

Lever

Nieuwsbulletin van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



I N H O U D

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



Jaargang 33, nr.2
Mei 2009

Colofon

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

Redactie:

Dr. S.W.C. van Mil

Redactie adres:

Redactie Nieuwsbrief NVH
Postbus 657
2003 RR Haarlem
Fax: 023 - 5513087

Bestuur:

Prof. dr. H.L.A. Janssen, voorzitter
Dr. K.N. Faber, secretaris
Dr. J.T. Brouwer, penningmeester
Dr. L.C. Baak
Prof. dr. J.P.H. Drenth
Dr. R.J. de Knecht
Dr. G.H. Koek
Dr. S.W.C. van Mil
Dr. S.W.M. Olde Damink
Dr. C.C. Paulusma

Lidmaatschap:

aanmeldingen bij de secretaris:
Dr. K.N. Faber
Postbus 657
2003 RR Haarlem
fax: 023-5513087

Informatie via:

www.hepatologie.org

Omslagfoto:

Lever angiogram van behandeling hepatocellulair carcinoom m.b.v. yttrium-90 microsferen. Zie Sectie Klinische Hepatologie, blz. 7 en 8.

Overname van gegevens uit deze nieuwsbrief is toegestaan met bronvermelding. Correspondentie kan worden gestuurd naar het redactieadres. De redactie behoudt zich het recht voor om te bewerken.

Vormgeving:

Drukkerij Bijto BV, Enkhuizen
ISSN nr.: 1574-7867

Deze uitgave is mogelijk gemaakt met steun van **Ferring**, **Gilead**, **Roche** en **Schering Plough**

 Schering-Plough



Congresagenda 2009

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

8 - 12 juni

Dutch Liver Week 2009 van de NVH
Locatie: Hilton Royal Parc Soestduinen
De jaarlijkse cursus klinische hepatologie (10-12 juni) maakt deel uit van de DLW.
Inlichtingen: Care Cure & More communication services.
E-mail: erik.sickmann@cc-en-m.nl
Het programma vindt u op:
www.dlw2009.nl

Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Tel.: 023 - 551 3016, Fax: 023 - 551 3087
Inlichtingen: E-mail: secretariaat@mdl.nl

8 - 9 oktober

Najaarsvergadering NVGE en NVH.
Locatie: Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE,
Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Tel.: 023 - 551 3016, Fax: 023 - 551 3087
E-mail: secretariaat@nvge.nl

18 - 19 september

3rd International Conference on Coagulopathy in Liver Disease
Locatie: Groningen
Website: www.wenckebachinstituut.nl

30 oktober - 3 november

The Liver Meeting van AASLD
Locatie: Boston, Massachusetts
Inlichtingen: www.aasld.nl

7 oktober

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-Leverziekten.
Locatie: Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVMDL,

21 - 25 november

United European Gastroenterology Week
Locatie: ExCel Londen, United Kingdom
Inlichtingen: www.uegf.nl

Inhoud

Congresagenda	2	- Agenda casuïstische conferenties te Utrecht	
Bestuurszaken	3	- NVGE-NVH reisstipendia	
- Van de voorzitter		- Lidmaatschap NVH	
In Memoriam - L. de Kater		- Proefschriftsponsoring	
Sectie Basale Hepatologie	4	Nieuws	9
- In de schijnwerpers: Ronald Oude Elferink		- Terugblik 3 rd Groningen HPB Day en Afscheidssymposium Prof. dr. Maarten J.H. Slooff	
- 2e Dutch Experimental Gastroenterology and Hepatology (DEGH) meeting		- Succesvolle start van Landelijk Initiatief rondom Auto-immuun Hepatitis	
Sectie Klinische Hepatologie	7	Proefschriftsamenvattingen	12
- Intra-arteriële radioembolisatie met yttrium-90 microsferen: een veelbelovende nieuwe behandelingsmogelijkheid voor patiënten met gevorderd hepatocellulair carcinoom		- Samenvatting proefschrift Carlijn I. Buis: "Molecular and biochemical mechanisms of bile duct injury after liver transplantation."	
- Cursus Klinische Hepatologie 2009		- Samenvatting proefschrift Sandra Dunning: "Resistance of activated stellate cells to cell death in liver fibrosis: mechanisms and targets for intervention"	
Mededelingen	8	Proefschriftenservice	15
- Inschrijving najaarsvergadering 2009			
- Nieuwe ledenlijst NVH			



Van de voorzitter

Ik zit op Tweede Paasdag voor me uit te staren en vraag me af hoe het met de leverziekten in Nederland gaat. Er zijn in ieder geval recent twee zaken die belangrijk zijn om leverziekten te voorkomen en zo goed mogelijk te behandelen. Deze twee zaken zijn het recente advies van de Gezondheidsraad om hepatitis B vaccinatie onder de algehele bevolking te implementeren en de uitbreiding van de opleidingscapaciteit van MDL-artsen.

Het was in alle kranten te lezen: de Gezondheidsraad heeft eindelijk na vele jaren van adviezen inwinnen besloten om het hepatitis B vaccin aan te bevelen voor de gehele Nederlandse bevolking. Nederland was de laatste jaren op de Europese kaart een van de weinige landen (samen met Engeland en Scandinavië) die hier nog niet toe waren overgegaan. Nadat recent ook Ierland en Noorwegen een identiek advies hebben gegeven, lijkt nu eindelijk de politiek wakker te worden en het belang van dit vaccin in te zien. Er overlijden in Nederland al sedert vele jaren meer patiënten aan hepatitis B dan aan HIV en met de globaliserende wereld zien we dat steeds frequenter jonge mensen die niet uit de risicogroepen komen, worden geïnfecteerd op vakantie in het verre buitenland of via een partner uit een endemisch gebied. Het jarenlang gevoerde beleid waarbij alleen risicogroepen werden gevaccineerd is op een volgestrekte mislukking uitgelopen. Het is vrijwel onmogelijk om binnen de scene van homoseksuelen of allochtonen door te dringen met het vaccin. Nu de Gezondheidsraad dit besloten heeft, rijst de vraag of de minister dit advies gaat overnemen. De lage compliance bij het Humaan Papilloma virus vaccinatieprogramma baart zorgen. Er is echter een groot

verschil tussen het hepatitis vaccin en het Humaan Papilloma virus vaccin. Het hepatitis B vaccin bestaat nu ongeveer 20 jaar en is volstrekt veilig, het is veel goedkoper dan het HPV vaccin en er worden in Nederland reeds risicogroepen gevaccineerd. Met name deze laatste groep vormt dus een belangrijke brug naar algehele vaccinatie gekoppeld aan de DKTP vaccinatie op de kinderleeftijd, alsmede een inhaalslag voor jonge adolescenten. Laten we van harte hopen dat minister Klink het advies van de Gezondheidsraad overneemt en snel tot de implementatie van dit vaccinatiebeleid zal overgaan.

