Joost Drenth als mede-redacteur een enorme bijdrage geleverd om de geboorte van het boek te doen plaatsvinden. Hopelijk kan het boek begin volgend jaar ten doop gehouden worden!

Harry Janssen, voorzitter NVH

## Laatste nieuws

Via [www.hepatologie.org](http://www.hepatologie.org) vindt u de laatste proefschriftsamenvattingen (rubriek onderzoek).

## DEGH-Meeting

De voorbereidingen voor de 2e **Dutch Experimental Gastroenterology and Hepatology (DEGH) Meeting** in Veldhoven op 19 en 20 maart 2009 zijn inmiddels in volle gang. Hierbij willen we alle basale en translationele leveronderzoekers oproepen uw abstracts voor deze meeting in te dienen via [www.nvge.nl](http://www.nvge.nl). **Deadline:** 10 december, 17.00 uur. Ongeveer 20-25 abstracts zullen worden geselecteerd voor een (Engelstalige) voordracht van 10 minuten (+ 5 minuten discussie). De andere abstracts worden, zoveel als mogelijk is in verband met de ruimte, geaccepteerd voor poster presentatie. De posters zullen uitgebreid aandacht krijgen tijdens begeleide posterrondes. Evenals vorig jaar zullen er prijzen worden uitgereikt voor de twee beste abstracts en de twee beste posters. Verschillende buitenlandse toponderzoekers zullen een state-of-the-art lecture verzorgen. Prof. K. Schoonjans (Illkirch, Frankrijk) over activatie van signaling pathways door galzuren, Prof. L.

Fabris (Bergamo, Italië) over de pathofysiologie van cholangio-pathieën, Prof. Hansson (Gothenburg, Zweden) over de rol van mucus in ulceratieve colitis en Prof. dr. A.M. Mowat (UK) over refractory dendritic cells and macrophages in the control of intestinal immune responses.

Er is veel te doen over genterapie. Hoever zijn we nu op het gebied van leverziekten? Hieronder beschrijven Bob Scholte en Pascal van der Wegen de actuele stand van zaken m.b.t. de ontwikkeling van genterapie voor de ziekte van Crigler Najjar. Beiden werken bij de vakgroep Celbiologie, Erasmus MC, Rotterdam. Bob is groepsleider van een onderzoeksgroep, die zich bezig houdt met de pathofysiologie en behandeling van cystic fibrosis en van de ziekte van Crigler-Najjar. Pascal is promovendus in deze groep en werkt aan lentivirale genterapie voor deze ziekten. Ik wens u veel leesplezier toe.

Jaap Kwekkeboom

## Genterapie voor de ziekte van Crigler-Najjar

Pascal van der Wegen, Bob J Scholte.  
Erasmus MC, Rotterdam, afdeling celbiologie.  
[p.vanderwegen@erasmusmc.nl](mailto:p.vanderwegen@erasmusmc.nl)

De ziekte van Crigler Najjar (CN) is een erfelijke vorm van ongeconjugeerde hyperbilirubinemie veroorzaakt door een mutatie in het gen coderend voor uridine difosfaat glucuronosyltransferase (UGT1A1). Dit enzym is verantwoordelijk voor de conjugatie van bilirubine in de lever, hetgeen uitscheiding via de gal mogelijk maakt. Ongeconjugeerde hyperbilirubinemie is evident vanaf de geboorte door geelzucht (icterus) en kan onbehandeld leiden tot ernstige neurologische schade (kernicterus) resulterend in geestelijke en lichamelijke handicaps en zelfs overlijden. Behandeling bestaat uit een intensief fotherapieregime waarbij blauw/groen licht bilirubine in de huid omzet in een uitscheidbaar product. Echter, door verdikking van de kinderhuid wordt deze therapie met de tijd minder effectief en uiteindelijk is het ondergaan van een levertransplantatie de enige remedie. Problemen hierbij zijn een gebrek aan geschikte donororganen, de kans op levensbedreigende (post)operatieve complicaties en de negatieve bijwerkingen van levenslange behandeling met immunosuppressiva.

Een oplossing in de vorm van genterapie ligt voor de hand en ondanks de relatief lage prevalentie, 25 geregistreerde patiënten in Nederland en enkele honderden gevallen wereldwijd, is CN een veelgebruikt model voor onderzoek naar levergerichte genterapie. Hiertoe dragen bij: 1) de beschikbaarheid van een representatief diermodel in de vorm van de Gunn rat, 2) de beperkte mate van benodigde gencomplementatie (geschat op ~5 % van het normale UGT1A1 expressieniveau), 3) de eenvoudige bepaling van een therapeutisch effect in het bloed en 4) de relatief geringe grootte van de UGT1A1 coderende sequentie (1,6 kb) waardoor het zonder problemen in vrijwel alle genterapie-vectoren "past".

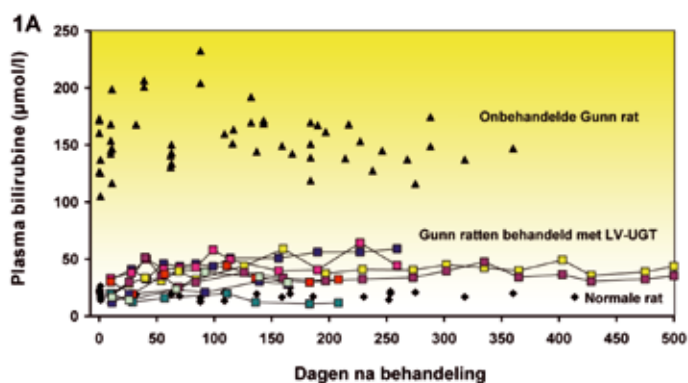
Experimentele genterapie voor CN bevindt zich in de pre-klinische fase en richt zich voornamelijk op complementatie van het defecte gen door toediening van een functioneel UGT1A1

gen aan de lever [1]. Omdat "naakt" DNA onder fysiologische condities niet efficiënt door eukaryote cellen wordt opgenomen is het noodzakelijk het therapeutisch gen in een zogenaamde genterapievector te verpakken, welke opname wel mogelijk maakt. Er bestaan synthetische en virale genterapievectoren, waarvan de laatste groep vooralsnog het meest effectief is. Virale vectoren bestaan uit virussen, dusdanig genetisch gemodificeerd dat zij in staat blijven genetisch materiaal in de celkern af te leveren (transductie) maar het vermogen om zich te vermeerderen missen.

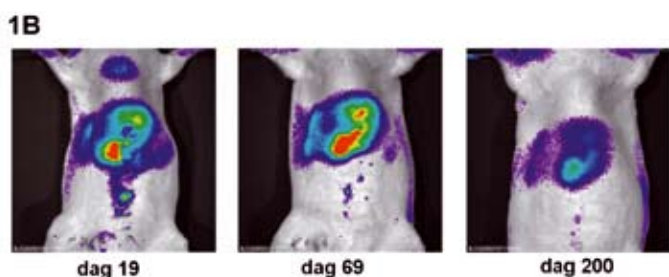
Nadelen van virale vectoren zijn de mogelijke acute toxiciteit van een hoge, intraveneus toegediende vector dosis. Zo stierf in 1998 een 18 jarige patiënt aan een systemisch inflammatoir respons syndroom (SIRS) na behandeling met een adenovirale vector tegen partial ornithine transcarbamylase (OTC) deficiëntie [2]. Daarnaast kunnen virale vectoren worden geïnactiveerd door reeds in de circulatie aanwezige complementfactoren, neutraliserende antilichamen of fagocyten. Ten slotte kunnen getransduceerde cellen uit de weg worden geruimd door een cytotoxische T-cel (CTL) respons gericht tegen de virale eiwitcomponenten waaruit de vector is opgebouwd.

Sommige typen vectoren integreren hun therapeutisch gen in het DNA van de doelcel. Dit heeft als voordeel dat het toegevoegde gen na celdeling niet verloren gaat, hetgeen wel het geval is bij niet integrerende vectoren. Het nadeel van genomische integratie is dat het de genomische integriteit van de doelcel aan kan tasten, wat de kans op een vorm van kanker zou kunnen verhogen. Zo veroorzaakte een integrerende retrovirale vector leukemie in 4 van de 26 patiënten behandeld in een klinische trial voor erfelijke immuundeficiëntie X-SCID [3].

In de afgelopen jaren zijn diverse virale vectoren ontwikkeld die na intraveneuze toediening de hyperbilirubinemie in het Gunn rat model tenminste een jaar weten te corrigeren (Fig.1A). Het betreft hier: minimale adenovirale vectoren (AV) [4], lentivirale vectoren (LV) [5, 6] en adeno-associated vectoren (AAV) [7]. Ieder van deze systemen heeft voor- en nadelen en klinische toepassing vraagt nog veel onderzoek naar veiligheidsaspecten en effectiviteit.



**Figuur 1A.** Het corrigerende effect van een enkele intraveneuze injectie met een UGT1A1 expresserende lentivirale vector op het plasma bilirubine niveau in vrouwelijke Gunn ratten.



