

# NIEUWSBRIEF

van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



## I N H O U D

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



Jaargang 28, nr.2  
April 2004

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  
Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink, vice-voorzitter  
Dr. H.L.A. Janssen, secretaris  
Dr. B. van Hoek, penningmeester  
Dr. K.J. van Erpecum  
Dr. A.M. Jonker  
Dr. L.W.J. Klomp  
Dr. J. Kwekkeboom  
Dr. C.M.J. van Nieuwkerk  
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:

Erasmus MC, locatie cursus  
klinische hepatologie 2004

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.: 1385-5948

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



#### 11 mei

Post EASL symposium  
Grand Hotel Karel V te Utrecht  
*Inlichtingen:* Care Cure & More  
Communication Services,  
telefoon 035 - 6955000.

#### 16-19 mei

AGA, New Orleans, USA

#### 18 mei

Symposium Hereditary Liver Disease,  
Utrecht, 13.00-17.00  
*Inlichtingen:* Dr. Leo Klomp;  
telefoon 030 - 250 53 18.  
www.metabole-ziekten.nl

#### 9-12 juni

International Liver Transplant Society,  
Kyoto, Japan  
*Inlichtingen:* www.ilts.org

#### 11-13 juni

Basic research single topic conference,  
Immunovirology and the liver,  
Warrenton, VA, USA

#### 16-18 juni

Cursus Klinische Hepatologie,  
Rotterdam  
*Inlichtingen:* Secretariaat NVH,  
telefoon (023) 5513016.

Correspondentieadres:

Postbus 657, 2003 RR Haarlem;  
e-mail: secretariaat@nvge.nl  
Website: www.nvh.nl

#### 9-11 september

AASLD Pediatric single topic conference  
on Intrahepatic Cholestasis, Atlanta, GA,  
USA  
*Inlichtingen:* www.aasld.org

#### 25-29 september

UEGW, Praag  
*Inlichtingen:* www.uegw.org

#### 7 en 8 oktober

Najaarsvergadering Nederlandse  
Verenigingen voor Gastroenterologie en  
Hepatologie  
*Inlichtingen:* secretariaat NVGE/NVH,  
Postbus 657, 2003 RR Haarlem.  
Tel.: 023-5513016. Fax 023-5513087.  
E-mail: secretariaat@nvge.nl

#### 29 oktober - 2 november

AASLD, Boston, USA  
*Inlichtingen:* www.aasld.org

#### 11-15 december

Biennial meeting of the Asian Pacific  
Association For The Study Of The Liver  
(APASL), New Delhi, India

## Inhoud

<b>Congresagenda 2004</b>	<b>2</b>	- Call for abstracts	<b>12</b>
<b>Bestuurszaken</b>	<b>3</b>	- NVH-subsidies voor klinisch hepatologisch onderzoek in Nederland.	
- Van de secretaris		- Agenda casuïstische conferenties	
<b>Sectie Basale Hepatologie</b>	<b>4</b>	- Roche reisbeurs 2004	
- Najaarsvergadering okt. a.s.		- Zambon reisbeurs 2004	
- Gentherapie voor virale hepatitis: twee stappen voorwaarts ...		- NVGE-NVH reisstipendia	
Dr. L.W.J. van der Laan		- Lidmaatschap NVH	
<b>Sectie Klinische Hepatologie</b>	<b>7</b>	- Voorwaarden voor spon- soring van proefschriften door NVH	
- In de schijnwerpers: Professor Ernst Kuipers		<b>Promoties</b>	<b>14</b>
- Hepatology Alert, R.J. de Knecht		- Samenvatting proefschrift Marieke Schoemaker: "Apoptotic cell death as a target for the treatment of acute and chronic liver injury"	
- Cursus Klinische Hepatologie 2004		<b>Proefschriftenservice</b>	<b>15</b>
<b>Mededelingen</b>	<b>12</b>		
- Inschrijving najaarsver- gadering 2004			



## Van de secretaris

De voorjaarsvergadering in Veldhoven is weer achter de rug. Het was opnieuw een zeer succesvolle vergadering waarbij veel klinisch en basaal hepatologisch onderzoekswerk werd gepresenteerd. Als klap op de vuurpijl was er een geweldig symposium waarbij diagnostiek en behandeling van het hepatocellulair carcinoom op voortreffelijke wijze gezamenlijk werd belicht door mdl-artsen en chirurgen. We zullen in de toekomst in de voorjaarsvergadering meer de nadruk gaan leggen op presentatie van klinische abstracts terwijl in het najaar met name basaal werk kan worden gepresenteerd. In overleg met de NVGE is er veel vooruitgang geboekt betreffende de samenwerking. Er is met name gesproken over een te vormen federatie waarbij de NVGE de voor- en najaarsvergaderingen als overkoepelend orgaan zal gaan organiseren. Anderzijds is het wel belangrijk dat de NVH voldoende autonomie behoudt met name betreffende de beoordeling van abstracts en de presentatie daarvan. Verder vinden wij het belangrijk om tijdens het NVH congres meer casuïstiek te presenteren zodat het programma aantrekkelijker wordt voor klinici.

De NVH website wordt meer en meer gebruikt. Er is vanuit de Nederlandse Lever Patiënten Vereniging gevraagd om lopende hepatologische onderzoeken in Nederland op de website te publiceren. Op korte termijn zullen de belangrijkste studies op [www.nvh.nl](http://www.nvh.nl) te zien zijn. Ik hoop dat de korte samenvattingen van verschillende onderzoeken zowel artsen als patiënten meer kennis geven omtrent het leveronderzoek dat gaande is.

De sectie klinische hepatologie gaat gestaag verder met de opzet van landelijk klinische onderzoek naar leverziekten. Er is een werkgroep geformeerd onder leiding van Karel van Erpecum die zich op dit moment met name zal richten op multicenter onderzoek naar orphan diseases binnen de hepatologie. Verder heeft de klinische sectie tijdens de voorjaarsvergadering een drietal NVH onderzoeksbeurzen uitgereikt aan H.J. Verkade (Groningen), K.J. van Erpecum (Utrecht) en S. Darwish Murad (Rotterdam) voor het opstarten van multicenter onderzoek. Bij de klinische hepatologen in Nederland bestaat wel enige zorg over de plaats van de hepatologie binnen de Maag-, Darm- en Leverziekten in Nederland. Van oudsher balanceert het gebied van leverziekten tussen de Maag-, Darm- en Leverziekten en Interne Geneeskunde. Meer en meer lijkt de Interne Geneeskunde interesse te tonen voor de hepatologie. Het is erg verheugend dat internisten veel belangstelling hebben voor de hepatologie. Anderzijds is het

belangrijk dat het Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen naast opleidingseisen en certificering voor endoscopieën ook duidelijke richtlijnen voor de hepatologie gaat opstellen. De lever binnen de MDL moet met hoofdletters geschreven blijven. Als laatste belangrijke punt van de klinische sectie wil ik vermelden dat er in juni in Rotterdam een nieuwe NVH cursus wordt georganiseerd waarbij het hele spectrum aan hepatologie voor mdl-arts, internist en vooral mdl-arts i.o. wordt behandeld. Er is hieraan gekoppeld een aantrekkelijk programma waarbij ook leverbiopsien zullen worden beoordeeld.

De basale sectie van de NVH zal dit najaar weer een prachtig symposium organiseren over immunologie en leverziekten. Bekende buitenlandse sprekers die reeds hebben toegezegd zijn Knolle (Duitsland), Adams (Verenigd Koninkrijk) en Leroux (België). Sinds jaar en dag is het Nederlands niveau van basaal hepatologisch onderzoek van wereldklasse. Vorig jaar zijn twee NWO Vidi beurzen uitgereikt aan leveronderzoekers. Wij hopen dat ook de Maag Lever Darm Stichting hepatologisch onderzoek hoog in het vaandel houdt, want zonder financiële ondersteuning is geen onderzoek mogelijk. Met de nieuwe MLDS top-down benadering wordt volgend jaar hepatitis als aandachtsgebied voor onderzoek gekozen!

Last but not least zal het iedereen opvallen dat deze nieuwsbrief in een nieuw jasje is gestoken. Mede namens de financiële ondersteuning van Tramedico en Roche is het mogelijk om vanaf nu een full-colour uitgave van de NVH nieuwsbrief te verzorgen. Ook het cursusboek voor de NVH cursus zal in deze outfit binnenkort worden uitgegeven. Bij een aantrekkelijk vakgebied als de hepatologie hoort immers een aantrekkelijke nieuwsbrief!

