

# NIEUWSBRIEF

van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



## I N H O U D

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



Jaargang 28, nr.3  
September 2004

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

#### Redactie:

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

#### Redactie adres:

Redactie Nieuwsbrief NVH  
M.J. van Gijtenbeek  
Postbus 657  
2003 RR Haarlem  
Fax: 023 - 5513087

#### Bestuur:

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

#### Lidmaatschap:

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

#### Omslagfoto:

Congrescentrum Koningshof in Veldhoven; lokatie najaarscongres op 7 en 8 oktober 2004.

Overname van gegevens uit deze nieuwsbrief is toegestaan met bronvermelding.

Correspondentie kan worden gestuurd naar het redactieadres.

De redactie behoudt zich het recht voor om te bewerken.

#### Vormgeving:

Crossbow - Creative Agency - Diemen

ISSN nr.: 1385-5948

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



#### 9-11 september 2004

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

#### 25-29 september 2004

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

#### 7 en 8 oktober 2004

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

#### 29 oktober - 2 november 2004

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

#### 25 november 2004

19th Erasmus Liver Day, WTC, Rotterdam.  
*Inlichtingen:* Erasmus MC, secretariaat afdeling maag-, darm- en leverziekten, mevr. M. Hoogendoorn / mevr. C. Bijl, telefoon 010 - 463 5942 / 2963, e-mail: m.hoogendoorn@erasmusmc.nl of c.bijl@erasmusmc.nl

#### 11-15 december 2004

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

#### 12-15 maart 2005

Single Topic Conference on Hepatitis, Chicago, IL  
*Inlichtingen:* www.aasld.org;  
e-mail: aasld@asld.org

#### 17-18 maart 2005

Voorjaarsvergadering Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie, Koningshof te Veldhoven  
*Inlichtingen:* secretariaat NVGE/NVH, Postbus 657, 2003 RR Haarlem, telefoon (023) 5513016, e-mail: secretariaat@nvge.nl

#### 10 juni 2005

20th Erasmus Liver Day, Rotterdam, tevens afscheidssymposium Prof. dr. S.W. Schalm. Congrescentrum 'De Doelen', Rotterdam.  
*Inlichtingen:* Erasmus MC, secretariaat afdeling maag-, darm- en leverziekten, mevr. M. Hoogendoorn / mevr. M. van Dijk, telefoon 010 - 463 5942 / 3793, e-mail: m.hoogendoorn@erasmusmc.nl

#### 22-24 juni 2005

Cursus Klinische Hepatologie te Amsterdam  
*Inlichtingen:* secretariaat NVH, Postbus 647, 2003 RR Haarlem  
Tel: 023 - 5513016,  
e-mail: secretariaat@nvge.nl

#### 11-15 november 2005

The Liver Meeting, San Francisco, CA,  
*Inlichtingen:* www.aasld.org;  
e-mail: aasld@asld.org

## Inhoud

|  |           |   |           |
|--|-----------|---|-----------|
| <b>Congresagenda 2004/2005</b>   | <b>2</b>  | Hepatologie   |           |
| <b>Bestuurszaken</b>   | <b>3</b>  | - Agenda casuïstische conferenties  |           |
| - Van de voorzitter  |           | - Roche reisbeurs 2004  |           |
| <b>Sectie Basale Hepatologie</b>   | <b>3</b>  | - Zambon reisbeurs 2004   |           |
| - J.P.H. Drenth ontvangt een NWO-VIDI subsidie voor het onderzoek naar polycysteuze levercysten. |           | - NVGE-NVH reisstipendia  |           |
| <b>Sectie Klinische Hepatologie</b>  | <b>5</b>  | - Lidmaatschap NVH  |           |
| - In de schijnwerpers: Professor Sander van Deventer   |           | - Voorwaarden voor sponsoring van proefschriften door NVH   |           |
| - Hepatology Alert, R.J. de Knecht   |           | <b>Promoties</b>  | <b>12</b> |
| - Verslag Cursus Klinische Hepatologie 2005  |           | - Samenvatting proefschrift A.W.C. van Mil: 'Novel insights in familiaal intrahepatic cholestasis syndromes'. |           |
| <b>Mededelingen</b>  | <b>11</b> | <b>Nieuws</b>   | <b>15</b> |
| - Inschrijving najaarsvergadering 2004   |           | - Reisverslag in het kader van de Roche reisbeurs 2003 V.S. Stanulovic  |           |
| - Cursusboek Klinische   |           | <b>Proefschriftenservice</b>  | <b>15</b> |

# Bestuurszaken

## Van de voorzitter

Weinig gemerkt van klimaatverandering deze zomer, de bewolking was wisselend en de planten hadden geen extra water nodig. Ook wat de hepatologie betreft is de bewolking wisselend, er is zon maar ook wat regen. Het goede nieuws is dat de opleiding gestalte begint te krijgen en nu echt een integraal onderdeel van de mdl-opleiding gaat worden. Elke nieuwe mdl-arts zal straks een leverstage gedaan hebben. Dit is ook al duidelijk zichtbaar in de NVH cursus. De zaal in Rotterdam zat vol met assistenten in opleiding. De cursus was van uitstekend niveau en uit de interacties en reacties wordt duidelijk dat de kennis van de lever bij de assistenten toeneemt. Dit betekent dat bij volgende cursussen het niveau nog hoger moet. Bovendien kan er ook meer wetenschap in de cursus. Misschien moeten we ook eens aan een toets gaan denken. Een uitdaging voor de toekomstige organisatoren. Was de cursus volgend jaar niet in Amsterdam...?

De gegevens van de Nederlandse Transplantatie Stichting laten zien dat er dit jaar waarschijnlijk meer levers getransplanteerd zullen worden, op 1 juli was dit 53 tegen 44 vorig jaar op hetzelfde tijdstip. Ook werden er, ondanks alle berichten, meer organen verkregen: 64 nu, tegen vorig jaar op het zelfde tijdstip 53. Een nieuwe ontwikkeling is de levende donor levertransplantatie waarvan de eerste op geslaagde wijze werd uitgevoerd in Rotterdam op 5 mei. Gelukkig zijn we niet bijgelovig en is het goed gegaan, zowel met de donor als de ontvanger. Rotterdam gefeliciteerd. Toch nog geen reden voor een feestje want de

wachtlIJst groeit en deze groei zal de komende jaren, ondanks deze nieuwe ontwikkeling, niet afnemen. Er staan momenteel 137 patiënten op de wachtlIJst tegen vorig jaar deze tijd 118. Men kan uitrekenen dat er elk jaar zo'n 20 patiënten bij zullen komen. Oplossing? Meer donoren, meer donorteam, meer bewustzijn bij het publiek, een andere wetgeving en wellicht meer transplantatiecentra. De wisseling van de wacht bij de Maag Lever Darm Stichting moet ook worden vermeld. De heer Rijpma gaat en Wim Dekker komt. Ik ben er ben overtuigd dat bij Wim de lever op de goede plaats zit. Toch maar even de balans bij de MLDS opgemaakt. Ik tel 11,5 leverprojecten, 25,5 darmprojecten, 1 pancreas- en 1 voedingsproject. De vraag die zich bij een dergelijke verhouding voordoet, is of men zich laat leiden door de nationale ziektelast of door het wetenschappelijke gehalte van de ingediende projecten. Uiteraard moet een wetenschappelijke adviesraad zich laten leiden door wetenschappelijke kwaliteit, het is per slot geen beleidsorgaan. Dan is een WAR inderdaad afhankelijk van wat zich uit het veld aandient. Een top-down benadering in de wetenschap mislukt meestal en leidt altijd tot verkwesting van onderzoeksgeld. 11,5 gesubsidieerd leverproject voor een land als Nederland, met zijn bloeiende leveronderzoekscultuur, is zonder meer veel te mager. Wim, succes met je nieuwe baan! Overigens moet nog vermeld worden dat de collecteweek van de MLDS volgend jaar in het teken zal staan van de virale hepatitis. Er wordt nog gezocht naar een pakkende slogan voor deze week.

Peter Jansen

# Sectie Basale Hepatologie

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

## Polycysteuze levercysten worden veroorzaakt door verwerkingsstoornissen van eiwitten in het endoplasmatisch reticulum

Joost .P.H. Drenth  
Universitair Medisch Centrum St. Radboud  
Tel 024-3614760; Fax 024-3541734  
E-mail [joostphdrenth@cs.com](mailto:joostphdrenth@cs.com)

*J.P.H. Drenth ontvangt een NWO-VIDI subsidie voor het onderzoek naar polycysteuze levercysten.*

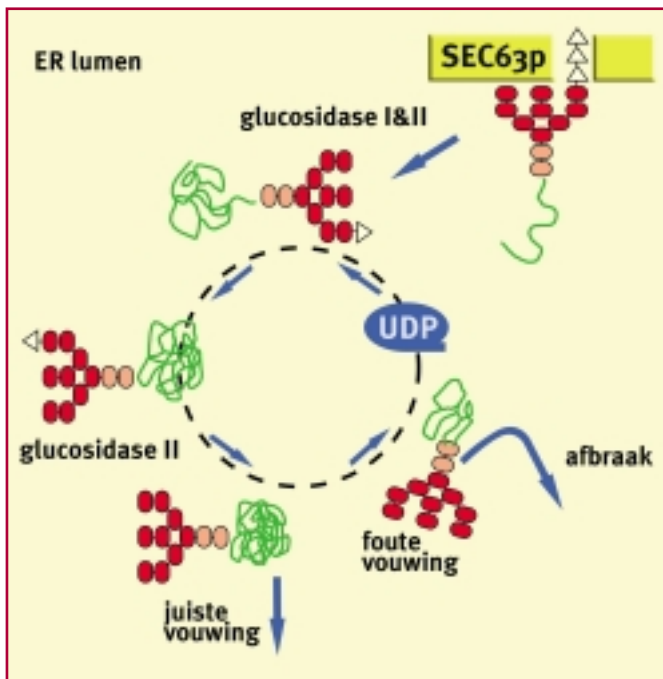
### *Kliniek van levercysten*

In tegenstelling tot enkelvoudige levercysten die zeker bij 3-5% van de bevolking voorkomen, zijn meervoudige levercysten relatief zeldzaam. Meestal is het aantal cysten minder dan 10 maar als het er meer dan 20 zijn spreekt men

van een polycysteuze lever en wordt een genetische component waarschijnlijk.<sup>1</sup> Tot nu toe zijn er zeker twee genetische aandoeningen bekend waarbij polycysteuze levers op de voorgrond kunnen staan. Bij autosomaal dominant polycysteuze niercysten (ADPKD) presenteren patiënten zich met niercysten maar soms, meestal bij voortgeschreden ziekte, kan een polycysteuze lever op de voorgrond treden. Indien niercysten zijn uitgesloten bij patiënten met een polycysteuze lever is er meestal sprake van een andere erfelijke aandoening te weten autosomaal dominant polycysteuze leverziekte (PCLD).

