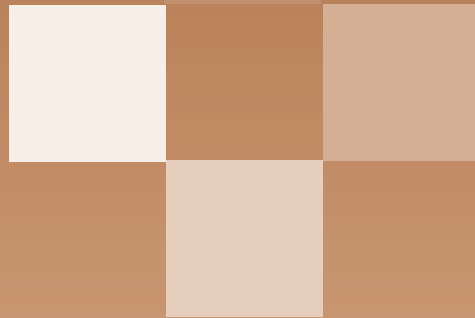


Nieuwsbrief van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



Geographic Distribution of Chronic HBV Infection



I N H O U D

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

Jaargang 27, nr.2
Mei 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. L.W.J. Klomp
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.L.A. Janssen, secretaris
Dr. B. van Hoek, penningmeester
Dr. K.J. van Erpecum
Dr. A.M. Jonker
Dr. L.W.J. Klomp
Dr. C.M.J. van Nieuwkerk
Dr. H.M.G. Princen
Dr. J. Kwekkeboom

Lidmaatschap:

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

Omslagfoto:

HBV-prevalentie

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

Bestuurszaken	3
- Van de secretaris	
Sectie Basale Hepatologie	4
- Nieuws basale sectie	
- Hepcidin: een leverhormoon verantwoordelijk voor de regulatie van ijzeropname?	
Sectie Klinische Hepatologie	5
- Cursus klinische hepatologie 2003 te Leiden	
- Onderzoek naar nieuwe immunomodulerende therapie voor chronische hepatitis B en C: Fase I/II onderzoek naar KRN7000 in patiënten met chronische hepatitis B of C.	
Mededelingen	7
- Inschrijving najaarsvergadering 2003	
- NVH onderzoeksprijs	
- nieuwe subsidievorm NVH t.b.v. klinisch hepatologisch onderzoek in Nederland.	
- Cursusboek Klinische Hepatologie	
- Agenda casuïstische conferenties	
- Roche reisbeurs 2003	
- Zambon reisbeurs 2003	
- NVGE-NVH reisstipendia	
- Lidmaatschap NVH	
- Voorwaarden voor sponsoring van proefschriften door NVH	
- Ledenlijst NVH	
Nieuws	10
- Nijmeegse maag-darm-leverartsen vinden levercysten gen	
- Abstract: Germline mutations in the PRKCSH gene underlies autosomal dominant polycystic liver disease	
Congresagenda 2003	11
Proefschriftenservice	12

Bestuurszaken

Van de secretaris

Beste collega's,

De tweede nieuwsbrief van het nieuwe jaar en van een nieuwe secretaris. In de afgelopen jaren heeft Han Moshage op een meer dan voortreffelijke wijze het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie gestalte gegeven. Met name zijn inbreng om basale onderzoekers binnen de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie te krijgen wordt enorm gewaardeerd. De vroegere NWO-leverwerkgroep wordt nu, met veel succes, binnen de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie voortgezet. Er worden basale symposia met goede sprekers uit binnen- en buitenland georganiseerd waardoor het niveau van de basale hepatologische research, dat toch al erg hoog staat in Nederland, nog eens extra wordt gestimuleerd. Han, erg veel dank voor de voortreffelijke wijze waarop je het secretariaat in de afgelopen jaren hebt gestuurd.

Kijkend naar de toekomst zijn er een aantal belangrijke taken voor de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie. Het is belangrijk dat de hepatologie binnen het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen alsmede binnen de opleiding tot maag-darm-leverarts voldoende gestalte gaat krijgen. Hiertoe is het belangrijk dat mdl-artsen in opleiding voldoende expositie krijgen aan leverziekten. Binnen de academische ziekenhuizen met een hepatologisch profiel is dit geen enkel probleem. In overige ziekenhuizen moet hier actief aan gewerkt worden. Er bestaat tevens de mogelijkheid om in Rotterdam gedurende 4 tot 8 maanden stage leverziekten te doen. Ook bij de al afgestudeerde mdl-artsen is het zaak om de leverziekte verder te profileren. Hepatologie is bij uitstek een vak dat toch een beetje tussen de interne geneeskunde en de mdl doobert. Het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen zal, wil men daadwerkelijk de hepatologie aan boord houden, bij registratie en herregistratie van mdl-artsen rekening moeten houden met de hepatologie en zich niet alleen door endoscopische verrichtingen moeten laten leiden. Een ander belangrijk item voor de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie is om de klinische hepatologische research in Nederland verder te ontwikkelen. Er zijn verschillende multicenter initiatieven gaande onder andere op het gebied van chronische hepatitis C, cholestatische leverziekten, levertransplantatie en vasculaire leverziekten. In de loop van de zomer zal een brainstormdag

worden gehouden om te evalueren hoe de klinische research van leverziekten in Nederland verder ontwikkeld kan worden. Een goede eerste stap hierbij is dat de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie beurzen beschikbaar stelt waarmee klinische hepatologisch onderzoek kan worden opgestart. Meer hierover elders in deze nieuwsbrief.

