

Lever

Nieuwsbulletin van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



I N H O U D

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



Jaargang 35, nr.2
Mei 2011

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

Redactie:

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

Redactie adres:

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

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:

Impressie van een Hepatitis E virus deeltje door Akin Inderson. Dit in het kader van de Lever Casus op pag. 9: 'Hepatitis E in je DD?'

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 mede mogelijk gemaakt door Bristol-Myers Squibb, Gilead, Roche en MSD.

 Bristol-Myers Squibb
www.b-ms.nl

 GILEAD

 Roche

 MSD

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

24-27 mei Dutch Liver Week

Locatie: NH Amersfoort
Echocursus: 24 mei
Cursus klinische hepatologie:
25 t/m 27 mei
Inlichtingen: Secretariaat NVH
Postbus 657 - 2003 RR Haarlem
Tel.: 023 - 551 3016, fax: 023 - 551 3087
e-mail: secretariaat@nvh.nl

25 - 28 mei 7e landelijke hepatitis-week - Thema: Preventie, opsporing en behandeling van hepatitis, wat levert het op?

Locatie: Regardz Meeting Center 'De Eenhoorn', Amersfoort
Meer informatie: www.hepatitis.nl

5 oktober 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

6 - 7 oktober Najaarsvergadering Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie
Locatie: Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE, Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Tel.: 023 - 551 3016, fax: 023 - 551 3087
E-mail: secretariaat@nvh.nl

13-14 oktober Dutch Liver Retreat
locatie: Kasteel Schorringhuis te Spier
Inlichtingen: secretariaat NVH
Postbus 657 - 2003 RR Haarlem
Tel.: 023 - 551 3016, fax: 023 - 551 3087
e-mail: secretariaat@nvh.nl

4 - 8 november The Liver Meeting van AASLD
Locatie: San Francisco, Californie
Inlichtingen: www.aasld.org

24 november 26e Erasmus Liver Day
Locatie: Beurs-WTC Rotterdam
Inlichtingen: tel.: 010 - 703 5942,
e-mail: liverday@erasmusmc.nl
Website: www.erasmusmc.nl/liverday

Inhoud

Congresagenda	2	Nieuws	12
		- Young Hepatologists 2011	
Bestuurszaken	3	Lever van eigen bodem	15
- Van de secretaris		- Bespreking van artikelen in het afgelopen kwartaal gepubliceerd door NVH-leden	
- In memoriam Jan Bouquet		Proefschriftsamenvattingen	17
Sectie Basale Hepatologie	4	- Samenvatting proefschrift J.H.M. Stroeve	
- Wederom een geslaagde DEGH meeting		<i>The role of the farnesoid X receptor in metabolic control</i>	
- In de schijnwerpers		- Samenvatting proefschrift W.I.M. Vonk	
- Hoe gaat het eigenlijk met...		<i>Understanding COMMD1 function: Novel perspectives from in vitro and in vivo studies</i>	
Sectie Klinische Hepatologie	9	Proefschriftenservice	19
- Lever Casus			
Mededelingen	12		
- Call for abstracts			
- Inschrijving najaarsvergadering 2010			
- Nieuwe ledenlijst NVH			



Van de voorzitter

Waarom alle hepatologen echografie moeten leren!

Er is binnen het ziekenhuis waar ik werk, het Erasmus MC, een levendige discussie gaande tussen de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten en de afdeling Radiologie over het verrichten van abdominale echo's. De radiologen maken in ons ziekenhuis een beweging richting MRI en CT, onderzoekstechnieken welke een enorme vooruitgang hebben geboekt. Dat kan gebeuren want elk vakgebied kent zijn vernieuwingen en zowel de MRI als de nieuwste CT-scans hebben ons fantastische nieuwe inzichten gegeven in de pathofysiologie en zijn een verrijking voor ons diagnostisch armamentarium.

Dit laat echter onverlet dat er wel degelijk een plek blijft voor echografisch onderzoek van de buik. De echografie is makkelijk te doen op elke plek in het ziekenhuis en is een techniek die veel specialisten zich eigen kunnen maken. Reeds sedert vele jaren doen cardiologen, gynaecologen en urologen echo's en recent is daar de MDL-arts bijgekomen met de endo-echografie. Het verrichten van abdominale MDL-echo's, ik praat dus over echografische evaluatie van lever, galblaas, galwegen, pancreas en darmen, is een techniek die vrijwel al onze Europese MDL-collega's buiten Nederland zich reeds jarenlang eigen hebben gemaakt. En daar is uiteraard een reden voor. Het voordeel dat de MDL-arts, m.n. de hepatoloog, biedt boven de radioloog bij het verrichten van een buikecho is evident: A) Hij hoeft alleen maar echo's van de abdominale organen te doen en niet b.v. ook nog verstand te hebben van CT's van het brein of röntgenfoto's van de enkel, B) De orgaan-specifieke kennis van de hepatoloog is onvergelykbaar veel groter dan die van de radioloog en C) De hepatoloog kent vaak de patiënt goed en is dus veel beter geïnformeerd over de voorgeschiedenis, klachten en overige onderzoeken. Het zijn deze drie factoren die maken dat er mijns inziens veelal een onoverbrugbare kwaliteitskloof is tussen de MDL-echografie verricht door de MDL-arts in vergelijking met die van de radioloog. Natuurlijk zijn er veel radiologen die sedert jaren zich gespecialiseerd hebben in de abdominale radiologie en ook voortreffelijk echo's kunnen verrichten. Zij moeten hier vooral mee doorgaan en er kan op deze wijze een zeer vruchtbare samenwerking ontstaan tussen de MDL-arts en de radioloog. De MDL-artsen moeten zich op hun beurt echt bekwamen in de techniek en het op zeer regelmatige wijze doen met liefst meerdere programma's per week.

Als je er goed over nadent is het eigenlijk buitengewoon

vreemd dat we niet eerder met abdominale echo's zijn begonnen. De MDL-arts die met percussie en auscultatie en dus alleen met behulp van een stethoscoop en zijn handen de abdominale organen goed denkt te kunnen beoordelen komt van een koude kermis thuis. Deze methoden zijn, zeker daar waar het leverziekten betreft, middeleeuws en de opbrengst is evident inferieur aan een goed uitgevoerde echografie.

Moeten alle MDL-artsen morgen gaan beginnen met abdominale echografie? Ik denk dat dit buitengewoon onverstandig zou zijn. We moeten onze assistenten in opleiding de technieken van de abdominale echografie leren en zij zullen het in de toekomst moeten gaan uitvoeren. Binnen de Rotterdamse opleiding tot MDL-arts bestaat reeds sedert meerdere jaren de mogelijkheid om dit te doen en hopelijk zullen andere universiteitssteden snel volgen. De kritiek vanuit veel MDL-artsen zal op dit moment zijn dat ze reeds overspoeld worden met endoscopieën, in ernstige mate "under-staffed" zijn en hier nu geen tijd voor hebben. Vanuit het huidige tijdsgewricht is het begrijpelijk, maar vanuit de kerngedachte van goede MDL-zorg is dit onjuist. Er zal zeker een tijd komen dat er meer dan voldoende MDL-artsen zijn en we moeten in de vernieuwing van ons vakgebied blijven investeren. De NVH geeft jaarlijks een spoedcursus echografie tijdens de Dutch Liver Week. Rob de Kragt organiseert dit reeds enkele jaren met veel enthousiasme, vergelijkbaar met hoe onze Duitse collega's dat doen. Deze cursus geeft de beginselen weer en kan een goed startpunt zijn voor een verdere leercurve.

Een volgende stap voor de hepatologen is de interventiehepatologie. In vele Europese landen, met name in Zuid-Europa, doet de hepatoloog zelf zijn RFA behandeling, een PTC procedure en soms zelfs een TIPS procedure. Zeker de echo-geleide RFA procedure is goed mogelijk als je voldoende kennis hebt van de echografie en weet hoe te prikken. Welke scenarios ook gevolgd zullen worden, goed overleg en een geoliede samenwerking met onze collega's van de radiologie is van heel groot belang. Het is evident aangetoond dat interdisciplinaire samenwerking tussen de MDL-arts, radioloog en chirurg tot de beste klinische oplossing leidt voor vrijwel elk hepatobiliair probleem. Dat de radioloog alleen maar echo's moet doen en de MDL-arts alleen maar endoscopieën en leverbiopsien is mijns inziens echter achterhaald. Elk vakgebied heeft zijn verrijking, daar wordt de patiënt alleen maar beter van!

H.L.A. Janssen

Laatste nieuws

Call for abstracts najaarsvergadering online inzenden mogelijk tot 6 juni 17.00 uur via www.nvge.nl

In Memoriam - Jan Bouquet

Op 22 maart 2011 is dr. Jan Bouquet, kinderarts, en secretaris van de NVH van 1989 tot 1995, op de leeftijd van 70 jaar plotseling en onverwachts overleden.

Na zijn studie geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Leiden en een promotie onderzoek op de afdeling Farmacologie, volgde Jan zijn opleiding tot kinderarts in het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam bij Prof. H.K.A. Visser, om daarna in de begin jaren '80 verder te specialiseren in de kindergastro-enterologie en -hepatologie. De keus om kindergastro-enteroloog te worden was zeer weloverwogen: Jan wilde een beroep waarbij hij zijn wetenschappelijke interesse kon combineren met patiëntenzorg. Samen met Maarten Sinaasappel was hij 25 jaar verantwoordelijk voor de maag-, darm, lever patiënten in het ErasmusMC-Sophia Kinderziekenhuis.

De chronische inflammatoire darmziekten hadden Jan's speciale interesse; hij had een grote groep patiënten die hij jarenlang volgde, deed o.a. onderzoek naar het effect van groeihormoon op lengtegroei vertraging bij patiënten met IBD, en trad regelmatig op als spreker voor de patiëntenvereniging CCUVN. Hij had ook veel belangstelling voor patiënten met erfelijke leverziekten zoals de ziekte van Wilson.

Jan Bouquet was een uitstekend clinicus, en voor zijn patiënten en hun ouders een vertrouwen wekkend baken van rust. Hij was een uiterst bedachtzame man, die altijd zeer zorgvuldig te werk ging en daarbij steeds zijn eigen plan trok. Iedereen die Jan gekend

heeft weet met hoeveel plezier en interesse hij als kindergastro-enteroloog heeft gewerkt. Jan was rustig, attent en geïnteresseerd in mensen. Een gedistingeerde, markante persoonlijkheid die gereserveerd overkwam, zelfs voor zijn naaste collega's.

Als secretaris van de NVH werden zijn eigenschappen - de zorgvuldigheid waarmee hij problemen analyseerde de rustig en helder geformuleerde uitspraken tijdens beleidsdiscussies - zeer gewaardeerd. Hij speelde een belangrijke rol in het ontwikkelen van een goede samenwerking met de andere wetenschappelijke verenigingen.