Harry Janssen, secretaris

# Sectie Basale Hepatologie

coördinatoren: - Dr. L.W.J. Klomp, Utrecht - Dr. J. Kwekkeboom, Rotterdam - Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink, Amsterdam

## Najaarsvergadering 2004

Tijdens de najaarsvergadering zal weer een basaal hepatologisch symposium worden georganiseerd. Dit zal plaatsvinden op donderdagmiddag 7 oktober. Jaap Kwekkeboom heeft zijn nog jonge bestuurslidmaatschap onmiddellijk te baat genomen en een interessant en sterk immunologisch getint programma samengesteld. De volgende sprekers hebben inmiddels toegezegd te spreken:

Dr. Percy Knolle (Bonn, Duitsland): Immunological functions of liver sinusoidal endothelium

Prof. dr. David Adams (Birmingham, Engeland): Regulation of lymphocyte migration into the diseased liver

Dr. Geert Leroux-Roels (Gent, België): Interactions between the structural proteins of HBV and the human immune system - a delicate balance of stimulation and inhibition

Op deze plaats wil ik graag benadrukken dat tijdens de najaarsvergadering opnieuw een sterk accent zal worden gelegd op fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Ik moedig dan ook iedereen aan basaal hepatologische abstracts in te sturen voor de komende bijeenkomst in oktober. Overigens is het bestuur van de NVH en met name de basale sectie nog steeds niet tevreden over de selectie van abstracts en de organisatie van de presentaties tijdens de wetenschappelijke vergaderingen. In onze optiek zal de kwaliteit van de basale sessies sterk verbeteren indien de fundamentele abstracts ook door fundamenteel hepatologisch onderzoekers worden beoordeeld. Daarnaast streven wij naar langere presentaties in de Engelse taal. In het komende half jaar zullen wij ons inspannen om deze langbestaande wensen van de basale sectie te realiseren.

Leo Klomp

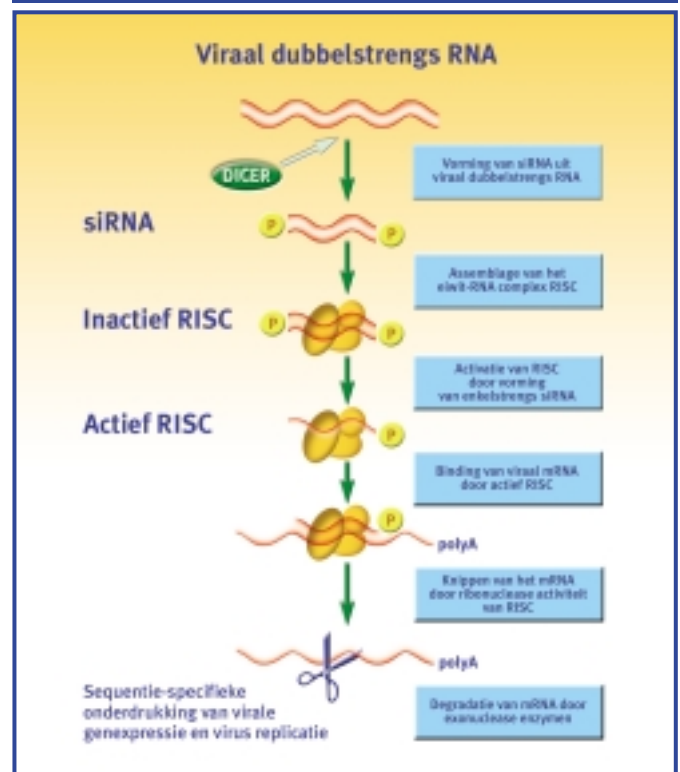
## Gentherapie voor virale hepatitis: twee stappen voorwaarts, ....

Dr. Luc J.W. van der Laan, Afdelingen Heelkunde en Maag- Darm- en Leverziekten, Erasmus MC Rotterdam

Decennia lang wordt al onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om genetische defecten, die leiden tot ernstige ziektes zoals SCID immunodeficiëntie en hemofilie, te kunnen corrigeren of complementeren door toediening van het correcte gen. Inmiddels zijn de eerste patiënten al behandeld met deze gentherapie (1). Gentherapie kan echter niet

alleen worden toegepast op erfelijke ziektes, ook infectieziekten zouden mogelijk door gentherapie behandeld kunnen worden, zoals is gedemonstreerd voor HIV infectie (2). De mogelijkheid om in de toekomst ook virale hepatitis met gentherapie te behandelen dient zich aan. Twee stappen voorwaarts in de ontwikkeling van gentherapie voor chronische HBV en HCV infectie, wil ik hier bespreken. Als eerste, de toepassing van RNA interferentie als effectieve methode om hepatocyten resistent te maken voor HBV of HCV replicatie, en ten tweede, de ontwikkeling van retrovirale vectoren die in staat zijn RNA interferentie over te brengen naar primaire humane cellen.

## Principe van RNA interferentie



### Legenda:

De geïnfecteerde cel knipt, met behulp van het enzym DICER het virale dubbelstrengs RNA. Zo ontstaan kleinere dubbelstrengs fragmenten, siRNA (small-interfering RNA) genoemd. Het siRNA associëren vervolgens met een complex van eiwitten die aanwezig zijn in het cytoplasma van de gastheercel. Het zo ontstane RNA-eiwit complex, genaamd RISC (RNA-induced silencing complex), bevat een enkele streng van het oorspronkelijke virale RNA fragment. Hiermee kan RISC binden aan (enkelstrengs) viraal mRNA. Door de binding aan RISC, wordt het mRNA geknipt en uiteindelijk gedegradeerd waardoor de productie van viruseiwitten, en hiermee de vorming van nieuwe virions, wordt geremd.

Het belangrijkste intracellulaire afweermecanisme tegen virusinfecties in zoogdiercellen (dus ook humane hepatocyten) is de productie van interferon (IFN). IFN- $\gamma$  remt virale gen expressie en induceert apoptotische celdood in geïnfecteerde cellen. In tegenstelling tot zoogdieren hebben andere hoge eukaryoten zoals planten en insecten geen antivirale interferon respons. Deze organismen bezitten echter een ander defensiemechanisme tegen virussen, namelijk RNA interferentie. RNA interferentie is een reactie van de cel op de aanwezigheid van dubbelstrengs RNA, welk molecuul een essentiële rol vervult in de duplicatie van vele typen virussen. Deze dubbelstrengs RNA moleculen komen normaal niet voor in ongeïnfecteerde cellen en vormen dus een belangrijk kenmerk voor de herkenning van virussen door de gastheer. Het principe van de antivirale RNA interferentie werkt als volgt (zie figuur): De geïnfecteerde cel knipt het virale dubbelstrengs RNA in kleinere fragmenten, siRNA (small-interfering RNA) genoemd. Deze fragmenten associëren vervolgens met een complex van eiwitten die aanwezig zijn in het cytoplasma van de gastheercel. Het zo ontstane RNA-eiwit complex, genaamd RISC (RNA-induced silencing complex), bevat een enkele streng van het oorspronkelijke virale RNA fragment. Hiermee kan RISC binden aan viraal mRNA, dat zorgdraagt voor virale eiwitproductie. Door de binding aan RISC echter, wordt het mRNA geknipt en uiteindelijk gedegeerd waardoor de productie van viruseiwitten, en hiermee de vorming van nieuwe virions, wordt geremd (3).

U vraagt zich wellicht af wat de relevantie hiervan is voor virale hepatitis. Er zijn recente aanwijzingen dat ook in humane cellen het proces van RNA interferentie actief kan zijn (3) en dat dit gebruikt kan worden als therapeutisch toepassing gericht tegen humane pathogenen, zoals HBV en HCV. McCaffrey et al hebben nu als eerste aangetoond dat RNA interferentie de replicatie van HBV in vivo effectief kan remmen (4). In deze studie zijn verschillende siRNA sequenties geselecteerd op basis van remming van HBV replicatie in een cellijn model. Vervolgens is gekeken naar het remmend effect op replicatie in vivo. Hiervoor werden muizen geïnfecteerd met HBV door injectie met een HBV DNA plasmide, resulterend in infectie van 5-40% van de muizen hepatocyten. Deze infectie werd dramatisch geremd als muizen tegelijkertijd geïnjecteerd werden met de geselecteerde siRNA plasmides. Zowel HBV mRNA als HBV-DNA replicatie-intermediären waren afwezig in de lever na behandeling met siRNA. Ook HBsAg, dat normaal duidelijk detecteerbaar is in het serum van geïnfecteerde muizen, was bijna volledig gereduceerd na toediening van het siRNA. Dit is de eerste studie waarin wordt aangetoond dat RNA interferentie mogelijk effectief kan zijn als therapie voor (chronische) HBV patiënten. Er zijn echter nog veel

vragen: zo is bijvoorbeeld nog onduidelijk of deze behandeling effectief is voor reeds bestaande infecties, zoals in chronische HBV patiënten, of alleen werkzaam is bij de novo infecties zoals in dit model.

