

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.4
December 2006

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
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
Prof. dr. H.L.A. Janssen
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
tel.: 023-5513016

Omslagfoto:

Prof. dr. A.J. Moshage

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**



Congresagenda 2006-2007

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

12 december 2006

Symposium 25 jaar Maag Lever Darm

Stichting

Locatie: Beurs van Berlage

Inlichtingen: MLDS, Postbus 340,

3430 AK Nieuwegein, telefoon

030 - 605 5881

e-mail: jubileum@mlds.nl

10-16 februari 2007

5e Landelijke Hepatitisweek, Hepatitis

ketenzorg

Inlichtingen: Kenniscentrum voor

hepatitis, tel: 033- 4220988,

e-mail: lhw@hepatitis.nl

Het actuele programma kunt u down-

loaden via de website www.hepatitis.nl

14 december 2006

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/NVH,

Postbus 657, 2003 RR Haarlem

Tel: 023 - 5513016 Fax: 023 - 5513087

E-mail: secretariaat@nvge.nl

Inhoud

Congresagenda 2006 - 2007 2

Bestuurszaken 3

- Van de voorzitter

Sectie Basale Hepatologie 4

- Oratie Prof. dr. A.J. Moshage

Sectie Klinische Hepatologie 7

- In de schijnwerpers:
Prof. dr. U. Beuers
- Hepatologie alert
- Cursus Klinische
Hepatologie 2007

Mededelingen 12

- Inschrijving voorjaars-
vergadering 2007
- Agenda casuïstische
conferenties
- NVGE-NVH reisstipendia
- Lidmaatschap NVH

- Proefschriftsponsoring

Proefschriften 13

- Samenvatting proefschrift
M. v.d. Bovenkamp:
'Liver fibrosis in vitro:
liver slices as a promising
alternative'
- Samenvatting proefschrift
L. Conde de La Rosa:
'Mechanisms Of Oxidative
Stress Induced Cell Death In
Hepatocytes: Targets For
Protective Intervention'
- Samenvatting proefschrift
D. Sprengers: 'Immune
response and immunomo-
dulation in chronic hepatitis
B virus infection'

Proefschriftenservice 15



Van de voorzitter

Komen en gaan in de veranderende wereld van de hepatologie

Het lijkt erop dat de aanstormende generatie mdl-artsen, nu nog i.o., de hepatologie ontdekt heeft. De hepatologie stond bekend als een stoffig vak met weinig therapeutische mogelijkheden. Dit is duidelijk veranderd. Antivirale therapie, procedures zoals TIPS, transjugulaire leverbiop-ten, groot volume paracentese, radiofrequentie ablatie en chemo-embolisatie van het hepatocellulaire carcinoom, nieuwe diagnostische mogelijkheden als de MRI en MR-spectroscopie en nieuwe therapeutische mogelijkheden bij portale hypertensie en hepatorenaal syndroom maakt de hepatologie tot een boeiend en uitdagend vak. Bovendien wordt er door de vele nieuwe mogelijkheden, die de interne geneeskunde te bieden heeft, zoals beenmergtransplantatie, HAART therapie en intensieve chemotherapie, een toenemend beroep op de hepatoloog als consulent gedaan. Kortom de hepatologie is een aantrekkelijk alternatief geworden, vooral in de grotere perifere en academische ziekenhuizen. Wel zullen er altijd minder hepatologen dan endoscopisten nodig zijn en men kan zich tevens afvragen of er in kleine ziekenhuizen plaats is voor een hepatoloog. Het antwoord op dit laatste is waarschijnlijk nee maar dit geldt niet voor de grotere klinieken waar een hepatoloog een must is. Praktisch gezien ligt het voor de hand om de hepatologie in die grotere ziekenhuizen te combineren met bijvoorbeeld de HPB-endoscopie. Dit lijkt een logische combinatie. Bovendien kan men, meer nog dan vroeger, de praktische hepatologie combineren met wetenschappelijk onderzoek. Dit is een combinatie die in Nederland nooit goed tot bloei gekomen is. De fundamentele onderzoekers keken neer op dokters “die niet eens wisten hoe zij een pipet moesten vast houden” en de dokters zagen labonderzoek niet zitten. Dit zou kunnen veranderen. De Duitsers zijn ons hierin voorgegaan. Er zijn vele jonge Duitse collega’s die uitstekend basaal wetenschappelijk onderzoek doen, daarin aangespoord door hun bazen die hen daarin zelf zijn voorgegaan. Veel grote Duitse opleidingsklinieken hebben een hepatoloog als baas (Hannover, Aken, Bonn, Freiburg, Düsseldorf) en dat helpt.

Nu de contouren van een vergrijzende babyboomgeneratie zich begint af te tekenen is het zaak dat wij ons gaan afvragen waar de toekomstige hepatologen vandaan moeten komen. Het moge dan zo zijn dat er momenteel een toenemende belangstelling voor de hepatologie is onder de assistenten, er is ook sprake van een generatiekloof. Tijdens de opkomst van de endoscopie zat het de hepatologie niet mee. In die periode zijn er weinig hepatologen opgeleid. De endoscopie-boom vond plaats in de jaren 1985-2000. Het gevolg is dat, als de babyboomers over 5 jaar met pensioen gaan, er tijdelijk een gebrek aan ervaren hepatologen ontstaat. Oplossing: importeer hepatologen uit het buitenland en/of laat de hepatologen die dat willen (te jong voor de geraniums, te oud voor een standaardbaan) nog even doorwerken. De nadruk moet daarbij liggen op coaching van de aanstormende generatie.

In de voorjaarsvergadering zullen we aandacht schenken aan de HPB-hepatoloog. Karel van Erpecum heeft een aantrekkelijk programma gemaakt waarin de galwegen en de consequenties van galwegaandoeningen voor de lever centraal staan. Bovendien biedt dit symposium de gelegenheid om Ulrich Beuers te leren kennen die onze gelederen in Nederland (en Amsterdam) komt versterken. Tijdens dit symposium zal het profiel van de HPB-hepatoloog duidelijk naar voren komen. Een blik op de toekomst dus!

Peter Jansen

Sectie Basale Hepatologie

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

Oratie Prof. dr. A.J. Moshage d.d. 10 oktober 2006

“De kunst van het (niet) sterven”

Op 10 oktober jl. hield A.J. (beter bekend als Han) Moshage zijn oratie met de titel “De kunst van het (niet) sterven”. Dit was het officiële moment dat hij zijn benoeming tot hoogleraar aan de Rijksuniversiteit van Groningen accepteerde. Als basaal onderzoeker is Han Moshage al ruim 20 jaar werkzaam in het wetenschappelijke veld van leverfuncties en geassocieerde leverziekten. Zijn wetenschappelijke carrière begon in Nijmegen, en leidde hem via New York, Amsterdam en Leuven naar Groningen waar hij in 1993 samen met Peter Jansen (nu AMC, Amsterdam) en Michael Müller (nu WUR, Wageningen) het basale leveronderzoek opzette. In 2005 werd hij benoemd tot hoogleraar met de leeropdracht “Experimentele Hepatologie en Gastroenterologie”. Vrijwel tegelijkertijd werd hij directeur van de Graduate school GUIDE (Groningen University Institute for Drug Exploration) van de Rijksuniversiteit van Groningen. Dus een man met ambitie en missie. In 2001 werd ik zijn collega en kamergenoot en in 2006 zijn ceremoniemeester. Wat volgt is een vraaggesprek over zijn oratie, zijn (wetenschappelijk) verleden en zijn visie op toekomst van basaal (lever) onderzoek in Nederland.



