

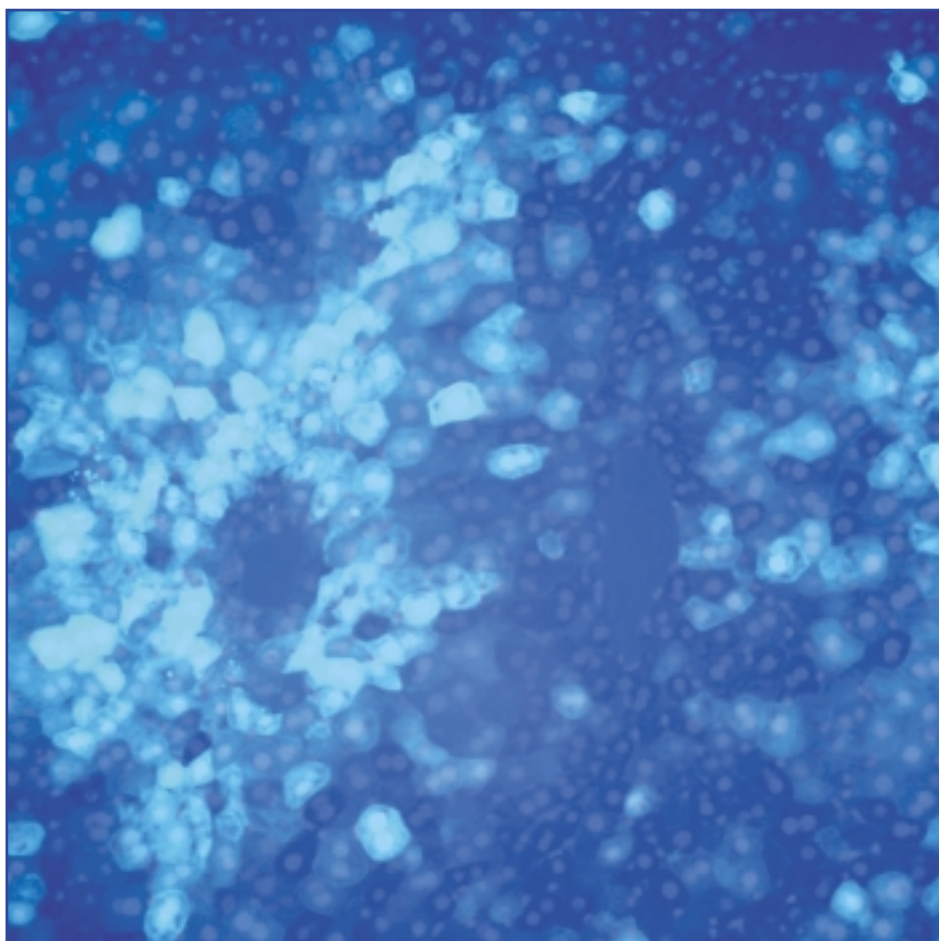
Lever

Nieuwsbulletin van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



I N H O U D

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



Jaargang 29, nr.2
Mei 2005

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

Redactie:

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

Redactie adres:

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

Bestuur:

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

Lidmaatschap:

aanmeldingen bij de secretaris:
Dr. H.L.A. Janssen
Postbus 657
2003 RR Haarlem
fax: 023-5513087

Omslagfoto:

Transductie van muizen hepatocyten door GFP adenovirus, door Jurgen Seppen, AMC Levercentrum, Amsterdam

Overname van gegevens uit deze nieuwsbrief is toegestaan met bronvermelding.

Correspondentie kan worden gestuurd naar het redactieadres.

De redactie behoudt zich het recht voor om te bewerken.

Vormgeving:

Crossbow - Creative Agency - Diemen

ISSN nr.: 1574-7867

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



1-4 juni 2005

12th Int. Symposium on Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, Schloss Burg, Duitsland.

Inlichtingen: www.ishe2005.de of
e-mail: ishe05@interplan.de

10 juni 2005

20th Erasmus Liver Day, Rotterdam, tevens afscheidssymposium Prof. dr. S.W. Schalm. Congrescentrum 'De Doelen', Rotterdam.

Inlichtingen: Erasmus MC, mevr. M. Hoogendoorn / mevr. M. van Dijk, telefoon 010 - 463 5942 / 3793, e-mail: m.hoogendoorn@erasmusmc.nl

16 juni 2005

One day on Preservation of the Donor Liver, AMC Amsterdam.

Inlichtingen: EPGS-W, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.
telefoon 020-566/3926/6468
fax 020-6975594
e-mail: j.goedkoop@amc.uva.nl of
epgs@amc.uva.nl
website: www.epgs.nl

22-24 juni 2005

Cursus Klinische Hepatologie te Amsterdam

Inlichtingen: secretariaat NVH, Postbus 657, 2003 RR Haarlem, telefoon (023) 5513016, e-mail: secretariaat@nvge.nl

24 juni 2005

Afscheidssymposium Prof. dr. G.P. van Berge Henegouwen (UMCU)
Inlichtingen: k.homeijer@azu.nl

6-7 oktober 2005

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

11-15 oktober 2005

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

11-15 november 2005

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

Inhoud

Congresagenda 2005	2	Mededelingen	13
Bestuurszaken	3	- Inschrijving najaarsvergadering 2005	
- Van de secretaris, jaarverslag.		- Call for abstracts	
Sectie Basale Hepatologie	4	- NVH onderzoeksprijs	
- Gentherapie voor leverziekten, waarom werkt het nog niet?		- Agenda casuïstische conferenties	
Sectie Klinische Hepatologie	7	- NVGE-NVH reisstipendia	
- In de schijnwerpers, dubbelinterview Prof. dr. G.P. van Berge Henegouwen en Prof. dr. S.W. Schalm		- Lidmaatschap NVH	
- Cursus klinische hepatologie 2005		- Proefschriftsponsoring	
- Hepatologie alert: Tips voor TIPS.		Proefschriften	14
- Verslag AASLD 2004 door B. Veldt		- Samenvatting proefschrift M. Hofman	
		- Samenvatting proefschrift P. ter Borg	
		Proefschriftenservice	15



Van de secretaris

Jaarverslag 2004

Het jaar 2004 is al weer enkele maanden voorbij. Hoog tijd dus voor een korte terugblik. In 2004 hebben we veel nieuwe leden mogen begroeten zodat het huidige ledenaantal 359 bedraagt. Een analyse van de nieuwe leden laat zien dat het zowel klinici als basalist betreft, maar ook dat veel arts-assistenten in opleiding lid worden. Dit is belangrijk omdat leverziekten binnen de MDL met een hoofdletter geschreven moet blijven.

Het aandachtsgebied leverziekten binnen de opleiding tot maag-darm-leverarts is nu officieel bekrachtigd door het Concilium! Met het toekomstige opleidingsschema van 2 jaar interne geneeskunde en 4 jaar MDL zal de bestaande MDL-arts er voor moeten waken om voldoende training in de interne geneeskunde te behouden en dus moet tenminste 4 tot 6 maanden leverziekten een integraal onderdeel vormen van het 4-jarige MDL-opleidingstraject. Deze stage is dus voor iedere MDL-arts verplicht. Het aandachtsgebied hepatologie duurt een jaar en bevat niet alleen de kliniek van algemene hepatologie, maar ook transplantatiegeneeskunde en onderzoek op het gebied van de hepatologie. Rob de Man neemt namens de hepatologen plaats in het Concilium om de voortgang van het aandachtsgebied hepatologie te bewaken.

Met de verder gaande fusies van ziekenhuizen komen er meer en meer grote maatschappen MDL ook in perifere ziekenhuizen. Een maatschap van 3, 4 of zelfs 5 MDL-artsen is geen uitzondering meer en binnen deze maatschappen moet een plaats ingeruimd worden voor een hepatologisch georiënteerde MDL-arts. Natuurlijk kan deze arts ook blijven scopiëren, maar hij of zij dient in staat te zijn virale hepatitis en andere leverziekten adequaat te behandelen.

Het hepatologisch onderzoek in Nederland krijgt meer en meer gestalte, niet in de minste plaats door de NVH georganiseerde brainstormdagen en de NVH onderzoeksbeurs. Er zijn nu twee brainstormdagen geweest en landelijk onderzoek op velerlei terreinen binnen de hepatologie begint nu echt goed te lopen. De NVH onderzoeksbeurs, waarvan dit jaar de laatste ronde is, kan beginnende onderzoekers een handje helpen en biedt dus financiële ruimte voor enthousiaste starters in het onderzoeksveld. Zijn er nog gerenommeerde onderzoeksbeurzen naar hepatologen toegegaan in 2004? Gelukkig wel. MLDS beurzen werden toegewezen aan de groep van Henk-Jan Verkade in Groningen en die van Albert Groen in Amsterdam. Een Veni project werd bemachtigd door Ian Alwayn uit Rotterdam en Vidi projecten werden in de wacht gesleept door Uwe Tietge uit Groningen en ondergetekende.

