

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.4
December 2009

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. L.C. Baak
Mw. Dr. S.W.C. van Mil
Mw. M. J. van Gijtenbeek

Redactie adres:

Redactie Nieuwsbrief NVH
Postbus 657
2003 RR Haarlem
E-mail: secretariaat@nvh.nl

Bestuur:

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

Lidmaatschap:

aanmeldingen bij de secretaris:
Prof. dr. K.N. Faber
Postbus 657
2003 RR Haarlem
Fax: 023-5513087

Omslagfoto:

Salk Institute, La Jolla, California

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 door Ferring, Gilead, Roche en Schering Plough

 Schering-Plough



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

19 januari

Tijdens Landelijke Hepatitis Week het symposium 'Medische en sociale gevolgen van hepatitis'.

Locatie: Congrescentrum Regardz Eenhoorn

Inlichtingen: www.hepatitis.nl

19 januari

Landelijke Hepatitisweek

Locatie: Eenhoorn te Amersfoort

Inlichtingen: Nationaal Hepatitis Centrum

Tel: 033-422 09 80, www.hepatitis.nl

17 maart

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-Leverziekten.

Locatie: Koningshof te Veldhoven

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

18 - 19 maart

Voorjaarsvergadering NVGE-NVH incl. DEGH-meeting

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

17- 20 april

2e ELPAT congres

Locatie: World Trade Centre, Rotterdam

7 - 11 juni

Dutch Liver Week
nadere informatie volgt

6 oktober

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-Leverziekten.

Locatie: Koningshof te Veldhoven

Inlichtingen: zie 17 maart 2010

7 - 8 oktober

Najaarsvergadering NVGE- NVH

Locatie: Koningshof te Veldhoven

Inlichtingen: zie 18-19 maart 2010

29 oktober - 2 november

The Liver Meeting van AASLD

Locatie: Boston, Massachusetts

Inlichtingen: www.aasld.org

Inhoud

| | | | |
|--|-----------|---|-----------|
| Congresagenda | 2 | Mededelingen | 15 |
| Bestuurszaken | 3 | - Inschrijving voorjaarsvergadering 2010 | |
| - Van de voorzitter | | - Call for abstracts DEGH | |
| Sectie Basale Hepatologie | 4 | - NVH onderzoeksprijs | |
| - Dutch Experimental Gastroenterology and Hepatology (DEGH) Meeting | | - Agenda casuïstische conferenties te Utrecht | |
| - 'Hoe gaat het eigenlijk met...' Hans Jonker | | - NVGE-NVH reisstipendia | |
| Sectie Klinische Hepatologie | 8 | - Lidmaatschap NVH | |
| - In de schijnwerpers: Henk Reesink | | - Proefschriftsponsoring | |
| Lever Casus | 10 | Nieuws | 16 |
| - Geelzucht na een pijnlijke voet | | Proefschriftsamenvattingen | 17 |
| Lever van eigen bodem | 13 | - Samenvatting proefschrift Maaïke Oosterveer | |
| - bespreking van artikelen in het afgelopen kwartaal gepubliceerd door NVH-leden | | 'Control of metabolic flux by nutrient sensors' | |
| | | - Samenvatting proefschrift Marijke Schreurs | |
| | | 'Regulatory enzymes of mitochondrial β -oxidation as targets for treatment of the metabolic syndrome' | |
| | | Proefschriftenservice | 19 |



Van de voorzitter

Terugkomend van het grote Amerikaanse levercongres georganiseerd door de the American Association for the Study of the Liver, vraag ik me af wat de grootste ontwikkelingen zijn geweest op het gebied van de leverziekten in 2009.

Op basaal terrein zijn er meerdere mooie ontwikkelingen. In de kliniek is het verschil in ontwikkeling van nieuwe medicijnen voor verschillende leverziekten enorm. Vrijwel elke zich serieus nemende farmaceut probeert een of meerdere medicijnen voor hepatitis C te ontwikkelen, terwijl er voor hepatitis B, cholestatische leverziekten en autoimmuun-leverziekten weinig in het vat zit. De input die wordt geleverd om hepatitis C patiënten goed te behandelen is indrukwekkend. Het zou zeer goed kunnen dat we deze ziekte over een aantal jaren zonder interferon kunnen behandelen. De vraag blijft of er dan sprake is van een daadwerkelijke genezing of, net als bij HBV en HIV, alleen virussuppressie. Een andere belangrijke mijlpaal binnen de hepatologie is dat nu op basis van zogenaamde genome-wide association studies individuele behandeling van hepatitis C veel meer gestalte heeft gekregen. Met andere woorden we kunnen steeds nauwkeuriger voorspellen welke patiënt gaat reageren op een behandeling. Deze trend van een “a la carte” behandeling is trouwens niet alleen gaande binnen de hepatologie, maar eigenlijk binnen de gehele hedendaagse geneeskunde. Naast hepatitis C zijn er ook nieuwe behandelingen op komst voor hepatocellulair carcinoom en non-alcoholische leversteatose. Met andere woorden er zijn enorme verschuivingen gaande binnen het diagnostisch en therapeutisch handelen van de hepatologie.

In schril contrast tegenover al deze nieuwe paden die worden bewandeld, is het schrijnend om te zien dat iets simpels als de universele hepatitis B (HBV) vaccinatie in Nederland nog steeds niet is geïmplementeerd. Door de beperkte opkomst bij de humaan papilloma virus (HPV) vaccinatie moet de HBV vaccinatie opnieuw wachten. Dit heeft de minister zo besloten, ondanks het advies van de gezondheidsraad van begin dit jaar om algehele vaccinatie voor HBV te implementeren. Waarbij vrijwel de hele wereld het HBV vaccin reeds 10 tot 15 jaar geleden

heeft ingevoerd, leven wij hier in Nederland nog steeds op een vrijwel HBV-vaccinatieloos eiland. De risicogroepen benadering is duidelijk niet effectief, dit geeft iedereen inclusief het RIVM, toe. Het vaccin is veilig en een van de goedkoopste vaccins ter wereld. Er is multiplere malen bewezen dat het volstrekt kosteneffectief is, vele malen goedkoper dan het HPV vaccin.

Het is wonderlijk om te zien hoe het politieke krachtenveld in Nederland zich telkens afwendt van de hepatitis B vaccinatie. Hopelijk komt hier na het overwaaien van de Mexicaanse griep snel verandering in.

Ik sluit af met goed nieuws want het leerboek leverziekten is uiteindelijk geboren! Vele auteurs hebben hier aan gewerkt en de ontwikkeling van het boek heeft meerdere jaren gekost.

Het boek is nuttig niet alleen voor studenten, fellows en arts-assistenten, maar ook voor MDL-artsen, internisten en alle andere hepatofielen. Alle Nederlandse academische ziekenhuizen hebben eraan meegewerkt en het boek is met veel verve gepresenteerd op de najaarsvergadering voor de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie in Veldhoven.

Mijn mede-redacteurs, Joost Drenth en Bart van Hoek, verdienen hier absoluut een vermelding. We hebben gezamenlijk hard gewerkt om alle manuscripten te krijgen en te reviseren. Aangezien er in de laatste tientallen jaren geen groot leerboek voor leverziekten in de Nederlandse taal is verschenen, is de komst een absolute mijlpaal.

Mijn advies is dus om het boek zo snel mogelijk te kopen. Voor NVH leden is het met korting te bestellen bij ons secretariaat. Hopelijk gaat het boek ook gebruikt worden voor de curricula van de verschillende universiteiten in Nederland. Het is immers van eminent belang dat met name jonge klinici zich voelen aangetrokken tot de leverziekten en daarin hun toekomst zoeken!

H.L.A. Janssen

Laatste nieuws

Call for abstracts DEG meeting
online inzenden mogelijk tot 9 december, 17.00 uur via www.nvge.nl

Voor aankondiging:

DEGH-Meeting

Donderdag 18 en vrijdag 19 maart 2010 vindt de derde DEGH meeting plaats in NH Koningshof te Veldhoven. De DEGH is een podium voor AIOS, postdocs, senior onderzoekers en klinici die actief zijn binnen het lever- en darmonderzoek.

Het programma bestaat uit voordrachten en een postersessie. Deze editie presenteren 4 gerenommeerde onderzoekers een State-of-the-Art voordracht: Prof. Scott Friedman is hoofd van het Fibrosis Research Center en van het Mount Sinai Alcoholic Liver Disease Research Center in New York en huidig president van de AASLD.

Friedman was de eerste die de stellaatcel geïsoleerd en gekarakteriseerd heeft. Hij gaat spreken over de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan leverfibrose.

Prof. Michael Trauner is verbonden als hoogleraar

Experimentele en Moleculaire Hepatologie aan de Medische Universiteit van Graz in Oostenrijk. Trauner spreekt over de moleculaire regulatie en farmacologische interventie van transportsystemen in cholestatische- en vette lever ziekten.

Prof. Jörg-Dieter Schulzke is hoofd van de afdeling Pathofysiologie van Enterale Voeding van de Vrije Universiteit van Berlijn. Schulzke spreekt over de moleculaire regulatie van tight-junctions in het darmepitheel bij het ontwikkelen en voorkomen van darmziekten.

