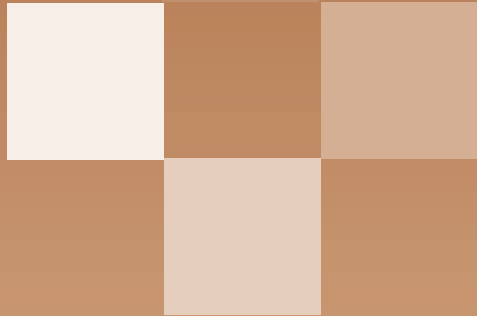


# *Nieuwsbrief van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie*



## *I N H O U D*

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



Jaargang 27, nr.1  
Februari 2003

# 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. H.L.A. Janssen  
Dr. H. Moshage  
Dr. C.M.J. van Nieuwkerk  
Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink

## 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. Moshage, secretaris  
Dr. R.H.J. Houwen, penningmeester  
Dr. B. van Hoek  
Dr. H.L.A. Janssen  
Dr. A.M. Jonker  
Dr. L. Klomp  
Dr. C.M.J. van Nieuwkerk  
Dr. H.M.G. Princen  
Dr. J.N.M. IJzermans

## Lidmaatschap:

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

## Omslagfoto:

Museum Boerhaave Leiden (locatie cursus klinische hepatologie juni 2003)

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

# Inhoud

<b>Bestuurszaken</b>	<b>3</b>
- Van de secretaris (jaarverslag 2002)	
<b>Sectie Klinische Hepatologie</b>	<b>4</b>
- Cursus klinische hepatologie 2003 te Leiden	
<b>Mededelingen</b>	<b>4</b>
- Inschrijving voorjaarsvergadering 2003	
- NVH onderzoeksprijs	
- Cursusboek Klinische Hepatologie	
- Agenda casuïstische conferenties	
- Roche reisbeurs 2003	
- Zambon reisbeurs 2003	
- NVGE-NVH reisstipendia	
- Lidmaatschap NVH	
- Voorwaarden voor sponsoring van proefschriften door NVH	
<b>Nieuws</b>	<b>6</b>
- Toegekende subsidies MLDS 2002	
- Reisverslag van het bezoek aan het AASLD-congres, door Jacqueline Plass	
<b>Promoties</b>	<b>8</b>
- Samenvatting proefschrift R. Sentjens, Amsterdam	
<b>Programma Voorjaarsvergadering 20-21 maart</b>	<b>9</b>
- Dutch Symposium on Chronic Hepatitis B and C: Virology and Therapeutic Options	
- Vrije voordrachten NVH	
<b>Congresagenda 2003</b>	<b>11</b>
<b>Proefschriftenservice</b>	<b>12</b>

# Bestuurszaken

Van de secretaris

Jaarverslag 2002

Beste collega's

Het jaar 2003 is al weer een paar maanden oud. Tijd dus voor een terugblik op 2002. Onze Vereniging blijft jong en gezond. Het ledental is al enkele jaren min of meer stabiel en bedraagt nu 327 leden.

Elke ledenvergadering worden weer een aantal nieuwe leden begroet in de Vereniging en het stabiele ledental geeft aan dat ook leden verdwijnen. Vaak zijn dit jonge onderzoekers die na hun promotie (tijdelijk) emplooi vinden in het buitenland of in "extrahepatische" onderzoeksgebieden. Een normale gang van zaken voor deze groep. Het bestuur onderging enkele veranderingen in 2002. Collega Rob de Man nam afscheid en wij danken hem voor zijn grote inspanningen voor de vereniging. Tevens werden nog enkele "openstaande" vacatures uit 2001 ingevuld: dr. Leo Klomp (Utrecht) en dr. Harry Janssen (Rotterdam) traden toe tot het bestuur en prof. Ronald Oude Elferink werd benoemd tot vice-voorzitter.

2002 kende vele hoogtepunten voor onze Vereniging.

Traditioneel werd tijdens de voorjaarsvergadering een uitstekend bezocht klinisch symposium gehouden met als onderwerp: "Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis" met als buitenlandse gastsprekers prof. A. Stiehl (Heidelberg) en prof. D.E.J. Jones (Newcastle upon Tyne). De onderzoeksprijs voor de best beoordeelde abstract ging naar mw. Linetta Koppert (Rotterdam) voor haar voordracht "Association of donor-recipient sharing of HLA-DR antigens and severity of HCV recurrence after liver transplantation". Zoals altijd was ook de cursus Klinische Hepatologie een groot succes. Deze cursus wordt alom gewaardeerd en ook de editie van 2002 in Utrecht was van zeer hoog niveau.

Het 25-jarig bestaan van onze Vereniging werd uitgebreid gevierd tijdens de najaarsvergadering. Hierover werd reeds bericht in de vorige Nieuwsbrief. Hier volstaat te vermelden dat deze jubileum editie een daverend succes was met optredens van vele prominente buitenlandse en binnenlandse gastsprekers en een mooie bijdrage van de oprichters van onze Vereniging. De enorme belangstelling voor deze jubileum bijeenkomst mag eveneens een hoogtepunt genoemd worden. Ook tijdens deze Najaarsvergadering werd de onderzoeksprijs uitgereikt voor het beste abstract: dr. B. van der Sluis (Utrecht) voor zijn abstract "Tissue expression and subcellular localization of MURR". De heer dr. E. Schook, medisch directeur van de firma Altana Pharma, sponsor van de onderzoeksprijzen, reikte de prijs uit.