**Figuur 1B.** Resultaat van geïsoleerde leverperfusie in een volwassen rat met een luciferase expresserende lentivirale vector gemeten in een in vivo bioluminescentie imager op dag 19, 69 en 200 na toediening.

De productie en kwaliteitscontrole van 'clinical grade' virale vectoren is een kostbaar en moeilijk karwei. Het uitvoeren van een klinische trial vergt veel geld, en vele jaren van voorbereiding door een team van onderzoekers, dokters en, niet te vergeten, patiënten.

Qua klinische toepassing ligt AAV op dit moment voorop. Recentelijk werd met een trial voor hemofilie B (factor IX deficiëntie) met AAV-2-F.IX in de lever een bescheiden succes geboekt [8]. Na behandeling werden klinisch relevante bloedwaarden voor F.IX activiteit gemeten, echter, na vier weken goode een

cytotoxische T-cell respons tegen het nog in getransduceerde hepatocyten aanwezige AAV-2 capsidewit roet in het eten. Vervolgtrials in combinatie met tijdelijke immunosuppressie tijdens en na vectortoediening of gebruik van het naar verwachting minder immunogene AAV-8 serotype zijn reeds op handen en de uitkomsten zullen ook door het Crigler-Najjar genterapieveld nauwlettend worden gevolgd.

De onderzoeksgroep in het AMC, onder leiding van Dr Piter Bosma, is op weg om binnen enkele jaren de eerste klinische trials te doen met een AAV-UGT1A1 expressie vector, mede dankzij een startsubsidie van ZON-MW. Het overgrote deel van AAV vectordeeltjes integreert niet in het DNA van de doelcel, echter een zeer klein percentage doet dit wel. Het lange termijn effect van dergelijke vectoren en de mogelijke risico's van vector integratie zijn moeilijk voorspelbaar. Aangezien Crigler Najjar patiënten als gevolg van hun mutatie een onvolledig of helemaal geen UGT1A1 eiwit produceren, kan de introductie van een volledig functioneel UGT1A1 door het immuunsysteem als lichaamsvreemd worden beschouwd. Hierdoor kan de vorming van functiebeperkende antilichamen of een CTL respons tegen de lichaamscellen die het "nieuwe" eiwit synthetiseren het therapeutisch effect alsnog teniet doen.

Intussen gaat de ontwikkeling van andere vectorsystemen, en met name lentivirale vectoren door. We konden laten zien dat deze integrerende vectoren na intraveneuze toediening langdurig de bilirubine concentraties verlagen in Gunn ratten tot niet-toxische niveaus [6] (Fig 1A). In het Erasmus MC Rotterdam wordt momenteel gewerkt aan toediening van dergelijke vectoren aan de lever met behulp van in situ perfusie technieken (Fig.1B). Dit heeft als voordeel dat vectordepositie en dus eventuele negatieve effecten beperkt blijven tot de lever, en dat een eventuele acute respons beter in de hand te houden is. Lentivirale vectoren integreren hun genoom stabiel in de doelcellen, en kunnen grotere en dus beter regelbare therapeutische genen bevatten dan AAV. De nadelen van lentivirale vectoren zijn de mogelijke beschadiging van het genoom door vector integratie en problemen met de productie van voldoende vector.

Ten slotte wordt geëxperimenteerd met hepatocyt- of stamceltransplantatie voor CN. Het succes van deze procedure is tot nog toe beperkt door lage transplantatie-efficiënties in intacte levers. Wellicht kan in de toekomst celtransplantatie in combinatie met ex-vivo genterapie de UGT1A1 expressie per getransplanteerde cel dusdanig verhogen dat met een klein aantal cellen toch een uitgesproken effect op het bilirubineniveau kan worden behaald [9].

## Literatuur

1. Nguyen, T. H., and Ferry, N. (2007). Gene therapy for liver enzyme deficiencies: what have we learned from models for Crigler-Najjar and tyrosinemia? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 1: 155-171.
2. Raper, S. E., et al. (2003). Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Molecular genetics and metabolism* 80: 148-158.
3. Hacein-Bey-Abina, S., et al. (2008). Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *The Journal of clinical investigation*.
4. Toietta, G., et al. (2005). Lifelong elimination of hyperbilirubinemia in the Gunn rat with a single injection of helper-dependent adenoviral vector. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102: 3930-3935.
5. Nguyen, T. H., et al. (2005). Therapeutic lentivirus-mediated neonatal in vivo gene therapy in hyperbilirubinemic Gunn rats. *Mol Ther* 12: 852-859.
6. van der Wegen, P., et al. (2006). Successful treatment of UGT1A1 deficiency in a rat model of Crigler-Najjar disease by intravenous administration of a liver-specific lentiviral vector. *Mol Ther* 13: 374-381.
7. Seppen, J., et al. (2006). Adeno-associated virus vector serotypes mediate sustained correction of bilirubin UDP glucuronosyltransferase deficiency in rats. *Mol Ther* 13: 1085-1092.
8. Manno, C. S., et al. (2006). Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nature medicine* 12: 342-347.
9. Nguyen, T. H., et al. (2006). Ex vivo lentivirus transduction and immediate transplantation of uncultured hepatocytes for treating hyperbilirubinemic Gunn rat. *Transplantation* 82: 794-803.

# PEGASYS®

## bij de behandeling van hepatitis B en C



### Hepatitis B

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

### Hepatitis C\*

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

\*in combinatie met ribavirine

## Gemak dient de patiënt

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



Voor productinformatie zie elders in dit blad



PEGASYS® COPEGUS®

peginterferon alfa-2a (40KD)

ribavirin

hoe draaglijk kan hepatitisbehandeling zijn



## In de schijnwerpers: Robert Porte

Alweer de zeventiende aflevering in een serie interviews met spraakmakende Hooggeleerden in de Maag-, Darm- en Leverziekten door Jan Monkelbaan en Karel van Erpecum.  
Een interview met Professor Robert J. Porte.



Op een donderdagnamiddag had professor Robert Porte een van zijn vele meetings in het centrum van Nederland: Utrecht. Hij wilde graag met ons praten over onderwerpen die hem speciaal aan het hart gaan: de stolling bij leverziekten en levertransplantaties.

### *“Een internist die chirurg is geworden”*

Robert Porte woont aan de zuidkant van Groningen op de schaarse zandgrond die tussen Groningen en Haren aanwezig is. Dicht bij de uitvalswegen maar nog net binnen de stadsgrenzen. Als het droog weer is gaat hij op de fiets naar het UMC Groningen. Hij is opgegroeid in Hellevoetsluis. Zijn wortels liggen in Rotterdam waar hij ook gestudeerd heeft. Als dienstplichtig arts-assistent in het ziekenhuis te Veldhoven heeft hij de liefde voor de chirurgie ontdekt. Daarna is hij dan ook de opleiding tot chirurg gaan volgen in de Leidse regio. De laatste drie jaar heeft hij zijn opleiding afgerond in het ‘AZL’ (tegenwoordig LUMC). De liefde voor de lever is al tijdens zijn studie ontstaan. Tijdens zijn studie heeft hij in een zogenaamd “keuzepracticum” onderzoek gedaan naar de hemostase. ‘Met deze ervaring ben ik het in levertransplantatieprogramma gerold dat toen in 1984 net startte in Rotterdam. Dat is makkelijk te begrijpen als je je realiseert dat stolling en bloedverlies in die jaren een groot probleem waren bij dat soort operaties. Op de afdeling van Paul Wilson ben ik onderzoek gaan doen naar hemostase afwijkingen bij levertransplantatie. Met een poster onder mijn arm mocht ik in 1987 naar een belangrijk transplantatiecongres in Pittsburgh. Wij hadden in Rotterdam toen net een aantal auxilliare levertransplantaties gedaan. Tijdens het congres kwam ik in contact met een hematoloog uit Pittsburgh. Wij liepen in die tijd in Nederland internationaal voorop in het stollingsonderzoek. In Rotterdam hadden we bij de eerste twee levertransplantatie patiënten de hele fibrinolyse in kaart gebracht, waarbij we ook t-PA (tissue-plasminogeen activator) hadden gemeten. Dit bleek inderdaad later één van de boosdoeners van de stollingsstoornissen tijdens transplantatie. Dat congres werd het begin van een onderzoeksstage in Pittsburgh. Toen ik met drie publicaties terugkwam, vond Paul Wilson dat er samen met de publicaties die ik al uit Rotterdam had genoeg was om te promoveren. Ondanks mijn internistische expertise wist ik altijd al dat ik chirurg wilde worden. Toen Onno Terpstra naar Leiden ging ben ik dan ook met hem meegegaan en heb daar mijn chirurgieopleiding gedaan. Maar de hele stollingsproblematiek ben ik altijd blijven vasthouden. De levertransplantaties gingen in die tijd nog steeds gepaard met transfusie van enorme hoeveelheden packed red blood cells. Zo spraken we in Leiden van ‘Leidse eenheden’. Dat wil zeggen: een Leidse een-

heid was tien eenheden packed cells. Vanuit Leiden hebben we een placebo-gecontroleerd multicenter onderzoek opgezet naar het gebruik van een fibrinolyseremmer tijdens transplantatie. Het concept werkte en gaf 40% reductie van het bloedverlies. Dat is een publicatie in de Lancet geworden. Inmiddels was ik verkocht. Ik was er zo lang mee bezig geweest dat nu eindelijk zelf wel wilde gaan transplanteren.”

