

INHOUD

Bestuurszaken
Basaal onderzoek
Klinisch onderzoek
Mededelingen
Nieuws
Congresagenda

Jaargang 27, nr. 3
December 2004

COLOFON

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

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

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

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

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

Omslagfoto:
Omschrijving volgt nog.

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: Cross Bow – Ontwerpstudio Diemen

ISSN nr.: 1385-5948

Deze uitgave is mogelijk gemaakt met steun van Tramedico
00000000

INHOUD

Bestuurszaken

- Van de secretaris

Sectie Basale Hepatologie

- Rol van lever scavenger-receptor BI in lipoproteïnen metabolisme
R. Out e.a.

Sectie Klinische Hepatologie

- Een gerandomiseerde fase II studie naar de combinatie van thalidomide en doxorubicine versus doxorubicine alleen bij patiënten met niet-operabel hepatocellulair carcinoom. S. Sleijffer e.a.
- Hepatology Alert. High Intensity Focused Ultrasound: therapy of the future? R.J. de Knegt
- Introductie 'LiverDoc' 8 september 2004, WTC, Rotterdam. J.N. Groen
- "LiverDoc": optimale hepatologische zorg dankzij internet binnen handbereik. S.W. Schalm

Mededelingen

- Inschrijving voorjaarsvergadering 2005
- Call for abstracts
- NVH onderzoeksprijs
- Cursusboek Klinische Hepatologie
- Agenda casuïstische conferenties
- NVGE-NVH reisstipendia
- Lidmaatschap NVH
- Voorwaarden voor sponsoring van proefschriften door NVH

Proefschriften

Nieuws

- Bericht van de MLDS

Congresagenda 2005

Proefschriftenservice

BESTUURSZAKEN

Van de secretaris

Beste collega's,

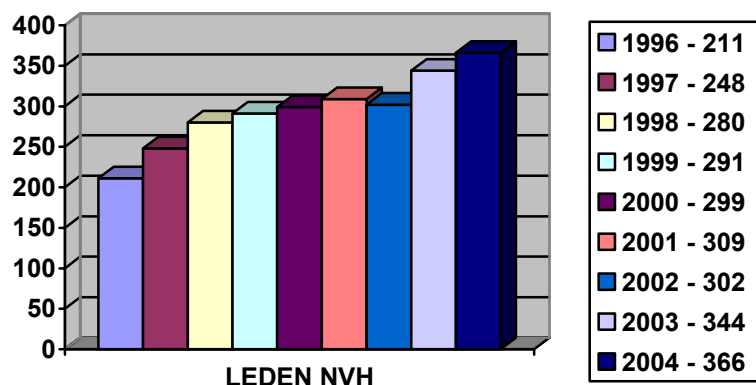
Het gaat goed met de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie. Het aantal leden is gestegen tot meer dan 360. Er is binnen de maag-, darm- en leverziekten steeds meer interesse in de hepatologie en binnenkort zullen de eerste MDL-artsen officieel het aandachtsgebied hepatologie gaan doen. Het klinisch hepatologisch onderzoek in Nederland wordt steeds beter gestructureerd en binnenkort volgt een tweede brainstormdag om meerdere leverziekten in nationaal verband te gaan onderzoeken. Ondanks het toenemend aantal leden was de opkomst bij de laatste ledenvergadering in Veldhoven beperkt. Met andere woorden: we hebben behoefte aan meer actieve leden. Ik wil iedereen dan ook oproepen om bij de ledenvergaderingen aanwezig te zijn en te helpen proberen de aandacht voor leverziekten in Nederland te stimuleren. Volgend jaar zal de MLDS in haar campagne virale hepatitis centraal stellen. Het NVH bestuur zal tezamen met professionele reclamemensen en het bestuur van de MLDS een professionele campagne van de grond tillen.

Terugkomend op de structuur van het hepatologie onderwijs binnen de opleiding tot MDL-arts. Voor het basisniveau formuleert het Consilium belangrijke eindtermen zoals kennis over pathofysiologie van lever en galwegen, water- en zouthuishouding, behandeling van virale hepatitis, auto-immuun hepatitis, alcoholische hepatitis, levercirrose, levertumoren en indicatiestelling voor levertransplantatie. Qua vaardigheden moet de dokter binnen het basisniveau een leverbiopsie en ascitespunctie beheersen. Tevens is het volgen van de jaarlijkse cursus van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie een voorwaarde. De opleiding voor dit basisniveau moet in principe in alle academische klinieken en ook in grote niet-academische klinieken met leverinteresse, gegeven kunnen worden. Het tweede niveau betreft het aandachtsgebied hepatologie. Dit onderwijs zal alleen gegeven worden in grotere academische hepatologie klinieken, preferentieel die klinieken met de mogelijkheid tot levertransplantatie. Het aandachtsgebied duurt 1 jaar en de betreffende MDL-arts zal na dit jaar een uitgebreide kennis moeten hebben van mechanismen van virale en auto-immuun pathogenese van leveraandoeningen en een diepgaande kennis van metabole leverziekten en stapelingsziekten. Tevens moet hij of zij gedurende 4 maanden een levertransplantatiestage gevolgd hebben zodat de indicatiestelling maar ook follow-up van levertransplantatiepatiënten beheerst wordt. Qua vaardigheden zal de toekomstige dokter met als aandachtsgebied hepatologie uiteraard dezelfde vaardigheden moeten beheersen als die van het basisniveau met daarnaast het uitvoeren en de interpretatie van echografieën van de lever. Tevens wordt meer aandacht besteed om histologie van de lever in grote lijnen te beheersen. De kwaliteit van de opleiding zal worden getoetst met regelmatige intervallen. De planning is dat in de toekomst met grotere maatschappen van vaak vier of vijf MDL-artsen er tenminste één het aandachtsgebied hepatologie volledig beheerst.

Niet alleen de kliniek van leverziekten dendert voort, maar ook het basale onderzoek in Nederland blijft van uitstekende kwaliteit. Op de laatste najaarsvergadering waren vrijwel alle presentaties van zeer hoog niveau en was er een voortreffelijk symposium over immunologie van de lever georganiseerd door Jaap Kwekkeboom. Het is de planning om in het voorjaar een nieuw klinisch symposium te organiseren dat in het teken staat van het afscheid van Prof. Van Berge Henegouwen en Prof. Schalm. Deze twee iconen van de Nederlandse hepatologie zullen in 2005 officieel afscheid nemen. Deze enorme aderlating illustreert des te meer hoe belangrijk het is om jong bloed voor de hepatologie te interesseren, zowel voor wat betreft de kliniek als voor de wetenschap. Er zijn nog steeds vacatures in den lande voor hepatologen. Er is een aantal zeer getalenteerde jonge mensen nu in opleiding of bezig met onderzoek die specifiek interesse hebben in de hepatologie. Mijn motto is: pak ze beet en houd ze vast en zorg dat hier de nieuwe generatie van leverartsen of hepatologische toponderzoekers uit voortkomt!

Harry Janssen, secretaris

Ledenaantallen NVH vanaf 1996:



SECTIE BASALE HEPATOLOGIE

coördinatoren:

Dr. L.W.J. Klomp, Utrecht

Dr. J. Kwekkeboom, Rotterdam

Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink, Amsterdam

Rol van lever scavenger-receptor BI in lipoproteïnen metabolisme

Ruud Out, Menno Hoekstra, Miranda Van Eck, Eric A.L. Biessen en Theo J.C. Van Berkel. Afdeling Biofarmacie, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Universiteit Leiden

Scavenger receptor BI (SR-BI) is een receptor die zeer hoog tot expressie komt op lever parenchym cellen (1-4). SR-BI kan zowel beschadigde lipoproteïnen, bijvoorbeeld geoxideerd LDL, alsmede ook niet beschadigde lipoproteïnen, zoals VLDL, LDL en HDL, binden (5,6). SR-BI neemt selectief cholesterol van HDL op waarbij de HDL deeltjes/eiwit zelf niet worden geïnternaliseerd (7). Recent onderzoek binnen onze vakgroep heeft aangetoond dat SR-BI als enige verantwoordelijk is voor de selectieve opname van cholesterol van HDL door de lever (8).