De Vereniging ondersteunt al een aantal jaren (jonge) onderzoekers d.m.v. het sponsoren van proefschriftkosten en het toekennen van reisbeurzen. In 2002 werden vier proefschriften gesponsord:

1. 'L-Arginine behandeling tijdens acute en langdurige endotoxinemie in het varken' (M. Bruins, Maastricht)
2. 'Viral dynamics in chronic hepatitis B patients' (L.M.M. Wolters, Rotterdam)
3. 'Interactions between hepatic glucose and fat metabolism in animal models of insulin resistance' (C. Wiegman, Groningen)
4. 'Expression and regulation of ABC transporter genes during liver regeneration' (J. Ros, Groningen).

De Zambon reissbeurs werd toegekend aan drs. Jacqueline Plass (Groningen) en de Roche reisbeurs werd toegekend aan dr. Martine Groenendijk (TNO Gaubius, Leiden). Beiden konden m.b.v. deze beurs hun onderzoeksresultaten presenteren tijdens de AASLD Meeting in Boston.

De MLDS kende in 2002 vijf projecten toe. Dat is minder dan voorgaande jaren, maar volgt wel het patroon van andere collectebusfondsen. De tegenvallende economie is hier voor een deel de oorzaak van. Twee van deze projecten waren hepatologische projecten: dr. Leo Klomp (Utrecht) en dr. Han Moshage / dr. Rob de Knecht (Groningen) zagen hun AIO-aanvragen gehonoreerd.

Vele Verenigingsactiviteiten, waaronder de reisbeurzen, onderzoeksprijzen en Nieuwsbrief, zijn slechts mogelijk door de financiële steun van sponsors. Vanaf deze plaats wil ik namens het bestuur deze sponsors hartelijk danken voor hun ruimhartige bijdragen, in het bijzonder AstraZeneca BV, Altana Pharma BV, Merck Sharp & Dohme BV, Roche Nederland BV, Glaxo-Smith-Kline BV, Schering-Plough BV, Tramdico BV en Zambon Nederland BV.

Tenslotte: dit is mijn laatste bijdrage aan de Nieuwsbrief als secretaris. Tijdens de komende voorjaarsvergadering zit mijn (tweede) termijn als secretaris erop. Terugkijkend op 6 jaar bestuurswerk kan ik zeggen dat ik dit altijd met veel plezier gedaan heb en heb genoten van de immer prettige samenwerking met mijn mede-bestuursleden en Marie José van Gijtenbeek van het secretariaat te Haarlem. Dank daarvoor! Ik wens mijn opvolger een even prettige tijd toe en wens u al het goede toe voor nu en in de toekomst.

Dr. Han Moshage, secretaris

# Sectie Klinische Hepatologie

coördinatoren:

Dr. R.H.J. Houwen, Utrecht

Dr. H.L.A. Janssen, Rotterdam

Dr. C.M.J. van Nieuwkerk, Amsterdam

Dr. J.N.M. IJzermans, Rotterdam

## Cursus klinische hepatologie 2003

De jaarlijkse cursus klinische hepatologie van de NVH zal dit jaar plaatsvinden in Leiden van 18 tot 20 juni 2003, in nauwe samenwerking met de afdeling maag-, darm- en leverziekten van het LUMC.

De cursus is bedoeld voor internisten, gastroenterologen, pathologen en arts-assistenten in opleiding voor deze specialismen. Zowel binnenlandse als buitenlandse sprekers zullen een prachtig programma verzorgen. Aan bod zullen ondermeer komen: portale hypertensie en complicaties, leverproblemen op de ICU, tumoren in de lever, auto-immuunziekten, toxisch medicamenteuze leverschade, leverfalen, transplantatie en infectieziekten. Ook zal er een middag praktikum histologie van de lever worden gegeven. Een tweetal buitenlandse sprekers,

Prof. Nevens uit Leuven en Dr. R. Chapman uit Oxford zullen lezingen verzorgen over respectievelijk 'Primaire en secundaire profylaxe van portaal hypertensieve bloedingen' en 'Liver disease in patients with inflammatory bowel disease'.

Uitgangspunt voor het programma is het belichten van diagnostiek en behandeling van leverpathologie vanuit klinisch perspectief.

Omdat actieve participatie en interactie op prijs worden gesteld en ook de microscopie aan een maximum is gebonden is het aantal cursisten beperkt tot 40. De cursuscommissie bestaat uit B. van Hoek, G.H. Koek en C.M.J van Nieuwkerk.

Bij deze mailing treft u het volledige programma en een inschrijvingskaart voor deze cursus aan. Inschrijven is mogelijk tot 1 mei 2003. De cursusbijdrage bedraagt €200,-.

Voor nadere inlichtingen: Secretariaat NVH: mevr. M.J. van Gijtenbeek, Postbus 657, 2003 RR Haarlem. Telefoon (023) 5513016.

C.M.J. van Nieuwkerk

## Mededelingen

### Inschrijving voorjaarsvergadering 2003

Het aanstaande voorjaarscongres van onze vereniging zal op 20 en 21 maart 2003 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 cursusonderwijs op 19 en 20 maart, dus voorafgaand aan het congres. Het volledige programma kunt u - behalve in bijgaande bijlage - ook vinden op [www.nvge.nl](http://www.nvge.nl)

Schrijft u zich in verband met de accommodatie vooral tijdig in!

### 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 Utrecht gehouden cursus klinische hepatologie (12-14 juni 2002) 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.

### Agenda casuïstische conferenties 2002

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 conferenties in 2003 zullen plaatsvinden op: 11 februari, 16 september en 11 november.

Mede gelet op het hoge niveau van deze conferenties adviseren wij u deze data nu vast in uw agenda te noteren.