2004 was ook een goed onderwijsjaar. Tijdens de voorjaarsvergadering werd een uitstekend symposium gehouden over het hepatocellulair carcinoom, waarbij zowel vanuit de hepatologische als chirurgische hoek dit moeilijke en in frequentie toenemende probleem werd belicht. Er waren verschillende gerenommeerde sprekers en erg veel publiek. In het najaar werd een voortreffelijk basaal symposium georganiseerd over de immunologie van virale hepatitis. Ook hierbij was de aanwezigheid groot en werd door meerdere coryfeeën uit het buitenland een voortreffelijk verhaal gehouden. Voor de assistenten in opleiding en andere klinische hepatofielen werd zoals gebruikelijk gedurende de zomer de NVH cursus gehouden. Dit keer in Rotterdam. De cursus werd zeer positief beoordeeld.

Het bestuur van de NVH onderging in 2004 en begin 2005 enkele veranderingen. Ronald Oude Elferink heeft na 6 jaar het bestuur verlaten. Hij heeft zich enorm ingezet voor de basale hepatologie en zijn taak als vice-voorzitter voortreffelijk op zich genomen. Ronald wordt opgevolgd door Folkert Kuipers, eveneens een zwaargewicht in het veld. Ook heeft Karin van Nieuwkerk afscheid genomen. Karin is jarenlang de drijvende kracht achter de NVH cursus geweest - voor de laatste keer tijdens de cursus van juni a.s. - en heeft ook op andere terreinen de klinische hepatologie enorm gestimuleerd. Zij wordt vervangen door Hans Brouwer. Namens het gehele bestuur wil ik Ronald en Karin van harte bedanken voor hun inspanningen. Tijdens de recente voorjaarsvergadering hebben we afscheid van hen genomen.

Vele verenigingsactiviteiten, waaronder de reisbeurzen, onderzoeksprijzen en het nieuwsbulletin, zijn slechts mogelijk door financiële steun van vele sponsors. Vanaf deze plaats wil ik namens het bestuur onze hoofdsponsors Roche Nederland BV en Tramedico BV en daarnaast de firma's Altana Pharma BV, Ferring BV, Schering Plough BV en Zambon Nederland BV hartelijk danken voor hun ruimhartige bijdrage aan onze vereniging. Last but not least wil ik opnieuw Marie José van Gijtenbeek en haar secretariaat in Haarlem bedanken voor de enorme steun die zij telkenmale bij welk project dan ook aan ons verleent.

Wat gaat 2005 ons verder brengen? Twee levericonen, te weten Solko Schalm en Gerard van Berge Henegouwen nemen helaas afscheid, maar zullen beiden actief blijven binnen hepatologisch Nederland. Beide hoogleraren worden in dit nieuwsbulletin uitgebreid geïnterviewd. Er is voldoende aanstormend talent om hen te vervangen. De wetenschappelijke en klinische kwaliteit van de hepatologie is nog immer van zeer hoog internationaal niveau. Laten we met z'n allen zorgen dat dit zo blijft!

Harry Janssen

Gentherapie voor leverziekten, waarom werkt het nog niet?

Door Jurgen Seppen, AMC Amsterdam

Omdat we steeds meer ziekten op genetisch niveau begrijpen, ligt het voor de hand om met deze kennis therapieën te ontwikkelen. Bij erfelijke leverziekten zal het inbrengen van een correcte kopie van het defecte gen door middel van gentherapie de ziekte corrigeren. Ook bij verworven leverziekten zoals fibrose biedt onze kennis van eiwitten die hierbij betrokken zijn aanknopingspunten voor het ontwikkelen van gentherapie. De praktijk blijkt echter weerbarstig, alhoewel het concept eenvoudig lijkt wordt gentherapie niet tot nauwelijks toegepast bij leverziekten. Er zijn echter wel een groot aantal klinische en préklinische studies gedaan naar gentherapie voor leverziekten. Ik wil hier een overzicht geven van de klinische mogelijkheden en onmogelijkheden van gentherapie voor leverziekten. Virussen kunnen beschouwd worden als machines die als enig doel hebben hun genetisch materiaal zo efficiënt mogelijk over te brengen. Deze eigenschap is natuurlijk ook goed te gebruiken voor het overbrengen van therapeutische genen. De meest veelbelovende strategieën voor humane gentherapie maken dan ook gebruik van virale elementen. Door een virus "uit te kleden" en alleen gebruik te maken van de machinerie die de virale genen overbrengt, kunnen we een virale vector construeren. Deze virale vector kan therapeutische genen overbrengen zonder de pathogene eigenschappen van het oorspronkelijke virus. Het overbrengen van een gen met behulp van een virale vector wordt transductie genoemd. Afhankelijk van het soort virus kunnen we een virale vector maken waarmee tijdelijke of permanente genexpressie bewerkstelligd kan worden.

Het eenvoudigst te realiseren lijkt gentherapie voor erfelijke afwijkingen te zijn. Immers, er is alleen expressie van het defecte gen nodig voor een complete correctie van de ziekte. Erfelijke ziekten worden dan ook veel als model voor de ontwikkeling van gentherapie gebruikt. De resultaten van veel van deze préklinische studies zijn positief, er is een groot aantal diermodellen van leverziekten die door gentherapie gecorrigeerd kunnen worden. Toch is er maar een heel beperkt aantal klinische studies naar gentherapie voor leverziekten uitgevoerd.

De eerste klinische trial voor een leverziekte is al vanaf 1992 uitgevoerd bij patiënten met familiale hypercholesterolemie (FH) als gevolg van mutaties in de LDL receptor. Hepatocyten werden geïsoleerd uit deze patiënten en een virale vector op basis van een muizen retrovirus werd gebruikt om een goede kopie van het LDL receptor gen in te brengen. Retrovirale vectoren kunnen therapeutische

genen permanent inbouwen en zijn dus bij uitstek geschikt voor de correctie van erfelijke afwijkingen. Omdat de gebruikte muizen retrovirale vector alleen delende cellen kon transduceren was het nodig om de hepatocyten na isolatie in kweek te brengen en met groeifactoren te behandelen. De cellen werden vervolgens getransduceerd en weer in de patiënt getransplanteerd. Dit was een vrij heroïsche trial, er werd een partiële hepatectomie uitgevoerd en vervolgens zijn de cellen op meer dan 1000 petrischalen in kweek gebracht. De resultaten van deze trial waren niet hoopgevend: er kon gentransfer aangetoond worden maar van een echt therapeutisch effect was geen sprake (Grossman et. al., 1995, Nat.Med.). Dit was niet verbazingwekkend omdat in de préklinische studies voor deze trial, in de Watanabe FH rabbit, ook maar een reductie van het serum cholesterol tussen de 30% en 40% kon worden bereikt (Wilson et. al., 1992, Hum.Gene Ther.). Een conclusie die in ieder geval uit deze trial getrokken kon worden is dat deze vorm van ex vivo gentherapie voor leverziekten niet zinvol is.

Adenovirale vectoren geven tijdelijke genexpressie en zijn dus niet geschikt voor permanente correctie van erfelijke ziekten. Deze vectoren zijn wel zeer aantrekkelijk voor levergentherapie omdat ze, in ieder geval in knaagdieren, zeer specifiek de lever transduceren. In vele diermodellen is dan ook aangetoond dat leverafwijkingen met adenovirale vectoren tijdelijk kunnen worden gecorrigeerd.

In patiënten met ornithine transcarbamylase deficiëntie (OTC; een X-gebonden ureum cyclus defect gekarakteriseerd door hoge plasma ammonia concentraties) is, vanaf 1998, een klinische trial met adenovirale gentransfer gestart. Omdat er met deze virale vector nooit een permanente correctie bewerkstelligd kan worden was de rationale van deze trial niet geheel duidelijk. Succesvolle gentransfer zou wellicht tijdelijke pieken in serum ammonia kunnen opvangen. Deze trial is geïnitieerd door leden van dezelfde groep als de retrovirale hypercholesterolemie trial maar kende een dramatische afloop. Bij het toedienen van een van de hoogste doses virus aan een 18-jarige patiënt raakte deze in coma en stierf enkele dagen later. Autopsie wees uit dat een acute immuunrespons en meervoudig orgaanfalen waarschijnlijk de oorzaak was (Raper et. al., 2003, Mol.Gen.Metab.). Als klap op de vuurpijl bleek ook nog dat er weinig gentransfer naar de lever was opgetreden. Alhoewel adenovirale vectoren in knaagdieren heel specifiek hepatocyten transduceren blijkt dit in de mens niet het geval te zijn.

Uit dierproeven was al bekend dat adenovirale vectoren een zeer sterke immuunrespons veroorzaken die in primaten zelfs de dood tot gevolg kan hebben. Bovendien bleken sommige van de betrokken onderzoekers financiële belangen te hebben bij het biotechnologische bedrijf dat betrok-

ken was bij deze studie. Deze informatie is niet aan de patiënten verstrekt. De overtredingen die de verantwoordelijken voor deze trial hebben begaan waren dusdanig dat de universiteit waar dit onderzoek is uitgevoerd is veroordeeld tot het betalen van een boete. De hoofdonderzoeker van deze trial, Dr. J. Wilson, is voor een periode van vijf jaar uitgesloten van het doen van klinisch onderzoek.