Vijf jaar geleden ging Jan met pensioen, en kon hij uiteindelijk meer tijd vrijmaken voor zijn interesse in de geschiedenis van Rotterdam, en het reconstrueren van oude verhalen vanuit Nederlands Indië. Hij bleef na zijn pensionering ook actief en geïnteresseerd in de kinder-MDL. Het was niet ongewoon om Jan tegen te komen op bijeenkomsten van de NVK, de sectie MDL, of bij promoties.

De pensioenjaren waren echter niet onbezorgd. De slepende en onvoorspelbare ziekte van dochter Sandra, en haar recente overlijden heeft Jan en Cobie diep in het hart geraakt. Op 21 maart werd Jan onwel tijdens een middagje aan de computer. Een nacht observatie in het ziekenhuis volgde. Tijdens deze nacht is Jan geheel onverwacht aan een hartstilstand overleden.

Jan Bouquet leeft voort in onze herinnering als een bijzonder mens. We zullen Jan missen, en wensen Cobie, de kinderen en kleinkinderen veel sterkte in het vedragen van hun verdriet.

Maarten Sinaasappel, Hankje Escher en Paul Wilson

Sectie Basale Hepatologie

coördinatoren: - Dr. C.C. Paulusma en Dr. S.W.C. van Mil

Wederom een geslaagde DEGH meeting

Op 17 en 18 maart vond tijdens de voorjaarsvergadering alweer de 4e DEGH meeting plaats. In deze editie vier uitstekende buitenlandse gastsprekers met interessante overzichtsverhalen: Jane McKeating (The ins and outs of Hepatitis C virus), Nick Barker (Lgr5 stem cells in epithelial renewal and cancer), Jesus Banales (Role of cholangiocyte primary cilium in polycystic liver diseases) en Leo Dieleman (Probiotics and prebiotics in GI; quo vadis?).

Het hoogst gewaardeerde abstract (van de 94 abstracts in totaal) van deze meeting was een lever gerelateerd abstract. Het werd gepresenteerd door Veda Ramakrishnaiah (Erasmus) in de President Select sessie in de Brabantzaal; getiteld 'Exosomes can mediate transmission of Hepatitis C virus in the presence of neutralizing antibodies: relevance for Hepatitis C recurrence?'

De NVH posterprijs werd dit jaar uitgereikt aan Golnar Karimian (UMCG) voor haar poster: 'Fatty hepatocytes are not more susceptible

to bile acid-induced apoptosis: alteration in mitochondrial permeability transition pore'. Hieruit blijkt wel dat Nederland kennelijk een goed klimaat heeft voor buitenlandse onderzoekers, Golnar and Veda, congratulations with these prizes!



Veda Ramakrishnaiah



Klaas Nico Faber overhandigt de posterprijs aan Golnar Karimian

Inmiddels zijn de voorbereidingen voor de volgende basale NVH bijeenkomst al weer in volle gang. Dit is de Dutch Liver Retraite die wordt georganiseerd op 13 en 14 oktober in Spier (Drenthe). Binnenkort zal de inschrijving hiervoor starten. We zullen u op de hoogte houden via email. Naast een gevarieerd aanbod van sprekers, zal er weer een Speed-date sessie worden georganiseerd waarin we op zoek gaan naar **"het beste lever-onderzoeksidee 2011"**. We kunnen u melden dat de prijs verbonden aan dit evenement nog spectaculairder zal zijn dan vorig jaar (2 notebooks)!. Ook zal een sessie worden gewijd aan de resultaten van samenwerkingen die ontsproten zijn uit de Speed-date sessie van vorig jaar.

We verwelkomen u graag in Spier!

Klaas Nico Faber, Coen Paulusma, Joost Drenth en Saskia van Mil

In de schijnwerpers:

Michael Müller, Hoogleraar Voeding, Metabolisme en Genomics.
Door Bert Baak en
Coen Paulusma.



We reizen af naar Wageningen, ‘Stad der Bevrijding’. U weet wel Wageningen, voorheen bekend van de Landbouwhogeschool Wageningen... vooroordelen: stoffig, groen, geitenwollen sokken..... Niets van dit alles. Vandaag de dag staat Wageningen beter bekend als ‘City of Life Sciences’. En inderdaad, bij binnenrijden van Wageningen valt onmiddellijk het nieuwe en ultramoderne universiteitscomplex op. We gaan lunchen bij Prof. Dr. Michael Müller, hoogleraar Voeding, Metabolisme en Genomics. Veranderde leefstijl en voedingsgewoontes leiden meer en meer tot overgewicht bij vooral jongeren met alle consequenties van dien. Een geanimeerd gesprek met een bevlogen voedingsexpert.

De lunch

“Ik ben eigenlijk een beetje vreemde eend in de (voedings) bijt. Ik ben van huis uit geen voedingsexpert maar chemicus, maar ik denk dat het juist helpt om een frisse kijk op dit veld te houden.” Sinds 2000 is Müller hoogleraar Voeding, Metabolisme en Genomics binnen de Divisie Humane Voeding van de Universiteit Wageningen en tevens wetenschappelijk directeur van het Nederlands Nutrigenomics Centrum.” Wij bestuderen hoe voeding werkt, hoe het onze genexpressie reguleert en hoe het modificaties in ons erfelijke materiaal beïnvloedt (epigenetica). Eigenlijk weten we nog te weinig over voeding en gezondheid. De huidige voedingswetenschap is voornamelijk gestoeld op epidemiologisch onderzoek. Bijvoorbeeld, dat het eten van vette vis gezond is, is gebaseerd op epidemiologische studies, maar wat vette vis nou precies doet in ons lichaam, dus hoe dit mechanistisch werkt is niet bekend. Vanuit die epidemiologische benadering wordt vervolgens één bestanddeel uit die vette vis (omega-3 vetzuren) bestudeerd om zo een vertaalslag te maken naar het gezondheidseffect van vette vis. En dat is natuurlijk te kort door de bocht. De gunstige effecten van vette vis worden waarschijnlijk veroorzaakt door meer dan omega-3 vetzuren alleen. In ons onderzoek gebruiken wij naast een nutriënten-gebaseerde daarom ook steeds meer een voedselgebaseerde benadering.”

De lunch komt op tafel...witte en bruine bolletjes met kaas en ham, melk, appel, sinaasappel. “Neem nou kaas, is uit de schijf van 5 verwijderd. Kaas bevat inderdaad verzadigde vetten, maar ook eiwitten en die hebben waarschijnlijk weer een positief effect. Het is dus niet echt gemakkelijk om de vertaalslag te maken van de rol van verzadigde vetten in kaas

op onze gezondheid zonder ook echt gecontroleerde voedingstudies met vrijwilligers te doen.”

Het onderzoek

Müller leidt een grote onderzoeksgroep van ruim 30 onderzoekers. “Met zijn allen werken we aan één grote vraagstelling, er moet niet teveel versplintering zijn. Inzoomen mag natuurlijk zolang het maar in het grotere geheel past. Ik ben meer de ‘teambuilder’, en zorg ervoor dat de onderzoeksgroep georganiseerd blijft. Wij doen voornamelijk studies in muizen en bestuderen momenteel het effect van vetten en andere nutriënten op genexpressie, metabole paden en de functionele gevolgen van deze effecten op de regulatie van homeostase en metabole plasticiteit. Tevens bestuderen wij hoe verstoring van deze regulatoire mechanismen kunnen bijdragen aan chronische ontstekingsprocessen en uiteindelijk aanleiding kunnen geven tot metabool syndroom. Wij hebben al redelijk veel inzicht in de moleculaire effecten van voeding op netwerken in lever, darm en vetweefsel, bijvoorbeeld in relatie tot nucleaire receptoren. Deze ‘genome-wide’ analyse van de impact van voeding op genexpressie met behulp van microarrays zijn essentieel en laten zien hoe complex de reacties op voeding zijn. De uitdaging voor de komende jaren is tevens de vertaling naar de mens te maken. We werken veel samen met academische ziekenhuizen en willen ook sterker met het lokale ziekenhuis (“de Gelderse Vallei”) gaan samenwerken. Dat geeft ons de mogelijkheid om invasieve proeven te doen in patiënten wat essentieel is om de vertaalslag naar de mens te maken.”

Gezonde voeding?

“De ‘oude’ voedingswetenschap is voortdurend bezig om voedsel veilig te maken en dat is ‘de dood in de pot’, dat is voeding die helemaal niks doet. Kijk, feitelijk is niets alleen gezond, alleen een goede variatie in je voedingspatroon is gezond. Met alleen broccoli eten haal je niet ‘het onderste uit de kan’ van je genoom. Je moet je genoom verrassen. Ons westers dieet verrast niet, leidt alleen tot een onveranderde expressie van voedselgereguleerde genen. Door gevarieerd te eten en natuurlijk te bewegen, houd je je lichaam transcriptieel en functioneel alert. Zo is ook een keer vasten bijvoorbeeld, goed om de transcriptieel en metabole activatie van je organen alert te houden. Een gezonde lever en darm, maar ook het vetweefsel, zijn hierin essentieel. Variatie dus, en dus mag je eigenlijk alles, mits gecontroleerd. Bijvoorbeeld, cafestol, een cholesterolderivaat dat voorkomt in ongefilterde koffie is ongezond wanneer je dit iedere dag consumeert. Maar cafestol induceert ook beschermde fase 2 (ontgiftings)enzymen in de lever. Dus waarom zou een kopje ‘vette’ koffie niet gezond zijn, mits af en toe en met mate?”

*“Variatie in voeding houdt je
genoom alert”*

Voedingslobby

“Ik heb moeite met bepaalde campagnes van de industrie die kunnen leiden tot een verarming van de eetcultuur en

mensen kunnen verleiden te denken dat er bv een “simpele” oplossing is uit een klein flesje. Mensen moeten weer leren met natuurlijk voedsel om te gaan en te combineren. Af en toe een ‘kant-en-klaar’ maaltijd is prima zolang het geen gewoonte wordt. Het is belangrijk om kinderen vroeg te confronteren met verschillende voedingsmiddelen, zoals bv. groenten uit eigen tuin. Onze kinderen moeten straks onze pensioenvoorzieningen bestieren en daar hebben ze goede voeding voor nodig”, zegt Müller lachend. “Voedingsmiddelen zijn sterk verbeterd; de grootste verbetering is de verwijdering van trans-vetten uit voeding. ‘Light’ producten echter zijn absoluut geen winst. Ik ben van mening dat er niet teveel aan voedsel moet worden gesleuteld. De natuur brengt nog steeds veel goede voedingsproducten voort. Nadeel is alleen dat we alles wellicht opsouperen en altijd die drang daar is om op zoek te gaan naar de ‘magic bullet’, want het moet vooral niet te moeilijk allemaal.”

“Wij hebben, genetisch gezien, een ouderwets lichaam dat niet gewend is aan cola bij de lunch”

Over voedingslobby gesproken: “Dr. Frank en Sonja Bakker maken goede sier met onze onderzoeksresultaten. Zij laten zien hoe je mensen met een eenvoudig verhaal moet verleiden om hun leefstijl te veranderen (de vraag is natuurlijk of dat ook op lange termijn lukt). Het is dus belangrijk dat wij uit onze ivoren torens kruipen en publiceren in open-access journals en onze bevindingen op een duidelijke manier aan de man brengen. Zo ben ik ook zeer actief op ‘Twitter’ (1900 followers) om een beetje tegengas te geven aan de vele onzin die op het gebied van voeding in de media verspreid worden en mensen te informeren over ons onderzoek op het gebied van de moleculaire voeding en nutrigenomics.”

