

Lever

Nieuwsbulletin van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



I N H O U D

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



Jaargang 31, nr.1
Februari 2007

Colofon

Nieuwsbrief van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie. Verschijnt vier maal per jaar. De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie is opgericht op 30 september 1977.

Redactie:

Dr. K.J. van Erpecum
Dr. L.W.J. Klomp

Redactie adres:

Redactie Nieuwsbrief NVH
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. R.J. de Knecht
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
fax: 023-5513087

Website van de NVH:

www.hepatologie.org

Omslagfoto:

Faculty Club 'Helios': locatie van de Cursus Klinische Hepatologie in juni a.s.

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 en Roche



Congresagenda 2007

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

21 en 22 maart 2007

Cursorisch onderwijs
in Maag-Darm-Leverziekten
Locatie: Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NG-MDL,
Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Tel: 023 - 551 30 16
Fax: 023 - 551 30 87
E-mail: secretariaat@mdl.nl

22 en 23 maart 2007

Voorjaarsvergadering Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE,
Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Tel: 023 - 551 30 16
Fax: 023 - 551 30 87
E-mail: secretariaat@nvge.nl

13 - 15 juni 2007

Cursus Klinische Hepatologie NVH
Locatie: Faculty Club 'Helios' te Utrecht
Inlichtingen: Secretariaat NVH,
Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Tel: 023 - 551 30 16

Fax: 023 - 551 30 87

E-mail: secretariaat@nvge.nl

3 - 4 oktober 2007

Cursorisch onderwijs
in Maag-Darm-Leverziekten
Locatie: Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NG-MDL,
Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Tel: 023 - 551 30 16
Fax: 023 - 551 30 87
E-mail: secretariaat@mdl.nl

4 - 5 oktober 2007

Najaarsvergadering Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE,
Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Tel: 023 - 551 30 16
Fax: 023 - 551 30 87
E-mail: secretariaat@nvge.nl

2 - 6 november 2007

The Liver Meeting AASLD
Locatie: Boston, MA, U.S.A.
Inlichtingen: www.aasld.org

Inhoud

Congresagenda 2007	2	- Agenda casuïstische conferenties
Bestuurszaken	3	- NVGE-NVH reisstipendia
- Jaarverslag van de secretaris		- Lidmaatschap NVH
Sectie Basale Hepatologie	4	- Proefschriftsponsoring
- De ziekte een stapje voor: onderzoek naar leveraandoeningen met behulp van een conditioneel muismodel		Nieuws
Sectie Klinische Hepatologie	7	- Reisverslag Martijn ter Borg AASLD
- In de schijnwerpers: Hein Gooszen		Proefschriften
- Programma Clinical Symposium "New Developments in Hepatobiliary Disease, 22 maart a.s. te Veldhoven		- Samenvatting proefschrift Maarten Hoogenkamp: 'De in vivo regulatie van het gen voor carbamoyl-fosfaat synthetase I
- Galstenen		- Samenvatting proefschrift Robert Verdonk: 'Complications after liver transplantation: A focus on bowel and bile ducts',
- Cursus Klinische Hepatologie 2007		Proefschriftenservice
Mededelingen	13	
- Inschrijving voorjaarsvergadering 2007		

Jaarverslag van de secretaris

Beste lezers

Rond de jaarwisseling is het altijd een goed gebruik om terug te kijken op het afgelopen jaar en plannen te maken voor de toekomst. In dit jaarverslag zal ik kort samenvatten wat er in 2006 in onze vereniging is gebeurd en vooruitkijken naar ons jubileumjaar 2007. In 2007 bestaat de NVH immers al weer dertig jaar.

Het jaar 2005 ging de geschiedenis in als het jaar waarin Solko Schalm en Gerard van Berge Henegouwen, twee mensen die de Hepatologie in Nederland een gezicht gaven, afscheid namen. Het jaar 2006 zal onthouden worden als het jaar waarin hun opvolgers zijn benoemd. Zo zijn Henk-Jan Verkade (Groningen), Joost Drenth (Nijmegen) en Harry Janssen (Rotterdam) benoemd tot hoogleraar en heeft Han Moshage (Groningen) zijn oratie uitgesproken. We mogen ons dus gelukkig prijzen dat Nederland een aantal jonge professoren herbergt, die nationaal en internationaal een vooraanstaande rol spelen in het fundamentele en translationele hepatologisch onderzoek. Dat dit onderzoek in Nederland nog steeds van hoge kwaliteit is werd ook in 2006 weer bewezen door een aantal belangrijke publicaties in toonaangevende hepatologische tijdschriften.

Het bestuur van de vereniging heeft een aantal wijzigingen ondergaan. Joost van der Sijp heeft het bestuur verlaten en is vervangen door Steven Olde Damink. Gelukkig blijft met Steven de chirurgische beroepsgroep vertegenwoordigd in ons bestuur. Bart van Hoek heeft het bestuur ook verlaten en is als penningmeester opgevolgd door Hans Brouwers. Hans heeft zijn eerste successen al behaald door een drietal grote sponsors te strikken voor aanzienlijke bedragen per jaar. Belangrijk aspect hierbij is dat alle sponsors voor een middellange periode zijn vastgelegd, waardoor de vereniging in ieder geval tot 2009 geen al te grote geldzorgen heeft. In 2007 zal het bestuur proberen ook nog een beperkt aantal sponsors te werven voor wat kleinere bijdragen. Tot slot zijn we blij dat we Joost Drenth als nieuw bestuurslid hebben mogen verwelkomen. Joost is als clinicus met een sterke interesse in fundamenteel onderzoek bij uitstek een goede schakel tussen onze klinische en basale secties.

Een belangrijk onderwerp, waarover binnen het bestuur veel is nagedacht het afgelopen jaar betreft de federatieve structuur. De Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie (NVGE) en de NVH hebben al een aantal jaren geleden het plan opgevat om de verenigingen te bundelen in een grote federatie. De NVH is een groot voorstander van een dergelijke structuur, want de federatie kan door haar omvang een belangrijke speler zijn binnen de MDL-wereld. Tegelijkertijd zou het onze vereniging een sterkere autonomie geven bij het organiseren van onze wetenschappelijke bijeenkomsten in Veldhoven. Natuurlijk houden wij wel kritisch de vinger aan de pols bij dit proces, want de NVH wil voldoende kunnen meedenken en meebeslissen binnen een dergelijke federatie. Helaas is niet iedereen binnen de NVGE er van overtuigd dat een federatieve structuur de beste manier is om de krachten te bundelen, waardoor

de vorming ervan vertraging heeft opgelopen. De voorzitter van de NVGE probeert nu alle partijen op één lijn te krijgen, zodat de besluitvorming in 2007 kan plaatsvinden. Natuurlijk zullen wij hierop terugkomen tijdens de ledenvergaderingen en in het periodiek "Lever".

Een ander belangrijk onderwerp betreft de kwaliteitsborging rond de zorg voor patiënten met hepatitis. Ook hierover is veel te doen geweest het afgelopen jaar. Waar er in eerste instantie sprake was dat een aantal centra mogelijk zou worden geaccrediteerd als landelijke hepatitis centra, wordt momenteel meer gedacht aan monitoring van hepatitis patiënten analoog aan de monitoring van HIV patiënten. In landelijke symposia en andere bijeenkomsten wordt zeer actief nagedacht hoe men dit kan vormgeven. We zien in dit initiatief een aantal kansen. Zo hoeven MDL-artsen niet opnieuw het wiel uit te vinden als het gaat om centrale registratie, en is ook het opzetten en inrichten van een biobank een positieve ontwikkeling. Gelukkig participeren hepatologen nadrukkelijk in dit proces, want het is van groot belang dat de MDL-artsen in de driver's seat blijven als het gaat om de behandeling van hepatitis.

De interesse van fundamenteel onderzoekers voor de wetenschappelijke vergaderingen in Veldhoven loopt helaas al een aantal jaren terug. Steeds meer moeten we constateren dat het basaal hepatologisch onderzoek zich concentreert in een aantal grote centra. Deze centra zijn goed vertegenwoordigd tijdens onze bijeenkomsten in Veldhoven, maar onderzoeksgroepen die voorheen levergerelateerd onderzoek deden vinden blijkbaar onvoldoende aansluiting. Dit was ook in de najaarsvergadering 2006 erg evident. Ondanks een zeer interessant symposium over nucleaire receptoren, georganiseerd door Folkert Kuipers, werd de bijeenkomst matig bezocht. Dit werd deels veroorzaakt doordat op hetzelfde moment in Freiburg het Falk-symposium over galzouthomeostase werd georganiseerd en vooral door het geringe aantal fundamentele abstracts dat kon worden geplaatst. Door de huidige manier waarop abstracts worden toegewezen, wordt het steeds moeilijker om ook voor fundamenteel onderzoekers een interessant programma samen te stellen. Om dit tijt te keren bereidt het bestuur, in samenwerking met de Sectie Experimentele Gastroenterologie, vergaande maatregelen voor om de kwaliteit van onze bijeenkomsten te verhogen, de kritische massa te vergroten, en onze bijeenkomsten aantrekkelijker te maken voor jonge onderzoekers. Hierover zal in de volgende "Lever" uitgebreid worden verhaald.

