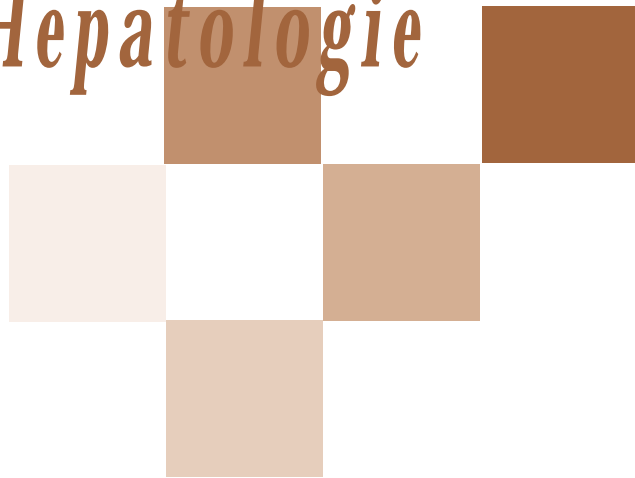


# Nieuwsbrief van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie



## *I N H O U D*

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

Jaargang 27, nr.3  
September 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. K.J. van Erpecum  
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:

ijsbeer: lid van de familie der ursidae. Het galzout van deze roofdieren (ursodeoxycholzuur) heeft een gunstig effect bij cholestatische leverziekten en vormde een belangrijke stimulans voor de Nederlandse PBC studiegroep (met dank aan Dr. P.C. van de Meeberg).

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 voorzitter	
- Van de redactie	
<b>Sectie Klinische Hepatologie</b>	<b>4</b>
- Hepatologie-alert	
- Verslag Cursus klinische hepatologie 2003 te Leiden	
<b>Hepatologie nieuws uit buitenland</b>	<b>6</b>
- Van onze correspondent in Duitsland Dr. Frank Lammert, Department of Medicine III, Universiteit Aken	
<b>Mededelingen</b>	<b>7</b>
- Inschrijving najaarsvergadering 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>8</b>
- Het PBC cohort in de schijnwerper	
- Mededelingen MLDS	
<b>Promoties</b>	<b>9</b>
- Samenvatting proefschrift Baukje M. Elzinga Effects of Bile Salts on Hepatic Lipoprotein Production	
<b>Congresagenda 2003 / 2004</b>	<b>11</b>
<b>Proefschriftenservice</b>	<b>12</b>

# Bestuurszaken

## Van de voorzitter

Een vereniging zoals de NVH is voor haar organisatie altijd afhankelijk van de inzet en bereidwilligheid van “vrijwilligers” voor bestuurswerk en andere werkzaamheden. Na 4 jaar van hun diensten geprofitteerd te hebben, zijn recent een aantal bestuursleden reglementair afgetreden. Dit zijn Roderick Houwen, Han Moshage, Hans Princen en Jan IJzermans die als penningmeester, secretaris, basaal onderzoeker en leverchirurg deel uitmaakten van het bestuur. Zij hebben een geweldige bijdrage geleverd, waarbij vooral de penningmeester en de secretaris veel tijd in de NVH gestoken hebben. Hun plaatsen in het bestuur zijn inmiddels ingenomen door Bart van Hoek (penningmeester), Harry Janssen (secretaris), Karel van Erpecum (klinisch onderzoek), Jan Kwekkeboom (basaal onderzoek) en -met ingang van de komende najaarsvergadering - Joost van der Sijp (chirurgie). De wisseling van de wacht werd op een terras in Houten gevierd (het mooie weer deze zomer hield maar niet op) en dit gaf ons de gelegenheid om nog eens stil te staan bij het reilen en zeilen van de vereniging. Geconstateerd kon worden dat er een toenemende belangstelling is voor de NVH vanuit de beroepsgroep, zowel van klinische als basale zijde. Dit is verheugend en de vraag doet zich voor wat de vereniging met al dat enthousiasme gaat doen. Onderzoek en post-academisch onderwijs lijken mij de belangrijkste doelstellingen van de NVH. Wat het laatste betreft mogen we terugkijken op een uiterst succesvolle NVH cursus in Leiden. In tegenstelling tot vorige jaren bestond dit jaar het merendeel der cursisten uit assistenten in opleiding (onze doelgroep!). Eindelijk hebben we ze bereikt. Ikzelf vond de pathologie cursus het hoogtepunt. Een geweldige organisatie van Fiebo ten Kate en een fantastische pathologie. Hoe het ook zij, Bart van Hoek en zijn collega's in Leiden (en uiteraard Karin van Nieuwkerk) hebben een werkelijk uitstekende cursus georganiseerd. Een aanrader voor een ieder die hier nog niet aan deelgenomen heeft en wellicht ook voor diegenen die het nog wel een keer willen horen en zien. Verderop in deze nieuwsbrief een verslag van collega Wagtmans, deelnemer aan de cursus.