Voeding en (epi)genetica

Müller pakt zijn door het bedrijf ‘23andMe’ bepaalde genoom erbij. “De toekomst, wat mij betreft, is een voedingsadvies op grond van ons genetisch pakket. We krijgen steeds meer te maken met verhoogde risico’s op voedingsgerelateerde ziekten en met alle kennis die we tot dusver hebben vergaard met betrekking tot het effect van voeding op transcriptionele en metabole activiteit, kunnen we een voedingsadvies op maat geven. Zo bestuderen wij ook de epigenetica met betrekking tot ‘happy aging’. Epigenetica is het vakgebied binnen de Genetica dat niet-overerfbare veranderingen in de werking van ons genoom bestudeert die optreden onder invloed van externe factoren. Bijvoorbeeld, modificaties zoals methylering of acetylering van histoneiwitten (eiwitten die betrokken zijn bij het inpakken



van het DNA) leiden tot veranderde transcriptie. Zo hebben bijvoorbeeld baby’s die tijdens de Hongerwinter zijn geboren een verhoogd risico op ‘lifestyle’ ziekten ten opzichte van baby’s waarvan de moeders geen honger hebben geleden.” Doordat de zwangere vrouwen te weinig voedsel innamen is het erfelijk materiaal van de baby’s veranderd door modificatie van DNA (methylering). Die verschillen zijn 60 jaar na dato nog steeds zichtbaar. Het is dus belangrijk om deze veranderingen goed in kaart te brengen en te begrijpen hoe dit tot (voedingsgerelateerde) ziekte kan leiden. De gezondheid van een kind begint dus al voor zijn conceptie”.

NL-Duitsland

Müller is afkomstig uit Duitsland. Wij vragen naar het verschil tussen Nederland en Duitsland. “Qua onderzoek is Duitsland meer een ‘pharmaland’ terwijl Nederland veel meer een ‘voedingsland’ is. Tevens is er in Duitsland veel meer geld voor onderzoek dan in Nederland. Ik vind het fascinerend te zien dat in Nederland met relatief weinig geld toch het maximale uit het onderzoek wordt gehaald. Maar met nog minder geld kan Nederland niet meer TOP zijn. Het Nutrigenomics onderzoek in Nederland is wereldleidend maar met minder geld wordt het moeilijk die rol te behouden. Los van het feit dat het gevaarlijk wordt (voor de onafhankelijkheid) wanneer (voedings)onderzoek alleen nog in samenwerking met de industrie moet gebeuren, is er momenteel in het bedrijfsleven niet heel veel te halen. Voedingsbedrijven zijn deels nog op zoek naar een “short-cut” hoe zij op korte termijn health-claims bij de EFSA er door kunnen krijgen. Bij bedrijven die meer een lange termijn visie hebben voor goed modern voedingsonderzoek, kan het mogelijk wel lukken. Wij zijn ondertussen ook buiten onze landsgrenzen gaan zoeken in landen als India, Mexico en Zuid-Afrika. Daar zie ik uitstekende mogelijkheden om in de Nutrigenomics de vertaalslag naar de mens te gaan maken.”

Thuis

“Ik ben getrouwd en heb 2 kinderen, een jongen en een meisje. Ik mag graag hardlopen en tijd besteden met mijn familie. Verder verzamel ik, behalve genen, ook nog keramiek. Ik vind het fascinerend om te zien hoe je met koper als basis verschillende glazuren krijgt, van groen- tot roodtinten. Zo heb ik ook veel geleerd over de geweldige Nederlandse Kunstnijverheid en over steden als Delft en Gouda.” Müller heeft ook een zwak voor mensen als Willie Smits, de orang-oetan beschermer die leeft en werkt in Indonesië. Hij wil de wereld redden en heeft een lobby gestart tegen niet-duurzame voedselproductie en om de boskap tegen te gaan zodat de orang-oetan zijn leefgebied kan behouden.” Op de vraag of Müller zich meer bewust is van wat hij eet antwoordt hij: “Jazeker, maar ik ervaar het niet als een last maar vind het eerder spannend, een n=1 experiment”.

Volg Michael Müller op Twitter:
<https://twitter.com/nutrigenomics>

Geselecteerde publicaties

1. Stienstra R, Saudale F, Duval C, Keshtkar S, Groener JE, van Rooijen N, Staels B, Kersten S, Müller M. Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1beta-dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity. *Hepatology*. 2010;51:511-22.
2. Lichtenstein L, Mattijssen F, de Wit NJ, Georgiadi A, Hooiveld GJ, van der Meer R, He Y, Qi L, Köster A, Tamsma JT, Tan NS, Müller M, Kersten S. Angptl4 Protects against Severe Proinflammatory Effects of Saturated Fat by Inhibiting Fatty Acid Uptake into Mesenteric Lymph Node Macrophages. *Cell Metab*. 2010;12: 580-92.
3. Duval C, Thissen U, Keshtkar S, Accart B, Stienstra R, Boekschoten MV, Roskams T, Kersten S, Müller M. Adipose tissue dysfunction signals progression of hepatic steatosis towards nonalcoholic steatohepatitis in C57BL/6 mice. *Diabetes*. 2010 Dec;59(12):3181-91.
4. de Wit NJW, Boekschoten MV, Bachmair EM, Hooiveld GJEJ, de Groot PJ, Rubio-Aliaga I, Daniel H, Müller M Dose-dependent effects of dietary fat on development of obesity in relation to intestinal differential gene expression in C57BL/6J mice. *Plos ONE* 2011 in press.
5. Sander LE, Davis MJ, Boekschoten MV, Amsen D, Dascher CD, Ryffel B, Swanson JA, Müller M, Blander JM Sensing prokaryotic mRNA signifies microbial viability and promotes immunity. *Nature* 2011 in press.

Selected Curriculum vitae

Studie	Scheikunde aan de Universiteit van Freiburg, Duitsland
PhD, 1985-1989	Biochemie van geneesmiddel-transporteiwitten in de lever
Postdoc, 1989-1994	ABC-transporteiwitten (Multidrug resistentie en galzouttransporter, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Duitsland
1994-2000	Hoofd Transporter/Bile physiology groep, AZG/RUG, Groningen
2000-heden	Hoogleraar Voeding, Metabolisme en Genomics, Divisie Humane Voeding, Universiteit Wageningen.
Editorial Board member	Molecular Cancer Therapeutics Journal of Nutrition and Metabolism BMC Genomics World Journal of Gastroenterology Journal of Oncology European Journal of Nutrition Journal of clinical bioinformatics

Hoe gaat het eigenlijk met....?

Jurgen Seppen, AMC

In deze aflevering van 'Hoe gaat het eigenlijk met?' is Jurgen Seppen aan het woord. Jurgen is groepsleider in het AMC en hij vertelt openhartig over zijn turbulente privé leven en research-carrière.



De rubriek "hoe gaat het eigenlijk met" veronderstelt enige naamsbekendheid van de geportretteerde. Omdat het mij verstandig lijkt hier maar niet van uit te gaan, een korte biografie.

In 1996 promoveerde ik op het AMC met Guido Tytgat als mijn promotor. Twee weken later zaten mijn huidige echtgenote en ik in het vliegtuig naar Seattle waar we beiden een postdocpositie hadden aanvaard. Omdat ik tijdens mijn promotieonderzoek retrovirale vectoren gebruikte bij het ontwikkelen van gentherapie voor erfelijke leverziekten, wilde ik hier graag mee verder en kwam zodoende op de University of Washington in Seattle in een retrovirus lab terecht. In deze

periode werden de eerste lentivirale vectoren beschreven en we waren er vroeg bij om deze techniek toe te passen. Lentivirale vectoren zijn retrovirale vectoren gebaseerd op HIV, en hebben als eigenschap dat ze heel efficiënt genen naar een grote verscheidenheid van cellen kunnen overbrengen. De expertise met lentivirale vectoren kwam mij goed van pas bij de terugkeer naar Nederland eind 1999, ik verkreeg namelijk een VENI beurs voor lentivirale levergentherapie. Twee jaar later kon ik dit onderzoek vervolgen met een VIDI beurs. In 1999 werkte er in Nederland nog niemand met lentivirale vectoren en de belangrijkste spin off van mijn VENI en VIDI beurzen is misschien wel dat ik een hele rits onderzoekers heb geholpen deze techniek in hun eigen labs op te zetten. Omdat je met een lentivirale vector vrijwel alle celtypen stabiel genetisch kunt modificeren zijn ze standaard gereedschap geworden in basaal onderzoek. Voor levergentherapie lijken lentivirale vectoren minder geschikt. We weten nu dat lentivirale vectoren lastig naar de hepatocyt te krijgen zijn¹⁻³ en bovendien roept gentransfer met lentivirale vectoren snel een immuunrespons op⁴. Een bijkomend probleem is dat er de afgelopen 10 jaar geen enkele vooruitgang is geboekt op het gebied van productie technologie. Voor levergentherapie lijken op dit moment virale vectoren gebaseerd op AAV aantrekkelijker⁵.

Kanker

In 2005 kwam ik er achter dat ik met een uitgezaaide darm-tumor liep rond te zeulen. Dat was minder prettig nieuws, vooral ook vanwege de uitbundige hoeveelheid levermetastasen. Ik heb echter veel geluk gehad, chemotherapie,

darm- en leverchirurgie hebben mij er bovenop geholpen en de kans lijkt nu groot dat ik deze ellende ga overleven. Als leveronderzoeker was het best aardig het wonderbaarlijke vermogen van de lever tot regeneratie aan den lijve te kunnen meemaken.

Maar goed, bevorderlijk voor mijn wetenschappelijke carrière was dit intermezzo niet. De wetenschap dat je levensverwachting statistisch gezien vrij laag is, motiveert niet echt tot het schrijven van subsidievoorstellen.

Leverworst

Gelukkig kun je met een lever meer doen dan onderzoek. De misselijkheid tijdens eindeloze chemokuren bestreed ik met het lezen van boeken over lekker eten. Ik ben hierdoor nogal geobsedeerd geraakt door voedsel⁶. Met een bevriende slager heb ik dan ook recent een recept voor de beste leverworst van Nederland ontwikkeld. (Figuur 1). Bij de Berkshire Butcher op verscheidene markten in Nederland verkrijgbaar!

Sojabonen

Een toevallige vinding bracht de mogelijkheid om mijn obsessie met voeding ook wetenschappelijk in te zetten. De Gunn rat heeft geen bilirubine UDP glucuronyltransferase en is het diermodel voor de ziekte van Crigler-Najjar. Glucuronyltransferasen (UGT) zijn een groep van eiwitten die belangrijk zijn voor de detoxificatie van drugs, voedingsbestanddelen en endogene stoffen zoals bilirubine. We fokken al jaren Gunn ratten en gebruiken deze dieren voornamelijk als model-systeem bij het ontwikkelen van gentherapie voor erfelijke leverziekten.