Dr. Elke Cario is verbonden aan de afdeling Gastroenterologie en Hepatologie van het Universiteitsziekenhuis van Essen. Cario presenteert haar onderzoek naar Toll-like receptoren in inflammatoire darmziekten (IBD).

Wij hopen u allen in Veldhoven te mogen begroeten!

3rd DUTCH EXPERIMENTAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY (DEGH) MEETING March 18 & 19, 2010 'NH Koningshof', Veldhoven, The Netherlands

Organised by

The Section Experimental Gastroenterology of
the Dutch Society of Gastroenterology
&
The Section Basic Hepatology of the Dutch
Society of Hepatology

DEGH-meeting information & registration:

www.hepatologie.org
www.nvge.nl

Abstract submission via: www.nvge.nl

Deadline: December 9th, 2009



Scientific Program

- 30 oral presentations
(selected from submitted abstracts)
- Poster Session
- Awards for best lectures and posters
- Keynote speakers:
 - Prof. Dr. Scott Friedman (Mount Sinai, New York, USA)**
Molecular Mechanisms of Liver Fibrosis
 - Prof. Dr. Jörg-Dieter Schulzke (Free University, Berlin, Germany)**
The relevance of intestinal barrier function in GI diseases
 - Prof. Dr. Michael Trauner (Graz University, Austria)**
Transport in cholestatic and non-alcoholic fatty liver disease
 - Dr. Elke Cario (University Hospital Essen, Germany)**
Toll-like receptors in inflammatory bowel disease.

Hoe gaat het eigenlijk met....?

Terug van weggeweest: de rubriek ‘Hoe gaat het eigenlijk met....?’ We willen graag Nederlandse onderzoekers die hun heil in een hepatologisch laboratorium in het buitenland hebben gezocht, aan het woord laten over hun ervaringen al daar. Op deze manier hopen wij een blik te werpen in de keuken van verschillende hepatologische laboratoria elders in de wereld.

In deze aflevering van ‘Hoe gaat het eigenlijk met ..?’ komt Hans Jonker aan het woord,



die momenteel nog werkzaam is als postdoc in de groep van de Ron Evans, een wereldleider op het gebied van nucleaire hormoonreceptoren.

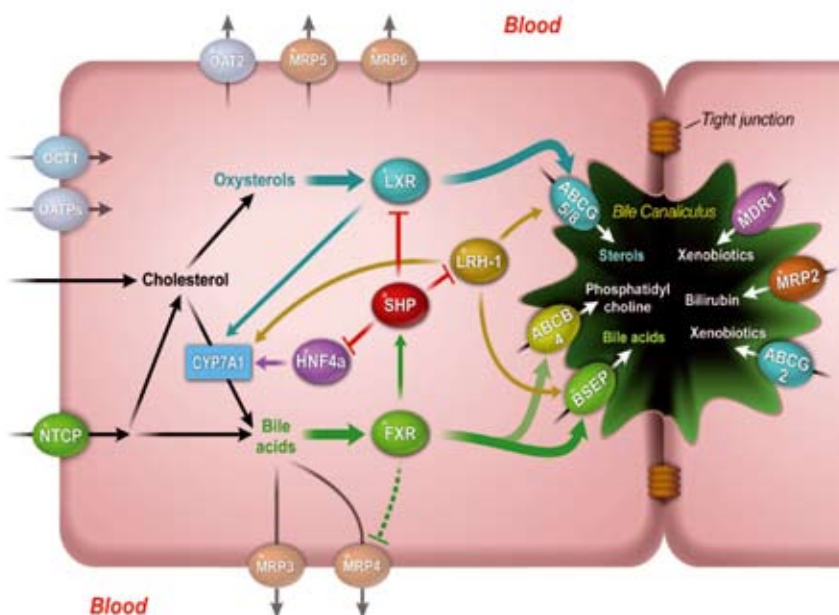
In het voorjaar van 2010 zal Hans zijn eigen groep starten in Groningen en het hepatologie-veld in Nederland komen versterken. Reden genoeg dus om eens te lezen hoe het met hem gaat.

Saskia van Mil

De afgelopen vijf jaar heb ik post-doctoraal onderzoek gedaan op het Salk Instituut in La Jolla. Mijn onderzoek richt zich op de genetische oorzaak van ontstaan van ziekten en meer specifiek hoe “lifestyle” (dieet en lichaamsbeweging) de ontwikkeling van overgewicht en gerelateerde welvaartsziekten zoals diabetes, harten vaatziekten en kanker beïnvloedt. Deze interesse ontstond tijdens mijn promotie onderzoek en heeft zich tijdens mijn postdoc verder ontwikkeld. Ik heb mijn promotie onderzoek verricht op het Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam in de groep van Alfred Schinkel. Daar heb ik onderzoek gedaan naar de functies van transport eiwitten waaronder ABCG2, een destijds pas ontdekt ABC-transport eiwit dat betrokken is bij resistentie tegen geneesmiddelen. De focus van dat onderzoeksveld is sterk farmacologisch, namelijk het beïnvloeden van de werking van geneesmiddelen door het remmen van deze transport eiwitten. Echter, mijn interesse lag meer in de fysiologie en een intrigerende bevinding was dan ook dat de ABCG2-knockout muizen die we ontwikkeld hadden, een sterk verhoogde gevoeligheid hebben voor pheophorbide, een chlorofiel metaboliet afkomstig uit het dieet. We vonden dit toevalligerwijs,

toen de oren van de ABCG2-knockout muizen op een dag verbrandingsverschijnselen vertoonden. Wat uiteindelijk bleek was dat de concentratie pheophorbide in het muizenvoer fluctueert met de seizoenen en dat wanneer de concentratie van dit fototoxine hoog genoeg was, de ABCG2-knockout muizen extreem lichtgevoelig werden met als gevolg dat de aan het licht blootgestelde huid van de muizen verbrandingsverschijnselen vertoonde. Deze bevinding toonde voor het eerst aan dat een ABC-transport eiwit bescherming kan bieden tegen een toxine afkomstig uit het dieet.

Veel van de ABC-transport eiwitten worden gereguleerd door een familie van transcriptie-factoren, de nucleaire hormoon receptoren (NHR). Deze familie van transcriptie factoren is met name interessant vanwege het feit dat ze geactiveerd kunnen worden door een grote verscheidenheid aan hormonen en signaalmolekulen, zoals steroid hormonen, Vitamine A en D, cholesterol, galzouten en vetzuren. Dit maakt deze familie van transcriptie factoren bij uitstek ideale “drug targets” en op dit moment is dan ook 13% van alle geregistreerde geneesmiddelen gericht op het moduleren van de activiteit van nucleaire hormoon receptoren.



Regulatie van ABC-transport eiwitten in de lever.

De lever vervult een belangrijke functie in de galzout en cholesterol huishouding. Voor de opname en uitscheiding van deze stoffen zijn gespecialiseerde transport eiwitten aanwezig. In de canaliculaire membraan, waar de gal wordt gevormd, bevinden zich onder andere de volgende ABC-transporters voor drie belangrijke componenten van de gal: BSEP/ABCB11 (galzouten), ABCB4 (phospholipiden) en ABCG5/8 (cholesterol). De activiteit van deze transport eiwitten wordt strikt gereguleerd op transcriptioneel niveau door de nucleaire hormoon receptoren FXR en LXR die fungeren als galzout- en cholesterolensoren.

**CHRONISCHE
HEPATITIS B**

Levenslange therapie of
herstel van chronische
hepatitis B?



Hepatitis vraagt om een krachtige aanpak



PEGASYS[®]

peginterferon alfa-2a (40KD)

Vanwege mijn interesse in fysiologie besloot ik mijn post-doc in het lab van Ron Evans te doen. De ontdekking van de eerste nucleaire hormoon receptor, de glucocorticoid receptor (GR), in 1985 in zijn lab leidde tot de ontdekking van een familie van bijna 50 transcriptie factoren die betrokken zijn bij vrijwel alle aspecten van de biologie.

Voor veel van deze receptoren is echter nog steeds niet bekend waardoor ze precies geactiveerd worden en daarom worden deze voorlopig “orphan receptors” genoemd. De identificatie van de liganden voor een aantal van deze “orphans”, heeft de afgelopen jaren belangrijke nieuwe inzichten gegeven in de fysiologie. Zo werd bijvoorbeeld gevonden dat de PPARs betrokken zijn bij de opslag en verbranding van vet en dat LXR en FXR betrokken zijn bij de regulatie van cholesterol- en galzout-metabolisme.

Het huidige onderzoek in het lab is erop gericht te begrijpen wat de functie van deze receptoren is en hoe deze kennis gebruikt kan worden bij de bestrijding van overgewicht, hart- en vaatziekten, diabetes en kanker.