Een tweede goede ontwikkeling voor de hepatologie is het feit dat de opleidingscapaciteit voor MDL-artsen langzaam maar zeker toch lijkt uit te breiden. Het gaat nog niet van harte, maar er worden elk jaar weer meer mensen opgeleid. Dit is belangrijk, met name voor de hepatologie omdat op dit moment MDL-artsen in algemene ziekenhuizen zoveel scopieën moeten doen dat zij de hepatologie noodgedwongen een beetje links moeten laten liggen. Vervolgens dreigt het gebied van de leverziekten het onderspit te delven binnen de MDL-geneeskunde. Er is vanuit de NVH recent opnieuw met de Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen gesproken om de opleiding voor hepatologisch georiënteerde Maag-Darm-Leverartsen te verbeteren en hen goed op te leiden in de kennis en de research van dit gebied, maar ook met het aanleren van abdominale echografie. Laten we hopen dat deze ontwikkeling zich snel voortzet, zodat ik op Tweede Paasdag van 2010, 2011 of 2012 nog beter nieuws voor u heb.

Harry Janssen

In Memoriam - Prof. dr. L.Kater

Op 10 oktober 2008 overleed na een langdurige ziekte Prof. Dr. Loek Kater, lid van het eerste bestuur en later ere lid van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie. Al tijdens zijn studietijd had hij een eigen laboratorium voor immunofluorescentie op de afdeling pathologie van het AZU. Na zijn opleiding tot internist startte hij in 1975 een polikliniek voor immunologische aandoeningen. Op deze polikliniek werden patiënten behandeld met systeemziekten zoals SLE, sclerodermie en vasculitis. Als één van de eersten in Nederland ontstond er geleidelijk een multidisciplinaire polikliniek met internisten, dermatologen, nefrologen, rheumatologen en neurologen. Kater was ook actief betrokken bij het opzetten van een aantal nationale SLE-studies.

In de begin van de jaren 70 van de vorige eeuw verrichte Loek Kater onderzoek naar het toenmalige Australië antigeen, met gedetailleerde diagnostiek in serum en op weefsels. Aangezien er in die tijd nog geen serologische bepalingen bestonden onderzocht hij het voorkomen van antiHBcore anti-lichaam door middel van immunofluorescentie op leverweefsel

van een hepatitis B patiënt. De antiHBc bepaling in het AZU was gedurende vele jaren afhankelijk van deze ene lever. Later onderzoek betrof vooral de rol van IgA bij diagnostiek van alcoholische hepatitis. Dit leidde tot belangrijke publicaties in tijdschriften als Hepatology, Gastroenterology en Am J Clin Pathol.

Loek was een begenadigd spreker en schrijver. Zijn rode pen was bij zijn promovendi gevreesd. Als arts was hij zeer medelevend en betrokken bij zijn patiënten, die hem op handen droegen. De laatste 10 jaar kon hij als gevolg van ziekte helaas geen continuïteit meer bieden voor zijn patiënten. Hij verlegde daarom zijn aandacht naar de studenten. Met name was hij betrokken bij het arts examen voor buitenlandse artsen, zelfs deze activiteit leidde nog tot een publicatie: Non-EEA doctors in EEA countries: doctors or cleaners? Met zijn overlijden hebben wij een aimabel en zeer veelzijdig mens verloren.

Ronald Hené
Karel van Erpecum

In de schijnwerpers: Ronald Oude Elferink

Hieronder de negentiende aflevering in een serie interviews met spraak-makende Hooggeleerden in de Maag-, Darm- en Leverziekten.

Interview met Ronald Oude Elferink, Hoogleraar Experimentele Hepatologie door Coen Paulusma en Bert Baak.



Ronald Oude Elferink heeft een volle agenda; een agenda die mede afhankelijk blijkt te zijn van het weer. 'Ik zou eigenlijk gaan *Paragliden* in de Vogezen maar door de NAVO top in Straatsburg is een deel van het luchtruim afgesloten; gelukkig is het er nu slecht weer', voegt Oude Elferink er opgelucht aan toe. Oude Elferink is in 2000 benoemd tot hoogleraar Experimentele Hepatologie en sinds 2002 afdelingshoofd van het Levercentrum bij het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. Het AMC Levercentrum is een prachtig nieuw laboratorium met veel daglicht dat fysiek los staat van het AMC. Op de toiletten hangen abstract- en posterprijzen en een enkele oevreprijs. Wellicht een beetje oneerbiedige plek voor behaalde roem? 'Integendeel', haast Oude Elferink zich. 'Vonden wij een goeie plek, en in retrospect is het eigenlijk heel narcistisch om ze daar te hangen want het is dé plek om ze uitgebreid te bestuderen!'

Het verleden

'Ik had net zo goed in een andere discipline terecht gekomen kunnen zijn', zegt Oude Elferink op onze vraag waar zijn passie voor de Hepatologie zijn oorsprong heeft. 'Ik ben in eerste instantie niet op de lever afgekomen maar op de diermodellen die beschikbaar waren binnen de afdeling Maag-Darm-Lever van het AMC. Het gebruik van proefdieren was in die tijd nog niet vanzelfsprekend aangezien de knock-out muizen technologie nog in de kinderschoenen stond. Peter Jansen kwam eind jaren tachtig vanuit Nijmegen naar het AMC en bedong een onderzoeksplek waar ik voor gevraagd werd. Jansen bracht twee natuurlijk voorkomende mutante rattenstammen mee: de Gunn rat, het model voor Crigler Najjar syndroom en de TR- (spreek uit als tee-er-min wat staat voor transport-mutant), het model voor Dubin-Johnson syndroom. Het eerste echte onderzoek binnen de MDL van het AMC werd gedaan door Bert Groen. Groen, aangetrokken door de initiator van het onderzoekslaboratorium Guido Tytgat, deed onderzoek aan galstenen. Ik ging daar samen met Jansen werken aan Crigler Najjar syndroom. Het defect in die rat was grotendeels bekend (ongeconjugeerde hyperbilirubinemie door een defect in de glucuronyltransferase activiteit) echter de moleculair biologische expertise om het gen te identificeren ontbrak op dat moment, dus werden er binnen

een jaar AIOs aangesteld die zich voornamelijk richtten op de moleculaire achtergrond van Crigler Najjar syndroom. Begin jaren negentig werd moleculair bioloog Piter Bosma aangetrokken die het genetische defect gekarakteriseerd heeft. Ikzelf stortte mij op de karakterisering van het defect in de TR- rat, die een buitengewoon interessant maar onduidelijk fenotype had. Duidelijk was dat die rat een probleem had met de uitscheiding van bepaalde verbindingen van de lever naar de gal, waaronder geconjugeerd bilirubine. Ik dacht dat we dat probleem binnen een paar jaar wel opgelost zouden hebben, maar dat viel toch enigszins tegen; het was een 'black box'. Uiteindelijk zijn we ruim acht jaar bezig geweest met de karakterisering van het transportdefect en hebben we het genetische defect geïdentificeerd in zowel de TR- rat als in patiënten met Dubin-Johnson syndroom'.