Onze Gunn ratten werden onvruchtbaar nadat de dierfaciliteit op een ander type voer was overgegaan. Het nieuwe voedsel bevatte veel soja eiwit terwijl het oude voedsel, waarop de ratten zich wel voortplantten, voornamelijk eiwit uit dierlijke bron bevatte. Mijn eerste gedachte was dat de onvruchtbaarheid wel eens veroorzaakt zou kunnen zijn door soja fytoestrogenen, natuurlijke bestanddelen van de sojaboon die een estrogene werking hebben. En inderdaad, een unieke ervaring, de eerste hypothese bleek meteen juist. Doordat Gunn ratten het soja fytoestrogene genisteine slecht detoxificeren, heeft het een sterk estrogene effect en veroorzaakt zo onvruchtbaarheid in vrouwelijke dieren.

Dit is een potentieel belangrijke vinding omdat verminderde UDP glucuronyltransferase (UGT) activiteit veel voorkomt in de populatie. Ongeveer 10% van de bevolking heeft Gilbert syndroom, een onschuldige afwijking die wordt veroorzaakt door een polymorfisme dat verminderde expressie van UGT1A1 tot gevolg heeft. Gilbert syndroom heeft onder normale omstandigheden alleen een licht verhoogd serum bilirubine tot gevolg. Wanneer mensen met Gilbert drugs krijgen voorgeschreven die voornamelijk door UGT1A1 worden gemetaboliseerd kunnen echter ernstige bijwerkingen optreden. Voorbeelden hiervan zijn het chemotherapeutikum Irinotecan en de HIV protease remmer Atazanavir.

Soja supplementen met hoge concentraties fytoestrogenen zijn algemeen verkrijgbaar als alternatieve therapie voor overgangsklachten. Omdat UGT1A1 ook belangrijk is voor genisteine detoxificatie ben ik er van overtuigd dat deze supplementen voor mensen met het Gilbert polymorfisme niet onschuldig zijn.

In de farmacologie is het gevolg van variaties in drug meta-



Figuur 1. Door de auteur vervaardigde grove hausmacher leverworst van Berkshire varken met gekarameliseerde ui.

boliserende enzymen, zoals UGT, op de werking van medicijnen, een belangrijk onderzoeksonderwerp. De relatie tussen het effect van voedingsbestanddelen en polymorfismen die detoxificatie van deze stoffen beïnvloeden, is veel minder goed onderzocht.

Ik ben nu aan het onderzoeken of er polymorfismen zijn die het metabolisme van genisteine verminderen. Dit kan belangrijk zijn voor vrouwen met estrogene receptor positieve borstkanker of vruchtbaarheidsproblemen. Ook voor de kindergeneeskunde kunnen deze vindingen belangrijk zijn. Pasgeborenen hebben nog geen volledige UGT expressie, polymorfismen die UGT expressie verder verlagen zijn dan een risicofactor die het geven van sojamelk in deze groep onverstandig maakt.

Geselecteerde publicaties

1. Markusic DM, Kanitz A, Oude-Elferink RP, Seppen J. Preferential gene transfer of lentiviral vectors to liver-derived cells, using a hepatitis B peptide displayed on GP64. *Hum Gene Ther* 2007;18:673-679.
2. Markusic DM, van Til NP, Hiralall JK, Elferink RP, Seppen J. Reduction of liver macrophage transduction by pseudotyping lentiviral vectors with a fusion envelope from *Autographa californica* GP64 and Sendai virus F2 domain. *BMC Biotechnol* 2009;9:85.
3. van Til NP, Markusic DM, van der Rijt R, Kunne C, Hiralall JK, Vreeling H, Frederiks WM, Oude-Elferink RP, Seppen J. Kupffer cells and not liver sinusoidal endothelial cells prevent lentiviral transduction of hepatocytes. *Mol Ther* 2005;11:26-34.
4. Markusic DM, de Waart DR, Seppen J. Separating lentiviral vector injection and induction of gene expression in time, does not prevent an immune response to rtTA in rats. *PLoS One* 2010;5:e9974.
5. Seppen J, Bakker C, de JB, Kunne C, van den OK, Vandenberghe K, de WR, Twisk J, Bosma P. Adeno-associated virus vector serotypes mediate sustained correction of bilirubin UDP glucuronosyltransferase deficiency in rats. *Mol Ther* 2006;13:1085-1092.
6. van HJ, Oude ER, Seppen J. [Gluttony and penance-- laxatives and 'liver stones']. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A2645.

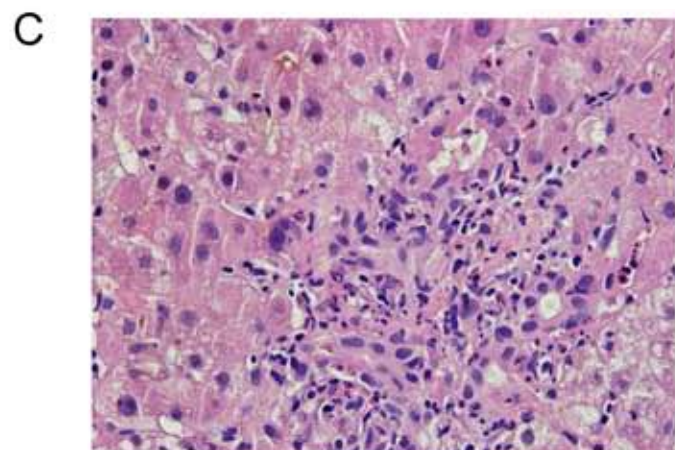
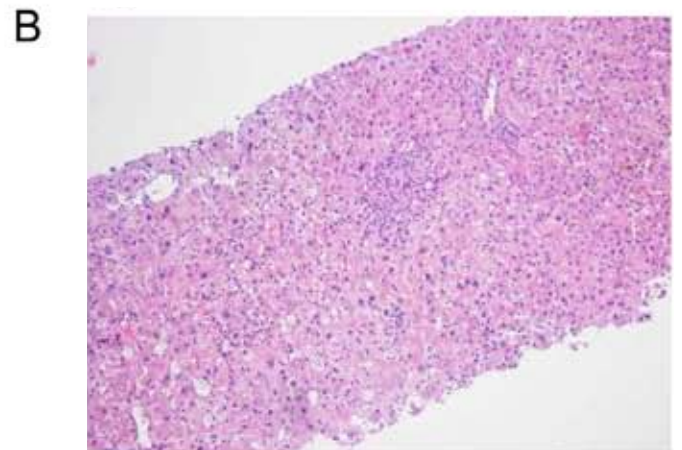
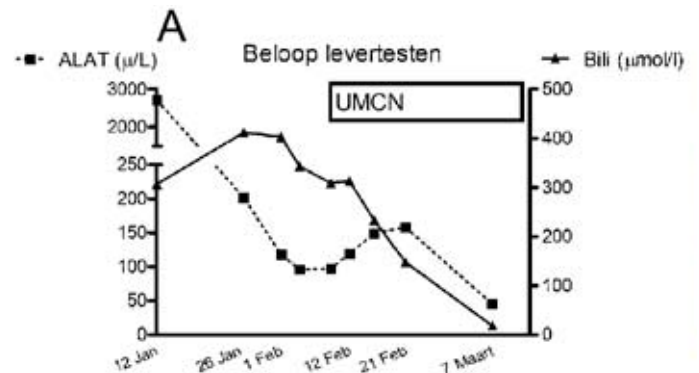
Lever Casus

Hepatitis E in je DD?

J.J.M. van Gulick, J.P.H. Drenth

Een 70 jarige man met een blanco voorgeschiedenis werd verwezen in verband met stille icterus. Een maand tevoren had hij zich elders gepresenteerd met acuut ontstane geelzucht en jeuk. Hij loosde donkere urine, maar de ontlasting was niet ontleurd. Hij vertelde al enkele dagen diarree te hebben zonder overige gastro-intestinale klachten. Onze patiënt had geen medicatie, of homeopathische middelen gebruikt. Ook had hij recent geen buitenlandse reizen gemaakt en had hij geen huisdieren of contact met (pluim)vee noch wild. Aanvullend laboratorium onderzoek bij presentatie toonde bij een cholestase: bilirubine totaal 309 μ mol/l, bilirubine direct 239 μ mol/l, AF 170U/l, gGT 47U/l, ASAT 93U/l, en ALAT 97 U/l. (Figuur 1 panel A) De synthese-capaciteit van de lever was normaal met een protrombine tijd van 14 sec. Er was een milde acute fase respons (albumine 17.6g/l, CRP 56mg/l).

Er was reeds inventariserend onderzoek ingezet naar een onderliggende leveraandoening. Zo werden Hepatitis A, B, C, EBV en CMV uitgesloten. Er was ook geen aanwijzing voor een stapelingsziekte zoals hemochromatose en de ziekte van Wilson. Serologisch onderzoek maakte een hepatitis van auto-immuun origine, zoals primaire biliare cirrhose of auto-immuunhepatitis onwaarschijnlijk. Er werd besloten tot een echo van de lever die een normaal leverparenchym liet zien. Een MRCP liet een normaal geconfigureerde galwegboom zien. Bij het volgen van laboratoriumonderzoek bleek de cholestase af te nemen (bilirubine daalde van 239 μ mol/l naar 140 μ mol/l), maar ontstonden sterk verhoogde transaminasen (ASAT en ALAT van circa 2500 U/l) (Figuur 1 panel A). Bij overname werd de diagnostiek verder uitgebreid en werd een leverbiopt verricht. (Figuur 1, panel B & C) Deze liet een gestoorde architectuur van het leverparenchym zien met meerdere apoptische hepatocyten, uitgebreide cholestase en infiltratie van de portale velden met een gemengdcellig infiltraat bestaande uit eosinofielen, lymfocyten en neutrofielen. Er was geen koper- of ijzerstapeling. Differentiaal diagnostisch werd nu een toxische hepatitis overwogen als gevolg van een nog niet geïdentificeerde noxe dan wel een infectieuze hepatitis E. Bij verder microbiologisch onderzoek bleek er inderdaad sprake van een positieve hepatitis E serologie, met IgM 8.47g/L, IgG 5.54 g/L. De diagnose werd bevestigd met een specifiekere immunoblot. Op dat moment, 5 weken na start van de klachten was de PCR HEV negatief. Concluderend kon de hepatitis toegeschreven worden aan een recent doorgemaakte hepatitis E infectie. Door de negatieve PCR kon er geen genotype worden bepaald. 12 weken na het be-



Figuur 1
Panel A laat het beloop van het ALAT en bilirubine zien tijdens het ziektebeloop van de patient. Panel B en C tonen een hematoxyline en eosine kleuring van het leverbiopt. Panel B toont de lever bij 100 maal vergroting en panel C bij 400 maal vergroting. Er wordt een verstoorde architectuur gezien met apoptische hepatocyten, uitgebreide cholestase en infiltratie van de portale velden met een gemengdcellig infiltraat bestaande uit eosinofielen, lymfocyten en neutrofielen.