Aan de andere kant, hoe triest de uitkomst van dit onderzoek ook was, deze studie toont ook aan dat mensgebonden onderzoek noodzakelijk is omdat dierproeven niet altijd goede voorspellers zijn.

Met virale vectoren gebaseerd op adeno associated virus (AAV) kan permanente genexpressie worden verkregen. Uit dierstudies in knaagdieren en honden is gebleken dat levergentransfer met deze vectoren relatief efficiënt is en er bovendien veel minder risico's zijn dan met adenovirale vectoren.

Een trial voor hemofilie patiënten met stollings factor IX deficiëntie is van start gegaan in 1998. Bij spiertoediening van AAV factor IX vectoren werd al snel duidelijk dat de efficiëntie te laag was, er was gentransfer maar een therapeutisch effect op stollingstijd kon niet aangetoond worden (Manno et. al., 2003, Blood). Bovendien moesten zulke hoge vector doses worden toegediend dat de vector in het semen van de behandelde patiënten detecteerbaar werd. Uit dierproeven was al duidelijk dat toediening in de lever hogere genexpressie kon bewerkstelligen en dit werd dan ook in de tweede fase van deze trial toegepast. In eerste instantie werd een correctie van factor IX deficiëntie tot 10% van normaalwaarden bereikt, maar deze correctie verdween al na enkele weken. De verdwijning van het therapeutische effect ging in 1 patiënt gepaard met een tijdelijke verhoging van de leverenzymen. In deze patiënt konden bovendien T cellen specifiek voor factor IX en AAV worden aangetoond (High et. al., 2004, Mol. Ther. (abstract)). Het lijkt er dus sterk op dat een cytotoxische immunrespons de getransduceerde cellen heeft opgeruimd. Deze respons is in proefdieren nooit gevonden en toont wederom aan dat klinische trials noodzakelijk zijn voor het ontwikkelen van gentherapie.

Het vertalen van gentherapie in een proefdiermodel naar een patiëntenstudie brengt dus een groot aantal problemen met zich mee. Deze problemen doen zich natuurlijk voor bij iedere vorm van nieuwe therapie maar bij gentherapie zijn er een aantal specifieke obstakels die het uitvoeren van een klinische trial bemoeilijken. De benodigde hoeveelheid virale vector voor een klinische trial is veel groter dan die benodigd voor een proefdierstudie. De productie van voldoende virus is een zeer kostbare aangelegenheid omdat deze alleen in gespecialiseerde laboratoria kan plaatsvinden waar hoge kwaliteitseisen aan zuiverheid en veiligheid zijn gesteld. Er zijn in de wereld maar enkele biotechnologische bedrijven die in staat zijn virale vectoren voor klinische toepassing te produceren. Omdat er sprake is van genetische modificatie van mensen is er niet alleen toestemming nodig van medisch ethische commissies maar ook van overheidsinstanties die werkzaamheden met recombinant DNA reguleren. Deze factoren maken de

drempel voor het uitvoeren van een klinische gentherapie-studie veel hoger dan die voor een studie met een farmaceutische verbinding. Toch is het doen van veel meer klinische studies noodzakelijk wil gentherapie ooit routinematig toegepast gaan worden.

Is er nog hoop dat gentherapie voor leverziekten klinisch toegepast gaat worden wanneer op dit moment zelfs de eenvoudigste leverziekten nog niet met deze techniek genezen kunnen worden?

Er zijn verschillende nieuwe ontwikkelingen die mijns inziens wel degelijk heel hoopgevend zijn.

De nieuwste retrovirale vectoren zijn gebaseerd op humaan immunodeficiency virus en kunnen niet-delende cellen stabiel transduceren. Er is dus geen risicovolle hepatectomie en celtransplantatie nodig, de vector zou direct aan de patiënt kunnen worden toegediend. Een probleem met deze vectoren is nog wel de specificiteit, in vivo lijken ze in de lever vooral de Kupffercellen te raken (van Til et. al., 2005, Mol. Ther.). Het zal dus nodig zijn om de virale partikels specifiek naar de levercel te dirigeren.

Wat betreft adenovirale vectoren zijn de zogenaamde helper afhankelijk vectoren wellicht een oplossing voor de kortdurende genexpressie en grote immunogeniciteit. Deze vectoren veroorzaken geen expressie van adenovirale eiwitten en zijn dus minder immunogeen dan de klassieke vectoren. Probleem is nog wel dat de helper afhankelijke vector preparaten relatief veel wild type virus bevatten.

Er zijn nu verschillende serotypen van adenoassociated virus beschikbaar die het in diermodellen beter doen dan het tot nu toe in klinische trial gebruikte type. Wellicht dat er met deze serotypen lagere doses virus volstaan voor een therapeutisch effect, dit zou ook een gunstig effect op de immunrespons kunnen hebben.

Ik denk dat het belangrijk is te beseffen dat de gentherapie nog in zijn kinderschoenen staat. Met het concept is weinig mis en alleen nieuwe en betere vectoren en verdere klinische trials zullen uiteindelijk een klinische toepassing brengen.

Salofalk® 1000 mg Granu-Stix®

Therapietrouw

- Makkelijk in te nemen

Uniek Release Profiel

- Hoge absorptie 5-ASA in darmmucosa^[1]
- 80% van 5-ASA beschikbaar voor het colon^[2]

Effectiviteit

- Effectiviteit en veiligheid vergelijkbaar met Salofalk® tabletten^[3]

Referenties:

- [1] Brunner et al., Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1163-1169
[2] Data on file
[3] Marakhovskii et al., Gut; 49 (suppl III); November 2001; abstract no. 1487



NU OOK
Salofalk® Granu-Stix®

500
mg



Gastro-enterologie
is ons terrein



Sectie Klinische Hepatologie

coördinatoren: - Dr. K.J. van Erpecum, Utrecht - Dr. H.L.A. Janssen, Rotterdam

In de schijnwerpers: dubbelinterview met **Prof. Dr. G.P. van Berge Henegouwen** en **Prof. Dr. S.W. Schalm** door Jan Monkelbaan en Karel van Erpecum.

Gerard van Berge

Henegouwen:

‘ik heb altijd geloofd in de goedheid van mensen en hun professionele autonomie’.



Wat is de meest prettige gebeurtenis in uw wetenschappelijke carrière?

Eigenlijk heb ik al heel vroeg in mij carrière een heel belangrijke kick gekregen door in 1975 op de DDW in een plenaire sessie een verhaal te mogen houden. Dit ging over een onderzoek wat ik zelf gedaan had in Arnhem en betrof onderzoek over galzuren en cholestase. Hierdoor heb ik de motivatie gekregen om door te gaan.

Wat is de meest belangrijkste gebeurtenis?

Mijn benoeming als hoogleraar heeft voor mij mogelijkheden geschapen die ik anders nooit had gekregen. Door deze benoeming kon ik echt in een andere dimensie gaan werken. Sterker nog: er kwam gewoon een dimensie bij.

Wat is de meest belangrijke beslissing?

Het accepteren van het hoogleraarschap is dat zeker. Door mijn benoeming in Utrecht kwam ik in een gespreid bedje van de gastro-intestinale motoriek. Na mijn komst hier in Utrecht is het aantal promoties drastisch toegenomen. Achteraf denk ik echter wel eens dat ik bij mijn benoeming meer nadruk op de hepatologie had moeten leggen.

Wat is de meest schokkende gebeurtenis?

De affaire Van Hattum was voor mij een heel vervelende gebeurtenis die net plaats vond op het moment van de management overdracht aan Melvin Samsom. Juist op dat moment heb ik het nog vervelender ervaren doordat ik er zelf veel minder aan kon doen.

Wat is er veranderd in de opleiding?

De opleiding tot MDL-arts is veel beter gestructureerd. Vooral is er voor de hepatologie meer en speciale aandacht gekomen. Dit heeft uiteindelijk geresulteerd in aparte stages en soms zelfs tot de mogelijkheid van een aandachtsgebied hepatologie in bepaalde centra. Ik vind

nu dan ook dat in een maatschap waar 4 MDL-artsen werken er minimaal een moet zijn die het aandachtsgebied hepatologie heeft. Misschien moeten die in de toekomst ook wel apart gevisiteerd worden?

Wat is er veranderd in de Wetenschap?

Er zijn een aantal gebieden in de wetenschap die ene enorme vlucht hebben genomen. Neem de antivirale therapie en de cholestatische leverziekten. Ook het basale onderzoek van de entero-hepatische kringloop heeft een enorme sprong gemaakt met de identificatie van de diverse membraan transporters. Waar we 35 jaar geleden alleen maar dachten aan volume, stromingen en osmotische drive. Nu worden hereditaire galwegziekten geïdentificeerd door middel van transporters. Ook wij hebben daar met de BRIC nog een bescheiden bijdrage aan geleverd.