Het lab van Ron Evans bestaat uit zo'n 35 personen waarvan rond de 25 post-docs. Ondanks de grootte van het lab is de sfeer gemoedelijk en is er relatief weinig onderlinge concurrentie. Ron zelf is zeer toegankelijk en geeft post-docs volledige vrijheid in hun onderzoek. Naast hard werken is er ook tijd voor afleiding zoals kook- en eetwedstrijden (wie kookt de beste rijst?). Het lab is ook rijk aan tradities, zo moet elke nieuwe post-doc een eed afleggen waarbij hij trouw zweert aan de “3-4-5 rule” (een principe voor DNA-binding van NHRs) en krijgt vervolgens een aluminium bal overhandigd welke groter gemaakt dient te worden met behulp van stukjes aluminium afval uit het lab. Deze bal wordt dan ook steeds groter en groter.

In Ron's lab heb ik een aantal moleculair-genetische tools ontwikkeld voor de functionele karakterisatie van de gehele NHR-familie. Eén van deze tools is een “high-throughput” methode voor het analyseren van complexe genetische netwerken die gereguleerd worden door de NHR-familie. Deze methode bestaat uit het testen van promotoren van genen voor de transcriptionele regulatie door één of meerdere NHRs. Omdat eiwitten zelf vaak



*Het Salk
Instituut
in La Jolla,
California.*

Curriculum vitae

| | |
|------------------|---|
| 1974 | Geboren te Harderwijk als Johan Willem Jonker |
| 1992-1997 | Studie Biologie aan de Universiteit van Utrecht |
| 2003 | Gepromoveerd (cum laude) aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift met als titel “Pharmacological and physiological functions of polyspecific drug transporters”. Dit onderzoek werd uitgevoerd in de groep van Alfred Schinkel op de afdeling Experimentele Therapie van het Nederlands Kanker Instituut en met Piet Borst als promotor. |
| 2005 | Post doc in de groep van Ronald M. Evans op het Salk Instituut in La Jolla |
| Vanaf maart 2010 | Assistant Professor op de afdeling “Liver, Digestive, and Metabolic Diseases” van het UMCG in Groningen |

slechte therapeutische targets zijn, is deze methode een efficiënte strategie om genen te identificeren waarvan de transcriptie gereguleerd wordt door één of meerdere NHRs en hun respectievelijke liganden. Op deze wijze is het mogelijk om zeer gericht nieuwe geneesmiddelen op te sporen en bijvoorbeeld om bestaande geneesmiddelen te testen voor bijwerkingen. Een van de toepassingen waarvoor ik deze methode momenteel gebruik is het bepalen van de transcriptionele regulatie van alle ABC-transport eiwitten.

Op dit moment ben ik in de eindfase van m'n post-doc onderzoek. Begin volgend jaar keer ik, na vijf leerzame en boeiende jaren weer terug naar Nederland waar ik mijn eigen groep zal starten op de afdeling “Liver, Digestive, and Metabolic Diseases” van het UMCG in Groningen. Goodbye sunshine...hello rain!

Belangrijkste publicaties tot nu toe:

- Jonker, J.W., Smit, J.W., Brinkhuis, R.F., Maliepaard, M., Beijnen, J.H., Schellens, J.H.M., and Schinkel, A.H. (2000) Role of breast cancer resistance protein in the oral availability and fetal penetration of topotecan. *J. Natl. Cancer Inst.* 92: 1651-1656.
- Jonker, J.W., Buitelaar, M., Wagenaar, E., Van der Valk, M.A., Scheffer, G.L., Plösch, T., Kuipers, F., Oude Elferink, R.P., Rosing, H., Beijnen, J.H., and Schinkel, A.H. (2002) The breast cancer resistance protein protects against a major chlorophyll-derived dietary phototoxin and protoporphyria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99:15469-15654.
- Jonker, J.W., Wagenaar, E., Van Eijl, S., and Schinkel, A.H. (2003) Deficiency in the Organic Cation Transporters 1 and 2 (Oct1/Oct2 [Slc22a1/Slc22a2]) in mice abolishes renal secretion of organic cations. *Mol. Cell. Biol.* 23:7902-7908.
- Jonker, J.W., Merino, G., Musters, S., Van Herwaarden, A.E., Bolscher, E., Wagenaar, E., Mesman, E., Dale, T.C., and A.H. Schinkel (2005) The Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCg2) concentrates drugs and xenotoxins into milk. *Nat. Med.* 11:127-129.
- Jonker, J.W., Stedman, C., Liddle, C., and Downes, M. (2009) Hepatobiliary ABC transporters: physiology, regulation and implications for disease. *Frontiers in Bioscience.* 14:4904-4920.

In de schijnwerpers: Henk Reesink

Henk Reesink, internist-hepatoloog
verbonden aan het AMC.
Door Coen Paulusma en Bert Baak.



Starend naar mijn bord met hertenrug-carpaccio denk ik terug aan ons gesprek met Henk Reesink. Henk Reesink is, ondanks het verstrijken van de pensioengerechtigde leeftijd, nog steeds werkzaam als internist-hepatoloog op de afdeling Gastroenterologie en Hepatologie van Academisch Medisch Centrum in Amsterdam met speciaal aandachtsgebied virale hepatitis. Met enige trots laat hij ons een, bij de AASLD met 'president's distinction selected'-gehonoreerde poster zien. 'Een spin-off van één van mijn hobby's, het bijhouden van de wildstand op de Veluwe'. Conclusie van het onderzoek: "Wilde zwijnen en edelherten kunnen drager zijn van het hepatitis E virus, en de vraag is of het eten van rauw hertenvlees nog wel verantwoord is". De carpaccio staart me aan maar het vlees is zwak.

Een multi-tasker in Amsterdam

'Zoals gezegd, ik ben reeds twee jaar met pensioen maar ik ben nog steeds fulltime werkzaam op de afdeling. Tot op heden is er voor mij nog geen geschikte opvolger gevonden; het is nog niet zo makkelijk om een hepatoloog te vinden met interesse in de virale hepatitis die de onderzoeksgroep kan gaan dragen'. Reesink is een multi-tasker die zowel het klinische- als het laboratorium onderzoek over virale hepatitis binnen de afdeling aanstuurt. Hij is één van de voorlopers van het testen van nieuwe antivirale therapieën. 'Binnen het AMC ben ik betrokken bij het binnenhalen van de financiële middelen en het coördineren van onderzoek naar nieuwe behandelingsmethoden voor hepatitis B en C. Wij doen hier heel veel fase 1 studies, de laatste jaren in goede samenwerking met het Erasmus Medisch Centrum en PRA-International'. Voorbeelden van inmiddels afgeronde fase 1 studies voor hepatitis C zijn het testen van eerste en tweede generatie protease remmers en van medicijnen die het immuunsysteem stimuleren. Fase 1 studies in voorbereiding betreffen het testen van virus assembly-, micro RNA- en polymerase remmers. Het leuke aan fase 1 studies is dat je zelf invloed hebt op het protocol en extra ancillary studies kan afspreken die voor onze onderzoeksgroep van belang zijn. Vanwege het grote aantal fase 1 studies hebben we een kwaliteitssysteem opgezet zodat deze studies allemaal volgens GCP (good clinical practice) worden uitgevoerd. Fase 2/3 studies doen we natuurlijk

ook maar die worden meer gestuurd door de industrie die antwoorden willen op bepaalde behandelingsmethoden. 'Ik kan niet anders zeggen dan dat ik een uitstekende samenwerking heb met onze industriële partners. En het moet gezegd, de industrie is tevens een erg belangrijke sponsor van onze investigator-initiated studies. En zolang je alles contractueel goed vastlegt, bijvoorbeeld vrijheid van publicatie van onze data, is er wat mij betreft sprake van een perfecte symbiose'.

'Delegeren is het toverwoord én werken in de vrije uurtjes'

Reesink is ook een belangrijke motor achter de basale research binnen het hepatitis onderzoek. Hij heeft een indrukwekkende publicatielijst en heeft als copromotor ca. 20 promovendi afgeleverd. 'Onze research groep bestaat uit 15 man en wij doen hier moleculair virologisch onderzoek naar hepatitis B en C. Een deel van de mensen is ondergebracht bij de afdeling Experimentele Immunologie en deel bij de afdeling Klinische Virologie. In samenwerking met Rene van Lier onderzoeken we onder andere de T-cel response bij hepatitis B en C patiënten die met life-cycle medicijnen (antivirale medicijnen die ingrijpen in bepaalde stappen van de levenscyclus van het virus) zijn behandeld. In samenwerking met Marcel Beld, Richard Molenkamp en Janke Schinkel van de afdeling Moleculaire Virologie doen we onderzoek naar resistentie-vorming en mutaties die ontstaan onder druk van deze medicijnen. Tevens zijn we bezig met het opzetten van proteomics en genomics onderzoek om een goede of slechte respons op de antivirale middelen te voorspellen. Zoals gezegd, Reesink is een multi-tasker.