Tot slot rest mij nog om eenieder die zich voor de Hepatologie in het algemeen, en voor de NVH in het bijzonder, heeft ingezet in 2006 heel hartelijk te bedanken. Vooral wil ik de meiden van Marie José van Gijtenbeek bedanken. Wellicht is het niet bij alle lezers bekend dat in Haarlem ons secretariaat huist, dat op alle fronten onze steun en toeverlaat vormt. Nu ik het afgelopen jaar als secretaris heb mogen functioneren, kan ik uit eigen ervaring getuigen hoe belangrijk Marie José voor de NVH is. Gelukkig zal zij ons ook in 2007 weer bijstaan. Ik wens haar, en alle lezers, een succesvol en plezierig jubileumjaar toe.

Leo Klomp, secretaris
Januari 2007

Mededeling van de secretaris

Bij deze 'Lever' vindt u een formulier met uw adresgegevens zoals die momenteel bij ons bekend zijn. Wij verzoe- ken u dit formulier goed na te kijken op eventuele fouten en adreswijzigingen aan ons door te geven. De bijgewerkte adressen zullen worden gebruikt voor onze ledenlijst, die in mei zal worden toegestuurd.

Daarnaast is het voor artsen erg belangrijk om uw BIG-regi-

stratienummer op dit formulier in te vullen. Het registreren van de BIG-nummers is noodzakelijk ten behoeve van het landelijke accreditatiesysteem dat binnenkort zal worden ingevoerd. Bij deelname aan onze wetenschappelijke bijeenkomsten zullen de accreditatiepunten dan automa- tisch worden bijgeschreven in het landelijke accreditatie- systeem.

Leo Klomp

Sectie Basale Hepatologie

coördinatoren: - Dr. L.W.J. Klomp, Utrecht - Dr. J. Kwekkeboom, Rotterdam - Prof. dr. F. Kuipers, Groningen

De ziekte een stapje voor: onderzoek naar leveraan- doeningen met behulp van een conditioneel muismodel

Veel onderzoek naar de pathologie van aandoeningen aan de lever wordt gedaan met behulp van genetisch gemodi- ficierde muismodellen. In deze muismodellen is een gen weggehaald (knock-out), een gen vervangen door een gemuteerd gen (knock-in) of een extra, eventueel gemodi- ficieerd, gen tot expressie gebracht (transgene muis). Het phenotypische effect van deze genetische modificatie lijkt dan vaak op hoe een leveraandoening zich manifesteert in de mens. Door op verschillende tijdstippen de muizen te onderzoeken leveren deze muismodellen waardevolle informatie op over hoe een ziekte als gevolg van een gendefect of genmutatie verloopt. Toch is deze aanpak niet voor alle (lever)aandoeningen ideaal. Veel ziekten worden namelijk niet veroorzaakt door een gen dat afwezig of hy- peractief is vanaf de embryonale ontwikkeling, maar door een tijdens het leven opgelopen mutatie, hyper-activatie, suppressie of deletie van een of meerdere genen. Een goed voorbeeld hiervan is bijvoorbeeld leverkanker.

Muismodellen voor leverkanker

Er is een aantal transgene muismodellen beschreven die hepatocellulaire kanker ontwikkelen, over het algemeen met een relatief lange latentie. Deze modellen laten zien dat, meestal overexpressie van, een proto-oncogen op den duur kan leiden tot kanker. Ook zijn deze muizen zeer geschikt voor het onderzoek naar hoe oncogenen kunnen samenwerken met andere oncogenen of met inactivatie van tumorsuppressorgenen bij het ontstaan van leverkan- ker. Wat lastiger is om te onderzoeken met deze modellen is *hoe* de muizen leverkanker krijgen. De muis leeft immers een aantal maanden tumorvrij, en ontwikkelt dan pas tumoren. Als het extra gen altijd cellen zou veranderen in kankercellen, zou je verwachten dat alle hepatocyten min of meer direct en tegelijk zouden veranderen in kankercel- len. Dit betekent dus dat zo'n proto-oncogen alleen niet voldoende is om een gezonde hepatocyt te veranderen in een kankercel. Het betekent ook dat er in de lever van de muis met de tumoren nog miljoenen hepatocyten zijn die zich gedragen als volkomen normale hepatocyten,

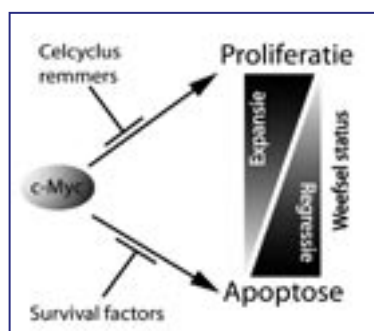
ondanks de aanwezigheid van het proto-oncogen. Er moeten dus meerdere processen plaatsvinden voordat een proto-oncogen een cel daadwerkelijk in een tumorcel kan veranderen.

Een van de redenen dat het tot overexpressie brengen van een proto-oncogen in levercellen niet elke levercel veran- dert in een kankercel is adaptatie. Doordat het oncogen al vanaf de embryonale ontwikkeling verhoogd actief is worden in de cel allerlei processen opgereguleerd die de werking van het oncogen onderdrukken. Hierdoor is het niet mogelijk om de vroege respons van de hepatocyten op de verhoogde activiteit van het oncogen te onderzoeken. Er zijn belangrijke redenen om juist deze vroege respons te onderzoeken. Uit onderzoek is gebleken dat hoewel tumoren in een vergevorderd stadium diverse secundaire mutaties hebben opgelopen, ze nog steeds afhankelijk zijn van het oncogen dat oorspronkelijk de tumorigenese op gang heeft gebracht. Als dus meer inzicht verkregen kan worden in welke processen belangrijk zijn bij de initiële veranderingen van de hepatocyt onder invloed van het on- cogen, kunnen mogelijk nieuwe targets gevonden worden om leverkanker te onderdrukken of zelfs te voorkomen. Nu richt het onderzoek zich nog te vaak op (vergevor- derde) levertumoren en wordt er gekeken welke genen hierin differentiëel gereguleerd zijn. Dit kan iets vertellen over de genen die nodig zijn voor het in stand houden van de tumor, maar het hoeft niet zo te zijn dat de genen die belangrijk zijn in een al gevormde tumor ook belangrijk zijn bij de vorming van die tumor. Bovendien zijn kankercellen meestal genomisch instabiel: er treden voortdurend wil- lekeurige mutaties, deleties en amplificaties van genen op, waardoor gemaskeerd kan worden welke genen er initiëel belangrijk waren bij de overgang van gezonde cel naar kankercel. Ook zijn hierdoor genen 'per ongeluk' differenti- eel gereguleerd zonder dat die genen direct iets te maken hebben met tumorvorming of tumormaintenance.

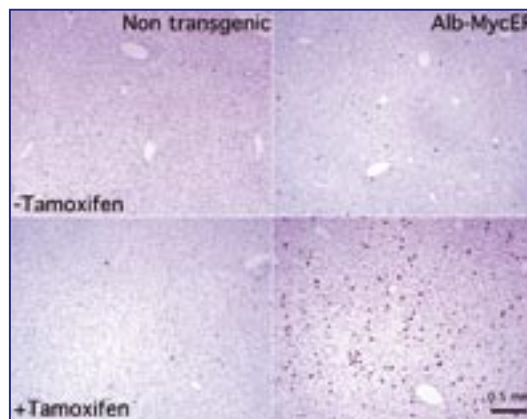
c-Myc: proliferatie en apoptose

Een van de bekendste proto-oncogenen is het *c-myc* gen. *c-myc* codeert voor een transcriptiefactor, c-Myc, die een