De titel van je oratie was: “De kunst van het (niet) sterven”; leg eens uit.

De titel kan op twee niveaus worden uitgelegd. Ten eerste wetenschappelijk. Mijn onderzoek gaat over celdood bij lever en darmziekten. Er zijn aandoeningen waarbij je celdood wilt voorkomen, bijvoorbeeld sterfte van hepatocyten bij acuut leverfalen. Daarnaast zijn er aandoeningen waarbij je celdood juist wilt bevorderen, bijvoorbeeld celdood van stellaatcellen bij leverfibrose, of tumorcellen bij leverkanker. De “kunst” is dus om selectief celdood te manipuleren bij leverziekten. Daarnaast moet je een onderscheid maken tussen necrotische en apoptotische celdood. Ook hier is het een “kunst” om op de juiste wijze te interveniëren. Je kunt geen anti-apoptotische therapie toepassen bij een leverziekte die gekenmerkt wordt door voornamelijk necrose (bijv. bij chronisch cholestatische aandoeningen).

Overigens moet voor veel leverziekten nog goed worden uitgezocht hoe levercellen precies doodgaan. Bij acuut leverfalen lijken hepatocyten vooral door apoptose het loodje te leggen, terwijl dat bij cholestatische aandoeningen eerder necrose is. Leverziekten als virale hepatitis en NASH lijken tussen deze uitersten in te liggen. Het tweede niveau waarop de titel van mijn oratie begrepen moet worden is de wijze waarop in Nederland wetenschappelijk onderzoek wordt uitgevoerd. Ik maak mij ernstig zorgen over de toekomst van wetenschappelijk onderzoek in het algemeen en basaal onderzoek in het bijzonder. Hoewel de politiek lippendienst bewijst aan de kenniseconomie, komt dit niet tot uiting in serieuze investeringen. Wij lopen achter op de ons omringende landen als het gaat om investeren in kennis en onderzoek. Bovendien zijn de gelden die beschikbaar komen vaak geoormerkt voor bepaalde initiatieven en ligt er mijns inziens te veel nadruk op valorisatie (economische toepasbaarheid) van onderzoek. Daarnaast zijn veel subsidievormen gekoppeld aan matching door universiteiten, waardoor netto geld wordt onttrokken aan de vrij inzetbare 1e geldstroom. Het is vrij onzinnig te veronderstellen dat vernieuwing van bovenaf kan worden opgelegd. Daarnaast leidt het opdrogen van de 1e geldstroom tot onderfinanciering van goede groepen die toevallig onderzoek doen buiten de “mainstream”. Op de lange termijn leidt een onderfinanciering van onderzoek en kennisinstellingen tot een niet meer in te halen achterstand op de ons omringende landen, waardoor er een braindrain zal ontstaan. Alle mooie woorden over kenniseconomie zijn dan niet meer dan loze kreten. Het betekent dus, en hier komt de titel van mijn oratie terug, dat je als wetenschapper moet zien te overleven in een omgeving waarin de interesse voor wetenschap, onderwijs en kennis en dus ook de financiële mogelijkheden tot onderzoek onder druk staan. We krijgen te weinig om te overleven en te veel om te sterven.

Je bent nu ruim 20 jaar werkzaam in leveronderzoek; wat zie je als eigen wetenschappelijke hoogtepunt(en)?

Dat is moeilijk te zeggen. Ik ben op veel terreinen binnen het leveronderzoek en ook daarbuiten actief geweest en vaak zijn deze onderwerpen lastig te vergelijken. In New York heb ik gewerkt aan de effecten van alcohol en metabolieten van alcohol op de collageensynthese van stellaatcellen, in Leuven heb ik mij voornamelijk beziggehouden met het identificeren van de receptor op hepatocyten die verantwoordelijk is voor de “entry” van het hepatitis B virus in hepatocyten. Tenslotte ben ik in Groningen begonnen met het onderzoek naar apoptose bij leverziekten. Ik geniet van al het onderzoek dat ik doe. Voor mij zijn het

allemaal kleine “hoogtepuntjes”. Waar ik de meeste vol-
doening van heb zijn publicaties die, na veel moeite en
veel aanvullende experimenten, uiteindelijk geaccepteerd
worden in de betere tijdschriften. Vaak zijn dat artikelen
die wat tegen de stroom ingaan. Ons *Gastroenterology*
artikel uit 2005, waarin de effecten van galzuren op stel-
laatcellen worden beschreven en het artikel van Marieke
Schoemaker in *J. Hepatology* uit 2003, waarin we aantonen
dat bij cholestatische leverziekten necrose van hepatocy-
ten domineert, zijn wat dat betreft mooie voorbeelden.

Je TV-optredens zijn tot nu toe minder succesvol?

Ja, dat is iets waaraan ik tot in lengte van dagen zal wor-
den herinnerd, hoewel ik zelf niet ontevreden ben over
mijn optreden in de Zwakste Schakel. Ik ben ver gekomen
en ben niet afgezekend door Chazia. Daarentegen vond ik
het optreden bij Twee voor Twaalf minder succesvol.
Overigens waren het wel twee hele leuke ervaringen.

Tegelijk met je benoeming tot hoogleraar ben je ook direc- teur van de graduateschool GUIDE geworden. Wat houdt dat in en valt dat te combineren?

Ach, een dag heeft 24 uur. Het valt me op dat je door zo’n
extra baan nog efficiënter kunt worden dan je al bent.
Daarnaast is het inderdaad meer uren maken. Als directeur
ben je vooral bezig met organisatie en faciliteren van
onderzoek, waarbij we vooral de schaarse middelen ten
goede willen laten komen aan de goede onderzoekers.
Verder ben je verantwoordelijk voor de inhoud en kwaliteit
van de opleidingen die onder GUIDE vallen, bijvoorbeeld
de Topmaster Medical and Pharmaceutical Drug
Innovation, waarbij we mikken op de top 10% van master-
studenten die aansluitend kunnen doorstromen in een
PhD-traject. Overigens is mijn onderzoeksgroep beperkt in
omvang, gemiddeld 4-5 promovendi. Ik vind dat prettig
werken omdat je nog voldoende tijd hebt om, bijna dage-
lijks, contact te hebben met je promovendi en nog echt
“betrokken” bent bij het onderzoek. Ik ambieer geen groep
van 20 promovendi, waarbij ik door postdocs op de hoogte
wordt gehouden hoe het met ze gaat.

Tijdens je oratie heb je je bezorgdheid geuit over het huidi- ge beleid voor opleiding en financiering van de weten- schap; wat moet er veranderen?