Onderzoekslijnen

'Zowel de Gunn rat als de TR- rat vormen de basis van de huidige onderzoekslijnen binnen het AMC Levercentrum', vertelt Oude Elferink. 'Globaal lopen er vijf onderzoekslijnen waar ik direct of indirect bij betrokken ben. Wat mijzelf betreft is alles wat met transport te maken heeft razend interessant. Galvorming (in relatie tot erfelijke en verworven vormen van cholestase) is altijd een speerpunt geweest en die lijn loopt nog steeds met momenteel de nadruk op fosfolipiden flip-pases; daarnaast bestuderen we ook transport processen in de darm. Het ontwikkelen van muismodellen voor cholestase en primaire biliaire cirrose, projecten die het afgelopen jaar zijn gehonoreerd door de MLDS, behoren óók tot deze onderzoekslijn. Mijn gegroeide interesse voor cholestase heeft geleid tot het 'jeukproject' wat ik samen doe met Ulrich Beuers, en wat moet resulteren in de opheldering van de oorzaak van pruritus bij patiënten met cholestatische leverziekten. Buitengewoon spannend onderzoek omdat het helemaal *from scratch* moet worden opgezet en kan leiden tot de ontwikkeling van een therapie. Ten derde, de gentherapie en celtransplantatie (Jurgen Seppen en Piter Bosma), waarbij gentherapie voor Crigler Najjar syndroom nu in de preklinische fase zit. Ten vierde, onderzoek aan de vette lever (mede ingebracht door Peter Jansen) en *last but not least* onderzoekslijnen die zijn binnengekomen door overname en fusie bij de ingebruikstelling van het AMC Levercentrum. De ontwikkeling van de bioartificiële lever (Rob Chamuleau) en onderzoek aan aminozuurmetabolisme en zonering van de lever (Wout Lamers).'

Kritische massa

'De oprichting van het AMC Levercentrum was een eerste goede stap richting het creëren van kritische massa binnen het experimentele leveronderzoek. Het probleem binnen het AMC is dat het onderzoek veel te veel verspreid is. De ervaring leert dat de minste of geringste fysieke afstand de communicatie tussen wetenschappers niet bevordert... en veel wetenschappers zijn vaak niet de meest communicatieve mensen: kleine, eigengereide ondernemertjes die erg met hun eigen winkeltje bezig zijn. Het is daarom belangrijk om

Curriculum Vitae Prof. Dr. Ronald Oude Elferink

Naam	Ronald P.J. Oude Elferink
Geboren	16 April 1956, Amsterdam
Posities	
1974-1981	Studie Biochemie, Universiteit van Amsterdam
1981-1985	AIO, Afdeling Biochemie, Universiteit van Amsterdam
1985-1986	Postdoc, Biotechnologisch Centrum, Universiteit van Amsterdam
1986-1999	Staflid Afdeling Gastrointestinale- en Leverziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
1999-2000	Associate professor en hoofd van het Lab Experimentele Hepatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
2000- heden	Hoogleraar Experimentele Hepatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
2002- heden	Afdelingshoofd van het AMC Lever Centrum, Amsterdam
Andere activiteiten	
1998-2005	Vice-voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie
2004- heden	Lid van de Wetenschappelijke Raad van de Crigler Najjar Stichting
2005- heden	Lid van de Wetenschappelijke Raad van de Maag Lever Darm Stichting

zoveel mogelijk onderzoekers op een vergelijkbaar onderwerp bij elkaar te concentreren.' Oude Elferink is dan ook erg verheugd met de op handen zijnde samensmelting van het Maag-Darm onderzoek met het AMC Levercentrum. 'Ik maak mij al jaren sterk voor één groot MDL onderzoekslaboratorium binnen het AMC. Dat MDL laboratorium gaat er nu komen en is een geweldige stap vooruit'.

De relatie tussen onderzoeker en clinicus

'Er is altijd een handicap in de interactie tussen laboratoriumonderzoekers en clinici', zegt Oude Elferink wanneer wij vragen naar zijn samenwerkingservaringen met de kliniek. 'Het zijn nogal verschillende beroepen. Onderzoekers zijn 100% van de tijd bezig met onderzoek terwijl clinici doorgaans 80% van de tijd bezig zijn met patiëntenzorg. Dat geeft een verschillende kijk op het onderzoek. Wederzijds zijn er verschillen in ideaalbeeld van hoe de wetenschap eruit zou moeten zien. Clinici met een voorliefde voor wetenschappelijk onderzoek moeten dat doen in de resterende 20% van hun tijd en onderzoekers weten dat dát erg moeilijk is. Echter het primaat van het onderzoek zit bij de clinicus: zij hebben de patiënten en het beste zicht op de probleemstelling en dat leidt tot frustratie. Frustratie bij de clinicus omdat ze niet voldoende tijd en input kunnen hebben over het onderzoek, en frustratie bij de onderzoeker omdat ze maar geen vinger achter het primaat van het biomedisch onderzoek kunnen krijgen. Interessant krachtenveld', concludeert Oude Elferink.

Samenwerken

'Desalniettemin vind ik de interactie met de kliniek extreem belangrijk en kan de samenwerking niet intensief genoeg zijn', benadrukt Oude Elferink. En ja, het is onvoordelig dat het AMC Levercentrum wat verder van de kliniek afzit, maar fysieke afstand is een psychologische drempel en mag een samenwerking nooit in de weg staan. Als je wilt samenwerken, kun je samenwerken, dat bewijst onze jarenlange intensieve samenwerking met het Nederlands Kanker Instituut, en

dat is verder weg dan de kliniek in het AMC. Overigens is een samenwerking alleen maar vruchtbaar als de expertises complementair zijn, als er voor beiden iets bij elkaar te winkelen valt. Momenteel werk ik binnen het AMC zeer intensief samen met Ulrich Beuers, en dat gaat erg goed, en ik voorzie een intensievere samenwerking met de kliniek wanneer het MDL laboratorium van start gaat.'