Met de jaarwisseling heeft het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie een aantal mutaties ondergaan. Behoudens Han Moshage zijn ook Roderik Houwen als penningmeester en Jan IJzermans als representant van de chirurgen uit het bestuur gegaan. Roderik Houwen heeft op een zeer goede wijze als penningmeester de vereniging jarenlang op een strak financieel spoor gehouden. De nieuwe leden van het bestuur zijn Karel van Erpecum uit Utrecht en Jaap Kwekkeboom uit Rotterdam. Karel van Erpecum is een ervaren hepatoloog met veel kennis van zowel de kliniek als onderzoek op het gebied van leverziekten. Jaap Kwekkeboom is een immunoloog die zich zowel op het gebied van levertransplantatie als virale hepatitis kan waarmaken. Met deze aanwinsten zal de vereniging een bloeiende toekomst tegemoet gaan.

Tijdens de laatste vergadering van de NVGE en de NVH in Veldhoven was hepatologie opnieuw sterk vertegenwoordigd. Op de donderdagavond sessie, waar traditioneel de abstracts met de hoogste score worden gepresenteerd, waren drie van de vier presentaties van hepatologische origine. Met name het laatste verhaal van Joost Drenth en Jan Jansen uit Nijmegen betreffende germline mutaties in polycysteuze leverziekten was van wereldformaat. Ook het symposium over virale hepatitis op vrijdag, georganiseerd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie in samenwerking met de Nederlandse Werkgroep voor Klinische Virologie was een enorm succes. Er waren zeer veel toehoorders en de verhalen waren van voortreffelijk niveau. Veel dank aan Bart van Hoek en Louis Kroes voor de organisatie van dit symposium. Hopelijk kunnen we in het najaar opnieuw een duidelijke stempel drukken op de vergadering van de NVGE en NVH.

Harry Janssen
h.janssen@erasmusmc.nl

Sectie Basale Hepatologie

coördinatoren:

Dr. L.W.J. Klomp, Utrecht
Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink, Amsterdam
Dr. H.M.G. Princen, Leiden
Dr. J. Kwekkeboom

Nieuws van de basale sectie

De basale sectie heeft afscheid moeten nemen van Han Moshage, die dit voorjaar het bestuur van de NVH heeft verlaten. Han heeft zich jarenlang ingespannen om het basale leveronderzoek in Nederland "smoel" te geven. In eerste instantie natuurlijk door zijn eigen wetenschappelijk werk, maar daarnaast binnen de NVH door de organisatie van symposia en vergaderingen met een sterk basaal hepatologisch karakter. Han is instrumenteel geweest bij het behoud van een fundamenteel hepatologisch forum in Nederland, nadat de deelwerkgemeenschappen van NWO ophielden te bestaan. De basale sectie zal de energie en ideeën van Han node missen. Gelukkig is Jaap Kwekkeboom bereid gevonden de positie van Han over te nemen. Jaap is enthousiast begonnen met zijn bestuurswerk.

De basale sectie is momenteel hard aan het werk voor de organisatie van een symposium tijdens de najaarsvergadering. Overigens zijn er plannen om de opzet van de voor- en najaarsvergaderingen iets te wijzigen, waarbij de wetenschappelijke voordrachten met name tijdens de voorjaarsvergadering zullen plaatsvinden. Ook qua indeling van de sessies zal waarschijnlijk het één en ander veranderen; de NVH overlegt hierover momenteel met de NVGE. Veranderingen zullen geleidelijk worden doorgevoerd. Wij houden U op de hoogte.

Leo Klomp

'Onderzoek in actie'

Hepcidin: een lever hormoon verantwoordelijk voor de regulatie van ijzeropname?

*Bijdrage in het kader van: "Wat iedereen moet weten....."
door Leo Klomp*

De beschikbaarheid van essentiële voedingsbestanddelen kan worden gereguleerd door opname of uitscheiding te moduleren. Het metaal ijzer is essentieel voor het lichaam en wordt nauwelijks uitgescheiden. Regulatie van ijzerhomeostase vindt

du plaats op het niveau van opname in de dunne darm. Na opname wordt ijzer ingebouwd in hemoglobine en andere eiwitten; een overmaat aan ijzer wordt opgeslagen in de lever. Al decennia lang wordt vermoed dat een feedback signalering bestaat van de lever naar de darm, waarbij hoge ijzer concentraties in de lever leiden tot remming van ijzeropname in de darm. Het belang van dit regulatiesysteem wordt geïllustreerd door de veelvoorkomende erfelijke ziekte hemochromatose. Bij dit ziektebeeld leidt een ongeremde ijzeropname in de darm tot excessieve stapeling van ijzer in de lever. Hemochromatose is een genetisch heterogeen ziektebeeld; meerdere loci zijn bekend en de bijbehorende gemuteerde genen van sommige vormen van hemochromatose zijn gekloneerd.