Een volgende stap die belangrijk is voor de verdere ontwikkeling van RNA interferentie als therapie, is het vinden van methodes om siRNA effectief en langdurig tot expressie te brengen in hepatocyten, hetgeen niet mogelijk is met de hierboven beschreven siRNA plasmiden. Eerdere studies hebben al aangetoond dat specifieke siRNA moleculen de replicatie van HCV in celkweek modellen effectief kunnen remmen (5). Gebleken is echter dat lang niet alle HCV sequenties effectief zijn voor RNA interferentie. Met name siRNAs die homoloog zijn aan de 5'-untranslated-, Core- en NR4B-regio van het HCV genoom zorgen voor goede replicatie remming (5, 6). In een recente studie van Krönke et al (6) is nu aangetoond dat retrovirale vectoren kunnen worden gebruikt om siRNA gericht tegen HCV stabiel tot expressie te brengen in humane hepatoma-cellen door integratie in het genoom. De stabiliteit van de expressie werd gedemonstreerd met het feit dat cellen na meer dan twee weken in kweek nog resistent waren tegen HCV infectie. De gebruikte retrovirale vector is afgeleid van het Moloney-Murine Leukemia virus en is al toegepast in de kliniek bij ex vivo gentherapie van SCID patiëntjes (1).

Deze studies illustreren dat gentherapie als behandeling voor virale hepatitis en veelbelovend perspectief biedt voor de toekomst. Er zijn echter nog enkele hordes die genomen moeten worden voordat gentherapie veilig en effectief kan worden gebruikt. Zo is activering van het immuunsysteem door retrovirale vectoren een complicatie die kan leiden tot een ontstekingsreactie. Daarnaast is het een uitdaging om de retrovirale vectoren specifiek in de lever te laten aankomen. Geïsoleerde leverperfusie of perfusie van de donorlever voor transplantatie bieden hiervoor een mogelijkheid die momenteel wordt bestudeerd. Op deze manier zou bijvoorbeeld her-infectie door HCV na transplantatie kunnen worden voorkomen door gentherapie toe te passen op de donorlever.

1. Hacein-Bey-Abina, S., F. Le Deist, F. Carlier, C. Bouneaud, C. Hue, J. P. De Villartay, A. J. Thrasher, N. Wulffraat, R. Sorensen, S. Dupuis-Girod, A. Fischer, E. G. Davies, W. Kuis, L. Leiva, and M. Cavazzana-Calvo. 2002. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. *N Engl J Med* 346:1185.
2. Novina, C. D., M. F. Murray, D. M. Dykxhoorn, P. J. Beresford, J. Riess, S. K. Lee, R. G. Collman, J. Lieberman, P. Shankar, and P. A. Sharp. 2002. siRNA-directed inhibition of HIV-1 infection. *Nature Medicine* 8:681.
3. Cullen, B. R. 2002. RNA interference: antiviral defense and genetic tool. *Nature Immunol* 3:597.
4. McCaffrey, A. P., H. Nakai, K. Pandey, Z. Huang, F. H. Salazar, H. Xu, S. F. Wieland, P. L. Marion, and M. A. Kay. 2003. Inhibition of hepatitis B virus in mice by RNA interference. *Nature Biotechnol* 21:639.
5. Kapadia, S. B., A. Brideau-Andersen, and F. V. Chisari. 2003. Interference of hepatitis C virus RNA replication by short interfering RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:2014.
6. Kronke, J., R. Kittler, F. Buchholz, M. P. Windisch, T. Pietschmann, R. Bartenschlager, and M. Frese. 2004. Alternative Approaches for Efficient Inhibition of Hepatitis C Virus RNA Replication by Small Interfering RNAs. *J Virology* 78:3436.

# Salofalk® Schuim®

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

**Referenties:**

[1] Data on file

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



Gastro-enterologie  
is ons terrein



# Sectie Klinische Hepatologie



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

## In de schijnwerpers: Professor Ernst Kuipers

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



Comfortabel bereiken we het Erasmus Universitair Medisch Centrum met het openbaar vervoer. Met de metro is er een directe verbinding tussen het ziekenhuis en het stadscentrum en daarmee met de rest van Nederland. Wellicht is dat de reden, dat de jonge hoogleraar Kuipers zich hier prima thuis voelt. Na een korte wachttijd en een kopje koffie komt hij ietwat gehaast binnen na een vergadering die uitgelopen is. Zijn kamer is ruim met foto's van de kinderen aan de wand. Kuipers was wellicht voorbestemd voor Rotterdam: hij is geboren in Creil (Noord Oostpolder) tussen de bloembollen. Deze plaats is de watersporter beter bekend als de "Rotterdamse hoek" en als oriëntatiepunt voor de boten uit Lemmer. Zijn vader was er huisarts met een praktijk die zich uitstreckte van Lemmer tot Urk. Hij had altijd dienst. Kuipers is daarom eerste scheikunde gaan studeren. Uiteindelijk is het toch geneeskunde geworden. Zijn eerste publicatie uit 1989 ('ploegendienst kan zuur opbreken') heeft hij al weer ver achter zich gelaten. Inmiddels woont hij in Vinkenveen met zijn echtgenote en vier kinderen. Daar zijn ze na terugkomst van een fellowship in de USA neergestreken. Zijn vrouw is patholoog in Gouda. De afstand tot het werk is een nadeel, maar er zijn veel recreatiemogelijkheden.

*'De positie van hoofd van een zelfstandige afdeling biedt veel armslag'.*

Kuipers wil zich als hoofd van de afdeling MDL vooral richten op de tertiaire zorg. "Dat was eigenlijk altijd al zo in Rotterdam, deels ten gevolge van de grote regio. Maar ook door de kwaliteit en de grootte van de groep en het levertransplantatie programma. Je moet dan wel keuzes maken. Zo is er bijvoorbeeld geen ruimte voor diagnostische scopieën op aanvraag van de huisarts. Er is in dit opzicht voldoende capaciteit in de omliggende ziekenhui-

zen. Ook doen we een triage bij de endoscopieën met daarbij een postcode check. Voor de polikliniek lukt dat nog niet. We zijn weliswaar ook een stadsziekenhuis, maar dat wordt in praktijk vertaald naar zorg voor specifieke groepen zoals bijvoorbeeld de virale hepatitis. In alle gevallen streven we naar een korte wachttijd en een actieve terugverwijzing. Alleen op die manier blijft het voor de patiënt en de dokter leuk. Wel heb ik voor bepaalde gebieden waar te weinig service was, extra ruimte kunnen maken. Al met al is de herhalingsfactor op de polikliniek verminderd van van 10 naar nu onder de 4. Op deze manier kunnen we onze doelstelling blijven verwezenlijken en tevens ruimte houden voor de levertransplantatie en de therapeutische scopieën. We zagen in 2003 2000 nieuwe polipatiënten. Al voor mijn komst was hier een aparte MDL-afdeling. Mijn positie is dan ook niet die van een hoogleraar gastroenterologie maar van een hoogleraar-hoofd van een afdeling MDL. Dat laatste was voor mij destijds zeer aantrekkelijk, omdat het me veel meer armslag bood. Ook was deze afdeling veel groter dan de MDL afdeling in de VU".