PCLD is voornamelijk beschreven bij families uit Noordwest Europa en de Verenigde Staten. De diagnose wordt bevestigd door echografisch onderzoek van de lever. Indien bij een familielid er reeds een polycysteuze lever (> 20 cysten) is vastgesteld dan is bij een nieuwe casus uit dezelfde familie de aanwezigheid van meer dan 4 cysten voldoende

voor de diagnose PCLD. De meeste patiënten hebben geen klachten op jonge leeftijd want de meeste cysten ontstaan vanaf het 40<sup>ste</sup> levensjaar. Zelfs als er levercysten zijn, is PCLD betrekkelijk symptoom-arm. De meeste klachten bij PCLD worden veroorzaakt door een massa effect van de vergrote lever. De klachten die kunnen ontstaan zijn een vol gevoel in de bovenbuik, misselijkheid, gewichtsverlies, en dyspnoe. Bij de meeste patiënten zien we met het stijgen van de leeftijd een gestage groei van het aantal cysten zowel in grootte als in hoeveelheid.



#### Legenda

Sterk vereenvoudigde weergave van het transport en bewerking van glycoproteïnen in het ER. SEC63p zorgt ervoor dat polypeptiden in de goede oriëntatie het ER lumen betreden en hepatocystine knipt de koolhydraten van het eiwit en zorgt voor goede vouwing van de polypeptide ketens.

#### Opheldering van de genetische achtergrond

Zoals gesteld is PCLD een familiale aandoening en hebben de meeste patiënten een positieve familie geschiedenis. Met echografisch onderzoek is zodoende binnen families eenvoudig mogelijk aangedane van niet aangedane personen te onderscheiden. Hiermee ligt de weg vrij voor koppelingsonderzoek met informatieve polymorfe DNA markers die de lokalisatie van een gen op een gedeelte van het chromosoom mogelijk maakt. Meestal wordt hiermee een vrij groot gebied aangewezen en zal een inventarisatie van alle bekende genen aanwezig in dat gebied moeten volgen met het testen van de verschillende genen om ziekte veroorzakende mutaties op te sporen. Deze strategie is ook toegepast bij PCLD en het bleek al snel dat mutaties binnen 2 verschillende genen dit ziektebeeld kunnen veroorzaken. Het eerste locus op chromosoom 19p werd ontdekt in 2000<sup>2</sup> en werd gevolgd door de identificatie van *PRKCSH* in 2003.<sup>3,4</sup> PCLD bleek echter genetisch heterogeen te zijn omdat niet alle PCLD families *PRKCSH* muta-

ties hadden.<sup>5</sup> Inderdaad bleek dat er een additioneel locus op chromosoom 6q te zijn waarmee een aantal PCLD families koppelden. Mutatieanalyse van het gen *SEC63*, dat binnen het gekoppelde gebied lag, toonde inderdaad ziekte veroorzakende mutaties aan.<sup>6</sup>

#### Eiwitten: Hepatocystine en SEC63p

De *PRKCSH* en *SEC63* mutaties die gevonden zijn bij PCLD leiden meestal tot een verkort en abnormaal eiwit. Conceptueel is de consequentie dat PCLD ontstaat door een verlies van de functie van deze eiwitten. Hoe dit nu leidt tot het ontstaan van levercysten is onduidelijk, maar wel is er hoop dat uit de kennis over rol van de eiwitten die gecodeerd worden door *PRKCSH* en *SEC63* de pathogenese ontrafeld kan worden.

*PRKCSH* codeert voor een eiwit dat wij, gelet op de relatie met PCLD, hepatocystine hebben genoemd. Hepatocystine functioneert zelf als de "beta-subeenheid" van glucosidase II. Glucosidase II is een enzym dat gelokaliseerd is in het endoplasmatisch reticulum (ER) en nauw betrokken is bij het verwijderen van suikers van glycoproteïnen en de kwaliteitscontrole van nieuw gemaakte glycoproteïnen. Wij hebben gevonden dat mutaties binnen hepatocystine er toe leiden dat de complexvorming met de "alpha subeenheid" tot glucosidase II niet plaats vindt.<sup>7</sup> Hierdoor verlaat hepatocystine het ER en wordt de enzymatische functie van glucosidase II aangetast. *SEC63* codeert voor SEC63p, het andere eiwit dat een oorzaak is van PCLD. SEC63p is waarschijnlijk verantwoordelijk voor het vervoer (translocatie) van eiwitten door het ER membraan. Eiwitten die gesynthetiseerd zijn in op het ER gelegen ribosomen worden via het translocon waarvan SEC63p onderdeel uitmaakt naar het ER getransporteerd en daar bewerkt. Binnen het ER lumen zorgt glucosidase I ervoor dat het eerste koolhydraat van het eiwit verwijderd wordt. Glucosidase II, bestaande uit de alpha subeenheid en hepatocystine verwijderen de 2 overgebleven koolhydraten en controleert de mate en correctheid van vouwing van de polypeptideketens. Indien dit correct is, verlaat het eiwit het ER en wordt het uitgescheiden naar het Golgi apparaat. Indien het eiwit onjuist gevouwen is wordt het, of afgebroken, of worden er koolhydraten aan het eiwit toegevoegd waardoor het mogelijk wordt de cyclus opnieuw te doorlopen.<sup>8</sup> (Figuur)

#### Concluderende opmerkingen

Met de identificatie van *PRKCSH* en *SEC63p* is er meer duidelijkheid gekomen in de moleculaire achtergrond van PCLD. Veel vragen blijven echter nog beantwoord. Zo is onduidelijk waarom het fenotype van PCLD beperkt blijft tot de lever terwijl zowel *PRKCSH* alsook *SEC63p* in vrijwel iedere cel voorkomen. Ook is exacte pathogenese van PCLD vooralsnog niet opgehelderd. Gelet op de functie van de met PCLD samenhangende eiwitten kan worden beredeneerd dat de ziekte ontstaat doordat een bepaald glycoproteïne een onjuiste bewerking ondergaat in het ER hetzij doordat het door een 'fout' SEC63p het ER niet kan binnengaan hetzij doordat de vouwing van de polypeptide

ketens door een 'fout' hepatocystine niet goed geschiedt. Voorts is de verwachting dat in de nabije toekomst meer PCLD genen zullen worden opgespoord. In een onderzoek bij 66 PCLD patiënten bleek dat 14% een *PRKCSH* mutatie bezat terwijl bij 12% een *SEC63* mutatie werd gevonden. Bij de overige 40 patiënten werd geen mutatie gevonden. Het is goed mogelijk dat de nog te ontdekken genen coderen voor eiwitten die een rol spelen in het ER kwaliteitscontrole systeem.

Een belangrijk aspect is de DNA diagnostiek van PCLD. Routinematige diagnostiek van het gen defect zal lastig blijven, met name door de genetische heterogeniteit van de aandoening. Daarnaast is het spectrum aan mutaties zeer breed zodat het hele coderende gedeelte van *PRKCSH* en *SEC63* gesequenced moet worden. Voor een aantal *PRKCSH* mutaties hebben we echter aanwijzingen voor een 'founder' effect. Dit betekent dat er populaties zijn waar een bepaalde mutatie relatief vaak voorkomt. We weten dat in Nederland een bepaalde mutatie gezien wordt bij

patiënten afkomstig uit de Betuwe, terwijl een andere mutatie veel voorkomt in de Achterhoek. Kennis over de afkomst van de patiënt is dus richtinggevend bij de moleculaire diagnostiek. Voor *SEC63* ligt de zaak gecompliceerder. Het lijkt er tot nu toe op dat alle families hun 'eigen' mutatie hebben en zodat hier het hele gen nagespeurd moet worden. In Nijmegen hebben we speciale interesse voor PCLD en is genetische diagnostiek goed mogelijk.

#### Literatuur

1. Qian Q, et al. *Hepatology* 2003;**37**:164-71;
2. Reynolds DM, et al. *Am.J.Hum.Genet.* 2000;**67**:1598-604.;
3. Drenth JP, et al. *Nat.Genet.* 2003;**33**:345-7.;
4. Li A, et al. *Am.J.Hum.Genet.* 2003;**72**:691-703.;
5. Drenth JP, et al. *Hepatology* 2004;**39**:924-31.;
6. Davila S, et al. *Nat.Genet.* 2004;**36**:575-7.;
7. Drenth JP, et al. *Gastroenterology* 2004;**126**:1819-27.;
8. Helenius A, et al. *Annu.Rev.Biochem.* 2004;**73**:1019-49.

# Sectie Klinische Hepatologie

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

## In de schijnwerpers: Professor Sander van Deventer

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



Op een zonnige maandagochtend reizen we probleemloos met het openbaar vervoer naar het Academisch Medisch Centrum Amsterdam. We worden binnen gevraagd in een kamer met computers en laptop, waar via een groot raam ook nog uitzicht naar de groene wereld is. Van Deventer vertelt s'ochtends op de fiets uit Haarlem te komen. Deze kilometers houden hem fit. De basis voor dit fanatisme is gelegd in zijn jeugd, toen hij als wielrennateur de smaak van het fietsen te pakken kreeg. Al snel veranderen we van onderwerp en gaat het over organiseren van de opleiding MDL en over wetenschap.