Recent onderzoek heeft nieuw licht geworpen op de communicatie van de lever en darm met betrekking tot de regulatie van ijzeropname. Bij toeval vonden Sophie Vaulont en haar collega's sterke ijzerstapeling in de levers van muizen, waarin zij het *Usf2* gen hadden uitgeschakeld (1). *Usf2* knockout muizen, die waren geproduceerd in een ander laboratorium (Houston) vertoonden geen ijzerstapeling (2). Aangezien *Usf2* geen enkele relatie heeft met ijzermetabolisme, gebruikten zij subtractie hybridisatie van lever mRNA populaties om te onderzoeken of ook andere genen waren uitgeschakeld in de Franse *Usf2* knock-out muizen. Op deze manier identificeerden zij het gen *Hamp*, dat codeert voor Hepcidin. *Hamp* kwam helemaal niet tot expressie in de Franse *Usf2* knockout muizen, maar wel in de *Usf2* knockouts uit Houston. Aangezien *Hamp* en *Usf2* naast elkaar liggen op muis chromosoom 7 is het waarschijnlijk dat de targeting strategie ook geresulteerd heeft in *Hamp* knock-out. Consistent met een mogelijke rol van Hepcidin in de regulatie van ijzermetabolisme, wordt de expressie van Hepcidin gereguleerd door ijzer. Hepcidin is een eiwit dat wordt gesynthetiseerd in de lever als een 83-aminozuur pre-pro-peptide en uitgescheiden als een eiwit van slechts 25 aminozuren. Tevens is bekend dat Hepcidin een acuut fase eiwit is en mogelijk een anti-microbiële activiteit heeft.

Gebaseerd op de observatie dat een gebrek aan Hepcidin expressie in de lever geassocieerd is met ijzerstapeling (1), berekeneerden Vaulont en collega's vervolgens dat een overmaat aan Hepcidin geassocieerd zou kunnen zijn met ijzerdeficiëntie. Zij toetsten deze hypothese door het genereren en analyseren van transgene muizen (2). In de levers van deze muizen komt Hepcidin constitutief tot overexpressie. Inderdaad was er in deze muizen sprake van een sterke microcytaire anemie, hetgeen indicatief is voor een gebrek aan ijzer voor de hemoglobi-

ne synthese. De ijzerdeficiëntie manifesteerde zich al voor de geboorte, wat duidt op een rol voor Hepcidin in het foetale ijzermetabolisme. Een voorlopige kroon op dit werk is recent gezet door Clara Camaschella uit Turijn. Zij identificeerde twee ongerelateerde families met een juveniele vorm van hemochromatose en toonde aan dat het ziektebeeld was geassocieerd met homozygote mutaties in het *HAMP* gen (3). Beide mutaties leiden waarschijnlijk tot complete afwezigheid van normaal circulerend Hepcidin.

Deze drie artikelen (en ander recent werk) leiden tot het volgende model voor de werking van Hepcidin: een verhoogde ijzerconcentratie in de lever induceert Hepcidin genexpressie. Hepcidin wordt vervolgens uitgescheiden door de lever en gaat een interactie aan met enterocyten in de dunne darm, waar het verantwoordelijk is voor remming van ijzeropname uit het dieet. Verlies van Hepcidin genexpressie in patiënten met juveniele hemochromatose leidt tot een ongeremde ijzeropname, en secundair tot ijzerstapeling in de lever. Chronische, ijzeronafhankelijke, stimulatie van Hepcidin expressie (bijvoorbeeld door chronische ontstekingen) leidt tot langdurig verminderde ijzeropname en derhalve tot anemie. Dit wordt "anemia of infection" genoemd en kan een belangrijke complicatie zijn van ver-

schillende ziektebeelden. Hepcidin kan dus worden beschouwd als een ijzerafhankelijk leverhormoon, dat de darm (en placenta in de foetale periode) als voornaamste targetorgaan heeft. Het begrijpen van het werkingsmechanisme van Hepcidin op de dunne darm zal de komende periode veel onderzoekers motiveren. Zulk onderzoek zal ons veel leren over de manier waarop lever en darm samenwerken.

Referenties

1. Nicolas, G., Bennoun, M., Devaux, I., Beaumont, C., Grandchamp, B., Kahn, A., and Vaulont, S. (2001) Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98, 8780-8785.
2. Nicolas, G., Bennoun, M., Porteu, A., Mativet, S., Beaumont, C., Grandchamp, B., Siritto, M., Sawadogo, M., Kahn, A., and Vaulont, S. (2002) Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 99, 4596-4601.
3. Roetto, A., Papanikolaou, G., Politou, M., Alberti, F., Girelli, D., Christakis, J., Loukopoulos, D., and Camaschella, C. (2003) Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat. Genet.*, 33, 21-22.