#### **Zambon reisbeurs 2002**

Het reisverslag van mevr. dr. J.R.M. Plass van de afdeling maag-, darm- en leverziekten van het AZG, die de Zambon reisbeurs 2002 ontving, is te lezen op pagina 6 en 7.

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

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. Moshage, 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. Hieronder zijn de voorwaarden voor sponsoring weergegeven. Deze voorwaarden zullen ook in 2003 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.



Mededelingen Maag Lever Darm Stichting



De Maag Lever Darm Stichting subsidieerde in 2002 voor een totaalbedrag van € 637.856,00 de volgende fundamenteel wetenschappelijke onderzoeksprojecten.

1. Bescherming ursodeoxycholzuur tegen Fas-gemedieerde leverschade?  
Dr. R. de Knecht en dr. H. Moshage, AZG, Groningen
2. Behandeling van maag- en leverkanker door blokkering van de Hepatocyte growth factor/Scatter Factor pathway door NK4 en oncolytische adenovirussen.  
Dr. M.E. Craanen, dr. W. R. Gerritsen en dr. K. Hoekman, VUMC, Amsterdam
3. Onttrafelen van de koper excretie route in de lever: identificatie van nieuwe kandidaatgenen voor kopergerelateerde leverziekten.  
Dr. L. Klomp en mw. dr. T.N. Wijmenga, UMCU, Utrecht
4. Rol van cyclooxygenase-2 afhankelijke arachidonzuur metabolieten bij de inductie van regulatoire T-cellen in de darm. Mw. dr. J.N. Samsom, VUMC, Amsterdam
5. Darmfunctie bij kinderen met een short-bowel syndroom.  
Prof. dr. D. Tibboel, dr. J.B. Goudoever en dr. W.E. Einerhand, Erasmus MC/Sophia, Rotterdam

## Reisverslag van het bezoek aan het AASLD-congres, door Jacqueline Plass.

Dit jaar werd de jaarlijkse bijeenkomst (de 53<sup>ste</sup>) van de American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) niet in Dallas gehouden, maar in Boston, MA. Voor dit congres, dat werd gehouden van 1 tot en met 5 november, had ik een samenvatting van mijn huidige onderzoek opgestuurd. Het was getiteld: *Effect of PFIC2 Mutations on Function and Sorting of the Bile Salt Export Pump*. Tot mijn genoegen werd deze samenvatting geaccepteerd als voordracht (#587) tijdens de 23<sup>ste</sup> parallelle sessie op maandag 4 november om 17:15. Hoewel ik ongeveer dezelfde resultaten heb gepresenteerd tijdens de najaarsvergadering van de Nederlandse Vereniging voor

Hepatology, werden de leukste resultaten natuurlijk pas vlak voor het AASLD congres geproduceerd. De definitieve versie van de presentatie was zodoende, na enkele dagen van lichte stress, pas één dag voor vertrek af. Omdat we zulke interessante en nieuwe resultaten hadden, hebben we toch ook maar de titel van de voordracht veranderd. Daar waren de voorzitters Balistreri en Sokol op hun beurt weer blij mee. De titel van mijn voordracht werd: *The D482G PFIC2 mutation causes reduction in BSEP protein expression*. Het bleek uiteindelijk een goede zet, ook omdat in de *presidential plenary session* van die ochtend Wang et al. een enigszins vergelijkbare presentatie (#535) hadden laten zien.

Laat ik beginnen met wat informatie over mijn promotieonderzoek. Ik ben aangesteld op het NWO-project *Functional characterization of the human canalicular bile salt transporter SPGP/BSEP and its role in PFIC2*. Aangezien wij niet in staat bleken om het humane gen te kloneren, heb ik me echter eerst gericht op de regulatie van het BSEP-gen. We hebben de humane BSEP-promotor gekloneerd en aangetoond dat de transcriptie van dit gen onder andere gereguleerd wordt door de substraten (= galzouten) van het BSEP-eiwit. Deze regulatie wordt gemedieerd door een transcriptiefactor (=farnesoid x receptor). Van deze transcriptiefactor is aangetoond dat het de natuurlijke receptor is voor galzouten.

BSEP wordt gezien als de belangrijkste galzout-transporter in de canaliculaire membraan van de hepatocyt en behoort tot de familie van ATP Binding Cassette (ABC) transporteiwitten. Het is opgebouwd uit twee structureel gelijke helften, die elk uit zes transmembrane domeinen (TMD) en een ATP-bindend domein (Nucleotide Binding Domain, NBD) bestaan. Energie om substraten te kunnen transporteren (door de TMD's), wordt geleverd uit de hydrolyse van ATP (door de NBD's).

Bij de vetvertering en de afgifte van overtollig cholesterol spelen galzouten een belangrijke rol. Galzouten worden door BSEP, tegen een grote concentratiegradiënt in, vanuit de hepatocyt naar de gal getransporteerd. Wanneer dit transport hapert, leidt dit tot cholestase met leverfalen als gevolg. Een voorbeeld hiervan is de erfelijke leverziekte Progressive Intrahepatic Cholestasis Type 2 (PFIC2). Patiënten met deze ziekte hebben mutaties in het gen dat codeert voor BSEP. Er zijn verschillende typen mutaties gevonden, zoals nonsense-, frameshift- en punt-