Het onderzoek. We kennen in Nederland geen heel grote levercentra zoals in sommige van de ons omringende landen. Voor trials zijn we dus aangewezen op de bijdrage van meerdere centra. Dit vergt motivatie en organisatie. De NVH wil zich voor dit doel inzetten. In september organiseren we, met vooralsnog een beperkt groepje voortrekkers, een brainstormdag waarop

wij alle mogelijke onderwerpen de revue willen laten passeren. Uiteraard zal er gesproken worden over virale hepatitis trials, primaire biliare cirrose, primaire scleroserende cholangitis, immunosuppressiva na levertransplantatie en vasculaire leverziekten. Daarnaast moet er aandacht komen voor de niet-alcoholische leververvetting en de daarmee samenhangende niet-alcoholische steatohepatitis en ook voor de genetica van leveraandoeningen. Er zijn nog een groot aantal relevante ‘levergenen’ te ontdekken, een prachtig veld voor samenwerking tussen clinicus en basale onderzoeker. Voorts noopt de donorschaarste om (nog) creatiever te worden met betrekking tot de leververvangende en ondersteunende therapie: kunstlever, leverdialyse, stamceltransplantatie. Goed, onderwerpen genoeg maar hoe moet dit worden gefinancierd? Bij grote trials gaat het vaak om veel geld en een lange adem. Het belang van de Maag Lever Darmstichting voor ons vakgebied kan niet genoeg worden onderstreept maar daarnaast zal ook de overheid en de industrie over de brug moeten komen. De NVH zal een bescheiden bijdrage aan nieuwe initiatieven leveren in de vorm van een aantal starters beurzen (€ 6.000,- per initiatief). Echter, zonder project geen geld. Dus aan de slag.....

Peter Jansen

## Van de redactie

Beste collega's

Hierbij een overzicht over de plannen en veranderingen in de Nieuwsbrief. Als nieuw item in het bulletin willen we diverse buitenlandcorrespondenten relevante informatie laten geven over hepatologisch onderzoek en patiëntenzorg. In deze eerste aflevering is Dr. Frank Lammert uit Aken (per slot van rekening vrijwel om de hoek) aan de beurt. Hij zal ons ook in de toekomst op de hoogte houden over belangrijke ontwikkelingen bij onze grote buur. Een tweede nieuwigheid is dat ook een recente publicatie met interessante klinische bevindingen kort besproken wordt: in deze aflevering vertelt Dr. Frank Vleggaar (oude bekende van de Rotterdamse multicenter PSC en PBC studies) over portale hypertensieve bilopathie wat frequent problemen schijnt te geven bij patiënten met portatrombose. We houden u verder op de hoogte.

Karel van Erpecum

# Sectie Klinische Hepatologie

## coördinatoren:

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

**Hepatology alert:** *Condat B, Vilgrain V, Asselah T, O'Toole D, Rufat P, Zappa M., Moreau R, Valla D. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: a clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. Hepatology 2003; 37: 1302-8.*

Na trombose van de vena portae ontstaan vaak portoportale collateralen rondom de vena portae om het veneuze bloed afomstig uit de darmen, pancreas en milt naar de lever te leiden. Dit proces wordt wel cavernomateuze transformatie genoemd (portaal cavernoom: kluwen veneuze collateralen in de porta hepatis die als by-pass functioneert). Recent werd in een grote serie bericht dat portaal cavernoom vaker dan tot nog toe gedacht tot galwegproblemen leidt (Condat et al. *Hepatology 2003;37:1302-8*). De auteurs vonden bij 23 van 25 opeenvolgende patiënten (92%) met een portaal cavernoom zonder onderliggende cirrose of maligniteit afwijkingen aan de galwegen. Met gelijktijdig MRI onderzoek van de galwegen (MR cholangiografie) en het portaal cavernoom (MR portografie) konden ze aantonen dat de galwegafwijkingen inderdaad door impressie van het cavernoom veroorzaakt werden. In geen enkel geval was er sprake van galganginsnoering zonder impressie van veneuze collateralen. Compressie lijkt dus de belangrijke factor bij de pathogenese van de galwegafwijkingen. Er werd geen steun gevonden voor de ischemische hypothese. Bij circa tweederde van deze groep patiënten beperkten de galwegafwijkingen zich tot de ductus choledochus. Vijf van de 25 hadden naast ductus choledochus afwijkingen ook stenosen in de ductus hepaticus. Vaak werden galstenen proximaal van de stenosen aangetroffen. Tijdens een follow up van anderhalf jaar traden bij 7 patiënten (28%) biliaire klachten op: buikpijn met leverenzymstoornissen, acalculuze cholecystitis, cholangitis, jeuk met cholestase en obstructie icterus. De auteurs suggereren op grond van hun ervaring endoscopische therapie (steenextractie, tijdelijk of permanent stenten van de

