

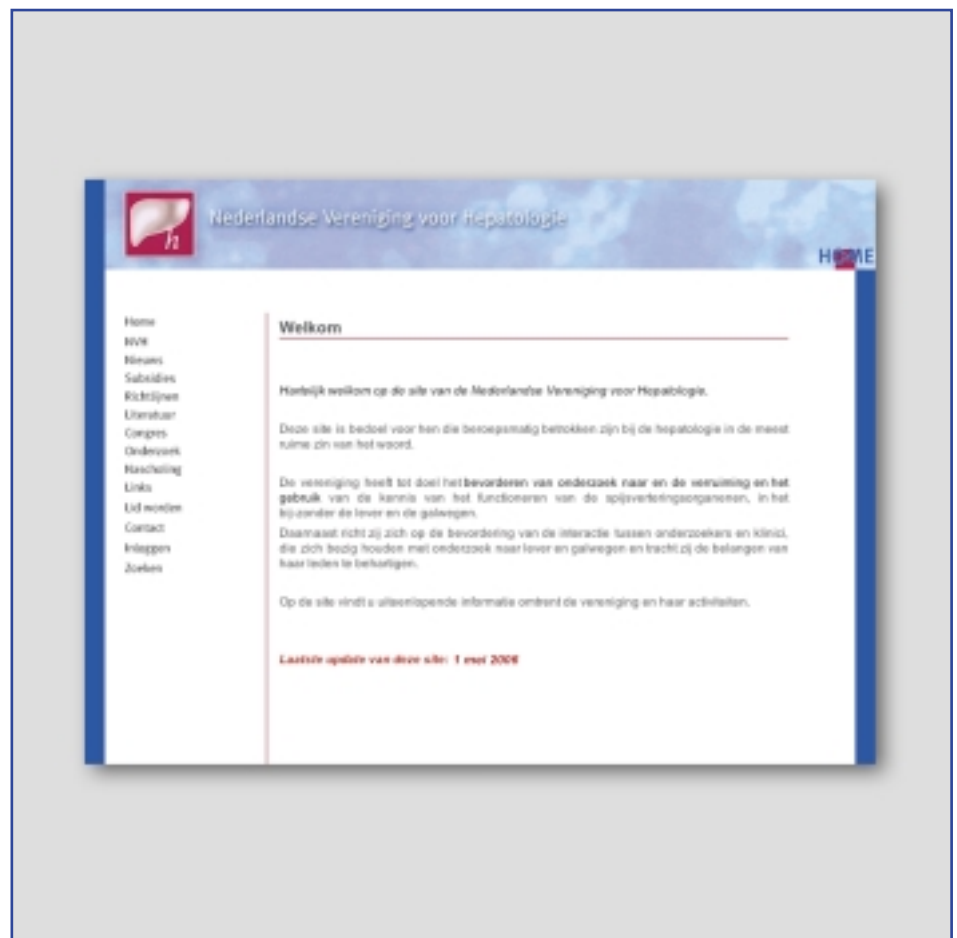
Lever



Nieuwsbulletin van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie

I N H O U D

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



Jaargang 30, nr.2
Mei 2006

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

Lidmaatschap:

aanmeldingen bij de secretaris:
Dr. L.W.J. Klomp
Postbus 657
2003 RR Haarlem
tel.: 023-5513016

Omslagfoto:

De vernieuwde verenigings website:
www.hepatologie.org

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:

X-bow media - Diemen

ISSN nr.: 1574-7867

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



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

21-23 juni

Cursus Klinische Hepatologie te Leiden
Inlichtingen: Secretariaat NVH,
Postbus 657, 2003 RR Haarlem,
Telefoon (023) 5513016,
e-mail: secretariaat@nvge.nl

23-24 juni

EASL-AASLD Monothematic Conference
"Genetics in Liver Disease"
Inlichtingen: via de website
www.easl-aasld-monothematic2006.org

22-27 juli

World Transplant Congress, Boston,
Massachusetts, V.S.
Inlichtingen: www.wtc2006.org

5-6 oktober

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

27-31 oktober

AASLD – The Liver Meeting 2006
Boston – Massachusetts
Inlichtingen via de website:
www.aasld.org

23 november

21e Erasmus Liver Day
Locatie: World Trade Center Rotterdam
Inlichtingen: Secretariaat Hepatologie,
Erasmus MC, Rotterdam
Tel: 010 - 4635942 / 3793
E-mail: m.hoogendoorn@erasmusmc.nl
of m.leeuwesteijn@erasmusmc.nl

14 december

Musis Symposium 2006
Locatie: Musis Sacrum, Arnhem
Inlichtingen: Dr. R.A. de Vries en
Dr. P.J. Wahab, Ziekenhuis Rijnstate,
Arnhem, telefoon 026-3788952

22-23 maart 2007

Voorjaarsvergadering Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE,
Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Tel: 023 - 5513016 Fax: 023 - 5513087
E-mail: secretariaat@nvge.nl

Inhoud

Congresagenda 2006	2	- Call for abstracts najaarsvergadering 2006, sluitingsdatum 12 juni!
Bestuurszaken	3	- NVH onderzoeksprijs
- Van de voorzitter		- Agenda casuïstische conferenties
Sectie Basale Hepatologie	4	- NVGE-NVH reisstipendia
- Voorbereidingen najaarsvergadering		- Lidmaatschap NVH
- De rol van leverenzymen bij geneesmiddeleninteracties in de oncologie		- Proefschriftsponsoring
Dr. Ir. Irma Meijerman, Prof. Dr. J.H.M. Schellens		
Sectie Klinische Hepatologie	7	Nieuws
- In de schijnwerpers: Jan Kleibeuker		- Vroege veranderingen in het portale vaatstelsel op micro CT- beelden in een recent ontwikkeld rat model voor Budd-Chiari syndroom. S. Darwish Murad, Erasmus MC, Rotterdam.
- Zink of penicillamine bij de Ziekte van Wilson? Dr. R.H.J. Houwen		
- Cursus Klinische Hepatologie 2006		
Mededelingen	11	Proefschriften
- Inschrijving najaarsvergadering 2006		- Samenvatting proefschrift Erwin Geuken
		Proefschriftenservice

Bestuurszaken

Van de voorzitter

Levercentra of geïntegreerde zorg?

In de serie 'Forum on Liver Transplantation' bevat het aprilnummer van het *Journal of Hepatology* een interessante en relevante discussie over levercentra. Voor het Nederlandse perspectief is het van belang dat de discussie wordt aangevoerd door prof. Pierre-Alain Clavien uit Zürich, uit een land dus met minder inwoners dan Nederland. Erkend wordt dat centrumvorming tegen de academische traditie ingaat en dat er waarborgen moeten zijn om training en onderwijs te garanderen. Vastgesteld wordt echter ook dat centra waar hepatologen, transplantatie- en hepatobiliaire chirurgen samenwerken de beste garantie zijn voor optimale diagnose en behandeling van patiënten met complexe leverziekten. Uiteraard mag zo'n centrum nooit een geïsoleerd eiland worden. Bundeling van patiëntenstromen en concentratie van expertise lijkt echter wel de beste garantie voor optimale kwaliteit en zou bovendien kosteneffectief zijn. Misschien goed om dit soort onderwerpen in de vorm van een forum met pro en contra sprekers ook binnen onze vereniging eens aan de orde te stellen.

Coinfecties

Leverziekten mogen zich in een toenemende belangstelling van de AIDS behandelaren verheugen. Ging het vroeger om het overleven van de AIDS patiënt, nu gaat het meer om de chronische gevolgen van de bij AIDS veelvuldig optredende co-infecties met HCV en HBV. Samenwerking met AIDS dokters levert nieuwe invalshoeken op. Is interferon de peiler waar onze behandeling traditioneel op gebaseerd is, bij de behandeling van AIDS zijn de successen vooral geboekt met nucleoside analogen en protease remmers. AIDS patiënten zijn al lang gewend aan de cocktail orale middelen die men vaak levenslang moet innemen. Het lijkt me waarschijnlijk dat het bij de behandeling van virale hepatitis ook die kant op gaat en wat dit betreft kunnen wij van de bij AIDS verworven inzichten veel leren. Het is toe te juichen dat AIDS en hepatitis behandelaren elkaar aan het vinden zijn.