Wat is er veranderd in de patiëntenpopulatie?

De gemiddelde patiënt is veel mondiger geworden en neigt meer tot shoppen van medische zorg. Voor mij staat echter de patiënt altijd centraal. Dus de vraag en de zorg van de patiënt kan ik me goed indenken. Ik vind dat we daar onze zorg op moeten afstellen.

Wat is er veranderd in het personeel?

Hier is het vooral de bureaucratisering die enorm is toegenomen. Vroeger zei ik wel eens: ‘er moet nog even een patiëntje bij’. Tegenwoordig is het bijna niet meer mogelijk om iets dergelijks te roepen door alle strenge eisen van het personeelsbeleid. Toch is over het algemeen de kwaliteit van het personeel beter geworden. Vroeger had je veel te maken met de goedwillende amateur, die je zelf verder opleidde. Het huidige personeel bestaat uit goed opgeleide professionals.

Wat is er veranderd in de relatie academisch-perifeer?

In de perifere klinieken is er een enorme toename van kwaliteit te zien. Dit loopt vooral parallel aan het verkrijgen van opleiding. Daarnaast is er daar grote toename van vaardigheden waar we met zijn allen van profiteren.

Wat is er veranderd in het karakter van de MDL-arts?

Aanvankelijk vond ik de afsplitsing van de interne geneeskunde geen goede zaak. In de huidige zorg vind ik de MDL-zorg echter zo complex en gespecialiseerd dat ik op dit punt van mening ben veranderd. Afsplitsing van de MDL binnen een interne maatschap vind ik nog steeds ongewenst. Dit staat een goede samenwerking in de weg. Ik vind wel dat de moderne MDL-arts moet oppassen voor een te ‘narrow mind’. We moeten er voor waken geen orgaanspecialist te worden. Soms zijn we te veel met onze nieuwe speeltjes van de endoscopie in de weer zonder dat hier goede EBM voor is.

Wat is er veranderd in de hepatitis in Nederland?

De huidige antivirale therapie is een fantastische vooruitgang. De gemiddelde MDL-arts kan nu zelf en zelfstandig hepatitis behandelen. Ik ben dan ook niet voor een centrale Nederlandse database. Internationaal, bijvoorbeeld voor het Oostblok, zou dat wel iets zijn. Bij ons is inmiddels de kwaliteit van onze MDL-artsen zodanig dat dit niet nodig is. Wel zou ik willen pleiten voor meer regionale besprekingen voor moeilijke hepatologie.

Wat is er veranderd in de transplantatie in Nederland?

Er gaan nog te veel mensen op de transplantatielijst dood. Mogelijk dat de living-related transplantatie hier nog verandering in kan gaan brengen. Ik vind dat de huidige ophef over het donatie beleid terecht is. Op dit punt gaat het niet goed. Omdat er in Utrecht zeer veel transplantaties gedaan worden op allerlei gebied hebben we in de jaren negentig dit zelf ook nog eens overwogen. Toen was de raad van bestuur uiteindelijk niet bereid om dit tot uitvoer te brengen.

Wat is er veranderd in de relatie NVH - NVGE?

Van beiden ben ik respectievelijk vice-voorzitter en voorzitter geweest. Ik verwacht veel van de nieuwe federatiestructuur. Het grote voordeel is een handhaving van de autonomie met tevens een bezuinigingsmogelijkheid door verbeterde logistiek. Ik vind dat de NVH van twee walletjes wil eten door volledig autonoom te willen blijven en daarbij wel te willen profiteren van de logistieke voordelen van de federatie. Ik vind het geen goede zaak dat de NVH gepasseerd wordt bij de beoordeling van de abstracts voor de dagen in Veldhoven. Tijdens mijn voorzitterschap hebben we bij de NVGE deze beoordelingsprocedure helaas niet ingrijpend kunnen herstructureren. Ik weet dat daar een heleboel ergernis zit. Je zou je kunnen voorstellen dat je zelf aangeeft door wie je beoordeeld zou willen worden. Deze club gaat dan uiteindelijk bakkeleien met de programmacommissie.

Wat is er veranderd in het politieke zorgstelsel?

Wat mij betreft is er een ontmoediging ontstaan door het veelvuldig ingrijpen van managers. Op zich geloof ik wel in marktwerking. Voor de patiëntenzorg moet je die niet volledig doorvoeren. De patiënt moet uiteindelijk centraal staan.

Wat gaat u nu doen?

Ik heb nog enige promovendi die ik op afstand mede begeleid. Daarnaast heb ik mijn project aan de 'exotic animal miles'. Hierbij proberen we de evolutionaire bron van de galuitscheiding te vinden door de gal te onderzoeken van de meest exotische dieren. Karel van Erpecum is is inmiddels enigszins ontgroeid. Toch zijn er nog steeds situaties waarbij wij elkaar kunnen helpen. Mijn werk in het concilium en MRSC wil ik zeker nog een aantal jaren blijven doen. Ook zijn er nog wat adviestaken die ik erbij doe.

Curriculum Vitae:

Naam	Gerard Pieter van Berge Henegouwen
Geboren	Arnhem, 1944
Burgerlijke staat	Gehuwd, 3 kinderen
1962-1969	Medical School training and MD Catholic University of Nijmegen
1969-1974	Internal Medicine, Municipal Hospital Arnhem, Dr. K.H. Brandt and Dr. L. Schalm
1974	Ph.D thesis: "Bile Acids and Cholestasis". Catholic University of Nijmegen. Promoter Dr. J.H.M. van Tongeren
1975-1977	Gastroenterology Unit and Department of Gastroenterology Mayo Clinic, Rochester MN, USA Drs. A.F. Hofmann, W. Summerskill, D.B. McGill
1977-1979	Department of Gastroenterology St. Radboud Hospital (UMC St.Radboud), Catholic University Nijmegen Dr. J.H.M. van Tongeren
1979-1988	Consultant Gastroenterologist Municipal Hospital Arnhem (Rijnstate)
1988-2004	Head department of Gastroenterology University Medical Center Utrecht
1988-present	Professor of Gastroenterology and Hepatology University of Utrecht, Consultant-Gastroenterologist, Department of Gastroenterology, UMCU

Solko Schalm:

**'Als er iets niet goed
gaat, ligt het aan jezelf'.**



Op de NVGE-NVH dagen in Veldhoven spreken we met een hoogleraar die nog steeds veel tijd besteedt aan zijn vak. We spreken een lange tijd over onderwijs en onderzoek in de maag-, darm- en leverziekten.

Wat is de meest prettigste gebeurtenis in uw wetenschappelijke carrière?

Dat nu goede mogelijkheden tot behandeling van virale hepatitis en verbetering van de behandeling van PBC bestaan.

Wat is de meest belangrijkste gebeurtenis?

Eigenlijk is dat het feit dat ik continu veel plezier in mijn werk heb gehad. Daarvoor was de oprichting van de Stichting Leveronderzoek in Rotterdam essentieel. Deze beslissing heeft ervoor gezorgd dat ik onafhankelijk kon blijven werken. Eigenlijk moet een dergelijke constructie voor elke groep wetenschappers bestaan. Op die manier hebben we altijd goede faciliteiten voor ons onderzoek kunnen houden. Tot 2003. Toen was het gebod: omzetting naar BV's. Dit is dramatisch voor onze autonomie bij het doen van onderzoek. Vergeten wordt dat onderzoek met patiënten niet met een winst oogmerk moet gebeuren.

Wat is de meest belangrijke beslissing?

Dat ik internist ben geworden. Aanvankelijk ben ik in 1967 begonnen als leverchirurg. Ooit heb ik nog een levertransplantatie bij een hond verricht. Dat is ook het onderwerp van mijn proefschrift.

Wat is de meest schokkende gebeurtenis?

Na het vertrek in Rotterdam van de chirurg Terpstra was er de afspraak met de toenmalige ziekenhuisdirectie dat er een ervaren chirurg zou komen ter overbrugging van de vorming van een nieuw team. Uiteindelijk is dit niet gebeurd. Ik heb me toen gerealiseerd dat beleidsmakers mensen gewoon dood kunnen laten gaan. Deze mensen kunnen dat gewoon doen. Opmerkelijk is dat een rauwe beleidsvoering soms gepaard gaat met het belijden van de hoogste ethiek naar buiten toe. Daar is blijkbaar geen enkele ethische norm voor aanwezig. Een arts kan voor de rechter of het tuchtcollege komen, een manager helaas niet. Eenzelfde tegenwerking van managers uit het noorden des lands heb ik ervaren toen we in Rotterdam levertransplantaties erkend en vergoed wilden krijgen.

Wat is er veranderd in de opleiding?

Vroeger moest je alles zelf doen en uitvinden. Nu is de opleiding strak en schematisch geworden. Dat is de zelfwerkzaamheid niet ten goede gekomen. Daarnaast vind ik soms dat er te weinig diepgang is.

Wat is er veranderd in de wetenschap?