Omdat iedere patiënt telt



I BEAT HEP C

met de bewezen effectiviteit van PegIntron®

Geregistreerd voor

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

* op eerdere behandeling met (peg)interferon + ribavirine

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



MSD BV, Postbus 581
2003 PC, Haarlem
Telefoon 0800 - 9999000
email medicalinfo.nl@merck.com
www.msd.nl, www.univadis.nl

www.pegintron.nl

Raadpleeg de volledige productinformatie (SPC) alvorens PEGINTRON voor te schrijven. Zie elders in dit blad voor de verkorte bijsluiter.

PegIntron®
(peginterferon alfa-2b, MSD)

Power to beat HCV

gin van de ziekteperiode normaliseerden de levertesten en werd patiënt in klinisch goede conditie ontslagen

Hepatitis E (HEV) werd ontdekt in 1979 en vormde een verklaring voor epidemische vormen van self-limiting acute non-A non-B hepatitis met een lage mortaliteit, met name voorkomend in Midden-Oosten, Noord-Afrika en Azië¹. Uit recente literatuur blijkt dat HEV ook in de Westerse wereld een relevante oorzaak is voor acute hepatitis². HEV behoort tot de hepeviridae. De incubatietijd bedraagt 3 tot 7 weken. Er bestaan vier genotypes, waarbij onderscheid kan worden gemaakt tussen een reisgerelateerde en niet-reis gerelateerde vormen. Genotypes 1 en 2 komen in de tropen voor en kunnen leiden tot epidemieën. Transmissie geschiedt primair via faecaal-orale route. Genotypes 3 en 4 gedragen zich daarentegen meer als zoonosen³. Deze vormen komen met name bij dieren (varkens, wild) voor en transmissie vindt vermoedelijk plaats door consumptie van onvoldoende verhit vlees⁴. De oorzaak van een HEV in Nederland is vaak gerelateerd aan contact met varkens en wild. Toch komt deze laatste vorm in Nederland weinig voor. Dit staat in scherp contrast tot een hoge prevalentie van hepatitis E in varkensfokkerijen (tot 50%) en besmet wild, zoals in Nationaal Park de Hoge Veluwe (tot 28%)^{5,6}. Tussen 2004 en 2007 werden in Nederland slechts 19 gevallen van hepatitis E geconstateerd. De discrepantie in prevalentie bij dieren en besmetting bij mensen lijkt HEV minder relevant te maken. Echter, bij zwangere vrouwen in het derde trimester is bij een acute HEV infectie een mortaliteit van 15 tot 25% gerapporteerd⁷. Bij immuun-gecompromitteerde patiënten, bijvoorbeeld na nier- en levertransplantatie, blijkt tot 60% een chronisch dragerschap te kunnen optreden^{8,9}, hetgeen binnen 4 tot 30 maanden tot levercirrose kan leiden⁹. Naast vaccins tegen hepatitis A en B, zijn er recent ook vaccins tegen hepatitis E ontwikkeld die bescherming bieden tegen infectie^{10,11}.

Samenvattend beschrijven we een casus van een patiënt met een 'self-limiting' symptomatische variant van hepatitis E. Hoewel vaak sprake is van een indolent beloop, is een hepatitis E infectie bij specifieke groepen geassocieerd met levercirrose en verhoogde mortaliteit. De prevalentie van hepatitis E lijkt toe te nemen¹². Bij acuut ontstane icterus kan hepatitis E infectie in de differentieel diagnostische overweging worden meegenomen.

Referenties:

1. Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med.* 1980. Jun;68(6):818-24.
2. Gunnar I, Andriessse, Mustafa Donmez e.a. Onderzoek Acute hepatitis, maar niet A, B, of C: overweeg E. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A1865.
3. Tei S, Kitajima N, Takahashi K e.a. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet.* 2003 Aug 2;362(9381):371-3.
4. Tamada Y, Yano K, Yatsushashi H, Inoue O e.a. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol.* 2004 May;40(5):869-70.
5. Rutjes SA, Lodder-Verschoor F, Lodder WJ e.a. Seroprevalence and molecular detection of hepatitis E virus in wild boar and red deer in The Netherlands. *J Virol Methods.* 2010 Sep;168(1-2):197-206.
6. Bouwknegt M, Lodder-Verschoor F, vander Poel WH e.a. Hepatitis E virus RNA in commercial porcine livers in The Netherlands. *J Food Prot.* 2007 Dec;70(12):2889-95.
7. Jilani N, Das BC, Husain SA e.a. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:676-682.
8. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O e.a. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008 Aug;8(8):1744-8.
9. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB e.a. Factors associated with Chronic Hepatitis in Patients with Hepatitis E Virus Infection Who Have Received Solid Organ Transplants. *Gastroenterology.* 2011 Feb 23. (Epub ahead of print).
10. Fen-Cai, Zhu Jun Zhang, Xue-Feng e.a. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, Volume 376, Issue 9744, Pages 895-902.
11. Prasad Shrestha M, McNair Scott R, Man Joshi D e.a. Safety and Efficacy of a Recombinant Hepatitis E Vaccine. *N Engl J Med* 2007;356:895-903.
12. Wichmann O, Schimanski S, Koch J e.a. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis.* 2008 Dec 15;198(12):1732-41.

The poster for Dutch Liver Week 2011 features a map of the Netherlands with the southern region highlighted in blue. The text 'DLW 2011' is prominently displayed in large blue letters. Below the map, a banner reads 'Dutch Liver Week 2011' with a collage of images including a cow, a pig, and various landscapes. The dates 'Dinsdag 24 tot en met vrijdag 27 mei' and the location 'NH Amersfoort' are clearly stated. At the bottom, the website 'www.hepatologie.org' is provided, along with logos for the 'Nederlandse Vereniging voor Hepatologie' and 'Leverchirurgie'.

Mededelingen

Call for abstracts najaarsvergadering - online inzenden mogelijk tussen 2 mei en 6 juni.
Sluitingsdatum 6 juni, 17.00 uur.

Abstracts voor de komende najaarsvergadering kunnen vanaf bovengenoemde datum online worden ingezonden via www.nvge.nl. (→ abstracts).

Voor deze vergadering kunnen zoals u waarschijnlijk inmiddels bekend alléén klinische NVH abstracts worden ingediend. Bij problemen met inzenden kan ondersteuning worden aangevraagd bij het secretariaat. Deze ondersteuning wordt gegeven tot één week voor de *sluitingstermijn*. Neem dus geen risico en stuur uw abstract tijdig in.

Al ruim voor de najaarsvergadering is er een interactief programma-overzicht beschikbaar is, waarbij kan worden doorgeklikt van titel naar abstracttekst. Veel succes met het inzenden van uw abstract!

Inschrijving najaarsvergadering 2011

Het aanstaande najaarscongres van onze vereniging zal plaatsvinden op 6 en 7 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 5 oktober, dus voorafgaand aan het congres. Het is noodzakelijk dat u zich tijdig inschrijft, inzenden van de inschrijvingskaart voor 24 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!

Nieuws

Young Hepatologists 2011

Tijdens de DEGH zijn op 17 maart de jaarlijkse Young Hepatologist Awards uitgereikt aan twee jonge onderzoekers. De klinische junior onderzoeker NVH prijs is bedoeld voor een onderzoeker die de beste klinisch hepatologisch artikel heeft gepubliceerd in 2010.

Deze is toegekend aan Robert Roomer. De basale junior onderzoeker NVH prijs is uitgereikt aan Lieke van der Velden, voor de beste basaal wetenschappelijke publicatie.

De NVH junior onderzoekers prijs bestaat uit een certificaat en een geldbedrag van € 500,-.

Wij willen hen nogmaals van harte feliciteren met deze mijlpaal. Hieronder maakt u kennis met Robert en Lieke en vertellen zij over hun onderzoek.

Lieke van der Velden

Na het VWO in mijn geboortestad 's-Hertogenbosch en een HLO studie in Nijmegen ben ik Biologie gaan studeren in Leiden. Tijdens mijn studies in Nijmegen en Leiden is mijn interesse voor celbiologie in relatie tot humane ziekten ontstaan. Nog voor mijn officiële afstuderen in Leiden had ik een AIO plaats te pakken in het Lab van Leo Klomp op de afdeling metabole en endocriene ziekten in het UMC Utrecht. Leo



Klomp en Joost Holthuis (membraanenzymologie, Universiteit Utrecht) hadden samen een prestigieuze 'High Potential Grant' van de Universiteit Utrecht binnengesleept met hun onderzoeksvorstel: 'Pathofysiologie van P₄ ATPasen'. Binnen dit project zou ik mij als AIO gaan richten op de ontrafeling van het ziekte mechanisme achter ATP8B1-deficiëntie. Mutaties in het ATP8B1-gen leiden tot Familiaire Intrahepatische Cholestase type 1 (FIC1-deficiëntie). Naast cholestase hebben patiënten met ATP8B1-deficiëntie extrahepatische symptomen zoals diarree, gehoorverlies en pancreatitis. ATP8B1 behoort tot de eiwitfamilie van P₄ P-type ATPasen en verondersteld wordt dat deze eiwitfamilie fosfolipiden transporteert van de buitenste helft naar de binnenste helft van het plasmamembraan. Ik weet nog dat ik als beginnend AIO dacht: "hoe is het mogelijk dat een fout in een eiwit dat geen galzouten transporteerde resulteert

in cholestase? En wat is dan wel de functie van het ATP8B1-eiwit?" Deze celbiologische vragen intrigeerden mij zo erg (nog steeds trouwens) dat ik me met veel enthousiasme en doorzettingsvermogen heb gestort op mijn promotieonderzoek. Voor een deel van mijn onderzoek heb ik samengewerkt met Janneke Stapelbroek, wat onder andere resulteerde in de publicatie in Hepatology waarvoor ik de basaal Young Hepatologist Award 2010 in ontvangst mocht

nemen tijdens de DEGH in Veldhoven dit jaar. In dit paper hebben we onderzocht waarom verschillende mutaties in ATP8B1 leiden tot ATP8B1-deficiëntie. Het bleek dat een deel van de mutaties resulteerden in een niet goed gevouwen ATP8B1-eiwit. We laten ook zien dat de eiwitvouwing van deze ATP8B1-mutanten verbeterd kan worden door de farmacologische chaperone 4-fenylbutyraat. In de toekomst zou daarom behandeling met 4-fenylbutyraat een effectieve behandeling kunnen zijn voor patiënten met ATP8B1-deficiëntie. Ik ook erg blij met mijn tweede publicatie in *Hepatology*. In dit paper beschrijven we dat ATP8B1-deficiëntie in een gepolariseerd celmodel resulteert in afwezigheid van microvilli en verlaagde expressie van apicale eiwitten. Dit zou een mechanistische verklaring kunnen zijn voor het ontstaan van cholestase en diarree in patiënten met ATP8B1-deficiëntie. Al met al ben ik ben erg trots op de bijdragen die ik heb kunnen leveren met mijn onderzoek aan het beter begrijpen van deze ziekte. Ik vind het dan ook erg leuk dat het ATP8B1-onderzoek niet gestopt is na mijn promotie in onze groep, maar dat er een nieuwe arts-onderzoeker en postdoc verder gaan met mijn resultaten en zich storten op de ontrafeling van het ziekte mechanisme achter ATP8B1-deficiëntie.