De overgang naar het algemeen hoglerarschap MDL twee jaar geleden is achteraf voor van Deventer zelf niet zo'n grote omschakeling geworden. Dit komt omdat hij toen al sinds 1995 hoogleraar was bij de experimentele inwendige geneeskunde in het AMC. Sinds die tijd is hij bovendien ook sterk betrokken gebleven bij het wel en wee van de MDL afdeling. "Sinds 1992 is mijn research

afdeling sterk gegroeid. Toen begon ik met één student. Rond 1995 zijn daar twee hoogleraren gekomen. Nu is het een lab waar meer dan 70 mensen werken. Daarmee zijn we één van de grootste onderzoekslaboratoria van Nederland. Een groot deel heeft met de darm te maken. Er zit onder andere een stuk motiliteits onderzoek in. Ook zit daar het Amsterdams Lever Centrum bij. Het Amsterdams Lever Centrum valt onder de MDL, maar heeft een laboratorium op een andere locatie dan de experimentele inwendige geneeskunde. Sinds het vertek van Guido (Tytgat, redactie) is het accent meer en meer op fundamenteel wetenschappelijk onderzoek komen te liggen. Bovendien heb ik een alweer een tijdje geleden een nieuw bedrijf voor genetherapie opgericht: Amsterdam Molecular Therapy (AMT). Dit bedrijf werkt inmiddels ook hard aan indicaties voor leverziekten. Dit in nauwe samenwerking met het AMC. Er wordt met name gewerkt aan levervectoren. We kunnen nu AAV (adeno-associated-virus, redactie) in grote hoeveelheden produceren. We hebben al een fabriekje gebouwd voor grootschalige productie. Daarnaast hebben we in het AMC nog een andere grote researchpoot. Hierin werken we nauw samen met het Amsterdams Lever Centrum en ook met de groep van John Kastelein. De aandacht is daarbij vooral gericht op metabole aandoeningen, o.a. de lipoproteïne lipase deficiëntie. We hebben daarmee de eerste indicatie waarmee we de mens ingaan. Die trial komt er aan".

#### 'De kliniek is verdeeld in business units'.

"Sinds mijn komst hebben we de kliniek verdeeld in business units: In totaal 6: "Inflammatoire darmziekten", "Slokdarm/Barret", "Hepatobiliair", "Motiliteit",

**PEGASYS®**

# peginterferon alfa-2a bij chronische hepatitis C

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

**PEGASYS® COPEGUS®**

peginterferon alfa-2a (40KD)

ribavirin

**Different by design**

“Hepatology” en een grote poot “Colorectaal”, met veel FAP’s en HNPCC’s. Maar ook onderzoek naar imaging technieken. Elke unit doet niet alleen klinische dingen maar ook onderzoek en techniek. Zo doet “Slokdarm/Barret” ook endoscopische technieken. En doet “Hepatobiliair” niet alleen maligniteit, maar ook chronische pancreatitis en aanvullende research daarnaar. Al deze units hebben een businesshoofd, die stuurt zowel de kliniek als de research aan. Zelf doe ik “Colorectaal”. Iedere business unit heeft een vijfjaren plan. In totaal hebben we 13,5 FTE aan stafleden met een goed functionerende medische staf voor het nodige overleg tussen de diverse business units. Het is wel zo dat iedere business unit zijn eigen broek op moet houden. De samenwerking met de ziekenhuizen om ons heen loopt goed. We hebben geen specifieke afspraken maar wij doen sowieso voornamelijk tertiaire verwijzingen en tertiaire zorg. Op dat punt zitten we niet in elkaars vaarwater. Verder is er hier een uitstekende samenwerking via de GUT club die al heel lang bestaat. In deze club is veel overleg en worden ook studies uitgezet. Ook worden er inmiddels in de GUT club goede afspraken gemaakt over bijvoorbeeld colorectale kanker screening. Daarnaast hebben we nog een hele enthousiaste leverclub waar onder andere gezamenlijk patiënten besproken worden”.

*‘Als je onze productie op het aantal stafleden uitzet dan zitten we op een perifere productie’.*

“We hebben per definitie weinig eerste geldstroom. Dat betekent dat alle extra’s extern moeten worden gefinancierd. Hiervoor moeten we per jaar voor een paar miljoen euro subsidies bij elkaar schrijven. Dat betekent ook dat bij het aanvragen hiervan er een soort meerjarenplanning nodig is, om elkaar niet te veel in het vaarwater te lopen. De klinische en wetenschappelijke productie wordt bijgehouden en op het eind worden de collegas daar natuurlijk wel door mij op afgerekend. Het probleem daarbij is helaas niet dat we te weinig doen, maar dat we teveel doen. Zo hebben we per jaar 28.000 polikliniekconsulten waarbij nog eens 14.000 verrichtingen komen. Van de polikliniekconsulten zijn zo’n 5000 nieuwe patiënten. Bij de leverziekten zijn er zo’n 6.500 polikliniekconsulten waarvan 2000 nieuwe patiënten. De meeste nieuwe patiënten zijn tertiaire verwijzingen. In verband met de grote toeloop van patiënten hebben we nu een triagepolikliniek gemaakt. De triagepolikliniek is een methode om mensen éénmalig te zien en daarna meteen terug te verwijzen of door te verwijzen naar een ander centrum. Op zich kan ik hier nog wel veel meer productie draaien. Maar dat mag niet. Inmiddels worden er ook allerlei gespecialiseerde poliklinieken gedaan door research nurses. Dat heeft ermee te maken, dat veel van onze patiënten participeren in klinische trails en dat er groot aantal service handelingen gedaan moeten worden, zoals: ijzer infuusservice, osteoporose infuusservice, infliximab infuusservice. Deze handelingen worden geheel door research nurses gedaan. De financiering ervan komt bijna helemaal uit onze algemene onderzoeksgelden: 10 van

de 11 nurses financieren we zelf.

Ieder jaar hebben tot nog toe een productiestijging gehad. Voor wat betreft de endoscopieën doen we nu al meer dan 50% meer dan 3 jaar geleden. En toch hebben we nog steeds wachttijden van soms wel meer dan twee maanden. Een rem die we nu aan het inbouwen zijn is het werken met gefaxte verwijzingen waarna bekeken wordt of mensen in aanmerking komen om hier te worden gezien.

In dit academisch centrum maken we in feite een perifere productie. Zo zien we op onze hepatobiliaire polikliniek 7-8 nieuwe patiënten met pancreascarcinoom per poli. En daarnaast ook nog de controles. En dat elke week. Dan vraag je je wel eens af wat ze daar in de periferie doen, want onze productie van dat soort patiënten is even hoog als in de periferie! Dat zou betekenen dat het daar een stuk rustiger aan toe gaat. Wat mij betreft kan er dan ook harder gewerkt worden in de periferie”.

*‘MDL opleiding definiëren in eindtermen en toetsen middels een examen’.*

“In totaal zijn er nu in onze regio negen mensen in opleiding waar van één perifeer. We gaan in de toekomst naar 10. Ook zal het OLVG wel naar twee opleidings plaatsen gaan en daarna zal er wel een plek komen in het Slotervaart. Hierdoor zullen we uiteindelijk op 11 terecht komen in onze regio. Twee jaar interne geneeskunde vooropleiding vindt ik helemaal nog niet zo slecht. We hebben op onze afdeling natuurlijk vaak te maken met mensen die instabiel bij ons komen, en dan heb je enige internistische bagage nodig. Ook zaken als insuline resistentie bij NASH zijn dingen waarvan je hoopt dat assistenten er tenminste een beetje verstand van hebben als ze bij ons komen. Ik vind wel dat je nu met de korte interne opleiding een ander soort dokters krijgt dan vroeger met de volledige internisten opleiding. Ik ben in feite zeker niet tegen een degelijke internistische vooropleiding. In dat kader vind ik dat we moeten beseffen dat een vierjarige opleiding in de MDL met slechts twee jaar interne vooropleiding een grote verantwoordelijkheid op onze schouders legt. We zouden onze opleiding dan ook wel eens beter mogen invullen dan we tot nog toe hebben gedaan. Het is niet zo dat er in dit opzicht niets gebeurt. Maar we zullen alles veel strakker en beter moeten gaan inrichten. Daarbij moeten we mensen gaan afrekenen in eindtermen: hoeveel weet iemand na zijn stage nou van immunosuppressie bij IBD? Of hoe groot en accuraat is de kennis van motiliteitsfunctietesten na een stage gastrointestinale motiliteit? Van mij mag daar best een examen aan vastzitten. Ik denk ook dat de opleiding in Nederland sterk wisselt van kwaliteit. In het AMC hebben we de MDL opleiding in ieder geval alvast beter gestructureerd. Dat betekent bij scopieën: starten op een fantoom. Daarna de eerste 100 colo’s en eerste 50 gastro’s volledig onder supervisie. Al deze verrichtingen worden afgetekend. Problemen worden nog eens apart doorgenomen. Zo nodig terug naar het fantoom en opnieuw de basis doornemen. De huidige opleiding in het AMC is

onderverdeeld in vier-maandelijke blokken met afsluitende evaluaties, die ook echt op papier komen te staan. Ook worden de vorderingen in de staf besproken en hebben de arts assistenten een eigen mentor die een evaluatieverslag maakt van de gevolgde periode”.