Het klinische onderzoek was vroeger simpel. Je deed het aan bed. Je deed je waarnemingen en daarna liep je met een monstertje naar het lab. Nu zijn het complexe studies geworden. Vaak multicenter, op genetisch niveau, met een uitgebreid spectrum van mogelijkheden. Deze vinden niet meer plaats aan het bed. Een negatief aspect is de regelgeving rondom de studies, die erg ingewikkeld is geworden.

Wat is er veranderd in de patiëntenpopulatie?

De patiënt is niet wezenlijk veranderd. Wel het consult. Vroeger was je 10 minuten bezig met de patiënt en daarna had je nog 5 minuten voor de administratie. Nu is die ratio omgekeerd. Ik ben nu onevenredig veel tijd kwijt met administratieve handelingen. De hoeveelheid papier is een boek geworden.

Wat is er veranderd in het personeel?

'Vroeger hielpen zij mij, nu help ik hen'. Hierbij moet je je realiseren dat als er iets niet goed gaat, het aan jezelf ligt. Iets anders wat hierbij ook speelt is de wet van Parkinson: 'onafhankelijk van de hoeveelheid werk groeit de personeelsformatie in de tijd'. Parkinson is afkomstig van de London School of Economics. Hij heeft een verhandeling geschreven over de toename van de bureaucratie. Dat is iets wat we zien in onze ziekenhuizen. Zoals die groei bij ons is, daar kan geen enkel bedrijf tegen op.

Wat is er veranderd in de relatie academisch-perifeer?

Ik zie weinig verschil in de jaren. Wij hebben altijd enorm leuke contacten gehad via de regionale bijeenkomsten. Ik vind dit veel meer persoonsgebonden, dan dat dit tijdsgebonden zou zijn.

Wat is er veranderd in het karakter van de MDL arts?

Daar is veel veranderd. De echte MDL-arts was voor mij van Tongeren. Hij was de 'master of all'. Hij analyseerde alle problemen op patho-fysiologisch niveau. Op dit moment wordt er voor mijn gevoel te weinig nagedacht en te veel gescopieerd. Daarbij moet je realiseren dat ik tot nu nooit flexibele endoscopie heb gedaan. Ik ben blijven steken in de rigide endoscopische technieken: de laparoscopie en proctoscopie. Ik vind dat we meer moeten werken met ons hoofd.

Wat is er veranderd in hepatitis Nederland?

Het gaat heel goed, het kan nog beter. 3% van de mensen wordt op dit moment behandeld. Uiteindelijk moet dat over 5 jaar 20% worden. De 'awareness' gaat enorm vooruit. Vergelijk de situatie zoals die was met de HIV behandeling. Wij gaan ook zeker een dergelijke push krijgen zoals de HIV die heeft gehad.

Wat is er veranderd in de transplantatie in Nederland?

'Fantastisch dat het er is, kan wel beter'. Wij hebben in Nederland 13 donoren per 1000.000 mensen per jaar. In België en Spanje hebben ze er meer dan 23. Onze transplantatiedokters moeten misschien niet roepen dat het systeem veranderd moet worden. Het veranderen van het systeem zal niet de oplossing brengen. Het gaat erom hoeveel energie je zelf in het systeem steekt. We moeten zelf meer energie steken in het optimaliseren van het systeem!

Wat is er veranderd in de relatie NVH - NVGE?

Ik houd van bundeling van krachten. Dat betekent dat we niet alleen met een aantal hepatologen in een kamertje moeten gaan zitten. We moeten op de dagen in Veldhoven meer plenaire sessies hebben met topics in alle gebieden zodat we van elkaar weten wat er speelt. 'Ik denk zelfs dat er MDL-artsen zijn die niet weten waar de lever zit'. Die ene donderdagavond is absoluut onvoldoende om te weten wat er speelt bij de chirurgie, endoscopie, hepatologie, motoriek, etcetera. Bovendien komt er vaak een gast-spreker die me niet interesseert. Nee, ik wil weten wat er in Nederland speelt op MDL-gebied. Wat ik me zelf aanre-

Salofalk® Schuim®

- Het éérste mesalazine schuimklysma in Nederland
- Hoogste viscositeit, voor een optimale retentie
- Bereik: colon descendens^[2]
- 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



ken is dat we met de personen van de afgelopen decennia niet de diverse groepen in de hepatologie hebben kunnen bundelen. Eigenlijk zouden we een soort HOVON voor de hepatologie moeten maken.

Wat is er veranderd in het politieke zorgstelsel?

Wie weet hier nou iets verstandigs over te zeggen. Laten we zeggen: 'alles kan als je daar maar een goede argumentatie voor hebt'. Ik geloof dat het lukt als iedereen deze argumentatie kent en onderschrijft. Efficiency moet Nederland gaan redden. Als we een normale manier van bedrijfsvoering zouden hebben en geen absurde regelgeving, dan zouden we niet in een dergelijk moeras terecht zijn gekomen.

Wat gaat u nu doen?

Ik wil vooral samen met mijn vrouw het goede leven voortzetten. Daarnaast is er het verder ontwikkelen van Liverdoc. Hiermee kunnen we kennis van dokters concentreren en een betere patiëntenzorg realiseren. Uiteindelijk kan zo elke dokter via liverdoc de beste kennis krijgen. Daarnaast ben ik betrokken bij een aantal 'advisory boards'. Door deze afspraken kunnen we samen drie keer per jaar door de wereld reizen.

Curriculum Vitae:

Naam	Solko Walle Schalm
Geboren	Arnhem, 1940
Burgerlijke staat	Gehuwd, 3 kinderen
1959-1960	Union College, Schenectady, U.S.A. (biochemistry)
1960-1968	University of Leiden Medical School (medicine)
1968-1973	University Hospital, Leiden (internal medicine)
1974-1975	Mayo Clinic, Rochester, U.S.A. (gastroenterology)
1976-1981	Staff physician in Internal Medicine, Erasmus University, Rotterdam
1981-1991	Head, Outpatient Clinic Internal Medicine II, University Hospital Rotterdam
1991-1999	Head, Section Hepatology, Department Internal Medicine II, University Hospital Rotterdam
1999-2000	Acting Head, Department HepatoGastroenterology, University Hospital Rotterdam
2001-present	Senior Staff Physician, Department of Gastroenterology & Hepatology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam

Cursus klinische hepatologie 2005

De jaarlijkse cursus klinische hepatologie van de NVH zal van 22 t/m 24 juni 2005 plaatsvinden in Amsterdam, in nauwe samenwerking met de afdelingen Maag-, Darm- en Leverziekten van het Academisch Medisch Centrum en het VU medisch centrum. De cursus is bedoeld voor maag-darm-leverartsen, internisten, pathologen en arts-assistenten in opleiding voor deze specialismen. Omdat actieve participatie en interactie op prijs worden gesteld en ook de microscopie aan een maximum is gebonden is het aantal cursisten tot 50 beperkt. Cursusbijdrage voor leden € 200,00 en niet-leden € 300,00. Op dit moment is deelname nog mogelijk. Voor nadere informatie kunt u zich wenden tot het secretariaat te Haarlem, telefoon (023) 5513016.

HEPATOLOGIE ALERT

Tips voor TIPS.

De transjugulaire intrahepatische shunt (TIPS) is al jaren van enorm belang voor de behandeling van complicaties van portale hypertensie. Wereldwijd zijn inmiddels vele duizenden patiënten behandeld; reden voor Hepatology om in het februari nummer van dit jaar een uitgebreide review te publiceren. TIPS-plaatsing behoort op vele radiologische afdelingen

tot de standaard ingrepen. Het technische succespercentage (aanleggen van de shunt met een daling van de portale druk) bedraagt 95%; het klinische succespercentage (het daadwerkelijk opheffen of verminderen van het klinische probleem) bedraagt 90%. Het risico op ernstige complicaties bedraagt minder dan 3%. TIPS leidt tot decompressie van het portale systeem, waardoor varices-bloedingen worden voorkomen en waardoor ascites vorming stagneert.

Hoeveel moet de portale druk dalen voor een optimaal resultaat?

Dit is niet exact bekend. Meestal wordt er bij varicesbloedingen van uitgegaan dat de portale druk na TIPS minder dan 12 mm Hg dient te bedragen. Bij refractaire ascites wellicht zelfs lager dan 8 mm; het ontbreekt hier echter aan goed opgezette studies. Wel is bekend, dat hoe lager de druk hoe groter het risico op ontwikkeling van hepatische encephalopathie. Indien grote maagvarices aanwezig zijn, dienen deze te worden geëmboliseerd.

Wat zijn contra-indicaties?

Absoluut: congestief hartfalen, aanwezigheid van multiple levercysten, sepsis of een andere systemische infectie, galwegobstructie, ernstige pulmonale hypertensie en slecht behandelbare hepatische encephalopathie. Relatief: aanwezigheid van een met name centraal gele-

gen levertumor, obstructie van de levervenen en/of vena portae, ernstige stollingsstoornissen (INR>5) en ernstige thrombocytopenie (<20).