mutaties. Nonsense- en frameshift-mutaties zullen resulteren in onvolledig gesynthetiseerd eiwit, terwijl puntmutaties hoogstwaarschijnlijk een niet-functioneel eiwit tot gevolg hebben. Tijdens het AASLD-congres heb ik mijn meest recente onderzoeksresultaten gepresenteerd. Het afgelopen jaar heb ik mijn aandacht gevestigd op het effect van de aan PFIC2 gerelateerde puntmutaties op het functioneren van het BSEP-eiwit. De resultaten van dit onderzoek geven meer inzicht in de wijze waarop één van deze mutaties (D482G) tot het PFIC type 2-fenotype kan leiden. Deze mutatie zit in het eerste NBD van het BSEP-eiwit. De verwachting was dat het mutante eiwit niet meer in staat zou zijn om nog galzouten te transporteren. Om deze hypothese te testen hebben we het Bsep (mBsep)-muizengen (wild type en D482G-mutant) in een baculovirussysteem geklooneerd. Vervolgens zijn insectencellen met deze recombinante virussen geïnfecteerd om membraanvesikels te isoleren. Met deze membranen zijn ATPase- en transportstudies uitgevoerd. Uit deze studies bleek dat de D482G-mutant nog steeds functioneel is: de mutant kan nog ATP hydrolyseren en galzouten (taurocholaat) transporteren. We hebben vervolgens bekeken of het mutante eiwit nog wel op het juiste membraandomein (namelijk de canaliculaire membraan) terechtkomt. Om dit te kunnen bestuderen, hebben we van mBsep een fusie-eiwit gemaakt met het Green Fluorescent Protein (GFP). We hebben beide (wild type en mutante) fusie-eiwitten tot expressie gebracht in HepG2-cellen (een humane hepatoma cellijn). We zagen dat zowel het wild type GFP-mBsep als het mutante GFP-mBsep in de canaliculaire membraan terechtkomen. Wel leek er een verschil te zijn in expressie: de D482G-mutant had een lager GFP-sigitaal dan het wild type. Dit verschil in eiwitexpressie hebben we verder geanalyseerd met Western Blotting. Hieruit bleek dat er inderdaad een groot verschil is in eiwitexpressie is tussen wild type (duidelijk GFP-mBsep-sigitaal) en mutant (geen of nauwelijks GFP-mBsep-sigitaal). Dit verschil kan niet verklaard worden door een veel lagere messenger RNA-expressie van de D482G-mutant, want uit Taqman RT-PCR bleek dat de mutant juist een veel hogere mRNA-expressie heeft dan het wild type. Blijkbaar tast deze mutatie de functie noch de zogenaamde sortering van het BSEP-eiwit aan, maar wel de stabiliteit. We zijn nu bezig om dit nog verder uit te zoeken.

Verder organiseert het AASLD zogenaamde Early Morning Workshops. Tijdens deze ochtendsessies geven een of twee experts uit het veld een overzicht van de meest recente ontwikkelingen in dat vakgebied. Ik heb de volgende sessie bezocht: *Molecular Mechanisms of Bile Formation and Cholestasis*, voor-

zitters: Sum P. Lee en David E. Cohen. Tijdens deze sessie werd een overzicht gegeven van de transporteiwitten die een rol spelen bij de vorming van gal. Dit zijn MDR1, MDR3, BSEP, MRP2, BCRP en FIC1. Verder werd uiteengezet welke van deze transportgenen (FIC1, BSEP, MDR3 en MRP2) zijn gerelateerd aan erfelijke ziekten (PFIC1, PFIC2, PFIC3 en Dubin-Johnson-syndroom). Daarnaast werd de interactie tussen galzouten en fosfolipiden tijdens galtransport beschreven. Galzouten zouden aan de galzijde van de canaliculaire membraan interacties aangaan met dit membraandomein om vorming van vesikels (met fosfolipiden) te bevorderen. Twee andere ABC-eiwitten, ABCG5 en ABCG8 zouden verantwoordelijk zijn voor het transport van cholesterol over de canaliculaire membraan.

*Organic Anion and Bile Acid Transport*, voorzitters: Paul A. Dawson en Peter J. Meier-Abt.

In deze sessie werd een overzicht gegeven van de transporteiwitten die een rol spelen bij de enterohepatische kringloop van gal, zoals in de hepatocyt de OATP's en NTCP voor opname en BSEP, MDR3 en MRP2 voor uitscheiding en in de darmen de IBAT/IBABP.

Daarnaast waren er de plenaire en parallelle sessies, waarvan ik er een aantal bezocht heb. Het hoogtepunt voor mij persoonlijk was logischerwijs de parallelle sessie op maandagmiddag.

Tijdens deze sessie (nummer XXIII) Genetic Cholestatic Disease heb ik een voordracht gehouden over mijn meest recente data, zoals hierboven beschreven. Onze resultaten bevestigen grotendeels de bevindingen van Wang et al. (#535), die 's ochtends tijdens de tweede plenaire sessie een voordracht hield. Na mij had Laura Bull nog een voordracht (#589) over de relatie tussen de mate van succes van de behandeling van PFIC2-patiënten en het wel of niet hebben van de D482G mutatie. Uit haar data bleek dat PFIC2-patiënten met de D482G-mutatie in het BSEP-gen een mildere vorm van PFIC2 hebben. Deze patiënten hebben meer baat bij een behandeling met ursodeoxycholaat (UDCA) en partial biliary diversion (PBD) dan patiënten met een andere mutatie.

Tot besluit zou ik de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie en de firma Zambon Nederland BV hartelijk willen bedanken voor het toekennen van deze Zambon reisbeurs. Het congres is mede dankzij hun ondersteuning een waardevolle ervaring geworden.