*‘In Nederland wordt te weinig getransplanteerd door een tekort aan transplantatiecentra’*

“Ik ben zeer nauw bij de hepatologie betrokken. Wel hebben we met de terugkomst van Peter Jansen een hele goede hepatoloog gekregen, aan wie ik veel overlaat. Er zijn op dit moment twee vacatures in de hepatologiestaf en er komen op termijn twee assistenten hepatologie. Inmiddels hebben we een afdeling klinische hepatologie met eigen klinische bedden. Daarnaast gaat de research heel hard: we zijn intensief en succesvol bezig met immuunvaccinatie strategieën met dendritische cellen. Maar er is ook een goed lopende research naar HCV, protease remmers en niet te vergeten NASH. Omdat we waanzinnig veel hepatitis C hebben, ligt daar een zwaartepunt, met diverse vaccinatiestrategieën.

Voor de assistenten komt er naast de verplichte hepatologiestage ook de mogelijkheid van een soort superstage, zeker als de 2-4 opleiding erdoor is. Via die route kunnen we dan ook echte hepatologen opleiden. Zelf transplanteren in het AMC behoort in de toekomst zeker ook tot de mogelijkheden. Het aantal donoren is in mijn optiek niet de bottleneck. Als er meer transplantatiecapaciteit komt in Nederland wordt er gewoonweg ook meer getransplanteerd. Dit komt omdat er dan efficiënter zal worden gewerkt. Bijvoorbeeld door beter en sneller uit te nemen. Wij verwijzen in het AMC nu zo’n 20 patiënten per jaar voor levertransplantatie. Ik ben er van overtuigd dat we makkelijk het dubbele in het AMC kunnen transplanteren door er ‘harder aan te trekken’. We hebben hiervoor de kennis al in huis. Mede doordat we een strategische samenwerkingsovereenkomst met Rotterdam hebben, waarbij is afgesproken dat we de assessment en zorg direct na de transplantatie zelf verzorgen. Een ander deel van de toename van transplantaties zal komen uit de toename van living- related levertransplantaties”.

*‘De politiek heeft de zorg in Nederland keurig om zeep geholpen’.*

“Ik vind dat we in Nederland voor geavanceerde medisch-technische ontwikkelingen, zoals transplantaties of laparoscopische ingrepen een achterstand hebben opgelopen. Dat komt vooral door een restrictief beleid van de overheid. Ik vind het eigenlijk merkwaardig dat zowel dokters als patiënten dit accepteren. We denken allemaal dat het wel redelijk geregeld is in Nederland en dat de gezondheidszorg wel goed is. Het tegendeel is waar: we zijn een ontwikkelingsland met achterstand. We besteden er wel veel geld aan, maar kijk nou eens waar dat geld naar toe gaat: de grootste uitgavestijging zit in de AWBZ kosten. We besteden dus liever geld aan rollators, luiers en taxiritjes naar bioscoop en ziekenhuis dan aan hoogwaardige medisch-technische zorg. Ik zou ook best wel een stemad-

vies kunnen uitbrengen: als het gaat over opleiding en innovatie is D66 natuurlijk de beste partij. Maar die hebben helaas heel weinig te zeggen. Dus ik weet niet of ik daar wel op zou stemmen. Het CDA is één van de grote kwaaië pieren, op de voet gevolgd door de PVDA: zij hebben zowel de zorg als de opleiding keurig om zeep geholpen. Daarnaast hebben ze allerlei slechte ideeën. Neem maar het voorbeeld van de AWBZ.

De DBC’s zijn op zich wel een goed systeem. Met de DBC’s zullen we een beter inzicht krijgen in de werkelijke kosten. Op dit moment weet bijvoorbeeld de verzekeraar AGIS in het geheel niet, wat een coloscopie werkelijk kost in het AMC. Dat kan natuurlijk niet zo doorgaan, dat begrijpt iedereen wel. Met de DBC komt er meer inzicht in de vraag hoeveel iets in welk ziekenhuis kost. Daardoor kun je bijvoorbeeld ook aangeven wat de kosten van tertiaire zorg zijn. De CTG tarieven zijn in dezen totaal virtueel”.

*‘Wij doen al jaren niets meer met remicade: daar zijn we klaar mee. Als je geld wil verdienen met remicade dan moet je gewoon bij Centocor gaan werken’.*

“Goed organiseren zorgt er voor dat ik het niet druk heb. Ik ben CSO van een gentech bedrijf. Van belangenverstrengeling heb ik geen last. Tot voor kort had ik helemaal geen aandelen in bedrijven. Recent heb ik wel een pakketje aandelen in mijn eigen bedrijf gekregen. Maar daarvoor heb je hele duidelijke regels. Ook heeft het AMC een strakke researchcode waardoor ik bepaalde dingen gewoonweg niet kan doen. Ik zal die dingen dan ook nooit doen. Het simpelste is om helemaal geen belangen te hebben. Zo heb ik nooit enig financieel of bedrijfsbelang in remicade gehad. Op die manier heb ik ook altijd mijn mond kunnen opendrekken en kunnen zeggen wat me wel en niet bevalt. Bijvoorbeeld dat ze bij Centocor in Amerika onverantwoordelijk bezig zijn. En dat zijn ze volgens mij. Dat kan ik dan gewoon zeggen. Als je geld wil verdienen met met remicade dan moet je gewoon bij Centocor gaan werken”.

*‘Werken en privé: mijn standaard antwoord is nee’*

Uitnodigingen van de industrie sla ik standaard af. Ik kies voor vrije tijd en privé. Ik werk soms wel veel, maar door alle technologie kan ik dat gemakkelijk spreiden. Zo kan ik met al die online computers bijvoorbeeld in het weekend ook makkelijk nog even wat doen. Het meest ‘disruptive’ zijn de buitenlandse reizen. Mijn standaard antwoord als ik uitnodigingen krijg is daarom ook nee. Tenzij er grote belangen mee gemoeid zijn. Alleen als ik dan naar de laatste paar weken kijk, dan ben ik al weer drie maal heen en weer de Verenigde Staten geweest. Dat is eigenlijk het meest vervelende van deze baan. Wees echter gerust: mijn echtgenote werkt maar 4 dagen en we mountainbiken ook wel eens samen”.

### Curriculum Vitae:

|                   |  |
|-------------------|--|
| Naam              | van Deventer, Sander Jan Hendrik   |
| Geboren           | 1 november 1954 te Haarlem   |
| Burgerlijke staat | Gehuwd met Dasja Pajkrt (Kinderarts in AMC-Amsterdam)  |
| Kinderen          | 5 kinderen in de leeftijd van 2- 23 jaar   |
| Opleiding         | Gymnasium $\beta$ te Haarlem<br>Geneeskunde te Amsterdam, 1978<br>Interne geneeskunde te Amsterdam (Slotervaart), 1987<br>MDL-arts Academisch Medisch Centrum Amsterdam, 1988          |
| Proefschrift      | Endotoxins in the pathogenesis of gram negative infection, 1988  |
| Wonen             | Haarlem  |
| Werken            | MDL staf-arts van 1987-1988 en van 1995 tot 2001 AMC Amsterdam<br>1988-1990: Rockefeller University, New York<br>Hoogleraar Experimentele Interne Geneeskunde AMC Amsterdam 1995-2001, |
| Sinds 2001        | Hoogleraar Maag-, Darm- en Leverziekten AMC Amsterdam.   |

## HEPATOLOGIE ALERT

### Dilemma: moeten de normaalwaarden voor ASAT en ALAT wel of niet omhoog ?

*Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. Kim HC, et al. BMJ 2004;328:983-986.*

*En  
Commentary: Liver function tests: defining what's normal  
Roderick P. BMJ 2004;328:987*

De waarde van de leverenzymen (ASAT en ALAT) zijn van groot belang voor de dagelijkse klinische praktijk. Ze worden gehanteerd voor de diagnostiek en het beloop van leverziekten, het opsporen van mogelijke leverziekten bij onbegrepen klachten en de acceptatie of afwijzing van bloeddonoren. De normaalwaarden komen tot stand naar aanleiding van bepalingen in een grote gezonde populatie waarbij een verhoging van meer dan 2x de standaard deviatie ten opzichte van het gemiddelde als afwijkend wordt beschouwd. Deze "gezonde" populatie is echter aan verandering onderhevig; met name door veranderingen in levensstijl (toenemend alcoholgebruik en obesitas) staan de "normaalwaarden" nu onder druk en is er met name in het Westen een tendens om deze normaalwaarden te verhogen. Is dit wel een juiste ontwikkeling? Onder leiding van H.C. Kim heeft een Koreaanse onder-

zoeksgroep onderzocht wat de sterfte is aan leverziekten onder mensen met normale transaminasen. Het betrof een retrospectief onderzoek onder alle verzekerden aangesloten bij de Korea Medical Insurance Corporation (1,2 miljoen mensen = 11% van de Koreaanse bevolking). Iedere twee jaar moet een verzekerde zich preventief laten onderzoeken, zodat zeer gedetailleerde gegevens beschikbaar zijn over een lange periode. Dit onderzoek beschrijft de sterfte ten gevolge van leverziekten in de periode 1993-2000.

In de onderzochte periode overleden 3392 mannen en 394 vrouwen; in totaal overleden 690 mensen aan de gevolgen van leverziekten, vnl. mannen. Het risico op lever-sterfte was positief gecorreleerd met de leeftijd in 1993, de hoogte van serum aminotransferasen en de bloeddruk; ook het alcohol-gebruik, een positieve familie-anamnese, een hoog nuchter glucose en een laag totaal cholesterol gehalte hadden een belangrijk voorspellende waarde. De beste cut-off waarde voor de identificatie van mannen (de groep vrouwen was te klein) met een significant verhoogd risico op lever-sterfte was 30 IU/L (ASAT 30 IU/L en ALAT 31 IU/L). Zelfs in de groep met normale ASAT/ALAT waarden tussen 30-40 IU/L, bleek sprake te zijn van significant verhoogde lever-sterfte ten opzichte van de groep met waarden lager dan 20 IU/L.