Sectie Klinische Hepatologie

coördinatoren:

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

Cursus klinische hepatologie 2003

De jaarlijkse cursus klinische hepatologie van de NVH zal komend jaar plaatsvinden 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, maag-darm-leverartsen, pathologen en arts-assistenten in opleiding voor deze specialisten. Zowel binnen- als buitenlandse sprekers zullen een interessant programma verzorgen. Aan bod komen ondermeer: 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.

Hoewel inschrijven in principe mogelijk was tot 1 mei jl. kunt u bij ons secretariaat uiteraard nog informeren of er wellicht nog plaats is om deel te nemen aan deze komende cursus.

De cursusbijdrage bedraagt € 200,-. Secretariaat NVH: mevr. M.J. van Gijtenbeek, Postbus 657, 2003 RR Haarlem. Telefoon (023) 5513016.

C.M.J. van Nieuwkerk

Onderzoek naar nieuwe immunomodulerende therapie voor chronische hepatitis B en C: Fase I/II onderzoek naar KRN7000 in patiënten met chronische hepatitis B of C.

J.T. Sarneel, B.J. Veldt, Dr. H.L.A. Janssen, Erasmus MC, Rotterdam.

Dr. C.M.J. van Nieuwkerk, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

Prof. dr. J. van Hattum, UMCU, Utrecht.

Chronische hepatitis B en C en therapie.

Zowel chronische hepatitis B als C (CHB en CHC) vertegenwoordigen een wereldwijd en omvangrijk gezondheidsprobleem. Zo'n 350 miljoen mensen zijn drager van het hepatitis B-virus en zo'n 170 tot 200 miljoen mensen lijden aan CHC. De behandeling van het chronisch beloop van beide hepatitisiden is erop gericht lange termijngevolgen van chronische hepatitis, cirrose met leverfalen en hepatocellulair carcinoom (HCC), te voorkomen of te vertragen.

Tot dusver zijn er twee soorten therapie te onderscheiden:

- immunomodulerende therapie
- antivirale therapie.

De antivirale therapie bestaat uit nucleoside -en nucleotideanalogen, waarvan lamivudine voor CHB en ribavirine voor CHC de belangrijkste zijn. Deze analogen interfereren met de synthese van het virale genoom tijdens de virale replicatie. Leung [1] noemt een aantal studies [2-4] waarin de histologische verbetering na 52 weken van lamivudinetherapie voor CHB vergeleken werd met placebo. Het percentage patiënten dat een histologische verbetering laat zien varieert in deze studies van 52% tot 56% tegen 23-25% in de placebogroepen. Continuering van de lamivudine tot 104 weken liet in een vervolg op een van de door Leung genoemde studies [5] een blijvende onderdrukking van het HBV-DNA-niveau zien in vergelijking met de placebogroep (52% vs 5%). Het opkomen van de lamivudinetherapie-resistente YMDD-mutant van het HBV bleek echter eveneens gerelateerd aan de duur van de lamivudinetherapie, hetgeen direct de beperkingen aangeeft van therapie met nucleoside -en nucleotide analogen. Bij niet eerder behandelde hepatitis C patiënten is in een gecontroleerde studie aangetoond dat toevoeging van ribavirine aan de behandeling met interferon alpha-2b de blijvende respons percentages verdubbelt. [6] De immunomodulerende therapie bestaat uit de behandeling met interferon- α (IFN α), sinds korte tijd beschikbaar in een bereidingswijze met een polyethyleenglycolaanhangsel (PEG) om de farmacokinetische eigenschappen zodanig te veranderen dat het middel nog maar één keer per week hoeft te worden toegediend i.p.v. drie keer per week. De interferonen zijn cytokinen die geproduceerd worden in reactie op o.a. een virale