Moleculaire virologie en kwaliteitsborging

Initiatieven om de kwaliteit van de virale hepatitisbehandeling op te voeren gaan onverminderd voort. Hoewel nog lang niet alle patiënten die hiervoor in aanmerking komen inmiddels standaard therapie hebben gehad, is dit toch voor een aanzienlijk aantal wel het geval. Dus is er ook een aanzienlijk aantal patiënten dat niet of onvoldoende op standaard therapie gereageerd heeft. Zij komen in aanmerking voor meer gespecialiseerde behandeling. Hierbij speelt de moleculaire virologie een belangrijke rol. In toenemende mate gaan we te maken krijgen met gemuteerde virussen die therapie-op-maat behoeven. Hierbij zouden idealiter de virologen ons de weg moeten wijzen. Nu blijkt dat er in Nederland maar zeer weinig in hepatitis geïnteresseerde virologen zijn. Als we dus praten over expertise centra dan zal daar onlosmakelijk een groep deskundige en geïnteresseerde virologen bij horen die intensief met de hepatologen samenwerken.

Bestuurswisselingen

Het zal u waarschijnlijk niet ontgaan zijn dat de aanstellingstermijn van onze penningmeester Bart van Hoek erop zit. Bij dezen willen wij Bart van harte danken voor zijn enthousiaste inzet voor het bestuur van de NVH. Harry Janssen blijft gelukkig nog even hoewel hij zijn secretariatswerkzaamheden heeft overgedragen aan Leo Klomp. De secretaris is de spil van het bestuur en Harry heeft daar op fantastische wijze blijk van gegeven. Inmiddels hebben we Joost Drenth voor deelname aan het bestuur kunnen aantrekken. Joost zal als *trait d'union* fungeren tussen de basale en de klinische wetenschap. Van harte welkom.

De winnaar is.....

De foto toont een glunderende Rob de Knecht die namens Dirk Posthouwer, die niet aanwezig kon zijn, de prestigieuze Altana prijs in ontvangst mocht nemen voor het best scorende abstract getiteld "Significant liver damage in patients with bleeding disorders and chronic hepatitis C: non-invasive assessment of liver fibrosis using transient elastography (Fibroscan®)". Dit betreft een veel belovende nieuwe techniek om op niet-invasieve wijze leverfibrose vast te stellen. Het gaat hier om een samenwerkingsproject tussen Utrecht en Rotterdam.



Website

De omslag van dit bulletin bevat een afdruk van onze nieuwe website. Alle leden zouden inmiddels hun inlogcodes moeten hebben ontvangen. Hiermee kunt u het besloten deel van de website bezoeken met de adresgegevens van de leden en met binnenkort ook informatie over lopende onderzoeken en richtlijnen. Op het openbare deel vindt men informatie over lidmaatschap, proefschriftsamenvattingen, nieuwsbrieven, cursusboeken, congresagenda en subsidiemogelijkheden. Commentaar en suggesties voor de website zijn van harte welkom. Vooral voor richtlijnontwikkeling gaan we uw medewerking vragen. Hierover binnenkort meer.

Aanstormend talent

De hepatologie is dringend aan verjonging toe. Gelukkig lijkt er een toenemend aantal jonge md-artsen te zijn die zich in de hepatologie willen bekwamen en naar carrière mogelijkheden in de hepatologie zoeken. Omdat vooral opleiding voor hen relevant is zullen we alles doen om hen daar bij te betrekken. Ook zoeken we naar mogelijkheden voor buitenlandse stages in gerenommeerde leverklinieken.

Peter Jansen, voorzitter NVH

Vorbereidingen najaarsvergadering 2006

In het NVH bestuur is besloten de vrije voordrachten over fundamenteel hepatologisch onderzoek volledig te concentreren in de najaarsvergaderingen. In de voorjaarsvergaderingen zullen dus geen basale voordrachten meer plaatsvinden; er zal dan dus ook geen mogelijkheid meer zijn om abstracts in te dienen. Op deze manier hopen wij versnippering van het basale werk te voorkomen en eens per jaar een zo aantrekkelijk mogelijk programma samen te stellen, dat interessant is voor een grote groep onderzoekers. Momenteel zijn we druk bezig met het voorbereiden van het najaarssymposium. Het onderwerp is "nuclear receptors in hepatology", een onderwerp dat recent sterk in de belangstelling staat. Beoogde sprekers zijn Saul Karpen, Bart Staels en Antonio Moschetta. Alle reden dus om ruimte te reserveren in uw agenda en acte de presence te geven tijdens de najaarsvergadering.

Leo Klomp

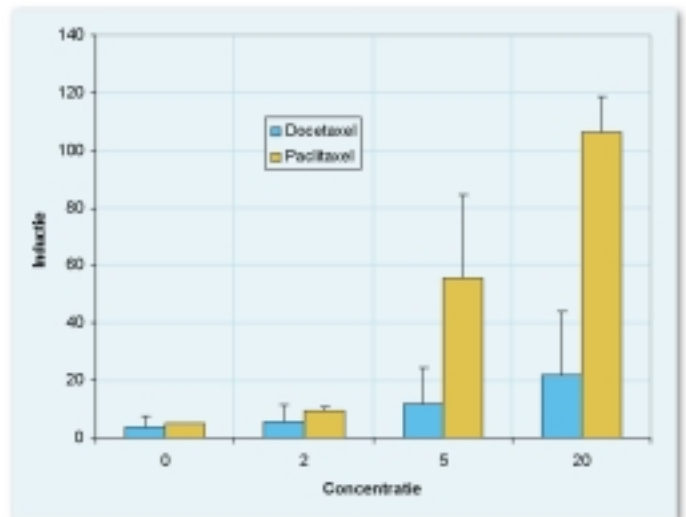
De rol van leverenzymen bij geneesmiddeleninteracties in de oncologie

Dr. Ir. Irma Meijerman, Prof. Dr. J.H.M. Schellens

Bij het ontstaan van geneesmiddeleninteracties bij de behandeling van patiënten met kanker speelt de lever een belangrijke rol. Een van de belangrijkste oorzaken van interacties is namelijk de remming of inductie van de biotransformatie van geneesmiddelen, een proces dat voornamelijk plaats vindt in de lever. Juist binnen de oncologie wordt veel gebruik gemaakt van een combinatie van verschillende cytostatica, regelmatig aangevuld met geneesmiddelen die de bijwerkingen van de behandeling doen verminderen. Dit, in combinatie met het feit dat de meeste oncolytics een zeer nauwe therapeutische breedte hebben, verhoogt de kans op interacties, hetgeen zeer belangrijke gevolgen kan hebben voor de effectiviteit en bijwerkingen bij patiënten.

Biotransformatie kan worden onderverdeeld in twee typen reacties: fase I en fase II. Tijdens de fase I reactie vindt er oxydatie, hydrolyse of reductie van het geneesmiddel plaats, door met name enzymen van de cytochrom P450 (CYP) superfamilie. Fase II enzymen, zoals bijvoorbeeld glutathion S-transferase (GST) en uridine difosfoglucuronosyl transferase (UGT) plaatsen op de polaire tussenproducten (metabolieten) een organische zijgroep (glucuronzuur, glycine, sulfaat of glutation) waarna het eindproduct kan worden uitgescheiden via de urine.

Een van de belangrijkste CYP enzymen betrokken bij de omzetting van cytostatica is CYP3A4, en cytostatica die hierdoor worden omgezet zijn onder meer de oxazafosforines (cyclofosfamide, ifosfamide) en de taxanen (paclitaxel, docetaxel). Geneesmiddeleninteracties ontstaan wanneer deze geneesmiddelen worden gecombineerd met andere



Figuur 1

PXR gemedieerde inductie van CYP3A4 door de chemotherapeutica docetaxel en paclitaxel, gemeten door middel van een gen-reporter assay.