Het begin

Reesink praat met veel passie over zijn huidige werk en de tijden die waren. En het moet gezegd, Reesink heeft een zeer indrukwekkend CV dat moeilijk in één alinea is te vatten. 'Na mijn artsenexamen in 1969 heb ik een specialisatie gevolgd in de immuno-hematologie en bloedtransfusie geneeskunde bij het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst in Amsterdam. In 1973 werd ik medisch directeur van de Bloedbank in Amsterdam (red: van 1983-1999 was Reesink wederom directeur van de bloedbank, thans Sanquin Stichting). Tegenwoordig heb ik een adviserende functie bij diverse internationale organisaties en ben ik redacteur van enkele bloedtransfusie tijdschriften. In 1979 ben ik weggegaan bij de bloedbank en heb ik een specialisatie tot internist gevolgd in het Wilhelmina Gasthuis in Amsterdam. Hier ben ik in 1983 gepromoveerd



op de overdracht en preventie van hepatitis B virus en zeer nauw betrokken geweest bij de ontwikkeling van een hepatitis B vaccin uit plasma van hepatitis B virus dragers. In die tijd heb ik de eerste klinische trials met hepatitis B vaccin gecoördineerd. Tezelfdertijd was ik ook werkzaam als internist in het Prinsengracht Ziekenhuis (later OLVG) in Amsterdam alwaar ik veel Hiv-geïnfecteerde patiënten heb zien langskomen. In het AMC liep ik eens per week poli en heb ik, vaak samen met Rob Chamuleau, veel patiënten gezien.

‘De behandeling van Hiv patiënten was vooral tender, love and care’

Hier heb ik me gespecialiseerd in de hepatologie (ben wat dat aangaat een autodidact) met aandachtsgebied virale hepatitis. Zo ben ik dus vanuit het laboratorium in de kliniek terecht gekomen en via de virologie in de hepatologie beland’.

Voldoende waardering?

Wij vragen Reesink of hij het hoogleraarschap nooit heeft geambieerd. ‘Een hoogleraarschap was natuurlijk mooi meegenomen, maar dat ik nooit hoogleraar ben geworden is de consequentie van de weg die ik heb bewandeld. Ik heb in de luxe positie verkeerd dat ik me op allerlei verschillende gebieden heb kunnen ontwikkelen. De andere kant is dat dit leidt tot versnippering, maar wat ik nu heb bereikt vind ik waardering genoeg. Ik heb ook nooit spijt gehad van het pad dat ik heb bewandeld (ik heb een “arbeidscyclus” van 5 tot 10 jaar). Ik heb altijd erg veel vrijheid gehad om mijn eigen ideeën te kunnen uitvoeren. Ik ben erg trots op mijn bijdragen aan de ontwikkeling van het hepatitis B vaccin, de validatie van de eerste diagnostische test voor het aantonen hepatitis C, een methode voor het efficiënt scheiden van bloedproducten (buffy coat methode), het coördineren van fase 1 studies, en het initiëren van investigator-initiated studies’.

Meer tijd, wat nu?

‘Wanneer mijn opvolging gerealiseerd is zal ik me natuurlijk terughoudend gaan opstellen, maar ik zal niet ontkennen dat ik toch wel graag betrokken zou willen blijven bij

(Sterk ingekort) Curriculum vitae

Hendrik Willen Reesink, gehuwd, 2 kinderen

| | |
|------------|--|
| 1942 | Geboren te Gorssel |
| -1969 | Studie Geneeskunde, Universiteit van Amsterdam |
| 1969-1973 | Opleiding Immuno-hematologie en Bloedtransfusie Geneeskunde, Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst, Amsterdam |
| 1973-1979 | Directeur Bloedbank Amsterdam, Amsterdam |
| 1979-1982 | Opleiding Interne Geneeskunde, Wilhelmina Gasthuis, Amsterdam |
| 1983 | Proefschrift: “Studies on transmission and prevention of Hepatitis B.” |
| -1994 | Internist-Hepatoloog, AMC, Amsterdam |
| -2005 | Internist, OLVG, Amsterdam |
| Vanaf 1994 | Staflid, afdeling Gastroenterologie en Hepatologie, AMC, Amsterdam |

de huidige onderzoeken en trials. Maar ik heb buiten mijn werk nog genoeg andere interesses. Ik bespeel de waldhoorn, vroeger veel in orkesten en nu in een blaaskwintet. Een belangrijke vrijetijdsbesteding is faunabeheer, het bijhouden van de grote hoefdieren (wilde zwijnen, herten en reeën) op de Veluwe. Dat is een nauwkeurig gecontroleerd proces en vindt plaats in nauwe samenwerking met Staatsbosbeheer’. Deze laatste hobby beoefent Reesink zeer fanatiek: Een oud-verpleegkundige van het Prinsengracht Ziekenhuis wist ons te vertellen dat Reesink op maandag regelmatig met een beurse plek op zijn gezicht op het werk verscheen: een letterlijke ‘terugslag’ van het weekend, wanneer hij weer eens met zijn jachtgeweer in de weer was geweest.

Boodschap voor de toekomst?

‘Ik ben van mening dat de combinatie van klinisch werk en onderzoek het professionele leven zoveel interessanter maakt. Voorwaarde is wel een goede opleiding in het doen van onderzoek, zoals onze promovendi die ook krijgen. Binnen de MDL is de hepatologie, en dus ook de virale hepatitis, nog steeds een ondergeschoven kindje. En het zou toch jammer zijn als de virale hepatitis dientengevolge richting de infectieziekten verdwijnt.

Geselecteerde publicatielijst:

1. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY, Ma HK (1984) Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. **Lancet** 28;1(8383):921-6.
2. Pietersz RN, Reesink HW, Dekker WJ, Feyen FJ (1987) Preparatiron of leukocyte-poor platelet concentrates from buffy coats. Special inserts for centrifuge cups. **Vox Sang.** 53(4): 203-7.
3. van der Poel CL, Reesink HW, Lelie PN, Leentvaar-Kuypers A, Choo QL, Kuo G, Houghton M (1989) Anti-hepatitis C antibodies and non-A, non-B post-transfusion hepatitis in The Netherlands. **Lancet** 2(8658):297-8.

4. Vrieling H, van der Poel CL, Reesink HW, Zaaijer HL, Scholten E, Kremer LC, Cuijpers HT, Lelie PN, van Oers MH (1995) Look-back study of infectivity of anti-HCV ELISA-positive blood components. *Lancet* 14; 345 (8942): 95-6.

5. Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, van Vliet A, van de Wetering de Rooij J, McNair L, Purdy S, Kauffman R, Alam J, Jansen PL (2006) Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 131(4):997-1002.

Lever Casus

Nieuwe rubriek

Deze maand starten we met nog een nieuwe rubriek; 'Lever Casus'. Doel van deze rubriek is om vooral de jonge maar ook de meer ervaren (klinisch) hepatologen kennis te laten maken met bijzondere en zeldzame lever casuïstiek. Een ieder die een interessante casus heeft en die in de toekomst in deze rubriek 'Lever Casus' zou willen presenteren, is van harte uitgenodigd. Neem dan contact op met secretariaat@nvh.nl.

Geelzucht na een pijnlijke voet

M.P.A Hoeks, J.P.H. Drenth
Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten,
UMC St. Radboud Nijmegen

Geelzucht is een veelvoorkomend verschijnsel met een brede differentiale diagnose. Wij beschrijven een patiënte met geelzucht als gevolg van het gebruik van antibiotica. Een 49 jarige vrouw werd verwezen in verband met geelzucht. Sinds anderhalve maand bestond pijn rechts in de bovenbuik met misselijkheid en een opgeblazen gevoel. Twee weken later ontstond een gele verkleuring van de huid en sclerae, ontlasting stopverfkleurige ontlasting met koffiekleurige urine en jeuk. Zij gebruikte geen alcohol en de voorgeschiedenis was blanco. Twee maanden voor komst had zij een 7-daagse kuur met flucloxacilline (500mg 4 maal daags) gehad voor een cellulitisbeeld van de voet. Bij lichamelijk onderzoek wordt een magere, icterische vrouw gezien en is de voet genezen. Laboratoriumonderzoek laat fors gestoorde leverwaarden zien (referentiewaarden tussen haakjes): γ -glutamyltransferase (γ GT) 172 U/L (<35 U/L), alkalisch fosfatase (AF) 406 U/L (<120 U/L), totaal bilirubine 227 μ mol/L (<10 μ mol/L), geconjugeerd bilirubine 177 μ mol/L (<5 μ mol/L), aspartaataminotransferase (ASAT) 94 U/L (<40 U/L), alanineaminotransferase (ALAT) 113 U/L (<45 U/L), Hemoglobine 6,7 mmol/L (7,3-9,7mmol/L), ureum 3,9mmol/L (2,5-7,0), lactaat dehydrogenase (LDH) 347 U/L (<450 U/L), albumine 27 g/L (37-53g/L), protrombintijd (PT) 14 seconden (10-14sec). In de differentiatie waren geen fragmentocyten. De afwijkende leverenzymwaarden, in het bijzonder het verhoogde γ GT in combinatie met het hoge AF, wijzen op cholestase. Een echo abdomen liet een normaal aspect van lever en

galwegen zien. Aanvullend laboratoriumonderzoek naar stapelingsziekten, immunologische oorzaken en virale hepatitis leverden geen afwijkende bevindingen op. Om uitsluitel over de diagnose te krijgen werd een leverbiopt verricht. Het biopt liet forse cholestase zien met ductopenie van de galgangen passend bij een vanishing bile duct syndroom (VBDS). VBDS verwijst naar een groep verworven ziekten geassocieerd met progressieve destructie en verlies van de kleine intrahepatische galgangen, leidend tot cholestase. Het past binnen de groep van geneesmiddel geïnduceerde leverafwijkingen.