infectie en antivirale eigenschappen bezitten (IFN α , β , τ en ω ; IFN γ wordt geproduceerd in reactie op mitogene en antigene stimuli). De interferonrespons vertegenwoordigt een vroege reactie van de gastheer op de virusinfectie, voorafgaand aan de immuunrespons. De werking van IFN verloopt via activatie van genen die verantwoordelijk zijn voor de synthese van eiwitten die o.a. virusreplicatie tegengaan, cellen ongevoelig maken voor infectie en lymfocyten activeren. [7] IFN α wordt reeds 25 jaar gebruikt in de behandeling van CHB en CHC. Bij gemiddeld 37% van de met IFN behandelde CHB-patiënten daalt het HBV-DNA tot ondetecteerbare niveaus (tegen 17% in controlegroepen), 33% maakt een seroconversie door (12% in de controles) en 8% klaart uiteindelijk HBSAg (2% in de controles). [8] Combinatietherapie met langwerkend (gepegyleerd) interferon en ribavirine brengt in ongeveer de helft van de chronische hepatitis C patiënten een blijvende virale respons tot stand. [9] De blijvende respons percentages lopen zelfs op tot 80% voor genotype 2 en 3 patiënten behandeld met combinatietherapie. [10] KRN7000 is een mogelijk nieuwe vorm van immunomodulerende therapie, die niet aangrijpt op het IFN-systeem, maar op de immuunrespons (zie onder). KRN7000 is een α -galactosylceramide. [11-14] Aanvankelijk geselecteerd vanwege anti-tumoreigenschappen bleek het eveneens de replicatie van HBV te remmen in HBV-transgene muizen [14] en de replicatie van HCV in HCV-geïnfecteerde chimpansees. [15]

Werkingsmechanisme van KRN7000.

KRN7000 wordt parenteraal toegediend en opgenomen als lipideantigeen door antigeenpresenterende cellen (APC's) en vervolgens gebonden aan de CD1d-receptor van APC's. Het complex van CD1d en KRN7000 bindt vervolgens aan de T-celreceptor (TCR) van Natural Killer T-cellen (NKT-cellen), waardoor stimulatie plaatsvindt van de NKT-cellen. [16] NKT-cellen zijn een onderverzameling van lymfocyten, welke in staat zijn na activatie zowel pro-inflammatoire Th1- als anti-inflammatoire Th2-cytokines te produceren.

Onderzoeksopzet.

Twee fase I-studies (patiënten met solide tumoren en gezonde vrijwilligers) hebben reeds laten zien dat KRN7000 door mensen goed verdragen wordt. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn koorts, opvliegers, zweten en griepachtige symptomen.

De huidige studie betreft een fase I/II, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenterstudie (EMC, UMCU, VUMC). Met de huidige studie wordt ten eerste de veiligheid van het middel geëvalueerd en ten tweede de effectiviteit. Ter evaluatie van de effectiviteit wordt naar drie parameters gekeken:

Geographic Distribution of Chronic HBV Infection



HBV-prevalentie

- reductie in HBV-DNA/HCV-RNA
- inductie van een immunologische respons
- normalisatie van de ALAT-waarden.

De geïncludeerde patiënten worden in drie groepen van 12 patiënten met verschillend dosisniveau ondergebracht (0.1/1/10 µg/kg; per groep 9 KRN7000, 3 placebo).

De inclusiecriteria omvatten naast CHB of CHC o.a. een ALAT > 1.5 x de normaalwaarde en een perifere NKT-cellengetal > de vantevoren bepaalde mediaan; deze mediaan is bepaald in het bloed van willekeurig geselecteerde CHB/CHC-patiënten die de polikliniek Maag/Darm/Leverziekten bezoeken.

De exclusiecriteria omvatten naast ernstige leverziekte (cirrhose, leverfalen, HCC) o.a ook andere ernstige systemische aandoeningen, zoals autoimmuunaandoeningen, HIV-infectie e.d.

KRN7000 is een activerende ligand voor NKT-cellen, zodat aangenomen mag worden dat een voldoende lang dosisinterval de gelegenheid biedt het perifere aantal NKT-cellen weer te laten

herstellen. Uit de fase I-studies is gebleken dat een interval van vier weken hiervoor voldoende is. Vandaar dat in deze studie gedurende 12 weken patiënten vier-wekelijks een gift KRN7000 of placebo ontvangen. Na de behandel fase worden patiënten nog 12 weken gevolgd.

Referenties

- 1 Leung NW, Clinical experience with lamivudine, Semin Liver Dis, Vol 22, Suppl 1, p. 15-21, 2002.
- 2 Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al., Lamivudine as initial therapy for CHB in the USA, N Engl J Med 1999; 341: 1256-1263.
- 3 Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al., A one-year trial of lamivudine for CHB, N Engl J Med 1998; 339: 61-68.
- 4 Schiff E, Karayalcin S, Grimm R, et al., A placebo-controlled study of lamivudine and IFN_{2b} in patients with CHB who previously failed IFN therapy, Hepatology 1998; 28 (Suppl): 388A (Abst).
- 5 Liaw YF, Leung NW, Chang TT, et al., Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with CHB, Gastroenterology 2000; 119: 172-180.
- 6 Reichard et al., Lancet 1998;351:83-87.
- 7 Samuel CE, Antiviral actions of interferons, Clin Microbiol Rev, Vol 14, No 4, Oct 2001, p. 778-809.
- 8 Manns MP, Current state of IFN therapy in the treatment of CHB, Semin Liver Dis, Vol 22, Suppl 1, p. 7-13, 2002.
- 9 Fried et al., N Engl J Med 2002;347:975-82.
- 10 Manns et al., Lancet 2001;358:958-65.
- 11 Natori T, Koezuka Y, Higa T, Tetrahedron Lett 34: 5591, 1993.
- 12 Akimoto K, Natori T, Morita M, Tetrahedron Lett 50: 5593, 1993.
- 13 Natori T, Morita M, Akimoto K, Koezuka Y, Tetrahedron Lett 50: 2771, 1994.
- 14 Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y, Chisari FV, J Exp Med 192:921, 2000.
- 15 Ongepubliceerde gegevens van Kirin Brewery Company.
- 16 Godfrey DI, Hammond KJ, Poulton LD, Smyth MJ, Baxter AG, Immunol Today 21: 573, 2000.