### *“Hepatobiliaire chirurgie en levertransplantatie is mijn leven”*

“In Nederland heb je geen fellowship levertransplantatie. Dus ik ben naar Duke University Medical Center in Durham, North Carolina in de V.S. gegaan voor een fellowship in lever-, nier- en pancreas-transplantaties. Een maand voordat ik vertrok werd ik gebeld door Maarten Slooff uit Groningen. Groningen was aantrekkelijk omdat daar de hepatobiliaire chirurgie en de levertransplantatie chirurgie zijn geïntegreerd in één groep. En ook omdat ze een kinderlevertransplantatieprogramma hebben. Ik besloot toen dan ook om na mijn fellowship in de V.S. mijn carrière als levertransplantatiechirurg in Groningen te gaan voortzetten. Aanvankelijk was ik van plan om me daar vijf jaar verder te ontwikkelen. Ik zit nu al weer tien jaar in Groningen en heb inmiddels Maarten Slooff opgevolgd. In Groningen hebben we vijf full-time HPB (Hepato-Pancreato-Biliaire) chirurgen die ook de levertransplantaties doen: Paul Peeters, Koert de Jong, Marieke de Boer, Wojciech Polak en ikzelf. Daarnaast doet ook Vincent Nieuwenhuijs dienst voor de levertransplantaties. Het leuke van Groningen is dat we als team ook de maligne pancreaschirurgie doen en daarmee ook de P van de HPB waarmaken. Het voordeel is dat je de rechter bovenbuik als je zijn eigen broekzak kent en alle ingrepen inclusief de transplantaties in dat gebied doet. En dat ook bij kinderen! Ik durf te zeggen dat we in Groningen een groep hebben die alles kan: electief, oncologisch en op transplantatiegebied. Iets wat niet overal in het land zo georganiseerd is! Ik zelf doe overigens geen nier- en pancreastransplantaties meer. Ik houd me nu voor 100% met de HPB en levertransplantaties bezig. Er zijn ook zes anesthesisten die alleen maar dienst doen voor het levertransplantatieprogramma. Overdag werken ze ook in ons electieve HPB programma. Deze constructie werkt enorm kwaliteitsbevorderend. Overigens beginnen we ook in Groningen het landelijk tekort aan interventieradiologen te voelen. Hier kan nog wel wat verbeterd worden. Gelukkig kunnen we met uitstekende MDL-artsen, zoals Hendrik van Dulleman en Rinse Weersma, menig radiologische interventie aan bijvoorbeeld de galwegen voorkomen. Gezien de morbiditeit van de percutane interventies heeft de percutane route niet mijn voorkeur, zelfs bij ingewikkelde situaties zoals Roux-Y anastomoses.”

### *Samenwerking met de hepatologie*

“We hebben een intensieve samenwerking met de twee hepatologen: Els Haagsma en Aad van der Berg. Iedere dag lopen we gezamenlijk visite. Zij hebben nog steeds twee vacatures, waarvan ook nog één voor een hoogleraar! Zoals jullie weten speelt dat al jaren. We hebben vele mensen uit binnen- en buitenland benaderd, maar het lukte niet om een geschikt iemand aan te trekken voor deze post. Ik ben daar ook persoonlijk bij betrokken geweest als verantwoordelijke voor de levertransplantaties. Met Jan Kleibeuker, ons hoofd van de MDL, hebben we nu de knoop definitief doorgehakt. We gaan werken aan invulling via eigen kweek. We hebben nu twee talenten in opleiding waarvan we hopen dat we die vast kunnen houden voor een toekomstige staffunctie”

### *Beknopt curriculum vitae:*

1989	Promotie tot doctor in de medische wetenschappen. Titel proefschrift: 'Hemostatic disorders in liver transplantation'
1991	Artsexamen. Erasmus Universiteit, Rotterdam
1991 – 1992	Militaire dienst
1992 – 1997	Opleiding tot algemeen chirurg. Westeinde Ziekenhuis, Den Haag en Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
1997	Registratie als algemeen chirurg
1997-1998	Fellowship Transplantation Surgery. Duke University Medical Center, Durham, NC, USA.
1998	Stafchirurg, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)
2003	Universitair hoofddocent, UMCG
2007	Hoogleraar Chirurgie, i.h.b. Hepato-Pancreato-Biliaire Chirurgie en Levertransplantatie.
2008	Medisch hoofd Hepato-Pancreato-Biliaire Chirurgie en coördinator levertransplantatie-programma UMCG

### *MDL-Centrum Noordoost Nederland*

"Patienten met een maligniteit in het HPB gebied krijgen we in grote aantallen verwezen vanuit de perifere ziekenhuizen. Een operatie blijft voor veel patiënten met een HPB maligniteit de enige kans op genezing. Nu er betere chemotherapeutische regimes zijn, is vaker leverchirurgie mogelijk. Vooral bij metastasen van colorectale tumoren. Wij hebben daar ook adjuvante protocollen voor. Bijvoorbeeld de HEPATICA-studie die nu in Nederland loopt. Op die manier is ook de samenwerking met de medische oncologie veel sterker geworden. In het nieuwe organisatie-model zoals dat nu in Groningen gehanteerd wordt, gaan we naar discipline-overstijgende samenwerkingsverbanden. Uiteindelijk zal dat hopelijk leiden tot een Centrum Noordoost Nederland waarin alle MDL aandoeningen naar één en hetzelfde loket kunnen worden verwezen. De verwijzer hoeft dan niet meer na te denken naar wie de patiënt verwezen moet worden. Of het chemotherapie betreft, operatie of alleen maar een stent. Dat zou dan allemaal naar hetzelfde loket kunnen. Intern wordt dan in multidisciplinair verband besloten wat het beste is, voordat de patiënt überhaupt in het ziekenhuis geweest is. Er is recent ook een casemanager bij de HPB chirurgie aangesteld die de binnenkomende aanvragen beoordeelt. Dat is voor ons een verademing. Deze casemanager zorgt dat alle cd's met radiologische onderzoeken binnen zijn, dat er een goede verwijsbrief is en dat de informatie compleet is. Op die manier is de patiënteninformatie op de wekelijkse multidisciplinaire HPB bespreking altijd volledig. De verwijzer krijgt direct na de bespreking een volledig antwoord op zijn vraag en de patiënt krijgt zo nodig een oproep van de afdeling die de verdere behandeling op zich neemt. Dit is een enorme kwaliteitsverbetering in onze zorg. Ook het rendement van onze besprekingen is hiermee veler toeegenomen. In dit concept zou ook passen dat we in de toekomst gezamenlijk levertransplantatiepolikliniek gaan doen met de hepatologen, en een HPB-oncologiepoli samen met de medisch oncologen. Daar moeten we aan gaan werken."

### *Ambitie, holisme en topprestaties*

"Mijn doel is de scheiding tussen de diverse disciplines te verminderen. De zorg moet bekeken worden vanuit het perspectief van de patiënt. Mijn ultieme wens is een echte multidisciplinaire leverunit waar iedereen die iets met de lever te maken heeft naar toe komt en behandeld wordt. Dat vraagt wel een andere

organisatie dan de huidige die gebaseerd is op de klassieke verdeling op basis van specialisme. Er is me wel eens gevraagd of ik niet veel te snel een orgaanspecialist ben geworden. Maar toen ik in Groningen kwam, heb ik eerst nog een jaar diensten voor de algemene chirurgie gedaan. Achteraf ben ik Van Schilfgaarde daar nog dankbaar voor. Het heeft me een veel betere introductie gegeven in een kliniek die me toen helemaal vreemd was. Als ik nu kijk naar onze groep, dan vind ik dat we allemaal een heel breed operatiepalet hebben. En binnen dat palet komen bijna alle algemeen chirurgische vaardigheden aanbod, zoals darmnaden en vaatnaden.

Koert de Jong heeft vorige maand onze resultaten van de pancreas-resecties gepubliceerd in de 'Annals of Surgery'. Ik denk dat we ons kunnen meten met de rest van de wereld op het gebied van lever- en pancreasresecties. Onze mortaliteit ligt rond de 3-4%. Realiseer je dat we vier electieve 'OK-tafels' per week hebben naast ons levertransplantatieprogramma. In de praktijk bedrijven we dan ook vier volle dagen in de week niet-transplantatie-gerelateerde HPB chirurgie. Bij elkaar zo'n 120 leveroperaties en zo'n 50 pancreasoperaties per jaar! Van deze laatste groep patiënten blijkt in praktijk 68% resectabel. Met deze aantallen staan we samen met centra als Rotterdam en Amsterdam in Nederland aan de top!"