Uit dit onderzoek volgt dat veel patiënten met een primaire leverziekte niet als zodanig worden herkend. Behalve primaire leverziekten leiden ook andere aandoeningen tot verhoogde leverenzymwaarden: alcohol-gebruik, obesitas, diabetes mellitus en hypercholesterolemie/ hypertriglyceridemie. Het is algemeen bekend dat het zeer belangrijke risico-factoren zijn, maar ook na correctie voor deze factoren bleef het verhoogde risico op leversterfte bij licht verhoogde aminotransferase waarden bestaan.

De aanbeveling van de auteurs is dan ook een verlaging van de normaalwaarden voor ASAT en ALAT. Immers, "normale" transaminasen sluiten significante leverziekte niet uit en bij waarden reeds boven 30 IU/L neemt het risico op leversterfte significant toe. Echter, een hogere sensitiviteit gaat ten koste van de specificiteit. In de praktijk zal dit betekenen dat veel mensen met obesitas, diabetes mellitus etc. op de aanwezigheid van leverziekten moeten worden onderzocht. In het begeleidende Editorial wordt de vraag gesteld, of een betere detectie van leverziekten opweegt tegen de extra kosten die hierdoor gaan ontstaan. Dit is zeker voor westerse landen relevant, waar de prevalentie van leverziekten (met name virale hepatitis) veel lager is dan in de Aziatische landen. Verlaging van de normaalwaarden leidt door de lagere prevalentie van leverziekten in het Westen waarschijnlijk tot een grotere daling van de specificiteit dan in Azië. Dit leidt dus tot nog meer kosten. Kortom, verlaging van "onze" normaalwaarden voor ASAT en ALAT is zeer waarschijnlijk ongewenst. Toch zullen de "normaalwaarden" voor de aminotransferasen ASAT en ALAT in de nabije toekomst ongetwijfeld naar boven worden bijgesteld. Dat moet ook omdat anders teveel patiënten nader onderzocht moeten worden op de aanwezigheid van leverziekte. Omdat de patient al een aantal stations gepasseerd heeft voordat wij de patient

# PEGASYS®

## bij de behandeling van hepatitis C



Voor productinformatie zie elders in dit blad

## Gemak dient de patiënt

- standaarddosering **180 µg** ongeacht lichaamsgewicht
- kant en klare oplossing in **voorgevulde spuit**
- zonder extra handelingen **meteen klaar** voor gebruik.



**PEGASYS® COPEGUS®**

peginterferon alfa-2a (40KD)

ribavirin

**Roche**

**Different by design**

zien, blijft voor de MDL-arts en internist het getal "30" van belang: indien de ASAT en ALAT hoger zijn dan 30 - d.w.z. hoog-normaal- moeten wij ons gewoon blijven afvragen of er sprake kan zijn van een leverziekte.

Robert J. de Knecht

### Verslag Cursus Klinische Hepatologie 2004 te Rotterdam (16-18 juni jl.)

Dit jaar vond de NVH cursus klinische hepatologie plaats in de sfeervolle omgeving in het Heerenhuys, georganiseerd door de afdeling MDL van het Erasmus



MC Rotterdam. Zoals gebruikelijk omvat de cursus het brede spectrum van de hepatologie wat door middel van korte praktisch georiënteerde voordrachten gepresenteerd wordt. Vermeldenswaardig is hier zeker de lezing van prof. Michael Manns uit Hannover. Naast presentatie van de data over de huidige behandeling van de acute hepatitis C met interferon alfa-2b gedurende 24 weken, werd van gedachten gewisseld over een verandering van dit regime. Vragen als wanneer, hoelang en of de behandeling afhankelijk is van de virale genetica werden besproken. Een van de dilemma's is bijvoorbeeld het feit dat spontane klaring van het virus in 1/3 van de patiëntenpopulatie optreedt; moet dat bijvoorbeeld afgewacht worden? Recent gepubliceerde data suggereren, dat een kortere behandelingsperiode van 12 weken misschien even succesvol is als de huidige van 24 weken. Dit wordt nu in een vervolgstudie door het Duitse netwerk voor behandeling van acute hepatitis C onderzocht. De resultaten moeten afgewacht worden.

Verder kan een cursus in Rotterdam natuurlijk niet zonder uitgebreide aandacht voor levertransplantatie. Dit jaar werd ook ingegaan op de wachtlijstproblematiek. Zo vraagt iedereen zich af, waarom patiënten zolang op de

transplantatie moeten wachten, en wanneer patienten voorrang op de wachtlijst krijgen. Dit werd dankzij een duidelijk verhaal door T. Gerling, waarin de Eurotransplant systematiek werd belicht, helder.

Aan goede kwaliteit van voordrachten en presentaties zijn wij inmiddels wel gewend. Het nieuwe en inspirerende van deze cursus was de ruimte voor interactie.



In kleine groepen - workshops - werden dagelijkse hepatologische problemen aan de hand van casuïstiek besproken. Zo kwamen vragen aan de orde over screeningsonderzoek voor hepatocellulair carcinoom bij een patient met chronische hepatitis B, de diagnostische stappen die noodzakelijk zijn en welke behandelingsopties bestaan voor patiënten met focale leverafwijkingen alsook de diagnostische aanpak van patiënten met autoimmuun-overlap syndromen. Met behulp van gegevens van de referenten hebben wij daarnaast in een derde sessie, een patiënt met alle complicaties van een levercirrose "virtueel" behandeld en deze behandeling bediscussieerd. In een laatste sessie is de diagnostiek en behandeling van een patiënt met chronische hepatitis C doorgenomen. De discussie tijdens deze middag werd ondersteund met dia's van actuele studies, zodat een levendige uitwisseling van kennis plaatsvond.

Daarnaast hebben de cursisten de mogelijkheid gehad in een leuke wedstrijd de microscopische en macroscopische pathologie van verschillende leverziekten zelf onder de microscoop te beoordelen en de daarbij behorende leverexplantaten op te sporen en zo de beoordeling van biopsies en weefsel te oefenen. Overeenkomstig de dagelijkse praktijk werd deze sessie gecombineerd met de presentatie van MRIs, wat zeker een positieve weerklank bij de deelnemers vond.

Concluderend, een cursus met groot succes, helaas te snel voorbij.

Sunje Schlotzhauer, mdl-arts in opleiding  
Erasmus Medisch Centrum

## Mededelingen

### Inschrijving najaarsvergadering 2004

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

- behalve in de bijlage - ook interactief raadplegen op [www.nvge.nl](http://www.nvge.nl)

(→ abstracts en → najaarsvergadering). Schrijft u zich in verband met de accommodatie vooral tijdig in!

### 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 2004**

Deze geaccrediteerde bijeenkomsten worden gehouden in de Jaarbeurs te Utrecht (Beatrixgebouw) op dinsdagavond van 19.00 tot 21.00 uur (vanaf 18.00 uur zal de firma AstraZeneca een oriëntaals buffet verzorgen). De komende conferenties zullen plaatsvinden op 7 september en 9 november. Mede gelet op het hoge niveau van deze conferenties adviseren wij u deze data nu vast in uw agenda te noteren.

#### **Roche reisbeurs 2004**

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

#### **Zambon reisbeurs 2004**

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

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

De firma's AstraZeneca en Altana Pharma hebben een aantal reisbeurzen ter beschikking gesteld voor leden van de NVGE en NVH. Daarnaast zijn er eigen middelen t.b.v. reis-

beurzen voor leden die daarvoor in aanmerking komen. Aanvraagformulieren kunnen worden opgevraagd bij het secretariaat van de NVGE-NVH, telefoon (023) 5513087.

#### **Lidmaatschap Nederlandse Vereniging voor Hepatologie**

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

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

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

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

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

#### **Voorwaarden sponsoring proefschriften door NVH**

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

Zie voor voorwaarden [www.nvh.nl](http://www.nvh.nl)



## Promoties

#### **Samenvatting proefschrift A.W.C. van Mil: Novel insights in familial intrahepatic cholestasis syndromes?**

Promotie: 19 mei 2004 te Utrecht

Promotor: Prof. dr. R. Berger

Co-promotores: Dr. L.W.J. Klomp en Dr. R.H.J. Houwen

Galvorming is een van de belangrijkste functies van de lever; het is verantwoordelijk voor de uitscheiding van cholesterol, bilirubine en andere toxische stoffen uit het lichaam. Gal heeft ook een belangrijke functie in de darm, waar het zorgt voor de absorptie van vetten en vetoplosbare vitamines afkomstig uit het dieet. Galzouten, de belang-

rijkste bestanddelen van gal, worden gesynthetiseerd in levercellen uit cholesterol en vervolgens uitgescheiden in de galkanaaltjes. Dit proces is de drijvende kracht achter galvorming. Gal wordt opgeslagen in de galblaas en wanneer voedsel in het maag-darmkanaal aanwezig is, trekt de galblaas samen en wordt de gal getransporteerd naar de twaalfvingerige darm. Vervolgens worden de galzouten actief geresorbeerd uit de dunne darm en worden ze via het portale veneuze systeem via actief transport opgenomen in hepatocyten om opnieuw in gal te worden uitgescheiden. Omdat galzouten zeer toxisch zijn, is het van het grootste belang dat zowel de aanmaak als het transport

van galzouten door de lever, galwegen en darmen goed gereguleerd wordt. Cholestase is een frequent voorkomende en ernstige manifestatie van verworven en erfelijke leverziekten en wordt gekenmerkt door een verstoring in de galvorming. Karakteristiek voor cholestase zijn verhoogde concentraties van galzouten en bilirubine in plasma en lever, resulterend in leverschade en geelzucht. Opheldering van verscheidene genetische defecten die ten grondslag liggen aan erfelijke intrahepatische cholestase syndromen zijn de laatste jaren van groot belang geweest voor onze kennis omtrent galvorming. Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift is om verder inzicht te krijgen in het transportproces van galzouten in de gal in relatie tot cholestase. Daartoe werden FIC1 en BSEP bestudeerd; eiwitten gemuteerd in twee erfelijke vormen van cholestase. Gedurende de afgelopen 10 jaar is de genetische achtergrond van verschillende erfelijke cholestase syndromen opgehelderd en worden de functies van de gemuteerde genen bestudeerd. De genetica van erfelijke cholestase syndromen en de functies van de betreffende gemuteerde eiwitten in galvorming worden uiteen gezet, als ook de regulatie van deze eiwitten door galzouten. Cholestase kan het gevolg zijn van mutaties in verschillende genen coderend voor enzymen betrokken bij de omzetting van cholesterol in galzouten of door mutaties in genen die coderen voor galzouttransport eiwitten. Daarnaast kunnen een defect in het transport van fosfolipiden door de plasma membraan of een defect in vesiculair transport leiden tot cholestase.