Mededelingen

Inschrijving najaarsvergadering 2003

Het aanstaande najaarscongres van onze vereniging zal op 2 en 3 oktober 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 cursorisch onderwijs op 1 en 2 oktober, dus voorafgaand aan het congres. Schrijft u zich in verband met de accommodatie vooral tijdig in!

Call for abstracts najaarsvergadering - online inzenden mogelijk vanaf 12 mei!

Sluitingsdatum 10 juni, 17.00 uur.

Abstracts voor de najaarsvergadering van 2003 kunnen evenals de vorige keer uitsluitend online worden ingezonden via www.nvge.nl. De online methode is na de laatste keer weer verder geperfectioneerd. Teneinde problemen met bijzondere tekens zoals β , α en γ te voorkomen is het wel zaak gebruik te maken van MS Word 2000 (en hoger) in combinatie met Internet Explorer 6 (en hoger). De laatstgenoemde (Internet Explorer) is gratis van het internet te downloaden. Indien

Netscape wordt gebruikt is het eindresultaat helaas niet voor-
spelbaar. Veiligste oplossing is natuurlijk het voorkomen van het
probleem door bijzondere tekens door tekst te vervangen (α =
alpha etc.). Tenslotte wordt u verplicht het abstract als Word
document als attachment mee te sturen om 100% zeker te zijn
dat het abstract goed zal worden ontvangen. Bij problemen met
inzenden kan ondersteuning worden aangevraagd bij het secre-
tariaat. Deze **ondersteuning wordt gegeven tot één week voor
de sluitingstermijn**. Neem dus geen risico en stuur uw abstract
tijdig in.

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

Veel succes met het inzenden van uw abstract!

De NVH-onderzoeksprijs

Tijdens de a.s. najaarsvergadering 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.

Criteria voor subsidies van de NVH t.b.v. klinisch hepatolo- gisch onderzoek in Nederland.

De inkomsten van het EASL-congres in 2000 te Rotterdam zijn
gedeeltelijk ter beschikking gesteld aan de Nederlandse
Vereniging voor Hepatologie om, gedurende de komende 3 jaar,
klinisch leveronderzoek in Nederland te stimuleren. Jaarlijks kun-
nen 3 onderzoeksprojecten worden gehonoreerd.

De volgende criteria worden voor een subsidieaanvraag gehan-
teerd:

1. Het dient klinisch wetenschappelijk hepatologisch onderzoek
te betreffen.
2. Het onderzoek dient in Nederland verricht te worden.
3. Het onderzoek dient bij voorkeur in multicenter verband
verricht te worden.
4. Met name onderzoeken naar ziektebeelden waarvoor indus-
triële partners weinig sponsoring verlenen worden gestimu-
leerd om subsidie aan te vragen (het betreft veelal minder
frequent voorkomende aandoeningen).
5. Vaste personeelskosten worden niet ondersteund. Wel kan
de beurs (gedeeltelijk) worden aangewend voor onkosten
vergoeding van een junior medewerker of student.

6. Financiële ondersteuning wordt met name gegeven om de
infrastructuur van een onderzoeksnetwerk op te bouwen.
Wij denken hierbij met name aan het organiseren van
investigators meetings (reiskosten en congreskosten), onder-
steunende apparatuur zoals computers, het bezoeken van
cursussen noodzakelijk voor het opzetten van een studie en
het financieren.
7. Het maximale subsidiebedrag bedraagt € 6.000,-

Indien u geïnteresseerd bent om een subsidie te verwerven ver-
zoeken wij u schriftelijk een aanvraag in te dienen bij de
Nederlandse Vereniging voor de Hepatologie ter attentie van
Mw. M.J. van Gijtenbeek, Postbus 657, 2003 RR te Haarlem. In
de aanvraag dient u in maximaal één A4 uw onderzoeksproject
te beschrijven gestructureerd naar achtergrondinformatie, doel-
stelling, methode en verwachte resultaten met het tijdstip van
afronding van het project. De uiterste datum voor indiening is
15 augustus a.s. Uitslag van de beoordeling zal in oktober
bekend worden gemaakt. Een jaar na start van het onderzoek
dient een eind- of voortgangsrapport naar de NVH te worden
verstuurd.