scala aan cellulaire processen reguleert. In de lever is c-Myc betrokken bij zowel de groei tijdens de ontwikkeling als bij de regeneratieve groei na beschadiging. Gedereguleerd c-Myc is vaak geassocieerd met de meer aggresieve vormen van hepatocellulaire kanker. Als c-Myc actief wordt, wordt de cel aangezet tot deling, maar ook om geprogrammeerde celdood (apoptose) uit te voeren. Dit is een intrinsiek tumorsuppressor mechanisme: een hepatocyt mag zich alleen delen als daar de noodzaak voor bestaat, bijvoorbeeld om een beschadigde naburige levercel te vervangen. Of de uitkomst van c-Myc activatie deling of apoptose oplevert is afhankelijk van de omstandigheden waarin de cel zich bevindt. Als deling geoorloofd is wordt apoptose onderdrukt door zogenaamde survival factoren, zoals Bcl-2, Insulin-like Growth factor of repressie van de tumorsuppressor p53. Het is dan ook niet verwonderlijk dat in levertumoren met gedereguleerde c-Myc activiteit meestal een secundaire mutatie gevonden wordt die apoptose onderdrukt, zoals het uitvallen van p53 of verhoogde Bcl-2 niveau's. Van de andere kant, omdat c-Myc ook apoptose kan induceren, wordt verhoogde c-Myc activiteit ook in verband gebracht met cirrhose die optreedt in knaagdiermodellen na toedienen van hepatotoxines als tetrachloromethaan en acetaminophen. Ook in patiënten met cirrhose wordt vaak een verhoogde c-Myc activiteit gevonden. c-Myc is dus een belangrijke regulator van homeostase van de lever. Omdat c-Myc zowel apoptose als celdeling kan induceren kan er op twee manieren invloed worden uitgeoefend op de uitkomst van c-Myc activatie: Apoptose kan worden onderdrukt om zo proliferatie de overhand te geven, en proliferatie kan worden onderdrukt om zo apoptose de kans te geven overtollige of beschadigde cellen op te ruimen (zie figuur 1). Dit model impliceert dat het moduleren van apoptotische en proliferatieve processen de sleutel zou kunnen zijn voor het herstellen van een verstoorde leverhomeostase als gevolg van gedereguleerd c-Myc. Om dit te onderzoeken gaan we op zoek naar de vroege effecten van c-Myc in de lever. Als deze effecten op moleculair niveau in kaart worden gebracht kunnen nieuwe targets gevonden worden om een onbalans van proliferatie en apoptose tegen te gaan. Daarmee wordt hopelijk een basis gelegd voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen voor de behandeling van hepatocellulaire kanker en levercirrhose.



Legenda bij figuur 1:
Het proto-oncogen c-Myc induceert zowel proliferatie als apoptose. Wat de uitkomst is van deze activatie wordt bepaald door de cellulaire balans van celcyclus en apoptose remmende of activerende eiwitten.



Legenda bij figuur 2:
Paraffine coupes gekleurd voor anti-BrdU (proliferatiemarker) van levers van pAlb-MycER^{TAM} en niet-transgene muizen uit hetzelfde nest. De muizen zijn behandeld met tamoxifen om het transgen te activeren of met het oplosmiddel als controle. 24 uur later zijn de muizen opgeofferd, drieëneenhalf uur na toedienen van BrdU. Alleen in de levers van pAlb-MycER^{TAM} muizen waarin het transgen geactiveerd is, is een grote hoeveelheid proliferatie te zien.

De pAlb-c-MycER^{TAM} muis

Om de directe effecten van het proto-oncogen c-Myc te onderzoeken heb ik als post-doc in de groep van prof. Gerard Evan, aan het Comprehensive Cancer Center van de Universiteit van Californië in San Francisco, een conditioneel muismodel gemaakt. In dit muismodel wordt een fusie-eiwit van het humaan c-Myc en een gemodificeerd oestrogenreceptor (ER^{TAM}) domein tot expressie gebracht. Door de modificatie bindt dit ER^{TAM} niet aan oestrogeen maar aan het lichaamsvreemde 4-hydroxy-tamoxifen (4OHT). Het c-MycER^{TAM} genproduct komt voortdurend tot expressie, maar wordt in afwezigheid van 4OHT in het cytosol van de cel vastgehouden doordat het ER^{TAM} domein bindt aan heatshock-eiwitten. c-Myc is een transcriptiefactor, en localisatie in het cytosol maakt c-Myc dus inactief. Wanneer 4OHT bindt aan het ER^{TAM} domein van c-MycER^{TAM} laat het los van heatshock-eiwitten, kan het naar de nucleus gaan en wordt c-MycER^{TAM} actief. De specifieke expressie in hepatocyten wordt gerealiseerd doordat het MycER^{TAM} transgen gereguleerd wordt door de murine albumine promotor/enhancer (pAlb). Toedienen van (4OHT) wordt gedaan door middel van intraperitoneale injectie van de precursor tamoxifen, wat vervolgens systemisch wordt omgezet in de 4-hydroxy derivaat. Activatie van het transgen leidt tot snelle inductie van proliferatie van de hepatocyten: al 12-16 uur na injectie van tamoxifen kan een verhoogde 5-Bromo-deoxy-Uridine (BrdU) incorporatie gemeten worden (zie figuur 2). Tegelijkertijd kunnen TUNEL positieve cellen gevonden worden en nemen serum ALT waarden van de muis toe; c-Myc activatie leidt ook tot apoptose in dit muismodel. Deze muis is ideaal voor het onderzoeken van onze vraagstelling, omdat binnen enkele uren een verhoogde c-Myc activiteit kan worden gerealiseerd in alle hepatocyten. We kunnen dan dus de directe effecten van een verhoogde c-Myc activiteit op de lever bestuderen zonder storende effecten van adaptatie of willekeurige mutatie zoals in tumoren het geval is. Hierdoor hopen we een beter inzicht te krijgen in wat er gebeurt als

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

c-Myc verhoogd actief is voordat leveraandoeningen als hepatocellulaire kanker en levercirrhose zichtbaar worden. We hebben de pAlb-MycER^{TAM} muis van San Francisco naar Utrecht gehaald en een kolonie opgezet in het Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium van de universiteit.

Signaaltransductie

Sinds begin 2005 ben ik werkzaam bij het UMC Utrecht binnen de vakgroep Fysiologische Chemie in de groep van prof. Boudewijn Burgering. In deze groep wordt onderzoek gedaan naar signaaltransductie: de complexe interactie tussen biomoleculen die ervoor zorgt dat een bepaalde stimulus een bepaalde cellulaire respons geeft. We willen het muismodel gebruiken om te onderzoeken welke signaaltransductie routes gebruikt worden door c-Myc om proliferatie en apoptose te induceren. Dat gaan we doen door op verschillende tijdstippen na toedienen van tamoxifen (om c-MycERTAM te activeren) RNA te isoleren uit de lever en dit te analyseren door middel van microarrays. Hiermee hopen we inzicht te krijgen in welke genen wanneer worden aan- of uitgezet als c-Myc actief wordt. De relevantie van deze genen voor de uitkomst van c-Myc activatie (netto apoptose of netto proliferatie) kan dan weer getest worden in een weefselkweekstelsel door het gevonden gen uit te knocken middels RNAi of het juist tot overexpressie te brengen. Als we weten welke signaaltransductie-routes belangrijk zijn voor het veranderen van de balans tussen c-Myc geïnduceerde apoptose en proliferatie kunnen we die kennis hopelijk gebruiken om leveraandoeningen die een gevolg zijn van

een verstoorde homeostase aan te pakken. Dankzij een recent toegekende subsidie van de Maag-Lever-Darmstichting kunnen we binnenkort ons muismodel gaan gebruiken om de invloed van PI-3-kinase signalering op de activatie van c-Myc te bestuderen. Daarnaast zijn we een samenwerking aangegaan met prof. Alain de Bruin van de faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht om in de nabije toekomst de rol van c-Myc in leverregeneratie na beschadiging te gaan onderzoeken.

Tobias Dansen, UMC Utrecht

Curriculum Vitae:

Naam:	Tobias Dansen
1973	geboren te Rotterdam
1992	eindexamen VWO, Nederrijn College Arnhem
1992	begonnen met de studie Scheikunde aan de Universiteit van Utrecht
1997	afgestudeerd bij de vakgroep Biochemie van Lipiden. Begonnen met promotie-onderzoek bij de zelfde vakgroep.
2001	Gepromoveerd bij prof. Karel Wirtz, Universiteit Utrecht. Proefschrift: de rol van peroxisomen in oxidatieve stress.
2002	post-doc in het lab van prof Gerard Evan aan het Comprehensive Cancer Center, University of California at San Francisco.
2005-	post-doc in de groep van prof. Boudewijn Burgering, Fysiologische Chemie, UMC Utrecht.

Sectie Klinische Hepatologie

coördinator: - Dr. K.J. van Erpecum, Utrecht

In de schijnwerpers: Hein Gooszen

Alweer de tiende aflevering in de serie interviews met spraakmakende Hooggeleerden door Jan Monkelbaan en Karel van Erpecum.



Ter gelegenheid van deze mijlpaal vonden we een zwaar gewicht uit chirurgische hoek bereid om zijn mening te geven over het leven in het algemeen en de lever in het bijzonder. Dat kan alleen 's ochtends heel vroeg: op een later tijdstip is zijn programma te overladen. Het zijn ook

de files die hem motiveren om elke dag om kwart over zes op zijn werk te zijn: 'ik ga voor de file uit en achter de file aan. Helaas wordt voor de file uit steeds vroeger voor de A2!' De wekker gaat in huize Gooszen dan ook al om 5 uur af! Een ontbijt samen met het gezin zit er daarom niet in. 'Op zekere hoogte raak je daar aan gewend: "dan moet je maar niet in Den Bosch gaan wonen". Hij heeft zelf het gevoel dat hij dit goed kan volhouden door op tijd naar bed te gaan. Ook vindt Gooszen de vroege uurtjes zeer productief: hij kan dan veel afwerken, voordat "de waan van de dag" begint. Wij zijn vol bewondering, maar heimelijk toch blij dat we MDL-arts geworden zijn.