Zoals ik al zei: wij moeten echt serieus aan onze kennisin-
frastructuur werken. Er moet, simpel gezegd, meer geld bij
zodat wij weer in de pas lopen met andere landen. Vooral
landen zoals Finland, Engeland, Singapore en Zuid-Korea
investeren sterk in onderzoek. Als wij de slag verliezen in
Europa is dat desastreus. Ook moet er in het middelbaar
onderwijs geïnvesteerd worden. Ook hier lopen we achter
in vergelijking met de rest van de EU. Je ziet het ook bij 1^e
jaars studenten die moeten worden bijgespijkerd in wis-
kunde of Engels voor ze in staat zijn de colleges te volgen.
Het is tekenend voor Nederland. Exacte vakken moeten
niet simpeler worden gemaakt op middelbare scholen of

op onherkenbare hopen worden gegooid met andere vak-
ken, maar juist zwaarder, maar dan wel gedoceerd door uit-
stekende docenten die het vak ook met hart en ziel uitdra-
gen. De jeugd enthousiasmeren voor exacte vakken door
het in aantrekkelijk onderwijs te gieten en dat lukt alleen
met klasse docenten. Je ziet het nu al bij het aantrekken
van promovendi. Het zijn juist de buitenlanders die bij solli-
citaties voor promotieplekken komen boven drijven, vaak
omdat ze ook gemotiveerder en ambitieuzer zijn. Dat is ook
een typisch Nederlands probleem: het taboe dat op ambi-
tie en hard werken rust.

Wat doet Prof Moshage in zijn (spaarzame) vrije tijd?

Naast mijn werk heb ik inderdaad nog wel wat interesses.
Ik probeer af en toe nog hard te lopen, maar dat is in de
loop der jaren wel minder geworden. Mijn laatste marathon
dateert uit 1985, in mijn Nijmeegse tijd. Het zal wel even
duren voor ik daar weer aan toe ben. Verder moet ik
natuurlijk binnenkort het schaatsen weer fanatiek oppak-
ken. Zeker nu ik van mijn collega’s ter gelegenheid van mijn
oratie een paar schaatsen heb gekregen. Daarnaast lees ik
graag, vooral Europese geschiedenis van de oudheid tot en
met de Renaissance. En ik ben Italofiel: ik studeer zelfs
Italiaans en ook de vakanties gaan daar elk jaar naar toe.
Overigens met instemming van mijn vrouw en dochter. Het
is een prachtig land met een boeiende geschiedenis en
kunsthistorie, een prettige en vriendelijke bevolking, een
prachtig klimaat en landschap en heerlijk eten en drinken.

Curriculum Vitae:

Naam:	A.J. (Han) Moshage
1959	Geboren in Goor
1971-1977	Atheneum B, Rijksscholengemeenschap Lochem (nu: Staringcollege)
1977-1983	Studie Scheikunde, Radboud Universiteit Nijmegen
1983-1988	Promotieonderzoek afd Maag-, Darm- en Leverziekten Radbouduniversiteit Nijmegen (promotores: prof. dr. S.H. Yap en prof. dr. H. Bloemendal).
Titel proefschrift:	Molecular regulation of fibrinogen and albumin synthesis during the acute phase response
1988-1990	Post-doc New York: Alcohol Research and Treatment Center; VA Medical Center/Mount Sinai Medical Center, Bronx, New York. Hoofd: prof. dr. Charles C. Lieber.
1991	Post-doc Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst Amsterdam; afd. Moleculaire Biologie (Hoofd: prof. dr. Hans Pannekoek).
1991-1993	Post-doc Katholieke Universiteit Leuven ; afd. Lever en Pancreasziekten.
1994	Universitair Docent, Rijksuniversiteit Groningen
1999	Universitair Hoofddocent, Rijksuniversiteit Groningen
2005	Hoogleraar Experimentele Hepatologie en Gastroenterologie; Rijksuniversiteit Groningen
2005	Directeur graduate school GUIDE

PEGASYS®

bij de behandeling van hepatitis B en C



Hepatitis B

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

Hepatitis C*

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

*in combinatie met ribavirine

Gemak dient de patiënt

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



Voor productinformatie zie elders in dit blad



PEGASYS® COPEGUS®

peginterferon alfa-2a (40KD)

ribavirin

hoe draaglijk kan hepatitisbehandeling zijn



**In de schijnwerpers:
Ulrich Beuers nieuwe
hoogleraar Hepatologie
in AMC**

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



Het was even zoeken naar een nieuwe hoogleraar MDL voor een niets verhullend interview. We hadden er al acht gehad, en het leek nog wat vroeg om de nieuwe professoren in Leiden of Maastricht aan de tand te voelen. Gelukkig kwamen we tijdens de “Falk Liver Week” in Freiburg Ulrich Beuers tegen. Hij gaat volgend jaar als hoogleraar samen met Peter Jansen de hepatologie in het AMC versterken.

‘Ik weet zeker dat we de komende jaren veel leuke dingen gaan doen in het AMC.’

‘Ik heb nu 20 jaar in München gewerkt, onlangs 50 geworden, en wilde graag een volgende uitdagende stap in mijn carrière zetten. Ik ken Peter Jansen al 12 jaar - onder andere van de Editorial Board van de ‘Journal of Hepatology’. Het heeft altijd goed tussen ons geklikt. Ik weet zeker dat wij de komende jaren samen veel leuke dingen gaan doen in het AMC. Ook Ronald Oude Elferink (hoofd Afdeling Experimentele Hepatologie in het AMC) ken ik goed. Het AMC heeft een zeer goede Afdeling Hepatologie. Vooral het basale werk op de ‘Experimentele Hepatologie’ heeft wereldfaam. Ik verheug me er erg op mijn bijdrage te gaan leveren. Nee, over taalproblemen maak ik me geen grote zorgen. Ik heb de eerste drie jaar van mijn studie geneeskunde in Gent gedaan. Daar konden ze me op het eind niet als een buitenlander herkennen! Bovendien volg ik al zes maanden een opfriscursus Nederlands. Nadat ik in Gent mijn kandidaats gehaald had, ben ik teruggegaan naar Duitsland. Eerst een jaar in Berlijn gestudeerd, en daarna in Freiburg mijn studie afgemaakt. Ik heb altijd een warme belangstelling gehad voor wetenschappelijk onderzoek. Zo heb ik na mijn studie twee jaar op de afdeling Biochemie in Göttingen gewerkt.’

‘Primair biliaire cirrose en vooral primair scleroserende cholangitis zijn mijn favoriete ziekten’.