### *Levertransplantaties: lariekoek versus kwaliteit*

"Op dit moment doen we zo'n 50 tot 60 levertransplantaties per jaar. Ik kan wel roepen dat ik de ambitie heb om 80 per jaar te doen, zoals in een enkel ander centrum wel geroepen is. Maar dat is niet reëel. Je productie wordt namelijk bepaald door het aanbod aan levers. Dat aanbod is al jaren te laag in Nederland. De kleine opleving vorig jaar was waarschijnlijk te danken aan de befaamde BNN donor-show. Maar dit jaar is het weer hopeloos. We hebben nu drie goed draaiende levertransplantatiecentra in Nederland. Dat sommigen roepen dat er een vierde centrum moet komen omdat er te weinig wordt getransplanteerd vind ik lariekoek. De drie bestaande centra kunnen het namelijk makkelijk aan. De roep om meer of minder centra in Nederland is ieder geval niet vanuit de patiënt gedacht. De concurrentie moet zich afspelen op het aspect van kwaliteit en de discussie in Nederland zou minder moeten gaan over de kwantiteit per levertransplantatiecentrum. Ook discussies over meer of minder centra in Nederland zijn weinig nuttig en dergelijke veranderingen zouden verkwisting betekenen van infrastructuur en ook van geld. Dat geldt ook voor de kinderlevertransplantaties. In ons land krijgen 15 kinderen per jaar een levertransplantatie. Gezien de geringe aantallen zou het onverantwoord zijn als er een tweede centrum voor kinderen bij zou komen."

### *MELD score modifieren*

"Nog even iets over de MELD score. De prioriteit op de wachtlijst voor levertransplantatie wordt bepaald door de zogenaamde MELD score (formule gebaseerd op serum bilirubine, INR en kreatinine). Hoewel deze pas een jaar geleden is ingevoerd, denk ik dat deze binnen afzienbare tijd al weer zal worden gemodificeerd door toevoeging van het serum natrium. Dat naar aanleiding van de recente studie in de 'New Engl J Med'. In Nederland lopen we ook nog tegen een ander probleem aan. Lever-allocatie op basis van de MELD score is gebaseerd op een Amerikaans systeem waarbij 70% van de te transplanteren populatie bestaat uit hepatitis C patiënten en alcoholici. Slechts 8% van hun populatie bestaat uit biliaire cirrose. In Nederland is dat zo'n 30%. Het is vooral deze populatie die niet goed door de MELD wordt gecoördineerd. De vaak jonge patiënt met PSC komt op die manier niet aan transplantatie toe en dreigt te overlijden aan een cholangiocarcinoom. Voor deze groep patiënten zal er een 'exception' in de MELD score komen. Ook de INR staat ter discussie. De zogenaamde 'normalised' score is gebaseerd op een WHO-standaard voor patiënten die orale antistolling gebruiken. Het hemostase mechanisme bij een patiënt met cirrose is echter niet te vergelijken met dat van patiënten die cumarine-preparaten gebruiken.

Vanuit het oogpunt van patiënten met een leverziekte ijken we de INR dus verkeerd. Per laboratorium in Nederland kan dat zo maar 8 tot 10 MELD punten per patiënt verschillen. Voor een systeem dat objectief pretendeert te zijn is dat natuurlijk een lastig punt. Mogelijk gaat er een INR-lever komen die corrigeert op basis van een standaard voor patiënten met cirrose. In ieder geval is de stolling bij cirrotici een geweldige uitdaging; met een verlengde PT, een verhoogde fibrinolyse, een torenhoge von Willebrand factor en een verlaagd aantal trombocyten zijn de marges smal.

De groep van Tropodi in Italië heeft aangetoond dat de daadwerkelijke klinische betekenis van de stollingsafwijkingen bij cirrotici wel mee valt. Uit een publicatie van Ton Lisman in 'Hepatology' is tevens gebleken dat de 8 tot 10 maal verhoging van de von Willebrand factor in feite compenseert voor de trombocytopenie bij patiënten met cirrose. Ton Lisman is afkomstig van de afdeling Hematologie in Utrecht en werkt sinds twee jaar bij ons op het Chirurgisch Onderzoekslab. Dat is natuurlijk een ontzettend leuke combinatie: zo'n basale biochemicus op het lab van de afdeling Chirurgie. De praktijk is dat je cirrotici droog moet houden. Ze bloeden niet vanwege de gestoorde stolling maar vanwege de (portaal) veneuze overvulling en de onbalans die je creëert in hun delicate stollingsevenwicht. Het bewijs wordt nu in praktijk geleverd doordat wij bij 40% van onze levertransplantaties geen enkel bloed- of stollingsproduct gebruiken als we ons aan het bovenstaande concept houden: we houden mensen droog en zelfs een INR van 2 of 3 corrigeren we niet preoperatief. Vulling en plasmaproducten verhogen alleen de portale hypertensie en verhogen daardoor de kans op bloedingen."

#### *Donorlevers: 'wel halen en niet brengen'*

"De RFA (Radio Frequent Ablatie) van levertumoren is oorspronkelijk ontwikkeld als open techniek. Op dit moment is er een ontwikkeling omdat steeds meer gesloten te doen: CT- of echografisch geleid. Koert de Jong doet dat bij ons het meest. Door hem hebben we misschien wel de grootste serie in Nederland. De percutane techniek kan al bijna in dagbehandeling en heeft als brug naar transplantatie onze voorkeur. Nieuwe ontwikkeling op dit gebied is de TACE (Trans Arteriële Chemo-Embolisatie) voorafgaande aan de RFA. Hierover is net in de 'JAMA' een randomized controlled trial verschenen van een Chinese groep. Wij hebben daar nu ook een protocol voor: patiënten met een hepatocellulair carcinoom groter dan 3 cm krijgen eerst TACE en een week later RFA.

Nog even over politiek: ik vind het teleurstellend hoe de minister van volksgezondheid omgaat met orgaandonatie. Het is onbegrijpelijk dat de minister nog voor het uitkomen van het masterplan 'orgaandonatie' in het openbaar stelt dat hij de wet niet wil veranderen: ONBEGRIJPELIJK. We zien nu dat er een vlucht komt van mensen die hun heil in België zoeken, waar het donatiepercentage 2,5-maal hoger is dan in Nederland. Misschien moeten we langzamerhand gaan denken over een wederkerigheidsprincipe. Voorrang voor de mensen die zich als donor hadden opgegeven. Misschien moeten donoren reductie op hun zorgpremie geboden worden. Of extra MELD punten als ze minstens vijf jaar een donorcodicil hebben en daarna een transplantatie nodig hebben. Zoals het nu gaat is het niet goed: 'wel willen halen, maar niet willen brengen'! Grofweg 60% van de Nederlanders heeft zich niet aangemeld bij het donorregister en laat een eventuele beslissing over aan de nabestaanden. Die reageren vaak op hun beurt: 'hij of zij heeft niets geregeld dus zal het wel niet gewenst zijn'.

Marktwerving in de zorg is onvermijdelijk. Maar ik vind het wel belachelijk dat academische centra moeten gaan concurreren met perifere klinieken. Uit deze ontwikkeling komt voort dat academische centra meer ingrepen willen gaan doen die eigenlijk thuis horen in 'perifere huizen'. Dat is toch vreemd: laat ze dat in de periferie doen, dat gebeurt daar uitstekend en de zorg in de academische huizen is daarvoor te duur. Academische huizen moeten de tertiaire ingrepen doen, zoals bijvoorbeeld transplantaties en

#### *Vijf belangrijkste recente publicaties:*

- 1) Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, Groenland THN, Januszkiwicz A, Lindgren L, Palareti G, Hermans J, Terpstra OT. Aprotinin for reducing blood loss and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: A multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet* 2000; 355: 1303-1309
- 2) Geuken E, Viser D, Kuipers F, Blokzijl J, Leuvenink HGD, de Jong KP, Peeters PMJG, Jan-sen PLM, Slooff MJH, Gouw ASH, Porte RJ. Rapid increase of bile salt secretion is associated with bile duct injury after human liver transplantation. *J Hepatol* 2004; 41: 1017-1025.
- 3) Geuken E, Visser D, Leuvenink H, de Jong KP, Peeters PMJG, Slooff MJH, Kuipers F, Porte RJ. Hepatic expression of ABC transporters G5 and G8 does not correlate with biliary cholesterol secretion in liver transplant patients. *Hepatology* 2005; 42: 1166-1174.
- 4) Hoekstra H, Porte RJ, Tian Y, Jochum W, Stieger B, Moritz W, Graf R, Slooff MJH, Clavien PA. Bile salt toxicity aggravates cold ischemic injury of bile ducts after liver transplantation in mdr2+/- mice. *Hepatology* 2006; 43:1022-1031.
- 5) Buis CI, van der Steege G, Visser DS, Nolte IM, Hepkema BG, Nijsten M, Slooff MJ, Porte RJ. Heme oxygenase-1 genotype of the donor is associated with outcome after liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 377-385

de complexere oncologische operaties en daar moet een apart tarief voor zijn."