CYP3A4 substraten of remmers zoals bijvoorbeeld antibiotica, antihistamines en immunodepressiva, maar ook andere oncolytics. Hierdoor zal de omzetting van het cytostaticum dalen, waardoor er hogere plasmaspiegels ontstaan, met als gevolg een toename van de toxiciteit en bijwerkingen in de patiënt. Inductie van CYP3A4 expressie door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen leidt daarentegen tot een daling in de plasmaspiegels en verminderde therapeutische effectiviteit. Bij geneesmiddelen die als pro-drug worden toegediend zal juist het omgekeerde effect optreden.

De bestudering van interacties op het niveau van remming van CYP enzymen en fase II enzymen wordt binnen onze groep bestudeerd middels het gebruik van microsomen, supersomen en cellijnen. Omdat echter met name de daling van effectiviteit als gevolg van CYP3A4 inductie niet snel wordt herkend in de kliniek, doordat falen van de therapie bij de behandeling van kanker vrij frequent voorkomt, is dit momenteel een nieuw aandachtspunt binnen onze groep. Het is van klinisch belang om *in vitro* systemen te ontwikkelen en toe te passen om geneesmiddeleninteracties ten gevolge van inductie te voorspellen en te voorkomen, om zo de therapeutische behandeling van de kankerpatiënt te verbeteren en therapie falen te voorkomen. Voor het bepalen van inductie van CYP3A4 door genees-

middelen zijn met name primaire hepatocyten erg geschikt. Primaire hepatocyten hebben een, met de humane lever vergelijkbare, capaciteit om geneesmiddelen om te zetten en te transporteren, en worden daardoor beschouwd als een betrouwbaar model. Aan het gebruik van primaire hepatocyten zit echter een aantal belangrijke nadelen, zoals de beschikbaarheid, de kosten, de korte levensduur van maximaal 4 weken, en de grote interindividuele variatie in enzymactiviteiten in het donor-materiaal.

Recentelijk is aangetoond dat de activatie van nucleaire receptoren die voornamelijk voorkomen in de lever, zoals de pregnane X receptor (PXR) en de constitutieve androstaane receptor (CAR), een belangrijke rol spelen bij de inductie van CYP3A4. Na binding van een ligand aan deze receptoren, vormen deze een complex met een andere nucleaire receptor, de retinoid X receptor (RXR), en dit complex bindt vervolgens in het promotor gebied van CYP3A4. Het gevolg hiervan is dat de transcriptie van genen coderend voor metaboliserende enzymen en transporters wordt verhoogd. De nucleaire receptoren hebben een deels overlapende substraat-en inductie-specificiteit en vormen samen een complex regulerend netwerk. Van een beperkt aantal cytostatica zoals paclitaxel, topotecan en etoposide, is reeds *in vitro* aangetoond dat ze in staat zijn om via de PXR receptor CYP3A4 te induceren en daarmee de activiteit van dit enzym te verhogen. Daar een aantal van deze cytostatica ook zelf door CYP3A4 worden omgezet, spreekt men in die gevallen van auto-inductie. Daarentegen is van het oncolyticum ET-743 aangetoond dat het een antagonist is van PXR en inductie van metaboliserende enzymen en transporters remt. Van de meeste (nieuwe) oncolytica is echter niet bekend of ze CYP3A4 induceren of de inductie van CYP3A4 kunnen remmen, en welke receptoren daarbij betrokken zijn. Om dit verder te onderzoeken kan gebruikt worden gemaakt van een gen-reporter systeem, waarin blootstelling van cellen aan een ligand voor PXR resulteert in een verhoogde expressie van het enzym luciferase. Soortgelijke reporter assays kunnen ook worden gebruikt voor het screenen van het effect van oncolytica en veel gebruikte co-medicatie op de inductie van andere, PXR of CAR gemedieerde, CYP en fase II enzymen, zoals b.v. CYP2C9 en UGT en geneesmiddeltransporters, zoals P-glycoproteïne. In onze groep worden momenteel deze systemen ontwikkeld en gevalideerd voor het testen van (combinaties van) chemotherapeutica op hun effect op inductie van metaboliserende enzymen en geneesmiddeltransporters (zie figuur 1). Middels de eerste resultaten is reeds bevestigd dat een aantal cytostatica inderdaad in staat zijn om in dit reporter systeem PXR gemedieerde CYP3A4 expressie te verhogen. Deze geneesmiddelen zouden dus farmacokinetische interacties kunnen aangaan met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen welke worden omgezet door CYP3A4.

De ontdekking van de rol van nucleaire receptoren heeft dus geleid tot de ontwikkeling van veelbelovende assays waarmee geneesmiddeleninteracties op het niveau van

inductie van metaboliserende enzymen in de lever kunnen worden voorspeld.

Referenties

Brandon, E. F., C. D. Raap, et al. (2003). "An update on *in vitro* test methods in human hepatic drug biotransformation research: pros and cons." *Toxicol Appl Pharmacol* **189**(3): 233-46.

Willson, T. M. and S. A. Kliewer (2002). "PXR, CAR and drug metabolism." *Nat Rev Drug Discov* **1**(4): 259-66.

BOX 1.

St. Janskruid is een plant die veel wordt gebruikt voor de behandeling van lichte depressies, onrust en slaapstoornissen. Het middel is vrij verkrijgbaar bij de drogist, maar patiënten beseffen vaak niet dat het gebruik van dit kruid tot belangrijke interacties met geneesmiddelen kan leiden.



St. Janskruid, en met name de actieve component hyperforine, is een ligand van de nucleaire receptor PXR. Activatie van PXR leidt tot een verhoogde expressie van CYP3A4, met als gevolg een versnelde klaring van geneesmiddelen die door dit enzym worden omgezet. Dergelijke geneesmiddelen zijn ondermeer antistollingsmiddelen, de hormonen uit de pil en het chemotherapeutikum irinotecan. Het gevolg van het gezamenlijk gebruiken van St. Janskruid en deze geneesmiddelen is dus een duidelijke daling van de therapeutische effectiviteit van deze geneesmiddelen, met alle gevolgen van dien. Het is daarom van belang dat artsen zich bewust zijn van de klinische gevolgen van het gebruik van St. Janskruid en hun patiënten daarover voorlichten.

Dr. Ir. Irma Meijerman, Prof. Dr. J.H.M. Schellens
E-mail: I.Meijerman@pharm.uu.nl

Universiteit Utrecht - Faculteit Bèta Wetenschappen -
Departement Farmaceutische Wetenschappen- Genees-
middelentoxicologie

PEGASYS®

bij de behandeling van hepatitis B en 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



In de schijnwerpers: Jan Kleibeuker

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



Op een mooie lentedag gaan we op weg naar het 'Hoge Noorden'. Oorspronkelijk was het de bedoeling om Jan Kleibeuker te ontmoeten bij één van zijn talrijke verplichte bezoeken aan Utrecht. Maar het lukte niet om onze agenda's op één lijn te krijgen. Daarom voor ons een herontdekking van het Noorden. De treinen blijken daar nog strak op tijd te rijden, de mensen spreken je zelfs spontaan aan en vragen of ze je kunnen helpen met het vinden van de juiste weg. Bij het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) zijn ze na vijftig jaar nog steeds aan het bouwen, maar gelukkig mogen de nog overgebleven oude gebouwen aan de Oostersingel blijven staan. Via het oude Poortgebouw komen we in de nieuwe gebouwen, waar een heuse winkelstraat de Chirurgie van de Interne en de Maag-, Darm- en Leverziekten scheidt. We moeten even wachten voor we Kleibeuker kunnen spreken; hij is bezig met een potentiële sollicitant voor een toekomstige vacature. Als we zijn kamer binnen komen blijkt daar ook een bed te staan, niet voor drukke diensten, maar uit de tijd dat er een probleem met een hernia speelde.