‘Mijn belangstelling heeft altijd bij de cholestatische leverziekten gelegen. Primair biliaire cirrose en primair scleroserende cholangitis. Ik heb veel basaal onderzoek gedaan naar het werkingsmechanisme van ursodeoxycholzuur en heb zelf zo’n 100 PSC patiënten onder behandeling. Toekomstig klinisch en basaal wetenschappelijk onderzoek zal zich wat mij betreft dan ook vooral op cholestatische ziekten en ursodeoxycholzuur concentreren. Ik doe in München nog één dag in de week ERCP’s, maar meestal bij PSC patiënten. Vroeger deed ik ook routine endoscopieën, maar dat laat ik nu graag aan anderen over. Ik heb hier in München eigenlijk te veel verplichte taken. Zo ben ik medeverantwoordelijk voor de EHBO, samen met een internist. Ik maak hier werkweken van 60 tot 70 uur. En dat gaat natuurlijk ten koste van de research. In München hebben we een hele sterke virale hepatitis groep. Die categorie patiënten laat ik dan ook voornamelijk aan hen over, mede om zoveel mogelijk deelnemers in hun klinische trials te includeren. Ik behandel wel veel patiënten met autoimmuun hepatitis en met de ziekte van Wilson. Van de organisatorische kanten van de gezondheidszorg in Nederland weet ik nog te weinig af om er een goed oordeel over te hebben. Hadden jullie niet kort geleden een grote reorganisatie doorgevoerd? In de Duitse kranten wordt daar wel positief over bericht. In Duitsland staan we nog maar aan het begin van een vergelijkbaar reorganisatietraject.’

Vanaf mijn achtste ben altijd ik een grote fan van Bayern München geweest. Die club promoveerde toen naar de hoogste divisie. In Amsterdam zal ik vast een trouw bezoeker van de Arena worden. Ajax vind ik een goede club, met aanvallend voetbal en een groot aantal jonge talenten uit eigen kweek. Ze zijn natuurlijk wel minder geworden vergeleken met twintig jaar geleden. Het huidige Duitse elftal heeft hun aanvallende stijl en ‘totaalvoetbal’ eigenlijk overgenomen. Op het laatste wereldkampioenschap leek het overigens wel of de Nederlanders de vroegere defensieve benadering van de Duitsers gekopieerd hadden! Ik voetbal trouwens nog één keer per week met een elftal uit ons ziekenhuis. Ik hoop dat in het AMC te kunnen voortzetten. Cultureel gezien houd ik veel van klassieke muziek. Mijn moeder was vroeger concert zangeres. Ik heb zelf ook lang viool en piano gespeeld, maar heb het daar nu veel te druk voor. Ik lees ook graag. Mijn favoriete recente boek is “Nachtzug nach Lissabon”, van Peter Bieri (schrijversnaam Pascal

Mercier). Het gaat in dat boek over een leraar, die altijd zeer gediciplineerd zijn werk verricht. Totdat hij een aantrekkelijke, veel jongere portugese vrouw ontmoet. Hij gaat mee naar Lissabon en verruult zo zijn oude leven voor een heel nieuw begin. Het wordt binnenkort in het Engels vertaald, ik kan het iedereen aanraden.'

Curriculum Vitae:

Naam:	Ulrich Beuers
1956	Born on July 20th in Hagen / Germany
1976-1983	Study of medicine in Ghent/Belgium (1976-79), Berlin (1979-80), Freiburg (1980-83)
1983	M.D. thesis (Dr.med.): "Die Wirkung des Renin-Angiotensin-Systems auf die Freisetzung von β -Endorphin- und β -Lipotropin-Immunreaktivität in der wachen Ratte" (Department of Pharmacology, University of Freiburg, Prof. G. Hertting)
1984-1986	Postdoctorate fellow at the Department of Biochemistry, University of Göttingen (Prof. K. Jungermann)
1986-1991	Fellow at the Department of Medicine II - Grosshadern, University of Munich (Prof. G. Paumgartner)
1991-1993	Research fellow at the Liver Center, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, U.S.A (Prof. J.L. Boyer)
1993-1996	Fellow at the Department of Medicine II - Grosshadern, University of Munich
1994	'Venia legendi' for Internal Medicine at the University of Munich. Thesis: "Zur klinischen Wirksamkeit, Metabolismus und Wirkmechanismen von Ursodeoxycholsäure bei chronischen cholestatischen Leberkrankheiten" Lecturer and Consultant, Department of Medicine II - Grosshadern, University of Munich
1995-1996	Board exams for internal medicine and gastroenterology Senior Consultant at the Department of Medicine II - Grosshadern, University of Munich
2001	Professor, Department of Medicine II - Grosshadern, University of Munich

Member of Editorial Boards:

1997-1999	Assistant Editor, Journal of Hepatology
1999-2004	Associate Editor, Journal of Hepatology
2005	Editorial Board, Journal of Hepatology
2005	Editorial Board, Chinese Hepatology
2007	Editorial Board, Hepatology

Honorary Membership:

2005	Slovakian Society of Medicine, Section of Hepatology
------	--

HEPATOLOGY ALERT

Patiënten met hepatitis C hebben een verhoogd sterfterisico voornamelijk door aanhoudend drugsgebruik, terwijl het verhoogde sterfterisico in hepatitis B patiënten vooral lever-gerelateerd is

Chronische infectie met hepatitis B en hepatitis C virus zijn veelvoorkomende oorzaken van progressieve leverziekte, cirrose en hepatocellulair carcinoom. Co-infectie met hepatitis B en hepatitis C leidt tot een nog hoger risico op lever-gerelateerde complicaties. Ofschoon het natuurlijke beloop van beide infecties uitgebreid is bestudeerd, is er minder bekend over het sterfterisico gerelateerd aan hepatitis B en hepatitis C infectie.

In de *Lancet* van 9 september 2006 beschrijven Amin et al. in een retrospectieve cohortstudie alle doodsoorzaken van hepatitis B en hepatitis C geïnfecteerde patiënten in Australië. Zij maakten hiervoor gebruik van twee verschillende databanken waarbij alle hepatitis B en hepatitis C infecties werden gekoppeld aan de National Death Index. Vervolgens werden gestandaardiseerde mortaliteitsratio's berekend die werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en kalenderjaar. De studiepopulatie omvatte 39.109 patiënten met hepatitis B, 75.834 patiënten met hepatitis C en 2.604 patiënten met hepatitis B en hepatitis C co-infectie, geïdentificeerd tussen 1990 en 2002. Er werden 1.233 (3.2%) sterftegevallen gevonden in de hepatitis B groep, 4.008 (5.3%) in de hepatitis C groep en 186 (7.1%) in de hepatitis B/C co-infectie groep. Verhoogde gestandaardiseerde mortaliteitsratio's voor zowel lever-gerelateerde doodsoorzaken als drugs-gerelateerde doodsoorzaken werden gezien in alledrie de groepen (zie Tabel). In patiënten met hepatitis C was het risico op een drugs-gerelateerde doodsoorzaak significant groter dan op een lever-gerelateerde doodsoorzaak ($p=0.012$), waarbij het grootste risico werd gezien bij vrouwen in de leeftijd van 15-24 jaar.

De auteurs concluderen dat alle groepen een verhoogd risico hebben op zowel lever-gerelateerde als niet-lever gerelateerde sterfte vergeleken met de standaard populatie, waarbij patiënten met hepatitis B en hepatitis C co-infectie het grootste risico hebben. Zij benadrukken dat jonge vrouwen met hepatitis C hun verhoogd sterfterisico voornamelijk te danken hebben aan voortdurend drugsgebruik, terwijl bij patiënten met hepatitis B het verhoogde sterfterisico lever-gerelateerd is. Bij de hepatitis C patiënten speelden -wat betreft niet-lever gerelateerde sterfte- andere infecties, maligniteiten (voornamelijk lymfome) en psychiatrische ziektebeelden ook een belangrijke rol.