stenosen) en ursodeoxycholzuur als eerstelijns therapie. Bij onvoldoende succes kan portosystemische shunting overwogen worden als dat technisch al mogelijk is. Na deze operatie verdwijnt het cavernoom echter lang niet altijd en kan de galwegafwijking soms blijven bestaan. Biliodigestive bypasschirurgie geeft meestal onbevredigende resultaten. Van groot belang blijft om aan deze aandoening te denken bij patiënten met galwegstenosen die ook vena porta trombose hebben. Het cholangiografische beeld van stricturen en dilataties wordt niet zelden aangezien voor de cholestatische leverziekte primaire scleroserende cholangitis.

Frank P. Vleggaar

Karel J. van Erpecum

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten.

## Cursus klinische hepatologie 2003

Van 18 t/m 20 juni 2003 vond in Leiden de door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie georganiseerde cursus Klinische Hepatologie plaats. Ditmaal was het de achtste keer op rij. Uitgangspunt van deze cursus is het belichten van diagnostiek en behandeling van leveraandoeningen vanuit een klinisch perspectief. Portale hypertensie, leverproblemen op de ICU, tumoren in de lever, auto-immuunziekten, toxische en medicamenteuze leverschade, steatosis hepatis, levertransplantatie en infectieziekten van de lever waren de belangrijkste onderwerpen.

De organisatoren van Hoek, Van Nieuwkerk, Koek en medewerkers hadden vooral Nederlandse sprekers uitgenodigd. Roelof Janssens beet de spits af met een state of the art betreffende ascites en het hepatorenaal syndroom. Het ontstaan van ascites bij cirrose wijst op een slechte prognose, vooral wanneer er een hepatorenaal syndroom ontstaat. Ontlastende paracentese, transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt, terlipresine gecombineerd met albumine en nierfunctievervanging kunnen de kwaliteit van leven verbeteren, doch verlenging van het leven kan voornamelijk worden bereikt door een levertransplantatie. Henk van Buuren besprak de medicamenteuze en endoscopische therapie van acute varicesbloedingen en legde naast

het advies om tijdens de endoscopie vooral kalm te blijven, de nadruk op de tripel therapie van bloedingen uit oesofagusvarices: 1. medicamenteus, 2. endoscopisch (bij voorkeur bandligatie) en 3. SBP-profylaxe. De mortaliteit van een eerste slokdarmvaricesbloeding bij patiënten met cirrose blijft erg hoog. Nevens, MDL-arts uit Leuven pleitte voor een screening naar de aanwezigheid van oesofagusvarices bij alle patiënten met cirrose. Bij een patiënt met gedecompenseerde levercirrose zonder varices dient de endoscopie elke 2 tot 3 jaar herhaald te worden. Daling van de bloedplaatjes beneden de 80.000 wijst op de aanwezigheid van grote varices en dan is behandeling met propranolol aangewezen. Alle patiënten die ooit gebleed hebben dienen secundaire profylaxe te krijgen (bètablokkers of bandligatie). Ronald Oude Elferink gaf een uiteenzetting over de functie van de lever tijdens sepsis. Binnen enkele dagen kan cholestase ontstaan, gecombineerd met totale parenterale voeding kan deze situatie drastisch verergeren. Definities, etiologie, klinische presentatie, complicaties en medicamenteuze behandeling van het acuut leverfalen werd besproken door Bart van Hoek. Mogelijk zal de bioartificiele lever en/of molecular adsorbance recirculation systems (MARS) een deel van de levertransplantaties die hierbij vaak nodig zijn overbodig maken en overbrugging tot transplantatie verbeteren.

Volgens Rob Chamuleau zijn we wat dit betreft aardig op weg al vormt de galuitscheiding hierbij een voortslepend probleem. Goedaardige levertumoren en de veilige resectie hiervan werden door respectievelijk De Vries en Thomas van Gulik belicht. Auto-immuunziekten (AIH) van de lever (Karin van Nieuwkerk) kunnen samen gaan met PBC of PSC: overlapsyndromen. Bij presentatie kan bij een minderheid beide aandoeningen tegelijk worden vastgesteld. Dit heeft belangrijke consequenties voor de monitoring en therapie. Indien de AIH component actief is wordt in het algemeen een goede reactie op corticosteroiden en azathioprine gezien.