De toekomst

'Het Nederlandse wetenschapsbeleid is extreem slecht en Plasterk doet het eigenlijk niet zo goed', zegt Oude Elferink wanneer we hem vragen naar zijn visie op het Nederlandse wetenschapsbeleid. 'Met de komst van Plasterk als minister van OCW zou het wetenschapsbeleid een aanzienlijke boost hebben moeten krijgen. Voordat Plasterk minister van OCW was had hij de mond vol van stimuleren van het wetenschappelijke klimaat, maar *du moment* hij minister werd is het windstil geworden. Nederland is ook helemaal geen kennis-economie. Ja, wanneer het multinationals als Philips betreft maar zeker niet met betrekking tot het biomedisch onderzoek. Ik denk dat men in het Haagse circuit wetenschap niet belangrijk vindt, maar het is niet politiek correct om dat te zeggen, dus staat het gewoon niet hoog op de Haagse prioriteitenlijst'. Op de vraag of Oude Elferink een ministerspost zou ambiëren als volgende stap in zijn carrière is hij duidelijk. 'Mijn ambitie is nooit voortgekomen uit een functie maar uit het doen van spannend onderzoek! Nee dus, mij zul je in de toekomst in Den Haag niet tegenkomen. Over een jaar of, laten we zeggen, acht hoop ik het afdelingshoofdschap aan iemand anders over te doen en weer tijd te krijgen om lekker proefjes te doen. Begrijp me niet verkeerd, afdelingshoofd is een uitdagende baan waarin vooral besprekingen zoals die rond de fusie tussen het Maag-Darm onderzoek en het AMC Levercentrum de krenten in de pap zijn. Maar in alle eerlijkheid, onderzoek doen is uiteindelijk vele malen leuker dan het leiden van een afdeling.'

Geselecteerde publicatielijst

1. Paulusma CC, Bosma PJ, Zaman GJ, Bakker CT, Otter M, Scheffer GL, Scheper RJ, Borst P, Oude Elferink RP. (1996) Congenital jaundice in rats with a mutation in a multidrug resistance-associated protein gene. *Science* 271(5252):1126.
2. De Vree JM, Ottenhoff R, Bosma PJ, Smith AJ, Aten J, Oude Elferink RP. (2000) Correction of liver disease by hepatocyte transplantation in a mouse model of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 119(6):1720.
3. Medina JF, Recalde S, Prieto J, Lecanda J, Saez E, Funk CD, Vecino P, van Roon MA, Ottenhoff R, Bosma PJ, Bakker CT, Oude Elferink RP. (2003) Anion exchanger 2 is essential for spermiogenesis in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100(26):15847.
4. Groen A, Kunne C, Jongsma G, van den Oever K, Mok KS, Petruzzelli M, Vrins CL, Bull L, Paulusma CC, Oude Elferink RP. (2008) Abcg5/8 independent biliary cholesterol excretion in Atp8b1-deficient mice. *Gastroenterology* 134(7):2091.
5. Paulusma CC, de Waart DR, Kunne C, Mok KS, Elferink RP. (2009) Activity of the Bile Salt Export Pump (ABCB1) Is Critically Dependent on Canalicular Membrane Cholesterol Content. *J. Biol. Chem.* 284(15):9947.

NIEUW voor de behandeling van
volwassenen met gecompenseerde
chronische hepatitis B

Eén lever.  Eén leven.
Eénmaal daags één tablet VIREAD.

Uitgebreide productinformatie verkrijgbaar bij GILEAD
Telefoon: 020 718 3650 Email: gileadnl@gilead.com

 GILEAD

viread[™]
tenofovir disoproxil (as fumarate) 245 mg

2^e Dutch Experimental Gastroenterology and Hepatology meeting (DEGH).

Tijdens de voorjaarsvergadering van de NVH en NVGE in Veldhoven op 19 en 20 maart vond de 2e DEGH meeting plaats. Deze meeting, georganiseerd door de basale sectie van de NVH en de sectie experimentele gastroenterologie van de NVGE, beloofde van te voren al een zeer succesvolle meeting te worden omdat dit jaar 35% meer abstracts ingediend werden dan vorig jaar en ook werd ingediend door meer verschillende onderzoeksgroepen.

De Baroniezaal was goed gevuld en het podium voor de 27 beste abstracts en natuurlijk de vier buitenlandse sprekers; Prof. Labris (Italië), Prof. Hansson (Zweden), Dr. Mowat (UK) en Dr. Schoonjans (Zwitserland). De prijs voor het beste hepatologische abstract ging naar Dr. Jurgen Seppen voor zijn onderzoek: 'Dietary soy phytoestrogens cause infertility in UDP-glucuronyltransferase deficient rats'. Brenda J. Olivier kreeg de prijs voor beste abstract ingediend bij de sectie Experimentele Gastroenterologie voor het abstract: 'Differences in disease progression of DSS-induced colitis in C57BL/6 and BALB/c mice'.

Nog eens 63 abstracts waren geselecteerd voor posterpresentaties, waarvan de 23 beste tijdens begeleide posterrondes mondeling werden toegelicht. De prijs voor de beste hepatologische poster ging naar Drs. F.J.C. Cuperus voor de poster 'Effective treatment of unconjugated hyperbilirubinemia with the Laxans

Polyethylene Glycol in Gunn rats' en die voor de beste gastroenterologische poster naar Drs. Esmerij P. van der Zanden (AMC) voor de poster 'Acetylcholine enhances macrophage phagocytosis and induces inflammatory anergy via distinct nAChR subunits'.

Voor het eerst werd dit jaar de **basale en klinische junior onderzoeker NVH prijs** uitgereikt. Deze prijs wordt vanaf heden ieder jaar uitgereikt aan het beste wetenschappelijk artikel geschreven door een van haar net of nog niet gepromoveerde leden. De eerste basale junior onderzoeker aan wie deze prijs, een certificaat en geldsom van € 500,- werd uitgereikt, was **Martijn Hoeke** (UMCG) voor het paper "Low retinol levels differentially modulate bile salt-induced expression of human and mouse hepatic bile salt transporters", gepubliceerd in het januari-issuue van Hepatology van dit jaar. De klinische junior onderzoeker prijs ging naar **Erik Buster** voor het artikel Sustained HBeAg and HBsAg Loss After Long-term Follow-up of HBeAg-Positive Patients Treated With Peginterferon α -2b (Gastroenterology 2008;135:459-467). Wij wensen beiden veel succes bij hun verdere onderzoek.

Naar mijn mening was dit weer een zeer geslaagde DEGH! Volgend jaar hopen we weer, met natuurlijk uw medewerking, zo'n succesvolle meeting te organiseren. Suggesties ter verbetering van deze meeting zijn zeer welkom en kunnen worden gemaïld naar leden van het bestuur.