*'Ook leverdokters moeten soms endoscopieën doen'*

"Van oudsher is de hepatologie hier een speerpunt, en dat willen we ook zo houden. Want dat is een heel belangrijk onderdeel van de service die kunnen bieden. Ook de therapeutische endoscopie is voor mij een speerpunt, alsmede de slokdarm problematiek met onder andere de slokdarmtumor werkgroep en het Barret slokdarm panel. De IBD is versterkt met de komst van Janneke van der Woude. Zo is er nu een aparte IBD polikliniek samen met de heelkunde. De wetenschappelijke speerpunten zijn voor de hepatologie de virale hepatitis, galwegen, leverfalen en Budd Chiari. Het Helicobacter onderzoek wordt op dit moment voornamelijk basaal op het lab voortgezet. Daarnaast is er basaal onderzoek naar Barret en slokdarm carcinoom. Een discussie die we hier binnen de staf moeten gaan voeren is, hoever je door moet gaan met het uitbouwen van iemands specialisatie. Want een verdere specialisatie zal uiteindelijk niet ten koste mogen gaan van het groepsgevoel van de gezamenlijke maag-, darm en levergroep. Daarbij hoort met name de verantwoordelijkheid voor de afdeling als geheel. Je moet je ondanks je aandachtsterrein ook blijven inzetten voor het algemene werk. In principe kunnen een aantal mensen die het wetenschappelijk goed doen zich wat mij betreft nog wat verder specialiseren. Daar

ben ik zeker voor. Maar ik vind wel dat ook een deel van de leverdokters op onze afdeling ook endoscopieën moeten kunnen doen”.

#### *‘Als je het afgesproken aantal transplantaties niet haalt kom je financieel in de problemen’*

“De financiering van de levertransplantatie is een lastig item. Je krijgt namelijk betaald per uitgevoerde transplantatie. Maar de organisatie moet er staan voor de gehele wachtlijst. Daarbij horen niet alleen de kosten van de screening, maar ook de kosten gegenereerd door problemen bij patiënten op de wachtlijst. Los van het feit of ze uiteindelijk wel of niet worden getransplanteerd. Dit brengt logistiek en financieel wel enige zorg met zich mee. Zo deden we in 2003 maar 33 in plaats van de afgesproken 40 levertransplantaties, met alle financiële consequenties van dien. Uiteindelijk denk ik dat eerst het donorbeleid op de helling moet. Als we op die manier de wachttijden kunnen verminderen, dan zullen ook de problemen op de wachtlijst logistiek en financieel minder ingrijpend zijn”.

#### *‘Groei gaat ten koste van iets’*

“De afgelopen jaren zijn we bezig geweest met het verbeteren van de contacten met de regio. Het contact maken met de verwijzers en het aangeven van onze speerpunten. Op dit moment zijn we bezig met het uitbouwen van de hepatologie, onder andere door het aantrekken van nieuwe mensen. Uitbouwen van een speerpunt zal uiteindelijk ten koste moeten gaan van iets anders. Triage en patiëntselectie zal daarbij steeds meer gaan spelen. Uiteindelijk realiseer ik me dat ik ook mensen opleid. Dat betekent dat ze niet alleen goede hepatologen moeten worden, maar ook een brede basis moeten hebben zodat ze op veel gebieden inzetbaar zijn. Wat erg lastig is - en waar wij ons als beroepsgroep ernstig mee tekort doen - is dat we niet goed zijn georganiseerd. We hebben een NVH, een NVGE, een Genootschap voor Maag-Darm-Leverartsen en een MLDS waarvan zelfs de letters omgedraaid zijn. Binnenkort komt daar ook nog een MDL-centrum bij. Dat maakt het wel heel erg onoverzichtelijk voor de startende arts-assistenten. Laat staan dat de leek, de patiënt of de mensen waar wij organisatorisch mee moeten praten er iets van begrijpen. Neem nu de Farmacotherapie commissie. Die kan niet praten namens een duidelijk herkenbare groep. In mijn ogen moet er iets overkoepelends komen als vertegenwoordiging naar buiten. Een soort MDL federatie. Waarschijnlijk leidt de wijze van financiering ertoe, dat er aparte verenigingen zijn. Maar de echte, inhoudelijke noodzaak daarvoor zie ik niet zo. Ik denk wel, dat het belangrijk is mensen bij elkaar te brengen in aparte clubjes met dezelfde belangstelling. Zeker met de huidige groei van de MDL. Maar nu missen we wel een overkoepelend iets.”

#### *‘Hepatologie is duidelijk een andere tak van sport’*

“Er zijn 8 opleidingsplaatsen MDL in het Erasmus MC. De gehele MDL opleiding wordt hier in huis gecovered. In de nabije toekomst gaan we samenwerken met Dordrecht. Daar kunnen andere centra bijkomen. De opleiding ziet er nu al niet voor een iedereen hetzelfde uit. De basis is gelijk, maar afhankelijk van de interesse kan een speciale aandachtsgebied (IBD, oncologie, endoscopie of hepatologie) worden uitgebouwd. In de toekomst zal dat steeds meer gaan gebeuren. Behalve door de interesse van de assistent wordt dat ook gestuurd door de capaciteit en de patiëntenstromen. Voor de hepatologie geldt: iedere assistent doet in ieder geval een klinische hepatologie stage van 4 maanden. Onze MDL afdeling heeft 24 klinische bedden en 4 dagbehandelingsbedden: 12 klinische bedden zijn voor de hepatologie. De assistenten die aanvullend nog meer hepatologie willen doen, kunnen een extra stage van 4 maanden doen (onder andere intensive care, transplantatie en poliklinische zorg). Persoonlijk hoop ik in de toekomst op een 2 + 4 opleiding. Hoewel dat helaas zal resulteren in een wat mindere internistische bagage. Ik denk echter dat ons vakgebied inmiddels zo uitgebreid is, dat het niet anders kan. Belangrijk om onder de aandacht te brengen, is de plaats die we reserveren voor een assistent van elders in opleiding voor MDL-arts om hier enkele maanden een hepatologiestage te doen. Dit is een plaats op basis van detachering (gefinancierd door onze afdeling) die ik in ieders warme belangstelling wil aanbevelen. Ik vind dat hepatologen geen andere mensen zijn dan gastroenterologen. Wel is het duidelijk een andere tak van sport. Zeker als je dat vergelijkt met de interventieendoscopie. Maar dat is logisch. Hepatologie vergt ook vaak een andere benaderingswijze.”

#### *‘Politiek is veel discussie over onbenullige details’*

“Moeten we over politiek praten? Nee hoor. Een stemadvies zul je van mij niet krijgen. Wel zie ik goede en slechte ontwikkelingen. Ik vind het een positief punt, dat er nu eindelijk op bepaalde punten duidelijkheid komt. Bijvoorbeeld het akkoord met de apothekers en de zorgverzekeraars over medicijnen waar het octrooi van verlopen is. Een item wat al jaren lang speelt. Ik heb dat destijds nog in mijn oratie genoemd. Natuurlijk kun je vragen stellen bij het exacte percentage dat terugvloeit. Maar als je beseft dat dat jaren lang nul procent is geweest, dan zie ik de huidige ontwikkeling als een positief punt. Het gaat om hele grote bedragen, er is jarenlang heel veel geld weggelooft naar de verkeerde plekken. In de discussies wordt wel vaak gepraat over ontzettend onbenullige details. Waarbij op een eenvoudige manier, door wat te roepen, wordt geprobeerd een slag binnen te halen. Bijvoorbeeld de discussie over de rollator of de anticonceptiepil; waar hebben we het dan over? Iemand roept wat en daarna

wordt het direkt besproken in de Tweede Kamer. Dat is toch te gek voor woorden. Laten we in Godsnaam praten over grote lijnen en niet over allerlei kleine details. De discussie moet gaan over een breder kader. Gaan we geld uitgeven voor preventie of aan ouderenzorg? Of misschien aan state-of-the-art academische zorg? Laten we dan alsjeblieft ophouden met al die aparte discussies over futiliteiten: wat mij betreft gaat die rollator dan ook uit het pakket. Al was het alleen maar om die discussie te stoppen. Ook een discussie over de eigen bedrage kan ik niet los zien van een diepere gedachte over hoe we denken over het organiseren van de gezondheidszorg.”

#### *‘Ik heb waardering voor het werk van de Orde’*

‘Ik heb wel waardering voor het werk dat de Orde doet. Neem bijvoorbeeld het akkoord over de academisch medisch specialisten. Dat vind ik een erg positieve ontwikkeling. Het is misschien wel een beetje uitgekleeft, maar het is beter dan niks. Er staat nu tenminste een akkoord en iedere junior weet nou dan ook waar hij of zij aan toe is. De DBC’s kunnen een bedreiging gaan vormen voor de financiering van onze verrichtingen. Met name die verrichtingen die we doen voor derden. Hoe krijg je je geld als je valt in een DBC van een ander medisch specialisme? We zijn net afgestapt van het apart scoren van verrichtingen voor derden. Ik vind wel dat er op dit punt veel en zeer goed werk wordt verricht door leden van het Genootschap en de Orde. Maar ook zij zullen zich wel eens afvragen of ze het allemaal nog wel begrijpen. Want het is een zeer complexe materie.”