Welke zijn de belangrijkste complicaties?

1. TIPS occlusie of stenose, ontstaat ten gevolge van intima hyperplasie. Bij niet-gecoverde stents komt dit bij meer dan 50% van de patiënten voor; bij de nieuwe gecoverde stents bij ca. 10%.
2. TIPS thrombose, treedt op in de eerste 24 uur bij ongeveer 10% van de patiënten. Wordt meestal veroorzaakt door een gallek in de shunt, of is het gevolg van een onderliggende coagulopathie.
3. Hepatische encephalopathie, ontstaat of verergert bij 10-40% van de patiënten. Bij 5-20% is deze slecht te behandelen, en ontstaat dus chronische encephalopathie. In dat geval moet de TIPS worden geëmboliseerd. De kans op ontwikkeling van encephalopathie is het grootst bij oudere patiënten (>60 jaar) en een positieve anamnese.
4. Minder frequente complicaties: intraperitoneale bloeding (1-2%), hemobilie (<5%), sepsis (2-10%) en hemolyse (10-20%).
5. Zeldzame complicaties: leverinfarct (<1%), fistelvorming, infectie van de TIPS.

Is een TIPS van invloed op een evt. levertransplantatie?

Dit is niet geheel duidelijk. De TIPS ligt meestal tot in de v cava inferior of zelfs tot in het rechter atrium. In dat geval, kan het uitnemen van de lever lastig zijn en gecompliceerd verlopen. Aan de andere kant is er bij een patiënt met een goed functionerende TIPS sprake van decompressie van het portale systeem. Na TIPS plaatsing blijft levertransplantatie technisch mogelijk; soms lastig, soms wellicht iets makkelijker.

Welke zijn de belangrijkste indicaties?

1. Secundaire preventie van varicesbloedingen. Er moet echter sprake zijn van falende endoscopische en medicamenteuze therapie. TIPS dient absoluut niet te worden gebruikt voor primaire profylaxe.
2. Refractaire ascites. TIPS is effectiever dan herhaalde paracentese. Mogelijk geven de nieuwe gecoverde stents zelfs een betere overleving.

Indicaties welke niet goed of onvoldoende zijn uitgezocht:

1. Acute varicesbloedingen welke niet met endoscopische therapie tot stilstand zijn te brengen. De mortaliteit na TIPS-plaatsing is hoog, ca. 35% in de eerste 6 weken.
2. Portale hypertensieve gastropathie. In enkele studies is endoscopische verbetering aangetoond in combinatie met een verminderde transfusie behoefte. Het gaat hier om patiënten met ernstige bloedingen ondanks beta-blokkade. TIPS heeft geen effect bij GAVE.
3. Bloedende maagvarices, of andere (ectopische) varices (intestinaal, anorectaal).
4. Refractaire hydrothorax. Dit is in feite ascites in de thorax. Bewijzen in de literatuur zijn beperkt, maar voor

deze groep patiënten zijn nauwelijks alternatieven. Echter, alleen geïndiceerd indien vocht restrictie en diuretica onvoldoende effect hebben.

5. Hepato-renaal syndroom. Er zijn geen gecontroleerde studies. TIPS mag hier eigenlijk alleen maar in studieverband. Bij HRS type 1 bestaat wellicht zelfs een contra-indicatie.
6. Budd-Chiari syndroom, ook hier ontbreken gecontroleerde studies. Met name geïndiceerd bij patiënten met chronische ziekte en evidente symptomatologie. Bij patiënten met milde ziekte volstaan diuretica; bij ernstige ziekte of acuut leverfalen dient levertransplantatie te worden overwogen.
7. Hepato-pulmonaal syndroom. Wereldwijd zijn slechts 6 patiënten beschreven; 5 hadden er baat bij.

Hoe is de follow-up na TIPS plaatsing?

De beste maat voor een goed functionerende TIPS is het wegblijven van de symptomen waarvoor de TIPS is aangelegd. Het algemene advies is, een echo Doppler kort na plaatsing, met minimaal 1-jaarlijkse herhaling. Normale echografische bevindingen sluiten TIPS-dysfunctie echter niet uit.

TIPS is een belangrijke behandeling voor leverpatiënten. TIPS-plaatsing dient te worden uitgevoerd door een interventie-radioloog met voldoende ervaring. De indicatie wordt gesteld door de mdl-arts en de radioloog. Er is een belangrijke plaats in de secundaire preventie van varicesbloedingen en de behandeling van refractaire ascites. Bij alle andere indicaties, dient TIPS pas overwogen te worden als alle andere therapieën hebben gefaald. Voor alle indicaties geldt dat er geen vergelijkend onderzoek verricht is met chirurgische shunts.

Referentie:

Thomas D. Boyer, Ziv J. Haskal. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. AASLD Practice Guideline. Hepatology 2005;41:386-400.

Robert J. de Knegt
Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten
Erasmus MC, Rotterdam

Verslag AASLD 2004

Eind oktober vond het jaarlijkse congres plaats van de American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), waarbij weer een hoop te leren viel over de nieuwste ontwikkelingen in ons vakgebied.

Bij de voordrachten over hepatitis C viel het op dat de aandacht voor proteaseremmers wat afgenomen was en de peginterferon / ribavirine-behandeling weer volop in de belangstelling stond. Het middel virmidine, dat in de lever wordt omgezet in ribavirine, lijkt in combinatie met peginterferon een goed alternatief te gaan vormen voor de combinatie van ribavirine en peginterferon. Het geeft namelijk

minder systemische bijwerkingen, met name minder hemo-lyse en lijkt in een eerste studie net zo effectief te zijn. Andere onderzoekers wezen al op het feit dat het het vasthouden aan de volledige dosis van 1000 tot 1200 mg riba-virine in de eerste 12 tot 20 weken van de behandeling bij patiënten met een hepatitis C genotype 1 leidt tot betere respons percentages.

Zelf presenteerde ik een poster met de resultaten van ons dynamisch beslismodel, waarbij we keken of we de optimale behandelduur bij patiënten met hepatitis C kunnen baseren op een makkelijke alanine aminotransferase (ALAT) meting, rekening houdend met de kosten van de behandeling. Dit model, dat ontwikkeld werd in samenwerking met de afdelingen Epidemiologie & Biostatistiek en Maatschappelijke Gezondheidszorg van het Erasmus MC, werd eerder gepresenteerd tijdens de voorjaarsvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

Op het gebied van de hepatitis B was er veel aandacht voor collega's Flink en Janssen die de resultaten presenteren met peginterferon van eerdere non-responders op interferon of lamivudine. Zij behaalden responspercentages tot 29% bij deze herbehandeling en de resultaten zijn het best bij patiënten met verhoogde transaminases. Verschillende onderzoekers berichtten over trials met nieu-

we middelen in de strijd tegen hepatitis B. In verschillende fase I/II studies werd een antiviraal effect aangetoond van Emtricitabine, Valtorcitabine en van het middel LB80380/ANA380 tegen hepatitis B.

Eén van de meest bestudeerde nieuwe middelen tegen hepatitis B is echter Entecavir. In fase III studies bij naïeve patiënten werd een virale suppressie tot onder 10^5 gezien in bijna 90% van de patiënten. Resistentie tegen Entecavir werd niet gezien in naïeve patiënten en in slechts 1% van de lamivudine resistente patiënten die herbehandeld werden.

Op het congres was er ook veel belangstelling voor alternatieve, minder invasieve technieken voor het meten van fibrose in de lever dan middels een leverbiopt. De Fibroscan is een apparaat dat met een echo een mechanisch schokgolfje door de lever volgt en zo de elasticiteit van de lever meet. In de eerste evaluaties van dit apparaat lijken de uitslagen goed te correleren met de fibrose metingen in leverbiopten. Op dit moment zijn wij zelf bezig met het opzetten van een doelmatigheidsonderzoek met de Fibroscan.

B. Veldt, Rotterdam

Mededelingen

Inschrijving najaarsvergadering 2005

Het aanstaande najaarscongres van onze vereniging zal plaatsvinden op 6 en 7 oktober 2005 in Congrescentrum Koningshof in Veldhoven. U vindt bij deze nieuwsbrief een inschrijvingskaart voor het congres waarmee u zich bovendien kunt opgeven voor het cursorisch onderwijs op 5 en 6 oktober, dus voorafgaand aan het congres.

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

Call for abstracts najaarsvergadering - online inzenden mogelijk vanaf 9 mei a.s.!

Sluitingsdatum 13 juni, 17.00 uur.

Abstracts voor de komende najaarsvergadering kunnen vanaf bovengenoemde datum online worden ingezonden via www.nvge.nl. (-----> abstracts). Bij problemen met inzenden kan ondersteuning worden aangevraagd bij het secretariaat. Deze ondersteuning wordt gegeven tot één week voor de sluitingstermijn. Neem dus geen risico en stuur uw abstract tijdig in.