Buiten de al bekende rol van SR-BI in HDL metabolisme zijn we bij de vakgroep Biofarmacie zeer geïnteresseerd naar de potentiële rol van SR-BI in het metabolisme van triglyceride-rijke lipoproteïnen. Dit mede, omdat een te hoog triglyceride gehalte in het bloed een onafhankelijke risicofactor voor atherosclerose is. Van de vier lipoproteïnen klassen, HDL, LDL, VLDL en chylomicronen, zijn de laatste twee de lipoproteïnen die de grootste hoeveelheid triglyceriden bevatten. Vetten, die na een maaltijd worden opgenomen door de darm worden verpakt in chylomicronen. De chylomicronen geven vervolgens in het bloed de vetten af aan spieren en vetweefsel waarna het overblijfsel door de lever wordt verwijderd (Figuur 1). Met behulp van radioactief gelabelde emulsies (die op chylomicronen lijken (9)) is de rol van SR-BI in het metabolisme van chylomicronen onderzocht (10). Zowel in vitro als in vivo bleek dat emulsies met een grootte van 160 nm minder aan SR-BI deficiënte levercellen binden dan aan levercellen die wel SR-BI bevatten. Door muizen olijfolie (dat rijk is aan triglyceriden) te voeren kunnen veel chylomicronen door de darmen worden aangemaakt, waarna in het bloed de hoeveelheid triglyceriden/chylomicronen toeneemt. In SR-BI deficiënte muizen is de stijging van triglyceriden/chylomicronen hoger en worden de vetvervoerende deeltjes minder snel uit het bloed verwijderd in vergelijking tot muizen die wel SR-BI bevatten. Dit vormt een eerste aanwijzing dat SR-BI betrokken is bij het metabolisme van de bij een vette maaltijd gevormde chylomicronen.

Vervolgens is het effect van een verhoogde expressie van SR-BI in de lever op het metabolisme van chylomicronen bestudeerd^A. Door middel van een gen-therapeutisch protocol werd met behulp van een virus de expressie van SR-BI in de lever 7 keer verhoogd. De verhoging van de hoeveelheid SR-BI in de lever resulteerde in verlaagde serum cholesterol niveaus (meer dan 90% verlaging) en de

hoeveelheid triglyceriden (~50%). Na olijfolie voeding stijgt de hoeveelheid triglyceriden/chylomicronen in het bloed minder in de muizen met extra SR-BI. Om uit te sluiten dat andere eiwitten, waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij het cholesterol en triglyceriden metabolisme (bv de LDL receptor en LRP1), verantwoordelijk zijn voor de verlaagde triglyceride niveaus en de veranderde respons na olijfolie voeding, zijn ook deze receptoren onder deze condities geanalyseerd. Aangezien deze receptoren niet blijken te veranderen kan geconcludeerd worden dat deze experimenten een tweede bewijs vormen dat SR-BI belangrijk is voor de verwerking van chylomicronen.

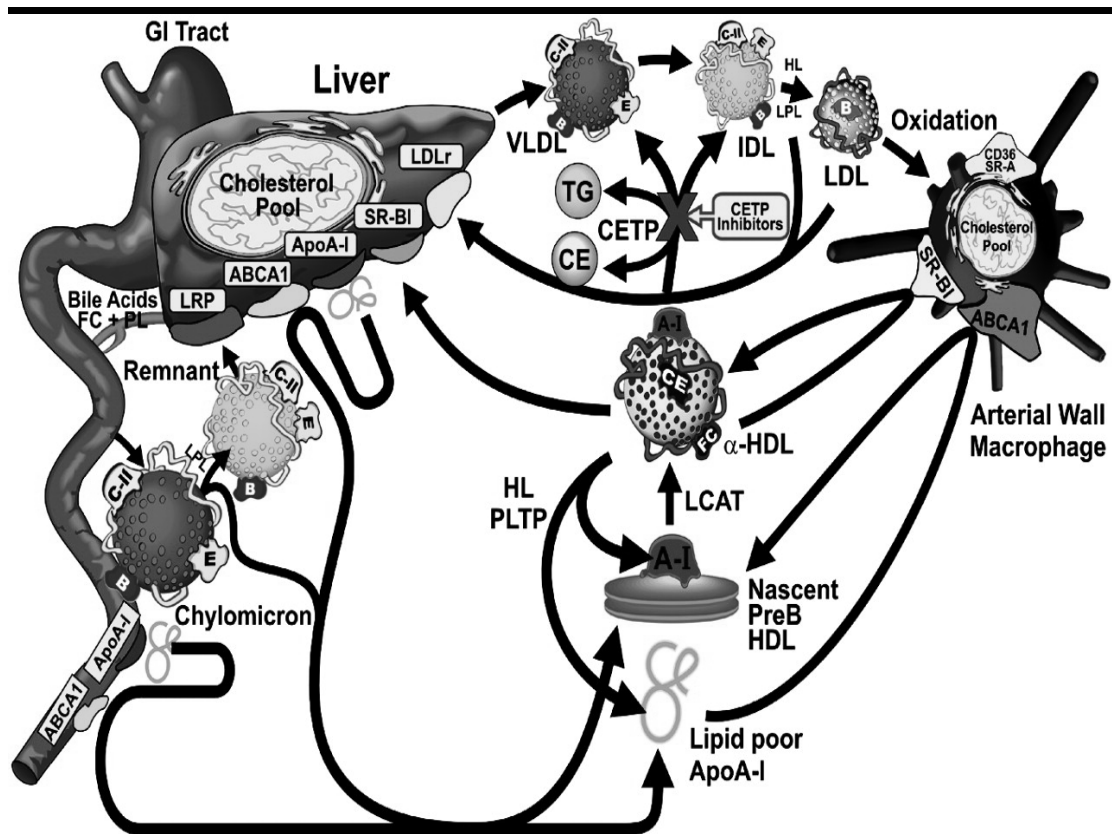
Ook is recent de rol van SR-BI in het VLDL metabolisme onderzocht^b. De lever is in staat om triglyceriden te secreteren in de vorm van VLDL. Dit deeltje kan triglyceriden afleveren bij spieren en het vetweefsel via hetzelfde mechanisme als chylomicronen. Het overblijfsel, VLDL-remnant genoemd, wordt weer door de lever opgenomen. Op een normaal dieet bleek dat het bloed van SR-BI deficiënte muizen meer VLDL bevat dan muizen die wel SR-BI bezitten. Een hoog cholesterol dieet leidde in SR-BI deficiënte muizen tot een sterkere verhoging in VLDL-niveaus in het bloed in vergelijking met muizen die wel SR-BI bezitten. De verhoging van het VLDL niveau kan niet verklaard worden door een verhoogde VLDL-triglyceride productie door de lever of door verhoogde aanwezigheid van andere eiwitten die belangrijk zijn voor het cholesterol en triglyceride metabolisme (LDL receptor en LRP1). Kwantificering van de rol van SR-BI in VLDL metabolisme werd bestudeerd met radioactief gelabeld VLDL. Het verwijderen van VLDL uit het bloed en de opname van VLDL door de lever bleek in SR-BI deficiënte muizen aanzienlijk verminderd te zijn, wat erop duidt dat SR-BI betrokken is bij de verwijdering van VLDL uit het bloed. In vitro blijkt de binding van VLDL aan SR-BI deficiënte levercellen ook verminderd. Verder is de selectieve opname van VLDL-cholesterol ester in SR-BI deficiënte muizen lager dan in muizen die wel SR-BI bezitten.

Gezien de grote invloed van SR-BI op de opname van vetten door de lever is geanalyseerd in hoeverre de aanwezigheid van SR-BI het triglyceride metabolisme binnen de lever beïnvloedt^c. Opname door de lever van triglyceride-rijke lipoproteïnen kan leiden tot: a) een toename van de lever triglyceride opslag, b) een verhoogde omzetting van triglyceriden in vetzuren, wat gekoppeld is aan de hoeveelheid ketonlichamen en glucose in het bloed. Gevonden werd dat de afwezigheid van SR-BI leidde tot een 42% verlaging van de bloed glucose concentraties gedurende vasten. Tevens bleek de hoeveelheid triglyceriden in de lever met 60% te zijn verlaagd, terwijl de hoeveelheid cholesterol niet verandert. De aanwezigheid van SR-BI heeft dus een grote invloed op de hoeveelheid vet in de lever en het bloed glucose niveau.

Wij concluderen dat SR-BI, naast zijn rol in het HDL metabolisme, tevens het metabolisme van chylomicronen en VLDL faciliteert. Als mogelijk werkingsmechanisme suggereren we dat SR-BI de initiële binding van chylomicronen aan de lever medieert, waarna andere receptoren de verdere verwerking in de lever verzorgen (Figuur 2). Omdat er steeds meer bewijzen gevonden worden dat er een relatie is tussen het verwijderen van chylomicronen- en VLDL-remnants en een versnelde progressie van atherosclerose, zou farmaceutische beïnvloeding van de expressie van SR-BI mogelijk kunnen leiden tot nieuwe therapieën tegen de ontwikkeling van atherosclerose.