Samenvatting proefschrift R. Sentjens

## New developments in Hepatitis B, C and G virus

Proefschrift R.E.J.H. Sentjens, promotor Prof. dr. G.N.J. Tytgat  
Co-promotores: H. Reesink en M. Belt

In dit proefschrift worden twee nieuwe methodes voor de detectie van Hepatitis C (HCV) beschreven. Ook worden twee studies vermeld waarin een zeer hoge dosering Interferon alfa (IFN) als inductie therapie wordt gebruikt. Een combinatie therapie van IFN en famciclovir voor HBeAg negatieve hepatitis B en een studie naar de overdracht van hepatitis G (HGV) bij bloedtransfusies worden als laatste beschreven in dit proefschrift.

In het eerste hoofdstuk wordt een nieuwe bDNA assay voor de kwantificering van HCV geëvalueerd. Voor de validatie van de assay werden verschillende bestaande test panels en patiënten serum gebruikt. De specificiteit bedroeg 96.8% en de lineaire range was  $5 \times 10^3 - 2 \times 10^6$  IU/mL. De nieuwe assay werd rechtstreeks vergeleken met een commerciële PCR (HCV 2.0 monitor). Hieruit bleek dat in de PCR, HCV RNA levels hoger dan  $10^5$  IU/ml werden onderschat.

Het accuraat meten van HCV RNA in het begin van de behandeling is belangrijk omdat de daling van het HCV RNA in de eerste weken van de therapie voorspellend is voor het wel of niet definitief verdwijnen van het virus. Echter PCR en/of bDNA is een kostbare techniek en de meeste HCV RNA positieve patiënten leven in niet Westerse landen leven. Om deze twee redenen werd een goedkopere HCV antigen assay getest.

Deze HCV antigen ELISA assay werd getest als semi-quantitatieve ELISA in plasma samples van patiënten die werden behandeld met hoge dosering IFN. De HCV RNA load van deze samples werd bepaald met de bDNA assay zoals hierboven beschreven. Een positieve correlatie werd gevonden tussen HCV Ag levels en HCV RNA levels hoger dan 4 log IU/mL. In deze studie lijkt het erop dat met name in het begin van de behandeling de daling van het virus goed gevolgd kan worden met de HCV Ag assay.

Het volgende hoofdstuk beschrijft de studie waarin 13 patiënten behandeld werden met  $3 \times 6$  MU IFN dagelijks gedurende twee weken. Aan het einde van de behandeling waren 54% van de patiënten HCV RNA negatief. Echter maar een patiënt was een sustained responder. Tijdens deze studie viel op dat alle patiënten ongeacht het genotype een HCV RNA daling hadden. Dit leidde tot de veronderstelling dat de inductie therapie te kort was. Daarom werd een nieuwe inductie

therapie studie opgestart.

In deze studie werden 26 patiënten behandeld met het volgende schema: week 1 - 2:  $3 \times 6$  MU IFN dagelijks, week 3 - 4:  $3 \times 3$  MU IFN dagelijks, week 5 -6:  $2 \times 3$  MU IFN dagelijks, patiënten met genotype non-1 werden hierna 26 weken behandeld met  $1 \times 3$  MU dagelijks en genotype 1 patiënten werden behandeld met 52 weken  $1 \times 3$  MU dagelijks. Tijdens de studie werd de IFN behandeling gecombineerd met ribavirin en amantadine. Aan het einde van de behandeling waren 75% van de patiënten met genotype non -1 en 70% van de patiënten met genotype 1 HCV RNA negatief. Zes maanden na het staken de therapie was 60% van de patiënten met genotype 1 en 68% van de patiënten met genotype non-1 HCV RNA negatief. In de per protocol analyses was 85% van de patiënten met genotype 1 en 92% van de patiënten met genotype non 1 HCV RNA negatief aan het einde van de follow-up periode. 27% van de patiënten moest de studie vroegtijdig verlaten vanwege bijwerkingen. Deze studie laat een mogelijk positief effect zien van inductie therapie bij patiënten met genotype 1.

31 HBeAg negatieve HBV patiënten werden 6 of 12 maanden behandeld met een combinatie therapie van IFN en Famciclovir. Wereldwijd wordt een behandeling voor HBeAg negatieve HBV als succesvol beschouwd als de HBV DNA levels 6 maanden na het staken van de therapie bDNA negatief zijn. De cut off van de gevoeligste bDNA ligt op ongeveer  $7 \times 10^5$  cop/mL. In onze studie hebben we de HBV DNA levels gemeten met bDNA en met PCR (cut of  $2 \times 10^2$  cop/mL). In de groep patiënten die werden behandeld gedurende 6 maanden was 42% HBV negatief gemeten met bDNA en 13% negatief gemeten met PCR aan het einde van de follow-up periode.

In de groep patiënten die werden behandeld gedurende 12 maanden was 20% HBV negatief gemeten met bDNA en 0% negatief gemeten met PCR aan het einde van de follow-up periode. Opmerkelijk was dat geen van de behandelde patiënten een YMMD mutant ontwikkelde tijdens therapie.

Concluderend kan worden gezegd dat een combinatie therapie van IFN en Famciclovir niet beter is dan een monotherapie IFN of lamivudine.

In het laatste hoofdstuk werd gekeken naar de transmissie van HGV in patiënten die open hart chirurgie ondergingen. 64% van de patiënten die HGV positief bloed ontvingen werden HGV positief na transfusie. Geen van de patiënten die antistoffen tegen HGV hadden werden positief na transfusie met HGV positief bloed. Geen van de patiënten ontwikkelde tekenen van hepatitis. Deze bevindingen kunnen van belang zijn omdat er mogelijk een positief verband bestaat tussen een HGV infectie en een verlengde overleving in HIV patiënten.