NASH, non alcoholic steato-hepatitis, (Robert de Knegt) lijkt een steeds belangwekkender aandoening en vormt een onderdeel van het veel bredere ziektebeeld NAFLD, non alcoholic fatty liver disease. Het beloop is over het algemeen gunstig, maar ontwikkeling van levercirrose is mogelijk. Welke factoren hierbij een rol spelen is nog niet duidelijk. Wellicht is het een verworven metabole aandoening waarbij het insulineresistentie syndroom en obesitas een belangrijke rol spelen. Behandeling: NAFLD voorkomen door dieetrestricties, beweging en gewichtreductie. Experimenteel onderzoek laat zien dat het heel goed

mogelijk is dat de behandeling hetzelfde blijkt te zijn als die van DM type 2 (Metformine?).

Behandeling van patiënten met chronische hepatitis B (De Man) en hepatitis C (Schinkel) kwamen natuurlijk ook aan de orde. Een chronische hepatitis B patiënt met virale replicatie boven  $10^5$  kopieën/ml komt in aanmerking voor antivirale therapie. Voor de individuele patiënt zal men een afweging moeten maken tussen langdurige virus remming, immunostimulatie of een combinatie hiervan. De eerste studies waarbij lamivudine en PEG-interferon gecombineerd worden zijn veel belovend, zonder aanwijzingen voor farmacologische interactie of onverwachte toxiciteit. Jan van Hattum hield een pleidooi voor vaccinatie tegen hepatitis B. Wereldwijd zijn 350 miljoen mensen drager van het hepatitis B virus (HBV), waarvan per jaar ongeveer 1.3 miljoen doden. In Nederland wordt het aantal dragers geschat op 80.000; het aantal doden tussen de 200 en de 600 per jaar, dat is ongeveer één per dag. Nederland is nagenoeg het enige land in de westerse wereld dat nog geen vaccinatie programma tegen HBV heeft, terwijl de ziekte gemakkelijk kan worden verkregen en oh zo moeilijk is te behandelen. De HB-vaccinatie is in ieder geval succesvol als de antistoftiter (anti-HBs) hoger is dan 10 U/l. Succespercentages, gedefinieerd als sustained virologische respons, van de behandeling van hepatitis C (HCV) met PEG-interferon en ribavirine liggen rond de 50%. Deze cijfers berusten op trials bij geselecteerde patiënten, waarschijnlijk liggen de responspercentages bij anderen beduidend lager. Roger Chapman (Oxford) sprak over leverziekten bij inflammatoire darmaandoeningen (IBD). Bij colitis ulcerosa (CU) is PSC de bekendste en komt in 3 tot 5% van de gevallen voor; omgekeerd hebben 70% van de patiënten met PSC CU. Fatty liver, hepatotoxische medicamenten, AIH, PBC, HCV infectie (bloedtransfusies) en amyloidose werden eveneens genoemd als complicaties bij IBD.

Al met al een boeiende cursus waaraan verplichte deelname voor MDL-artsen in opleiding niet zou misstaan. Het is allemaal terug te lezen in het cursusboek dat u als lid kunt opvragen bij het secretariaat NVH.

Martin Wagtmans

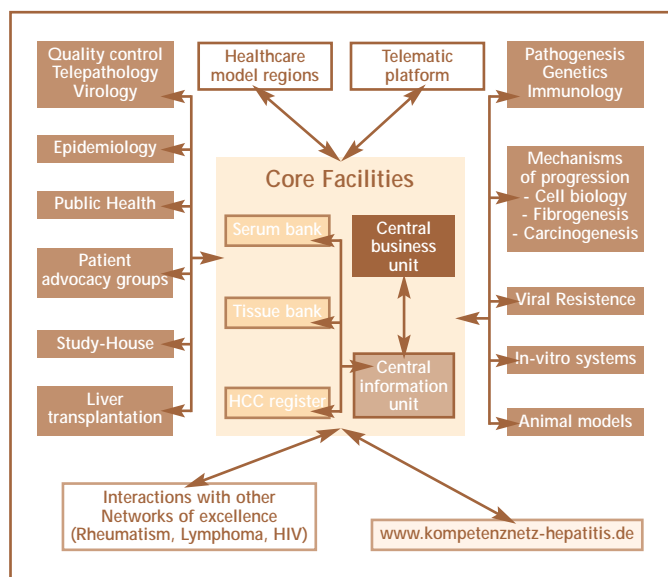
# Hepatologie nieuws uit buitenland

Van onze correspondent in Duitsland

Dr. Frank Lammert, Department of Medicine III, Universiteit Aken

## Landelijk netwerk voor virale hepatitis

Het netwerk voor virale hepatitis (Hep-Net) is één van de 14 landelijke Duitse netwerken op geneeskundig gebied. Hep-net werd in 2002 opgericht door het Ministerie voor Onderwijs en Research (BMBF). Ongeveer een kwart van de 670 patiënten die jaarlijks getransplanteert wordt lijdt aan virale hepatitis. Hep-Net ondersteunt landelijke research en ontwikkelt uniforme diagnostische en therapeutische guidelines. Nieuw is ook dat ziekenhuizen, hepatologen, huisartsen, basale wetenschappers en patiënten organisaties gestructureerd samenwerken. Voor basale en klinische research worden data en materiaal centraal opgeslagen. Ook monitoring van studies wordt door Hep-Net