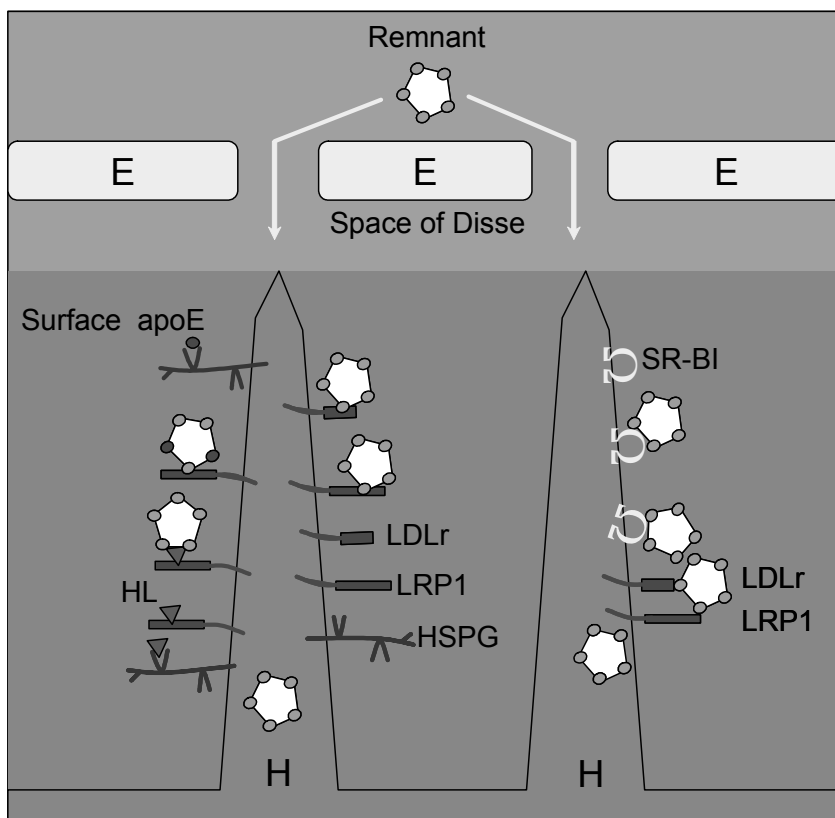
Figuur 1

Dit figuur toont een recent overzicht van lipoproteïnen metabolisme en reverse cholesterol transport (11).



Figuur 2

Initiële bindingsplaatsen en internaliserende receptoren waarvan verondersteld wordt dat ze een rol spelen in chylomicronen (remnants) metabolisme (links) en het door ons voorgestelde mechanisme, waarbij SR-BI de initiële binding van chylomicronen aan de lever faciliteert, waarna andere receptoren de verdere verwerking in de lever verzorgen.



1. Hoekstra, M., Kruijt, J. K., Van Eck, M., and Van Berkel, T. J. (2003) 'Specific gene expression of ATP-binding cassette transporters and nuclear hormone receptors in rat liver parenchymal, endothelial, and Kupffer cells' *J Biol Chem* 278, 25448-25453
2. Fluiter, K., van der Westhuijzen, D. R., and van Berkel, T. J. (1998) 'In vivo regulation of scavenger receptor BI and the selective uptake of high density lipoprotein cholesteryl esters in rat liver parenchymal and Kupffer cells' *J Biol Chem* 273, 8434-8438.
3. Stangl, H., Graf, G. A., Yu, L., Cao, G., and Wyne, K. (2002) 'Effect of estrogen on scavenger receptor BI expression in the rat' *J Endocrinol* 175, 663-672
4. Mardones, P., Pilon, A., Bouly, M., Duran, D., Nishimoto, T., Arai, H., Kozarsky, K. F., Altayo, M., Miquel, J. F., Luc, G., Clavey, V., Staels, B., and Rigotti, A. (2003) 'Fibrates down-regulate hepatic scavenger receptor class B type I protein expression in mice' *J Biol Chem* 278, 7884-7890
5. Acton, S. L., Scherer, P. E., Lodish, H. F., and Krieger, M. (1994) 'Expression cloning of SR-BI, a CD36-related class B scavenger receptor' *J Biol Chem* 269, 21003-21009
6. Calvo, D., Gomez-Coronado, D., Lasuncion, M. A., and Vega, M. A. (1997) 'CLA-1 is an 85-kD plasma membrane glycoprotein that acts as a high-affinity receptor for both native (HDL, LDL, and VLDL) and modified (OxLDL and AcLDL) lipoproteins' *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17, 2341-2349.
7. Acton, S., Rigotti, A., Landschulz, K. T., Xu, S., Hobbs, H. H., and Krieger, M. (1996) 'Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor' *Science* 271, 518-520.
8. Out, R., Hoekstra, M., Spijkers, J. A., Kruijt, J. K., Van Eck, M., Bos, I. S., Twisk, J., and Van Berkel, T. J. (2004) 'Quantitative analysis in scavenger-receptor BI (SR-BI) knock-out mice indicates the essential role of SR-BI in the selective uptake of cholesteryl esters from HDL by the liver and the adrenals' *J Lipid Res*
9. Rensen, P. C., Herijgers, N., Netscher, M. H., Meskers, S. C., van Eck, M., and van Berkel, T. J. (1997) 'Particle size determines the specificity of apolipoprotein E-containing triglyceride-rich emulsions for the LDL receptor versus hepatic remnant receptor in vivo' *J Lipid Res* 38, 1070-1084.
10. Out, R., Kruijt, J. K., Rensen, P. C., Hildebrand, R. B., de Vos, P., Van Eck, M., and Van Berkel, T. J. (2004) 'Scavenger receptor BI plays a role in facilitating chylomicron metabolism' *J Biol Chem* 279, 18401-18406
11. Brewer, H. B., Jr., Remaley, A. T., Neufeld, E. B., Basso, F., and Joyce, C. (2004) 'Regulation of plasma high-density lipoprotein levels by the ABCA1 transporter and the emerging role of high-density lipoprotein in the treatment of cardiovascular disease' *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24, 1755-1760

^A Ruud Out, Menno Hoekstra, Saskia C.A. de Jager, Paula de Vos, Deneys R. Van der Westhuijzen, Nancy R. Webb, Miranda Van Eck, Eric A.L. Biessen en Theo J.C. Van Berkel.
Ingediend ter publicatie

^B Miranda Van Eck, Ruud Out, Menno Hoekstra, I. Sophie T. Bos en Theo J.C. Van Berkel.
Ingediend ter publicatie

^C Menno Hoekstra, Ruud Out, Mieke M.J.F. Koenders, Reeni B.Hildebrand, Miranda Van Eck en Theo J.C. Van Berkel.
Ingediend ter publicatie

SECTIE KLINISCHE HEPATOLOGIE

coördinatoren:

Dr. K.J. van Erpecum, Utrecht

Dr. H.L.A. Janssen, Rotterdam
Dr. C.M.J. van Nieuwkerk, Amsterdam

Een gerandomiseerde fase II studie naar de combinatie van thalidomide en doxorubicine versus doxorubicine alleen bij patiënten met niet-operabel hepatocellulair carcinoom.

S.Sleijfer¹, A.Planting¹, A.vd Gaast¹, R.A.de Man², C.Verhoef³.

Afdelingen Interne Oncologie¹, Maag-Darm en Leverziekten² en Chirurgie³, Erasmus MC, Rotterdam.

Patiënten met niet-resectabel hepatocellulair carcinoom (HCC) hebben een zeer slechte prognose met een mediane overleving van slechts enkele maanden. Een gerandomiseerd onderzoek in deze patiëntengroep, heeft aangetoond dat het cytostaticum doxorubicine een klein overlevingsvoordeel geeft t.o.v. "best supportive care". Dit ondanks het feit dat 25% van de patiënten die doxorubicine kregen, overleed t.g.v. doxorubicine-gerelateerde toxiciteit. Dit ongewoon hoge percentage werd veroorzaakt doordat ook patiënten met ernstig gestoorde leverfuncties behandeld werden. Aangezien er geen behandelingen zijn die bewezen effectiever zijn, wordt doxorubicine in sommige centra dan ook wel gegeven aan patiënten met een niet-resectabel HCC. De prognose blijft echter slecht. Recent is bij een klein aantal patiënten met HCC aangetoond dat thalidomide anti-tumor activiteit vertoont. Verder blijken doxorubicine en thalidomide synergistische anti-tumor activiteit te hebben in pre-klinische modellen. Bij patiënten met multipole myeloom is gebleken dat de combinatie thalidomide en doxorubicine-bevattende chemotherapie goed wordt verdragen, op een mogelijk verhoogde kans op thrombo-embolische complicaties na. Gezien deze gegevens is de combinatie van thalidomide en doxorubicine een potentiële nieuwe behandeling voor patiënten met HCC.