Deze studie laat zien dat het sterfterisico in deze populatie ongeveer anderhalf tot vijf keer zo groot is in vergelijking

met de standaard populatie. Verschillende studies laten vergelijkbare resultaten zien, maar studies in geselecteerde populaties (transfusiepatiënten, ziekenhuiscohorten en militair personeel) laten geen significant verhoogd sterfterisico zien.

Het verschil in drugs-gerelateerde sterfte in deze studie zou verklaard kunnen worden doordat geschat wordt dat 5% van de hepatitis B patiënten het virus verkrijgt door intraveneus drugsgebruik, terwijl dit in 80% van de hepatitis C patiënten het geval zou zijn.

Het lange termijn effect van hepatitis B en hepatitis C behandeling moet op dit moment nog afgewacht worden. Het zal duidelijk zijn dat preventie en adequate therapieën van essentieel belang zijn om zowel lever- als drugs-gerelateerde sterfterisico's in deze populatie te verlagen.

Jilling Bergmann en Rob de Knegt
Erasmus MC Rotterdam, Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten

	Hepatitis B infectie n=39.109	Hepatitis C infectie n=75.834	Hepatitis B/C co-infectie n=2.604
Gekoppelde sterftegevallen [n], (%)	1.233 (3%)	4.008 (5%)	186 (7%)
Lever-gerelateerde sterftegevallen [n]	227	503	31
SMR [95% CI]	12.2 [10.7-13.9]	16.8 [15.4-18.3]	32.9 [23.1-46.7]
Drugs-gerelateerde sterftegevallen [n]	31	989	41
SMR [95% CI]	1.4 [1.0-2.0]	19.3 [18.1-20.5]	24.7 [18.2-33.5]

Tabel: Doodsoorzaken gerelateerd aan virale hepatitis.
SMR=gestandaardiseerde mortaliteitsratio
Bron: Lancet 2006;368:938-945.

Referentie:

Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore G J. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study *Lancet* 2006; **368**: 938-45.

Cursus Klinische Hepatologie 2007

Van 13 t/m 15 juni 2007 organiseert de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, ditmaal in samenwerking met de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van het UMCU, voor het twaalfde achtereenvolgende 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.

Alle voor de praktijk belangrijke onderwerpen komen aan de orde: virale hepatitis, ascites, metabole en cholestatische leverziekten en hepatocellulair carcinoom. Er is in een nieuwe cursusopzet uitgebreid tijd gereserveerd voor casuïstiek, problemen bij de behandeling en interactie met de cursisten.

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

Alle leden ontvangen in februari het programma en de inschrijvingskaart voor deze cursus.

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

Ursofalk® 250mg

Indicaties

Dosering mg/kg/dag

PBC Stadium I-III
Stadium IV

12 - 15 ^[1,2]
6 - 8

Oplossen van
cholesterolgalstenen

8 - 10 ^[1]

Cystic Fibrosis
(bij kinderen, vanaf 6 mnd,
en jong volwassenen)

15 - 20 ^[1,3,4,5,6]

Aan de literatuur ontleende doseringen

PSC

25 - 30 ^[7]

Hepatitis C

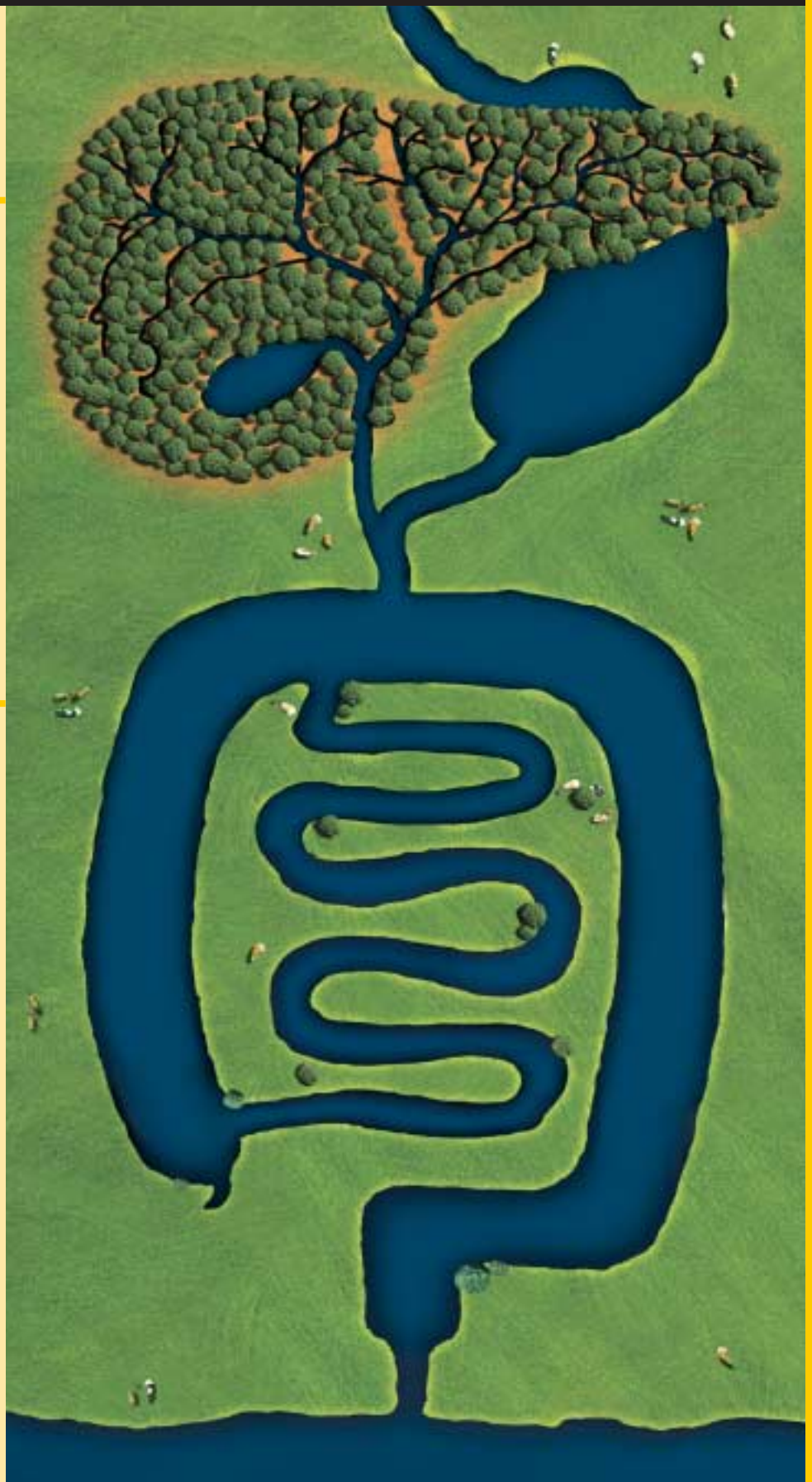
10 - 15 ^[8,9]