#### *Water, water, water.....*

“Van vroeger heb ik nog de zeilboot: een oude houten spanker. Inmiddels hebben we ook een optimist, een kano, een roeiboot en een sloep. Zo gauw er enige vrije tijd is,

zitten wij op de plas. Voor de watersport maken we tijd. Voor de echte sport zijn het wel drukke tijden: met een baan, heen en weer rijden en kleine kinderen kom ik op dit moment niet aan andere sportieve bezigheden toe. Vroeger heb ik nog wel veel gefietst. Nu kan ik dat op zaterdag ochtend nog niet maken: de zonen moeten dan naar het voetbal. Straks wordt dat vast wel weer anders”.

#### *Curriculum Vitae:*

Naam	Kuipers, Ernst Johan
Geboren	14 december 1959 te Meppel
Burgerlijke staat	Gehuwd met Heleen Doornewaard (patholoog te Gouda)
Kinderen	4 jongens in de leeftijd van 2- 7 jaar
Opleiding	Gymnasium B te Emmeloord Geneeskunde te Groningen, 1986 Interne geneeskunde te Deventer en Groningen, 1991 Maag-, Darm- en Leverziekten aan de Vrije Universiteit, 1994
Prijs	1992 Jozef prijs (Stichting Deventer Ziekenhuizen)
Proefschrift	The interrelation between Helicobacter pylori, chronic gastritis and gastric cancer, 1995: VU Amsterdam
Wonen	Vinkeveen
Werken	MDL arts van 1994 -1995 en van 1997 tot 2000 VU medisch Centrum 1995-1997: Vanderbilt University, USA
Sinds 2000	Hoogleraar Maag-, Darm- en Leverziekten Erasmus Universitair Medisch Centrum

## Hepatology alert

Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Hepatology 2004;39:739-745.

*Advies aan cirrose-patiënten met minimale hepatische encephalopathie: laat je rijden ...*

Hepatische encephalopathie is een bekende complicatie van levercirrose. Het beeld kan variëren van minimale encephalopathie, ook wel subklinische of latente encephalopathie genoemd, tot diep coma. Minimale encephalopathie is van groot klinisch belang; diverse studies hebben duidelijk aangetoond dat ook minimale encephalopathie ten koste gaat van de kwaliteit van leven. De implicaties

die dit kan hebben, zijn minder bekend. Kan een patiënt met minimale encephalopathie bijvoorbeeld wel autorijden?

In het maart-nummer van Hepatology, staat een prospectieve studie naar het vermogen van patiënten met cirrose en minimale encephalopathie, om auto te rijden. De resultaten zijn opzienbarend.

Patiënten met levercirrose in de leeftijd 25-65 jaar werd gevraagd mee te werken aan dit onderzoek. Bovendien moesten de deelnemers aan de volgende criteria voldoen: rijbewijs gedurende meer dan 7 jaar, in totaal meer dan 100.000 km rij-ervaring waarvan meer dan 4.000 in het afgelopen jaar, en regelmatige rij-ervaring tot kort voor het moment van het onderzoek. Verder moest de diagnose cirrose bij alle patiënten volgens gangbare criteria zijn gesteld. Van 274 opeenvolgende patiënten voldeden 50

# Salofalk® 1000 mg Granu-Stix®

## Therapietrouw

- Makkelijk in te nemen

## Uniek Release Profiel

- Hoge absorptie 5-ASA  
in darmmucosa<sup>[1]</sup>
- 80% van 5-ASA beschikbaar  
voor het colon<sup>[2]</sup>

## Effectiviteit

- Effectiviteit en veiligheid  
vergelijkbaar met Salofalk® tabletten<sup>[3]</sup>

### 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



Gastro-enterologie  
is ons terrein



aan de inclusie criteria. De 50 cirrosepatiënten werden vergeleken met 50 patiënten met een andere stabiele gastroenterologische diagnose. Alle patiënten werden psychometrisch getest op de aanwezigheid van minimale hepatische encephalopathie.

De test betrof een "heuse" rij-test: een test-route van 35 km lang met alle typische rij-eigenschappen zoals stadsverkeer en snelweg. De totale duur was 90 minuten, zodat er een behoorlijk deel file-rijden bij heeft moeten zitten (wordt echter niet expliciet vermeld). Alle rij-testen vonden in de ochtend plaats. De belangrijkste eindpunten waren: bediening van de auto, aanpassing aan veranderende verkeerssituaties, alertheid en manoeuvreerbaarheid. Er werd echter ook gelet op: het opvolgen van wegsignalen en verkeersborden, aandacht voor fietsers en voetgangers, het kijken in de achteruit-kijk spiegel, het rekening houden met de blinde hoek, het afstand houden tot andere auto's, het stoppen voor een rood licht, enzovoorts. Kortom, een bijna volledig rij-examen zoals het CBR dat ook in Nederland afneemt. Een ervaren rij-instructeur kende voor iedere categorie punten toe, van 1 tot 6.

Data werden lege artis statistisch bewerkt.

Uiteindelijk werd de test uitgevoerd door 48 patiënten met cirrose (waarvan 14 met en 34 zonder minimale encephalopathie) en door 49 patiënten met een andere stabiele gastroenterologische ziekte. De patiënten met minimale encephalopathie reden "slechter" dan de patiënten met cirrose zonder encephalopathie of de controle patiënten. Patiënten met minimale encephalopathie waren minder goed in staat om de auto te bedienen en zich aan te passen aan veranderende verkeerssituaties. Alertheid en het vermogen de auto te manoeuvreren waren eveneens duidelijk verminderd. Andere bevindingen bij de patiënten met minimale encephalopathie waren: er werd minder vaak in de achteruitkijkspiegel gekeken, fietsers en voetgangers werden minder vaak en later opgemerkt, de richting aanwijzer werd niet altijd aangezet en het volgen van de rijbaan gaf nogal eens problemen. Meest belangrijk is misschien wel het feit dat een "ingreep" vaker nodig was bij de patiënten met minimale encephalopathie. Het betrof hier situaties waarin de instructeur moest ingrijpen om een ongeval te voorkomen! Het betrof hier ingrepen bij 5 van de 14 patiënten. De cirrosepatiënten zonder encephalopathie reden net zo goed als de controlepatiënten.

De conclusie van het artikel is dat minimale hepatische encephalopathie een conditie lijkt te zijn die ten koste gaat van het rij-vermogen. Omdat de rij-condities in de test perfect waren, d.w.z. mooi weer, geen tijdsdruk, daglicht etc., moeten we vrezen dat op de "echte" weg de situatie nog wel eens veel ernstiger zou kunnen zijn. Deze studie is enig in zijn soort, nooit eerder werd een zo

reële test bij patiënten met minimale encephalopathie uitgevoerd. Dat maakt het echter ook lastig om hieraan consequenties te verbinden. Mogen patiënten met minimale encephalopathie wel of geen auto-rijden; moet er een verbod komen? Verbetert het rij-gedrag bij adequate behandeling (lactulose, neomycine)? Moet iedereen een test ondergaan? Kortom, er zijn nog vele open vragen. Het lijkt echter wel raadzaam om patiënten met minimale hepatische encephalopathie op de mogelijke risico's te wijzen; en misschien moeten zij wel het advies krijgen "laat je rijden" ...

Robert J. de Knecht

Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus MC

### Cursus Klinische Hepatologie 2004

De jaarlijkse cursus klinische hepatologie van de NVH zal van 16 t/m 18 juni a.s. plaatsvinden in Rotterdam, in nauwe samenwerking met de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van het Erasmus MC. De cursus is bedoeld voor internisten, maag-darm-leverartsen, pathologen en arts-assistenten in opleiding voor deze specialismen. Op woensdag en donderdag zullen onder meer aan bod komen: virale hepatitis, gedecompenseerde leverziekten en daarnaast een keuze uit workshops over cholestatische leverziekten, complicaties van eindstadium leverziekten, levertumoren en virale hepatitis. Op donderdagmiddag wordt weer de gebruikelijke microscopie van de lever verzorgd. Op vrijdag tenslotte een potpourri van onderwerpen, o.m. haemochromatose, paracetamol intoxicatie, voeding bij leverziekten, autoimmuun hepatitis, echinococcose van de lever en het leverabces.