Het doel van dit onderzoek is vast te stellen of de combinatie doxorubicine met thalidomide bij patiënten met niet-resectabel HCC een dusdanig anti-tumor effect heeft dat dit gerandomiseerde fase II onderzoek gecontinueerd wordt als een fase III onderzoek. De eindpunten zullen de 1-jaars overleving, respons percentage, tijd tot progressie, kwaliteit-van-leven en toxiciteit zijn.

Patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria zullen worden gerandomiseerd in de experimentele arm (doxorubicine (60 mg/m² q 21 dagen x 6) met thalidomide (1 dd 200 mg (gecontinueerd tot progressie of niet-acceptabele toxiciteit)) of de controle arm (doxorubicine (60 mg/m² q 21 dagen x 6)).

De belangrijkste inclusie- en exclusiecriteria:

- Niet-resectabel HCC
- Bij een eerder toegepaste anti-tumor behandeling, progressie onder/na deze therapie
- Geen eerdere levertransplantatie
- Geen actuele behandeling met coumarine-derivaten (Sintrom / Marcoumar)
- Geen slechte performance gedefinieerd als dat patiënten meer dan 50% van de dag bedlegerig zijn
- Adequate lever- en beenmergfunctie, gedefinieerd als:

bilirubine < 35 µmol/L	INR < 1.5
hemoglobine > 6.0 mmol/L	thrombocyten > 100 x 10 ⁹ /L
WBC > 3.0 x 10 ⁹ /L	ANC > 1.5 x 10⁹/L

Voor overleg over deze studie kunt u contact opnemen met dr. R.A. de Man, MDL arts (010 –463 3793 of r.deman@erasmusmc.nl).

Voor patiënten die aan de inclusie criteria voldoen en die u rechtsreeks wilt verwijzen:

Erasmus MC locatie Daniel den Hoed, polikliniek Interne Oncologie (Dr. S. Sleijfer, secretariaat 010-4391733 of Dr A.S.T. Planting, secretariaat 010-4391505)

Erasmus MC Centrumlocatie, polikliniek interne Oncologie (contactpersoon Dr A. van der Gaast, secretariaat 010-4634897).

HEPATOLOGIE ALERT

High Intensity Focused Ultrasound: therapy of the future ?

In oktober vond in Hannover het zgn. Drei-Laender Treffen of Ultraschall 2004 plaats. Dit is het grootste Duitstalige congres gewijd aan echografie; echter ook wereldwijd gezien is het een van de grootste echo-congressen. Met de toename van ook Engelstalige voordrachten, zal het belang van het congres alleen maar toenemen.

Een van de meest opzienbarende voordrachten was een state-of-the-art lecture van Dr. G.R. ter Haar (fysicus) over zgn. "high intensity focused ultrasound". Omdat dit met name voor de behandeling van levertumoren wel eens heel belangrijk zou kunnen worden, zal ik in het navolgende op de inhoud van de voordracht ingaan.

Wat is HIFU ?

HIFU is niets anders dan "gewone" ultrasound: echter, indien de geluidsgolven voldoende energie bevatten en gericht worden op een enkel doel (bijvoorbeeld een tumor) dan kan er een lokale temperatuurstijging optreden die uiteindelijk tot necrose leidt. Hierbij wordt het omliggende weefsel op geen enkele wijze beïnvloed. Dit principe maakt HIFU aantrekkelijk als een vorm van niet-invasieve ablatieve therapie.

Geschiedenis van HIFU

De principes van hoog-frequente geluidsgolven zijn al in het begin van de 20^e eeuw ontdekt en reeds in 1942 werden de eerste therapeutische mogelijkheden onderzocht. In de jaren 50 werd bij katten en apen geëxperimenteerd met de inductie van lesies in de hersenen; vervolgens vond dit enige toepassing bij de ziekte van Parkinson en enkele andere neurologische aandoeningen. Door echter praktische –er waren geen goede afbeeldingstechnieken- en technische onvolkomenheden hield de ontwikkeling hier even op. In de jaren 70-80 is onderzoek verricht naar de mogelijke toepassingen bij maligne tumoren. Vanaf deze eeuw staat HIFU opnieuw of volop in de belangstelling.

Fysische achtergrond

Hoogfrequente geluidsgolven geven weefsel mechanische energie welke omgezet kan worden in warmte. HIFU is gebaseerd op het principe dat de temperatuur in het beoogde focus zeer snel stijgt tot ongeveer 80 C waardoor coagulatie-necrose optreedt. Het mooie van de focus-techniek is, dat er een scherpe demarcatie bestaat tussen het beoogde focus en het omliggende weefsel. Omdat warmte in het weefsel wordt voortgeleid, moeten kleine kortdurende pulsen worden toegediend en moet na een pulse worden gepauzeerd. In de praktijk betekent dit dat per pulse een ellips van 1,5x1,5 mm weefsel wordt vernietigd en dat voor een tumor van 3 cm al gauw enkele uren nodig zijn.

Tijdens een behandeling is real-time monitoring van groot belang. Dit kan m.b.v. gewone echografie, of m.b.v. MRI. MRI heeft als voordeel dat naast een optimale beeldvorming ook bepaling van de temperatuur van het weefsel mogelijk is. De grote voordelen van echografie zijn, de eenvoudige toepasbaarheid en de lage kosten.

HIFU in de klinische praktijk

Er zijn op dit moment twee typen apparaten beschikbaar en/of in ontwikkeling. Allereerst de transrectale devices, met name voor de behandeling van prostaatcarcinoom; en de zgn. extracorporele devices. Dr. Ter Haar en haar groep houdt zich met name met de ontwikkeling van dit laatste type bezig.

Het type van Dr. Ter Haar moet een handzaam apparaat worden dat makkelijk verplaatsbaar is. Verder heeft GE Medical Systems een apparaat in ontwikkeling, en tenslotte is in China reeds een apparaat beschikbaar dat ook volop klinisch wordt gebruikt. De nadelen van het Chinese apparaat zijn: het is zwaar (>10.000 kg), het is duur (2-3.000.000 Euro), maar bovenal het is niet of onvoldoende getoetst in klinische trials.

Transrectale devices zijn "gewoon" verkrijgbaar.

Levertumoren

Vanzelfsprekend is vanaf het begin gedacht aan de behandeling van levertumoren. Sporadisch zijn kleine groepen patienten met HCC en levermetastasen in het verleden behandeld. Vanuit China is

een studie gepubliceerd betreffende 68 patiënten met HCC. Uiteindelijk werd na HIFA bij 30 van deze patiënten besloten de tumor ook chirurgisch te verwijderen; al het HCC weefsel bleek avitaal. Recent werden op een symposium resultaten gepresenteerd bij 474 patiënten. MRI controle toonde dat bijna alle tumoren na behandeling krompen. De therapieduur varieerde van 1 uur voor een kleine tumor van 2 cm, tot meer dan 5 uur voor een grote tumor van 10 cm. De follow-up van de patiënten was te kort en te onduidelijk om aan deze studie echt conclusies te verbinden. Echter, deze bevindingen en de fysische principes maken wel duidelijk dat HIFA een mogelijke behandeling van HCC kan worden. Zowel primaire levertumoren als levermetastasen komen veelvuldig voor en gezien de beperkingen van de huidige therapeutische mogelijkheden is een nieuwe effectieve behandeling zeer gewenst. De klinische ervaring in China neemt hoe dan ook toe; in het Verenigd Koninkrijk starten binnen 1-2 jaar de eerste klinische trials. Vanaf 2010 mogen we hopen dat HIFA op grotere schaal beschikbaar komt.

Prostaat

Bij zowel prostaathyperplasie als bij het prostaatcarcinoom bestaat meer ervaring. Bij benigne prostaathyperplasie is de effectiviteit duidelijk minder dan van transurethrale resectie. En eigenlijk wordt daarom HIFA bij deze indicatie alweer verlaten. De beste behandeling van het prostaatcarcinoomblijft vooralsnog radicale resectie, maar HIFA heeft zeker al een rol bij patiënten bij wie een dergelijke ingreep niet mogelijk is. In centra met veel ervaring worden gunstige resultaten bereikt, welke vergelijkbaar zijn met lokale radiotherapie. Voorts heeft HIFU een plaats in de behandeling voordat de TURP plaats vindt, om het volume te verkleinen.