In een samenwerkingsverband onderzochten we één van de erfelijke ziekten die tot cholestase leiden, FIC1 deficiëntie. Deze ziekte behelst twee verschillende klinische entiteiten, maar beide worden veroorzaakt door mutaties in één gen, *ATP8B1*, dat codeert voor het eiwit FIC1. Deze genetische definitie van de ziekte is in het leven geroepen omdat wij aanwijzingen hebben dat de twee klinische entiteiten Progressieve familiäre intrahepatische cholestase type 1 (PFIC1) en Benigne Recurrente intrahepatische cholestase (BRIC) uiteinden zijn van een klinisch continuüm. De recente klinische, histopathologische en genetische bevindingen van patiënten met FIC1 deficiëntie worden uiteen gezet.

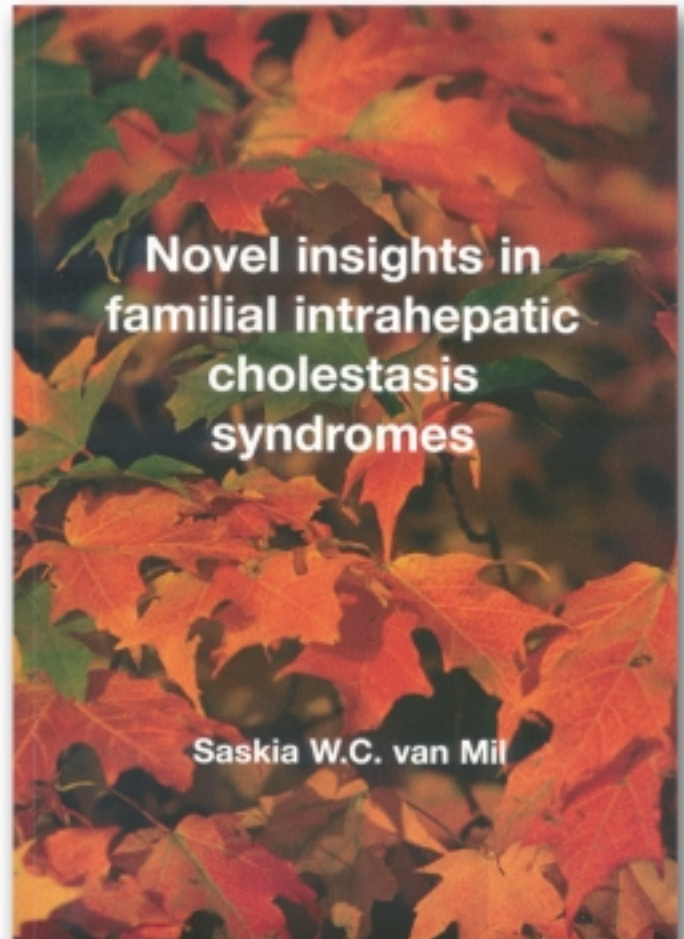
Om te komen tot een fundamentele basis voor onze kennis van de functie van FIC1 in galzouttransport, onderzochten we het subcellulaire expressie patroon van FIC1 in verschillende weefsels. Om dit te kunnen bewerkstelligen hebben we in konijnen antisera opgewekt tegen recombinante FIC1 fusiepeptiden. FIC1 werd specifiek gedetecteerd als een 140-kD eiwit, welke niet detecteerbaar was in de lever van een PFIC1 patiënt. We laten zien dat in humane en knaagdier levers, FIC1 aanwezig is in de canaliculaire membraan van hepatocyten en cholangiocyten. De lokalisatie van FIC1 in de lever suggereert dat FIC1 een directe of indirecte rol speelt in galformatie omdat mutaties in *ATP8B1* geassocieerd zijn met ernstige symptomen van cholestase. FIC1 is in veel hogere mate aanwezig in de darm, consistent met recente bevindingen in PFIC1 patiënten en in een muis model van PFIC1, waarin gesuggereerd wordt dat verhoog-

de opname van galzouten in de darm een belangrijke rol speelt in het ontstaan van cholestase in FIC1 deficiëntie. Daarom onderzochten we de subcellulaire lokalisatie van FIC1 in de darm, pancreas en maag van muizen, om een beter inzicht te krijgen in de rol van het maag-darm stelsel in FIC1 deficiëntie. We laten zien dat FIC1 gelokaliseerd is in apicale membranen van diverse epitheliale cellen; van enterocyten, pancreas acinus cellen, en epitheliale cellen die de wand van de maag bekleden. In de darm is FIC1 expressie niet beperkt tot de delen waar actieve resorptie van galzouten plaatsvindt; apicale membranen van enterocyten in de hele darm brengen FIC1 tot expressie. Omdat PFIC1 zich zeer snel na de geboorte manifesteert, onderzochten we FIC1 eiwit expressie tijdens de postnatale ontwikkeling van muizen, wanneer ook de galzout concentraties in de enterohepatische circulatie stijgen naar concentraties in volwassenen. We laten zien dat regulatie plaats vindt tijdens de postnatale ontwikkeling in de dunne darm. FIC1 komt niet of nauwelijks tot expressie 7 en 14 dagen na de geboorte van de muis, maar de expressie nam sterk toe 21 dagen na de geboorte, wanneer de muizen worden gespeend en zij vast voedsel gaan eten. In tegenstelling tot de dunne darm is de expressie van FIC1 niet verminderd in de pancreas, maag en lever tijdens de postnatale ontwikkeling van de muis. We concluderen dat FIC1 expressie in de apicale membranen van epitheliale cellen weefsel-specifiek is en wordt gereguleerd tijdens de postnatale ontwikkeling. Het is mogelijk dat de stijging in galzout concentraties in de darm tijdens de postnatale ontwikkeling verantwoordelijk is voor de toename in FIC1 expressie in de darm. De brede expressie van FIC1 in het maag-darm stelsel, ook in weefsels niet betrokken bij galzouttransport, suggereert dat FIC1 een algemeen celbiologische functie heeft. Verder onderzoek is nodig om de functie van FIC1 te onderzoeken.

Mutatie analyse van DNA van PFIC1 en BRIC patiënten heeft geleid tot de ontdekking van diverse mutaties in *ATP8B1*. Er is gebleken dat in een aantal BRIC en PFIC patiënten geen mutaties in *ATP8B1* aanwezig zijn. Dit suggereert dat de ziekte genetische heterogeniteit vertoont. Dit was al eerder aangetoond voor PFIC; naast mutaties in *ATP8B1* kan PFIC ook worden veroorzaakt door mutaties in *ABCB11*, het gen dat codeert voor BSEP, de belangrijkste galzout transporter in de lever. Patiënten met mutaties in *ABCB11* worden PFIC2 patiënten genoemd. Voor BRIC was genetische heterogeniteit nog niet eerder aangetoond. Daarom probeerden we een tweede locus voor BRIC te vinden. We hypothesiseerden dat mutaties in *ABCB11* geassocieerd zijn met BRIC. Sequentie analyse van alle 27 exonen inclusief de intron-exon overgangen van *ABCB11* van 20 BRIC families waarin mutaties in *ATP8B1* waren uitgesloten, onthulde 8 verschillende mutaties in *ABCB11* in 11 patiënten van 8 verschillende families. Er werden 7 missense mutaties en een mogelijke splice site mutatie geïdentificeerd. Om onderscheid te maken tussen de twee genetisch verschillende vormen van BRIC, noemden we BRIC veroorzaakt door mutaties in *ATP8B1* BRIC type 1 (BRIC1) en BRIC veroorzaakt door mutaties in *ABCB11* BRIC type 2 (BRIC2),

zoals dit ook gedaan wordt om verschillende vormen van PFIC te onderscheiden. In 12 families werden geen mutaties in zowel *ATP8B1* als in *ABCB11* gevonden. Dit impliceert dat er mogelijk nog een derde locus voor autosomaal recessief BRIC is. Pancreatitis komt regelmatig voor als extrahepatisch symptoom in BRIC1 patiënten, maar werd niet gezien in BRIC2 patiënten. Galstenen werden geobserveerd in 7 van de 11 BRIC2 patiënten, maar zijn niet eerder beschreven in BRIC1 patiënten. Omdat deze symptomen variabel zijn, is het voornamelijk niet mogelijk om de twee verschillende BRIC populaties te onderscheiden op enkel klinische gronden. We speculeren dat BRIC2 veroorzaakt wordt door twee milde mutaties in *ABCB11*, in tegenstelling tot PFIC2, waar mutaties die zeer waarschijnlijk een heel ernstig effect hebben op de lokalisatie en/of functie van *ABCB11* veel vaker voorkomen. Ook hier speculeren we dat BRIC2 en PFIC2 uiteinden zijn van een klinische continuüm. Deze hypothese wordt aannemelijk gemaakt door het feit dat drie patiënten een intermitterende vorm laten zien.

De resultaten werden beschreven in dit proefschrift hebben belangrijke implicaties voor onze kennis van de enterohepatische circulatie van galzouten en erfelijke cholestase: we genereren nieuwe inzichten in de biologie van FIC1 en in de genetische heterogeniteit van BRIC. Verder heeft dit werk ook implicaties voor de pathogenese van galsteenformatie en de ontogenese van galzouttransport.



### Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Pegasys®

**Samenstelling:** Pegasys® bevat als werkzaam bestanddeel peginterferon alfa-2a, gevormd door de conjugatie van PEG reagens (bis-monomethoxy-polyethyleen glycol) met een molecuulmassa van 40 kD aan interferon alfa-2a. Pegasys wordt voornamelijk in het bloed en het extracellulair vocht aangetroffen. Pegasys is beschikbaar in voorgedoseerde vialen met gebruiksklare oplossing voor injectie met 180 of 135 microgram peginterferon alfa-2a per 0,5 ml. **Indicatie:** chronische hepatitis C bij volwassenen met verhoogde transaminasen en die positief zijn voor HCV-RNA in het serum, inclusief patiënten met gecompenseerde cirrose. De optimale behandeling is in combinatie met ribavirine. **Contra-indicaties:** 1. Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor alfa interferonen of voor een van de hulpstoffen; 2. Auto-immuun hepatitis; 3. Ernstige leveraandoening; 4. Neonaten tot 2 jaar oud vanwege de hulpstof butylparabenoel; 5. Ernstige reeds bestaande hartaandoening in de anamnese, waaronder een instabiele hartaandoening of een hartaandoening die niet onder controle is in de voorgaande 6 maanden; 6. Reeds bestaande ernstige psychiatrische aandoening of een ernstige psychiatrische ziekte in de anamnese, voornamelijk depressie; 7. Zwangerschap en borstvoeding. **Dosering en wijze van toediening:** Behandeling dient uitsluitend te worden geïnitieerd door een arts met ervaring bij het behandelen van patiënten met hepatitis C. De aanbevolen dosering Pegasys bedraagt 180 microgram eenmaal per week subcutaan toegediend in buik of dij. **Waarschuwingen:** Raadpleeg de productkenmerken van ribavirine wanneer Pegasys in combinatie met ribavirine wordt gebruikt. In studies werd Pegasys-behandeling in verband gebracht met een daling in het aantal trombocyten, witte bloedcellen en neutrofielen. Anemie (hemoglobine < 10 g/dl) werd in studies waargenomen bij tot 15% van de patiënten tijdens de behandeling met Pegasys en Ribavirine. Er dient voorzichtigheid te worden betracht bij de combinatie van Pegasys met myelosuppressieve middelen. Bij het gebruik van alle interferonen zijn schildklierfunctie-afwijkingen of verergering van bestaande schildklierziekten gemeld. Ernstige psychiatrische aandoeningen zoals depressie, zelfmoordgedachte en zelfmoordpoging kunnen voorkomen bij patiënten met of zonder een voorafgaande psychiatrische aandoening. Hypertensie, supraventriculaire arritmieën, decompensatie cordis, pijn op de borst en myocardinfarct zijn in verband gebracht met alfa-interferontherapie. Bij patiënten bij wie tijdens de behandeling aanvullingen voor leverdecompensatie ontstaan, dient Pegasys gestaakt te worden. Een toename in de ALT-spiegels boven de uitgangswaarden kan worden waargenomen. Ernstige, acute overgevoeligheidsreacties zijn zelden waargenomen tijdens alfa interferontherapie. Ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten is gemeld tijdens behandeling met alfa interferonen. Koorts gepaard met griepsachtig syndroom wordt gemeld tijdens interferontherapie; andere oorzaken van persistente koorts moeten worden uitgesloten. Zoals met andere interferonen is retinopathie in zeldzame gevallen ook gemeld bij Pegasys. Patiënten met klachten over vermindering of verlies van gezichtsvermogen moeten direct een oogonderzoek ondergaan. Pulmonale symptomen, waaronder dyspnoe, pulmonale infiltraten, pneumonie en pneumothorax, zijn gemeld. Indien Pegasys en ribavirine toegevoegd worden aan "Highly Active Anti-Retroviral Therapy" (HAART) bij patiënten met HCV/HIV co-infectie kan er een grotere kans bestaan op leestaatdoses, en bij co-gedistende met een voorgeschreven cirrose die HAART gebruiken, kan er grotere kans bestaan op het ontstaan van leverdecompensatie en mogelijk overlijden. Therapie moet niet begonnen worden bij HCV/HIV-patiënten met een Child-Pugh score > 6 en dient onmiddellijk gestaakt te worden als een score van 3 wordt bereikt. **Bijwerkingen:** Bijwerkingen die zijn gemeld bij 20% van de patiënten die met de combinatie van Pegasys/ribavirine werden behandeld zijn anorexie, hoofdpijn, slapeloosheid, prikkelbaarheid, depressie, duizeligheid, verminderde concentratie, dyspnoe, hoesten, misselijkheid, diarree, buikpijn, alopecia, pruritus, dermatitis, droge huid, myalgie, artralgie, vermoeidheid, koorts, rillingen, reacties op de injectieplaats, asthenie en pijn. **Afleverstatus:** U.R. (07/2003). Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op [www.roche.nl](http://www.roche.nl).

### Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Copegus®

**Samenstelling:** Elke filmomhulde tablet Copegus bevat 200 mg ribavirine. **Indicatie:** Copegus wordt toegepast voor de behandeling van chronische hepatitis C en mag alleen gebruikt worden in combinatie met peginterferon alfa-2a of interferon alfa-2a. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor ribavirine of één van de hulpstoffen, zwangerschap, borstvoeding, een ernstige leveraandoening, bestaande uit de anamnese, ernstige leveraandoening, gecompenseerde levercirrose, hepato-encefalopathie, verminderde nierfunctie, al dan niet met hemodialyse, uitsluitend te worden gebruikt als dat van wezenlijk belang wordt geacht. De behandeling dient met de uiterste voorzichtigheid te worden begonnen (of te worden voortgezet als een verminderde nierfunctie tijdens de behandeling ontstaat). Copegus moet worden gestaakt indien tijdens de behandeling een bezwaar leverdecompensatie ontstaat of wanneer, ondanks dosisaanpassing, de ALT-waarde progressief en klinisch significant toeneemt of gepaard gaat met een toename van direct bilirubine. Standaard hematologische testen en bloedonderzoek moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan de therapie, na 2 en 4 weken en daarna periodiek als daar klinisch aanleiding toe is. Aanvaardbare uitgangswaarden zijn: Hb 212 g/dl (vrouwen) 213 g/dl (mannen), ptt 290.000/mm<sup>3</sup>, neutrofielen >1500/mm<sup>3</sup>. Voorzichtigheid is geboden als Copegus en peginterferon alfa-2a toegevoegd worden aan een "Highly Active Anti-Retroviral Therapy" (HAART) bij hepatitis C patiënten die tevens met HIV geïnfecteerd zijn, aangezien zij het risico kunnen lopen van ernstige bijwerkingen. Ribavirine remt in vitro de foertering van zidovudine en stavudine en kan mogelijk het antiretrovirale effect en de bijwerkingen van didanosine versterken. **Bijwerkingen:** Gemeld bij 20% van de patiënten die met de combinatie Copegus/peginterferon alfa-2a werden behandeld zijn anorexie, hoofdpijn, slapeloosheid, prikkelbaarheid, depressie, duizeligheid, verminderde concentratie, dyspnoe, hoesten, misselijkheid, diarree, buikpijn, alopecia, pruritus, dermatitis, droge huid, myalgie, artralgie, vermoeidheid, koorts, rillingen, reacties op de injectieplaats, asthenie en pijn. **Afleverstatus:** U.R. Copegus wordt volledig vergoed. (09/2003). Volledige productinformatie beschikbaar bij Roche Nederland B.V. of op [www.roche.nl](http://www.roche.nl).

#### Referenties:

1. Zeuzem S. *New Engl J Med* 2000; 343:1666-1672
2. Heathcote E J. *New Engl J Med* 2000; 343:1673-1680
3. Ross S J. *Gut* 2003; 52:756-757
4. Samenstelling van de productkenmerken



**PEGASYS COPEGUS®**  
peginterferon alfa-2a (40kD) ribavirine

Different by design



Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA WOERDEN Tel. 0348 - 438060 E-mail: [info@roche.nl](mailto:info@roche.nl), [www.roche.nl](http://www.roche.nl)

### Verkorte IB-tekst Salofalk 1000mg Granu-Stix®

**Samenstelling:** maagsapresistent granulaat met verlengde afgifte, 1000 mg mesalazine per sachet. **Indicaties:** Behandeling van colitis ulcerosa, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan. **Dosering:** Ter behandeling van acute episodes van colitis ulcerosa: 1,5 - 3 gram mesalazine per dag verdeeld over drie doses. Als onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidieven: 1,5 gram per dag verdeeld over drie doses. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor salicylzuur en zijn derivaten of één van de hulpstoffen; ernstige lever- en nierfunctiestoornis; bestaande ulcus ventriculi of ulcus duodeni; hemorragische diathese. **Bijwerkingen:** Buikpijn, diarree, flatulentie, misselijkheid, braken; hoofdpijn, duizeligheid; vermindering van de nierfunctie, waaronder interstitiële nefritis; overgevoelheidsreacties, waaronder allergische exantheem, farmacogene koorts, bronchospasmen, peri- en myocarditis, acute pancreatitis, allergische alveolitis, lupus erythematoses, pancolitis; myalgie, artralgie; bloedbeeldafwijkingen; afwijkingen leverfunctie parameters, hepatitis; alopecia. **Verpakking:** Doos met 100 sachets. **Afleverstatus en vergoeding:** U.R. Volledig vergoed. RVG 28131. **Registratiehouder:** Dr.Falk Pharma, Duitsland.