gedaan. Na de tijdelijke financiering van overheidswege moet een - nog op te richten - Duitse Lever Stichting het netwerk ondersteunen. Lopende klinische research projecten zijn: HCV surveillance (Robert-Koch-Instituut Berlijn), landelijke registratie van de incidentie van HCV infecties (Universiteit Essen), en economische evaluatie (Universiteit Hannover). Basale research projecten behelzen genetische en immunologische mechanismen bij hepatitis B en C, fibrogenese, ontwikkeling van virale resistentie, en ontwikkeling van nieuwe systemen voor virusanalyse en diermodellen.

Voor verdere informatie kan Hep-Net bereikt worden via e-mail: [hep-net@mh-hannover.de](mailto:hep-net@mh-hannover.de) of [www.kompetenznetz-hepatitis.de](http://www.kompetenznetz-hepatitis.de).

## Acute hepatitis C infectie

Het doel van een recent gepubliceerde Duitse studie (Medical Department II, Klinikum Großhadern, München) was om de beste behandelingsstrategie bij acute hepatitis C te achterhalen (Gastroenterology July 2003;125:80-8). Eerder hadden Jaeckel et al. uit Hannover de resultaten van een open trial met 24 weken interferon- $\alpha$  behandeling gepubliceerd (NEJM 2001;345:1452-7): in 98% van de gevallen werd een sustained response bereikt. In de nieuwe studie uit München vervolgden de onderzoekers in een periode van 7 jaar 60 patiënten met acute hepatitis C. Spontane klaring van het virus trad op bij 24 van 46 patiënten (52%) met symptomatische acute hepatitis C, meestal binnen 12 weken, terwijl alle 9 asymptomatische patiënten met acute infectie chronische hepatitis C kregen. De behandeling met interferon/ribavirine bij alleen die patiënten die langer dan 3 maanden HCV-RNA positief bleven leidde tot sustained response in 80% van de behandelde patiënten en een overall virale klaring in 91% van het cohort. Overbehandeling bij het grote aantal patiënten met spontane virale klaring werd zo vermeden. De conclusie van de auteurs dat antivirale therapie veilig 3 maanden uitgesteld kan worden bij symptomatische acute hepatitis C zal ongetwijfeld medisch-juridische implicaties hebben en de klinische praktijk beïnvloeden.

## 58ste jaarlijkse congres van de Duitse Vereniging voor Gastroenterologie

Het 58ste jaarlijkse congres van de Duitse Vereniging voor Gastroenterologie (DGVS) wordt van 17-20 september 2003 in Nürnberg gehouden. Het is het grootste Duitse congres op gastroenterologisch en hepatologisch gebied. Naast veel research workshops, o.a. nieuwe muizenmodellen voor chronische leverziekten zijn er klinische symposia over state-of-the-art diagnostiek en behandeling van leverziekten. Verdere informatie is te verkrijgen op <http://www.dgvs2003.de>

## XII Falk Lever Week

Tijdens de XII Falk Lever Week (Freiburg, 15-21 oktober: opge-

dragen aan Hans Popper's 100ste geboortedag) zal een groot aantal eminente wetenschappers een update over de belangrijkste ontwikkelingen op levergebied presenteren en perspectieven voor de toekomst schetsen. Een speciale sessie is gewijd aan leverhistologie als eerbetoon aan de patholoog Hans Popper

(1903-1988) die essentiële bijdragen aan de basale en klinische hepatologie geleverd heeft. Recente ontwikkelingen op het gebied van de cholestatische en genetische leverziekten worden verder speciaal belicht. Meer informatie is te vinden op <http://www.falkfoundation.de>

# 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 nogmaals een inschrijvingskaart voor het congres waarmee u zich bovendien kunt opgeven voor het cursorisch onderwijs op 1 en 2 oktober, voorafgaand aan het congres. Het volledige programma, inclusief cursorisch onderwijs, is behalve in de ingesloten bijlage ook te 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. 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.

## Cursusboek Klinische Hepatologie

Van de in Leiden gehouden cursus klinische hepatologie (18-20 juni 2003 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. Medegelet 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 hiervoor in aanmerking. Een bijdrage voor de nieuwsbrief in de vorm van een congresverslag of korte bespreking van eigen onderzoek wordt verwacht. Formulieren verkrijgbaar via het secretariaat 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.