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 per deelnemer € 200,00.

Heeft u zich op dit moment nog niet ingeschreven, maar wilt u alsnog graag deelnemen, informeert u dan even bij ons secretariaat of er nog plaatsen zijn: 023-5513016 (mevr. M.J. van Gijtenbeek).

# Mededelingen

## Inschrijving najaarsvergadering 2004

Het aanstaande najaarscongres van onze vereniging zal plaatsvinden op 7 en 8 oktober 2004 in Congrescentrum Koningshof in Veldhoven worden gehouden. U vindt bij deze nieuwsbrief een inschrijvingskaart voor het congres waarmee u zich bovendien kunt opgeven voor het cursorisch onderwijs op 6 en 7 oktober, dus voorafgaand aan het congres. Wilt u zich in verband met de accommodatie vooral tijdig inschrijven?

## Call for abstracts najaarsvergadering - online inzenden mogelijk vanaf 10 mei!

Sluitingsdatum 14 juni, 17.00 uur.

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

Al ruim voor de najaarsvergadering is er een interactief programma-overzicht beschikbaar, waarbij kan worden doorgelinkt van titel naar abstracttekst. De abstracts van de afgelopen voorjaarsvergadering zijn overigens ook nu nog op de NVGE-website te bekijken ([www.nvge.nl](http://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. De onderzoeksprijzen van de voorjaarsvergadering gingen naar S. Dinant en H.L.A. Janssen die bij de beoordeling gelijk scoorden.

## Criteria voor subsidies van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie t.b.v. klinisch hepatologisch onderzoek in Nederland.

De inkomsten van het EASL-congres in 2000 te Rotterdam zijn gedeeltelijk ter beschikking gesteld aan de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie om, gedurende de komende 3 jaar, klinisch leveronderzoek in Nederland te stimuleren. Jaarlijks kunnen 3 onderzoeksprojecten worden gehonoreerd.

## De volgende criteria worden voor een subsidieaanvraag gehanteerd:

1. Het dient klinisch wetenschappelijk hepatologisch onderzoek te betreffen.
2. Het onderzoek dient in Nederland verricht te worden.
3. Het onderzoek dient bij voorkeur in multicenter verband verricht te worden.
4. Met name onderzoeken naar ziektebeelden waarvoor industriële partners weinig sponsoring verlenen worden gestimuleerd om subsidie aan te vragen (het betreft veelal minder frequent voorkomende aandoeningen.)
5. Vaste personeelskosten worden niet ondersteund. Wel kan de beurs (gedeeltelijk) worden aangewend voor onkostenvergoeding van een junior medewerker of student.
6. Financiële ondersteuning wordt met name gegeven om de infrastructuur van een onderzoeksnetwerk op te bouwen. Wij denken hierbij met name aan het organiseren van investigators meetings (reiskosten en congreskosten), ondersteunende apparatuur zoals computers, het bezoeken van cursussen noodzakelijk voor het opzetten van een studie en het financieren.
7. Het maximale subsidiebedrag bedraagt € 6.000,-

Indien u geïnteresseerd bent om een subsidie te verwerven verzoeken wij u schriftelijk een aanvraag in te dienen bij de Nederlandse Vereniging voor de Hepatologie ter attentie van Mw. M.J. van Gijtenbeek, Postbus 657, 2003 RR te Haarlem. In de aanvraag dient u in maximaal één A4 uw onderzoeksproject te beschrijven gestructureerd naar achtergrondinformatie, doelstelling, methode en verwachte resultaten met het tijdstip van afronding van het project. De uiterste datum voor indiening is 15 augustus a.s. De uitslag van de beoordeling zal in oktober worden bekend gemaakt. Een jaar na start van het onderzoek dient een eind- of voortgangsrapport naar de NVH te worden verstuurd.

## Agenda casuïstische conferenties NVGE 2004

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 zullen plaatsvinden op 7 september en 9 november. Mede gelet op het hoge niveau van deze conferenties adviseren wij u deze data nu vast in uw agenda te noteren.

### **Roche reisbeurs 2004**

Ook in 2004 zal deze beurs weer beschikbaar worden gesteld aan leden van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie. Jonge onderzoekers met een geaccepteerde voordracht voor de AASLD (aanvraag indienen vóór 1 oktober 2004) komen hiervoor in aanmerking. Een bijdrage voor de nieuwsbrief in de vorm een congresverslag of korte bespreking van eigen onderzoek wordt verwacht. Formulieren verkrijgbaar via het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

### **Zambon reisbeurs 2004**

In 2004 wordt ook door de firma Zambon Nederland BV een reisbeurs ter beschikking gesteld aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie. Jonge onderzoekers met een geaccepteerde voordracht voor de AASLD komen hiervoor in aanmerking. Een bijdrage voor de nieuwsbrief in de vorm van congresverslag of korte bespreking van eigen onderzoek wordt verwacht. Uw aanvraag kunt u vóór 1 oktober 2004 indienen bij het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

### **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**

Het doel van de vereniging is het bevorderen van de hepatologie in de meest ruime zin van het woord. Er zijn twee secties: basale hepatologie en klinische hepatologie, ten einde ontwikkelingen en activiteiten te stimuleren en coördineren. In voor- en najaar wordt in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie een congres gehouden in Veldhoven. Voor de beste vrije voordracht wordt de Hepatologie-prijs uitgereikt.

Er zijn intensieve contacten met zusterverenigingen, met de patiëntenverenigingen en met de Maag Lever Darm Stichting.

Het lidmaatschap van de vereniging heeft ook directe voordelen zoals reductie op de toegangsprijs van de congressen in Veldhoven, korting van € 50,- op lidmaatschap EASL (dit bedrag wordt door de penningmeester van de NVH aan u overgemaakt na overleggen van een bewijs van betaling van uw contributie aan de EASL) en het geeft u tenslotte recht op mededinging naar reisbeurzen.

De contributie bedraagt € 16,- per jaar, aanmelding van nieuwe leden bij de secretaris, Dr. H.L.A. Janssen,

Postbus 657, 2003 RR Haarlem, fax (023) 5513087.

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. Hieronder zijn de voorwaarden voor sponsoring weergegeven. Deze voorwaarden zullen ook in 2004 strikt worden nageleefd.

1. De begunstigde moet op de datum van de promotie tenminste twee jaar lid zijn van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie. Als ingangsdatum van het lidmaatschap geldt de datum van inschrijving.
2. De begunstigde moet AIO/OIO zijn of een positie bekleden met een vergelijkbaar salaris.
3. Het proefschrift dient over een basaal of klinisch hepatologisch onderwerp te gaan. Beoordeling hiervan geschiedt in gezamenlijkheid door secretaris en penningmeester.
4. De aanvraag dient vergezeld te gaan van een samenvatting van het promotieonderzoek in de Nederlandse taal (minimaal 500 woorden). Na toekenning vindt betaling van het sponsorbedrag plaats indien de samenvatting voor de Nieuwsbrief is ontvangen in het secretariaat. De sponsoring door de NVH dient in het proefschrift vermeld te worden.

### **De aanvrager kan het hepatologisch karakter van het proefschrift aannemelijk maken indien:**

- hoofdstukken van het proefschrift zijn gepubliceerd in hepatologische tijdschriften of in hepatologische secties van gastroenterologische tijdschriften.
- resultaten beschreven in het proefschrift gepresenteerd zijn op hepatologische congressen (AASLD, EASL) of in hepatologische sessies van gastroenterologische congressen (AGA/DDW, UEGW).
- presentatie van (delen van) het onderzoek heeft plaatsgevonden in sessies van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie tijdens de bijeenkomsten te Veldhoven.



M. Schoemaker

Titel proefschrift: "Apoptotic cell death as a target for the treatment of acute and chronic liver injury"

Promotiedatum 28 april 2004 te Groningen

Promotoren : Prof. dr. P.L.M. Jansen en Prof. dr. H.J. Haisma

Co-promotoren: Dr. H. Moshage en Dr. K. Poelstra

## Inleiding en Doel

Tijdens acute en chronische leverziekten zijn er twee belangrijke gebeurtenissen die leiden tot leverfalen: de hepatocyten staan bloot aan verhoogde concentraties galzouten en componenten van het afweersysteem (cytokinen). Zonder krachtige beschermingsmechanismen zal de hepatocyt doodgaan als gevolg van necrose of apoptose. De tweede belangrijke gebeurtenis die optreedt is de activering van stellaatcellen, de centrale spelers in het leverfibrose-proces. Zowel celdood van hepatocyten als de activering van stellaatcellen zijn ongewenst. Daarom kan het remmen van celdood in de hepatocyt een relevante therapeutische strategie zijn, terwijl stimulering van celdood juist gewenst is in geactiveerde stellaatcellen.