Zelf heb ik het galzoutmetabolisme en mijn interesses in lever en darm geassocieerde celbiologie nog steeds niet achter me gelaten. Momenteel werk ik als postdoc in de groep van Stan van de Graaf (UMC Utrecht) aan de ontwikkeling van een intracellulaire galzoutsensor. Op dit moment gebruik ik de sensor vooral als tool om de galzoutimport eiwitten ASBT en NTCP te bestuderen. In de (zeer) nabije toekomst willen we onderzoeken of onze galzoutsensor ook functioneel is in zebraavis. Als het lukt willen we zebravissen gebruiken als nieuw diersysteem voor (erfelijke) galzouttransportziekten in lever en darm.

Robert Roomer

Ruim 3 jaar geleden ben ik direct na mijn studie geneeskunde in Rotterdam begonnen als arts onderzoeker op de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten. Omdat de meeste projecten waar ik mij mee bezighield lange termijn projecten waren, ben ik in de tussentijd begonnen aan het bouwen van een database met daarin alle chronische hepatitis C patiënten die behandeld zijn met peginterferon alfa en ribavirine. Tijdens de antivirale behandeling ontwikkelen veel patiënten door peginterferon alfa geïnduceerde beenmergsuppressie een neutropenie en/of trombopenie. Ongeveer 30% van de behandelde patiënten ontwikkelt zelfs een absoluut neutrofielen getal (ANG) onder de $0.75 \times 10^9/L$ en ongeveer 6% ontwikkelt een trombocytengetal onder de $50 \times 10^9/L$. Volgens de huidige richtlijnen moet in deze patiënten de peginterferon alfa dosis gereduceerd worden om eventuele infecties en bloedingen te voorkomen. Het behouden van de maximale dosering is echter van groot belang voor de kans op het behalen van een blijvende virologische respons.



Deze richtlijnen zijn gebaseerd op studies uit de oncologie met patiënten die een chemotherapeutische behandeling ondergingen. In deze groep patiënten zijn er echter nog een hoop andere factoren die een rol spelen bij het verhoogde risico op infecties en bloedingen en derhalve is deze groep patiënten dan ook niet te vergelijken met chronische hepatitis C patiënten die behandeld worden met peginterferon alfa en ribavirine. Om deze reden hebben we een retrospectief onderzoek uitgevoerd om vast te stellen of patiënten met een ANG onder de $0.75 \times 10^9/L$ of een trombocytengetal onder de $50 \times 10^9/L$ gedurende de behandeling daadwerkelijk een verhoogd risico op respectievelijk infecties en bloedingen hebben. Van alle behandelde chronische hepatitis C patiënten voldeden er 321 aan de inclusiecriteria. Van deze patiënten is uitgezocht of er tijdens de behandeling sprake was van bloedingen en infecties. Deze gegevens zijn samen met alle labuitslagen gedurende de antivirale behandeling verwerkt in een database. Dertig procent van alle patiënten ontwikkelde een ANG onder de $0.75 \times 10^9/L$ en 5% een ANG onder de $0.375 \times 10^9/L$. In totaal kregen 70 patiënten 96 infecties gedurende de behandeling. Het risico op infecties in patiënten die een ANG onder de $0.75 \times 10^9/L$ ontwikkelden was niet hoger vergeleken met de groep patiënten die geen neutropenie ontwikkelden, zelfs de groep patiënten met de diepste neutropenien had niet meer infecties vergeleken met patiënten zonder neutropenie. Verder is er ook gekeken naar welke factoren dan wel het risico op infectie verhoogden. Uit een multivariate analyse bleek dat alleen hogere leeftijd en het hebben van diabetes mellitus risicofactoren waren voor het krijgen van een infectie. Ongeveer 9% van de patiënten ontwikkelde een graad 3 ($<50 \times 10^9/L$) en 3% een graad 4 trombocytopenie ($<25 \times 10^9/L$). In totaal werden 48 bloedingen in 27 patiënten geobserveerd. Slechts 1 bloeding was gedefinieerd als ernstig (gastrointestinale bloeding), deze patiënt had echter geen graad 3 of 4 trombocytopenia. Het hebben van een graad 3 of 4 trombocytopenie was sterk geassocieerd met het krijgen van bloedingen tijdens de behandeling. Echter deze bloedingen werden allen als mild geclassificeerd (geen behandeling of dosisreductie van peginterferon alfa).

Uit de bevindingen van deze studie kan men concluderen dat de huidige richtlijnen wat aan de voorzichtige kant zijn en dat richtlijnen voor dosisreducties vanwege hematologische abnormaliteiten wat versoepeld zouden kunnen worden, zodat behoud van de maximale dosis in meer patiënten mogelijk is.

1. Roomer R, Hansen BE, Janssen HL, de Knecht RJ. Risk factors for infection during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52:1225-1231.
2. Roomer R, Hansen BE, Janssen HL, de Knecht RJ. Thrombocytopenia and the risk of bleeding during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;53:455-459.

Viread™ bij chronische hepatitis B

Snelle en aanhoudende suppressie¹⁻⁴

Toenemende HBsAg seroconversie^{1,3,5}

Geen resistentie¹⁻³

Eén lever.  Eén leven.

Eénmaal daags één tablet VIREAD.

110104/003

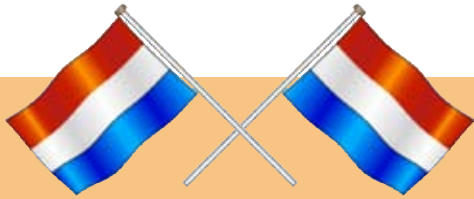


Gilead Sciences Netherlands B.V.
www.gilead.com
Voor productinformatie zie elders in dit blad

viread™
tenofovir disoproxil (as fumarate) 245 mg

right from the start

Lever van eigen bodem



De inmiddels bij vele bekende PubMed search leverde dit seizoen weer een aantal hele mooie publicaties van onze leden op! De artikelen voldoen aan de volgende eisen:

- Eerste dan wel laatste auteur is lid van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.
- Een duidelijke link met hepatologische onderwerpen
- Impact factor > 4

Wij willen ons verontschuldigen wanneer onze zoekcriteria 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.

Saskia van Mil

Interorgan coordination of the murine adaptive response to fasting.

Hakvoort TB, Moerland PD, Frijters R, Sokolovic A, Labruyere WT, Vermeulen JL, Ver Loren van Themaat E, Breit TM, Wittink FR, van Kampen AH, Verhoeven AJ, Lamers WH, Sokolovic M.

J Biol Chem. 2011 Mar 10. [Epub ahead of print] PMID: 21393243

In deze studie is gekeken naar de adaptieve response in de lever, nier, spier, hersenen en darm tijdens kort en langdurig vasten van een muis. In deze metabool zeer actieve organen/weefsels is een expressieprofiel gemaakt van het mRNA met microarrays en geavanceerde bioinformatische analyses. Deze analyses laten zien dat de verbranding van koolhydraten, vetten en eiwitten niet achtereenvolgens, maar gelijktijdig gestimuleerd wordt in de verschillende organen en dat het metabolisme in deze organen onder controle staat van door nutriënten gereguleerde transcriptiefactoren. Opvallend was dat vrijwel geen adaptatie optrad in de hersenen.

Hepatitis B virus lacks immune activating capacity, but actively inhibits plasmacytoid dendritic cell function.

Woltman AM, Op den Brouw ML, Biesta PJ, Shi CC, Janssen HL.

PLoS One. 2011 Jan 5;6(1):e15324. PMID: 21246041

Virus-geïnduceerde activatie van plasmacytoïde dendritische cellen is nodig voor een snelle en grote productie van IFN α en is belangrijk voor het induceren van een goede virale afweerrespons. Infectie met HBV activeert deze cellen echter niet. Daarnaast vertonen de plasmacytoïde dendritische cellen van patiënten met een chronische HBV infectie ook een verstoorde IFN α productie in reactie op andere stimuli. Waarom? Deze studie legt het verband tussen het directe effect van het virus op plasmacytoïde dendritische cellen, de mogelijke gevolgen voor het induceren van een HBV-specifieke afweerrespons

en de verstoorde functie van deze cellen in chronisch HBV geïnficeerde patiënten.

Lipotoxicity and steatohepatitis in an overfed mouse model for non-alcoholic fatty liver disease.

Gaemers IC, Stallen JM, Kunne C, Wallner C, van Werven J, Nederveen A, Lamers WH.

Biochim Biophys Acta. 2011 Apr;1812(4):447-58.

Epub 2011 Jan 7. PMID: 21216282

Waarom een vette lever (steatose) ontwikkelt in een ontstoken vette lever (NASH) is onbekend, mede door het ontbreken van goede muismodellen. Muizen die, via een maagcanule, continue overvoed worden met een vloeibaar hoogvet dieet ontwikkelen NASH, terwijl muizen die hetzelfde dieet in vaste vorm naar behoefte krijgen slechts steatose krijgen. In dit overvoedde muismodel gaat NASH gepaard met zwaarlijvigheid en hyperinsulinemie. In de levers ontwikkelt endoplasmatisch reticulum stress en de expressie van genen betrokken bij vetimport (CD36), -binding (Fabp), en -metabolisme (Ppar γ en Fgf21) is geïnduceerd. Het vetweefsel is ook ontstoken en heeft een verlaagde expressie van adiponectine en "vetopslag" genen, wat overloop van vetmoleculen naar de lever suggereert.

LRH-1 is critical for adequate upregulation of Cyp7a1 gene transcription and bile salt synthesis during bile salt sequestration.

Out C, Hageman J, Bloks VW, Gerrits H, Gelpke MD, Bos T, Havinga R, Smit MJ, Kuipers F, Groen AK.

Hepatology. 2011 Mar 9. doi: 10.1002/hep.24286. [Epub ahead of print] PMID: 21391220

Het enzym Cyp7A1 speelt een belangrijke rol bij de omzetting van cholesterol in galzouten in de lever. Uit celstudies was bekend dat de transcriptiefactor Lrh-1 in de lever de expressie van Cyp7A1 kan stimuleren, maar in vivo was dat niet reproduceerbaar. In dit onderzoek tonen wij echter aan dat Lrh-1 wel degelijk belangrijk is. Lrh-1 knock-down muizen bleken niet in staat om de galzoutsynthese te verhogen na orale toediening van een galzoutbinder. Lrh-1 had eveneens invloed op de productie van het hormoon Fgf15 in het ileum. Dit geeft nieuw inzicht in de rol van Lrh-1 in regulatie van het galzoutmetabolisme, zowel vanuit de darm als de lever.