Andere indicaties

Beperkte ervaring is inmiddels opgedaan bij blaastumoren en niertumoren. Voorts worden de indicaties binnen de neurologie opnieuw onderzocht. Bij aanvang was hier het nog niet beschikbaar zijn van goede afbeeldingstechnieken de beperkende factor. Nu echter HIFU met MRI kan worden gecombineerd, staat HIFU opnieuw in de belangstelling. Niet zo vreemd, als men bedenkt dat het hierbij om behandelingen zal gaan bij "gesloten" schedel. Tenslotte wordt ook gekeken naar de toepasbaarheid bij mammatumoren, zowel goedaardig als kwaadaardig.

Beperkingen van HIFU

Het zal duidelijk zijn dat HIFU veel voordelen heeft. Echter ook aan deze techniek kleven nadelen. Geluidsgolven zijn niet goed te focussen indien ze door luchthoudend weefsel moeten gaan, of door hard weefsel zoals bot. Lesies in de buurt van bijvoorbeeld de darmen of longen zijn dan ook niet behandelbaar; de behandeling van primaire bottumoren zal ook lastig zijn. Een ander nadeel is de duur van de behandeling: omdat per pulse slechts een zeer klein stukje weefsel kan worden aangepakt, zal de duur van de behandeling bij grote tumoren (>5 cm) dan ook lang zijn. Dat heeft natuurlijk met name voor veelvoorkomende tumoren zijn consequenties. Voorts kan HIFU het beste onder volledige anesthesie plaatsvinden; niet alleen vanwege het comfort voor de patient, maar ook vanwege de mogelijkheid om de ademhaling te controleren (c.q. te forceren of te stoppen) hetgeen met name bij levertumoren van belang is.

Conclusies

HIFU lijkt een prachtige techniek voor de behandeling van een aantal tumoren, waarbij onze interesse met name zal uitgaan naar levertumoren. Helaas is de ontwikkeling net begonnen en zal het nog wel een aantal jaren duren voordat HIFU algemeen klinisch toepasbaar is. In China is HIFU met name voor levertumoren en borsttumoren wel al algemeen beschikbaar. Met name het ontbreken van goed klinisch onderzoek naar de effectiviteit en de veiligheid maken dat wij de apparatuur nog niet in China kunnen kopen. Maar als alles meezit, dan moge duidelijk zijn, dat we er over een paar jaar een prachtige behandeling bij hebben. Die zal echter wel duur zijn en veel tijd in beslag nemen.

Referentie:

Kennedy JE, Ter Haar GR, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? British J Radiol 2003;76:590-599.

Robert J. de Knegt

Bij onderstaand stuk foto's Van Mierlo en Schalm plaatsen

Introductie 'LiverDoc' – 8 september 2004, WTC, Rotterdam

Letterlijk op hoog niveau, de 23^e etage van het Rotterdamse World Trade Center vond op woensdag 8 september j.l. de doopplechtigheid plaats van 'LiverDoc'. LiverDoc is het geesteskind van hoogleraar leverziekten Solko Schalm. Het systeem beoogt door middel van internet technologie academische kennis laagdrempelig toegankelijk te maken voor behandelaars van leverziekten in het (perifere) veld. Door middel van on-line consultatie kan na aanleveren van diverse gegevens over een patiënt met hepatitis B of C een op maat gesneden advies verkregen worden. De gedachte is dat dit advies door een 'senior consultant' gegeven wordt en toepassing in het plaatselijke ziekenhuis kan geschieden. Verwachting is daarmee enerzijds optimale, academische, zorg tot gemeengoed te maken, anderzijds een systeem te hebben wat tot een enorme database kan uitgroeien waarmee het systeem uiteindelijk ook weer van zichzelf kan leren. Er zal namelijk ook steeds terugkoppeling van resultaten zijn. Tenslotte zal door wijdverbreide toepassing van het systeem de roep om second opinions met alle problemen van dien waarschijnlijk minder worden. De avond kende een aantal voor ons dokters wat ongewone sprekers. Na een 'gewone' opening door Solko Schalm zelf waarbij hij ook een aantal gemiste kansen welke bij leverziekten helaas nog immer voorkomen schetste volgden vrijwel uitsluitend sprekers uit niet-medische hoek. Allereerst schetste Robert Harris-Giraldo, executive director van LiverDoc, de praktische toepassing van het systeem. Ook de, uiteraard gevoelige, punten van privacy bescherming van de patiënt kwamen ter sprake. E.e.a. lijkt goed afgedekt te zijn. Vervolgens spraken Jan Baan, ondernemer welke zijn sporen verdient heeft in de ontwikkeling van ICT en Willem Geerlings, lid van de raad van bestuur van het Erasmus medisch centrum, eveneens ICT- deskundige over ontwikkeling, financiering, het gebruik van ICT in de gezondheidszorg, het percentage van ons budget wat we hier thans voor gebruiken (relatief weinig nog!) etc. Ernst Kuipers (weer even een gewone dokter) schetste de ontwikkeling van de techniek in ons vak van maag-darm-leverziekten en het nog achtergebleven maar niet te stuiten gebruik van ICT opnieuw denkend aan elektronische patiëntendossiers etc. Ook hield hij ons dokters een spiegel voor van hoe weinig ordentelijk wij soms gegevens aan elkaar toespelen. Dit systeem 'eist' duidelijke en gesystematiseerde aanlevering van data. Ten slotte sprak, bijzonder aardig hem zo eens te horen, minister van staat Hans van Mierlo, zelf leverpatiënt. Als politicus was hem al 20 jaar geleden een soort papieren consult aangeboden in de VS, ten tijde van zijn eigen bekendwording en behandeling door een perifeer internist (waar hij overigens alle vertrouwen in had). Het papieren consult had de beleidslijnen welke bij hem gevolgd waren bevestigd en daarmee zijn vertrouwen in zijn eigen dokter versterkt. Nog wel kijkend door een licht rode bril pleitte hij voor overheidsinspanning en bemoeienis om dergelijke systemen te steunen en te controleren.

Is 'LiverDoc' nu vanaf volgende week operationeel? Nee, helaas niet. Allereerst volgt een evaluatie onderzoek waarbij proefgebruikers testen hoe e.e.a. bevalt. De laatste, als altijd belangrijkste hobbel welke nog definitief genomen zal moeten worden zal zijn: wie gaat wat betalen en hoeveel.....? Het systeem lijkt mij absoluut aardig en hopelijk komt het er, op niet al te lange termijn.

John N. Groen, Harderwijk

"LiverDoc": optimale hepatologische zorg dankzij internet binnen handbereik.

Op 1 maart 2003 startte het project LiverDoc met 4 medewerkers binnen het ErasmusMC in Rotterdam. Doc staat voor Doctor Online Consultation en beoogt een nieuwe vorm van academische geneeskunde.

In de huidige vorm van academische geneeskunde worden patiënten na selectie in de 1^e of 2^e lijn verwezen naar een academisch centrum. In de nieuwe vorm wordt de patiënt niet verwezen, maar academische kennis, toegesneden op de patiënt, wordt door de lokaal behandelende arts via de LiverDoc website opgehaald.

Er bestaan voor de meeste ziekten richtlijnen voor diagnostiek en behandeling. De richtlijnen van professionele organisaties zijn goed, maar vaak toegesneden op de gemiddelde patiënt. Naarmate de richtlijnen meer ingaan op variaties in patientenprofielen, worden zij uitgebreider, bijvoorbeeld 100 pagina's voor de huidige HIV richtlijnen; niet erg toegankelijk voor de meeste artsen.

Doctor Online Consultation geeft op de patiënt toegesneden informatie essentieel voor besluitvorming voor de korte en lange termijn behandeling. De lokaal behandelende arts voert de individuele patientengegevens in op de LiverDoc website en ontvangt op werkdagen binnen 24 uur op maat gesneden informatie over diagnose, prognose, natuurlijk beloop, indicatie tot behandeling en diverse

behandelingsopties. Betreffende dit laatste wordt beschreven de kans op succesvolle behandeling, de kans op belangrijke bijwerkingen, en de kosten van de behandeling. Arts en patiënt bespreken op grond van deze informatie welk traject wordt ingegaan. Na enige tijd kan opnieuw LiverDoc geconsulteerd worden met de vraag of de behandeling aanslaat of hoe een bijwerking het best opgevangen kan worden.

Doctor Online Consultation's sleutel elementen zijn een 'internet-based' communicatie systeem veilig voor transport van patientengegevens, en een 'decision-support' systeem(DSS) dat op grond van de patientengegevens een voorlopig rapport genereert. In het DSS is de kennis van Cochrane reviews, professionele richtlijnen van NIH, EASL en nationale organisaties geïntegreerd en aangevuld met andere evidence-based publicaties of gegevens van ongeveer 3000 individuele patiënten uit recente controlled trials, waarover LiverDoc beschikt. De LiverDoc consultant checked het voorlopige rapport en voegt kennis toe daar waar het DSS nog niet optimaal is.