"Hepatologen zijn behoudende MDL-artsen"

'Karakterologisch liggen endoscopisten en chirurgen dicht bij elkaar. Ze doen allebei interventies en hebben complicaties waar mensen dood aan kunnen gaan. Dat betekent dat ze min of meer op dezelfde manier in het vak staan. De hepatoloog zie ik daarentegen als een be-

houdender figuur. De hepatologen zijn over het algemeen veel beschouwender, “internistischer” ingesteld. De lever is natuurlijk een fascinerend en raadselachtig orgaan waar niemand heel veel verstand van heeft. Dat nodigt uit tot veel onderzoek en discussie. Daar heb je Sherlock Holmes achtige types voor nodig! Bij de chirurgen ligt dat toch anders. Voor de chirurgen opleiding hadden we vroeger eerst een landelijke aanmelding en een onderzoek waarbij ook een psychologische test zat. Achteraf is wel gesuggereerd dat we met die selectie “stabiele types” aantrokken, waar kraak nog smaak aan was. Het zogenaamde type S1 zoals je dat bij defensie karakteriseerde, maar dan de fantasie-loze S1. Nu is er nog wel een landelijke aanmelding. Maar de regio selecteert! Het zijn de lokale opleiders die de kandidaten met in een forum zien en daarna kiezen. Dat heeft de diversiteit van de mensen die in opleiding komen aanzienlijk vergroot. Ik ben van mening dat dit systeem uiteindelijk vanzelf de goede kandidaten uitselcteert. Het huidige traject zorgt er voor dat de mensen zelf uit kunnen maken of ze genoeg potentie hebben en passen in het brede algemeen chirurgische metier. Soms is het jammer dat we in opzet uitstekende kandidaten niet terug zien in de algemene opleiding. Soms kiezen ze meer deelspecialistische richtingen, zoals de plastische chirurgie. Aan de andere kant ben ik ervan overtuigd, dat echt chirurgisch bloed uiteindelijk wel weer voor het vak beschikbaar komt. Het brede van de algemene heekunde is uiteindelijk voor sommige mensen de bottle-neck. Vergis je niet in het feit dat de huidige opleiding tot algemeen chirurg een onwaarschijnlijke tijdsinvestering is, als je het echt goed wil doen. Met alle respect voor parttimers, het is nog steeds: hoe meer je investeert hoe meer je terug krijgt.’

“Moederschap is een tweede baan”

Zeventig procent van de medische studenten is vrouw. Het zou dus op zich onlogisch zijn, als we dat niet terug zouden zien in de chirurgie. Vrouwen beschikken in het algemeen over veel vaardigheden (misschien wel meer dan mannen) die ze potentieel tot goede chirurgen maakt. Van jongsafaan worden ze natuurlijk getraind in handvaardige aspecten. Ook zijn vrouwen niet zelden stabielere, en beter in de communicatie. Maar of parttime opgeleide en werkende chirurgen net zo goed zijn als fulltimers? Daar heb ik ernstige twijfels over, met name voor de algemene heekunde. Eén ding is duidelijk: het biologische verschil is niet overbrugbaar. Wij mannen kunnen namelijk geen kinderen krijgen! Moederschap is een tweede baan. Vaderschap is daarentegen geen tweede baan. Ik kan het helaas niet helpen, maar ik zie nog steeds bij zeer talentvolle vrouwen de carrière lijn afbuigen door het moederschap. Dat zie je gewoon gebeuren. De support is er wel, maar één kind betekent simpelweg: 4 dagen werken. Twee kinderen betekent drie dagen werken... Dus uiteindelijk raak je gewoon achterop.’

“Veel aan de lever opereren”

‘Hier op de afdeling is er veel belangstelling voor de lever. We doen steeds meer leverchirurgie. Dat is een “booming

market”. Vooral voor levermetastasen, maar ook voor hepatocellulair carcinoom. Vijf jaar geleden waren het nog hooguit één of twee metastasen die we opereerden. Nu is zijn dat er al vier of vijf. En het einde is nog niet in zicht, mede ook door steeds verfijnder detectie methodes. Naarmate de RFA (Radio Frequent Ablatie) verbetert, zullen wij steeds meer naar de percutance benadering overgaan. ‘Minimaal invasief’ is de slogan voor de hele chirurgie, dus ook voor de lever. Inne Borel Rinkes en Richard van Hilligersberg doen hier de meeste leverchirurgie. Per 1 januari 2007 komt daar een nieuwe oncologisch chirurg met een HPB-signatuur bij: Quintus Molenaar. Na zijn opleiding tot chirurg in de Leidse regio en een fellowship in Groningen, komt hij nu ons team versterken. We hebben daarnaast een goed lopend onderzoeksprogramma gecentreerd rond de lever en de metastasering naar dat orgaan. Dit alles is goed verankerd in ons instituut met ook het daarbij behorende fundamentele onderzoek. Dat laatste wordt gedaan in samenwerking met de oncologie groep van Voest en Van der Vliet. Ons ziekenhuis zet overigens geweldig in op de oncologie, en het is goed om daarbij aansluiting te zoeken. De galweg-chirurgie gaat nog steeds preferentieel naar het AMC. Dit vanwege de grote ervaring die daar op dat gebied is.’

“Geen transplantatie cultuur in Utrecht”

‘Vroeger is er hier ooit wel eens over levertransplantaties gesproken. We mochten dat in principe hier in Utrecht gaan doen. Maar dat is nu totaal niet meer aan de orde. Er heerst hier geen transplantatie cultuur en er is ook geen historie op dat gebied! Transplantatie leeft hier niet: er is geen samenwerkingsverband of onderzoeksprogramma op het gebied van transplantatie: immunologie of een ander thema als orgaanpreservatie. Heel anders dan ik in Leiden gewend was, waar Jon van Rood natuurlijk aan de wieg gestaan heeft van de ontwikkeling van de transplantatieimmunologie. We doen niertransplantatie hier ook maar gewoon als dienstverlening. Ook de voorgangers in de vaatchirurgie waren geen transplantatie mensen. Wat mij betreft is er in Nederland niet meer ruimte voor meer dan hooguit drie levertransplantatie centra. Ook vanwege het verkrijgen van voldoende volume en expertise in die centra. In de chirurgie zien we steeds meer het belang van grote aantallen in voor het behalen van de beste resultaten. Recent hoorde ik in Rome overigens nog een mooie uitspraak over living-related levertransplantatie: “Op zich prachtig, maar in het slechtste geval is dit een operatie met 200% mortaliteit”. Voor niertransplantaties speelt dat gelukkig minder. Met living-related levertransplantatie haal je een enorm stuk emotie en ethische problematiek in huis. Daar zitten we niet op te wachten.’

“Complicaties: ‘facts of life’ voor de chirurg”

‘Endoscopisten doen ERCP’s en maken perforaties. Ook bij een leverbiopsie kan er wel eens iets heel verkeerd gaan. Maar voor ons chirurgen is het fenomeen complicatie natuurlijk veel dichterbij. Er zijn complicaties waar je van weet: “dat is geheel of gedeeltelijk aan beslissingen van mij gerelateerd”. Omdat je iets teveel risico hebt genomen

of juist te weinig invasief bent geweest. Daarnaast heb je de categorie: naadlekkage, waarvan je weet dat die altijd in 5% van de gevallen voorkomt. Als dat gebeurt, dan vind ik dat extreem vervelend, maar voel ik me er niet naar om. Dat is aan de patiënt vooraf en achteraf altijd uit te leggen. Daar kun je niks aan doen, het is een “fact of life”. Blijven over de vermijdbare complicaties. Het hangt een beetje af van je karakter. Als je als chirurg vindt dat alles vermijdbaar is, dan heb je het verdomd zwaar. Er is blijkbaar in de praktijk een attitude, die ervoor zorgt dat we een deel van de problemen die we op ons werk mee maken, verdringen. Dat geldt niet alleen voor artsen, maar ook voor verpleegkundigen. Dit werd onlangs nog eens geïllustreerd toen professor Barrach bij ons op bezoek was voor een lezing over patiëntveiligheid. Bij een bezoek op de verpleegafdeling gevraagd naar recente complicaties, ‘near misses’ en MIP meldingen. Het bleek dat de vier ervaren verpleegkundigen en twee artsen grote moeite hadden om recente “near misses” in herinnering te roepen. Blijkbaar is er een correctie-mechanisme aan het werk dat dit soort ervaringen anders in ons geheugen deponiert. Een soort beschermingsmechanisme.’