'Ik ben de stad nooit uitgeweest'

'Ik ben in Meppel geboren en getogen. Ik ben in 1970 naar Groningen gegaan, waar ik ben opgeleid, gepromoveerd en tenslotte MDL-arts ben geworden. Ik ben eigenlijk nooit meer de 'stad' (zoals ze dat hier noemen) uitgeweest. Tijdens mijn opleiding heb ik nog een jaar in Los Angeles gezeten, maar verder heb ik altijd in Groningen gewoond. Ik ben getrouwd met Liesbeth de Vries. Zij is hoogleraar medische oncologie; wij hebben twee dochters die respectievelijk scheikunde en geneeskunde studeren. De beide dames zijn bijzonder muzikaal, maar dat hebben ze absoluut niet van mij. Ooit heb ik blokfluit en piano geprobeerd, maar dat is geen succes geworden'.

'Ik ben niet iemand van revoluties'

'Ik heb er nooit bewust naar gestreefd om hoofd van de afdeling te worden. Een beetje management mag, maar het is niet mijn liefhebberij. Dat ik hier nu zit, komt eigenlijk omdat ik niet zag wie ik boven me wilde na het vertrek van Peter Jansen. Ik heb nu wel veel meer gedoe, wat niets met het vak te maken heeft. Eigenlijk houd ik daar niet zo van; ik ga voor onderzoek, onderwijs, opleiding en kliniek.

In 2004 zijn we op onze afdeling een aantal speerpunten overeengekomen. Dat zijn de hepatologie, de oncologie en de IBD, met daaraan gerelateerd de geavanceerde endoscopie. Binnen de hepatologie is de transplantatie een kerngeburen. Ook hebben we een eigen MDL-laboratorium, een erfenis van Peter Jansen. Han Moshage en Klaas Nico Faber doen daar basaal hepatologisch onderzoek, onder andere naar transporteiwitten in de lever. Dit in intensieve interactie met het laboratorium van de Kindergeneeskunde van Folkert Kuipers. De scheiding is met name budgettair. Waar we niet groot in zijn is de virale hepatitis, daar hebben we eenvoudig de aantallen niet voor'.

Erfelijke darmtumoren

'Ik houd me zelf met name bezig met de pathogenese en de preventie van het colorectaal carcinoom, onder andere met erfelijke tumoren en de mogelijkheden voor chemopreventie. We doen daarbij samen met het lab Oncologie translationeel onderzoek naar ingewikkelde zaken als apoptose en signaaltransductie. Jan Jacob Koornstra is kortgeleden op dit onderzoek gepromoveerd. Ook besteden we in toenemende mate aandacht aan palliatieve aspecten. Frans Peters (hoofd Endoscopiecentrum) is lid van een breed team palliatieve zorg. Daarmee proberen we de gastro-intestinale oncologie verder vorm te geven. Hendrik van Dullemen besteedt veel tijd aan endo-echo's; dit heeft samen met andere afdelingen (Longziekten, Chirurgie) al tot drie promoties geleid'.

'We hebben veel vacatures'

'Onze afdeling bestaat nu uit zeven stafleden. Er zijn drie officiële vacatures, voor de hepatologie twee en voor de maagdarmpjes één. Eigenlijk vind ik, dat de afdeling uit elf stafleden zou moeten bestaan; er is dus ook nog een officieuze vacature. Per 1 juni komt Rinse Weersma het maagdarmsmaldeel versterken; volgend jaar rondt Jan Jacob Koornstra zijn opleiding af. Hij komt dan bij de oncologische poot en wordt in principe het elfde staflid. De twee hepatologische vacatures zijn moeilijk in te vullen. Graag hadden we een hoogleraar hepatologie gehad. We hebben met diverse potentiële kandidaten gesproken,

maar dat heeft nog niet tot een definitief resultaat geleid. Voor alle duidelijkheid, de hepatologie zal in Groningen altijd een onderdeel van de Maag-, Darm- en Leverziekten blijven. Onze twee hepatologen hebben op dit moment hun handen vol aan de kliniek en komen dus weinig aan onderzoek toe. We zoeken mensen die de link tussen lab en kliniek kunnen leggen’.

Transplantaties: Rotterdam ‘trekt’

‘Gerard Dijkstra is zeer intensief bezig met dunnedarmtransplantaties. Daarnaast is hij ook zeer actief met de IBD en het nieuwe landelijke ICC ‘Initiative on Crohn and Colitis’. Aan motiliteit doen we weinig. Ik vind, dat we bijvoorbeeld ook antroduodenale manometrie zouden moeten gaan doen, voorop gesteld dat we daar voldoende patiënten voor zouden hebben. Ons levertransplantatieprogramma staat onder druk door het donortekort, maar ik kan niet ontkennen dat ook Rotterdam ‘trekt’ en een aanzuigende werking heeft. Desondanks hebben we hier nog steeds een voldoende aantal transplantaties om onze expertise hoog te houden en blijft de wachtlijst te lang. Over expertise gesproken, de hepatologische expertise in Nederland vind ik matig, met name in de kleinere perifere ziekenhuizen. Dat is de reden voor de intensieve pre- en post-transplantatiebegeleiding vanuit Groningen. Ik heb nog steeds het gevoel dat iedereen blij is dat we dat zo doen. Op dit moment hebben we niet de personele capaciteit om deze service als consulent in het lokale ziekenhuis te doen. Dat zou wellicht ideaal zijn. De hepatologen bij ons zijn overigens internisten en participeren niet in het endoscopieprogramma’.

Opleiding

‘Er zijn vijf arts-assistenten in het UMCG in opleiding. We hebben een samenwerkingsverband met Enschede en Zwolle. Na de tweejarige vooropleiding interne geneeskunde is het de bedoeling dat de eerste twee jaar van de MDL-opleiding in Enschede of Zwolle plaatsvindt. Daarna wordt de opleiding afgemaakt in het UMCG. In totaal hebben we acht arts-assistenten in de vervolgopleiding in deze regio. Leeuwarden doet op dit moment nog niet mee met de regionale opleiding. Destijds waren Enschede en Zwolle als eersten geïnteresseerd. Op dit moment hebben we helaas niet genoeg capaciteit om een samenwerkingsverband met Leeuwarden aan te gaan. Naast Leeuwarden is er bovendien ook interesse van het Martiniziekenhuis in Groningen. Het Deventer ziekenhuis gaat samenwerken met het Erasmus Medisch Centrum in de opleiding’.

Geen stages

‘Tot nu toe is onze mdl-opleiding niet in stages verdeeld. We hebben een afdeling met 21 bedden die wordt gerund door een arts-assistent MDL samen met een arts-assistent interne geneeskunde. Tot nu toe was de opleiding drie plus drie en deed de arts-assistent acht tot twaalf maanden zaal. Daarnaast is er gedurende de gehele opleidingstijd een eigen poli die uit een representatieve patiëntenmix bestaat. Dit betreft veel

verwijzingen door de huisarts, maar ook topreferente verwijzingen. Je bouwt als arts-assistent op die manier in de loop der jaren een eigen patiëntenbestand op. Naarmate je langer bezig bent, krijg je een moeilijker patiëntenpopulatie. Het grote voordeel is, dat de patiënten niet om de haverklap een andere arts zien. Een aparte hepatologiestage hebben we hier dus niet. Maar dat gaat binnenkort veranderen als Egbert Jan van der Wouden per 1 april terugkomt uit Zwolle; hij zal dan de eerste zijn met een aparte hepatologiestage. Het afgelopen jaar is overigens de eerste arts-assistent volgens het nieuwe 2 + 4-schema begonnen. Ik vind dit schema een verbetering, maar we moeten natuurlijk wel kijken hoe het in de praktijk gaat. Wij moeten ervoor waken dat de basale kennis van de interne geneeskunde niet in de verdrukking komt. De basiskennis moet wat mij betreft in ieder geval intensive care, nefrologie, oncologie en infectieziekten omvatten’.