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



Mededelingen

De Maag Lever Darm Stichting bestaat 25 jaar



25 jaar geleden werd de Nederlandse Lever Stichting opgericht met als doel het wetenschappelijk onderzoek naar leverziekten te stimuleren. In 1985 verbreedde de Stichting haar werkterrein en werd deze omgedoopt tot Lever Darm Stichting. In dat jaar werd ook de eerste collecte georganiseerd. Met 250 collectanten verspreid over 11 gemeenten werd 22 000 gulden opgehaald. Anno 2006 wordt er door zo'n 25 000 vrijwilligers bijna 1,4 miljoen euro opgehaald. 1985 was ook het jaar waarin de eerste 10 wetenschappelijke onderzoeksprojecten werden gefinancierd. In 1996 werd het werkterrein van de Stichting wederom verbreed, dit keer tot het gehele spijsverteringsstelsel. Sinds die tijd wordt de naam Maag Lever Darm Stichting gevoerd en is de missie als volgt geformuleerd: "De Maag Lever Darm Stichting wil maag-, darm- en leverziekten voorkomen, bestrijden en de gevolgen ervan verminderen zodat patiënten met een ernstige of zelfs levensbedreigende ziekte een perspectief op genezing dan wel dan wel op een gunstiger beloop hebben". De Maag Lever Darm Stichting heeft in de afgelopen 25 jaar bijna 15 miljoen euro aan wetenschappelijk onderzoek uitgegeven, verdeelt over 169 projecten. Het budget voor wetenschappelijk onderzoek is in de loop der jaren gegroeid en lijkt zich de afgelopen jaren te hebben gestabiliseerd op ongeveer 1 miljoen euro per jaar. Verder blijkt dat ongeveer de helft van het geld naar onderzoeken op het gebied van darm is gegaan, een kwart naar leveronderzoek en ongeveer 7 procent naar maagonderzoek.

De Maag Lever Darm Stichting heeft de afgelopen 25 jaar steun gehad van vele vrijwilligers zowel voor het werven van gelden als bij het realiseren van de doelstelling. We willen dan ook graag van de gelegenheid gebruik maken om iedereen te bedanken die hier een bijdrage aan geleverd heeft.

Ter gelegenheid van het 25 jarig jubileum van de Stichting wordt zoals eerder gemeld op 12 december 2006 een wetenschappelijk seminar georganiseerd in de Beurs van Berlage te Amsterdam. Op deze bijeenkomst zullen de resultaten gepresenteerd worden van 25 jaar onderzoek gefinancierd door de Stichting. Daarnaast zal aandacht besteed worden aan de huidige stand van zaken en de ontwikkelingen van het onderzoek op maag, darm en lever gebied (zie programma). Het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen heeft het wetenschappelijk symposium geaccrediteerd. Aan het



symposium is vier uur toegekend. We hopen u te kunnen begroeten in Amsterdam! Inschrijving is mogelijk tot 4 december via de web site (www.mlds.nl).

Caroline Hop, Hoofd Wetenschappelijk Onderzoek,
Maag Lever Darm Stichting (hop@mlds.nl)

Inschrijving voorjaarsvergadering 2007 te Veldhoven

Het aanstaande voorjaarscongres van onze vereniging zal plaatsvinden op 22 en 23 maart 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 21 en 22 maart, dus voorafgaand aan het congres.

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

Call for abstracts voorjaarsvergadering - online inzenden mogelijk vanaf 11 december!

Sluitingsdatum 8 januari, 17.00 uur.

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

Cursusboek Klinische Hepatologie

Van de in Leiden gehouden cursus klinische hepatologie (juni 2006) is voor belangstellende leden van de NVH een exemplaar beschikbaar. Hiertoe dient men schriftelijk verzoek in te dienen bij het secretariaat, postbus 657, 2003 RR Haarlem. Ook van eerdere cursussen zijn nog (beperkt) exemplaren voorradig.

Agenda casuïstische conferenties NVGE 2007

De conferenties in 2007 zullen plaatsvinden op 6 februari, 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)

De firma's AstraZeneca en Altana Pharma hebben een aan-

tal reisbeurzen ter beschikking gesteld voor leden van de NVGE en NVH. Daarnaast zijn er eigen middelen t.b.v. reisbeurzen voor leden die daarvoor in aanmerking komen. Aanvraagformulieren kunnen worden opgevraagd bij het secretariaat van de NVGE-NVH via fax (023) 5513087 of postbus 657, 2003 RR Haarlem.

Lidmaatschap Nederlandse Vereniging voor Hepatologie

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

Uitvoerige informatie over de voordelen van het lidmaatschap vindt u op de website:

www.hepatologie.org

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

Voorwaarden sponsoring proefschriften door NVH

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

Zie voor voorwaarden: www.hepatologie.org

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

Verkorte IB-tekst: URSOFALK®, capsules 250 mg (08384)

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

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

Verkorte IB1-tekst: BUDENOFALK®

Samenstelling: Budesonide, 3 mg per capsule. **Indicaties:** Behandeling van de milde tot matige morbus Crohn, waarbij het ileum en/of colon ascendens is aangedaan. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen. Systemische of lokale bacteriële-, virale-, of schimmelinfecties. **Bijwerkingen:** Cushing-achtige bijwerkingen, dyspepsie, spierkrampen, tremor, palpitations, nervositeit, visusstoornissen, huidreacties (rash, jeuk) en menstruatiestoornissen. **Dosering:** Drie maal daags 3 mg gedurende acht weken. Na beëindiging van de behandeling de dosering uitsluipen. **Verpakking:** Doos met 45 of 90 capsules met gereguleerde afgifte in strips met 9 capsules per strip. (RVG 22557) **Afleverstatus en vergoeding:** U.R. Volledig vergoed. Raadpleeg voor uitvoerige informatie de IB-tekst en/of de registratiehouder (Tramedico Nederland B.V., Weesp; tel.: 0294-461122)



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

Verkort samenvatting van de productkenmerken van Pegesip®

Samenstelling: Pegesip® bevat pegineson als de werkzame stof. Het is een 5-alfa-reductase-remmer die de productie van dihydrotestosteron (DHT) remt. **Indicaties:** Behandeling van de milde tot matige morbus Crohn, waarbij het ileum en/of colon ascendens is aangedaan. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen. Systemische of lokale bacteriële-, virale-, of schimmelinfecties. **Bijwerkingen:** Cushing-achtige bijwerkingen, dyspepsie, spierkrampen, tremor, palpitations, nervositeit, visusstoornissen, huidreacties (rash, jeuk) en menstruatiestoornissen. **Dosering:** Drie maal daags 3 mg gedurende acht weken. Na beëindiging van de behandeling de dosering uitsluipen. **Verpakking:** Doos met 45 of 90 capsules met gereguleerde afgifte in strips met 9 capsules per strip. (RVG 22557) **Afleverstatus en vergoeding:** U.R. Volledig vergoed. Raadpleeg voor uitvoerige informatie de IB-tekst en/of de registratiehouder (Roche Nederland B.V., Weesp; tel.: 0294-461122)