Leverschade door geneesmiddelen

Over een oorzakelijk verband tussen medicatiegebruik en leverschade mag pas gesproken worden als er een duidelijke tijdsrelatie is tussen het gebruik van de medicatie en het ontstaan van de geelzucht en andere mogelijke oorzaken worden uitgesloten. Tevens moet het bilirubinegehalte in het bloed met 50% verminderd zijn 180 dagen na het staken van de medicatie. De diagnose toxisch leverlijden wordt meer waarschijnlijk als de patiënte recentelijk in contact is geweest met een nieuwe substantie. Een bewust opnieuw contact, wat de diagnose definitief zou maken, wordt meestal niet uitgevoerd omdat het te risicovol is voor de patiënt. De diagnose toxisch leverlijden wordt derhalve altijd met een bepaalde waarschijnlijkheidsgraad gesteld.

Het is relatief zeldzaam en er zijn vele mogelijke oorzaken waaronder auto-immuun ziekten, infectieziekten en maligniteiten. Anti-epileptica en NSAID's worden ook vaak als oorzaak van VBDS gemeld, maar antibiotica zijn met name berucht. Vooral amoxicilline-clavulaanzuur, flucloxacilline en co-trimoxazol zijn geassocieerd met VBDS. (1) VBDS door flucloxacilline is wereldwijd ongeveer 255 keer gemeld (2). Het risico op het ontwikkelen van VBDS is hoger bij vrouwen, leeftijd boven 55 jaar en bij langdurig (> 14 dagen) gebruik van flucloxacilline (2, 3). De diagnose VBDS wordt gesteld aan de hand van klinische kenmerken samen met een histologische bevestiging (1). Hierbij moet meer dan 50% verlies van de interlobulaire galgangen aanwezig (4). De symptomen van VBDS zijn divers, maar naast geelzucht komen moeheid, gewichtsverlies, buikpijn en jeuk vaak voor (1). Over de pathogenese van VBDS is weinig bekend. Een verstoring in de balans van celdood (apoptose) en celregeneratie, een immuunrespons en ischemie van leverweefsel zijn veronderstelde oorzaken (5).

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

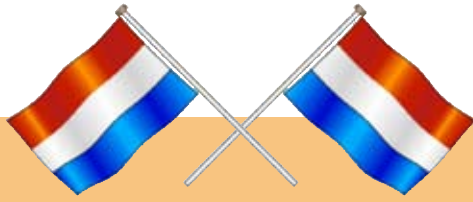
Walmolen 1, 3994 DL Houten
Medical Information: 0800 9999 000
of medicalinfo.nl@spcorp.com

www.pegintron.nl

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

PegIntron[®]
Peginterferon alfa-2b
Power to beat HCV

Lever van eigen bodem



Een goed kwartaal voor de Nederlandse en Vlaamse Hepatologie! Maar liefst 21 papers voldeden dit kwartaal aan de geautomatiseerde PubMed zoekopdracht met de volgende eisen:

- Eerste dan wel laatste auteur van het betreffende paper is lid van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.
- Het artikel heeft een duidelijke link met hepatologische onderwerpen
- Impact factor is > 4

Auteurs werd gevraagd een korte reclameboodschap over het betreffende artikel te schrijven. Dank voor alle inzendingen! Op deze manier kunnen we de belangrijkste bevindingen van onze Nederlandse basaal en klinisch georiënteerde collega's op de voet volgen.

Wij willen ons verontschuldigen wanneer onze zoek-criteria ontoereikend zijn en uw artikel wel aan bovengenoemde voorwaarden voldoet, maar onverhoopt niet door ons is geselecteerd. Graag horen wij dit van u zodat wij onze zoekcriteria kunnen aanscherpen.

Klinisch onderzoek:

Increased hepatic myeloperoxidase activity in obese subjects with nonalcoholic steatohepatitis.

Rensen SS, Slaats Y, Nijhuis J, Jans A, Bieghs V, Driessen A, Malle E, Greve JW, Buurman WA. *Am J Pathol.* 2009 Oct;175(4):1473-82. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19729473

Een belangrijk kenmerk van niet-alcoholische vette leverziekte is de infiltratie van de lever door neutrofielen. Wij hebben aangetoond dat het uitscheiden van het myeloperoxidase (MPO) enzym door deze neutrofielen, maar ook door Kupffer cellen, zorgt voor aanzienlijke weefselschade bij mensen met niet-alcoholische vette leverziekte. De neutrofiel infiltratie is daarmee niet alleen een gevolg maar ook een oorzaak van leverschade. Deze resultaten geven aanknopingspunten voor nieuwe therapeutische opties voor niet-alcoholische vette leverziekte.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari Syndrome: findings from a cohort study.

Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Darwish Murad S, Heller J, Hadengue A, Chagneau C, Elias E, Primignani M, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL; European Network for Vascular Disorders of the Liver. *J Hepatol.* 2009 Oct;51(4):696-706. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19664836

Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een zeldzame aandoening van hematopoïetische stamcellen die sterk geassocieerd is met het optreden van trombose in de levervenen (Budd-Chiari syndroom, BCS). Met gegevens uit de EN-Vie studie is het ziektebeloop van patiënten met BCS en PNH in kaart gebracht en vergeleken met dat van andere BCS-patiënten. Specifiek is gekeken naar de toepasbaarheid van TIPS en de rol van stamceltransplantatie als behandeling voor PNH.

Carbohydrate antigen 19-9 is extremely elevated in polycystic liver disease.

Waanders E, van Keimpema L, Brouwer JT, van Oijen MG, Aerts R, Sweep FC, Nevens F, Drenth JP. *Liver Int.* 2009 Oct;29(9):1389-95. Epub 2009 Jun 3. PMID: 19515221

Waanders en collega's vonden bij een patient met een polycysteuze lever een verhoogde waarde van de tumormarker Ca19-9. Dit was voor hen aanleiding om de CA19-9 waarden van 120 polycysteuze leverpatiënten nader onder de loep te nemen. Zij vonden zowel in serum als in cystevloeistof sterk verhoogde waarden, die samen hingen met de grootte van de lever. Als de cyste wordt leeg geprikt, daalt het Ca19-9. Voorts vonden deze onderzoekers dat Ca19-9 waarschijnlijk in de wand van de cyste wordt gemaakt. Als laatste wordt de mogelijkheid geopperd om Ca19-9 te gebruiken als biomarker bij de behandeling van deze patiënten.

Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial.

De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigen J, Rostaing L, De Carlis L, Saliba F, Nevens F. *Liver Transpl.* 2009 Oct;15(10):1262-9. PMID: 19790150

Calcineurine inhibitoren (CNI) zoals cyclosporine of tacrolimus zijn mede verantwoordelijk voor chronische nierdysfunctie na levertransplantatie. Bovenvermelde studie onderzocht het effect op de nierfunctie wanneer patiënten overschakelen van een CNI naar everolimus. Bij 80% van de patiënten die everolimus kregen in dit onderzoek, was het mogelijk is de CNI te stoppen. Dit veroorzaakte een verbetering van de nierfunctie. Deze verbetering werd echter ook opgemerkt in de controlegroep doordat bij 77% van deze patiënten de CNI toch nog verder kon verminderd worden zonder dat dit rejectie uitlokte.

Feasibility of randomized controlled trials in liver surgery using surgery-related mortality or morbidity as endpoint.

van den Broek MA, van Dam RM, Malagó M, Dejong CH, van Breukelen GJ, Damink SW.

Br J Surg. 2009 Sep;96(9):1005-14. Review.

PMID: 19672937

Er is een tekort aan gerandomiseerde studies (RCTs) rondom leverchirurgie. De haalbaarheid van een RCT met de eindpunten leverchirurgie specifieke mortaliteit en morbiditeit werd bestudeerd. De lage incidentie van deze eindpunten na leverchirurgie maakt de groepsgrootte benodigd voor een RCT met adequate power zeer omvangrijk. Hierdoor lijkt de haalbaarheid van een RCT die gebruik maakt van deze eindpunten minimaal. Implementatie van een leverchirurgie specifiek samengesteld eindpunt zou dit kunnen oplossen.

Potential impact of long-term nucleoside therapy on the mortality and morbidity of active chronic hepatitis B.

Toy M, Veldhuijzen IK, de Man RA, Richardus JH, Schalm SW.

Hepatology. 2009 Sep;50(3):743-51.

PMID: 19585616

Met behulp van modellering gebaseerd op de 'best available' gegevens van voornamelijk systematische reviews betreffende prevalentie en progressie van chronische hepatitis B in leeftijdsgroepen van 10 jaar is het effect geschat van langdurige behandeling met antivirale middelen op de mortaliteit en morbiditeit van patiënten met actieve chronische hepatitis B. De lever gerelateerde sterfte kan met 80% gereduceerd worden als vanaf het begin na het stellen van de diagnose actieve chronische hepatitis B een antiviraal middel met een laag resistentieprofiel gekozen wordt. Dit effect is toe te schrijven aan zowel de vermindering van de complicaties van cirrose, als het voorkomen van het ontstaan van cirrose. Deze uitkomst moet leiden tot een actief 'public health' beleid in het opsporen en behandelen van chronische hepatitis B met actieve leverziekte.