Gedurende het promotieonderzoek is, middels diermodellen en gekweekte levercellen, onderzocht hoe levercellen zich kunnen beschermen tegen celdood tijdens acute en

chronische leverontstekingen. In dit kader zijn aangrijpingspunten gevonden voor nieuwe vormen van therapie om apoptotische celdood van hepatocyten te voorkomen en celdood in geactiveerde stellaatcellen te bevorderen. Het begrijpen van de mechanismen die celdood van levercellen reguleren is zowel van wetenschappelijk als ook klinisch belang. Met deze kennis kunnen nieuwe therapieën worden ontwikkeld.

## Resultaten en Conclusies

Onderzocht is welke vorm van celdood aanwezig is tijdens chronische leverschade. In ratten met chronische leverschade (het galgangligatie-model) gaan hepatocyten voorname-lijk dood door necrose en is er nauwelijks sprake van apoptose. Dit gaat in tegen de gevestigde ideeën, maar wordt sinds kort ook gesteund door andere onderzoekers. Blijkbaar zijn hepatocyten onder deze omstandigheden goed beschermd tegen apoptotische celdood. Dit heeft consequenties voor de ontwikkeling van therapieën die erop gericht zijn leverschade te remmen: niet apoptotische maar necrotische celdood moet worden aangepakt. Bij acute leverschade is dit juist andersom: hierbij is vooral sprake van apoptotische celdood. Gebleken is dat zowel tijdens acute als chronische lever-

### Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Pegasys®

**Samenstelling:** Pegasys bevat als werkzaam bestanddeel peginterferon alfa-2a, gevormd door de conjugatie van PEG reagens (bis-monomethoxy poly(ethylene glycol) met een molecuulmassa van 40 kD aan interferon alfa-2a. Pegasys wordt voornamelijk in het bloed en het extravasculair vocht aangetroffen. Pegasys is beschikbaar in voorgedoseerde vesperspuit met gebruiksklare oplossing voor injectie met 180 of 135 microgram peginterferon alfa-2a per 0,5 ml. **Indicatie:** chronische hepatitis C bij volwassenen met verhoogde transaminasen en die positief zijn voor HCV-RNA in het serum, inclusief patiënten met gecompenseerde cirrose. De optimale behandeling is in combinatie met ribavirine. **Contra-indicaties:** 1. Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor alle interferonen of voor een van de hulpstoffen. 2. Auto-immuun hepatitis. 3. Ernstige leverfunctie- of nierfunctiestoornis. 4. Neonaten en kinderen tot 3 jaar oud vanwege de hulpstof benzalkaolium. 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. Reeds bestaande ernstige psychische aandoening of een ernstige psychische ziekte in de anamnese, voornamelijk depressie. 7. Zwangerschap en borstvoeding. **Doosering en wijze van toediening:** Behandeling dient uitsluitend te worden geïnitieerd door een arts met ervaring bij het behandelen van patiënten met hepatitis C. De aanbevolen dosering Pegasys bedraagt 180 microgram eenmaal per week subcutaan toegediend in buik of dij. **Waarschuwingen:** Raadpleeg de productkenmerken van ribavirine wanneer Pegasys in combinatie met ribavirine wordt gebruikt. In studies werd Pegasys-behandeling in verband gebracht met een daling in het aantal trombocyten, witte bloedcellen en neutrofielen. Anemie (hemoglobine < 10 g/dl) werd in studies waargenomen bij tot 15% van de patiënten tijdens de behandeling met Pegasys en ribavirine. Er dient voorzichtigheid te worden betracht bij de toediening van Pegasys wordt toegediend in combinatie met myelosuppressieve middelen. Bij het gebruik van alle interferonen zijn schildklierfunctie-afwijkingen of verergering van bestaande schildklierziekten gemeld. Ernstige psychische aandoeningen zoals depressie, zelfmoordgedachte en zelfmoordpoging kunnen voorkomen bij patiënten met of zonder een voorafgaande psychische aandoening. Hypertensie, supraventriculaire arritmieën, dyspnoea coracis, pijn op de borst en myocardinfarct zijn in verband gebracht met alle interferontherapie. Bij patiënten bij wie tijdens de behandeling aanvullende leverfunctiestoornissen ontstaan, dient Pegasys gestaakt te worden. Een toename in de ALT-spiegels boven de uitgangswaarden kan worden waargenomen. Ernstige, acute overgevoeligheidsreacties zijn zelden waargenomen tijdens alfa interferontherapie. Ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten is gemeld tijdens behandeling met alfa interferonen. Koorts gepaard met griepachtig syndroom wordt gemeld tijdens interferontherapie, andere oorzaken van persistente koorts moeten worden uitgesloten. Zoals met andere interferonen is retinopathie in zeldzame gevallen ook gemeld bij Pegasys. Patiënten met klachten over vermindering of verlies van gezichtsvermogen moeten direct een oogonderzoek ondergaan. Pulmonale symptomen, waaronder dyspnoe, pulmonale infiltraten, pneumonie en pneumonitis, zijn gemeld. Indien Pegasys en ribavirine toegevoegd worden aan "Highly Active Antiretroviral Therapy" (HAART) bij patiënten met HCV/HIV co-infectie kan er een grotere kans bestaan op lactatacidose, en bij co-geïnitieerden met een voortgeschreden cirrose die HAART gebruiken, kan er een grotere kans bestaan op leverdecompensatie en mogelijk overlijden. Therapie moet niet worden gestopt bij HCV/HIV-patiënten met een Child-Pugh score > 6 en dient onmiddellijk gestaakt te worden als een score van 7 wordt bereikt. **Bijwerkingen:** Bijwerkingen die zijn gemeld bij 20% van de patiënten die met de combinatie van Pegasys/ribavirine 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. (07/2003). Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op [www.roche.nl](http://www.roche.nl).

### Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Copegus®

**Samenstelling:** Elke filmomhulde tablet Copegus bevat 200 mg ribavirine. **Indicatie:** 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 bestaande hartaandoening in de anamnese, ernstige leverschade, nierdecompensatie, levercirrose, feroede jobo-pathieën. **Doosering en wijze van toediening:** De behandeling moet geïnitieerd en gecontroleerd worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van chronische hepatitis C. Copegus wordt dagelijks oraal toegediend samen met voedsel, verdeeld over twee giften. Patiënten met het virale genotype 1 worden 48 weken behandeld met 1000 mg voor patiënten > 75 kg en 1200 mg voor patiënten < 75 kg. Patiënten met genotype 2 of 3 worden oraal behandeld met 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 veroorzakt ribavirine veranderingen in het sperma. Er mag niet met Copegus worden begonnen voordat een negatieve uitslag van een zwangerschapstest is verkregen. 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 mutagen in sommige in vivo en in vitro genotoxiciteitstesten. Een potentieel carcinogeen effect van ribavirine kan niet uitgesloten worden. Een daling van het hemoglobinegehalte tot < 10 g/dl werd waargenomen bij tot 15% van de patiënten die 48 weken behandeld werden met 1000/1200 mg Copegus en bij 3% van de patiënten die 24 weken werden behandeld met 800 mg Copegus, beide in combinatie met peginterferon alfa-2a. Verminderd Copegus tot 600 mg per dag indien Hb < 10 g/dl en stop Copegus bij Hb < 8,5 g/dl. Vanwege de mogelijke hemoglobine daling moet Copegus met voorzorg worden toegediend aan patiënten met een cardiale aandoening. Als een acute overgevoeligheidsreactie 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 uiterste voorzichtigheid te worden begonnen (of te worden voortgezet als een verminderde nierfunctie tijdens de behandeling ontstaat). Copegus moet worden gestaakt indien tijdens de behandeling een bezwaar leverdecompensatie ontstaat of wanneer ondanks doosering, de ALT-waarde progressief en klinisch significant toeneemt of gepaard gaat met een toename van direct bilirubine. Standaard hematologische testen en bloedonderzoek moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan de therapie, na 2 en 4 weken en daarna periodiek, als daar klinisch aanleiding toe is. Aanvaardbare uitgangswaarden zijn: Hb 212 g/dl (vrouwen) 213 g/dl (mannen), pH 7,30-7,40, neutrofielen > 1500/mm<sup>3</sup>. Voorzichtigheid is geboden als Copegus en peginterferon alfa-2a toegevoegd worden aan een "Highly Active Antiretroviral Therapy" (HAART) bij hepatitis C patiënten die tevens met HIV geïnitieerd zijn, aangezien zij het risico kunnen lopen van ernstige bijwerkingen. Ribavirine remt in vitro de fosforijfing van zidovudine en stavudine en kan mogelijk het antiretrovirale effect en de werkzaamheid van didanosine versterken. **Bijwerkingen:** Gemeld bij 20% 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](http://www.roche.nl).