Verkort samenvatting van de productkenmerken van Copagan®

Samenstelling: Copagan® bevat copaxone als de werkzame stof. Het is een 5-alfa-reductase-remmer die de productie van dihydrotestosteron (DHT) remt. **Indicaties:** Behandeling van de milde tot matige morbus Crohn, waarbij het ileum en/of colon ascendens is aangedaan. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen. Systemische of lokale bacteriële-, virale-, of schimmelinfecties. **Bijwerkingen:** Cushing-achtige bijwerkingen, dyspepsie, spierkrampen, tremor, palpitations, nervositeit, visusstoornissen, huidreacties (rash, jeuk) en menstruatiestoornissen. **Dosering:** Drie maal daags 3 mg gedurende acht weken. Na beëindiging van de behandeling de dosering uitsluipen. **Verpakking:** Doos met 45 of 90 capsules met gereguleerde afgifte in strips met 9 capsules per strip. (RVG 22557) **Afleverstatus en vergoeding:** U.R. Volledig vergoed. Raadpleeg voor uitvoerige informatie de IB-tekst en/of de registratiehouder (Roche Nederland B.V., Weesp; tel.: 0294-461122)



Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA Weesp, tel. 0294-438000, www.roche.nl

Promoties

Samenvatting proefschrift M. v.d. Bovenkamp “Liver fibrosis in vitro: liver slices as a promising alternative”

Promotie 22 september 2006, Rijksuniversiteit Groningen
Promotores: Prof. dr. G.M.M. Groothuis
Prof. dr. D.K.F. Meijer
Copromotor: Dr. P. Olinga

Leverfibrose is een aandoening waarbij gezond leverweefsel langzaam wordt vervangen door littekenweefsel. Dit wordt veroorzaakt door chronische schade aan de lever, bijvoorbeeld door infectie met het hepatitis B of C virus of alcoholmisbruik, en leidt uiteindelijk tot leverfalen. Omdat er nog geen goede behandeling voor leverfibrose is, wordt veel onderzoek gedaan naar onderliggende mechanismen en naar ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift, was te bepalen of leverslices (diameter 8mm; dikte ± 0.2 mm) hierbij gebruikt kunnen worden als alternatief voor de huidige *in vitro* modellen (celkweek modellen). Het belangrijkste voordeel van leverslices is dat alle verschillende leverceltypes aanwezig zijn en de cel-cel en cel-extracellulaire matrix interacties, die een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van leverfibrose, behouden blijven.



Het onderzoek heeft geleid tot de ontwikkeling van drie veelbelovende *in vitro* modellen voor leverfibrose. Ten eerste hebben we een methode ontwikkeld om vroege stellaatcel activatie, het begin van fibrose, te induceren in slices van rat en menselijk leverweefsel. Dit model kan gebruikt worden om multi-cellulaire mechanismen leidend tot stellaatcel activatie verder te onderzoeken. Ten tweede hebben we laten zien dat na 24-48 uur kweken van slices van rat en menselijk leverweefsel een fibrotisch proces plaatsvindt, dat geremd wordt door de fibrose-remmer pentoxifylline. Dit vormt een simpel systeem om littekenweefselvorming in de lever te onderzoeken en fibrose-remmende stoffen te testen. Tenslotte hebben we laten zien dat tijdens kweken van slices gemaakt van fibrotisch rat leverweefsel ook een fibrotisch proces plaatsvindt, dat geremd wordt door de fibrose-remmers pentoxifylline, gleevec en dexamethason. Het gebruik van fibrotische lever slices geeft de unieke mogelijkheid om effecten van fibrose-remmende stoffen *in vitro* te testen in een fibrotische omgeving, iets wat niet mogelijk is met andere *in*

vitro modellen.

Het voordeel van de in het proefschrift beschreven modellen is dat de *in vivo* situatie beter wordt nagebootst dan mogelijk is met de huidige *in vitro* modellen voor leverfibrose. Daarnaast kan door het gebruik van humaan leverweefsel de voorspellende waarde voor de situatie in patiënten verbeterd worden en kan de ontwikkeling van deze modellen een bijdrage leveren aan het verminderen van het gebruik van proefdieren.

Samenvatting proefschrift L. Conde de La Rosa “Mechanims Of Oxidative Stress Induced Cell Death In Hepatocytes: Targets For Protective Intervention”

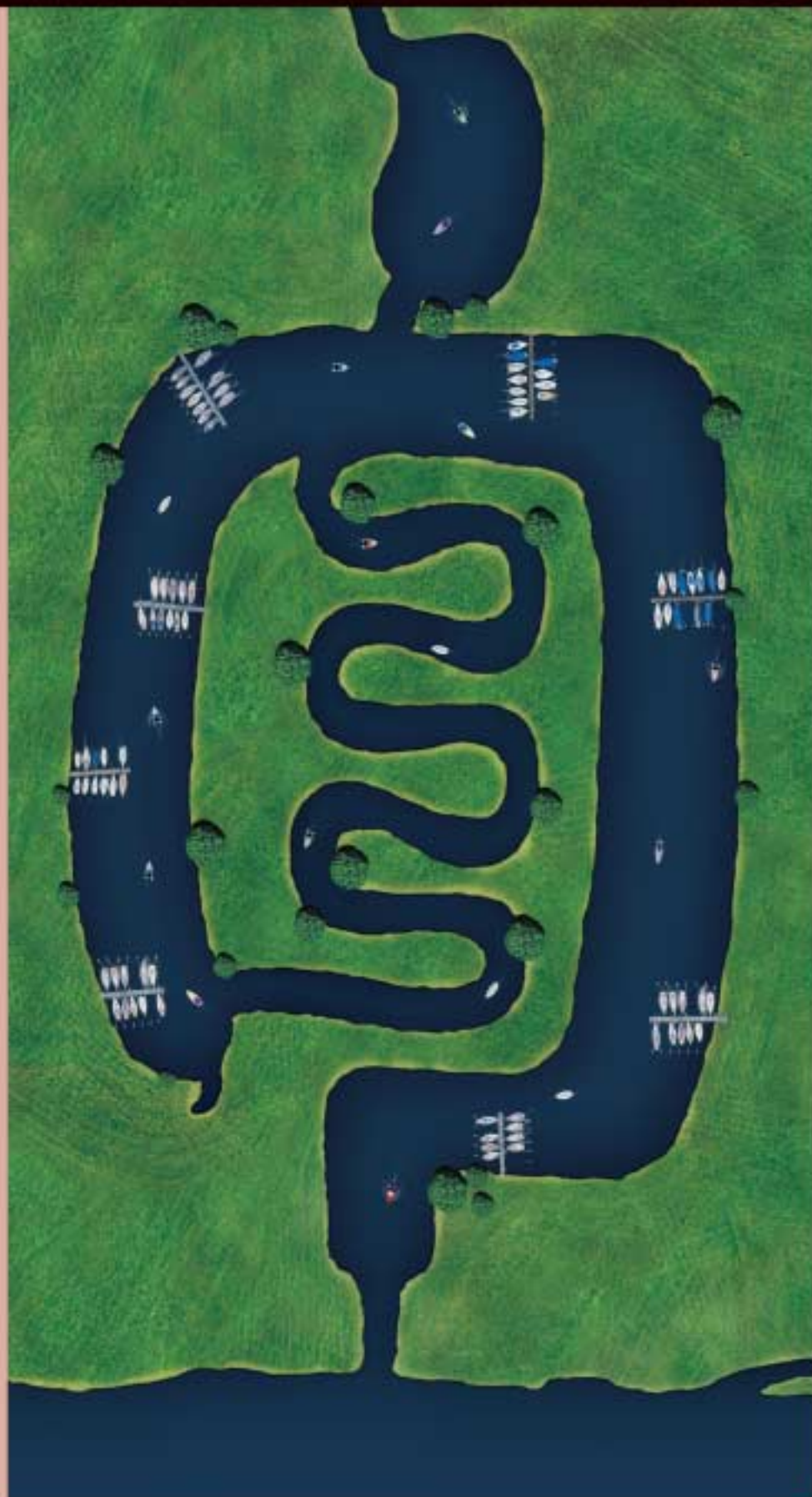
Promotie 16 oktober 2006, Rijksuniversiteit Groningen
Promotores: Prof. dr. P.L.M. Jansen
Prof. dr. H. Moshage