## Nieuws

### Het PBC cohort in de schijnwerper

Al jaren wil het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie gezamenlijke klinische research in Nederland bevorderen, ter verdere ontwikkeling van de hepatologie in het algemeen en ter verhoging van de individuele zorg in het bijzonder. Beleidsvoornemens maken is relatief makkelijk; ze tot een succesvolle conclusie brengen zeer moeilijk. Wat is nodig om te slagen? Op grond van de bestudering van een n=1 casus, en dan zonder randomisatie, lijkt in de setting van de Nederlandse hepatologie de sleutel tot succes een vasthoudende, en voor patiënt en collega's beminlijke onderzoeker, enige institutionele

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.

administratieve ondersteuning, en het geluk een sponsor te vinden met een adem die langer is dan de geplande duur van het onderzoek.

De PBC multicenter cohort-studie is het voorbeeld dat aan bovengestelde overpeinzing ten grondslag lag. Vanaf 1990 zijn ongeveer 350 patiënten uit meer dan 45 centra in het studiecohort opgenomen, en krijgen artsen van deze patiënten met een zeldzame ziekte jaarlijks informatie over prognose en mogelijkheden en onmogelijkheden van interventie therapie.

In de afgelopen jaren hebben successievelijk 4 promovendi (een absolute vereiste om cohortonderzoek naast klinische patiëntenzorg vol te houden) hun tanden gezet in het natuurlijk



beloop, symptomen, en behandeling van deze ziekte; de 4e promotie zal eind 2003 plaats vinden. Zestien PubMed-geregistreerde publicaties verschenen tussen 1994 en heden, onder andere in de Lancet, Gastroenterology, Gut en het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde naast de meer hepatologische georiënteerde literatuur.

De onderzoeksgroep heeft ook een tamelijk unieke manier om deelnemende specialisten 'erbij' te houden: het familie-weekend. Eens per jaar worden alle specialisten, die gegevens over patiënten insturen, uitgenodigd voor een 'meeting' met wetenschappelijke bijscholing. Vrijdagavond aankomen, zaterdagochtend voor de specialisten werk: organisatie cohortonderzoek, bespreking studieresultaten, wetenschappelijke bijscholing over UDCA, altijd interessant; 's middags en 's avonds komen kinderen en echtgenotes in de belangstelling.

Tien jaar na de eerste publicatie, en daarmee de erkenning van het cohort, willen wij de hoofdonderzoeker en de sponsor gelukwensen met de mooie onderzoekstijd die verlopen is, de resultaten die behaald zijn, en het voorbeeld dat zij gegeven hebben. Het duo zij toegewenst energie en creativiteit om de impact van het cohortonderzoek voor wetenschap, Nederlandse hepatologie en patiënt met PBC vast te houden en te laten groeien.

S.W. Schalm

Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten

Erasmus MC, Rotterdam

## Promoties

Samenvatting proefschrift **Baukje M. Elzinga**

### **Effects of Bile Salts on Hepatic Lipoprotein Production**

Proefschrift Baukje M. Elzinga, promotiedatum: 11 juni 2003, Rijksuniversiteit Groningen

Promotor Prof. Dr. F. Kuipers, co-promotor Dr. H.J. Verkade

Een verhoogde VLDL (Very Low Density Lipoprotein) productie is een gemeenschappelijk kenmerk van verschillende veel voorkomende ziektes zoals diabetes type II en obesitas (vetzucht). Een betere kennis van het regulatiemechanisme van VLDL productie kan bijdragen aan een verdere ontwikkeling van nieuwe methoden om deze ziekten te behandelen en te voorkomen. De

Mededelingen Maag Lever Darm Stichting

De collecteweek van 15 - 21 juni 2003 is voorbij en inmiddels, twee maanden later, zijn de meeste opbrengsten over-

**MAAG  
LEVER  
DARM  
STICHTING**



gemaakt en de formulieren opgestuurd. Het resultaat dat tot nu toe is verwerkt is gelijk aan de opbrengst van vorig jaar € 1.240.000. Wij hopen natuurlijk dat hier nog wat bijkomt.

Er moeten nog ca. 80 opbrengsten verwerkt worden dus wij zijn optimistisch dat het totaal toch een hogere opbrengst laat zien dan vorig jaar.

Dank aan alle vrijwilligers, contactpersonen, wijkhoofden en collectanten. Zonder hen geen collecte en geen opbrengst!