### Verkorte IB-tekst Salofalk Schuim®

**Samenstelling:** schuim voor rectaal gebruik, 1 g mesalazine per toediening. **Indicaties:** Behandeling van milde colitis ulcerosa, in de acute fase, gelokaliseerd in het sigmoid en rectum. **Dosering:** 2 toedieningen eenmaal daags voor het naar bed gaan. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor salicylzuur en zijn derivaten of één van de hulpstoffen; ernstige lever- en nierfunctiestoornis; bestaande ulcus ventriculi of ulcus duodeni; hemorragische diathese. **Bijwerkingen:** Buikpijn, diarree, flatulentie, misselijkheid, braken; hoofdpijn, duizeligheid; vermindering van de nierfunctie, waaronder interstitiële nefritis; overgevoelheidsreacties, waaronder allergische exantheem, farmacogene koorts, bronchospasmen, peri- en myocarditis, acute pancreatitis, allergische alveolitis, lupus erythematoses, pancolitis; myalgie, artralgie; bloedbeeldafwijkingen; afwijkingen leverfunctie parameters, hepatitis; alopecia. **Verpakking:** Spuitbus met 14 doses. **Afleverstatus en vergoeding:** U.R. Volledig vergoed. RVG 28179. **Registratiehouder:** Dr.Falk Pharma, Duitsland.



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

## Reisverslag in het kader van de Roche reisbeurs 2003 Keystone Symposium Nuclear Receptors: Orphan Brothers

The Keystone joined symposia Nuclear Receptors: Orphan Brothers and Steroid Sisters was held in the Keystone Resort, Colorado, USA, from the February 28 - March 3, 2004. The meeting was held in two auditoriums, one for the Orphan Brothers and the other for the Steroid Sisters sessions. Each morning there was a plenary session, while "Hot Topics" and "Joint Plenary Sessions" were in the afternoon. Posters were presented in the evening. Nuclear Receptors are a big family of transcription factors that are, upon activation, transferred from the cytoplasm in to the nucleus. They modulate gene transcription upon binding to the DNA through the interaction with the basic transcriptional machinery as well as with chromatin-modifying enzymes. Activation signals for the steroid receptors are hormone molecules, but orphan receptors don't have a known ligand yet.

My main interest was in the orphan nuclear receptor HNF-4 that was initially described as one of the liver-specific proteins necessary for liver development and function. HNF-4-deficient mice are not viable and studies on conditional knockout animals show that it is important for the formation of architecture in the developing liver but also for proper liver function in adults. It regulates expression of many hepatic genes such as PEPCK, Cyp 7, apolipoprotein AI and P 450. Recent results of my own studies suggest that HNF-4 is involved in the regulation of expression of glutamine synthetase in the pericentral region of the liver, so this meeting was important for me as a source of new insights, as well as an opportunity for direct interaction with other researchers working in the same field.

Presentations that were very interesting for me were talks about the fundamental processes that nuclear receptors are involved in and talks that focused on the HNF-4 function. The presentation by U. Schibler *Nuclear Receptors and Circadian Rhythms* about CNS-independent circadian regulation of gene expression showed that the feeding time regulates the expression of the Rev-ERB and ROR orphan receptors and that they, in turn, are regulated by DBP, a transcription factor involved in the regulation of multiple metabolic genes expressed in liver. The presentation *Regulatory Action of the Enterohepatic Nuclear Receptors* by S. Kliewer explored the connection of the LXR and FXR, nuclear receptors regulating bile acid homeostasis, and FGF15 and FGF19. Overexpression of FGF15 represses Cyp 7A1, the rate-limiting enzyme for bile-acid synthesis. FGF19 has a profound effect on intestinal morphology, widening the area with Paneth cells. *Metabolic Regulation by Orphan Nuclear Receptors* was a talk by B. Wagner, who reported the effect of synthetic ligands of the LXR and FXR receptors on the reduced progression and even regression of atherosclerotic plaques. Data suggested that regulation of cholesterol transport and inflammatory signalling in the

macrophages contributes to the anti-atherogenic activity of LXR. *Comparison of HNF-4 Binding Sites in Human and Mouse Genome* by F. Sladek was about the first, genome-wide analysis of the Nuclear Receptor binding sites. Sladek's group made a program that predicts HNF4-binding sites. In a human genome search they have found about 5000 potential target genes and some of the potential target genes were verified using HNF4 siRNA silencing. My poster: HNF-4 Binds the Upstream Enhancer of the Glutamine Synthetase Gene was in the 3rd poster session. Several colleagues were interested in my work, both in the results and in the techniques I used to obtain data. I had a very constructive conversation with Frances Sladek who had several critical remarks as well as a few suggestions. This and other conversations open opportunities for an *in silico* search of the GS enhancer sequences for the precise positioning of the HNF4 binding site, obtaining an HNF-4 expression plasmid and obtaining tested sequences for HNF-4 siRNA.

The conference was very helpful in placing my work in perspective with results obtained elsewhere and new developments. I got many new ideas and motivation for further research and interaction with colleagues who are working in the same field.

I would like to thank NVH and Roche for funding this trip that, I hope, will elevate my research to a new level.

Vesna S. Stanulovic  
AMC Liver Center and Department of Anatomy and Embryology  
Academic Medical Center, University of Amsterdam.

### Proefschriftenservice

Het is voor leden van de vereniging mogelijk om via het secretariaat recente proefschriften aan te vragen. Aan toekomstige promovendi wordt verzocht om een exemplaar van hun proefschrift toe te zenden aan het secretariaat onder vermelding van correspondentie-adres, zodat aanvragen doorgestuurd kunnen worden naar de promovendus.

### Recente proefschriften:

- Effects of Bile Salts on Hepatic Lipoprotein Production. B.M. Elzinga, Groningen
- Mechanisms of cellular copper homeostasis. D. Klomp, Utrecht
- Apoptotic cell death as a target for the treatment of acute and chronic liver injury. M. Schoemaker, Groningen
- Regulation of hepatobiliary transport function by nuclear receptors. T. Kok, Groningen
- Novel insights in familial intra-hepatic cholestasis syndromes. A.W.C. van Mil, Utrecht

### Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



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

# Salofalk® 1000 mg Granu-Stix®

## Therapietrouw

- Makkelijk in te nemen

## Uniek Release Profiel

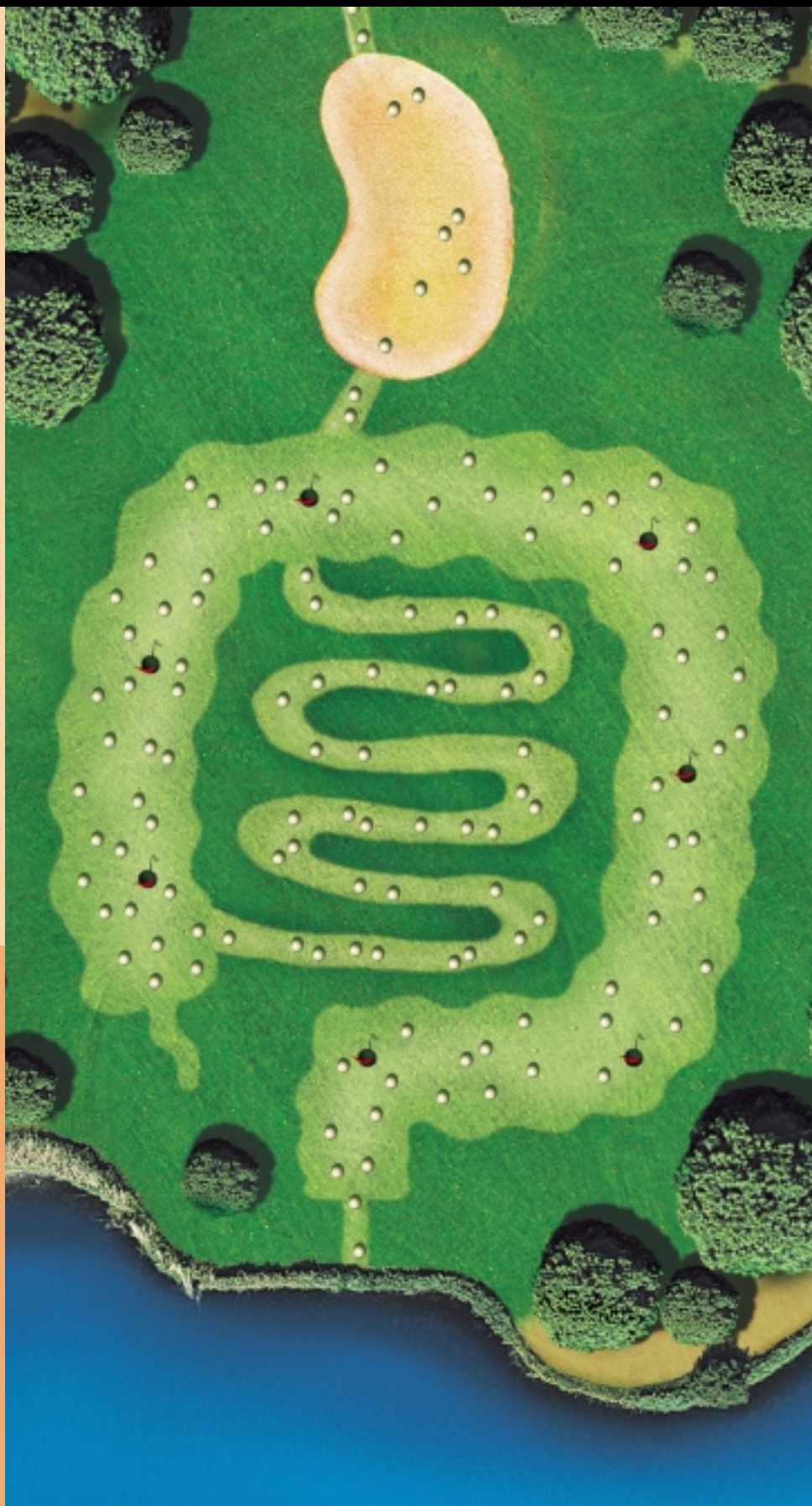
- Hoge absorptie 5-ASA in darmmucosa<sup>[1]</sup>
- 80% van 5-ASA beschikbaar voor het colon<sup>[2]</sup>

## Effectiviteit

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

### Referenties:

- [1] Brunner et al., Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1163-1169  
[2] Data on file  
[3] Marakhovskii et al., Gut; 49 (suppl III); November 2001; abstract no. 1487



Gastro-enterologie  
is ons terrein