#### *"Leiding geven aan professionals: ik hoef niets te doen"*

"Maarten Slooff heeft een bedrijf achtergelaten dat staat als een huis. Ik hoef weinig te managen. Ik ben nog gewoon chirurg en dokter, doe net zoveel dienst als de rest. Ik opereer net zoveel als iedereen. Ik ben medisch hoofd van de HPB-chirurgie en coördinator van het levertransplantatieprogramma, maar heb daarnaast een actieve researchlijn met negen promovendi. Wij hebben een intensieve samenwerking met basale researchers, zoals Folkert Kuipers en Han Moshage, maar ook met de kinderartsen Henkjan Verkade en Edmond Rings. Ik heb twee researchlijnen. Ten eerste mijn oude liefde, de hemostaselijnsamen met Ton Lisman. De tweede lijn betreft galwegproblematiek. Op dat gebied is er in Groningen heel veel klinische en basale expertise. Wij focussen daarbij onder andere op galwegpathologie na levertransplantatie. Er blijkt een verhoogde galtoxiciteit te bestaan na levertransplantatie door een te lage fosfolipiden /galzouten ratio in de gal. Daardoor wordt de lipidenmembraam van de cholangiocyt beschadigd. Carlijn Buijs gaat 8 december op dit onderwerp promoveren. We hebben natuurlijk ook nog het cholangiocarcinoom, daar gebeurt te weinig mee in Nederland. Ik denk dat het niet lang meer duurt voordat de ban voor levertransplantatie wordt opgeheven voor geselecteerde patiënten met cholangiocarcinoom. Er komt ook een nieuw Europees onderzoeksprotocol met chemoradiotherapie als neo-adjuvante behandeling. Een ander aandachtspunt van onze groep is de vroege diagnostiek van cholangiocarcinoom. Samen met Go van Dam van de abdominale chirurgie en Wijnand Helfrich van het Chirurgisch Onderzoekslab werken we aan de ontwikkeling van een *in vivo* bio-optical imaging techniek waarmee we met een near-infrared probe cholangiocarcinoom kunnen detecteren. Met een cholangioscope zou je dan kunnen vaststellen of een stenose maligne dan wel inflammatoir is. Misschien kunnen we met deze techniek straks zelfs tijdens een laparoscopie de uitbreiding van de tumor of lymfekliermetastasen vaststellen!"

# Ursofalk® 250mg

## Indicaties

## Dosering mg/kg/dag

PBC Stadium I-III 12 - 15 <sup>[1,2]</sup>  
Stadium IV 6 - 8

Oplossen van  
cholesterolgalstenen 8 - 10 <sup>[1]</sup>

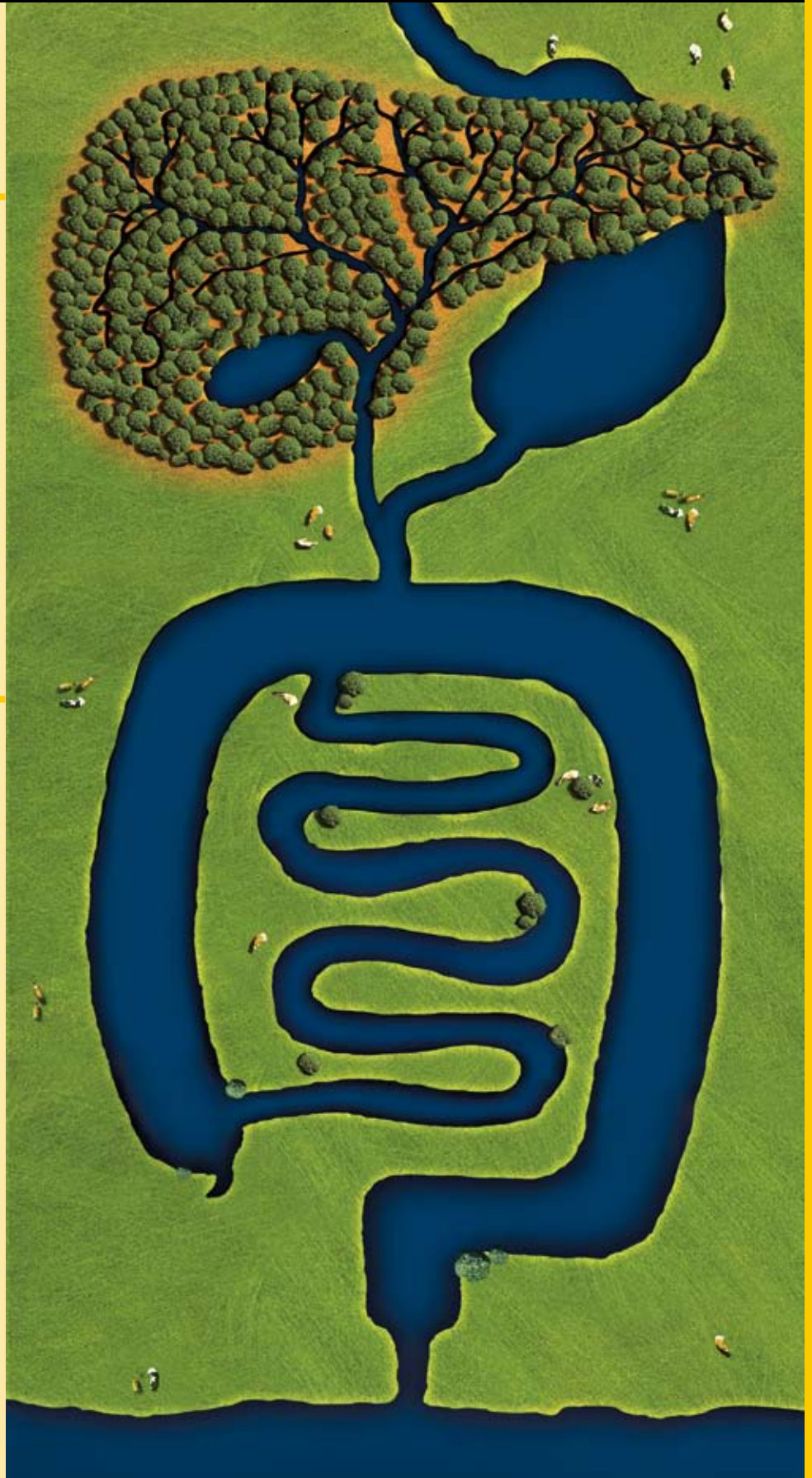
Cystic Fibrosis 15 - 20 <sup>[1,3,4,5,6]</sup>  
(bij kinderen, vanaf 6 mnd,  
en jong volwassenen)

## Aan de literatuur ontleende doseringen

PSC 25 - 30 <sup>[7]</sup>  
Hepatitis C 10 - 15 <sup>[8,9]</sup>  
Auto-immuun hepatitis 13 - 15 <sup>[10]</sup>

### Referenties:

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



Gastro-enterologie  
is ons terrein



Ik vind dat we op den duur wel naar protected research time zouden moeten gaan. Onderzoek en onderwijs schieten er toch zo nu en dan bij in. Als je niet oppast, kun je helemaal verdrinken in klinisch werk. Met negen promovendi heb ik zo nu en dan ook iets te corrigeren. Ik ben meestal niet voor half acht thuis. En er gaat eigenlijk geen avond voorbij dat ik niet iets met mijn werk doe. Gelukkig is mijn werk ook mijn grootste hobby. Met mijn gezin en mijn werk vul ik mijn dagen. Als ik in het weekend niet werk, corrigeer ik wel een manuscript of schrijf ik een protocol. In de tijd die overblijft houd ik mijn

vakliteratuur bij. Ik heb kinderen van 6, 10 en 13 jaar en een geweldige echtgenote. Die heeft nog minder slaap nodig dan ik. En combineert haar werk als parttime verpleegkundige en sport-instructrice naadloos met het moederschap. Dankzij haar kan ik leven en werken zoals ik nu doe. Ik heb het gevoel dat vaders een nauwere band krijgen met hun kinderen als ze ouder worden: dat zie ik nu ook bij mijn kinderen. Ik onderneem steeds meer met ze nu ze ouder worden en je kan beter dingen met ze bediscussiëren. Dat is erg leuk en daar krijg je veel voor terug!

## Dutch Liver Week 2009



De kennis van leverziekten is de laatste jaren enorm toegenomen. Er zijn voor de meeste leverziekten inmiddels vele behandelopties beschikbaar, die grotendeels een snelle ontwikkeling doormaken. Omdat daarbij vele specialismen betrokken zijn, is de hepatologie uitgegroeid tot een multidisciplinair vakgebied. Het multidisciplinaire karakter vormt voor de Nederlandse Vereniging en de Werkgroep Leverchirurgie de reden om de handen ineen te slaan en de "traditionele" NVH cursus Klinische Hepatologie om te vormen tot een Nederlandse Leverweek. Het programma in deze week richt zich tot alle

specialisten die zich op enigerlei wijze met de lever bezighouden (MDL-artsen, internisten, chirurgen, radiologen, virologen, kinderartsen, pathologen etc.).

De eerste Nederlandse Leverweek, oftewel de "Dutch Liver Week 2009" zal plaatsvinden van maandag 8 tot en met vrijdag 12 juni 2009, in Hilton Royal Park Soestduinen. De wetenschappelijke organisatie is in handen van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie en de Werkgroep Leverchirurgie. De logistiek wordt samen gedaan met Care Cure & More communication services.