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 NVGE 2003

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 eerstvolgende conferenties
zullen plaatsvinden op: 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.

Roche reisbeurs 2003

Ook in 2003 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 2003) komen hier-
voor in aanmerking. Een bijdrage voor de nieuwsbrief in de
vorm een congresverslag of korte bespreking van eigen onder-
zoek wordt verwacht. Formulieren verkrijgbaar via het secretari-
aat van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

Zambon reisbeurs 2003

In 2003 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 2003 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. reisbeurzen voor leden die daarvoor in aanmerking komen. Aanvraagformulieren kunnen worden opgevraagd bij het secretariaat van de NVGE-NVH via fax (023) 5513087 of postbus 657, 2003 RR Haarlem.

Lidmaatschap Nederlandse Vereniging voor Hepatologie

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

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

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

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

Voorwaarden sponsoring proefschriften door NVH

De Nederlandse Vereniging voor Hepatologie levert, onder

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

Ledenlijst NVH 2003

Bij deze nieuwsbrief is de nieuwe ledenlijst van onze vereniging ingesloten. Na de oproep van maart jl. hebben veel leden de adresgegevens gecontroleerd en hun e-mail adres aan het secretariaat doorgegeven, zodat wij voor berichtgeving aan onze leden steeds meer gebruik kunnen maken van e-mail. Wilt u nog wijzigingen doorgeven, dan kunt u dit doen door inzending van het mutatiekaartje of door zenden van een berichtje naar: secretariaat@nvge.nl

Nijmeegse maag-darm-leverartsen vinden levercysten gen

Levercysten (met vocht gevulde blazen in de lever gelegen) komen veel voor. Enkelvoudige levercysten worden bij zo'n 2-4% van de patienten gezien die een echografie van de lever ondergaan. Het komt vaker voor bij vrouwen en het wordt vaker gezien op latere leeftijd. Polycysteuze leverziekte is een aangeboren familiale aandoening waarbij de lever doorzaaid is met cysten. Het overervingspatroon lijkt autosomaal dominant, waarbij de ziekte van ouders op kinderen overgaat. De levercysten variëren in grootte van enkele millimeters maar kunnen groeien tot zo'n 25 centimeter. Meestal veroorzaken de cysten weinig klachten maar bij sommige patienten kan er door groei een verdrukking van vaten, maag en galwegen ontstaan. Het lijkt zeldzaam en tot nu toe zijn er slechts een beperkt aantal families bekend. In 2000 slaagde Amerikaanse onderzoekers erin om met Belgische en Argentijnse families het gen voor deze aandoening te lokaliseren op de korte arm van chromosoom 19. Met behulp van koppelingsonderzoek kon met een interval van 12.5 cM (12.5 miljoen baseparen!) aanwijzen waarin het gen voor polycysteuze leverziekte zou moeten liggen. Men kon door het relatief kleine aantal bekende families dit relatief grote gebied niet verder verkleinen.

Op onze polikliniek Maag Darm en Leverziekten kenden wij al enige tijd een patiente die behept was met levercysten. Deze patiente had de ziekte in een vergevorderd stadium en haar buik was sterk opgezet door de levercysten. Ze vertelde ons dat een aantal familieleden een vergelijkbare aandoening hadden. Dit was voor ons het sein om deze familie verder in kaart te brengen. De familie werd door ons thuis bezocht en alle familieleden ondergingen een echo onderzoek met een draagbaar apparaat en we namen bloed af. Niet lang daarna kwamen nog meer families op het spoor die allen afkomstig bleken uit de Betuwe. Dit laatste suggereert een 'founder' effect waarbij we veronderstellen dat deze families een gemeenschappelijke stamvader hebben die waarschijnlijk zo'n 10 generaties geleden leefde. In december 2000 begonnen we in het laboratorium Maag-, Darm-, Leverziekten de zoektocht naar het gen waarbij we, met de nieuwe families, het gebied op chromosoom konden inperken tot 2 cM. Daarna hebben we elk gen (78 in totaal) dat in dat gebied lag onderzocht om te kijken of er een afwijking was die bij de leverziekte van deze families pasten. Zo'n 22

maanden na het begin van het onderzoek vonden we een afwijking in het gen PRKCSH. Deze afwijking was een 'splice site' mutatie waardoor het gen niet goed kon worden afgelezen en dit bij aangedane familieleden een verkort en abnormaal eiwit produceert. Niet lang daarna vonden wij bij een andere familie



ook een 'splice site' mutatie maar dan op een andere plaats in het gen. Deze afwijkingen hebben wij niet kunnen vinden bij mensen die niet lijden aan levercysten of bij de gezonde familieleden. Deze bevinding is een enorme stap voorwaarts in het onderzoek naar levercysten.