Productie

‘In het verleden waren we, samen met het huidige Martini Ziekenhuis, het enige ziekenhuis in Noord-Nederland waar gastro-enterologen zaten. We kregen onze verwijzingen uit de drie noordelijke provincies. Maar op dit moment accepteren we alleen nog primaire huisartsenverwijzingen van patiënten uit de regio Groningen. Vijfenvertig procent van onze verwijzingen zijn topreferente zorg, 55% bestaat uit verwijzingen door de huisarts. Dat kan van alles zijn, van maagklachten tot obstipatie of leverproefstoornissen. We zien per jaar 1000 nieuwe patiënten op de polikliniek. We doen zo’n 5700 scopieën, waarvan 400 ERCP’s en 400 endo-echo’s. Wat de wetenschappelijke output betreft is het begrijpelijk dat die wat in het gedrang gekomen is door alle langdurige vacatures. Met name de Hepatologie heeft daaronder te lijden’.

Karakters en scoopboeren

‘Binnen de interne geneeskunde heb je al veel verschillende soorten karakters. Volgens mij hebben oncologen en MDL-artsen iets gemeen. Dat zijn namelijk aggressievere artsen. Zeker in vergelijking met endocrinologen of reumatologen. Wat wij moeten handhaven in ons vak is het internistische denken. We moeten er voor waken dat we geen scoopboeren worden. Ons grote voordeel is, dat we een belangrijk deel van de diagnostiek zelf kunnen doen. Dat maakt de MDL zo mooi. We moeten er echter voor waken dat we niet het beperkte gezichtsveld van de cardioloog gaan krijgen. Leverartsen zijn in mijn ervaring beschouwendder dan de gemiddelde MDL-arts. Mogelijk komt dat doordat veel leverartsen afkomstig zijn uit de interne geneeskunde’.

‘De internist heeft hulpjes nodig’

‘De NVGE heeft een rare, gekunstelde structuur met gedelegeerde bestuursleden. Een optimalisering van deze structuur is wenselijk. Ik ben het met Jan Jansen eens, dat er een paraplu moet komen van gelijkgerichte organisaties. Het maken van een federatie is namelijk bevorderlijk voor de onderlinge samenhang. Na jaren binnen de NVGE

bestuursfuncties te hebben vervuld, is het me wel duidelijk geworden dat er veel verschillen binnen de MDL zijn, met name de hepatologen willen het vaak wat anders. Dat heeft te maken met ego's, maar ook met hun internistische achtergrond. Dat botste vroeger wel eens met de gastro-enterologen. Historisch is er in Groningen ook altijd veel weerstand geweest tegen de integratie van de hepatologie in de MDL. Ik denk onder andere aan de periode 'Gips'. Een aantal mensen wilde daar toen niets van weten. Dat soort dingen speelt nog steeds. In Groningen maakt de onderafdeling MDL deel uit van de afdeling Interne Geneeskunde waarvan Professor Gans het hoofd is. Hij is afkomstig uit de zogenaamde 'VU-school'. Dat wil zeggen 'de algemene internist kan alles en heeft alleen een aantal 'hulpjes' nodig'. Daar zijn wij dus niet echt gelukkig mee. Maar dat gaat veranderen, want het UMCG gaat reorganiseren. Er komt een opdeling in sectoren, waarbij alle MSRC-geregistreerde specialismen een eigen afdeling krijgen. Wij komen dus 'los' van de interne en gaan een eigen afdeling vormen. Daarbij worden wij ook nog in een andere sector ingedeeld, bij de afdeling Chirurgie. Groot voordeel van dit alles is dat we op deze manier echt onafhankelijk worden van de Interne Geneeskunde'.

'Ik zou wensen dat de perifere specialisten omlaag gaan met hun inkomen'

'Ik had vandaag (verkiezingsdag lokale verkiezingen: redactie) geen tijd om te stemmen, dus heb ik een volmacht gegeven. Op dit moment is de SP de enige partij die voldoende aandacht en een echte visie heeft voor de zorg. Agnes Kant zet de zorg voorop. Maar ik zal nooit SP stemmen, omdat hun andere ideeën niet de mijne zijn. De gemiddelde specialist verdient heel goed in Nederland. Zeker als je het vergelijkt met de gemiddelde specialist in de ons omringende landen. Ik vind ook dat de academische medisch specialisten een prima inkomen hebben en ik zou wensen dat de perifere specialisten omlaag gaan met hun inkomen. Op dit moment wordt er in de perifere ziekenhuizen in sommige specialismen veel te veel verdiend. Zeker als je daarbij in aanmerking neemt dat een

aanzienlijk deel minder dan vijf dagen in de week werkt. Goedkoop vind ik prima, besparen nog beter. Ik ben dan ook niet tegen generieke geneesmiddelen, maar dan moeten die wel even goed zijn. Het college zegt dan wel dat het vergelijkbaar is, maar de ervaring leert dat dat soms toch niet waar is'.

Genieten

'Ik heb geen specifieke hobby's. Ik heb wel een brede culturele belangstelling, vooral luisteren naar muziek doe ik graag. Ik sport niet, maar ik wandel wel veel. Ik kan heerlijk genieten van de natuur maar ook van grote steden als Amsterdam of New York. Maar ook de Alpen zijn geweldig. Er er gaat natuurlijk niets boven Groningen!'

Curriculum Vitae:

Naam:	Jan Hendrik Kleibeuker
Geboren:	Meppel op 20 november 1952
1970	Eindexamen gymnasium β te Meppel
1970 - 1977	Medische studie en arts examen (Cum Laude), RUG, Groningen
1977 - 1978	Militaire dienstplicht
1978 - 1983	Opleiding tot internist, Academisch Ziekenhuis Groningen. Opleider Prof. Dr. E. Mandema.
1982 - 1983	Research stage: Center for Ulcer Research and Education in Los Angeles, California USA (Prof. J.H. Walsh, M.D.)
1983 - 1986	Opleiding tot gastroenteroloog, AZG. Opleider Prof. dr. W. Veeger
1987	Proefschrift 'Studies on the regulation of gastric function'. RUG
1987 - 1989	Universitair docent, afdeling Gastro-enterologie van de vakgroep Inwendige Geneeskunde AZG.
1989	Benoeming tot universitair hoofddocent Gastroenterologie RUG
1989 - 1993	Waarnemend hoofd van de onderafdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van de afdeling Interne Geneeskunde van het AZG
1995	Benoeming tot bijzonder hoogleraar Gastroenterologie RUG
2003	Benoeming tot gewoon hoogleraar Gastroenterologie RUG
2004	Hoofd van de onderafdeling Maag-, darm- en leverziekten van de afdeling Interne Geneeskunde van het UMCG

Zink of penicillamine bij de Ziekte van Wilson?