“Communicatie voorkomt claims”

‘Specifieke training voor dit soort dingen doen we in onze opleiding niet. Wel leren we de assistenten dat er helder gecommuniceerd moet worden. Er zijn bijna nooit problemen met patiënten als je precies en eerlijk vertelt wat er gebeurd is. Zelfs als je zegt: ‘ik heb het verkeerd gedaan’. Wel maken we onze arts assistenten bewust van het normale complicatie risico. Wij chirurgen scoren altijd hoog bij de klachten registratie. Relatief hebben we de meeste klachten, maar we doen ook de meest invasieve dingen. Communicatie is hier het beste wapen tegen.’

“Marktwerking en schuivende indicaties”

‘Ik heb op de goede partij gestemd. Maar niet omdat ik het zorginhoudelijke programma van die partij zo goed vond. Ik vind marktwerking in de zorg namelijk buitengewoon griezelig. Daarom had ik eigenlijk SP moeten stemmen. Ik vind namelijk dat de dokter niet helemaal terug aan de macht moet, maar wel terug aan het roer. De verzekeraar aan het roer vind ik griezelig. Competitie mag er best zijn, maar dan vanuit het vak. Niet vanuit commerciële overwegingen. Ik ben bang voor het glijden van de indicatiestelling als marktwerking vooral aantallen gaat betekenen. De gedachte van het DBC systeem is op zich goed. Maar de uitwerking is een ramp. Ik vraag me zelfs af of het een geënceneerde ramp is. Van Belgische collega’s weet ik dat de indicaties voor anti-reflux chirurgie gaan glijden als er een commerciële drive is.’

“Stoere operaties en richtlijn ontwikkeling”

‘Het vervelende van de zogenaamde ‘Volume-Uitkomst’ discussie in Nederland is dat die voornamelijk over aantallen gaat. De kwaliteit en infra-structuur moeten hierbij ook meegenomen worden. Grote ziekenhuizen willen nu eenmaal graag stoere operaties: slokdarmcarcinoom,

pancreascarcinoom. Die ingrepen wil men blijven doen. Wij hebben veel moeite om dit in goede banen te leiden. Op dit moment wordt deze discussie voornamelijk in Den Haag, bij de inspectie en de verzekeraars gevoerd. Als we niet goed opletten, dan blijft het alleen over getallen gaan. Ik hoop dat de diverse beroepsgroepen met de patiënten verenigingen hierin kunnen gaan samenwerken. Richtlijn ontwikkeling moet daarbij centraal komen te staan. Ook aantallen, maar dan in een context van kwaliteitscontrole en visitatie. Dit ontwikkelen vereist tijd en geld. Dat geld moet uit Den Haag komen en van de verzekeraars. Ik begrijp dat men in de hepatologie ook met deze problematiek bezig is, voor de virale hepatitis. Mijn advies aan jullie is: laat kwaliteit van zorg het centrale thema zijn.’

“18 holes in het weekend”

‘Ik was vroeger bijna een carrière als professioneel voetballer begonnen. Ik ben namelijk ooit benaderd door FC Utrecht. Voetbal ligt me dan ook nog steeds na aan het hart. Als de avonden langer worden, dan ga ik me voorbereiden op de ‘chirurgen-cup’, door iedere maandag te voetballen met de arts-assistenten. Daarnaast speel ik met veel plezier golf: mijn huidige handicap is 19. Vijf jaar geleden ben ik ermee begonnen. Het daagt me uit, want in deze sport kom ik mezelf meedogenloos tegen. Hoewel ik elke dag in het weekend iets aan golf probeer te doen, kom ik nog te weinig aan 18 holes. Echt serieus spelen, dat kost me op dit moment iets te veel tijd. Vooralsnog is het de gezelligheid die op de voorgrond staat.’

Curriculum Vitae:

Naam:	Hein G. Gooszen
Geboren	1948 te Zeist.
1966	Diploma gymnasium “Het Nieuwe Lyceum” te Bilthoven
1966-1973	Studie Geneeskunde Universiteit Utrecht.
1973-1975	Officier medische dienst Koninklijke Marine.
1975-1981	Opleiding chirurgie Universitair Medisch Centrum Leiden.
1977	Dept of Surgery, Royal Infirmary, Glasgow (Prof. L.H. Blumgart).
1981	Billings Hospital, Dept. of Surgery (Prof. D.B. Skinner), en Milwaukee, Wisconsin, School of Medicine, Dept. of Radiology (Prof. W.J. Dodds).
1981-1985	Staflid UMC Leiden, afdeling chirurgie met als aandachtsgebied Gastrointestinale Chirurgie .
1984	Dept. of Surgery of Sjahlgrenska Hospital, Göteborg, Sweden (Prof. N.G. Kock).
1984	Proefschrift: “Canine segmental pancreatic autotransplantation. An analysis of the effects of ductobliteration”.
1992	Bijzonder hoogleraar Gastrointestinale Chirurgie UMC Leiden .
1993	Hoogleraar Gastrointestinale Chirurgie UMC Leiden .
1994	Hoogleraar UMC Utrecht afdeling chirurgie.
1999	Manager Onderzoek en Onderwijs, Divisie chirurgie, UMC Utrecht
2004	Hoofd Afdeling Heelkunde UMC Utrecht

Ursofalk® 250mg

Indicaties

Dosering mg/kg/dag

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

Oplossen van
cholesterolgalstenen 8 - 10 ^[1]

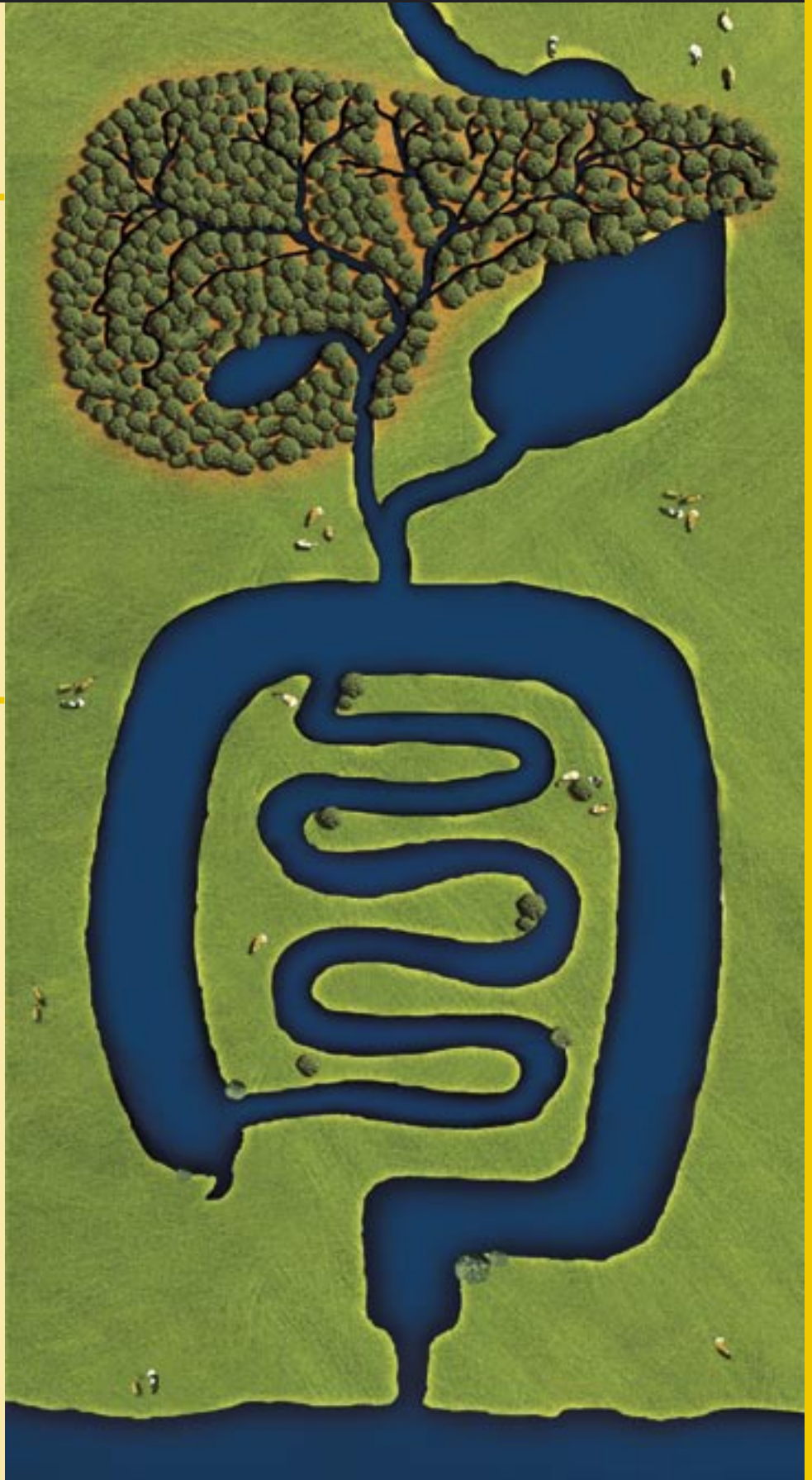
Cystic Fibrosis 15 - 20 ^[1,3,4,5,6]
(bij kinderen, vanaf 6 mnd,
en jong volwassenen)

Aan de literatuur ontleende doseringen

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

Referenties:

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



Gastro-enterologie
is ons terrein



Clinical Symposium Nederlandse Vereniging voor Hepatologie "New Developments in Hepatobiliary Disease"

Tijdens de aankomende voorjaarsvergadering in Veldhoven zal op de donderdagmiddag door onze vereniging een symposium georganiseerd worden. Het programma treft u onderstaand aan.