Surgical Treatment of Renal Cell Cancer Liver Metastases: A Population-Based Study.

Ruys AT, Tanis PJ, Iris ND, van Duijvendijk P, Verhoef C, Porte RJ, van Gulik TM.

Ann Surg Oncol. 2011 Feb 23. [Epub ahead of print] PMID: 21347794

De prognose van patiënten met levermetastasen van het niercelcarcinoom is slecht. De meeste patiënten hebben bij diagnose al uitgebreide metastasen elders en patiënten worden daarom zelden geopereerd. Met hulp van de PALGA-database en de Werkgroep Leverchirurgie identificeerden we alle patiënten die een leverresectie ondergingen in verband met levermetastasen van het niercelcarcinoom in Nederland. In combinatie met incidentie-cijfers van de kankerregistratie

konden we berekenen dat ongeveer maar 1% van de patiënten in de studieperiode geopereerd is. We vonden een relatief gunstige 5-jaarsoverleving van 43% bij patiënten die leverresectie voor een niercelcarcinoommetastase ondergingen.

Staging Laparoscopy for Hilar Cholangiocarcinoma: Is it Still Worthwhile?

Ruys AT, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM.

Ann Surg Oncol. 2011 Feb 23. [Epub ahead of print] PMID: 21347792

In veel centra in de wereld wordt er bij patiënten met een hilar cholangiocarcinoom bij beoordeling van resectabiliteit een diagnostische laparoscopie uitgevoerd om metastasen uit te sluiten. In eerdere studies werd aangetoond dat hiermee 25-40% onnodige laparotomien voorkomen konden worden. Wij evalueerden de opbrengst van de diagnostische laparoscopie in de laatste 10 jaren en vonden een beduidend lagere opbrengst van maar 14%. Waarschijnlijk wordt dit grote verschil veroorzaakt door de nieuwe ontwikkelingen in de beeldvorming en dus verbeterde primaire staging. Er moet daarom afgewogen worden, of de geringe opbrengst van een diagnostische laparoscopie nog steeds opweegt tegen de nadelen.

Quantitative assessment of hepatic function during liver regeneration in a standardized rat model.

de Graaf W, Bennink RJ, Heger M, Maas A, de Bruin K, van Gulik TM.

J Nucl Med. 2011 Feb;52(2):294-302. Epub 2011 Jan 13. PMID:

21233172

Deze studie vergelijkt kwantitatieve leverfunctie testen (99mTc-GSA scintigrafie, 99mTc-mebrofenine hepatobiliaire scintigrafie, indocyanine groen kloringstest en galactose eliminatie capaciteit)

ter bepaling van leverfunctie tijdens leverregeneratie in een rattenmodel. Leverregeneratie wordt klinisch beoordeeld door de toename van levervolume te bepalen. Echter, tijdens de eerste dagen van het regeneratieproces is het herstel van leverfunctie minder dan het herstel van levervolume. Het is daarom aan te raden om naast levervolume ook leverfunctie te meten. De galactose eliminatie capaciteit is geen geschikte test hiervoor. 99mTc-mebrofenine hepatobiliaire scintigrafie heeft als voordeel boven de andere testen dat het zowel de opname- als excretiefunctie van de lever meet.

Randomized controlled trial analyzing the effect of 15 or 30 minutes intermittent Pringle manoeuvre on hepatocellular damage during liver surgery.

van den Broek MA, Bloemen JG, Dello SA, van de Poll MC, Olde Damink SW, Dejong CH.

J Hepatol. 2010 Dec 10. [Epub ahead of print] PMID: 21147188

De Pringle manoeuvre tijdens leverchirurgie behelst de occlusie van het ligamentum hepatoduodenale om het peroperatieve bloedverlies te beperken. De optimale duur van het ischemische interval van de Pringle manoeuvre staat ter discussie. Op gerandomiseerde wijze werd de levercel schade, gemeten middels liver fatty acid-binding protein (L-FABP), als gevolg van een 15 of 30 minuten duren ischemisch interval bestudeerd in 20 patiënten die een leverresectie ondergingen. De L-FABP spiegels op verschillende tijdstippen tijdens leverchirurgie en cumulatieve L-FABP spiegels verschilden niet significant tussen beide patiëntengroepen. Wanneer een Pringle manoeuvre tijdens leverchirurgie noodzakelijk is, kan derhalve voor het 30 minuten duren ischemisch interval gekozen worden.



Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Pegasys®

Samenstelling: Pegasys® bevat peginterferon alfa-2a, gevormd door conjugatie van PEG-reagens (molecuulmassa 40 kD) aan interferon alfa-2a. Pegasys is beschikbaar in voorgevulde 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 nieuwe 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, verhoogd 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 gecompenseerde levercirrose, neonaten en kinderen tot 3 jaar oud vanwege de hulpstof benzylalcohol, ernstige al bestaande hartafwijkingen in de anamnese en HIV-CHC patiënten met cirrose en een Child-Pugh score ≥ 6 behalve als deze volledig toegeschreven kan worden aan indirecte hyperbilirubinemie veroorzaakt door geneesmiddelen zoals atazanavir en indinavir. **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, suïcidale gedachten 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. Pancytopenie en beenmergsuppressie werden in verband gebracht met Pegasys in combinatie met ribavirine en azathioprine. Bij gebruik van alfa interferonen zijn schildklierfunctie-afwijkingen of verergering van schildklierandoeningen 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 dient Pegasys onmiddellijk gestopt te worden. Ernstige, acute overgevoelheidsreacties zijn zelden waargenomen tijdens behandeling met alfa interferonen. Auto-immuunziekte en gevallen van het Vogt-Koyanagi-Harada zijn gemeld. Ernstige infecties zijn gemeld tijdens behandeling met alfa interferonen. Bij Pegasys zijn hypoglykemie, hyperglykemie, diabetes mellitus, retinopathie, pulmonale symptomen en cardiomyopathie waargenomen. Tevens zijn exacerbatie en provocatie van psoriasis en sarcoidose waargenomen. Lever- en niertransplantatietoelatingen zijn gemeld met Pegasys, alleen of in combinatie met ribavirine. In combinatie met ribavirine zijn er dentale en periodontale aandoeningen gemeld. Voorzichtigheid is geboden als Pegasys en ribavirine toegevoegd worden aan een HAART therapie. Pegasys mag alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt. Borstvoeding moet voortdurend aan de behandeling worden gestopt. **Bijwerkingen:** in studies bleek het veiligheidsprofiel van Pegasys bij CHC 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 of in combinatie met ribavirine i.h.g. van CHC zijn anorexie, hoofdpijn, angst, verminderde concentratie, dyspnoe, hoesten, alopecia, pruritus, dermatitis, droge huid, myalgie, artralgie, vermoeidheid, pyrexie, en asthenie. Bijwerkingen zeer vaak, tijdens behandeling met Pegasys in combinatie met ribavirine bij CHC, of vaak ($> 1/100$ tot $< 1/10$) bij Pegasys monotherapie bij CHB, voorkomend zijn, depressie, slapeloosheid, duizeligheid, diarree, misselijkheid, buikpijn, rillingen, pijn, reacties op de injectieplaats en prikkelbaarheid. **Afleverstatus:** U.R. Pegasys wordt volledig vergoed. **Volledige productinformatie is beschikbaar bij Roche Nederland B.V.** Postbus 44, 3440 AA WOERDEN. Telefoon: 0348-438171, www.roche.nl (07/2010)

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



Verkorte productinformatie Viread 245 mg filmomhulde tabletten

Samenstelling: Elke filmomhulde tablet bevat 245 mg tenofovirdisoproxil (als fumarate), overeenkomend met 300 mg tenofovirdisoproxilfumarate van 136 mg tenofovir. **Farmacotherapeutisch groep:** Nucleoside en nucleotide reverse transcriptase-remmers, ATC-code: J05AF07. **Indicaties:** HIV-1-infectie: Viread is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van met HIV-1 geïnficeerde volwassenen van meer dan 18 jaar oud. **Hepatitis B-infectie:** Viread is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij volwassenen met: 1) gecompenseerde leverziekte, met aangetoonde actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum-alanineaminotransferase (ALT)-spiegels en histologisch aangetoonde actieve ontsteking en/of fibrose. 2) gecompenseerde leverziekte. **Contra-indicaties:** Bekende overgevoeligheid voor tenofovir, tenofovirdisoproxilfumarate of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Het wordt aanbevolen de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) te berekenen voordat wordt begonnen met de behandeling met Viread. Het eerste jaar behandeling moet de nierfunctie iedere vier weken gecontroleerd en daarna elke drie maanden. Bij patiënten met het risico op nierfunctiestoornis, dient overwogen te worden om de nierfunctie vaker te controleren. Indien bij patiënten, het serumfosfaatgehalte $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) is of de creatinineklaring < 50 ml/min afgenomen is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw beoordeeld worden, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine. Bij patiënten met een afname van het serumfosfaatgehalte naar $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l) of een afname van het creatinineklaring naar ≤ 50 ml/min, dient het onderbreken van de behandeling met Viread overwogen te worden. Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie, moeten de mogelijke voordelen van de behandeling worden afgewogen tegen de mogelijke risico's. Indien gelijktijdig gebruik van Viread en nefrotoxische middelen, of van Viread en geneesmiddelen met hetzelfde renale transportsysteem (OAT) en 3 of MRP4) onvermijdelijk is, dient de renale functie wekelijks gecontroleerd te worden. Om het risico van lactatacidose te minimaliseren bij toediening van nucleoside-analogen in combinatie met Viread moeten de patiënten nauwgezet worden gevolgd. Bij gelijktijdig gebruik van Viread en didanosine moet nauwgezet gecontroleerd worden op bijwerkingen van didanosine. Bij patiënten die voor chronisch hepatitis B behandeld worden, moet voorzichtigheid en controle geboden worden, voor tekenen van exacerbaties van hepatitis, in het bijzonderlijk na het stoppen van de behandeling. Indien geschikt, kan hervatting van de behandeling gerechtvaardigd zijn. Viread bevat lactose. Daarom moet Viread niet gebruikt worden bij patiënten met galactose intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie. **Zwangerschap:** De veiligheid van Viread bij zwangerschap werd nog niet vastgesteld. Het mogelijke voordeel moet worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de foetus. **Bijwerkingen:** De meest gerapporteerde, zeer vaak ($\geq 1/10$) bijwerkingen zijn: hypofosfatemie, duizeligheid, diarree, braken, misselijkheid, uitslag, asthenie. Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) werden de volgende bijwerkingen waargenomen: hoofdpijn, abdominale pijn, opgezet buik, flatulentie, verhoogde transaminasen, vermoeidheid; Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): hypokaliëmie, pancreatitis, rabdomyolyse, spierzwakte, verhoogd creatinine; Zelden ($> 1/10000$, $< 1/1000$): lactatacidose, hepatische steatose, hepatitis, angio-oedeem, osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen), myopathie, acuut nierfalen, nierfalen, acute tubulaire necrose, proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), nefritis (waaronder acute interstitiële nefritis), nefrogene diabetes insipidus. Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofovirdisoproxilfumarate. **Verpakking:** Doos met 1 of 3 flacons met 30 filmomhulde tabletten. **Afleverstatus:** U.R. Vergoeding: volledige vergoeding. **Prijs:** zie Z-index. **Registratiehouder:** Gilead Sciences International Limited, Cambridge CB21 3GT, Verenigd Koninkrijk. Bestuurder de samenvatting van productkenmerken alvorens Viread voor te schrijven in het bijzonder vanwege dosering, bijwerkingen, waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, en interacties. Neem voor meer inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Gilead Sciences Nederland BV, WTC, Toren D, 7e Verdieping, Strawinskylaan 773, 1077 XX Amsterdam.