De gehele week is gevuld met diverse cursussen, welke per dag kunnen worden geboekt. De organisatie is momenteel in volle gang; de meest actuele zaken kunnen worden gevonden op [www.dlw2009](http://www.dlw2009), waar u zich ook kunt inschrijven.

### Programma DLW 2009

Maandag 8 en dinsdag 9 juni:	Cursus Abdominale echografie
Maandag 8 juni:	Virologie Masterclass
Dinsdag 9 juni:	Multidisciplinary teaching
Dinsdagavond 9 juni:	Post-EASL-DDW symposium
Woensdag 10 juni:	Obesitas en NASH bij kinderen
Donderdag 11 juni:	Leverchirurgie
Woensdag 10 t/m vrijdag 12 juni:	Cursus Klinische Hepatologie.

Wij hopen dat vele collega's de weg naar Soestduinen zullen vinden en spreken de hoop uit dat de DLW zal uitgroeien tot het nationale nascholings-event op het gebied van leverziekten.

Mede namens Harry L.A. Janssen, voorzitter NVH en Robert J. Porte, bestuurslid Werkgroep Leverchirurgie

Robert J. de Knecht, voorzitter DLW2009

# Nieuws

## Nieuwe NVH prijzen voor Junior onderzoekers

Heb jij een wetenschappelijke publicatie op het gebied van de lever, niet gepromoveerd en wil je een prijs winnen, let op. De NVH heeft besloten tot het instellen van 2 prijzen voor het beste wetenschappelijk artikel geschreven door een van haar nèt of nog niet gepromoveerde leden.

Een goede wetenschappelijke publicatie is vaak een beloning van een lange weg van goed onderzoek en komt niet vanzelf. Vele maanden onderzoek, hard werken, en een beetje geluk komen er aan te pas om van dat ene manuscript een toppublicatie te maken. De NVH heeft als doelstelling dat het wetenschappelijk werk dat door haar leden wordt verricht te bevorderen.

Wij vinden het erg belangrijk dat goed Nederlands leveronderzoek haar weg vindt in de wetenschappelijke topbladen. Welnu, wij willen die inspanning nu ook speciaal gaan erkennen en belonen. Daarom stellen wij vanaf dit jaar 2 prijzen in. Deze prijzen zijn bedoeld voor onderzoekers die nog niet gepromoveerd zijn en postdocs in de eerste 2 jaar na hun promotie. Je kunt deelnemen als je als eerste auteur een artikel hebt gepubliceerd.

De **klinische junior onderzoeker NVH prijs** is bedoeld voor een onderzoeker die het beste klinisch hepatologisch artikel heeft gepubliceerd.

De **basale junior onderzoeker NVH prijs** is bedoeld voor de beste basaal wetenschappelijke publicatie. Voorwaarde is dat

de onderzoekers in 2008 lid zijn van de NVH en het onderwerp van de publicatie betrekking heeft op de lever in de breedste zins des woord.

Wij nodigen onderzoekers uit om mee te dingen naar deze prijs. Je kunt daartoe je beste publicatie uit 2008 voorzien van een begeleidend briefje met vermelding voor welke prijs je in aanmerking wilt komen naar ons secretariaat sturen. De sluitingstermijn is 31 januari 2009. De NVH junior onderzoekers prijs bestaat uit een certificaat en een geldbedrag van € 500,-. De prijzen worden uitgereikt tijdens de voorjaarsvergadering van de NVGE.

Joost PH Drenth

*Commissie bestaande uit Coen Paulusma, Jaap Kwekkeboom, Harry Janssen, Joost PH Drenth.*

## REGLEMENT

### *Klinische en basale Junior onderzoekers Prijs*

De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH) kent jaarlijks een prijs toe voor de voor twee in het voorgaande jaar gepubliceerde wetenschappelijke publicatie met bijzondere klinische of basaal wetenschappelijke waarde op het gebied van de hepatologie. Voor deze prijs komen junior onderzoekers werkend in Nederland of in het buitenland en buitenlandse onderzoekers werkend in Nederland, in aanmerking. De onderzoeker kan meedingen tot 2 jaar na de promotie. De inzender dient lid te zijn van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH). De publicatie dient verschenen te zijn tussen 1 januari en 31 december, waarbij de datum van online publicatie leidend is. De inzending kan alleen de vorm hebben van een artikel gepubliceerd in een wetenschappelijk peer reviewed medium en moet voor 31 januari aangeboden worden aan het secretariaat van de vereniging.

### *Prijs*

De prijs wordt de Klinische en Basale Junior Onderzoekers Prijs van de NVH genoemd en bestaat uit een geldsom van € 500,-. De prijs wordt jaarlijks aan uitgereikt aan twee inzendingen waarbij er één prijs uitgaat naar de beste klinisch hepatologische publicatie en één naar de beste basaal wetenschappelijke hepatologische publicatie. De Klinische en Basale Junior Onderzoekers Prijzen van de NVH wordt (worden) jaarlijks uitgereikt tijdens de voorjaarsvergadering van de NVGE.

### *Samenstelling*

De prijs wordt toegekend door een jury benoemd door het bestuur van de NVH en bestaat uit vier deskundigen die lid zijn van de NVH. Twee van de juryleden zijn lid van de basale sectie en 2 juryleden zijn lid van de klinische sectie van de NVH. Zittings-

duur is twee jaar. Jaarlijks worden twee van de leden (een van elke sectie) vervangen.

### *Beoordeling*

De beoordeling van de artikelen geschiedt schriftelijk. Bij de beoordeling worden de volgende elementen betrokken: duidelijkheid van de vraagstelling, originaliteit, sterkte van de publicatie uitgedrukt in impactfactor, gebruikte methode, wetenschappelijke waarde, klinische impact / relevantie, klinisch of basaal, lay-out, opbouw en leesbaarheid.

Slechts de eerste auteur van de publicatie kan deelnemen. Bij 'joint first authors' kan slechts een van de auteurs meedingen naar de prijs. De junior onderzoekers mogen deelnemen tot 2 jaar na de promotie en in het jaar van publicatie lid te zijn van de NVH. Bij de termijn van 2 jaar wordt het gehele kalenderjaar gerekend vanaf de promotie. Bij een promotie op 7-7-2008 mag een kandidaat een artikel dat in het kalenderjaar 2010 verschijnt insturen. Het onderwerp dient betrekking te hebben op de hepatologie in de breedste zins des woords. Het is aan de jury om het overwegend hepatologische karakter van een publicatie te oordelen. De inzender dient zelf te beslissen of hij/zij meedingt naar de basale of klinische Junior Onderzoekers NVH prijs. Het staat de jury vrij om deskundigen te raadplegen. De beraadslagingen van de jury zijn geheim. De jury stelt een schriftelijk rapport op waarin de keuze van de genomineerden en de winnaar wordt gemotiveerd. Het rapport wordt voor 1 maart toegezonden aan de secretaris van de NVH.

### *Prijsuitreiking*

De winnaar wordt bekend gemaakt tijdens de voorjaarsvergadering van de NVH. De voorzitter van de jury reikt de prijs uit en houdt een presentatie waarin de keuze van de genomineerden en de winnaar wordt gemotiveerd. Tegen de beslissing van de jury kan geen beroep worden ingesteld of bezwaar worden gemaakt.

### *Overige Bepalingen*

De jury is geen verantwoordelijkheid schuldig aan (het bestuur van) de NVH, maar wordt geacht zich te houden aan dit reglement. Indien een jurylid als begeleid(st)er betrokken is geweest bij een of meer van de inzendingen, onthoudt hij/zij zich van stemming over de betreffende inzending(en). De jury heeft het recht om bij gebrek aan voldoende kwaliteit onder de mededingers te besluiten tot het afzien van het toekennen van de Klinische en Basale Junior Onderzoekers Prijs in een bepaald jaar. De prijs wordt slechts eenmaal aan een individu uitgereikt.

### *Slotbepaling*

Indien de jury niet tot een eenduidig besluit kan komen beslist de voorzitter van de jury, mits deze geen belanghebbende is bij deze inzending. In andere gevallen en in gevallen waarin dit reglement niet voorziet beslist de voorzitter van de NVH.

# Mededelingen

## **Inschrijving voorjaarsvergadering 2009**

Het aanstaande voorjaarscongres van onze vereniging zal plaatsvinden op 19 en 20 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 18 maart, dus voorafgaand aan het congres.

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

## **Call for abstracts voorjaarsvergadering - online inzenden mogelijk tussen 1 november en 10 december. Sluitingsdatum 10 december, 17.00 uur.**

Abstracts voor de komende voorjaarsvergadering kunnen vanaf bovengenoemde datum online worden ingezonden via [www.nvge.nl](http://www.nvge.nl). (→ abstracts).