Sinds het midden van de jaren vijftig is het mogelijk patiënten met de ziekte van Wilson te behandelen met penicillamine of andere koperchelatoren. Dit vormde dan ook de standaard voor de behandeling van deze voorheen dodelijke ziekte, tot in het begin van de jaren tachtig. Hoogenraad liet zien dat het ook mogelijk is patiënten te ontkoperen met zink. Sindsdien woedt er een, soms heftige, discussie welke van de twee behandelingsmodaliteiten de optimale is. Helaas is er tot nu toe is er geen enkele prospectief gerandomiseerde trial verricht, zowel vanwege de relatieve zeldzaamheid van deze aandoening als ook tengevolge van de heterogene presentatiewijze: neurologisch, hepatisch, maar ook anderszins. Derhalve is er een Europees initiatief genomen,

EuroWilson, om een nu wel zo'n trial op te zetten. In de projectgroep zijn zowel hepatologen, neurologen als kinderartsen vertegenwoordigd. In de eerste fase (2005-2007) worden patiënten -op anonieme basis- geregistreerd. Wanneer, zoals de verwachting is, jaarlijks voldoende patiënten aangemeld worden voor een prospectieve trial, zullen patiënten daarna gerandomiseerd worden, natuurlijk na informed consent. Voor de eerste fase is in de participerende Europese landen, waaronder Nederland medisch ethische toestemming verkregen. Dit betekent dat patiënten na hun toestemming op basis van een codenummer in een centrale database geregistreerd kunnen worden. Het eigenlijke werk, de invoer in de database, wordt verricht door contact personen. In Nederland is dat ondergetekende. Wij willen u daarom vragen alle patiënten met de ziekte van Wilson,

Ursofalk® 250 mg

Indicaties

Dosering
mg/kg/dag

PBC Stadium I-III
Stadium IV

12 - 15 ^{1),2)}
6 - 8

Oplossen van
cholesterolgalstenen

8 - 10 ¹⁾

Aan de literatuur ontleende doseringen

PSC

25 - 30 ¹⁾

CF

15 - 20 ^{4),5),6),7)}

Hepatitis C

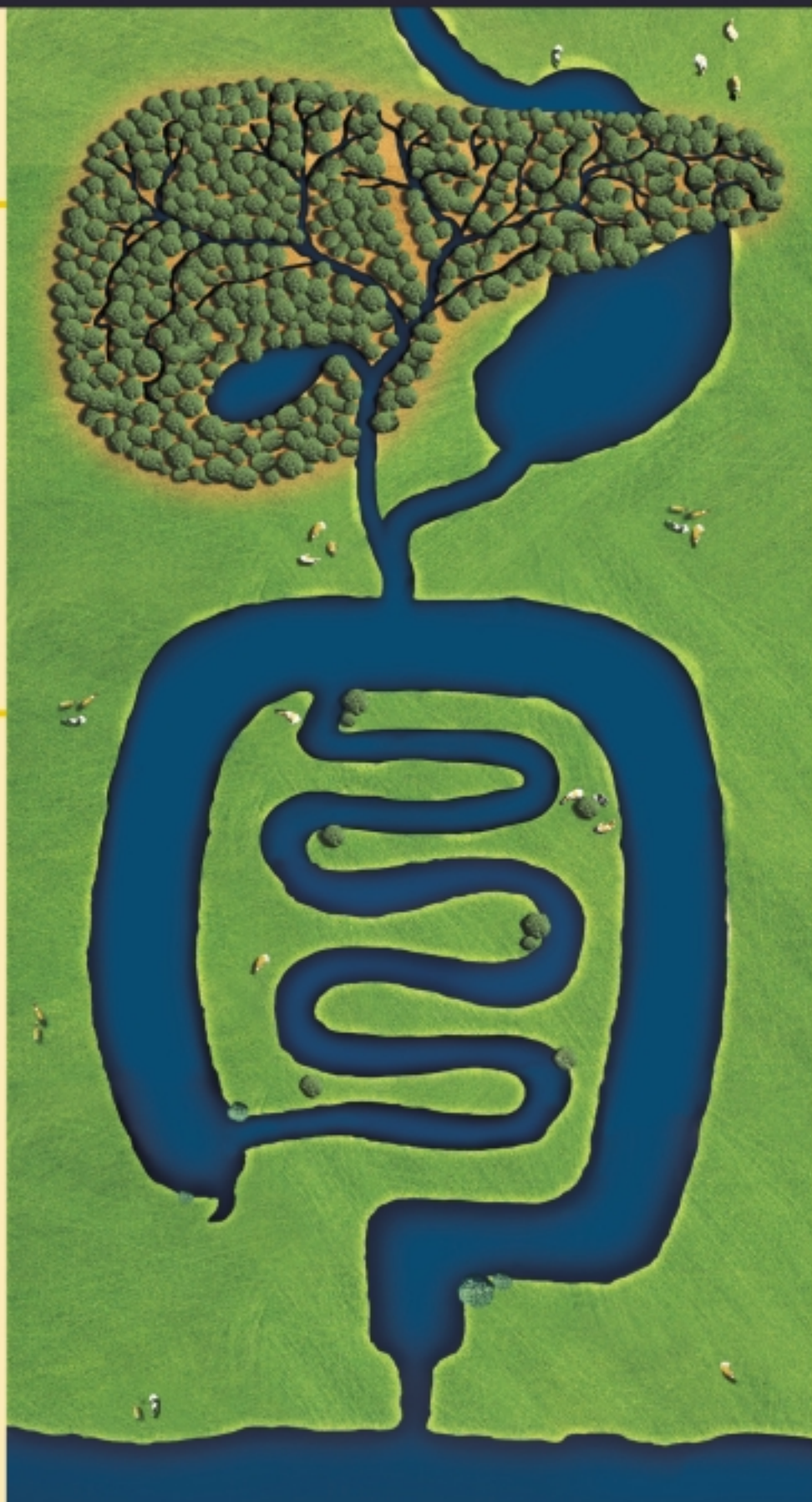
10 - 15 ^{8),9)}

Auto-immuun hepatitis

13 - 15 ¹⁰⁾

Referenties

1) IBI-recht. 2) Lindor KD et al. *Gastroenterol* 1996; 110: 1515-18.
3) Hamois DM et al. *Am J Gastroenterol* 2000; 96: 1558-62.
4) Colombo C et al. *Hepatology* 1996; 23:1484-90. 5) O'Brien SM et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:477-85. 6) v.d. Meerberg PC et al. *Scand J Gastroenterol* 1992; 32:369-73. 7) Lindbladh A. et al. *Hepatology* 1998; 27:166-74. 8) Angelico M et al. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:2263-69. 9) Poulsen RE et al. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(6):642-9. 10) Castej A) et al. *Hepatology* 1999; 30(6):1181-86.



Gastro-enterologie
is ons terrein



met een diagnosedatum na 1-1-2005, aan te melden via onderstaand email adres. U krijgt dan een formulier toegestuurd waarop de patient kan aangeven geen bezwaar te hebben tegen anonieme registratie in de database. Vervolgens volstaat het om een copie van de relevante medische correspondentie op te sturen naar het meldpunt.

Dr. R.H.J. Houwen, kinderarts
contact persoon Nederland voor EuroWilson
UMCU/WKZ, huispostnummer KE.01.144.3
Postbus 85090, 3508 AB Utrecht
r.h.j.houwen@umcutrecht.nl

Cursus Klinische Hepatologie

In juni 2006 organiseert de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, ditmaal in samenwerking met de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van het LUMC, voor het elfde achtereenvolgende jaar de jaarlijkse cursus Klinische Hepatologie. De cursus wordt gehouden in het Natuurhistorisch Museum Naturalis te Leiden. Dit is gelegen naast het LUMC en het treinstation.

De cursus is bedoeld voor maag-darm-leverartsen, internisten, kinderartsen, pathologen en assistenten in opleiding voor deze specialismen. Om een goede interactie tussen de sprekers en de cursisten te waarborgen zal het aantal deelnemers worden beperkt tot maximaal 50 personen. Deelnamekosten aan de cursus bedragen €200,- voor leden en €300,- voor niet-leden. Dit bedrag is inclusief koffie, thee, lunches, cursusboek en diner op donderdagavond.

Uitgangspunten voor het programma zijn de diagnostiek en behandeling van leverziekten met nadruk op de praktische aspecten voor de clinicus.

De belangrijke onderwerpen die op deze cursus behandeld worden zijn: virale hepatitis B en C, complicaties van portale hypertensie (ascites, varices, TIPS, hepatopulmonaal syndroom, porto-pulmonale hypertensie), immunologische leverziekten (AIH, PBC, PSC), levertransplantatie, levertumoren, parasitaire leverziekten, leveraandoeningen bij kinderen, metabole leverziekten, (niet) alcoholische steatohepatitis, kunstlever en leverdialyse. Korte overzichten worden gepresenteerd door zowel Nederlandse als Belgische deskundigen. We zijn zeer verheugd enkele eminente deskundigen bereid gevonden te hebben key-lectures te geven: Prof. Prieto (Pamplona, Spanje) houdt een lezing over de mogelijkheden voor genterapie van leverziekten. Prof. Fevery (Leuven, België) spreekt over medicamenteuze leverziekten. Ook nu is er weer een practicum microscopie van de lever met inleiding van prof. Ten Kate en deskundige begeleiding. De cursus wordt afgesloten met een quiz met een bekend leerboek hepatologie als prijs. De cursus is geaccrediteerd door de Nederlandsche Internisten Vereniging en door het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen.