Final Program

**Chairmen: A.C.M. Kroes and H.L.A. Janssen**  
**Chronic Hepatitis B**

09.30-09.40 Introduction: A.C.M. Kroes, Leiden  
Some issues related to the virology of hepatitis B

09.40-10.10 Virology of Hepatitis B virus, diagnosis, viral variants, W. Jilg, Regensburg  
pathogenesis and epidemiology

10.10-10.15 Discussion

10.15-10.45 Consensus treatment of chronic hepatitis B infection R.A. de Man, Rotterdam

10.45-10.50 Discussion

10.50-11.10 Break

11.10-11.20 Introduction: B. van Hoek, Leiden  
Some clinical issues related to the treatment of Chronic  
Hepatitis B

11.20-11.50 Management of chronic hepatitis B in modern clinical practice F. Nevens, Leuven

11.50-11.55 Discussion

11.55-12.25 Contribution of molecular virology to the management of hepatitis B H.G.M. Niesters, Rotterdam  
virus infections.

12.25-12.30 Discussion

12.30-13.30 Lunch

**Chairman: B. van Hoek and G. Boland**  
**Chronic Hepatitis C**

13.30-13.50 Consensus treatment of chronic hepatitis C J.T. Brouwer, Delft

13.50-14.20 Hepatitis C virus: prospects for a vaccine and new W.J.M. Spaan, Leiden  
approaches to treatment

14.20-14.30 First results of therapeutic vaccination in patients with F. Nevens, Leuven  
chronic hepatitis C

14.30-14.35 Discussion

14.35-15.05 Progress in the clinical management of hepatitis C S. Zeuzem, Homburg/Saar

15.05-15.10 Discussion

Close

Voordrachten Nederlandse Vereniging voor Hepatologie,  
donderdag 20 maart 2003

Locatie: Auditorium, NH Koningshof te Veldhoven

Voorzitters: H. Moshage / R.H.J. Houwen

- 14:00 Sitosterolemia in ABCG5-null mice is aggravated upon activation of the liver X-receptor LXR. T Plösch<sup>1</sup>, VW Bloks<sup>1</sup>, Y Terasawa<sup>2</sup>, S Berdy<sup>2</sup>, K Siegler<sup>2</sup>, F van der Sluijs<sup>1</sup>, IP Kema<sup>1</sup>, AK Groen<sup>3</sup>, B Shan<sup>2</sup>, F Kuipers<sup>1</sup>, M Schwarz<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Center for Liver, Digestive and Metabolic Diseases, University Hospital Groningen, Groningen; <sup>2</sup>Tularik Inc., South San Francisco, CA, USA; <sup>3</sup>Center for Experimental Hepatology, Academic Medical Center, Amsterdam.
- 14:10 Reduction of normothermic ischemia and reperfusion (I/R) injury of the liver after administration of interleukin-10 (IL-10)  
S. Dinant<sup>1</sup>, A.K. van Vliet<sup>1</sup>, T.M. van Gulik<sup>1</sup>, Department of experimental surgery<sup>1</sup>, Academic Medical Centre, The Netherlands.
- 14:20 Cystic fibrosis mice have an impaired capacity to dilute their bile, leading to increased cytotoxicity. F.A.J.A. Bodewes<sup>1</sup>, M.J.C. Bijvelds<sup>2</sup>, R. Havinga<sup>1</sup>, J.F.W. Baller<sup>1</sup>, H.R. de Jonge<sup>2</sup>, H.J. Verkade<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Pediatric Gastroenterology, Dept. Pediatrics, Academic Hospital, Groningen, <sup>2</sup>Dept. Biochemistry, Erasmus University, Rotterdam
- 14:30 Cyclosporin A inhibits bile salt synthesis rate and increases plasma triglycerides after liver transplantation in children.  
C.V. Hulzebos<sup>1</sup>, F. Stellaard<sup>1</sup>, F. Kuipers<sup>1</sup>, R. Boverhof<sup>1</sup>, T. Boer<sup>1</sup>, V. Fidler<sup>1</sup>, M.J.H. Slooff<sup>2</sup>, P.M.J.G. Peeters<sup>2</sup>, P.J.J. Sauer<sup>1</sup>, C.M.A. Bijleveld<sup>1</sup>, H.J. Verkade<sup>1</sup>, Dept Pediatrics and Dept Hepatobiliary Surgery, University Hospital, Groningen, The Netherlands.
- 14:40 Improving the balance between apoptosis and regeneration in acute liver failure (Final report MLDS project WS 99-28).  
M.H. Schoemaker, M. Homan, L. Conde de la Rosa, W. Gommans, P. Jansen, H. Moshage. Dept. of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Groningen, the Netherlands
- 14:50 Impaired antigen presentation capacity and IFN- $\alpha$  production by dendritic cell populations of chronic hepatitis B patient.  
R.G. van der Molen, D. Sprengers, R.S. Binda, J. Kwekkeboom, J.G. Kusters, H.L.A. Janssen. Dept. of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands
- 15:00 Gallstones, gallbladder and gastrointestinal motility in  $\alpha$ -thalassemia major (BTM) adults in southern Italy.  
P. Portincasa<sup>1</sup>, A. Di Ciaula<sup>3</sup>, A. Moschetta<sup>1</sup>, M. Berardino<sup>1</sup>, M. Giampaolo<sup>1</sup>, A. Pietrapertosa<sup>2</sup>, R. Cammarota<sup>2</sup>, D. Campanale<sup>2</sup>, N. Tannoia<sup>2</sup>, G. Palasciano<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Section of Internal Medicine and Public Medicine (DIMIMP); <sup>2</sup> Section of Hematology, Dept Internal Medicine, Immunology & Infective Disease, University Medical School, Bari, Italy; <sup>3</sup>Section of Internal Medicine, Hospital of Bisceglie, Bari, Italy
- 15:10 Inflammatory bowel disease after liver transplantation: the effect of immunosuppressive regimens.  
G. Dijkstra<sup>1</sup>, A.P. van den Berg<sup>1</sup>, J.H. Kleibeuker<sup>1</sup>, M.J.H. Slooff<sup>2</sup>, E.B. Haagsma<sup>1</sup>. Depts. of Gastroenterology and Hepatology<sup>1</sup>, and Hepatobiliary Surgery<sup>2</sup>, University Hospital Groningen, The Netherlands.
- 15:20 Liver preservation by hypothermic, pulsatile continuous perfusion using a new colloid-based perfusion solution.  
M. Bessems, B.M. Doorschodt, A.K. van Vliet, T.M. van Gulik. Academic Medical Center, Amsterdam, Surgical Laboratory.
- 15.30 Theepauze
- Voorzitters: P.L.M. Jansen / H.L.A. Janssen
- 16:00 Hepatitis C Virus (HCV)-specific immunity after Extracorporeal Whole Body Hyperthermia in patients with chronic HCV infection  
G.J. Boland<sup>1</sup>, S. Pamporis-Moschatsis<sup>1</sup>, C. Huijben<sup>1</sup>, H. van Soest<sup>2</sup>, A.M. van Loon<sup>1</sup>, J. van Hattum<sup>2</sup>. Department of Medical Microbiology and Virology<sup>1</sup>, and Department of Gastroenterology<sup>2</sup>, University Medical Center Utrecht, The Netherlands