Het project richt zich op het tot stand komen van deze methode van overdracht van topspecialistische kennis in alle gebieden van de geneeskunde, maar beperkt zich in deze 'pilot' fase alleen tot leverziekten, en in het bijzonder de chronische virale hepatitis. In Nederland is 0,5 van de bevolking (75000 personen) chronisch besmet met hepatitis B of C virus; in de Europese Unie is dat aantal meer dan 20 miljoen.

Wij denken dat dit systeem in belangrijke mate kan helpen bij implementeren van het kwaliteitsdenken van de huidige specialisten. Wij weten ons gesteund door literatuur gegevens die grote verschillen aangeven tussen de behandelingsresultaten in Randomized Controlled Trials en de praktijk van alle dag; ook is hier en daar aangetoond dat die verschillen kunnen verdwijnen bij intensieve interactie tussen lokale arts en academische werkende specialist.

Reeds bij de aanvang van het project is nagedacht over de haalbaarheid van verwezenlijking van een dergelijk systeem, maar ook over het in stand houden van het systeem bij een eventueel succes. Gezien de multidisciplinaire aspecten van het project, de noodzaak tot flexibiliteit, snelle besluitvorming en financiële ongebondenheid bij het zoeken naar een niche in een competitieve wereld is gekozen voor het oprichten van een bedrijf waarin kenniswerkers zoals ikzelf samenwerken met artsen of ingenieurs met training in Public Health, ICT, en Business Management. In december 2003 is LiverDoc in 3 weken een BV geworden; er werken nu 5 full time en 5 parttime medewerkers.

Op 8 september ging LiverDoc naar een volgende fase van zijn ontwikkeling met de opening van de consultatieservice via www.liverdoc.nl. Verwacht niet een perfect product maar een begin van een fascinerende ontwikkeling voor alle artsen. Met de 'feed-back' van gebruikers moet in een periode van een jaar wel een top product ontstaan dat - voor zover bekend- nergens anders bestaat.

Gedurende de opbouw in 2004 en de eerste helft van 2005 is de consultatie service gratis; vanaf medio 2005 zijn er kosten aan verbonden die afhankelijk van de ontwikkeling van de DBC's in Nederland of door ziekenhuis of door verzekeringsmaatschappij betaald zullen worden. Totdat die tijd wordt de ontwikkeling van LiverDoc BV gefaciliteerd door de Stichting Incubator van de ErasmusMC en gefinancierd door subsidies van de Rotterdamse Lever Stichting, Stichting Lever Onderzoek, Stichting Physiotherapeutisch Onderzoek, Orde van Medische Specialisten, NWO Biopartner, en de Europese Unie.

Laat mij weten of LiverDoc u helpt in de praktijk, doordat u beter geïnformeerd bent bij het nemen van beslissingen, of doordat u efficiënter uw patiënten met chronische virale hepatitis kan begeleiden, of dat u het systeem gebruikt voor klinische research zoals een cohort onderzoek. Alleen als het voldoet aan uw behoefte ontstaat een nieuwe vorm van academische geneeskunde

Solko Schalm

Eventueel twee powerpointfiguren (zie bijlagen) afdrukken bij deze tekst

MEDEDELINGEN

Inschrijving voorjaarsvergadering 2005

Het aanstaande najaarscongres van onze vereniging zal plaatsvinden op 17 en 18 maart 2005 in Congrescentrum Koningshof in Veldhoven. U vindt bij deze nieuwsbrief een inschrijvingskaart voor het congres waarmee u zich bovendien kunt opgeven voor het cursorisch onderwijs op 16 en 17 maart, dus voorafgaand aan het congres.

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

Call for abstracts najaarsvergadering - online inzenden mogelijk vanaf .. december!

Sluitingsdatum .. januari, 17.00 uur.

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

Al ruim voor de voorjaarsvergadering is er een interactief programma-overzicht beschikbaar is, waarbij kan worden doorgedrukt van titel naar abstracttekst. De abstracts van de afgelopen voorjaarsvergadering zijn overigens ook nu nog op de NVGE-website te bekijken (www.nvge.nl).

Veel succes met het inzenden van uw abstract!

De NVH-onderzoeksprijs

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

Cursusboek Klinische Hepatologie

Van de in Rotterdam gehouden cursus klinische hepatologie (16-18 juni 2004 is voor alle belangstellende leden van de NVH een exemplaar beschikbaar, hiervoor dient men schriftelijk verzoek in te dienen bij het secretariaat, postbus 657, 2003 RR Haarlem. Ook van eerdere cursussen zijn nog (beperkt) exemplaren voorradig.

Agenda casuïstische conferenties NVGE 2005

Deze geaccrediteerde bijeenkomsten worden gehouden in de Jaarbeurs te Utrecht (Beatrixgebouw) op dinsdagavond van 19.00 tot 21.00 uur (vanaf 18.00 uur zal de firma AstraZeneca een oriëntaals buffet verzorgen). De komende conferenties in 2005 zullen plaatsvinden op 1 februari, 6 september en 8 november. Mede gelet op het hoge niveau van deze conferenties adviseren wij u deze data nu vast in uw agenda te noteren.

Roche reisbeurs 2004

De Roche reisbeurs 2004 is deze maal toegekend aan B.J. Veldt uit het Erasmus MC te Rotterdam. Tijdens de AASLD van november jl. heeft hij zijn abstract *'Balancing Benefit and Burden in chronic hepatitis C: Recommendations on treatment continuation based upon transaminase-levels and cost-per-cure'* aldaar gepresenteerd.

Zambon reisbeurs 2004

Hier een paar regels openlaten graag.

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

De firma's AstraZeneca en Altana Pharma hebben een aantal reisbeurzen ter beschikking gesteld voor leden van de NVGE en NVH. Daarnaast zijn er eigen middelen t.b.v. reisbeurzen voor leden die daarvoor in aanmerking komen. Aanvraagformulieren kunnen worden opgevraagd bij het secretariaat van de NVGE-NVH via fax (023) 5513087 of postbus 657, 2003 RR Haarlem.

Lidmaatschap Nederlandse Vereniging voor Hepatologie

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

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

Het lidmaatschap van de vereniging heeft ook directe voordelen zoals reductie op de toegangsprijs van de congressen in Veldhoven, korting van € 50,- op lidmaatschap EASL (dit bedrag wordt door de

penningmeester van de NVH aan u overgemaakt na overleggen van een bewijs van betaling van uw contributie aan de EASL) en het geeft u tenslotte recht op mededinging naar reisbeurzen.

De contributie bedraagt € 16,- per jaar, aanmelding van nieuwe leden bij de secretaris, Dr. H.L.A. Janssen, Postbus 657, 2003 RR Haarlem, fax (023) 5513087.

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

Voorwaarden sponsoring proefschriften door NVH

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

Cross bow: onderstaand stuk kan weg als we teveel tekst hebben.

Hieronder zijn de voorwaarden voor sponsoring weergegeven. Deze voorwaarden zullen ook in 2005 strikt worden nageleefd.

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

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

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

PROMOTIES

Samenvatting proefschrift R.H.J. Bandsma: Interaction between Lipid and Carbohydrate Metabolism in Metabolic Disorders

Promotie: 22 september 2004 te Groningen

Promotor:

Onderzoek naar ziektebeelden die gepaard gaan met stoornissen in de stofwisseling is een belangrijke tak van medisch onderzoek, gezien de sterke toename van welvaartsziekten zoals atherosclerose, leversteatose en diabetes mellitus type 2 (DM2). Inzicht in deze aandoeningen is relevant voor zowel preventie als behandeling van deze welvaartsziekten. Overgewicht, met daaraan gerelateerde veranderingen in koolhydraat- en lipidstofwisseling, is een belangrijke factor in het ontstaan van DM2 en naar schatting hebben wereldwijd meer dan een miljard mensen last van overgewicht. Overgewicht is niet alleen een probleem van de volwassen bevolking maar de incidentie ervan neemt ook sterk toe in kinderen. Meer dan de helft van alle zwarte kinderen en eenderde van alle blanke kinderen in de Verenigde Staten vertonen overgewicht op de leeftijd van 19 jaar. Hiermee gepaard gaande is ook de incidentie van DM2 in kinderen de laatste jaren sterk toegenomen. Het is essentieel om inzicht te verkrijgen in de regulatie van metabole processen teneinde nieuwe mogelijkheden te ontwikkelen voor therapeutisch ingrijpen in ziektebeelden zoals DM2. Het onderzoek gepresenteerd in dit proefschrift tracht meer inzicht te geven in de complexe interacties die

plaatsvinden in de lever tussen koolhydraat- en lipidstofwisseling onder pathofysiologische condities. Dit onderzoek richtte zich met name op de regulatie van de productie van lipiden door glucose en de regulatie van gluconeogenese door lipiden. Nieuwe stabiele isotopen technieken zijn ontwikkeld en gebruikt om de productie van lipiden en gluconeogenese door de lever te kunnen meten.