Hoewel de inschrijftermijn inmiddels verstreken is, kunt u uiteraard via het secretariaat informeren of er nog plaatsen beschikbaar zijn. U kunt hiervoor contact opnemen met mevr. M.J. van Gijtenbeek of mevr. M. Weber van het secretariaat te Haarlem, telefoon 023 - 5513016.

Mededelingen

Inschrijving najaarsvergadering 2006

Het aanstaande najaarscongres van onze vereniging zal plaatsvinden op 5 en 6 oktober 2006 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 4 en 5 oktober, dus voorafgaand aan het congres.

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

Call for abstracts najaarsvergadering - online inzenden mogelijk vanaf 8 mei a.s.!

Sluitingsdatum 12 juni, 17.00 uur.

Abstracts voor de komende najaarsvergadering kunnen vanaf bovengenoemde datum online worden ingezonden via www.nvge.nl. (-> abstracts). 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 najaarsvergadering is er een interactief programma-overzicht beschikbaar is, waarbij kan worden doorgeklikt van titel naar abstracttekst. De abstracts van de afgelopen voorjaarsvergadering zijn overigens ook nu nog op de NVGE-website te bekijken (www.nvge.nl). Veel succes met het inzenden van uw abstract!

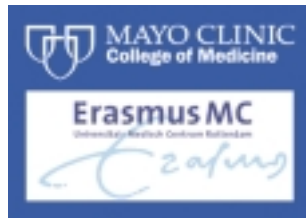
De NVH-onderzoeksprijs

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.

Vroege veranderingen in het portale vaatstelsel op micro CT-beelden in een recent ontwikkeld rat model voor Budd-Chiari syndroom.

S. Darwish Murad, Erasmus MC, Rotterdam.

Dit onderzoek betreft een gezamenlijk project tussen de Mayo Clinic College of Medicine (Rochester, MN, USA) en het Erasmus MC (Rotterdam, Nederland)



De pathofysiologische veranderingen in de hepatische microvasculatuur in het Budd-Chiari syndroom is nog grotendeels onbekend. We weten dat een afvoedbelemmering op het gebied van de hepatische venen kan leiden tot verhoogde sinusoidale druk welke zich histologisch kenmerkt als sinusoidale congestie, dilatatie en centrolobulaire necrose die, indien het lang bestaat, zich ontwikkelt tot fibrose en zelfs cirrose. De klinische consequenties zijn gerelateerd aan complicaties van portale hypertensie. Echter, het is nog onbekend wat er precies gebeurt op het gebied van structurele veranderingen van de vena porta gedurende het beloop van Budd-Chiari syndroom. Tot op heden was er nog geen geschikt diermodel van Budd-Chiari syndroom beschikbaar, waarin dit onderzocht zou kunnen worden. Het doel van onze studie was dan ook tweeledig: 1) de ontwikkeling van een adequaat diermodel voor Budd-Chiari syndroom, en 2) het bestuderen van structurele verandering van de vena porta aan de hand van microscopische CT beelden.

De hepatische afvoedbelemmering werd gecreëerd door gedeeltelijke ligatie van de vena cava inferior totdat een diameterreductie van 50% is bereikt. Deze chirurgische procedure werd verricht in Sprague-Dawley ratten, welke werden opgeofferd na 2 dagen (n=2) of 6 weken (n=2). In 2 ratten werd een sham-operatie verricht. Op de genoemde tijdstippen werd de lever post-mortem bereid voor micro CT-scanning. Allereerst werd de vena porta gecannuleerd en geïnjecteerd met Microfil (i.e. siliconen contrast) totdat er een constante verkleuring plaatsvond van het leverparenchym tot aan de periferie. Vervolgens werd de lever verwijderd en verdeeld in een linker-, rechter- en middellobbe. De linker- en de rechterlobbe werden gebruikt voor micro CT-scanning, de middellobbe werd gebruikt voor histologische validatie van het model.

Een micro CT scanner is een CT scan met een zeer kleine resolutie (40 µm) waarin het preparaat gescand kan worden gedurende rotatie rond 360 graden. Zodoende worden er 3-dimensionale beelden gereconstrueerd. Een speciaal

daarvoor ontwikkeld software programma (ANALYZE) werd vervolgens gebruikt om in deze beelden volume metingen te verrichten aan de vena porta alsook van het leverweefsel dat geperfundeed wordt door de vena porta tak. Door de volume van de geperfundeerde lever te delen op de volume van de vena porta werd het relatieve perfusie volume bepaald, welke een maat is voor de vitaliteit van het overgebleven weefsel. Verder bepaalden we het aantal portale takken per 4x4 mm gezichtsveld. Ter validatie van het ratmodel werden de histologische preparaten gescoord door twee onafhankelijke pathologen.

De macroscopische beelden van de leverpreparaten lieten na 2 dagen een duidelijke congestie en ontkleuring zien, terwijl er na 6 weken in de Budd-Chiari ratten duidelijke necrotische gebieden en een onregelmatig oppervlak werd waargenomen. Ook histologisch zagen we na twee dagen een opmerkelijke sinusoidale dilatatie en congestie terwijl na 6 weken duidelijke fibrosering zichtbaar was. De micro CT plaatjes lieten een opmerkelijk verlies zien van kleine portale takken in de loop van de tijd. Dit gold voor zowel de linker- als de rechterlobbe. Getalsmatig vonden we inderdaad een significant dalende trend in het aantal portale takken per gezichtsveld tussen sham, 2 dagen Budd-Chiari ratten en 6 weken Budd-Chiari ratten. De volumebepalingen waren in de linkerlobbe consistent met laatstgenoemde bevindingen, terwijl in de rechterlobbe een stijging te zien was na 6 weken, duidend op een vorm van compensatie. Met dit onderzoek hebben we een adequaat diermodel voor het Budd-Chiari syndroom ontwikkeld, waarvan we de validiteit hebben bevestigd door middel van histologie. De micro CT is een zeer bruikbaar middel om de microvasculatuur in het Budd-Chiari syndroom aan te tonen. Data van deze micro CT suggereren dat er in het Budd-Chiari syndroom a) over de tijd een opmerkelijk verlies van de kleine portale takken zichtbaar is, met daarbij ook een daling van het volume van zowel de vena porta als het geperfundeerde leverweefsel, b) interlobulaire verschillen zijn in de veranderingen van de vasculariteit van deze vena porta, c) de relatieve perfusie in het overgebleven leverweefsel grotendeels behouden blijft. Uiteraard zullen de resultaten van deze pilotstudie bevestigd moeten worden in grote series.