16:10	Viral dynamics during tenofovir therapy in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants. <u>A.A. van der Eijk</u> <sup>1</sup> , B.E. Hansen <sup>2</sup> , H.G.M. Niesters <sup>3</sup> , S.W. Schalm <sup>1</sup> , R.A. de Man <sup>1</sup> , Department of Gastroenterology&Hepatology <sup>1</sup> , Epidemiology & Biostatistics <sup>2</sup> , Virology <sup>3</sup> , Erasmus MC Rotterdam, the Netherlands.		Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, Department of Hepato-Pancreato-Biliary Surgery & Liver Transplantation, University Hospital <sup>2</sup> , University of Groningen, Department of Surgery, Amphia Hospital <sup>3</sup> , Breda, The Netherlands
16:20	Pretreatment Intrahepatic CD8+ Cell Number Correlates with Virological Response to Antiviral Therapy in Chronic Hepatitis J.M. Vrolijk <sup>1</sup> , J. Kwekkeboom <sup>1</sup> , H. L.A. Janssen <sup>1</sup> , B.E. Hansen <sup>1</sup> , P.E. Zondervan <sup>2</sup> , A.D.M.E. Osterhaus <sup>3</sup> , S.W. Schalm <sup>1</sup> , B.L. Haagsmans <sup>3</sup> . <sup>1</sup> Dept of Hepatology and Gastroenterology, <sup>2</sup> Dept of Pathology, <sup>3</sup> Institute of Virology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, The Netherlands	16:40	Doctor to patient transmission of hepatitis B: the problem and new solution S.W. Schalm, E.H.C.J. Buster, A.A. van der Eijk, R.A. de Man, Dept Gastroenterology & Hepatology, Erasmus MC, Rotterdam
16:30	Mars treatment in posthepatectomy liver failure M-P. van de Kerkhove <sup>1</sup> , K.P. de Jong <sup>2</sup> , A.M. Rijken <sup>3</sup> , A.C.J.M. de Pont <sup>4</sup> , <u>T.M. van Gulik</u> <sup>1</sup> Departments of Surgery <sup>1</sup> and Intensive Care <sup>4</sup> , Academic Medical Center, University of	16:50	Double needle biopsy of liver tumours; a new, safe and reliable technique Bemelmans MHA#, J. Krissat@, D. Castaing\$, D. Azoulay\$, H. Bismuth\$ #Dept of Surgery, Academic Hospital Maastricht @ Hepatobiliary and Pancreatic Surgical Center, Royal London Hospital, London, \$ Hepatobiliary and Liver Transplant Center, Paul Brousse Hospital, Villejuif-Paris, France
		17.00	Einde programma

# Congresagenda 2003

## 20 en 21 maart

Voorjaarsvergadering Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie, Veldhoven.

*Inlichtingen:* secretariaat NVGE/NVH, Postbus 657, 2003 RR Haarlem.  
Tel.: 023-5513016. Fax 023-5513087.  
E-mail: secretariaat@nvge.nl en via www.nvge.nl

## 29 maart-1 april

EASL, Istanbul.

*Inlichtingen:*  
E-mail: info@easl.ch

## 15 en 16 mei

15e Internistendagen, MECC te Maastricht

*Inlichtingen:* Bureau NIV, Postbus 20066, 3502 LB Utrecht.  
Tel: 030-2823229. Fax 030-2882298  
E-mail: secr@niv.knmg.nl

## 19-22 mei

Digestive Disease Week (DDW), San Francisco, U.S.A.

*Inlichtingen:* DDW Administration, 7910 Woodmont Avenue, Suite 700, Bethesda, MD 20814-3015.  
Tel.: + 1 301 272 0022.  
Fax: 1 301 654 3978.  
E-mail: ddwadmin@gastro.org

## 18-20 juni

Cursus Klinische Hepatologie te Leiden.