Cross-species immunohistochemical investigation of the activation of the liver progenitor cell niche in different types of liver disease.

Schotanus BA, van den Ingh TS, Penning LC, Rothuizen J, Roskams TA, Spee B.

Liver Int. 2009 Sep;29(8):1241-52. Epub 2009 Apr 20.

PMID: 19490419

Het activatiemechanisme van lever progenitor cellen (LPCs), een potentieel therapeutisch doel in chronische leverziekte, is tot nog toe onbegrepen. In deze publicatie wordt de relatie tussen LPC-activatie, stellaatcellen en de histologische locatie en ernst van verschillende leverziekten duidelijk weergegeven. Een kritieke stap in de translatie van moleculaire (cel) studies naar de kliniek is een groot diermodel. Deze vergelijkende studie hond-mens toont de relevantie van de hond in klinisch georiënteerd LPC onderzoek.

Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome.

Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, Trebicka J, Morard I, Lasser L, Heller J,

Hadengue A, Langlet P, Miranda H, Primignani M, Elias E, Leebeek FW, Rosendaal FR, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL; EN-Vie (European Network for Vascular Disorders of the Liver).

Ann Intern Med. 2009 Aug 4;151(3):167-75.

PMID: 19652186

In deze allereerste prospectieve studie heeft het EN-Vie consortium 163 patiënten met het Budd-Chiari syndroom (BCS) in negen Europese landen tussen 2003 en 2006 vervolgd. Ongeveer de helft van de patiënten bleek meer dan één prothrombotische risicofactor te hebben, waarvan het myeloproliferatief ziektebeeld het meest voorkomende was. De huidige prognose van BCS patiënten is gunstiger dan in het verleden, en de nadruk ligt op non-invasieve behandelings methoden, met name TIPS.

Is Roux-en-Y choledochojejunostomy an independent risk factor for nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation?

Hoekstra H, Buis CI, Verdonk RC, van der Hilst CS,

van der Jagt EJ, Haagsma EB, Porte RJ.

Liver Transpl. 2009 Aug;15(8):924-30.

PMID: 19642122

Roux-en-Y choledocho-jejunostomie en primaire scleroserende cholangitis (PSC) zijn in verschillende studies geïdentificeerd als risicofactoren voor non-anastomotische stricturen (NAS) na orthotope levertransplantatie (OLT). Galwegreconstructie middels een choledocho-jejunostomie is in veel centra echter ook de standaard reconstructietechniek bij patiënten met PSC. In Groningen is dit niet het geval en wordt indien mogelijk bij PSC patiënten wel een duct-duct anastomose gemaakt. In een multivariate regressie analyse van de risicofactoren voor NAS in een Gronings cohort van 486 patiënten bleek dat PSC een onafhankelijke risicofactor was voor NAS, maar een choledocho-jejunostomie niet. De eerder beschreven associatie tussen de choledocho-jejunostomie en NAS kan derhalve toegeschreven worden aan het vaker gebruik van deze methode bij patiënten met PSC. Bacteriële migratie en (recidiverende) cholangitis zoals vaker kan optreden na een choledocho-jejunostomie lijkt dus geen rol te spelen in de pathogenese van NAS na OLT.

Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: Experience in 17 patients.

Linn FH, Houwen RH, van Hattum J, van der Kleij S, van Erpecum KJ.

Hepatology. 2009 Jul 20.

PMID: 19731238

Er zijn geen lange-termijn resultaten van zinkmonotherapie bij symptomatische ziekte van Wilson beschikbaar. Wij onderzochten het beloop bij 17 patiënten met hepatische (7), neurologische (5) of gecombineerde verschijnselen (14 (range 2-30) jaar follow-up). Neurologische verschijnselen verbeterden bij 9/10 patiënten. Bij vroeg hepatisch lijden was de uitkomst goed, bij gevorderd hepatisch lijden niet altijd gunstig. Ontkopering was minder effectief bij hepatisch dan bij neurologisch lijden, samenhangend met een lagere voorgeschreven zinkdosering.

Basaal onderzoek:

Activation of the liver X receptor stimulates trans-intestinal excretion of plasma cholesterol.

van der Veen JN, van Dijk TH, Vrins CL, van Meer H, Havinga R, Bijsterveld K, Tietge UJ, Groen AK, Kuipers F.

J Biol Chem. 2009 Jul 17;284(29):19211-9. Epub 2009 May 5. PMID: 19416968

Van nature bestaat in ons lichaam een beschermingsmechanisme dat het overtollige cholesterol in het lichaam verwijdert en atherosclerose tegengaat. Van deze Lever-Gal-route werd aangenomen dat het de enige mogelijke route zou zijn voor cholesterol om het lichaam te verlaten. Onlangs heeft onze onderzoeksgroep in muizen een nieuw pad ontdekt waarlangs cholesterol het lichaam kan verlaten. Vooral het proximale gedeelte van de dunne darm blijkt in staat om cholesterol uit te scheiden. In vitro onderzoek suggereerde dat de bijdrage van deze route aan de totale cholesteroluitscheiding groter is dan die van de lever-gal-route. In deze nieuwe studie hebben we het bestaan van deze transintestinale uitscheidings route nu ook in vivo aangetoond. Met behulp van stabiel gemerkte isotopen en computer modellering konden we vrijwel alle cholesterol fluxen in een muis kwantificeren. De in vitro resultaten werden in dit in vivo model grotendeels bevestigd.

Fenofibrate simultaneously induces hepatic fatty acid oxidation, synthesis and elongation in mice.

Oosterveer MH, Grefhorst A, van Dijk TH, Havinga R, Staels B, Kuipers F, Groen AK, Reijngoud DJ.

J Biol Chem. 2009 Oct 2. [Epub ahead of print] PMID: 19801551

Farmacologische PPAR α activatie veroorzaakte een toename in de transcriptie van lipogene enzymen in de muizenlever, die zich vertaalde in een verhoging van de vetzuursynthese-

flux en een ophoping van triglyceriden. Deze toegenomen aanmaak van vetzuren en de opslag van vet maken mogelijk onderdeel uit van een mechanisme waarmee de lever zichzelf beschermt tegen schade door vetzuren en hun afbraak producten.

Experimental models for hepatitis C viral infection.

Boonstra A, van der Laan LJW, Vanwolleghem T, Janssen HLA. *Hepatology.* 2009 Jun 24. [Epub ahead of print]

PMID: 19670425

In het afgelopen decennium is er enorme vooruitgang geboekt in het begrip van de biologie van het HCV. De ontwikkeling van in vitro replicatie-systemen, celweek-systemen, en proefdiermodellen hebben het onderzoek naar het virus revolutionair veranderd. In dit review-artikel wordt een gedetailleerd overzicht gegeven van de huidige modellen, hun beperkingen worden bediscussieerd, en de mogelijkheden worden besproken die deze modellen bieden voor het preklinisch onderzoek gericht op preventie en het optimaliseren van de behandeling van hepatitis C.

Differential effects of progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1 mutations on canalicular localization of ATP8B1.

Folmer DE, van der Mark VA, Ho-Mok KS, Oude Elferink RP, Paulusma CC.

Hepatology. 2009 Jul 7. [Epub ahead of print]

PMID: 19731236

Mutaties in ATP8B1 veroorzaken verschillende vormen van erfelijke intrahepatische cholestase, namelijk PFIC1 en BRIC1. PFIC1 is een ernstige progressieve leverziekte, terwijl de cholestase in BRIC1 episodisch van aard is. Onze studie geeft een verklaring waarom verschillende mutaties in ATP8B1 een ander ziektebeeld veroorzaken. PFIC1 mutaties leiden tot volledige afwezigheid van ATP8B1 in het galkanaalmembraan, terwijl het eiwit in BRIC1 nog gedeeltelijk aanwezig is.

Mededelingen

Inschrijving voorjaarsvergadering 2009

Het aanstaande voorjaarscongres van onze vereniging zal plaatsvinden op 18 en 19 maart a.s. in Congrescentrum NH Koningshof in Veldhoven. U vindt bij deze nieuwsbrief een inschrijvingskaart voor het congres waarmee u zich tevens kunt opgeven voor het cursorisch onderwijs in maag-darm-leverziekten op woensdag 17 maart, dus voorafgaand aan het congres. Wilt u zich in verband met de accommodatie weer tijdig inschrijven?

Call for abstracts voorjaarsvergadering – online inzenden mogelijk tussen 2 november en 9 december.

Sluitingsdatum 9 december, 17.00 uur.

Abstracts voor de komende voorjaarsvergadering kunnen

vanaf bovengenoemde datum online worden ingezonden via www.nvge.nl (→ abstracts).