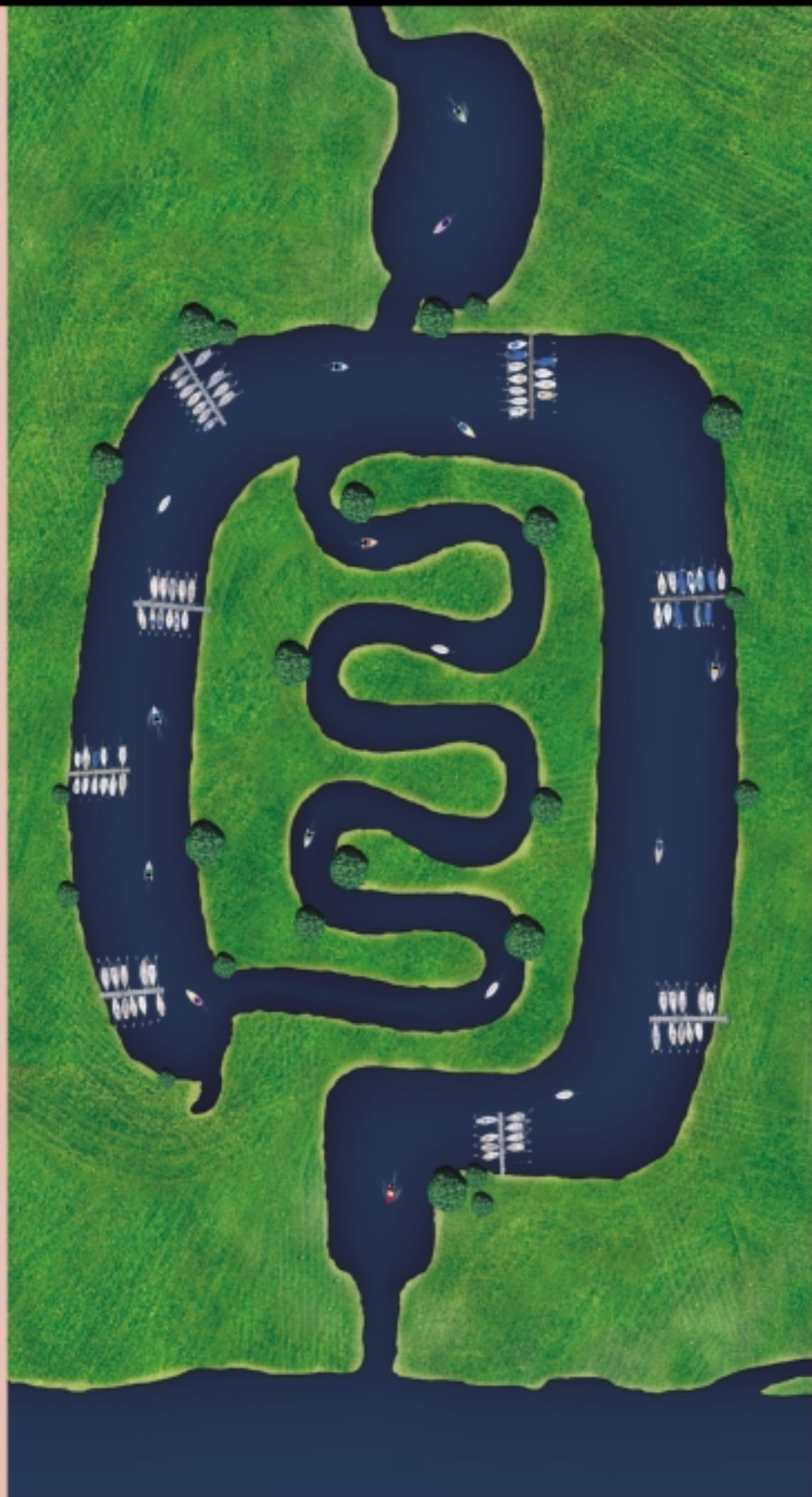
Mevr. S. Darwish Murad ontving voor haar bezoek aan de AASLD de Zambon reisbeurs.

Budenofalk®

- Hét budesonide bij milde tot matige Morbus Crohn
- Effectiviteit vergelijkbaar met prednison^[1,2]
- Werkzame concentraties beginnend in het terminale ileum^[2]
- Aangetoonde effectiviteit tot aan het rectum^[2]
- Significant minder frequent corticosteroid gerelateerde bijwerkingen^[2]

Referenties:

- [1] Bar-Meir, S. et al.; Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease; *Gastroenterology* 115, 625-640 (1998)
- [2] Gross, V. et al.; Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease; *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 8, 905-909 (1996)



Gastro-enterologie
is ons terrein



Samenvatting proefschrift Erwin Geuken: 'Molecular changes in hepatobiliary function and injury after human liver transplantation'

Promotie 12 april 2006 te Groningen

Promotor: Prof. dr. M.J.H. Slooff

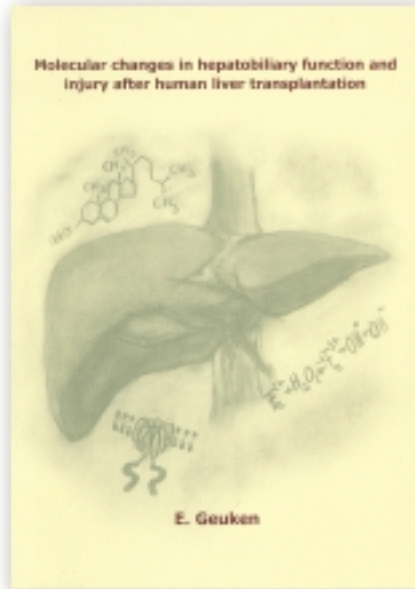
Copromotor: Dr. R.J. Porte

In het promotieonderzoek worden bij patiënten met een levertransplantatie molekulen bestudeerd (o.a. bile salt export pump; BSEP, multidrug resistance protein type 3; MDR3 en ATP-binding cassette transporters G5/G8; ABCG5/G8) die een belangrijke rol spelen bij respectievelijk de uitscheiding van galzouten, fosfolipiden en cholesterol in de gal. Daarnaast worden er molekulen bestudeerd waarvan gedacht wordt dat ze celbeschermende eigenschappen bezitten (hemoxygenase-1; HO-1 en protease inhibitor-9; PI-9).

In getransplanteerde donorlevers vinden veranderingen plaats in de activiteiten van BSEP en MDR3 waardoor de galsamenstelling veranderd. Hoewel het herstel van galzoutsecretie in de gal zorgt voor het herstel van de galstroom, zijn galzouten potentieel cytotoxisch. Schadelijke effecten van galzouten worden normaliter geantagoneerd door fosfolipiden. Direct na levertransplantatie is er een toegenomen galzoutuitscheiding in verhouding tot fosfolipidenuitscheiding. Hierdoor ontstaat er direct na levertransplantatie galwegschaade.

Bij het proefdier spelen ABCG5/G8 een prominente rol spelen bij de hepatobiliaire cholesteroluitscheiding. Wij vonden dat bij mensen ABCG5/G8 een veel minder belangrijke rol spelen bij de cholesteroluitscheiding in de gal. Wij speculeren dat bij mensen andere routes zijn waardoor cholesterol wordt uitgescheiden.

Dierexperimentele onderzoeken laten zien dat reductie van leverschade die ontstaat tijdens de operatiefase en acute afstoting kan worden beperkt door inductie van HO-1 en PI-9. Er wordt gepropageerd om HO-1 reeds vòòr de operatie te induceren. Wij hebben aangetoond dat vòòr de transplantatiefase, de HO-1 expressie in donorlevers reeds verhoogd was. Daarentegen hadden donorlevers met een



sterk verhoogde HO-1 expressie meer postoperatieve schade dan donorlevers waarin het HO-1 mild verhoogd was. Dit suggereert dat een te hoge HO-1 expressie schadelijk is. Wij denken dat farmacologisch inductie van HO-1 vòòr de transplantatie leidt tot nog meer leverschade.

Wij vonden dat een toegenomen PI-9 expressie tijdens de transplantatieoperatie geassocieerd was met minder schade door infiltrerende cytotoxische T-lymfocyten, welke een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van acute afstoting, in getransplanteerde donorlevers.

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:

- Intrahepatische immune response in chronic viral hepatitis. An immunohistochemical study.
Thjon Tang, Rotterdam
- Response in hepatitis C virus non-responders.
Jan Maarten Vrolijk, Rotterdam
- Hereditary tyrosinemia type 1 revisited
Saskia Jacobs, Utrecht
- Essential fatty acid absorption and metabolism in hepatic disorders
Aldo Grefhorst, Groningen
- Insulin sensitivity of hepatic glucose and lipid metabolism in animal models of hepatic steatosis
Aldo Grefhorst, Groningen
- Molecular changes in hepatobiliary function and injury after human liver transplantation.
Erwin Geuken, Groningen

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

Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



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

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

Different by design