Saskia van Mil

Sectie Klinische Hepatologie

coördinatoren: - Dr. R.J. de Knegt, Rotterdam - Dr. L. Baak, Amsterdam

Intra-arteriële radioembolisatie met yttrium-90 microsferen: een veelbelovende nieuwe behandelingsmogelijkheid voor patiënten met gevorderd hepatocellulair carcinoom

Maurice van den Bosch, Afdeling Radiologie UMC Utrecht (m.a.vandenbosch@umcutrecht.nl)

Karel van Erpecum, afdeling Maag- Darm- en Leverziekten UMC Utrecht (k.j.vanerpecum@umcutrecht.nl)

Recent is in het Universitair Medisch Centrum Utrecht een veelbelovende nieuwe techniek geïntroduceerd voor behandeling van patiënten met een intermediate stage (B) hepatocellulair carcinoom (HCC) [1]. Het betreft intra-arteriële radioembolisatie met yttrium-90 microsferen ($^{90}\text{Y-RE}$). Het gaat om bolvormige deeltjes met een doorsnede van ca. 30 μm , beladen met yttrium-90, een radio-isotoop die hoogenergetische β -deeltjes uitzendt. Deze microsferen worden door een katheter, geplaatst in de leverslagader, toegediend. Het onderliggende principe van de intra-arteriële therapie is dat levertumoren voor hun bloedvoorziening afhankelijk zijn van de leverslagader, terwijl het gezonde leverparenchym overwegend (80%) wordt gevoed door de poortader. Door $^{90}\text{Y-RE}$ toe te dienen via de leverslagader, zal deze dosis vervolgens met

name gedeponeerd worden in de tumoren. De commercieel beschikbare $^{90}\text{Y-RE}$ microsferen zijn door de FDA goedgekeurd voor de behandeling van inoperabele HCC patiënten [2]. Patiënten komen in aanmerking voor $^{90}\text{Y-RE}$ als er sprake is van een inoperabel HCC, lever dominante ziekte, het totale tumor volume < 70% van het totale levervolume is, en er een acceptabele leverfunctie en algemene conditie is. De patiënt ondergaat vervolgens een angiografisch onderzoek van de viscerale vaten om de anatomie gedetailleerd in kaart te brengen. Daarna wordt de circulatie van de lever afdoende geïsoleerd door de extrahepatische arteriën (zoals de a. gastroduodenalis en a. gastrica dextra) afkomend uit een van de leverslagaders te emboliseren met behulp van coils (Figuur 1). Hierdoor wordt het risico van depositie van radioactieve microsferen in maag, duodenum en/of pancreas voorkomen. Om te testen of daadwerkelijk alle toegediende microsferen in de lever aan zullen komen en tevens de mate van lung-shunting te berekenen worden vanuit de catheter in de leverslagader technetium-99m albumine-macroaggregaten toegediend waarna een nucleaire SPECT scan vervaardigd wordt. Indien de SPECT scan normale intrahepatische distributie voorspelt dan vindt één week later de therapie plaats door intra-arteriële toediening van 2-3 Gbq Yttrium-90 microsferen

na positionering van een katheter in de leverslagader. ^{90}Y -RE gaat in ongeveer 75% gepaard met verschijnselen behorend bij het z.g. 'post-embolisatiesyndroom'. Dit syndroom bestaat uit vermoeidheid, misselijkheid, koorts, buikpijn en/of braken, maar is van tijdelijke aard (meestal 2 dagen) en medicamenteus te onderdrukken. Complicaties die zijn beschreven zijn het gevolg van onbedoelde extrahepatische depositie van ^{90}Y -microsferen in de maag, duodenum of pancreas. Gastrointestinale ulcera worden gezien in 1-2% van de patiënten. Inmiddels hebben wereldwijd meer dan 8000 patiënten ^{90}Y -RE ondergaan. Een meta-analyse van 14 studies waarin 425 HCC patiënten werden behandeld met ^{90}Y -RE toonde een overleving na behandeling van 7.1 tot 21.0 maanden [2]. Gezien deze hoopvolle resultaten lijkt deze nieuwe behandeling een nieuwe optie te zijn voor patiënten met gevorderd hepatocellulair carcinoom. Voor eventuele vragen over de behandeling kan met beide auteurs contact opgenomen worden.

Referenties

1. Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009;373:614-616.
2. Vente MA, Wondergem M, Van der Tweel I, Van den Bosch MAAJ, Zonnenberg BA, Van het Schip AD, Nijssen JF. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. *Eur Radiol* 2009;19:951-959.



Figuur 1. Behandeling van hepatocellulair carcinoom door intra-arteriële radioembolisatie met yttrium-90 microsferen: Angiogram met catheter gepositioneerd in de a. hepatica propria toont zowel de linker als rechter a. hepatica. De a. gastroduodenalis en a. gastrica dextra zijn geemboliseerd met microcoils. De yttrium-90 microsferen kunnen nu veilig worden toegediend.

Cursus Klinische Hepatologie 2009

Alle NVH leden hebben in april het programma ontvangen van de eerste 'Dutch Liver Week' oftewel DLW2009 die gehouden zal worden van 8 t/m 12 juni 2009, in Hilton Royal Park Soestduinen. Op de website www.dlw2009.nl kunt u informatie vinden en kunt u zich inschrijven.

De cursus Klinische Hepatologie maakt deel uit van deze week en is zoals eerder gemeld in een nieuwe jas gestoken en dus als onderdeel van een gehele week gewijd aan post-academisch onderwijs betreffende de lever. Inschrijven voor alleen de cursus is uiteraard ook mogelijk. Zoals voorgaande jaren zal ook dit jaar weer een cursusboek worden uitgegeven dat na de cursus ook voor niet-deelnemers beschikbaar is.

De organisatie van de DLW is in handen van de NVH en de Werkgroep Leverchirurgie samen met CC&M. Het is de bedoeling dat deze Leverweek gaat uitgroeien tot het nationale jaarlijkse nascholingssevent op het gebied van leverziekten.

Inlichtingen m.b.t. uw inschrijving:

Care Cure & More communication services

Tel. 035 - 625 24 60; E-mail: info@cc-en-m.nl;

of het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie te Haarlem, M.J. van Gijtenbeek, tel. 023-5513016, e-mail: secretariaat@nvh.nl

Mededelingen

Inschrijving najaarsvergadering 2009

Het aanstaande najaarscongres van onze vereniging zal plaatsvinden op 8 en 9 oktober a.s. in Congrescentrum NH Koningshof in Veldhoven. U vindt bij deze nieuwsbrief een inschrijvingskaart voor het congres waarmee u zich bovendien kunt opgeven voor het cursorisch onderwijs in maag-darm-leverziekten op woensdag 7 oktober, dus voorafgaand aan het congres. Het is noodzakelijk dat u zich tijdig inschrijft, inzenden van de inschrijvingskaart voor 25 september a.s.!

Nieuwe ledenlijst NVH

Bij deze 'Lever' vindt u de nieuwe ledenlijst van onze vereniging gesloten. Wij streven ernaar om deze lijst zo correct en

volledig mogelijk te laten zijn. Daarom hierbij het vriendelijke verzoek om uw gegevens te controleren en eventuele correcties c.q. ontbrekende gegevens - bijvoorbeeld indien uw functie of werkadres ontbreekt - door te geven via ledenadministratie@nvh.nl
Hartelijk dank voor uw medewerking!

Agenda casuïstische conferenties 2009 te Utrecht

Deze door de Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie georganiseerde conferenties zullen in 2009 plaatsvinden op dinsdag 8 september en op dinsdag 10 november. Deze (geaccrediteerde bijeenkomsten) worden gehouden in de Jaarbeurs te Utrecht (Beatrixgebouw) van 19.00 tot 21.00 uur.