Tijdens de a.s. voorjaarsvergadering zal de Dutch Experimental Gastroenterology and Hepatology (DEGH) Meeting gehouden worden. Alle abstracts over basaal of translationeel gastroenterologisch en hepatologisch onderzoek dienen te worden ingediend voor de DEGH-Meeting. U kunt dit aangeven bij het indienen van uw abstract (via optie vakgebied). Voor de voorjaarsvergadering kunnen géén klinische NVH abstracts worden ingediend. Deze worden alleen in het najaar geplaatst. Bij problemen met inzenden kan ondersteuning worden aangevraagd bij het secretariaat. Deze ondersteuning wordt gegeven tot één week voor de sluitingstermijn. Neem dus geen risico en stuur uw

abstract tijdig in. Al ruim voor de voorjaarsvergadering is er een interactief programmaoverzicht beschikbaar, waarbij kan worden doorgelinkt van titel naar abstracttekst. Veel succes met het inzenden van uw abstract.

Jong hepatologisch talent van 2009!

Ook dit jaar zal de NVH weer twee prijzen uitloven voor het beste artikel van de hand van een klinisch en basaal hepatoloog.

Een goede wetenschappelijke publicatie is vaak een beloning van een lange weg van goed onderzoek en komt niet vanzelf. Vele maanden onderzoek, hard werken, en een beetje geluk komen er aan te pas om van dat ene manuscript een toppublicatie te maken. De NVH heeft als doelstelling wetenschappelijk werk dat door haar leden wordt verricht te bevorderen. Wij vinden het erg belangrijk dat goed Nederlands leveronderzoek haar weg vindt in de wetenschappelijke topbladen. Om deze inspanning speciaal te erkennen en belonen, hebben wij sinds vorig jaar 2 prijzen ingesteld: De **klinische junior onderzoeker NVH prijs**, bedoeld voor de beste klinisch-hepatologische publicatie, en de **basale junior onderzoeker NVH prijs**, bedoeld voor de beste basaal hepatologische publicatie.

Voorwaarden om naar deze prijs mee te dingen:

1. het artikel beschrijft een hepatologisch onderwerp;
2. de eerste auteur is lid van de NVH;
3. de eerste auteur is nog niet gepromoveerd of minder dan 2 jaar post-doc op het moment van publicatie.

In tegenstelling tot vorig jaar, zullen de winnaars gekozen worden op basis van de PubMed search die gebruikt wordt in de rubriek 'Lever van eigen bodem'. Reden te meer om aan te geven wanneer uw artikel onverhoopt niet uit deze search is gekomen en u niet benaderd bent om een korte samenvatting voor deze rubriek in Lever te schrijven. Neem dan contact op met secretariaat@nvh.nl.

De NVH junior onderzoekers prijs bestaat uit een certificaat en een geldbedrag van € 500,-. De jury zal de papers beoordelen op: duidelijkheid van de vraagstelling, originaliteit, sterkte van de publicatie uitgedrukt in impactfactor, gebruikte methode, wetenschappelijke waarde, klinische impact / relevantie, klinisch of basaal, lay-out, opbouw en leesbaarheid. De prijzen zullen worden uitgereikt tijdens de voorjaarsvergadering van de NVH op 19 maart 2010.

Agenda casuïstisch conferenties 2010 te Utrecht

Deze door de Nederlandse Vereniging van Gastroenterologie georganiseerde conferenties zullen in 2010 plaatsvinden op 9 februari, 7 september en 9 november.

De (geaccrediteerde) bijeenkomsten worden gehouden in de Jaarbeurs in 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 vast in uw agenda noteren. U bent van harte uitgenodigd.

NVGE-NVH reisstipendia

De Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie stelt jaarlijks reisbeurzen ter beschikking aan leden van de NVGE en NVH. Aanvraagformulieren kunnen worden gedownload via de site van de NVGE: www.nvge.nl

Lidmaatschap Nederlandse Vereniging voor Hepatologie

De contributie bedraagt € 35,00 per jaar, aanmelding van nieuwe leden bij de secretaris, Prof.dr. K.N. Faber, Postbus 657, 2003 RR Haarlem, fax (023) 5513087. Uitvoerige informatie over de voordelen van het lidmaatschap vindt u op de website: www.hepatologie.org

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

Voorwaarden sponsoring proefschriften door NVH

De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie levert, onder bepaalde voorwaarden, een bijdrage 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

Nederlandse Leverweek 2010

Volgend jaar organiseren de NVH en de Werkgroep Leverchirurgie weer een Nederlandse Leverweek: DLW 2010. Noteer alvast in de agenda: 7 t/m 11 juni 2010.



Proefschriftsamenlevingen



Samenvatting proefschrift Maaïke Oosterveer

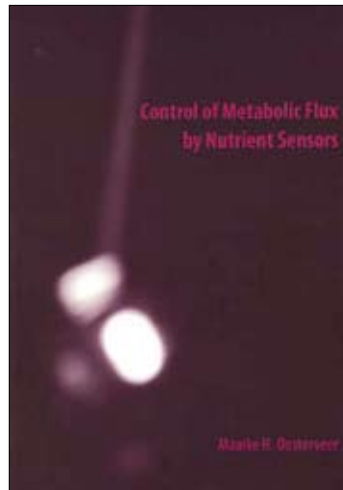
'Control of metabolic flux by nutrient sensors'

Promotiedatum: 21 oktober 2009
Rijksuniversiteit Groningen

Promotor: Prof. dr. F. Kuipers

Co-promotor: Dr. D.-J. Reijngoud

Nucleaire receptoren fungeren als 'nutrient sensors' die de expressie van enzymen en transporteiwitten aanpassen wanneer het aanbod van voedingsstoffen verandert. Binnen dit onderzoek werd de rol van een aantal nucleaire receptoren met behulp van muismodellen nader onderzocht. Uit onze experimenten bleek dat de activiteit van LXR α (cholesterol-sensor) met name van belang is wanneer het aanbod van voedingsstoffen afneemt, en het lichaam zijn reserves gaat aanspreken. Daarnaast duiden onze resultaten op een rol voor FXR (galzoutsensor) in de regulering van het glucose metabolisme in de dunne darm. Ook werpen onze bevindingen een nieuw licht op de aanpassingen die optreden als gevolg van



een verhoogde activiteit van PPAR α (vetzuisensor) in de lever. Zo toonden wij aan dat verbranding en aanmaak van vetzuren gelijktijdig kunnen plaatsvinden. Tenslotte bestudeerden we de gevolgen van een vetrijke voeding. Muizen die een (rund)vetrijk dieet kregen hadden verrassenderwijs een verhoogde vetzuuraanmaak in hun lever. Mede als gevolg hiervan trad leververvetting op. Bovendien veroorzaakte dit dieet insuline resistentie van het glucose metabolisme. Gedeeltelijke vervanging van het rundvet door visolie resulteerde in een onderdrukking van de

vetzuuraanmaak, waardoor de vetstapeling werd voorkomen. De visolie verrijking resulteerde echter niet in een verbetering van de vetgeïnduceerde insuline resistentie van het glucose metabolisme: deze verslechterde zelfs. Deze studies vergroten het inzicht in regulering van de stofwisseling door veranderingen in genexpressieprofielen. Het moduleren van de nucleaire receptor activiteit biedt mogelijkheden tot het bijsturen van verstoringen die het risico op overgewicht, leververvetting en suikerziekte vergroten.

De verworven kennis zal in de toekomst mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen.

Samenvatting proefschrift Marijke Schreurs

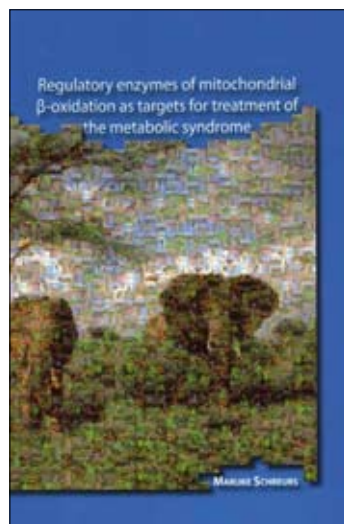
'Regulatory enzymes of mitochondrial β -oxidation as targets for treatment of the metabolic syndrome'