Thursday March 22, 2007: 15.30-17.30

Chairs: K.J. van Erpecum / E.A.J. Rauws

- 15.30-15.32 K. J. van Erpecum: Introduction
15.32-15.50 M.P. Schwartz: Endosonography, ERCP and cholangioscopy for bile duct stones
15.50-16.10 J.S. Laméris: radiological interventions to remove bile duct stones: more than a last resort?
16.10-16.25 P.M.N.Y.H. Go: Bile duct stones: will the surgeon take the lead again?
16.25-16.40 C.J. van Laarhoven: Evidence-based medicine and treatment of bile duct stones
16.40-17.00 U. Beuers: New aspects in treatment of primary sclerosing cholangitis
17.00-17.30 State of the art lecture: J. Wedemeyer (Dept of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology Medizinische Hochschule Hannover): Cholangioscopy to distinguish between benign and malignant dominant strictures in primary sclerosing cholangitis

Galstenen

Dit jaar wordt in Nederland veel aandacht besteed aan het onderwerp "galstenen". Een door de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde geïnitieerde commissie zal binnenkort richtlijnen presenteren voor de behandeling van deze aandoening. Ook zullen er een aantal symposia over dit onderwerp georganiseerd worden. Zo is het klinische symposium van de Nederlandse vereniging voor Hepatologie dit voorjaar gewijd aan hepatobiliaire aandoeningen, waaronder galwegstenen. Het laatste issue van "Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology" onder editorschap van Guido Tytgat met Karel van Erpecum en Piero Portincasa als co-editors gaat ook geheel over galstenen, met diverse bijdragen van Nederlandse auteurs. In deze zeer leeswaardige uitgave staan vrijwel alle aspecten van galblaas-, maar ook galwegstenen beschreven. De auteurs zijn er in geslaagd een vlot lezende uitgave te schrijven, die vooral gericht is op de clinicus. De gegevens zijn waar mogelijk evidence-based, en anders voorzien van een kritische kanttekening. De hoofdstukken betreffende de epidemiologie, pathogenese, symptomatologie, diagnostiek en behandeling zijn allen logisch opgebouwd en duidelijk geschreven. Ieder hoofdstuk eindigt met een aantal praktische punten en doet suggesties voor gebieden voor onderzoek in de nabije toekomst. Er is veel aandacht voor behandeling van galwegstenen, een onderwerp waar de MDL-arts, en in het bijzonder de hepatobiliair georiënteerde hepatoloog vaak mee

Verkorte 1B1-tekst: Salofalk® Schuim

Samenstelling: schuim voor rectaal gebruik, 1 g mesalazine per toediening. **Indicaties:** Behandeling van milde colitis ulcerosa, in de acute fase, gelokaliseerd in het sigmoid en rectum. **Dosering:** 2 toedieningen eenmaal daags voor het naar bed gaan. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor salicylzuur en zijn derivaten of één van de hulpstoffen; ernstige lever- en nierfunctiestoornis; bestaande ulcus ventriculi of ulcus duodeni; hemorrhagische diathese. **Bijwerkingen:** Buikpijn, diarree, flatulentie, misselijkheid, braken; hoofdpijn, duizeligheid; vermindering van de nierfunctie, waaronder interstitiele nefritis; overgevoelighedsreacties, waaronder allergische exantheem, farmacogene koorts, bronchospasmen, peri- en myocarditis, acute pancreatitis, allergische alveolitis, lupus erythematodes, pancolitis; myalgie, artralgie; bloedbeeldafwijkingen; afwijkingen leverfunctie parameters, hepatitis; alopecia. **Verpakking:** Spuitbus met 14 doses. **Afleverstatus en vergoeding:** U.R. Volledig vergoed. RVG 28179. **Registratiehouder:** Dr. Falk Pharma, Duitsland.



Voor informatie:

Tramedico BV, Weesp, 0294-461122
of raadpleeg de volledige 1B1-tekst.

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Pegasys®

Samenstelling: Pegasys® bevat peginterferon alfa-2a, gevormd door de conjugatie van PEG-reagens (molecuulmassa 40 kD) aan interferon alfa-2a. Pegasys is beschikbaar in voorgedoseerde spuitbus met gebruiksvrije oplossing voor injectie met 80 of 135 µg peginterferon alfa-2a per 0,5 ml. **Indicaties:** 1. Chronische hepatitis C (CHC) bij volwassen patiënten die positief zijn voor HCV-RNA in het serum, inclusief patiënten met gecompenseerde cirrose en/of een co-infectie met klinisch stabiele HIV. De optimale behandeling is in combinatie met ribavirine. 2. HBeAg-positieve of HBeAg-negatieve chronische hepatitis B (CHB) bij volwassen patiënten met gecontroleerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, verhoogd ALT en histologisch bevestigde leverontsteking en/of fibrose. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor alfa interferonen of voor een van de hulpstoffen. Auto-immuun hepatitis. Ernstige leverdisfunctie of gecompenseerde levercirrose. Neonaten en kinderen tot jaar oud vanwege de hulpstof benzylalcohol. Ernstige reeds bestaande hartaandoening in de anamnese, waaronder een instabiele hartaandoening of een hartaandoening die niet onder controle is in de voorgaande 6 maanden. HIV-CHC patiënten met cirrose en een Child-Pugh score ≥ 6. **Dosering en wijze van toediening:** Behandeling dient uitsluitend te worden geïnitieerd door een arts met ervaring bij het behandelen van CHB of CHC. De aanbevolen dosering is eenmaal per week subcutaan toegediend in bulk of dij. De optimale behandeling van CHC is in combinatie met ribavirine. **Belangrijkste waarschuwingen:** Ernstige effecten op het centraal zenuwstelsel, voornamelijk depressie, suïcide gedachten en pogingen tot suïcide, zijn waargenomen bij enkele patiënten tijdens behandeling met Pegasys. Anemie werd waargenomen bij tot 15% van de patiënten tijdens behandeling met Pegasys en ribavirine. Overgevoeligheidsreacties werden in verband gebracht met trombocytopenie, leukopenie, neutropenie en lymfopenie. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid voor CHC/HIV-patiënten met < 200 CD4+ cellen/µl. Bij gebruik van alfa interferonen zijn schilddermafwijkingen of verergering van schildklierziekten gemeld. Hypertensie, supraventriculaire arritmieën, decompensatie van het hart en de borst en myocardinfarct zijn gemeld bij patiënten met alfa-interferontherapie. Indien tijdens behandeling aanwijzingen voor leverdecompensatie ontstaan, dient Pegasys gestaakt te worden. Therapie dient onmiddellijk gestaakt te worden bij CHC/HIV-patiënten als een Child-Pugh score van 7 wordt bereikt. Verhoogd ALT en bilirubine kunnen worden waargenomen. In CHB gingen exacerbaties van de ziekte samen met tijdelijke ALT-verhoging, zonder bewijs van leverdecompensatie. Ernstige acute overgevoelighedsreacties zijn zelden waargenomen tijdens behandeling met alfa interferonen. Koorts gepaard met griepachtig syndroom wordt gemeld tijdens interferontherapie, andere oorzaken van persisterende koorts moeten worden uitgesloten. Bij Pegasys zijn diabetes mellitus, retinopathie en pulmonale symptomen waargenomen. Indien Pegasys en ribavirine toegevoegd worden aan HAART bij patiënten met CHC/HIV co-infectie kan er een grotere kans bestaan op lactatacidose, en bij co-geïnficeerden met een voortgeschreden cirrose die HAART gebruiken, kan er een grotere kans bestaan op leverdecompensatie. Pegasys mag alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt. Borstvoeding moet voortdurend aan de behandeling worden gestopt. **Bijwerkingen:** In studies bleek het veiligheidsprofiel van Pegasys bij CHB gelijk aan dat bij CHC, alhoewel de frequentie van bijwerkingen opmerkelijk lager was. Bijwerkingen gemeld bij 10% van de patiënten die met Pegasys (in combinatie met ribavirine in het geval van CHC) werden behandeld zijn anorexie, gewichtstoename, hoofdpijn, slapeloosheid, prikkelbaarheid, depressie, duizeligheid, verminderde concentratie, misselijkheid, diarree, buikpijn, alopecia, pruritus, dermatitis, droge huid, myalgie, artralgie, vermoeidheid, koorts, rillingen, reacties op de injectieplaats, asthenie en pijn. **Afleverstatus:** U.R. Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op www.Roche.nl (20 juli 2006)