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

De NVH-onderzoeksprijs

Tijdens de a.s. najaarsvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie zal de Altana Pharma-prijs weer worden uitgereikt voor een voordracht over een hepatologisch onderwerp, waarvan het abstract bij de beoordeling de hoogste waardering krijgt. Hieraan verbonden zijn een prijs (€ 250,00) en een oorkonde die ter vergadering worden uitgereikt.

Agenda casuïstische conferenties NVGE 2005

Deze geaccrediteerde bijeenkomsten worden gehouden in de Jaarbeurs te Utrecht (Beatrixgebouw) op dinsdagavond van 19.00 tot 21.00 uur (vanaf 18.00 uur zal de firma AstraZeneca een oriëntaals buffet verzorgen). De komende conferenties in 2005 zullen plaatsvinden op 6 september en 8 november. Mede gelet op het hoge niveau van deze conferenties adviseren wij u deze data nu vast in uw agenda te noteren.

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

De firma's AstraZeneca en Altana Pharma hebben een aantal reisbeurzen ter beschikking gesteld voor leden van de NVGE en NVH. Daarnaast zijn er eigen middelen t.b.v. reisbeurzen voor leden die daarvoor in aanmerking komen. Aanvraagformulieren kunnen worden opgevraagd bij het

secretariaat van de NVGE-NVH via fax (023) 5513087 of postbus 657, 2003 RR Haarlem.

Lidmaatschap Nederlandse Vereniging voor Hepatologie

De contributie bedraagt €25,00 per jaar, aanmelding van nieuwe leden bij de secretaris, Dr. H.L.A. Janssen, Postbus 657, 2003 RR Haarlem, fax (023) 5513087. Uitvoerige informatie over de voordelen van het lidmaatschap vindt u op de website: www.nvh.nl
Het lidmaatschap wordt automatisch verlengd tenzij schriftelijk bericht van opzegging is ontvangen vóór 1 november van het lopende jaar.

telijk bericht van opzegging is ontvangen vóór 1 november van het lopende jaar.

Voorwaarden sponsoring proefschriften door NVH

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

Promoties

Samenvatting van het proefschrift van Pieter ter Borg: 'Clinical and pathophysiological studies in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis, with emphasis on symptoms, quality of life and longterm prognosis during treatment with ursodeoxycholic acid'

Promotor: Prof. dr. S.W. Schalm

Co-promotor: Dr. H.R. van Buuren

Promotiedatum: 6 april 2005, Rotterdam

Primaire biliaire cirrose (PBC) en primaire scleroserende

cholangitis (PSC) zijn chronische, meestal langzaam progressieve cholestatische leverziekten, die uiteindelijk kunnen leiden tot levercirrose en leverfalen. Ursodeoxycholzuur wordt veel gebruikt in de behandeling van PBC, maar de effectiviteit van dit geneesmiddel blijft onderwerp van discussie. We onderzochten de overleving van een groep van 300 patiënten en vonden dat deze beter was dan voorspeld met het veelgebruikte Mayo-model, en dat het grootste deel van de patiënten zelfs een overleving had die vergelijkbaar was met die van de Nederlandse bevolking. Hoewel voor het stellen van de diagnose PBC meestal geen leverbiopt nodig is, wordt voor het stadiëren van de

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Pegasy®

Samenstelling: Pegasy® bevat peginterferon alfa-2a, gevormd door de conjugatie van PEG-reagens (molecuulmassa 40 kD) aan interferon alfa-2a. Pegasy wordt voornamelijk in het bloed en extracellulair vocht aangetroffen en is beschikbaar in voorgedoseerde wegwerpspuit met gebruiksklare oplossing voor injectie met 180 of 360 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 gecompenseerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, verhoogd ALT en histologisch bevestigde leverontsteking en/of fibrose. **Contra-indicaties:** 1. Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor alfa interferon of voor een van de hulpstoffen. 2. Auto-immuun hepatitis. 3. Ernstige leverdysfunctie of gecompenseerde levercirrose. 4. Neonaten en kinderen tot 3 jaar oud vanwege de hoogste botgraad. 5. Ernstige reeds bestaande hartaandoening in de anamnese, waaronder een instabiele hartaandoening of een hartaandoening die niet onder controle is in de voorgaande 6 maanden. 6. Zwangerschap in borstvoeding. 7. HIV-CHC patiënten met cirrose en een Child-Pugh score ≥ 6. **Dosering en wijze van toediening:** Behandeling dient uitsluitend te worden geïnitieerd door een arts met ervaring bij het behandelen van CHB of CHC. De aanbevolen dosering Pegasy bedraagt 180 µg eenmaal per week subcutaan toegediend in buik of dij. De optimale behandeling van CHC is in combinatie met ribavirine. **Belangrijke waarschuwingen:** Anemie wordt waargenomen bij tot 15% van de patiënten tijdens behandeling met Pegasy en ribavirine. Pegasy-behandeling werd in verband gebracht met trombocytopenie, leukopenie, neutropenie en lymfopenie. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid voor CHC/HIV-patiënten met < 200 CD4+ cellen/µL. Bij gebruik van alfa interferonen zijn schildderfunktie-afwijkingen of verergering van schildderfunktie-aandoeningen gemeld. **Depressie, suïcide gedachten en pogingen tot suïcide** zijn waargenomen bij enkele patiënten tijdens behandeling met peginterferon alfa. **Hypertensie, supraventriculaire arritmieën, descompensatie cordis, pijn op de borst en myocardiinfarct** zijn in verband gebracht met alfa-interferontherapie. Indien tijdens behandeling aanwijzingen voor leverdecompensatie ontstaan, dient Pegasy gestaakt te worden. **Therapie dient onmiddellijk gestaakt te worden bij CHC/HIV-patiënten als een Child-Pugh score van ≥ 7 wordt bereikt. Verhoogd ALT en bilirubine kunnen worden waargenomen. In CHB gingen exacerbaties van de ziekte samen met tijdelijke ALT-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 Pegasy zijn diabetes mellitus, retinopathie en pulmonale symptomen waargenomen. Indien Pegasy en ribavirine toegevoegd worden aan HAART bij patiënten met CHC/HIV co-infectie kan er een grotere kans bestaan op lactaatacidose, en bij co-geïnficeerden met een voortgeschreden cirrose die HAART gebruiken, kan er grotere kans bestaan op leverdecompensatie. **Bijwerkingen:** In studies bleek het veiligheidsprofiel van Pegasy bij CHB gelijk aan dat bij CHC, alhoewel de frequentie van bijwerkingen opmerkelijk lager was. **Bijwerkingen** gemiddeld bij > 10% van de patiënten die met Pegasy (in combinatie met ribavirine i.h.g. van CHC) werden behandeld zijn anorexie, gewichtsafname, hoofdpijn, slapeloosheid, prikkelbaarheid, depressie, duizeligheid, verminderde concentratie, dyspnoe, hoesten, misselijkheid, diarree, buikpijn, alopecia, pruritus, dermatitis, droge huid, myalgie, artralgie, verminderde koorts, rillingen, reacties op de injectieplaats, asthenie en pijn. **Afleverstatus:** U.R. Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op www.Roche.nl (24 februari 2005)**