Promotiedatum: 30 september 2009
Rijksuniversiteit Groningen

Promotor: Prof. dr. F. Kuipers

Co-promoter: Dr. D.J. Reijngoud

Obesitas en insuline resistentie neemt epidemische vormen aan in onze westerse samenleving. Om deze epidemie te stoppen is het voorkomen van obesitas en insuline resistentie van groot belang. Een levens-bedreigend probleem bij ongecontroleerde diabetes is de overmatige vorming van ketonlichamen in de lever waardoor een zgn. keto-acidose kan ontstaan. Een centrale rol hierbij speelt een eiwitcomplex, dat onder andere bestaat uit de enzymen carnitine palmitoyl transferase 1 en 2 (CPT1 en CPT2), welke in belangrijke mate bepaalt hoeveel vet wordt verbrand en hoeveel ketonlichamen door de lever gevormd worden. De natuurlijke remmer van CPT1 is malonyl-CoA. Dit stofwisselingsproduct komt veel voor wanneer cellen in het lichaam veel energie bevatten en de vetverbranding getemperd moet worden. In de lever



wordt onder die omstandigheden vet juist aangemaakt. De eerste stap in de aanmaak van vet wordt uitgevoerd door het eiwit acetyl-CoA carboxylase (ACC) dat uit azijnzuur malonyl-CoA maakt. Van ACC zijn meerdere vormen bekend; ACC1 komt voor in de lever en ACC2 in de lever, spieren en het hart. Voor dit onderzoek zijn muismodellen voor obesitas/insuline resistentie middels hoog vet diëten en voor type I diabetes middels alloxan-toediening ontwikkeld. In dit project is in deze modellen de toepasbaarheid onderzocht van remming van ACC om te zorgen dat er zowel minder vet geproduceerd wordt als via malonyl-CoA minder remming van CPT1 optreedt. We hebben twee remmers getest en bij beide remmers kwam naar

voren dat er inderdaad minder insuline resistentie optrad. Hierbij moet echter wel aange-merkt worden dat er gelijktijdig vervetting van de lever ontstond. Daarom is verder onderzoek naar deze remmers noodzakelijk. Daarnaast is in type I diabetische muizen het effect van remming van CPT2 middels aminocarnitine onderzocht, onder andere op de productie van ketonlichamen. Hierbij zagen we een duidelijke afname van de ketonlichamen productie, maar er ontstonden problemen in het hart. Er is dus meer onderzoek naar de werkingsmechanismes van deze remmer nodig en naar mogelijkheden om ze orgaan-selectief te laten werken voordat deze in de kliniek toegepast kunnen worden.

**Nieuwe
toedieningsvorm**

Glypressin® oplossing
Direct klaar voor gebruik



**Glypressin bij bloedende oesophagus varices
De enige met aangetoonde mortaliteitsreductie¹**

FERRING
PHARMACEUTICALS

 **GLYPRESSIN®**
terlipressine

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.

Glypressin, oplossing voor injectie 0,1 mg/ml Deel 1B (verkort)

Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling: Bevat per ampul van 8,5 ml terlipressine-acetaat, overeenkomend met 0,1 mg terlipressine/ml. **Farmaceutische vorm:** Oplossing voor injectie. **Therapeutische indicaties:** bloedende oesophagusvarices. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor terlipressine of voor één van de hulpstoffen. **Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik:** Bloeddruk- en ECG-controle is noodzakelijk. Er is bijzondere aandacht vereist wanneer er sprake is van astma bronchiale, zwangerschap, overgevoeligheid, coronaire-insufficiëntie, hartritmestoornissen, septische shock, epileptiforme krampen, hypertensie, arteriosclerose bij oudere patiënten en chronische nierziekte met verhoogde serumcreatinine. Men dient hierbij wel te bedenken, dat het effect van Glypressin langere tijd aanhoudt. Bij pulmonale problematiek kan beademing noodzakelijk zijn. Tijdens de behandeling met terlipressine kan geringe waterretentie optreden. Bij patiënten met een uit de anamnese bekende arteriële hypertensie is voorzichtigheid geboden. **Bijwerkingen:** bleekheid, spontane defaecatie, zwakke anti-diuretische werking, lichte bloeddrukstijging, bradycardie, constrictie van de bronchusmusculatuur, contractie van de uterusmusculatuur en vermindering van de endometriumdoorbloeding, hoofdpijn, hyponatriëmie bij kinderen. **Registratiehouder:** Ferring BV Postbus 184 2130 AD Hoofddorp. **Registratienummer:** RVG 35309 **Afleverstatus UR. Datum:** Feb 2009.



04/2009



Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Pegasys®

Samenstelling: Pegasys® bevat peginterferon alfa-2a, gevormd door conjugatie van PEG-reagens (molecuul-massa 40 kD) aan interferon alfa-2a. Pegasys is beschikbaar in gevulde wegwerpspuit met gebruiksklare oplossing voor injectie met 180 of 135 µg peginterferon alfa-2a per 0,5 ml. **Indicatie:** 1. Chronische hepatitis C (CHC) bij volwassen patiënten die positief zijn voor HCV-RNA in het serum, inclusief patiënten met gecompenseerde cirrose en/of co-infectie met klinisch stabiele HIV. De optimale behandeling is in combinatie met ribavirine. Deze combinatie is geïndiceerd bij naïeve patiënten en patiënten bij wie eerdere behandeling met interferon alfa (gepegyleerd of niet-gepegyleerd) ontoereikend was. 2. HBeAg-positieve of -negatieve chronische hepatitis B (CHB) bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, verhoogt ALT en histologisch bevestigde leverontsteking en/of fibrose. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor alfa interferonen of een van de hulpstoffen, auto-immuun hepatitis, ernstige leverdysfunctie of gedecompenseerde levercirrose, neonaten en kinderen tot 3 jaar oud vanwege de hulpstof benzylalcohol, ernstige al bestaande hartaandoening in de anamnese en HIV-CHC patiënten met cirrose en een Child-Pugh score ≥ 6 . **Dosering en wijze van toediening:** De aanbevolen dosering Pegasys bedraagt 180 µg eenmaal per week subcutaan toegediend in buik of dij. De therapieduur is o.a. afhankelijk van het genotype, basale 'viral load' en de respons. **Belangrijkste waarschuwingen:** Ernstige effecten op het centrale zenuwstelsel, voornamelijk depressie, suïcidegedachten en pogingen tot suïcide, zijn waargenomen bij enkele patiënten tijdens en soms nog tot 6 maanden na Pegasys-behandeling. Pegasys-behandeling werd in verband gebracht met anemie (in combinatie met ribavirine), trombocytopenie, leukopenie, neutropenie en lymfopenie. Bij gebruik van alfa interferonen zijn schildklierfunctie-afwijkingen of verergering van schildklierziekten gemeld. Hypertensie, supraventriculaire aritmieën, decompensatie cordis, pijn op de borst en myocardinfarct zijn in verband gebracht met alfa-interferontherapie. Indien tijdens behandeling aanwijzingen voor leverdecompensatie ontstaan, alsmede indien bij CHC/HIV- patiënten een Child-Pugh score van ≥ 7 wordt bereikt, dient Pegasys onmiddellijk gestaakt te worden. Ernstige, acute overgevoelighedsreacties zijn zelden waargenomen tijdens behandeling met alfa interferonen. Ernstige infecties zijn gemeld tijdens behandeling met alfa interferonen. Bij Pegasys zijn diabetes mellitus, retinopathie, pulmonale symptomen, cardiomyopathie, vasculitis en nierinsufficiëntie waargenomen. Tevens is exacerbatie en provocatie van psoriasis en sarcoidose waargenomen. Pegasys mag alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt. Borstvoeding moet voorafgaand aan de behandeling worden gestopt. **Bijwerkingen:** In studies bleek het veiligheidsprofiel van Pegasys bij CHB gelijk aan dat bij CHC. Met uitzondering van pyrexie was de frequentie van de meerderheid van de bijwerkingen opmerkelijk lager bij patiënten met CHB dan bij patiënten met CHC. Bij patiënten met HIV-CHC co-infectie waren de klinische bijwerkingen gemeld voor Pegasys, alleen of in combinatie met ribavirine, gelijk aan die bij patiënten met CHC mono-infectie. Zeer vaak ($\geq 1/10$) voorkomende bijwerkingen tijdens Pegasys monotherapie bij CHB of CHC of in combinatie met ribavirine in het geval van CHC zijn anorexie, gewichtsafname, hoofdpijn, slaperigheid, angst, 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. **Volledige productinformatie is beschikbaar bij Roche Nederland B.V.**, Postbus 44, 3440 AA WOERDEN. Telefoon: 0348-438171, www.roche.nl (05/2009)

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



hepatitis vraagt om een krachtige aanpak

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:

- 21 oktober 2009
Maaïke Oosterveer: 'Control of metabolic flux by nutrient sensors'
- 30 september 2009
Marijke Schreurs: 'Regulatory enzymes of mitochondrial β -oxidation as targets for treatment of the metabolic syndrome'
- 7 september 2009
Jannes Woudenberg: 'Novel aspects of peroxisome composition and function in the liver'
- 29 april 2009
Jaap Mulder: 'Towards treatment of cholestatic liver disease in children via interference with transcriptional regulation of hepatic transport systems'
- 28 april 2009
Peter V.E. van den Berghe: 'Posttranslational regulation of copper transporters'
- 24 april 2009
Astrid van der Velde: 'Novel insights in cholesterol excretion'
- 17 december 2008
Esmé Waanders: 'Insights in the molecular pathogenesis of polycystic liver disease: a view from different perspectives'
- 15 december 2008
Sandra Dunning: 'Resistance of activated stellate cells to cell death in liver fibrosis: mechanisms and targets for intervention'
- 8 december 2008
Carlijn Buis: 'Molecular and biochemical mechanisms of bile duct injury after liver transplantation'
- 3 december 2008
Martijn ter Borg: 'Immune Modulating Therapy and its Viral Kinetics in Chronic Hepatitis B'



Nederlandse
Vereniging voor
Hepatology

Adres van het
secretariaat van de
Nederlandse Vereniging
voor Hepatology:

Postbus 657,
2003 RR HAARLEM

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