De volledige informatie kunt u aanvragen bij Gilead Sciences.

Referenties: 1. VIREAD, Summary of Product Characteristics, July 2010. 2. Marcellin et al. AASLD 2010, Poster 476. 3. Heathcote et al. AASLD 2010, Poster 477. 4. Heathcote et al. Three-Year Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate Treatment for Chronic Hepatitis B. Gastroenterology 2010 (in press). 5. Marcellin et al. New England Journal of Medicine 2008; 359(23): 2442-2455.





Samenvatting proefschrift J.H.M. Stroeve

The role of the farnesoid X receptor in metabolic control

Promotiedatum: 20 april 2011,
Rijksuniversiteit Groningen
Promotores: Prof. dr. F. Kuipers
Prof. dr. B. Staels

Obesitas of overgewicht is een ernstige bedreiging voor de volksgezondheid in de 21ste eeuw. De huidige obesitas epidemie, die met name ook kinderen treft, is grotendeels het resultaat van een veranderde levensstijl (minder beweging) en veranderde voedingsgewoontes (hoge inname van energierijk voedsel). Obesitas is geassocieerd met ernstige gezondheidsproblemen, met name metabole ziekten zoals het metabool syndroom, hart- en vaatziekten en type 2 diabetes. Galzouten worden gesynthetiseerd uit cholesterol door de lever. Na inname van een maaltijd worden galzouten vanuit de galblaas, waar ze opgeslagen worden, uitgescheiden in de dunne darm. Hier functioneren ze als een soort 'wasmiddel' om de opname van vetten in de voeding te vergemakkelijken. Daarnaast wordt het



steeds duidelijker dat galzouten, door het binden en activeren van het eiwit genaamd de farnesoid X receptor (FXR), een rol spelen in de regulatie van verschillende stofwisselingsprocessen, zoals die van galzouten zelf, maar ook die van suikers en vetten. FXR is aanwezig in vele weefsel, waaronder in de lever, darm, nieren en het vetweefsel. Door zijn brede functionaliteit, wordt FXR beschouwd als een veelbelovend therapeutisch doel voor nieuwe therapieën in de behandeling van metabole ziekten zoals obesitas en type 2 diabetes. In de afgelopen jaren, is onze kennis van FXR functioneren aanzienlijk toegenomen. Er is echter ook nog

veel onbekend van FXR functioneren. In dit promotieonderzoek hebben we geprobeerd om enkele specifieke functies van FXR op te helderen. Allereerst is de relatieve bijdrage van FXR in de darm aan de regulatie van galzout synthese in de lever onderzocht. Vervolgens hebben we de gevolgen van gebrek aan FXR op de stofwisseling van galzouten, suikers en vetten onderzocht in een muismodel voor obesitas. Tot slot hebben we de rol van FXR in de ontwikkeling en het functioneren van vetweefsel onderzocht. Tezamen hebben de resultaten die beschreven staan in dit proefschrift geleid tot nieuwe inzichten in de rol van FXR in de regulatie van verschillende stofwisselingsprocessen.

Samenvatting proefschrift W.I.M. Vonk

Understanding COMMD1 function: Novel perspectives from in vitro and in vivo studies

Promotiedatum: 17 maart 2011,
Universiteit Utrecht
Promotores: Prof. dr. C. Wijmenga
Prof. dr. R. Berger

Het metaal koper is een belangrijke co-factor in vele cellulair processen, waaronder de mitochondriale ademhalingsketen, pigment vorming, neurotransmitter synthese en ijzer homeostase. Echter, ondanks dat het metaal essentieel is, kan koper ook ernstige celschade veroorzaken door de formatie van vrije radicalen te katalyseren. Vanwege dit tweezijdig karakter, is het belangrijk om de intracellulaire koperconcentraties zorgvuldig te controleren en dit omvat processen die betrokken zijn bij de import, transport, opslag en excretie van koper. Wanneer een van deze processen ontregeld is, kunnen koper-gerelateerde ziekten ontwikkelen die gekenmerkt worden door koperdeficiëntie (bijv. ziekte van Menkes) of accumulatie (bijv. ziekte van Wilson). Dit proefschrift is gericht op de regulatie van koperstofwisseling, en het karakteriseren van de rol van het eiwit COMMD1 hierin. Een exon 2 deletie van het COMMD1 gen is onlangs geassocieerd met de koperstapelings ziekte koper toxicose in honden. Omdat de Commd1 knock-out muis embryonaal lethaal is, was er tot op heden geen genetisch muismodel beschikbaar



om deze ziekte te bestuderen. In dit proefschrift beschrijven we de generatie en karakterisatie van een muismodel waarbij Commd1 specifiek in de hepatocyten gedeleteerd is. Wanneer deze Commd1-deficiënte muizen een hoog koper dieet toegediend krijgen, stapelen de dieren enorme hoeveelheden koper in hun lever. Dit muismodel is daarom het genetische bewijs dat COMMD1 een zeer essentiële rol vervult in de regulatie van koperuitscheiding.

Naast zijn cruciale rol heeft in koperuitscheiding, tonen de studies in dit proefschrift ook aan dat COMMD1 de werking van belangrijke koper-gerelateerde eiwitten, waaronder de koper transporter

ATP7A en het antioxidant eiwit SOD1, reguleert. Mutaties in het ATP7A gen resulteren in ontwikkeling van de ziekte van Menkes. In een gedetailleerd onderzoek laten wij zien dat COMMD1 de expressie en vouwing van patiënt-gerelateerde ATP7A mutant eiwitten verbeterd. Dit resulteert in een herstel van hun verminderde koper transport functie. Daarnaast laten we in dit proefschrift zien dat COMMD1 de functie van het antioxidant eiwit SOD1 inhibeert. Mutaties in SOD1 zijn toxisch, en resulteren in de ontwikkeling van de neurodegeneratieve ziekte Amyotrofe Laterale Sclerose (ALS). COMMD1 verhoogt de toxiciteit van patiënt-gerelateerde SOD1 mutant eiwitten drastisch, en op deze manier een belangrijke rol speelt in het ziekteproces van ALS. Samengevat draagt het onderzoek beschreven in dit proefschrift een belangrijke bijdrage aan de karakterisatie van het eiwit COMMD1 en toont het aan dat COMMD1 een essentiële rol speelt in de regulatie van koperhomeostase in de lever en darm.

With them all the way

From viral suppression¹ to reversal of disease progression²

Baraclude[®] supports your NA-naïve patients with chronic hepatitis B from the start, and all the way towards the long-term benefit of reversal of disease progression.*³ Rapid and potent viral suppression^{4,5} brings early success that lasts long-term,**^{1,2} while minimal resistance^{†6} and favourable tolerability^{††1,2} provide confidence for the years ahead. With Baraclude[®], you can make the journey easier for you and your patients.



A first-line choice with long-term benefits³⁻⁵

*96% of patients experienced histological improvement (defined as 2-point decrease in Knodell necroinflammatory score from baseline with no worsening of Knodell fibrosis score). 88% of patients experienced improvements in their Ishak Fibrosis Score defined as >1-point decrease from baseline). Histology samples were obtained from 57 NA-naïve HBeAg-positive and -negative patients originally treated in Trials 022 and 027, who enrolled in the open-label rollover Trial 901 for long-term treatment (median 280 weeks). **94% of HBeAg-positive patients and 95% of HBeAg-negative patients achieved <300 copies/mL through Year 5 of Baraclude[®] treatment and Year 3 of Baraclude[®] re-treatment, respectively. The NA-naïve HBeAg-positive Baraclude[®] open-label rollover long-term treatment cohort consists of 146 Baraclude[®]-treated patients from Trial 022 who had a ≤35-day off-treatment gap between the last Baraclude[®] dose in study Trial 022 and the first Baraclude[®] dose in Trial 901, and includes all patients who satisfied this definition regardless of treatment response achieved in Trial 022. The NA-naïve HBeAg-negative Baraclude[®] open-label rollover long-term re-treatment cohort consists of 99 Baraclude[®]-treated patients from Trial 027 who had a treatment gap 60 days between the last Baraclude[®] dose in study Trial 027 and the first Baraclude[®] dose in Trial 901, and includes all patients who satisfied this definition regardless of treatment response achieved in Trial 027. Patients from Trials 022 and 027 received Baraclude[®] 0.5 mg daily. Patients enrolling in the open-label rollover cohort Trial 901 for long-term efficacy analysis initially received a combination of Baraclude[®] 1 mg and lamivudine 100 mg daily. Subsequently the protocol was amended for patients

to receive monotherapy with Baraclude[®] 1 mg daily. †1.2% genotypic resistance in NA-naïve patients up to Year 6. Calculated as the cumulative probability through 288 weeks. All patients with detectable HBV DNA (300 copies/mL) at Week 48, 96, 144, 192, 240, 288 or end of treatment were monitored for resistance. The Baraclude[®]-treated NA-naïve resistance cohort consisted of 663, 278, 149, 120, 108 and 99 patients at Week 48, 96, 144, 192, 240 and 288 respectively, initially treated in Trials 022 (HBeAg-positive patients) and 027 (HBeAg-negative patients) who were subsequently enrolled in the open-label rollover cohort Trial 901. Different dosing regimen after 96 weeks; for more information please refer to Tenney DJ, *et al.* 2009. ††Refer to the Baraclude[®] Summary of Product Characteristics for further details on dosing, adverse events, special warnings and precautions. **References:** 1. Chang T-T, *et al.* Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;51:422-430. 2. Chang T-T, Liaw Y-F, Wu S-S, *et al.* Long-term entecavir therapy results in reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histologic improvement in chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2010;52:886-893. 3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50:227-242. 4. Lok AS-F, McMahon BJ. AASLD practice guidelines, chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3). 5. Buster EH, van Erpecum KJ, Schalm SW, *et al.* Treatment of chronic hepatitis B virus infection - Dutch national guidelines. *Neth J Med*. 2008 Jul-Aug;66(7):292-306. Baraclude[®] is a registered trademark of Bristol-Myers Squibb and its affiliates. ©2010 Bristol-Myers Squibb. All rights reserved.

Prescribing information can be found overleaf.

**CHRONISCHE
HEPATITIS B**

Levenslange therapie of
herstel van chronische
hepatitis B?



Hepatitis vraagt om een krachtige aanpak



PEGASYS[®]

peginterferon alfa-2a (40KD)