Vanaf 18.00 uur zullen de firma's AstraZeneca en Tramedico een oriëntaals buffet verzorgen. Wellicht kunt u deze bijeenkomsten in uw agenda noteren, ook leden van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie zijn van harte uitgenodigd!

NVGE-NVH reisstipendia

De Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie stelt jaarlijks een aantal reisbeurzen ter beschikking voor leden van de NVGE en NVH. Aanvraagformulieren kunnen worden gedownload via de site: <http://www.nvge.nl/reisbeurzen>.

Lidmaatschap Nederlandse Vereniging voor Hepatologie

De contributie bedraagt € 35,00 per jaar, aanmelding van nieuwe leden bij de secretaris, Dr. K.N. Faber, Postbus 657, 2003 RR Haarlem, fax (023) 5513087. Uitvoerige informatie over de voordelen van het lidmaat-

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

Voorwaarden sponsoring proefschriften door NVH

De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie levert, onder bepaalde voorwaarden, een bijdrage van € 500,- 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 en aanvraagformulier: www.hepatologie.org. U vindt op onze website ook samenvattingen van eerder verschenen (en gesponsorde) proefschriften van NVH-leden.

Nieuws

Universitair Medisch Centrum Groningen, 6 maart 2009 3rd Groningen HPB Day en Afscheidssymposium Prof. dr. Maarten J.H. Slooff

Op 6 maart 2009 werd tijdens de 3rd Groningen HPB day met een bijzonder Farewell Symposium afscheid genomen van Prof. dr. Maarten Slooff als hepato-pancreato-biliair (HPB)- en levertransplantatiechirurg. Maarten Slooff was betrokken bij de start van het levertransplantatieprogramma in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) in 1979. Sinds 1984 was hij werkzaam als hoofd van het aandachtsgebied HPB-Chirurgie en Levertransplantatie en als coördinator van het levertransplantatieprogramma van het UMCG. Eind 2007 nam Maarten Slooff afscheid van de HPB-Chirurgie en het levertransplantatieprogramma en aanvaardde hij in het UMCG een nieuwe uitdaging, namelijk het opzetten van een nieuwe Intensive Care-organisatie voor Volwassenen. Daarnaast zal hij zich gaan bezig houden met de peri-operatieve zorgprocessen.

Maarten Slooff heeft de HPB-chirurgie en het levertransplantatieprogramma in het UMCG sinds 1984 uitgebouwd en verankerd in de organisatie. Daarnaast heeft hij het kinderlevertransplantatieprogramma opgezet en was hij initiator van de levende leverdonatie en de split-liver procedures in Nederland. Ook internationaal gezien heeft hij het Groningse levertransplantatieprogramma op de kaart gezet. Een van zijn bijzondere verdiensten in dit kader was het opzetten van een zeer populair internationaal fellowship-programma. In dit fellow-programma wordt jonge chirurgen uit Nederland of daarbuiten een twee-jarige vervolgoopleiding aangeboden waarin zij zich verder kunnen bekwamen in de HPB-Chirurgie en Levertransplantatie.



Prof. dr. Maarten J.H. Slooff.
(Foto: J. Wilkens, UMCG)

Reden genoeg om extra aandacht te besteden aan zijn afscheid.

Dit gebeurde op 6 maart jl. binnen de context van de 3rd Groningen HPB day. Tijdens de inschrijving werd aan alle bezoekers een Liber Amicorum uitgereikt. Dit kadootje, wat in eerste instantie was bedoeld voor Maarten zelf, viel bij een ieder in heel goede aarde. Uiteraard waren de voordrachten gelardeerd met afscheidswaardes gericht aan Maarten, maar de HPB-dag was ook kwalitatief gezien van hoog niveau. Dat kon ook bijna niet anders gezien de indrukwekkende lijst van sprekers: na de opening door dhr. Bruggeman, voorzitter Raad van Bestuur van het UMCG, kwamen achtereenvolgens aan het woord Harry Janssen (Rotterdam), Krister Höckerstedt (Helsinki), Jan Lerut (Brussel), Henkjan Verkade (Groningen), Emile Voest (Utrecht), Rene Adam (Parijs), Peter Nauhaus (Berlijn), Xavier Rogiers (Gent), Andrew Burroughs (Londen), Dirk Gouma (Amsterdam), Cees Dejong (Maastricht), Gauke Kootstra (Maastricht), Raimund Margreiter (Innsbruck), Paul McMaster (Birmingham), Robert Porte (Groningen) en 'last but not least' natuurlijk Maarten Slooff zelf.

In de laatste sessie van de HPB-dag kwam het Farewell Symposium voor Maarten Slooff pas volop tot uiting in een afgeladen Blauwe Zaal met ruim 375 toehoorders. De kwinkslagen over en weer waren niet van de lucht. Als laatste spreker op de lijst richtte Maarten zelf zich tot het publiek. Dit om uiteen te zetten waarmee hij zich op dit moment bezig houdt: het opzetten van een nieuwe Intensive Care voor volwassenen in het UMCG. Hij nam de gelegenheid te baat om zijn visie te geven op de voorwaarden die nodig zijn om als ziekenhuis goede multidisciplinaire zorg te kunnen leveren. Het laatste deel

Omdat iedere patiënt telt



I BEAT HEP C

met de bewezen effectiviteit
van PegIntron®¹

Nu ook geregistreerd voor

- patiënten met HIV co-infectie
- herbehandeling van non-responders/relapsers*

Actuele informatie over hepatitis
op ieder gewenst moment met



www.hepcenter.nl

Zorg op maat
voor uw hepatitis patiënt met

HepaZorg®

www.hepazorg.nl

Snel meer zekerheid
voor uw hepatitis patiënt met

HepaLab®

www.hepalab.nl

Schering-Plough

Walmolen 1, 3994 DL Houten
Medical Information: 0800 9999 000
of medicalinfo.nl@spcorp.com

www.pegintron.nl

* op eerdere behandeling met (peg)interferon + ribavirine
Productinformatie elders in dit blad

PegIntron®
Peginterferon alfa-2b

Power to beat HCV

Allereerst is het onduidelijk hoe vaak AIH nu werkelijk in Nederland voorkomt. Het plan is opgevat om een groot AIH cohort te identificeren dat over langere tijd gevolgd gaat worden. Niet alleen zal ons dit iets kunnen zeggen over de epidemiologie van AIH, maar ook zal dit ons kostbare, noodzakelijke informatie opleveren over het natuurlijk beloop van AIH, de eventuele associatie met andere immuunziekten (zoals suikerziekte en coeliakie), en de rol van erfelijke factoren in het ontstaan van AIH. Andere succesvolle initiatieven zoals het PBC onderzoek uit het Erasmus MC toont ons dat dit goed mogelijk is.