Hoe een afwijking in het PRKCSH gen nu levercysten veroorzaakt is nog onbekend. Een onzer (Joost P.H. Drenth) is op dit ogenblik in de Verenigde Staten aan de National Institutes of Health bezig om de functie van dit eiwit in kaart te brengen. Een weergave van de resultaten van dit onderzoek is in het maart nummer van 'Nature Genetics' verschenen.

De onderzoekers

Joost PH Drenth, Cell Biology and Metabolism Branch, National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, USA;

Rene H.M. te Morsche, Laboratorium Maag-, Darm- en Leverziekten;

Professor Jan B.M.J. Jansen, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten.

Abstract zoals gepresenteerd tijdens de plenaire sessie van de recente voorjaarsvergadering van NVH en NVGE:

Germline mutations in the PRKCSH gene underlies autosomal dominant polycystic liver disease

J.P.H. Drenth^{1,2}, R.H.M. te Morsche¹, R. Smink¹, J. Bonifacino², J.B.M.J. Jansen¹. Dept of Gastroenterology & Hepatology¹, UMC St. Radboud, Nijmegen, The Netherlands, National Institutes of Health², Bethesda MD, USA

Polycystic liver disease (PCLD, MIM 174050) is a dominantly inherited condition characterized by the presence of multiple liver cysts of biliary epithelial origin. This condition is distinct from autosomal dominant polycystic liver disease type 1 and 2. Both of these disorders may be complicated by polycystic liver disease, but renal involvement is absent in PCLD. The gene for PCLD has been mapped previously to a 12.5 cM interval on

chromosome 19p. We sampled 110 individuals from 4 separate Dutch PCLD pedigrees. Thirty-two individuals fulfilled the ultrasonographic criteria for PCLD. We carried out fine mapping and established linkage to marker D19S581 ($Z_{\max}=9.65$; $p<0.01$) with a maximal multipoint LOD score of 10.96 for the interval between D19S583 and D19S581. The genomic interval contains 78 genes and EST clusters and after screening 677 exons, sequence analysis revealed a splice-acceptor site mutation in intron 15 of the PRKCSH gene in 3 families and a splice-donor site mutation in intron 4 of the PRKCSH gene in 1 family. These mutations segregated completely with the disorder in these families. The splice site mutations cause intron retention and generate premature stop codons, eliminating the C-terminal part of the protein. The protein is predicted to be an endoplasmic reticulum protein and is named hepatocystin by us. Conclusion: These findings establish germline mutations in the PRKCSH gene as the cause for PCLD.

Congresagenda 2003

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

2 en 3 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

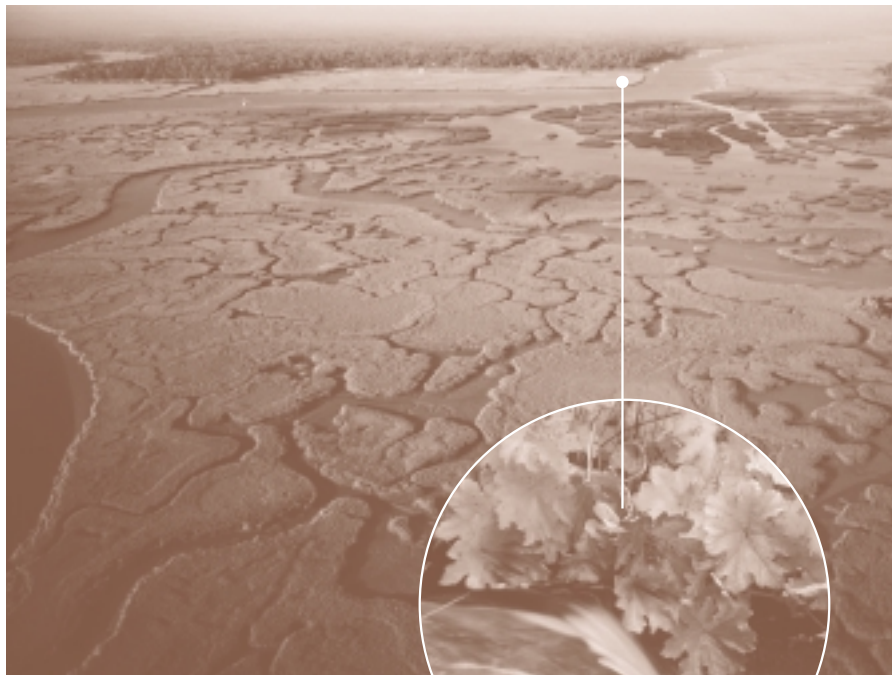
24-28 oktober

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 rectum¹
- Effectiviteit vergelijkbaar met prednison^{1,2}



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