Tijdens de a.s. voorjaarsvergadering zal voor de tweede maal de Dutch Experimental Gastroenterology and Hepatology (DEGH)

Meeting gehouden worden. Alle abstracts over basaal of translationeel gastroenterologisch en hepatologisch onderzoek dienen te worden ingediend voor de DEGH-Meeting. U kunt de dit aangeven bij het indienen van uw abstract (via optie vakgebied). Voor de voorjaarsvergadering kunnen géén klinische NVH abstracts worden ingediend. Deze worden alleen in het najaar geplaatst. Bij problemen met inzenden kan ondersteuning worden aangevraagd bij het secretariaat. Deze ondersteuning wordt gegeven tot één week voor de sluitingstermijn. Neem dus geen risico en stuur uw abstract tijdig in.

Al ruim voor de voorjaarsvergadering is er een interactief programma-overzicht beschikbaar is, waarbij kan worden doorgelinkt van titel naar abstracttekst. Veel succes met het inzenden van uw abstract!

#### Agenda casuïstische conferenties 2009 te Utrecht

Deze door de Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie georganiseerde conferenties zullen in 2009 plaatsvinden op 10 februari, 8 september en 10 november. Deze geaccrediteerde bijeenkomsten worden gehouden in de Jaarbeurs te Utrecht (Beatrixgebouw) van 19.00 tot 21.00 uur (vanaf 18.00 uur zullen de firma's AstraZeneca en Tramedico een oriëntaals buffet verzorgen). Wellicht kunt u deze bijeenkomsten vast in uw agenda noteren, u bent van harte uitgenodigd!

#### Lidmaatschap Nederlandse Vereniging voor Hepatologie

De contributie bedraagt vanaf 2009 € 35,00 per jaar, aanmelding van nieuwe leden bij de secretaris, Dr. K.N. Faber, Postbus 657, 2003 RR Haarlem, fax (023) 5513087. Uitvoerige informatie over de voordelen van het lidmaatschap vindt u op de website: [www.hepatologie.org](http://www.hepatologie.org)

Het lidmaatschap wordt automatisch verlengd tenzij schriftelijk bericht van opzegging is ontvangen vóór 1 november van het lopende jaar.

#### NVGE-NVH reisstipendia

De Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie stelt reisbeurzen ter beschikking aan leden van de NVGE en NVH. De voorwaarden kunt u nalezen via [www.nvge.nl](http://www.nvge.nl), alwaar u eveneens een aanvraagformulier kunt downloaden.

#### 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](http://www.hepatologie.org). U vindt hier ook samenvattingen van eerder verschenen proefschriften van NVH-leden.

# Proefschriftsamenvattingen

## Samenvatting proefschrift Meike Büniger

*'Probing the role of PPAR $\alpha$  in the small intestine, a functional nutrigenomics approach'*

Promotiedatum: 12 september 2008,  
Wageningen Universiteit  
Promotor: Prof. dr. M. Müller  
Co-promotor: Dr. G.J.E.J. Hooiveld

### Background:

The peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR $\alpha$ ) is a ligand-activated transcription factor known for its control of metabolism in response to diet. Although functionally best characterized in liver, PPAR $\alpha$  is also abundantly expressed in small intestine, the organ by which nutrients, including lipids, enter the body. Dietary fatty acids, formed during the digestion of triacylglycerols, are able to profoundly influence gene expression by activating PPAR $\alpha$ . Since the average Western diet contains a high amount of PPAR $\alpha$  ligands, knowledge on the regulatory and physiological role of PPAR $\alpha$  in the small intestine is of particular interest.

### Aim:

In this thesis the function of PPAR $\alpha$  in the small intestine was studied using a combination of functional genomics experiments, advanced bioinformatics tools, and dietary intervention studies.

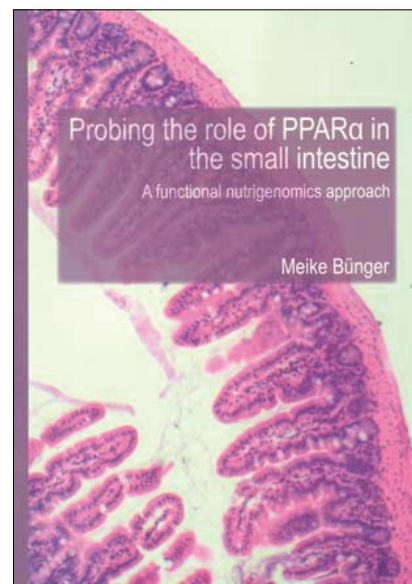
### Results:

Detailed analyses on the expression of PPAR $\alpha$  in small intestine showed that PPAR $\alpha$  is most prominently expressed in villus cells of the jejunum, coinciding with the main anatomical location where fatty acids are digested and absorbed. Genome-wide transcriptome analysis in combination with feeding studies using the synthetic agonist WY14643 and several nutritional

PPAR $\alpha$  agonists revealed that PPAR $\alpha$  controls processes ranging from fatty acid oxidation and cholesterol-, glucose- and bile acid metabolism to apoptosis and cell cycle. In addition, we connected PPAR $\alpha$  with the intestinal immune system. In a more focussed study we showed that PPAR $\alpha$  controls the barrier function of the intestine. By comparing the intestinal and hepatic PPAR $\alpha$  transcriptome we found that PPAR $\alpha$  controls in these two organs the expression of two distinct, but overlapping sets of genes. Finally, by performing a range of functional studies deduced from the transcriptome analysis, we demonstrated that PPAR $\alpha$  controls intestinal lipid absorption.

### Conclusion:

By maximally utilizing the unique possibilities offered in the post-genome era, the studies described in this thesis reported on the function of PPAR $\alpha$  in small intestine. We conclude that intestinal PPAR $\alpha$  plays an important role, is relevant for nutrition, and its effects are distinguishable from the hepatic PPAR $\alpha$  response. Our results provide a better understanding of normal intestinal physiology, and may be of particular importance for the development of fortified foods, and prevention and therapies for treating obesity and inflammatory bowel diseases.





**NIEUW**

**Tem acute colitis  
ulcerosa met**

**Salofalk® 1,5 g Granu-Stix®**

**Nu nog meer gemak  
voor uw patiënt**



Zie productinformatie elders in dit blad.

Verkorte SPC-tekst **Salofalk® 500mg Granu-Stix®, Salofalk® 1000mg Granu-Stix® en Salofalk® 1,5 g Granu-Stix®**

**Samenstelling:** Maagsapresistent granulaat met verlengde afgifte resp. 1,5g, 1000 mg of 500 mg mesalazine per sachet. Therapeutische indicaties: voor de behandeling van colitis ulcerosa, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan. **Dosering:** Ter behandeling van acute episodes van colitis ulcerosa: éénmaal daags 1 of 2 sachets Salofalk® 1,5 g Granu-Stix® of drie sachets Salofalk® 500 mg Granu-Stix® of drie sachets Salofalk® 1000 mg Granu-Stix® (overeenkomend met 1,5 – 3,0 g mesalazine per dag), bij voorkeur 's ochtends, op geleide van de klinische behoefte van de individuele patiënt. Als onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidieven van colitis ulcerosa: driemaal daags één sachet Salofalk® 500 mg Granu-Stix® (overeenkomend met 1,5 g mesalazine per dag). **Bijwerkingen:** maagdarmsletselaandoeningen (zelden,  $\geq 0,01\%$  –  $< 0,1\%$ ): buikpijn, diarree, flatulentie, misselijkheid, braken. Zenuwstelselaandoeningen: hoofdpijn, duizeligheid (zelden,  $\geq 0,01\%$  –  $< 0,1\%$ ). Perifere neuropathie (zeer zelden,  $< 0,01\%$ ). Nier- en urinewegaandoeningen (zeer zelden,  $< 0,01\%$ ): vermindering van de nierfunctie, waaronder acute en chronische interstitiële nefritis en nierinsufficiëntie. Overgevoelighedsreacties (zeer zelden,  $< 0,01\%$ ): allergisch exantheem, farmacogene koorts, bronchospasmen, peri- en myocarditis, acute pancreatitis, allergische alveolitis, lymfocytarthritis, paronchitis. Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen (zeer zelden,  $< 0,01\%$ ): myalgie, artralgie. Bloed- en lymfestelselaandoeningen (zeer zelden,  $< 0,01\%$ ): afwijkingen van het bloedbeeld (aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie). Lever- en galaandoeningen (zeer zelden,  $< 0,01\%$ ): afwijkingen van parameters van de leverfunctie (verhoogde concentratie transaminasen en parameters van cholestasis), hepatitis en cholestatische hepatitis. Huid- en onderhuidsaandoeningen (zeer zelden,  $< 0,01\%$ ): alopecia. Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen (zeer zelden,  $< 0,01\%$ ): oligospermie (reversibel). **Contra-indicaties:** bestaande overgevoeligheid voor salicylzuur en zijn derivaten of voor één van de hulpstoffen, ernstige lever- en nierfunctiestoornis, bestaande ulcus ventriculi of ulcus duodeni, hemorrhagische diathese. **Waarschuwingen:** Voorafgaand aan en tijdens de behandeling dient een controle van het bloed (differentiaal bloedtelling; leverfunctie parameters zoals ALT of AST, serum creatinine) en de urine (dip sticks) te worden verricht, indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht. Wanneer er andere verschijnselen optreden, dient er onmiddellijk een controle plaats te vinden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Gebruik van Salofalk® Granu-Stix® wordt afgeraden bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Er moet rekening worden gehouden met mesalazine-geïnduceerde niertoxiciteit wanneer de nierfunctie achteruit gaat tijdens de behandeling. Patiënten met een longziekte, met name astma, dienen zeer zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens een behandelingskuur met Salofalk® Granu-Stix®. Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor preparaten die sulfasalazine bevatten dienen zorgvuldig te worden bewaakt bij het begin van een behandelingskuur met Salofalk® Granu-Stix®. Bij het optreden van onverdraagzaamheidsreacties, zoals krampen, acute buikpijn, koorts, hevige hoofdpijn en rash, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Bij patiënten met fenyketonurie dient men er rekening mee te houden dat 500 mg, 1000mg en 1,5 g Salofalk® Granu-Stix® aspartaam als zoetstof bevatten, overeenkomend met 0,56 mg (Salofalk® 500 mg Granu-Stix®), 1,12 mg (Salofalk® 1000 mg Granu-Stix®) en 1,68 mg (Salofalk® 1,5 g Granu-Stix®) fenylalanine. Salofalk® Granu-Stix® dient niet gebruikt te worden bij kinderen jonger dan 6 jaar. **Verpakking:** doos met 60 sachets (alleen Salofalk® 1,5 g Granu-Stix®) of 100 sachets. **Afleverstatus en vervoer:** U.R. en volledig vervoerd. **RVG 28130, RVG 28131 en RVG 100059. Registratiehouder:** Dr.Falk Pharma, Duitsland. **Voor informatie:** Tramedico BV, Weesp, 0294-461122 of raadpleeg de volledige SPC



**Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Pegasy®**

**Samenstelling:** Pegasy® bevat peginterferon alfa-2a, gevormd door conjugatie van PEG-reagens (moleculairmassa 40 kD) aan interferon alfa-2a. Pegasy is beschikbaar in voorafgeïmpregneerde injectie of als oplossing voor injectie met 180 of 135 µg peginterferon alfa-2a per 0,5 ml. **Indicatie 1:** Chronische hepatitis C (CHC) bij volwassen patiënten die positief zijn voor HCV-RNA in het serum, inclusief patiënten met gecompenseerde cirrose en/of coïncident met klinisch stabiele HIV. De optimale behandeling is in combinatie met ribavirine. 2. HBeAg-positieve of -negatieve chronische hepatitis B (CHB) bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, verhoogd ALT en histologisch bevestigde leverontsteking en/of fibrose. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor virale stof, alfa interferonen of een van de hulpstoffen. Auto-immuun hepatitis. Ernstige leverdisfunctie of geleedecompenseerde levercirrose. Neonaten en kinderen tot 3 jaar oud vanwege de hulpstof benzylalcohol. Ernstige reeds bestaande hartaandoening in de anamnese, waaronder instabiele hartaandoening of hartaandoening die niet onder controle is in de voorgaande 6 maanden. HIV-CHC patiënten met cirrose en een Child-Pugh score  $\geq 6$ . **Dosering en wijze van toediening:** Behandeling dient uitgesteld te worden totdat de patiënt met een arts met ervaring bij het behandelen van CHB of CHC. De aanbevolen dosering is 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 Pegasy-behandeling. Anemie werd waargenomen bij tot 15% van de patiënten tijdens behandeling met Pegasy en ribavirine. Borsvoeding moet worden voortgezet. Anemie werd waargenomen bij tot 15% van de patiënten tijdens behandeling met Pegasy en ribavirine. Borsvoeding moet worden voortgezet. **Bijwerkingen:** In studies bleek het veiligheidsprofiel van Pegasy bij CHB gelijk aan dat bij CHC. Met uitzondering van pyrexie was de frequentie van de meerderheid van de bijwerkingen opmerkelijk lager bij patiënten met CHB dan bij patiënten met CHC. Bij patiënten met HIV-CHC-coïncitie waren de klinische bijwerkingen gelijk voor Pegasy, alleen of in combinatie met ribavirine, gelijk aan die bij patiënten met CHC mono-infectie. Bijwerkingen gemeld bij  $\geq 10\%$  tijdens Pegasy monotherapie bij CHB of CHC of in combinatie met ribavirine l.h.g. van CHC zijn anorexie, gewichtafname, hoofdpijn, slapeloosheid, angst, prikkelbaarheid, depressie, duizeligheid, verminderde concentratie, dyspnoe, hoesten, misselijkheid, diarree, buikpijn, alopecia, pruritus, dermatitis, droge huid, myalgie, artralgie, vermoeidheid, koorts, tinnitus, reacties op de injectieplaats, asthenie en pijn. **Afleverstatus:** U.R. Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op [www.Roche.nl](http://www.Roche.nl) (20 juni 2008)

**Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Copegus®**

**Samenstelling:** Copegus filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in sterkten van 200 mg en 400 mg ribavirine per tablet. **Indicatie:** Copegus wordt toegepast voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij volwassen patiënten die positief zijn voor HCV-RNA en niet aanvullend behandeld 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, geleedecompenseerde levercirrose, hemoglobiноплазия. **Dosering en wijze van toediening:** De behandeling moet geleidelijk en op een constante wijze worden voortgezet met de behandeling van chronische hepatitis C. Copegus wordt dagelijks oraal toegediend samen met voedsel, verdeeld over twee giften. Patiënten met het virale genotype 1 worden 48 weken behandeld met 1000 mg voor patiënten  $< 75$  kg en 1200 mg voor patiënten  $\geq 75$  kg. Patiënten met genotype 2 of 3 worden onafhankelijk van het lichaamsgewicht 24 weken behandeld met 800 mg. **Waarschuwingen:** Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en poging tot zelfmoord, werden bij sommige patiënten waargenomen tijdens de 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 dierproeven een significante teratogene en/of embryocide potentie aangetoond. Bovendien veroorzaakt ribavirine veranderingen in het speeksel. 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 4 maanden na beëindiging van de behandeling. Gedurende deze periode moet maandelijks een zwangerschapstest uitgevoerd worden. Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners dienen beiden een effectieve anticonceptiemethode toe te passen tijdens de behandeling en gedurende 7 maanden na beëindiging van de behandeling. Omdat niet bekend is of 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 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 aanbouwen oestroïdogenen van ribavirine geeft bij patiënten met een verminderde nierfunctie stijging van de ribavirine plasmaconcentratie. Daarom dient ribavirine bij patiënten met een verminderde nierfunctie, al dan niet met hemodialyse, uitsluitend te worden gebruikt als dat van wezenlijk belang wordt geacht. De behandeling dient niet te worden voortgezet als de urate wordt voortgezet als een verminderde nierfunctie tijdens de behandeling ontstaat. Copegus moet worden gestaakt indien tijdens de behandeling een bezwermde geleedecompensatie ontstaat of wanneer, ondanks dosiseveling, 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  $\geq 12$  g/dl (vrouwen);  $\geq 13$  g/dl (mannen); plt  $\geq 90.000/mm^3$ ; neutrofielen  $\geq 1500/mm^3$ . Voorzichtigheid is geboden als Copegus en peginterferon alfa-2a toegevoegd worden aan een 'Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART)' bij hepatitis C patiënten die tevens met HIV geïnfecteerd zijn, aangezien zij verhoogd risico kunnen lopen van ernstige bijwerkingen. Ribavirine remt in vitro de fosforylering van zidovudine en stavudine en kan mogelijk het antiretrovirale effect en de bijwerkingen van didanosine versterken. **Bijwerkingen:** Gemeld bij  $\geq 10\%$  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, tinnitus, reacties op de injectieplaats, asthenie en pijn. **Afleverstatus:** U.R. Copegus wordt volledig vervoerd. Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op [www.Roche.nl](http://www.Roche.nl) (16 november 2006)



Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA Woerden, tel. 0348-438060, [www.roche.nl](http://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:**

- 12 september 2008  
Meike Bünger  
'Probing the role of PPARa in the small intestine, a functional approach'
- 13 juni 2008  
Bart J. Veldt:  
'Long-term clinical outcome of treatment for chronic hepatitis C'
- 11 juni 2008  
Titia Vrenken:  
'Mechanics and prevention of hepatocyte cell death'
- 5 maart 2008  
Brenda Bosma:  
Immunomodulation After Liver Transplantation A Role for Dendritic Cells
- 24 januari 2008  
Joeske Ilzer  
'Liver fibrosis and regeneration in dogs and cats: An immunohistochemical approach'
- 17 januari 2008  
Huib C Gelderblom:  
Towards optimal treatment for chronic hepatitis C infection.

- 20 december 2007  
Vesna Stanulovic:  
Regulation of the Glutamine Synthetase Gene Expression in the Liver
- 7 december 2007  
Michiel P.C. Siroen  
'The clinical significance of asymmetric dimethylarginine'
- 6 december 2007  
Tanja Deurholt:  
'Development of an immortalized human hepatocyte cell line for the AMC Bio-Artificial Liver'



**Nederlandse Vereniging voor Hepatologie**

Adres van het

secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie:

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

## 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