Een tweede lijn van onderzoek behelst onderzoek naar het ontstaan van AIH. Hierover is nog vrijwel niets bekend. Momenteel wordt in de VU onderzocht welke immunologische factoren een rol spelen. Dit wordt ondermeer onderzocht middels micro-array onderzoek van leverweefsel. Ook zijn studies opgezet om meer inzicht te krijgen welke genen betrokken zijn bij het ontstaan van de ziekte. Hiertoe is inmiddels DNA verzameld van alle AIH patiënten uit de VU en een aantal geaffilieerde ziekenhuizen. Dit zal middels dit initiatief verder kunnen worden uitgebreid met de andere bij het initiatief betrokken ziekenhuizen, en besloten is te komen tot de oprichting van een landelijke AIH biobank waar plasma, DNA en leverweefsels van deze patiënten protocolair zal worden opgeslagen. De verwachting is dat hiermee minimaal 500 DNA monsters van AIH patiënten verzameld kunnen worden. Een dergelijk groot aantal is noodzakelijk om betrouwbare studies mogelijk te maken naar de identificatie van erfelijke factoren die geassocieerd zijn met AIH.

Voorts zijn wij van plan om een landelijk onderzoek naar de beste behandeling bij AIH te initiëren. Dit onderdeel zal zich

richten op de optimale behandeling van de patiënt met AIH in remissie. Patiënten worden namelijk jarenlang behandeld met steroïden en gelet op de vele bijwerkingen stellen ze vaak de vraag of de prednison gestaakt kan worden. Helaas kan dat vaak niet ongestraft, en betaalt de patiënt hiervoor een hoge prijs middels een opvlamming van de ziekte. Een voorbereidingscommissie bestaande uit Dr. Karin van Nieuwkerk, Dr. Bart van Hoek en Prof. dr. Joost PH Drenth legt momenteel de laatste hand aan een landelijk gerandomiseerd onderzoek. Teneinde u blijvend te informeren over dit landelijke initiatief is besloten tot het inrichten van een website. Drs. Bart Verwer (VUMC) heeft deze opgezet en binnenkort kunt u de ontwikkelingen van het landelijke initiatief volgen. Ook kunt U zich aanmelden als u zich als geïnteresseerde arts of onderzoeker bij ons aan wilt sluiten.

Namens de werkgroep,
Joost P.H. Drenth

Vertegenwoordigers uit academische en perifere ziekenhuizen:

VUmc	Karin van Nieuwkerk
LUMC	Bart van Hoek
UMCG	Aad van den Berg
UMCU	Karel van Erpecum
MUMC	Gert Koek
ErasmusMC	Henk van Buuren
AMC	Ulrich Beuers
Radboud UMC	Joost P.H. Drenth
Algemene Ziekenhuizen	Janny den Ouden / Hans Brouwer

Proefschriftsamenlevingen

Samenvatting proefschrift Carlijn I. Buis

“Molecular and biochemical mechanisms of bile duct injury after liver transplantation.”

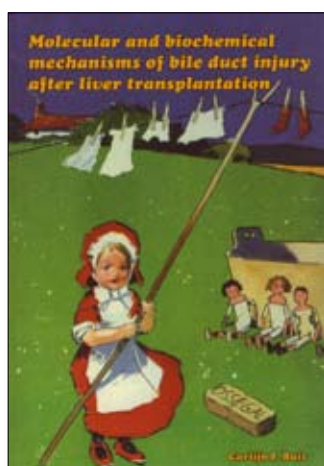
Promotiedatum: 8 december 2008
Rijksuniversiteit Groningen

Promotor: Prof. dr. R.J. Porte

Co-promotor: Prof. dr. H.J. Metselaar
Prof. dr. M.J.H. Slooff
Prof. dr. H.J. Verkade

Galwegcomplicaties na levertransplantatie, vooral non-anastomotische stricturen (NAS), zijn een lastig probleem voor patiënt én dokter. Patiënten kunnen ernstige klachten krijgen, een re-transplantatie nodig hebben of zelfs overlijden. Voor de dokter omdat niet precies bekend is hoe deze complicatie ontstaat en welke patiënten klachten ontwikkelen.

We presenteren een nieuwe classificatie van NAS, waarmee beter kan worden voorspeld welke patiënten klachten ontwik-



kelen. Daarnaast lijken er twee vormen van NAS te bestaan met verschillende risicofactoren. Presentatie van NAS <1 jaar na transplantatie is gecorreleerd met ischemische risicofactoren. NAS >1 jaar na de transplantatie zijn gecorreleerd met immunologische risicofactoren. Voor de pathofysiologie van NAS is aangetoond dat galsamenstelling een rol speelt. De intrinsiek detergente werking van galzouten wordt normaliter geneutraliseerd door fosfolipiden. De verschillende onderzoeken in dit proefschrift, ondersteunen de hypothese dat galzouten een rol spelen bij het ontstaan van galwegschaade welke kan leiden tot NAS. Zowel in klinische studies bij patiënten die een levertransplantatie ondergingen, als in dierexperimenteel onderzoek werden aanwijzingen gevonden dat een veranderde galsamenstelling, gekenmerkt door een lage fosfolipiden-galzouten ratio geassocieerd is met het ontstaan van galwegschaade. Genetische variatie in de fosfolipiden-transporter van de donor verdubbelde het risico op NAS. Deze bevindingen vormen een belangrijk aangrijpingspunt worden voor toekomstige preventie van NAS.

Samenvatting proefschrift Sandra Dunning

'Resistance of activated stellate cells to cell death in liver fibrosis: mechanisms and targets for intervention'

Promotiedatum: 15 december 2008
Universitair Medisch Centrum Groningen

Promotor: Prof. dr. A.J. Moshage

Co-promotor: Dr. K.N. Faber

Leverfibrose wordt gekenmerkt door excessieve bindweefselvorming in de lever. Bij vrijwel alle chronische leverziekten treedt leverfibrose op. De cellen die verantwoordelijk zijn voor de bindweefselvorming in de lever zijn de zogenaamde stellaatcellen. Dit zijn fibroblast-achtige cellen. Onder normale omstandigheden slaan de stellaatcellen vitamine A op en produceren zij precies de juiste hoeveelheid bindweefsel. Tijdens chronische leverziekten vindt activatie van stellaatcellen plaats. Dit betekent o.a. dat zij hun vitamine A voorraad verliezen en een verhoogde proliferatie laten zien. Bovendien neemt de productie van bindweefsel per cel sterk toe. Dit heeft nadelige gevolgen voor de lever en kan op termijn leiden tot leverfalen en portale hypertensie. Op dit moment is er geen effectieve therapie voor leverfibrose en cirrose, laat staan een therapie die specifiek gericht is op geactiveerde stellaatcellen. Voordeel van een therapie gericht op de geactiveerde stellaatcel is dat deze gebruikt kan worden voor bijna alle chronische leverziekten. De geactiveerde stellaatcel is buitenwoud goed aangepast aan het "toxische" milieu in de chronisch zieke lever: terwijl de blootstelling aan galzuren, cytokinen en reactieve zuurstofverbindingen in de chronisch zieke lever leidt tot sterfte van de hepatocyten, leidt het juist tot proliferatie van stellaatcellen. De opheldering van de mechanismen van deze ongebruikelijke resistentie tegen celdood kan strategieën opleveren om te interfereren in deze overlevingsmechanismen. Daarom was het belangrijkste doel van dit proefschrift het ontrafelen van de overlevingsmechanismen van geactiveerde stellaatcellen.