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Copegus®

Samenstelling: Elke filmomhulde tablet Copegus bevat 200 mg ribavirine. **Indicaties:** Copegus wordt toegepast voor de behandeling van chronische hepatitis C en mag alleen gebruikt worden in combinatie met peginterferon alfa-2a of interferon alfa-2a. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor ribavirine of één van de hulpstoffen, zwangerschap, borstvoeding, een ernstige reeds bestaande hartaandoening in de anamnese, ernstige leverdysfunctie, gecompenseerde cirrose, hemoglobinopathieën. **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 genotipe 1 worden 48 weken behandeld met 1000 mg per dag voor patiënten < 75 kg en 1200 mg per dag voor patiënten ≥ 75 kg. Patiënten met genotipe 2 of 3 worden onafhankelijk van het lichaamsgewicht 24 weken behandeld met 800 mg. **Waarschuwingen:** Voor lage doseringen ribavirine is in diersoepen een significante teratogene en/of embryocide potentie aangetoond. Bovendien veroorzaakt ribavirine veranderingen in het sperma. Er mag niet met Copegus worden begonnen voordat een negatieve effectieve vruchtbaarheidstoets is verricht. Om zwangerschap bij patiënten of de partners van patiënten te voorkomen, moeten tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na het staken van de behandeling twee effectieve contraceptiemethoden tegelijkertijd toegepast worden. Gedurende deze periode moet maandelijks een zwangerschapstest uitgevoerd worden. Omdat niet bekend is of Copegus in de moedermelk wordt uitgescheiden moet bij vrouwen die borstvoeding geven de borstvoeding worden gestopt. Ribavirine is mutageen in sommige in vivo en in vitro genotoxiciteits testen. Een potentieel carcinogeen effect van ribavirine kan niet uitgesloten worden. Een daling van het Hemoglobinegehalte tot < 10 g/dl werd waargenomen bij tot 15% van de patiënten die 48 weken behandeld werden met 1000/1200 mg Copegus en bij 3% van de patiënten die 24 weken werden behandeld met 800 mg Copegus, beide in combinatie met peginterferon alfa-2a. Verminderd Copegus tot 600 mg per dag indien Hb < 10 g/dl en stop Copegus bij Hb < 8,5 g/dl. Vanwege de mogelijke hemoglobine daling moet Copegus met voorzorg worden toegediend aan patiënten met een cardiale aandoening. Als een acute overgevoelighedsreactie optreedt moet de toediening onmiddellijk gestaakt worden en medische behandeling worden ingesteld. Het aanbevolen doseringsschema van ribavirine geeft bij patiënten met een verminderde nierfunctie stijging van de ribavirine plasmaspiegels. Daarom dient ribavirine bij patiënten met een verminderde nierfunctie, al dan niet met hemodialyse, uitsluitend te worden gebruikt als dat van wezenlijk belang wordt geacht. De behandeling dient met de ultieme 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 doosverlaging, 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 vóór de start van de therapie, na 2 en 4 weken en daarna periodiek als daar klinisch aanleiding toe is. Aanbevolen uitgangswaarden zijn: Hb ≥ 12 g/dl (vrouwen), ≥ 13 g/dl (mannen) of ≥ 140.000/mm³; neutrofielen ≥ 1500/mm³. **Voorzichtigheid is geboden als Copegus en peginterferon alfa-2a toegepast worden aan een "Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART)" bij hepatitis C patiënten die tevens met HIV geïnficeerd zijn, aangezien zij het risico kunnen lopen van ernstige bijwerkingen. Ribavirine remt in vitro de fosforylering van zidovudine en stavudine en kan mogelijk het antiretrovirale effect en de bijwerkingen van deze medicijnen beïnvloeden. Bijwerkingen: Gemiddeld 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, pruritus, dermatitis, droge huid, myalgie, artralgie, vermoeidheid, koorts, rillingen, reacties op de injectieplaats, asthenie en pijn. **Afleverstatus:** U.R. Copegus wordt volledig vergoed. (09/2003). Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op www.Roche.nl.**



PEGASYS® COPEGUS®

peginterferon alfa-2a (40kD) ribavirine

Different by design

Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA WOERDEN Tel. 0348 - 438060 E-mail: info@roche.nl, www.roche.nl

Verkorte IB-tekst Salofalk 1000mg Granu-Stix®

Samenstelling: maagsapresistent granulaat met verlengde afgifte, 1000 mg mesalazine per sachet. **Indicaties:** Behandeling van colitis ulcerosa, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan. **Dosering:** Ter behandeling van acute episodes van colitis ulcerosa: 1,5 - 3 gram mesalazine per dag verdeeld over drie doses. Als onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidieven: 1,5 gram per dag verdeeld over drie doses. **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 interstitiële nefritis; overgevoelighedsreacties, waaronder allergische exantheem, farmacogene koorts, bronchospasmen, peri- en myocardiitis, acute pancreatitis, allergische alveolitis, lupus erythematoses, pancolitis; myalgie, artralgie; bloedbeeldafwijkingen; afwijkingen leverfunctie parameters, hepatitis; alopecia. **Verpakking:** Doos met 100 sachets. **Afleverstatus en vergoeding:** U.R. Volledig vergoed. RVG 28131. **Registratiehouder:** Dr.Falk Pharma, Duitsland.

Verkorte IB-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 interstitiële nefritis; overgevoelighedsreacties, waaronder allergische exantheem, farmacogene koorts, bronchospasmen, peri- en myocardiitis, acute pancreatitis, allergische alveolitis, lupus erythematoses, 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 - 46 11 22
of raadpleeg de volledige IB-tekst.

ziekte vaak wel een leverbiopsie verricht. We vonden dat de aanwezigheid van levercirrose relatief betrouwbaar kan worden voorspeld met behulp van de serum bilirubineconcentratie en het trombocytenaantal. Met name bij twijfel aan de diagnose blijft het leverbiopt natuurlijk wel een belangrijk hulpmiddel.

De laatste jaren is de belangstelling voor het voorkomen van vermoeidheid als belangrijk symptoom bij leverziekten toegenomen. Er is echter nauwelijks onderzoek gedaan naar het voorkomen van vermoeidheid bij patiënten met PSC. We vonden dat ook bij patiënten met PSC vermoeidheid een belangrijk symptoom is, dat onafhankelijk is van de ernst van de ziekte.

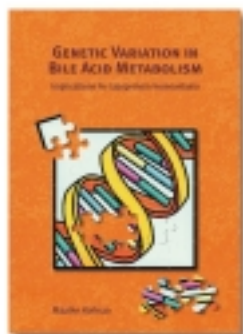
De oorzaak van het optreden van vermoeidheid bij PBC en PSC is tot op heden onbekend. Mogelijk speelt oxidatieve stress hierbij een rol. Oxidatieve stress bleek in ons onderzoek toegenomen bij patiënten met cholestatische leverziekten. Er was echter geen relatie met de ernst van de vermoeidheid bij deze patiënten.

Hiernaast liet eerder onderzoek afwijkingen zien in aminozuurconcentraties bij patiënten met PBC, die mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van vermoeidheid. Wij vonden een relatie tussen de serum tyrosineconcentratie en vermoeidheid bij patiënten met PBC, die suggereert dat een lage tyrosineconcentratie geassocieerd kan zijn met vermoeidheid en verminderde kwaliteit van leven.

Hoewel vermoeidheid veel voorkomt bij patiënten met PBC en PSC is er geen effectieve behandeling voor. We verrichten daarom een gerandomiseerde trial bij patiënten met PBC en PSC waarin de effectiviteit van het antidepressivum fluvoxamine op vermoeidheid werd onderzocht. Hoewel geen ernstige bijwerkingen van fluvoxamine voorkwamen, werd helaas ook geen significant therapeutisch effect gevonden.

Samenvatting van het proefschrift van Maaïke Hofman: 'Genetic variation in bile acid metabolism. Implications for lipo-protein homeostasis'.

Promotores: E. Schouten en F. Kok
Co-promotor: H. Princen
Promotiedatum: 22 april 2005,
Wageningen



Erfelijke factoren spelen een belangrijke rol spelen bij de balans van cholesterol in het lichaam. Het doel van de studies in dit proefschrift was het onderzoeken van de relatie tussen erfelijke factoren in het galzuurmetabolisme en de balans van cholesterol in het lichaam. Het snelheidsbepalende enzym bij de afbraak van cholesterol in galzuren is cholesterol 7 α hydroxylase (CYP7A1). In het gen van CYP7A1 is een mutatie gevonden: het CYP7A1 A-278C polymorfisme. Wij vonden dat dit polymorfisme een effect heeft op de triglyceride concentratie in gezonde mensen en op de cholesterol concentratie in patiënten met Hypertriglyceridemia. Echter, wij vonden dat dit polymorfisme waarschijnlijk geen invloed heeft op de respons van

plasma lipiden na verschillende cholesterolverhogende diëten. Een interessante bevinding is dat mensen met het genotype CC een bijna twee keer verhoogd risico hebben op het krijgen van een nieuwe klinische gebeurtenis (bijvoorbeeld een hartinfarct). Verder hebben deze mensen een duidelijk verhoogde progressie van coronaire atherosclerose, vergeleken met mensen met het genotype AA. Om de bijdrage van andere genen die belangrijk zijn bij het galzuurmetabolisme (bijvoorbeeld CYP27 en IBAT) te onderzoeken hebben we een koppelingsanalyse (linkage analyse) uitgevoerd in 85 adolescente twee-eiige tweelingen en 117 volwassen twee-eiige tweelingen. Echter, wij vonden geen sterk bewijs dat er in één van deze genen zich polymorfismen bevinden die van grote invloed zijn op de variatie in bloed lipide niveaus. De resultaten beschreven in dit proefschrift dragen bij aan het begrijpen van de rol van CYP7A1, CYP27 en IBAT in de cholesterol homeostase bij mensen. Verder verschaffen deze studies meer inzicht in de grootte van het effect van genetische variaties in het galzuurmetabolisme op de cholesterolhuishouding.

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:

- Clinical implications of quantitative hepatitis B virus DNA measurements.
A.A. van der Eijk, Rotterdam
- The enterohepatic circulation of bile salts in health and disease. A kinetic approach.
C.V. Hulzebos, Groningen.
- Infectious causes of hepatitis in dogs and cholangitis in cats.
Sacha Y. Boomkens, Utrecht.
- Genetic variation in bile acid metabolism. Implications for lipoprotein homeostasis.
Maaïke Hofman, Wageningen
- Clinical and pathophysiological studies in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis, with emphasis on symptoms, quality of life and longterm prognosis during treatment with ursodeoxycholic acid.
Pieter ter Borg, Rotterdam

Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



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

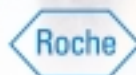
PEGASYS® maakt verschil bij

Hepatitis B

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

Hepatitis C*

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



PEGASYS® COPEGUS®

peginterferon alfa-2a (40KD)

ribavirin

Different by design