#### Referenties:

1. Zoulim F. *New Engl J Med* 2000; 343:1666-1672
2. Heathcote E. *New Engl J Med* 2000; 343:1673-1680
3. Rossi S. *J. Gal* 2003; 32:748-757
4. Samenstelling van de productkenmerken



**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](mailto:info@roche.nl), [www.roche.nl](http://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; hemorragische diathese. **Bijwerkingen:** Buikpijn, diarree, flatulentie, misselijkheid, braken; hoofdpijn, duizeligheid; vermindering van de nierfunctie, waaronder interstitiële nefritis; overgevoeligheidsreacties, waaronder allergische exantheem, farmacogene koorts, bronchospasmen, peri- en myocarditis, 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; hemorragische diathese. **Bijwerkingen:** Buikpijn, diarree, flatulentie, misselijkheid, braken; hoofdpijn, duizeligheid; vermindering van de nierfunctie, waaronder interstitiële nefritis; overgevoeligheidsreacties, waaronder allergische exantheem, farmacogene koorts, bronchospasmen, peri- en myocarditis, 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:

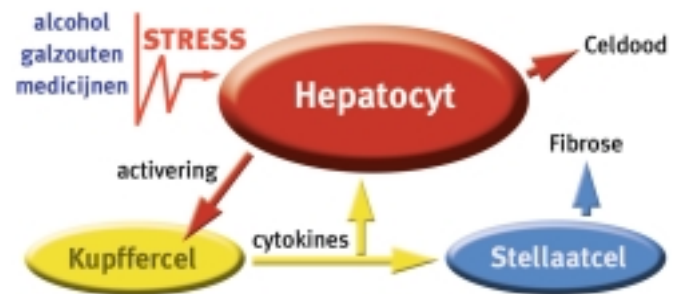
Tramedico BV, Weesp, 0294 - 46 11 22  
of raadpleeg de volledige IB-tekst.

schade de factor NF- $\kappa$ B essentieel is voor de bescherming van hepatocyten tegen apoptotische celdood. NF- $\kappa$ B wordt door stoffen van het afweersysteem (cytokinen) geactiveerd en is betrokken bij het aflezen van de genetische informatie die opgeslagen ligt in genen. Deze genen zijn onder andere inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS), Inhibitor of Apoptosis Protein2 (IAP2) en A1/bfl-1. Zolang hepatocyten in staat zijn om NF- $\kappa$ B te activeren, zal apoptotische celdood worden geremd tijdens omstandigheden van acute en chronische leverschade. Hieruit blijkt dat cytokinen niet alleen schadelijk zijn, maar ook de hepatocyt helpen met het beschermen tegen celdood. Therapieën die erop gericht zijn om tijdens chronische leverschade deze cytokinen te blokkeren zijn dus ongunstig voor de hepatocyt omdat daarmee de beschermende factor NF- $\kappa$ B wordt geblokkeerd.

Wanneer de humane homologe variant van het IAP2 gen (HIAP1) in hepatocyten wordt gebracht met behulp van een gemodificeerd adenovirus, wordt door de hepatocyten een grote hoeveelheid van het HIAP1 eiwit aangemaakt. In gekweekte hepatocyten is aangetoond dat HIAP1 op deze manier celdood remt. In muizen met acuut leverfalen is HIAP1 echter niet beschermend. Dit gaat in tegen alle verwachtingen, maar is een relevant resultaat voor de ontwikkeling van genterapie die als doel heeft in te grijpen in celdood tijdens leverziekten.

Tijdens chronische leverschade staan hepatocyten bloot aan hoge concentraties galzouten. Onderzocht is hoe deze galzouten celschade veroorzaken. Hiervoor zijn gekweekte hepatocyten gebruikt. Niet alle galzouten zijn schadelijk voor hepatocyten. Het glycine-conjugeerde galzout glycochenodeoxycholaat (GCDCA) is wel schadelijk. Na opname door de hepatocyt, brengt GCDCA schade aan de cel door de energiefabriekjes, de mitochondriën, te beschadigen. Op deze manier initieert GCDCA apoptotische celdood. Patiënten die leiden aan chronische leverschade worden vaak behandeld met het galzout ursodeoxycholaat (UDCA). Wij hebben getracht het mechanisme achter de beschermende werking van UDCA op te helderen. Gebleken is dat het taurine-conjugaat van UDCA (TUDCA) beschermingsmechanismen in de levercel activeert. Hierbij is NF- $\kappa$ B niet betrokken maar zijn andere factoren beschermend, zoals PI3 kinase en MAP kinases. Deze kinases remmen celschade, veroorzaakt door bijvoorbeeld GCDCA, door een beschermende invloed uit te oefenen op de mitochondriën. Tot slot, om leverfibrose terug te dringen, is de geactiveerde stellaatcel een doelcel. Hiervoor is een transportmiddel ontwikkeld en getest dat selectief een gen in de geactiveerde stellaatcel brengt. Op deze manier kan een belangrijk beschermingsmechanisme van de cel (zoals NF- $\kappa$ B) uitgeschakeld worden zodat celdood optreedt. Wij hebben gebruik gemaakt van een receptor die verhoogd aanwezig is op het oppervlak van de geactiveerde stellaatcel tijdens

leverfibrose. Deze receptor is de PDGF-receptor waaraan normaal gesproken PDGF bindt. Door nu het bindende gedeelte van PDGF te koppelen aan een stofje dat bindt aan de buitenkant van een gemodificeerd adenovirus ontstaat een fusie-eiwit. Experimenten met zowel hepatocyten als stellaatcellen hebben aangetoond dat dit fusie-eiwit het gemodificeerde virus selectief naar de PDGF-receptor op de geactiveerde stellaatcel brengt. Daarentegen nemen de hepatocyten dit virus niet meer op. Nu moet worden onderzocht hoe dit transportmiddel geassocieerd met een therapeutisch gen zich gedraagt in een diermodel met leverfibrose.



**Figuur 1.** Acute of chronische leverschade leidt tot beschadiging van de hepatocyten waardoor een ontstekings-reactie optreedt in de lever. Deze reactie wordt onder andere gekenmerkt door de activering van de Kupffer cellen en een hoge productie van cytokinen. Deze reacties zijn in eerste instantie bedoeld om de schade te repareren. Wanneer echter de beschermings-mechanismen van de hepatocyt het af laten weten, kan dit uiteindelijk leiden tot celdood van de hepatocyt. Daarnaast leidt een chronische leverschade tot de activering en celdeling van stellaatcellen, met als gevolg leverfibrose. Celdood van de hepatocyten en de ontwikkeling van leverfibrose kunnen resulteren in het verlies van leverfuncties en uiteindelijk fataal zijn.

### 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:

- Effects of Bile Salts on Hepatic Lipoprotein Production. B.M. Elzinga, Groningen
- Mechanisms of cellular copper homeostasis. D. Klomp, Utrecht
- Apoptotic cell death as a target for the treatment of acute and chronic liver injury. M. Schoemaker, Groningen
- Regulation of hepatobiliary transport function by nuclear receptors. T. Kok, Groningen

### Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



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



# PEGASYS®

## de nieuwe peginterferon-alfa bij chronische hepatitis-C

- PEGASYS® is **effectiever** dan interferon alfa-2a, ongeacht genotype en viral load <sup>1,2,3</sup>
- meest frequente bijwerkingen corrigeerbaar zonder dosisaanpassing <sup>4</sup>
- standaarddosering **180 µg** ongeacht lichaamsgewicht <sup>4</sup>
- gebruiksklare oplossing in **voorgevulde spuit** <sup>4</sup>



**PEGASYS® COPEGUS®**

peginterferon alfa-2a (40KD)

ribavirin

**Different by design**