*Inlichtingen:* secretariaat NVH, Postbus 657, 2003 RR Haarlem.  
Tel.: 023-5513016. Fax 023-5513087.  
E-mail: secretariaat@nvge.nl

## 18-21 juni

9th Congress of the International Liver Transplantation Society and 13th Congress of the Liver Intensive Care Group of Europe, Barcelona.  
*Inlichtingen:* www.oasismetings.com

## 30 juni-1 juli

VII International symposium on Viral Hepatitis, Barcelona.

*Inlichtingen:* www.accionmedica.es

## 24-26 september

5th International Meeting on Therapy in Liver Diseases, Barcelona.

*Inlichtingen:*  
E-mail: info@oasismetings.com

## 3 en 4 oktober

Najaarsvergadering Nederlandse Verenigingen voor Gastroenterologie en Hepatologie, Veldhoven.

*Inlichtingen:* secretariaat NVGE/NVH, Postbus 657, 2003 RR Haarlem.  
Tel.: 023-5513016. Fax 023-5513087.  
E-mail: secretariaat@nvge.nl

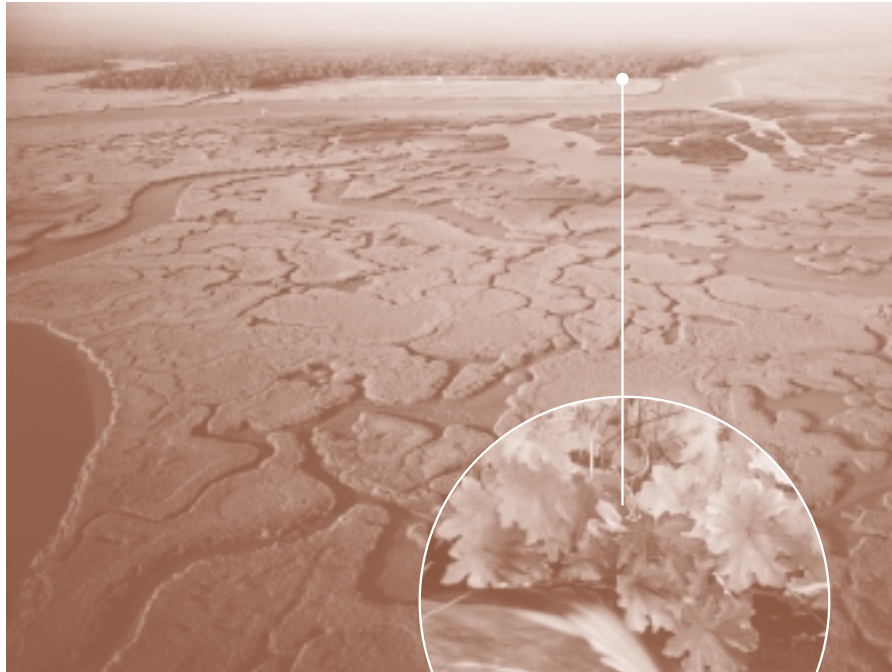
## 24-28 oktober

AASLD, Boston, U.S.A.

*Inlichtingen:* www.aasld.org

## Hét budesonide bij milde- tot matige Crohn

- Aangetoonde effectiviteit beginnend in het terminale ileum tot aan het rectum<sup>1</sup>
- Effectiviteit vergelijkbaar met prednison<sup>1,2</sup>



1. Gross, V., et. al.: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 8, 905-909 (1996)  
2. Bar-Meir S. et. al.: Gastroenterology 115, 835-840 (1998)

### VERKORTE IB-TEKST BUDENOFALK®

**Samenstelling:** Budesonide, 3 mg per capsule. **Indicaties:** Behandeling van de milde tot matige morbus Crohn, waarbij het ileum en/of colon ascendens is aangedaan. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen. Systemische of lokale bacteriële-, virale-, of schimmelinfecties. **Bijwerkingen:** Cushing-achtige bijwerkingen, dyspepsie, spierkrampen, tremor, palpitaties, nervositeit, visusstoornissen, huidreacties (rash, jeuk) en menstruatiestoornissen. **Dosering:** Drie maal daags 3 mg gedurende acht weken. Na beëindiging van de behandeling de dosering uitsluipen. **Verpakking:** Doos met 45 of 90 capsules met geregleerde afgifte in strips met 9 capsules per strip. (RVG 22557) **Afleverstatus en vergoeding:** U.R. Volledig vergoed. Raadpleeg voor uitvoerige informatie de IB-tekst en/of de registratiehouder (Tramedico B.V., Weesp; tel.: 0294-461122)



Budenofalk®  
brengt budesonide op de plaats van bestemming

## Secretariaat: Postbus 657, 2003 RR Haarlem

### 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:

- The role of apolipoprotein E in the assembly and secretion of very low density lipoproteins. A. Mensenkamp, Groningen
- Viral kinetics of the hepatitis C virus. F.C. Bekkering, Rotterdam.

- Lipid composition of hepatocyte canalicular membrane; relevance to bile formation. C.P. Nibbering, Utrecht
- L-Arginine behandeling tijdens acute en langdurige endotoxemie in het varken. M. Bruins, Maastricht
- Viral dynamics in chronic hepatitis B patients. L.M.M. Wolters, Rotterdam
- Interactions between hepatic glucose and fat metabolism in animal models of insulin resistance. C. Wiegman, Groningen
- Expression en regulation of ABC transporter genes during liver regeneration. J. Ros, Groningen

- Liver disease and inherited or acquired coagulation disorders Scylla and Charibdy's of therapy. K. Meijer, Groningen.
- New Developments in Hepatitis B, C and G Virus. R. Sentjens, Amsterdam.

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



Nederlandse  
Vereniging  
voor Hepatologie