Tineke van Dam, hoofd collecte

afgelopen jaren hebben verscheidene onderzoeksgroepen zich gericht op een mogelijke regulerende functie van galzouten in het VLDL metabolisme. In klinische studies werden patiënten met erfelijke hypertriglyceridemie beschreven met intestinale galzoutmalabsorptie. Deze aandoening werd recentelijk in verband gebracht met verlaagde expressie van het eiwit ASBT ("bile salt uptake transporter"), een intestinaal transporteiwit, dat galzouten opneemt vanuit de darm. Een ASBT remmer, die toegediend werd aan cavia's, veroorzaakte een duidelijke verhoging van de plasma VLDL-triglyceride (TG) concentratie en bevorderde vorming van grotere (potentieel atherogene) VLDL deeltjes. In overeenstemming met een mogelijke regulerende rol voor galzouten in VLDL metabolisme bleken galzouten de

secretie van VLDL-TG te remmen in primaire humane en rat hepatocyten *in vitro* op een dosisafhankelijke manier. De onderzoeken beschreven in dit proefschrift werden uitgevoerd om het effect van galzouten op VLDL productie *in vivo* te kwantificeren en om mechanisme(s) te onderzoeken via welke galzouten de VLDL productie remmen.

In **hoofdstuk 2** worden de effecten van acute en chronische verandering van de transhepatische galzoutflux op VLDL-TG productie beschreven in twee diermodellen. Ten eerste werd de VLDL-TG productie bestudeerd in galafgeleide ratten, die een infuus van galzouten kregen in de darm gedurende een aantal uren. Muizen werd gedurende 3 weken een taurocholaat- of cholestyraminebevattend dieet gegeven, waardoor de galzoutflux veranderd werd. In muizen vonden we een omgekeerd evenredige relatie tussen transhepatische galzoutflux en en plasma TG concentratie ( $R^2=0.89$ ), maar ook tussen VLDL-TG productiesnelheid ( $R^2=0.87$ ) en galflux. Deze experimenten toonden aan dat een meer langdurige verandering van de galzoutflux in muizen *in vivo* de plasma TG concentratie kon verlagen en de VLDL-TG productie door de lever kon remmen, maar de effecten op VLDL-TG productie waren relatief klein en werden alleen waargenomen bij suprafysiologische galzoutfluxen in muizen.

Galzouten kunnen hun eigen opname en secretie door de lever reguleren door galzouttransporteiwitten te beïnvloeden. In **hoofdstuk 3** werd in twee muismodellen de effecten van veranderde galzoutflux op expressie van levertransporteiwitten beschreven. De resultaten beschreven in dit hoofdstuk tonen aan dat grote variaties in transhepatische galzoutflux een relatief klein effect hebben op de expressie van de galzouttransporteiwitten Ntcp (basolateraal) en Bsep (canaliculair) in de lever *in vivo*. De resultaten suggereren dat de eiwitexpressie van deze transporteiwitten niet snelheidsbepalend is voor de transhepatische galzoutflux onder fysiologische omstandigheden en dat de lever grote veranderingen in galzoutflux makkelijk kan verwerken. Oxysterolen, metabolieten van cholesterol die ook tussenproducten kunnen zijn in galzoutsynthese, kunnen binden aan de nucleaire hormoon receptor "Liver x receptor" (LXR) en LXR vervolgens activeren. In de afgelopen paar jaren werd aangetoond dat geactiveerd LXR verschillende genen in galzout- en vetmetabolisme beïnvloedt. Daarom werd onderzocht of geactiveerd LXR ook een effect heeft op VLDL productie door de

lever (**hoofdstuk 4**). Toediening van een synthetische LXR agonist aan wild type C57BL/6J muizen gedurende 5 dagen resulteerde in een verhoogd HDL (gunstig) vergezeld door de ontwikkeling van een vette lever en uitscheiding van grote VLDL deeltjes verrijkt in TG (ongunstig).

Recentelijk werd aangetoond dat galzouten de natuurlijke liganden zijn voor de nucleaire hormoon receptor "Farnesoid x receptor" (FXR) en dat ze via activatie van FXR niet alleen hun eigen biosynthese kunnen remmen (feedback mechanisme), maar ook verschillende genen in het vetmetabolisme kunnen beïnvloeden. In dit proefschrift (**hoofdstuk 5**) worden de effecten beschreven van FXR deficiëntie op de vorming van TG-rijke lipoproteïnen door de lever (VLDL) en de darm (chylomicronen) *in vivo* in muizen. Hoewel FXR-deficiënte muizen een sterk verhoogde plasma TG concentratie hadden, bleek de hepatische VLDL-TG productie niet anders. Echter,  $Fxr^{-/-}$  muizen bleken veel grotere VLDL deeltjes verrijkt in TG te produceren. In tegenstelling tot de VLDL productie was de intestinale chylomicronenproductie in  $Fxr^{-/-}$  muizen wel verlaagd (met ~50%) en werden er ~2 keer zo kleine chylomicronendeeltjes gemeten. *In vitro* in hepatocyten van FXR-deficiënte muizen bleek dat de VLDL-TG secretie nog steeds sterk geremd kon worden met fysiologische concentraties van het galzout taurocholaat. Dit toont aan dat de remming van galzouten op VLDL-TG secretie *in vitro* onafhankelijk is van FXR. Het onderzoek uit **hoofdstuk 5** toont aan dat uitschakeling van FXR de vorming van TG-rijke lipoproteïnen verstoort in zowel de lever als de darm. De hypertriglyceridemie in FXR-deficiënte muizen wordt niet veroorzaakt door een verhoogde productie van TG-rijke lipoproteïnen door lever en/of darm, maar waarschijnlijk door een verstoorde verwerking in de circulatie van anders samengestelde TG-rijke lipoproteïnen.