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Copegus®

Samenstelling: Copegus filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in sterken 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 in het serum, inclusief patiënten met gecompenseerde cirrose en/of een co-infectie met klinisch stabiele HIV. Copegus mag alleen gebruikt worden in combinatie met peginterferon alfa-2a of interferon alfa-2a. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor ribavirine of een van de hulpstoffen, zwangerschap, borstvoeding, een ernstige reeds bestaande hartaandoening in de anamnese, ernstige leverdisfunctie, gecompenseerde levercirrose, hemoglobiнопатии. **Dosering en wijze van toediening:** De behandeling moet geïnitieerd en gecontroleerd worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van chronische hepatitis C. Copegus wordt dagelijks oraal toegediend samen met voedsel, verdeeld over twee giften. Patiënten met het virale genotype 1 worden 48 weken behandeld met 1000 mg voor patiënten < 75 kg en 1200 mg voor patiënten ≥ 75 kg. Patiënten met genotype 2 of 3 worden onafhankelijk van het lichaamsgewicht 2x 600 mg per dag indien Hb < 10 g/dl (vrouwen) of < 8,5 g/dl (mannen). Vanwege de mogelijke hemoglobinedaling moet Copegus met voorzorg worden toegediend aan patiënten met een cardiale aandoening. Als een acute overgevoelighedsreactie optreedt, moet de toediening onmiddellijk gestaakt worden en medische behandeling worden ingesteld. Het aanbevolen doseringsschema van ribavirine gestikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie (stijging van de ribavirineplasmaconcentratie). Daarom dient ribavirine bij patiënten met een verminderde nierfunctie, al dan niet met hemodialyse, uitsluitend te worden gebruikt als dat van wezenlijk belang wordt geacht. De behandeling dient met de uiterste voorzichtigheid te worden begonnen (of te worden voortgezet) als een verminderde nierfunctie tijdens de behandeling ontstaat. Copegus moet worden gestaakt indien tijdens de behandeling een bewezen leverdecompensatie ontstaat of wanneer, ondanks dosisaanpassing, 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 voortdurend aan de therapie, na 2 en 4 weken en daarna periodiek als daar klinisch aanleiding toe is. Aanvaardbare uitgangswaarden zijn: Hb ≥ 12 g/dl (vrouwen) of ≥ 13 g/dl (mannen); plt ≥ 90.000/mm³; neutrofielen ≥ 1500/mm³. Voorzichtigheid is geboden als Copegus en peginterferon alfa-2a toegevoegd worden aan een "Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)" bij hepatitis C patiënten die tevens met HIV geïnficeerd zijn, aangezien zij verhoogd risico kunnen lopen van ernstige bijwerkingen. Ribavirine wordt in vitro de fosfovirine en kan mogelijk het antiretrovirale en kan mogelijk het antiretrovirale effect van didanosine versterken. **Bijwerkingen:** Gemeld bij ≥ 10% van de patiënten die met de combinatie Copegus/peginterferon alfa-2a werden behandeld zijn anorexie, hoofdpijn, slapeloosheid, prikkelbaarheid, depressie, duizeligheid, verminderde concentratie, dyspnoe, hoesten, misselijkheid, diarree, buikpijn, alopecia, prius, dermatitis, droge huid, myalgie, artralgie, vermoeidheid, koorts, rillingen, reacties op de injectieplaats, asthenie en pijn. **Afleverstatus:** U.R. Copegus wordt volledig vergoed. (03/2006). Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op www.Roche.nl

Roche

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

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

geconfronteerd wordt. Maar ook de chirurgische aspecten komen uitgebreid aan de orde, inclusief de laparoscopische behandeling van choledochusstenen. Bijzonder waardevol is de bijdrage uit Japan over intrahepatische galstenen. In dat land komen intrahepatische stenen veel voor, en bestaat uitgebreide expertise over dit onderwerp. Voor elke (aankomend) specialist, die zich bezighoudt met galstenen is deze uitgave een aanrader, in het bijzonder voor de hepatobiliair georiënteerde hepatoloog en voor de MDL-arts die ERCP's doet. De firma "Tramedico" stelt in het kader van het 25-jarig jubileum van de MLDS dit boekje kosteloos ter beschikking aan geïnteresseerde (aankomende) MDL-artsen.

Erik Rauws



René van der Hoeven van "Tramedico" biedt het galsteenissue van "Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology" aan aan Hans Vroom, voorzitter van de MLDS. Het issue wordt door "Tramedico" in het kader van het 25 jarig jubileum van de MLDS kosteloos ter beschikking gesteld aan geïnteresseerde (aankomende) MDL-artsen.

Cursus Klinische Hepatologie 2007

In juni 2007 organiseert de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, ditmaal in samenwerking met de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van het UMCU, voor het twaalfde achter-eenvolgende jaar de jaarlijkse cursus Klinische Hepatologie. De cursus vindt plaats in de Faculty Club 'Helios' te Utrecht (achter de Domkerk), in ca. 10 min. te voet te bereiken vanaf het Centraal Station te Utrecht. 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 cursus is opgedeeld in vijf thematische blokken: virale hepatitis, cholestatische leverziekten, hepatocellulair carcinoom, overige complicaties van cirrose en stapelingsziekten. Een belangrijke vernieuwing is, dat de pathologische anatomie geïntegreerd is in deze blokken. Er is namelijk in elk blok tijd ingeruimd voor bespreking van representatieve leverbiopsien aan de hand van aansprekende ziektegeschiedenissen. Casuïstiek is een ander belangrijk onderdeel van elk blok. Daarbij komen veel praktische aspecten van diagnostiek en therapie uitgebreid aan de orde. Er is een belangrijke plaats ingeruimd voor interactie met de cursist. Naast de thematische blokken zijn nog twee belangrijke bijdragen gepland: Ten eerste zal Dr. Metselaar bespreken wat de clinicus die niet in een transplantatiecentrum werkt moet weten over levertransplantatie. Een belangrijke ontwikkeling is hier de recente invoering in Nederland van de MELD score (i.p.v. de Child-Pugh score) bij de evaluatie voor transplantatie. Gezien het grote aantal allochtonen dat een beroep doet op ons, hebben wij collega Overbosch gevraagd een voordracht te houden over het onderwerp "tropische leverziekten". We zijn zeer verheugd twee deskundigen met grote internationale reputatie bereid gevonden te hebben key-lectures te geven: Prof. Roskams zal in haar lecture diverse voor de clinicus belangrijke aspecten van de leverbiopsie belichten. En Prof Gines zal ingaan op complicaties van levercirrose.

De cursus is geaccrediteerd door de Nederlandsche Internisten Vereeniging en door het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen.

Alle leden van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie hebben het programma van de cursus inmiddels ontvangen.

Voor nadere inlichtingen kunt u bellen met het secretariaat van de NVH te Haarlem, telefoon 023 – 5513016.

Mededelingen

Inschrijving voorjaarsvergadering 2007

Het aanstaande voorjaarscongres van onze vereniging zal plaatsvinden op 22 en 23 maart 2007 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 21 en 22 maart, dus voorafgaand aan het congres. Wilt u zich in verband met de accommodatie tijdig inschrijven?

Agenda casuïstische conferenties NVGE 2007

De conferenties in 2007 zullen plaatsvinden op 11 september en 6 november a.s. Deze geaccrediteerde bijeenkomsten worden gehouden in de Jaarbeurs te Utrecht (Beatrixgebouw) van 19.00 tot 21.00 uur (vanaf 18.00 uur zal de firma AstraZeneca een oriëntaals buffet verzorgen). Wellicht kunt u deze bijeenkomsten vast in uw agenda noteren, u bent van harte uitgenodigd.

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

Aanvraagformulieren kunnen worden opgevraagd bij het secretariaat van de NVGE-NVH via fax (023) 5513087 of postbus 657, 2003 RR Haarlem.

Lidmaatschap Nederlandse Vereniging voor Hepatologie

De contributie bedraagt € 25,00 per jaar, aanmelding van nieuwe leden bij de secretaris, Dr. L.W.J. Klomp, Postbus 657, 2003 RR Haarlem, fax (023) 5513087.

Uitvoerige informatie over de voordelen van het lidmaatschap vindt u op de website: www.hepatologie.org
Het lidmaatschap wordt automatisch verlengd tenzij schriftelijk bericht van opzegging is ontvangen vóór 1 november van het lopende jaar.