Hoofdstuk 2 beschrijft de expressie, regulatie en functie van Mdr- en Mrp-transporters in geactiveerde stellaatcellen. Mrp- en Mdr-transporters pompen o.a. (toxische) metabolieten van endogene en exogene verbindingen de cel uit. Een hoge expressie van deze transporters in cellen is geassocieerd met verhoogde proliferatie en overleving: multi-drug-resistente tumorcellen vertonen vaak een verhoogde expressie van Mdr/Mrp-transporters en ook de lever progenitorcellen hebben een hoge expressie van Mrp-1 dat mogelijk deze progenitorcellen in staat stelt te prolifereren tijdens ernstige leverschade. De expressie, regulatie en functie van Mrp/Mdr-transporters in stellaatcellen is echter onbekend. Wij toonden aan dat geactiveerde stellaatcellen met name Mrp1, Mrp3, Mrp4, Mdr1a en Mdr1b tot expressie brengen. Een soortgelijk patroon is waargenomen in proge-

nitor cellen. Bovendien konden wij aantonen dat tijdens activatie van stellaatcellen de expressie van Mrp-1 toeneemt. Tenslotte bleek dat Mrp-transporters een belangrijke rol spelen in de resistentie van stellaatcellen tegen celdood: remming van Mrp-transporters induceerde celdood van stellaatcellen.

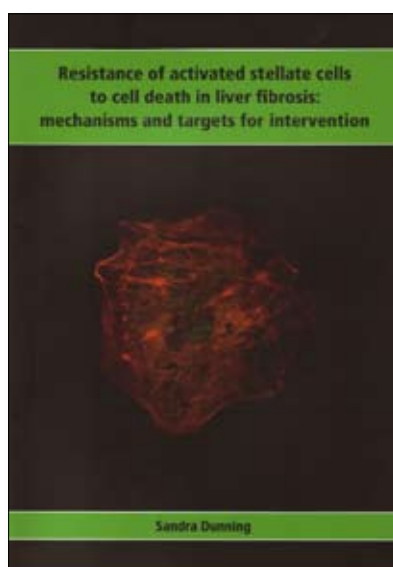
In hoofdstuk 3 hebben we de effecten van reactieve zuurstofverbindingen op stellaatcel proliferatie en celdood onderzocht. Reactieve zuurstofverbindingen worden geproduceerd in de chronisch zieke lever door o.a. ontstekingscellen. Wij toonden aan dat zowel waterstofperoxide als superoxide anionen (menadione) niet direct de proliferatie van stellaatcellen stimuleren. Daarnaast toonden wij aan dat waterstofperoxide geen celdood induceert van stellaatcellen, terwijl superoxide anionen caspase-afhankelijke apoptose induceert. Verder laten we zien dat superoxide anionen de intracellulaire concentratie van het anti-oxidant glutathion reduceren, terwijl waterstof peroxide geen effect heeft op de glutathione concentratie. Interessant is dat

de superoxide anion (menadione)-geïnduceerde apoptose kan worden tegengegaan door de glutathione spiegel te herstellen.

In een vervolgstudie (hoofdstuk 4) laten we zien dat activatie van stellaatcellen gepaard gaat met veranderingen in het anti-oxidant defensie systeem. De glutathion concentratie is ongeveer 6 keer verhoogd in geactiveerde stellaatcellen t.o.v. "rustende" stellaatcellen. Daarnaast is de expressie van het waterstofperoxide-detoxificeerde enzym glutathione peroxidase-1 (GPx1) sterk verhoogd in geactiveerde stellaatcellen.

In hoofdstuk 5 hebben we het effect van de nucleoside analoog ribavirine, een DNA polymerase remmer, onderzocht in een niet-viraal model van leverfibrose. De aanleiding voor deze studie is de bevinding dat ribavirine, bij de behandeling van patiënten met virale hepatitis, soms leidt tot vermindering van de fibrose-score, zonder het hepatitis C virus volledig te klaren. Dat zou er op kunnen wijzen dat ribavirine een anti-fibrotisch effect heeft, onafhankelijk van de antivirale activiteit. Bovendien is bekend dat ribavirine de proliferatie van diverse celtypen kan remmen. Ribavirine blokkeert dosis-afhankelijk de proliferatie van geactiveerde stellaatcellen in vitro. Ook in een niet-viraal model van leverfibrose in de rat (het galgangligatie-model), reduceert ribavirine parameters van fibrose en stellaatcel-activatie, waaronder de expressie van α -smooth muscle actin, TGF- β en het extracellulaire matrix eiwit collageen type I. Onze data suggereren dat ribavirine mogelijk gunstige effecten heeft op de behandeling van niet-virale leverziekten.

Samenvattend kan gezegd worden dat enkele belangrijke mechanismen voor de resistentie van stellaatcellen tegen celdood zijn geïdentificeerd: Mrp-transporters, glutathione status en glutathion-peroxidase expressie. Vervolgstudies zullen moeten laten zien of interferentie in deze mechanismen in proefdiermodellen voor fibrose effectief zijn.



Over het middel en de kwaal

De kwaal

Hepatitis komt vaker voor dan gedacht. Om blijvende schade met mogelijk fatale afloop te voorkomen, moet tijdig worden behandeld.

Het middel

Behandeling is een zware belasting voor de patiënt. Dat is zo en dat blijft zo. Pegasys (peginterferon alfa-2a) maakt het draaglijk. Want Pegasys staat voor gelijkmatige spiegels, een simpele dosering en een patiëntvriendelijke injectie.

Het streven

Roche realiseert zich als geen ander dat er voor een weinig belastende hepatitisbehandeling méér nodig is dan een goed geneesmiddel alleen. Daarom biedt Roche een reeks services voor patiënt en behandelaar.



PEGASYS® COPEGUS®
peginterferon alfa-2a (40KD) ribavirin

hoe draaglijk kan hepatitisbehandeling zijn

Nieuwe
toedieningsvorm

Glypressin® oplossing
Direct klaar voor gebruik



Glypressin bij bloedende oesophagus varices
De enige met aangetoonde mortaliteitsreductie¹



1. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute oesophageal variceal hemorrhage (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.