Oxidatieve stress is de schadelijke blootstelling aan reactieve zuurstofverbindingen zoals waterstofperoxide, superoxide anionen en hydroxyl radicalen. Oxidatieve stress treedt op bij veel leverziekten o.a. “non-alcoholic fatty steatohepatitis (NASH), een ernstige complicatie van insuline-ongevoeligheid die optreedt bij diabetes mellitus type II. Hepatocyten, de functionele levercellen, beschikken onder normale omstandigheden over voldoende bescherming tegen oxidatieve stress. Deze bescherming schiet te kort bij extreme of langdurige blootstelling aan oxidatieve stress. Het gevolg hiervan kan celdood zijn als gevolg van geprogrammeerde celdood (apoptose) of passieve celdood (necrose). In dit proefschrift is vastgesteld dat blootstelling van hepatocyten aan een bepaalde vorm van oxidatieve stress (superoxide anionen) leidt tot apoptotische celdood. Blootstelling van hepatocyten aan oxidatieve stress leidt eveneens tot expressie van het enzym heme-oxygenase-1 (HO-1). Dit enzym genereert o.a. het gas koolmonoxide (CO). Wij vonden dat CO de levercellen beschermt tegen apoptotische celdood geïnduceerd door oxidatieve stress door remming van het pro-apoptotische eiwit JNK. Het geneesmiddel metformine wordt gebruikt bij patiënten met DM type II. In patiënten met NASH vermindert metformine leverschade, maar het mechanisme is nog onbekend. Omdat NASH gepaard gaat met oxidatieve stress, HO-1 inductie en apoptotische celdood, hebben wij het effect van metformine op deze processen onderzocht.



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 corticosteroïd gerelateerde bijwerkingen^[2]



Referenties:

- [1] Bar-Nir, S. et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 110, 935-940 (1996)
- [2] Dross, V. et al. Oral (H-modified release) budesonide versus 6-week prednisolone in active Crohn's disease. *Dis. J. Gastroenterol. Hepatol.* 5, 905-909 (1999)



Gastro-enterologie
is ons terrein



Metformine remt apoptotische celdood van hepatocyten via inductie van het beschermende enzym HO-1 en remming van het pro-apoptotische eiwit JNK. Het belang van ons onderzoek is dat wij hebben vastgesteld op welke wijze oxidatieve stress celdood van levercellen veroorzaakt. Deze kennis stelt ons in staat op een gerichte wijze in deze processen te interveniëren. Daarnaast hebben wij het werkingsmechanisme van het anti-diabetische geneesmiddel metformine (deels) opgehelderd. Belangrijk is dat op basis van onze resultaten metformine ook toegepast zou kunnen worden bij andere aandoeningen die gepaard gaan met oxidatieve stress.

Samenvatting proefschrift: D. Sprengers
“Immune response and immunomodulation in chronic hepatitis B virus infection”

Promotie: 1 november 2006, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
Promotor: Prof. dr. H.L.A. Janssen

Ondanks het feit dat er sinds 1982 een effectief vaccin bestaat, blijft chronische hepatitis B virus infectie (CHB) wereldwijd een belangrijke oorzaak voor sterfte. De studies in dit proefschrift werden uitgevoerd om een beter inzicht te verkrijgen in de antivirale immuunrespons na infectie met het hepatitis B virus (HBV), en om factoren te identificeren die bijdragen aan het persisteren van de virale leverziekte.



Dendritische cellen (DC) zijn belangrijk voor de inductie van een adequate antivirale afweerreactie. In het proefschrift wordt aangetoond dat bij patiënten met chronische HBV infectie de functie van twee typen precursor DC, namelijk myeloïde DC en plasmacytoïde DC, is afgenomen ten opzichte van gezonde individuen. Dit functieverlies zou kunnen bijdragen aan de beperkte afweerreactie en het persisteren van de infectie bij patiënten met CHB. Informatie over de aard van de afweerreactie in de lever is belangrijk voor een goede evaluatie van het stadium van de virale leverziekte en het effect van behandeling. Tot op heden werd frequente diagnostiek van de lever beperkt door de complicaties die gepaard kunnen gaan met het uitvoeren van een standaard leverbiopsie. De dunne-naald biopsie is een eenvoudig en weinig invasief alternatief en we demonstreren dat deze techniek geschikt is om bij patiënten met virale hepatitis afweercellen uit de lever te isoleren, en betrouwbaar te analyseren met flow-cytometrie. Vervolgens wordt de dunne-naald biopsie gebruikt om aan te tonen dat er waarschijnlijk een belangrijke controlerende rol is voor virus-specifieke CD8+ T-cellen in de lever

van patiënten tijdens en na een acute HBV-infectie. Met *in vivo immunization* van patiënten met CHB werd getracht om de beperkte afweerreactie bij deze patiënten te stimuleren met een combinatiebehandeling waarbij lamivudine intermitterend wordt onderbroken tijdens continue interferon-alpha (IFN- α) therapie. Nadat aanvankelijk bij twee patiënten een tijdelijke immuuncontrole over het virus werd geobserveerd, bleek echter in een daaropvolgende grotere studie dat de geïnduceerde immuunrespons onvoldoende was om langdurige verbetering te bewerkstelligen.

Het is onbekend waarom IFN- α therapie slechts bij een minderheid van de behandelde patiënten resulteert in genezing. Wij tonen aan dat er bij non-responders en niet bij responders, gedurende behandeling met gepegyleerde IFN- α , een toename is van de frequentie regulatoire T-cellen in het bloed. Het is bekend dat deze cellen in staat zijn om de antivirale immuunrespons te remmen en derhalve spelen ze mogelijk een belangrijke rol bij het persisteren van chronische HBV infectie tijdens behandeling met IFN- α .

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:

- Emerging roles of the intestine in reverse cholesterol transport
Janine K. Kruit, Groningen
- The hepatic stellate cell in sight: targeting antiproliferative drugs to the fibrotic liver
Rick Greupink, Groningen
- Liver fibrosis in vitro: liver slices as a promising alternative
M. v.d. Bovenkamp, Groningen
- Mechanisms Of Oxidative Stress Induced Cell Death In Hepatocytes: Targets For Protective Intervention
L. Conde de La Rosa, Groningen
- 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

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