Voorwaarden sponsoring proefschriften door NVH

De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie levert, onder bepaalde voorwaarden, een bijdrage aan de drukkosten van proefschriften. De maatregel is bedoeld om AIO's/OIO's (of onderzoekers met een vergelijkbaar salaris) te ondersteunen. Zie voor voorwaarden: www.hepatologie.org

U vindt hier ook samenvattingen van eerder verschenen proefschriften van NVH-leden.

NIEUWS

Reisverslag congresbezoek AASLD

Martijn ter Borg, AASLD congres; Boston, Massachusetts, USA; 27-31 oktober 2006

Het "American Association for the Study of Liver Diseases" (AASLD) congres werd dit jaar door 6700 maag-, darm- en leverartsen en andere medisch professionals werkzaam op het gebied van de hepatologie bezocht. Op dit congres heb ik de resultaten van mijn onderzoek naar PEG-interferon behandeling in chronische hepatitis B gepresenteerd door middel van 2 poster presentaties. Naast de chronische hepatitis B, waar mijn interesse hoofdzakelijk ligt doordat dit het onderwerp is van mijn promotieonderzoek, kwam er een scala aan andere onderwerpen aan de orde. Uitgebreide discussies heb ik kunnen voeren met een aantal andere onderzoekers. Door deze discussies zijn mijn inzichten in de problematiek van de behandeling van chronische hepatitis B verhelderd. Ook hebben we concreet kunnen spreken over eventueel nieuw op te zetten studies. Duidelijk bleek ook dat er wereldwijd verschillen bestaan in de manier van behandelen.

De resterende dagen van het congres heb ik diverse sessies bezocht op andere gebieden van de hepatologie, in het bijzonder de behandeling over chronische hepatitis C, waar natuurlijk ook PEG-interferon voor gebruikt kan worden. Naast chronische virale hepatitis, dat het belangrijkste onderwerp op dit congres was, heb ik ook presentaties bijgewoond over onder andere portale hypertensie en de complicaties van levercirrose. Daarnaast heb ik natuurlijk van de gelegenheid gebruik gemaakt om Boston te verkennen. Met collega's heb ik de belangrijkste bezienswaardigheden van Boston bezocht.

Al met al was het een zeer interessant congres en hopelijk zullen de contacten die ik tijdens dit congres heb gelegd leiden tot verder onderzoek en een verbetering van de behandeling van chronische hepatitis B.

Promoties

Samenvatting proefschrift Maarten Hoogenkamp: "De *in vivo* regulatie van het gen voor carbamoylfosfaat synthetase I"

Promotie 9 januari 2007, Universiteit van Amsterdam
Promotor: Prof. dr. W.H. Lamers

Carbamoylphosphate synthetase I (CPS) is een enzym dat alleen tot expressie komt in de epitheelcellen van darm en

in de lever. Het speelt een hoofdrol in de omzetting van het giftige ammonium in ureum. CPS komt in de lever in een brede zone rond de portale bloedvaten tot expressie, terwijl het direct rond de afvoerende, centrale vaten afwezig is. Er is al vrij veel bekend over de transcriptionele regulatie van CPS in de lever. Het gen wordt gereguleerd door een enhancer die hormonale stimuli (glucocortioden en cyclischAMP) verwerkt tot veranderingen in transcriptionele activiteit van de promotor. Dit proefschrift beschrijft de samenwerking

Salofalk[®] Schuim

- Het éérste mesalazine schuimklysma in Nederland
- Hoogste viscositeit, voor een optimale retentie
- Bereik: colon descendens^[1]
- 1 bus Salofalk[®] Schuim komt overeen met 7 klysma's (2g / 60ml)
- Effectiviteit Salofalk[®] Schuim vergelijkbaar met Salofalk[®] 2g / 60ml klysma^[2]

Referenties:

[1] Data on file

[2] Ardizzone S. et al, Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 677-84



Gastro-enterologie
is ons terrein



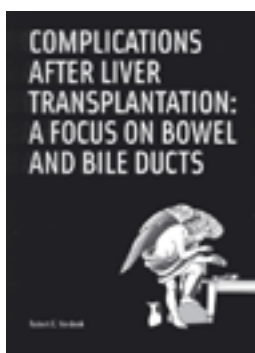
tussen de transcriptiefactoren die de CPS enhancer binden, met nadruk op de exacte volgorde van binding na hormonale stimulatie. Hoofdstuk 1 bevat een algemene inleiding, alsmede een vergelijking van het CPS gen in de muis, rat, en mens. Deze vergelijking kan gebruikt worden om te voorspellen welke regio's van het DNA, naast de al bekende enhancer en promoter, belangrijk zijn voor de regulatie van CPS. Hoofdstuk 2 laat de expressiepatronen zien van de transcriptiefactoren die de CPS enhancer kunnen binden. Hoofdstuk 3 beschrijft de in vivo interactie van transcriptiefactoren met de CPS glucocorticoid-respons unit in CPS-positieve en CPS-negatieve cellijnen. We zien dat de leververrijkte transcriptiefactoren eerst aan de enhancer binden, waarna de hormoon-induceerbare glucocorticoid receptor alleen na hormoon-stimulatie bindt. In hoofdstuk 4 laten we zien dat de cyclischAMP respons van het CPS gen gereguleerd wordt via verscheidene transcriptiefactor bindingsplaatsen in de CPS enhancer, die tezamen een cyclischAMP-respons unit vormen. Hoofdstuk 5 gaat hier verder op in en laat zien dat de leververrijkte transcriptiefactor FoxA de eerste is die bindt. Pas wanneer de cellen gestimuleerd worden door middel van cyclischAMP, binden de andere transcriptiefactoren.



Samenvatting proefschrift Robert Verdonk:
'Complications after liver transplantation:
A focus on bowel and bile ducts'

Promotie 7 februari 2007, Groningen
 Promotor: Prof. dr. J.H. Kleibeuker
 Copromotores: Dr. E.B. Haagsma, Dr. G. Dijkstra,
 Dr. R.J. Porte

Transplantatie van de lever is de afgelopen decennia ontwikkeld tot een succesvolle therapie voor patiënten met eindstadium leverziekte. De overleving na levertransplantatie 5 jaar na de operatie is meer dan 75%. Het lange-termijn succes van levertransplantatie heeft ervoor gezorgd dat er steeds meer aandacht komt voor de niet direct levensbedreigende complicaties na deze ingreep. In het proefschrift '*Complications after liver transplantation: a focus on bowel and bile ducts*' worden twee complicaties nader onderzocht. Galwegcomplicaties, welke veel voorkomen ongeacht leeftijd van de patiënt of oorspronkelijke ziekte, en inflammatoire darmziekten, die vooral voorkomen bij patiënten die een transplantatie ondergaan in verband met primaire scleroserende cholangitis of auto-immuun hepatitis.



In dit proefschrift wordt een overzicht gegeven van de huidige technieken voor diagnostiek en behandeling van galwegcomplicaties. Verder wordt extra aandacht gegeven aan zogenaamde anastomose-stricturen. Deze vernauwing op de plaats waar de galweg van de donorlever aanhecht aan de eigen galweg van de patiënt blijkt over het algemeen goed te behandelen, en heeft geen ernstige lange-termijn gevolgen. In dit proefschrift wordt voor het eerst systematisch onderzoek verricht naar de oorzaken van een dergelijke vernauwing. Ook vernauwingen elders in de galwegen, zogenaamde 'non-anastomose-stricturen' zijn onderzocht. Er wordt een nieuwe classificatie gepresenteerd, aan de hand waarvan zowel de oorzaak van de vernauwing als de prognose ervan kunnen worden geschat, zodat een plan voor de toekomst kan worden gemaakt.

Ondanks het levenslange gebruik van afweeronderdrukkende medicijnen kunnen patiënten die hier gevoelig voor zijn toch inflammatoire darmziekten ontwikkelen na levertransplantatie. Uit onderzoek verricht in Nederland en de Verenigde Staten blijkt nu dat deze darmziekten vaak verergeren na transplantatie, en ook voor het eerst dan pas kunnen ontstaan. Na systematisch onderzoek zijn een aantal risicofactoren achterhaald die de kans hierop beïnvloeden. Op deze manier kan een strategie worden ontwikkeld die de kans op problemen met darmontsteking na levertransplantatie zo klein mogelijk maakt.

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.

Recente proefschriften:

- Immune response and immunomodulation in chronic hepatitis B virus infection, D. Sprengers, Rotterdam.
- Arming drug carriers to disable the Hepatic Stellate Cell: The targeted delivery of apoptosis inducing drugs to the fibrotic liver, W.I. Hagens, Groningen.
- 'De in vivo regulatie van het gen voor carbamoylfosfaat synthetase I', Maarten Hoogenkamp, Amsterdam.
- 'Complications after liver transplantation: A focus on bowel and bile ducts', Robert Verdonk, 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

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