Glycogeen stapelingsziekte type 1 (GSD-1) is een ziekte die veroorzaakt wordt door een ontbreken (deficiëntie) van het glucose-6-fosfatase (G6Pase) enzym complex. G6Pase katalyseert de omzetting van glucose-6-fosfaat (G6P) naar glucose en vormt de laatste stap in de glucose productie via zowel glycogeen afbraak als de gluconeogenese in de lever. GSD 1 patiënten hebben niet alleen last van hypoglycemieën maar hebben tevens een uitgesproken hepatische steatose, hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie. In een studie in GSD-1 patiënten en in een acuut diermodel van GSD-1 met behulp van farmacologische remming van G6Pase in ratten werd de relatie tussen remming van G6Pase en hepatische vet metabolisme bestudeerd. Er werd gevonden dat GSD-1 gepaard gaat sterk opgereguleerde verzadigde vetzuur produktiesnelheden. De vetzuur productie door de lever kon niet volledig de hypertriglyceridemie verklaren in beide studies, dus verminderde klaring van lipiden uit het bloed moet tevens een rol spelen. Een aantal studies geven aan dat verhoogde vetzuur productie geassocieerd is met verhoogde VLDL uitscheiding door de lever. In het acute diermodel van GSD-1 was de VLDL uitscheiding echter gelijk ten opzichte van onbehandelde ratten, hetgeen bijdroeg aan de ernstige hepatische steatose in deze dieren. Tevens was in tegenstelling tot in de GSD patiënten de cholesterol synthese niet verhoogd ten opzichte van controle ratten. Uit deze studies werd geconcludeerd dat verhoging van de G6P concentratie in de lever kan leiden tot acute stimulering van de vetzuur productie, maar dat verhoogde productie van vetzuren perse niet voldoende is om VLDL uitscheiding te verhogen.

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is eveneens geassocieerd met hepatische steatose, hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie. Een model voor DM2 is de *ob/ob* muis, dat gekarakteriseerd wordt door het ontbreken van leptine. Deze muizen hebben, naast extreem overgewicht, hyperglycemieën en een te hoge insuline concentratie tijdens vasten. In twee studies werd dit model gebruikt om de interacties tussen koolhydraat- en vetstofwisseling verder te bestuderen in de context van DM2. De vetzuur productie door de lever was sterk verhoogd in de *ob/ob* muis vergeleken met controle muizen. De cholesterol productiesnelheid was echter even groot in beide groepen muizen, ondanks verhoogde cholesterol concentraties in het bloed en in de lever. Basale VLDL uitscheiding was ook gelijk in *ob/ob* muizen en controle muizen. Onder invloed van acute verhogingen van insuline concentraties in het bloed was de VLDL uitscheiding echter minder onderdrukt in de *ob/ob* muizen ten opzichte van de controle muizen. Evenals in de dierexperimentele studie van GSD-1 leidde ook in deze studie een verhoogde vetzuur productie niet tot een stimulering van de VLDL uitscheiding door de lever. Mogelijk blijft door het afwezig zijn van een stijging van de cholesterol productie in de lever de hoeveelheid uitgescheiden VLDL deeltjes beperkt.

In de tweede studie in *ob/ob* muizen werden verschillende stabiele isotopen technieken gebruikt om de vraag te beantwoorden in hoeverre gluconeogenese en glycogenolyse bijdragen aan de verhoogde hepatische glucose productie in de *ob/ob* muis. In deze studie werd gevonden dat nieuw gesynthetiseerd G6P preferentieel gedirigeerd wordt richting glucose in plaats van naar glycogeen in gevaste *ob/ob* muizen in vergelijking met controle muizen. De absolute productie van glycogeen was echter wel verhoogd in de *ob/ob* muizen. Tevens droeg de toegenomen opname door de lever van glucose met productie van G6P, dat weer terug werd omgezet in glucose ("glucose cycling"), sterk bij aan de gemeten stijgingen van de hepatische glucose productie in *ob/ob* muizen. Deze data laten zien dat insuline resistentie geassocieerd is met een veranderde verdeling van geproduceerd G6P, waarbij meer wordt omgezet in glucose dan in glycogeen.

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) zijn een groep van eiwitten die de expressie van genen reguleren en die zelf geactiveerd worden door vetzuren. PPAR α is een eiwit uit deze groep dat de expressie van een uitgebreid aantal genen, betrokken bij de vetzuur verbranding en lipoproteïne stofwisseling, reguleert. Muizen met die geen PPAR α hebben (PPAR $\alpha^{-/-}$) zijn niet goed in staat tot vetzuroxidatie en leiden aan ernstige hypoglycemieën tijdens vasten. In een studie met PPAR $\alpha^{-/-}$ muizen werd getracht te onderzoeken of een stoornis in de vetzuroxidatie leidt tot een verminderde gluconeogenese. Hepatische glucose productie was lager in de PPAR $\alpha^{-/-}$ muizen in vergelijking met controle muizen na een relatief korte periode van vasten. De productie van G6P was echter wel gelijk in beide groepen muizen. Een veranderde verdeling van G6P, waarbij G6P preferentieel werd omgezet in glycogeen, was verantwoordelijk voor de verminderde glucose productie door de lever. Deze studie toont aan dat vetzuroxidatie en de productie van G6P niet direct aan elkaar gerelateerde processen zijn.

De studies uit dit proefschrift geven meer inzicht in de complexe interacties tussen koolhydraat- en lipidstofwisseling in de lever. Vetzuurproductie in de lever is niet een kwantitatief belangrijk proces in het vroege en volwassen leven en is mogelijk alleen kwantitatief van belang in specifieke stofwisselingsstoornissen, zoals GSD-1 en DM2. G6P, een intermediair in de gluconeogenese, is mogelijk een belangrijke factor in de regulatie van de vetzuur productie door koolhydraten. De snelheid van gluconeogenese door de lever wordt waarschijnlijk niet op gen niveau gereguleerd door lipiden via PPAR α , maar PPAR α speelt mogelijk wel een rol in de verdeling van gevormd G6P. Aangezien data met betrekking tot transcriptionele regulatie niet noodzakelijkerwijs overeenkwamen met kinetische data, onderschrijven deze studies de noodzaak om moleculaire en kinetisch onderzoek met elkaar te combineren om conclusies te kunnen trekken over regulatie van stofwisseling.

Samenvatting proefschrift Torsten Plösch: The ABC of Cholesterol Transport

Promotie: 27 oktober 2004 te Groningen

Promotor: prof. F. Kuipers, RUG

Co-promotor: dr. A.K. Groen, AMC

Cholesterol vervult een aantal belangrijke fysiologische functies in het lichaam van zoogdieren, als belangrijk bestanddeel van de celmembraan, precursor van steroïdhormonen en van galzouten. Bronnen van cholesterol zijn het dieet en de endogene synthese, waarbij de endogene synthese in de mens het meest belangrijk is. Ondanks zijn onmisbare rol in het lichaam vormt cholesterol een potentiële bedreiging van de gezondheid. Het is gebleken dat verhoogde plasma cholesterolconcentraties, in het bijzonder in de "Low-Density-Lipoprotein" (LDL) fractie, geassocieerd zijn met een verhoogd risico op het ontstaan van atherosclerose. Dit is een gevolg van ophoping van cholesterol in macrofagen in de bloedvaatwand, hetgeen een eerste stap is in het ontstaan van de atherosclerotische plaque.

Er zijn verschillende mechanismen om de cholesterolhomeostase in cellen te handhaven. Enerzijds wordt de expressie van enzymen die bij de synthese van cholesterol en galzouten (alleen in levercellen) betrokken zijn op een aantal niveau's gereguleerd. Daardoor kan zowel de aanmaak als de afbraak van cholesterol worden gecontroleerd. Ten tweede wordt ook de expressie van transporteiwitten gereguleerd, die de opname, intracellulair transport en uitscheiding van cholesterol verzorgen. Op deze manier worden óók de fluxen van cholesterol in het lichaam strikt gecontroleerd. Genexpressie van de belangrijkste transporteiwitten, behandeld in dit proefschrift, wordt vooral gereguleerd door de transcriptie factor *Liver-X-Receptor (LXR)*. Deze receptor "meet" het niveau van geoxideerde cholesterolderivaten, de zogenaamde oxysterolen, en daarmee indirect de cholesterolconcentratie binnen de cel. Onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft tot doel de mechanismen te ontrafelen, die betrokken zijn bij het transport van cholesterol en de moleculaire regulatie hiervan door LXR, voornamelijk op het niveau van de darm- en levercel.