In **hoofdstuk 6** hebben we verder onderzoek gedaan naar het mechanisme achter de remmende werking van galzouten op VLDL secretie *in vitro*. We hebben onderzocht of galzouten VLDL secretie remmen door het proces van lipidering van het belangrijkste eiwit in VLDL (apolipoproteïen B) te beïnvloeden of dat galzouten VLDL secretie remmen onafhankelijk van dit proces. De effecten van het galzout taurocholaat op secretie van een lipidenrijk, verkort apoB peptide of van apoB als onderdeel van TG-rijk VLDL, werden bestudeerd in dubbelgetransfecteerde McA-RH7777 rat hepatoma cellen. Deze cellijn bracht of het

verkorte apoB peptide (apoB18) (in lipidenrijke vorm uitgescheiden) tot expressie of het volledige apoB100 (als VLDL uitgescheiden), maar ook de Ntcp galzouttransporter (van rat origine). De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat taurocholaat niet alleen de secretie van humaan apoB100 remt maar ook de secretie van het verkorte, lipidenrijke apoB18 peptide. De remmende werking van galzouten op VLDL secretie *in vitro* blijkt niet gebaseerd te zijn op verstoring van het lipideringsproces van apoB tot een TG-rijk VLDL deeltje. De uitkomsten van dit onderzoek leveren bewijs voor het bestaan van een nieuw, onbekend mechanisme via welke galzouten de secretie van apoB lipoproteïne B remmen waar zeer waarschijnlijk het N-terminale gedeelte van apoB bij betrokken is.

De onderzoeken beschreven in dit proefschrift tonen aan dat galzouten effecten hebben op VLDL productie via verschillende routes die voornamelijk onafhankelijk zijn van transcriptionele regulatie van genen betrokken bij VLDL metabolisme. Onder fysiologische omstandigheden zijn de galzout-gemedieerde effecten op VLDL productie *in vivo* relatief klein. LXR en FXR zijn zeker betrokken bij lipoproteïneproductie door de lever.

Toch zijn beiden niet het voornaamste aangrijpingspunt van galzout-gemedieerde effecten op hepatische VLDL productie. De onderzoeken in dit proefschrift geven nieuwe informatie over de effecten van galzouten en hun tussenproducten op de vorming en productie van TG-rijke lipoproteïnen, maar impliceren tegelijkertijd dat meer onderzoek gedaan moet worden om de relatie tussen galzoutmetabolisme en lipoproteïne-metabolisme verder in kaart te brengen.

# Congresagenda 2003/2004

## 24-26 september 2003

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

*Inlichtingen:*

E-mail: [info@oasismetings.com](mailto:info@oasismetings.com)

## 2 en 3 oktober 2003

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](mailto:secretariaat@nvge.nl)

## 24-28 oktober 2003

AASLD, Boston, U.S.A.

*Inlichtingen:* [www.aasld.org](http://www.aasld.org)

## 18 en 19 maart 2004

Voorjaarsvergadering 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](mailto:secretariaat@nvge.nl)

## 14-19 april 2004

EASL, Berlijn

## 21 t/m 23 april 2004

Internistendagen, MECC, Maastricht.

*Inlichtingen:* Bureau NIV, Postbus 20066, 3502 LB Utrecht.

Tel: 030-2823229. Fax 030-2882298

E-mail: [secre@niv.knmg.nl](mailto:secre@niv.knmg.nl)

## 16-19 mei 2004

AGA, New Orleans

## 25-29 september 2004

UEGW, Praag

## 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](mailto:secretariaat@nvge.nl)

## 29 oktober-2 november 2004

AASLD, Boston

## **Secretariaat: Postbus 657, 2003 RR Haarlem**

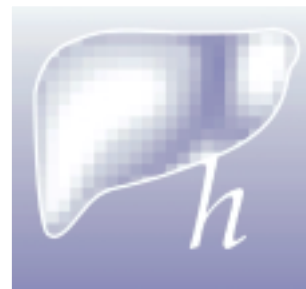
### **Proefschriftenservice**

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:**

- 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 Charibdys of therapy. K. Meijer, Groningen.
- New Developments in Hepatitis B, C and G Virus. R. Sentjens, Amsterdam.
- Effects of Bile Salts on Hepatic Lipoprotein Production. B.M. Elzinga, Groningen

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



**Nederlandse  
Vereniging  
voor Hepatologie**