Algemeen wordt verondersteld dat het positieve effect van HDL, bescherming tegen het ontstaan van atherosclerose, wordt bewerkstelligd via de rol van dit deeltje als cholesterolcarrier in het *reverse cholesterol transport* (vanuit het perifere weefsel via de lever naar de ontlasting). Het ABC transporteiwit *Abca1* is cruciaal voor de vorming van HDL. Het komt in vele weefsels tot expressie, in het bijzonder de lever, de (dunne) darm en in de macrofagen. Bij muizen die het *Abca1* gen niet tot expressie brengen (*Abca1*^{-/-}) ontbreekt het HDL. Desondanks is gevonden dat de hepatobiliaire cholesterol excretie en de uitscheiding van cholesterol via de ontlasting volledig normaal in *Abca1*^{-/-} muizen in vergelijking met controle muizen. Deze bevinding laat duidelijk zien dat *Abca1* - en dus óók HDL - niet kwantitatief belangrijk is voor het *reverse cholesterol transport*, in tegenstelling tot de heersende opvatting.

Er is altijd verondersteld dat de lever het meest belangrijke orgaan is voor de uitscheiding van cholesterol uit het lichaam. In dit proefschrift wordt beschreven dat óók de darm een bron van fecaal cholesterol moet zijn in de muis, met name na LXR activering,. *Mdr2* knockout muizen zijn gebruikt om de betrokkenheid van de darm bij de fecale cholesterol excretie gedetailleerd te bestuderen. *Mdr2* transporteert fosfolipiden uit de hepatocyt naar de gal, hetgeen direct aan cholesteroluitscheiding is gekoppeld. Dus missen *Mdr2* knockout muizen niet alleen fosfolipiden maar óók cholesterol in de gal. Behandeling van *Mdr2* knockout muizen met de synthetische LXR agonist GW3965 stimuleerde de fecale sterol uitscheiding in even sterke mate als in wildtype muizen, dus onafhankelijk van de cholesterol excretie via de gal. Sterker nog, LXR activering stimuleerde ook in *Mdr2* knockout muizen

de excretie van [³H]-cholesterol vanuit het plasma direct naar de ontlasting. Deze data geven dus duidelijke indicaties dat de darm een belangrijke en nieuwe rol in het *reverse cholesterol transport* speelt.

Cholesterol verschilt alleen in de structuur van de zijketen van sterolen die in hoge concentraties in planten voorkomen, zoals sitosterol en campesterol. Plantsterolen worden ten opzichte van cholesterol in slechts zeer lage concentraties in het lichaam teruggevonden. Het is aangetoond dat de ABC half-transporters *Abcg5* en *Abcg8* de absorptie van sterolen uit de darm limiteren, doordat zij sterolen effectief uit de darmcel weer terug naar het darmlumen pompen. De zeldzame erfelijke ziekte *sitosterolemie* wordt door mutaties in de genen coderend voor *Abcg5* of *Abcg8* veroorzaakt. Een muismodel voor sitosterolemie, de *Abcg5* knockout muis, heeft symptomen die heel sterk lijken op die in humane patiënten, in het bijzonder verhoogde plasma plantsterol niveaus. Dat betekent dat afwezigheid van *Abcg5* alleen voldoende is om het beschermende effect van het *Abcg5/Abcg8* complex te verbreken. Behandeling met een synthetisch LXR agonist, T091317, resulteerde in een verhoogde expressie van, onder anderen, *Abcg5*, *Abcg8* en *Abca1* in lever en darm van controle muizen. In *Abcg5* knockout muizen werd de *fractional cholesterol absorption* door de LXR agonist niet beïnvloed. Daarentegen verlaagde toediening van de LXR agonist wel de *fractional cholesterol absorption* in wildtype muizen. Dit houdt in dat *Abcg5/Abcg8* wellicht betrokken is bij regulatie van cholesterolabsorptie.

Cholesterol homeostase in zoogdieren wordt bereikt door regulatie van endogene synthese en intestinale cholesterolabsorptie enerzijds en cholesterolkatabolisme (bijvoorbeeld omzetting naar galzouten) en excretie naar de ontlasting (via de hepatocyt of de darmcel) anderzijds. Enige van de regulerende mechanismen ervan zijn inmiddels geïdentificeerd als mogelijke targets geneesmiddelen, met als doel het plasma cholesterol te verlagen en uiteindelijk het risico op hart- en vaatziekten te verminderen. Gedetailleerde kennis van al deze processen - van het moleculaire naar het systemische niveau - is van cruciaal belang voor verdere ontwikkeling van effectieve cholesterolverlagende therapieën in de mens.

NIEUWS

MAAG DARM LEVER CENTRUM: NIEUWE PERSPECTIEVEN VOOR DE TOEKOMST

Het Centrum is een gezaghebbend orgaan op het terrein van de gastro-enterologie en aanverwante disciplines. Het Centrum heeft als verantwoordelijkheid een vooraanstaande plaats te verwerven in het vakgebied in de politiek, in de wereld van de gezondheidszorg, bij de media en in de maatschappij in het algemeen.

De Maag Lever Darm Stichting (MLDS) heeft in samenspraak met NVGE, het Genootschap, NVH, NVGIC en NHG totstandkoming van het Maag Darm Lever Centrum geïnitieerd. Het is een integraal onderdeel van de MLDS dat past binnen de doelstelling om als geen ander de rol van kennisbron van maag-, darm- en leverziekten in te kunnen nemen.

Het Centrum van de MLDS is erop gericht de positie van de MLDS onder de professionele doelgroepen te versterken. Specialisten, zorgverleners, overheidsinstellingen en zorginstellingen zijn de doelgroepen die door het Centrum van de MLDS nadrukkelijk zullen worden bereikt, passief (op verzoek) en actief (op initiatief van het Centrum).

De voornaamste reden om deze positie temidden van de professionele doelgroepen in te nemen is even eenvoudig als doeltreffend: zij zijn belangrijke beïnvloeders van de publieke doelgroepen. De arts draagt tevens direct bij aan het realiseren van de missie van de MLDS om de ziekten in het maag-, darm- en leversysteem te voorkomen en te bestrijden.

Omdat de MLDS in haar huidige vorm juist door deze professionele doelgroepen als een patiënt- of consumentgerichte organisatie wordt gezien, is de toevoeging van het Centrum een versterking van de eigen geloofwaardigheid, de rol als spin in het web van het maag-, darm- en leverveld en tevens een tactisch middel om de uiterst relevante professionele doelgroep te kunnen mobiliseren.

Het Centrum is een vehikel om gezamenlijk op te kunnen trekken met minimaal zes andere organisaties van specialisten. Hierbij kan het Centrum een actieve bijdrage leveren in de netwerkopdracht van de MLDS als facilitator van Wetenschappelijk Onderzoek.

Daarnaast beschouwt de MLDS de activiteiten van haar Centrum als integrale onderdelen van haar beleid. Dit betekent eveneens dat sponsors zich kunnen committeren aan activiteiten die speciaal voor de professionele doelgroep zijn ontwikkeld. Met name kandidaat-sponsors uit de farmaceutische industrie, voedingsindustrie en zorgverzekeraars zijn geïnteresseerd in activiteiten van het Centrum omdat deze 'direct-to-professional' zijn.

Het Centrum heeft een Raad van Advies onder voorzitterschap van prof.dr. G.N.J. Tytgat met prof.dr. E.J. Kuipers, prof.dr. S.W. Schalm, prof.dr. H.G. Gooszen en de vertegenwoordigers van de bovengenoemde beroepsverenigingen, alsmede van de Kindergastro-enterologie en de patiëntenorganisaties.

Mr J.M.L. Vroom

CONGRESAGENDA 2004

Toevoegen:

Najaarsvergadering Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie en Hepatologie, Koningshof te Veldhoven

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

Crossbow: Overnemen uit vorige versie, verwijderen wat geweest is (alles uit 2004)

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:

- Regulation of hepatobiliary transport function by nuclear receptors. T. Kok, Groningen
- The ABC of Cholesterol Transport, T. Plösch, Groningen
- Interaction between Lipid and Carbohydrate Metabolism in Metabolic Disorders
R.H.J. Bandsma, Groningen
- Clinical implications of quantitative hepatitis B virus DNA measurements. A.A. van der Eijk, Rotterdam
- The enterohepatic circulation of bile salts in health and disease. A kinetic approach. C.V. Hulzebos, Groningen.

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