



Alexandra Langers
benoemd tot hoogleraar

VOORWOORD

COLOFON

DDD news van de Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie verschijnt vier maal per jaar.
De Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie is opgericht op 26 oktober 1913.

Redactieadres/Inlichtingen advertenties:

Secretariaat NVGE
Postbus 657,
2003 RR Haarlem
Tel: 023 - 5513016
E-mail: secretariaat@nvge.nl
Correspondentie kan worden gestuurd naar het redactieadres. Het bestuur behoudt zich het recht voor om te bewerken.

Secretariaat/

Ledenadministratie:

Postbus 657, 2003 RR Haarlem
Tel: 023 - 5513016
E-mail: secretariaat@nvge.nl
ledenadministratie@nvge.nl

Lidmaatschap:

Aanmelden via www.nvge.nl

Opzegging:

Het lidmaatschap loopt per kalenderjaar, eventuele opzeggingen vóór 1 december via ledenadministratie@nvge.nl

Overname van gegevens uit DDD news is toegestaan met bronvermelding.

Vormgeving:

Venhuis Communicatie Producties

Omslagfoto:

Prof. dr. Alexandra Langers

ISSN: 2543-3075



Geachte DDD-news lezers,

Inspiratie is de bron van alle creativiteit waar we uit putten als we een opdracht of klus moeten doen. Zonder inspiratie komt een artikel schrijven, een presentatie voorbereiden en ook het schrijven van het voorwoord van het DDD-news niet van de grond. Nu de zon weer uitbundig schijnt, de lentekriebels op allerlei manieren onderwerp van gesprek zijn en we net een succesvolle voorjaars editie van de DDD achter de rug hebben ontbreekt het gelukkig niet aan inspiratie.

Als NVGE proberen we elke editie actueel en vernieuwend te zijn en leggen we nadruk op het multidisciplinaire karakter van onze vereniging. Gevoelsmatig is de pathologie het ondergeschoven kindje binnen ons vakgebied, maar ontzettend belangrijk voor onze patiënten. En een vakgebied waar de ontwikkelingen snel gaan, derhalve de keuze om samen met de Nederlandse Vereniging voor Pathologie invulling te geven aan de afgelopen DDD. In totaal werden vijf goed bezochte tandem sessies georganiseerd door onze secties en pathologie over uiteenlopende onderwerpen binnen de GE. Naast het medisch inhoudelijke deel werd het belang van elkaar kennen, elkaar weten te vinden en intensiever samenwerken in de dagelijkse praktijk meermaals benoemd. De keynote lecture door Sybren Meijer, GE-patholoog in het AUMC, gaf een fraai inkijkje wat *AI* in het heden en in de toekomst voor ons kan betekenen, veel kansen maar ook veel stof tot nadenken hoe we *AI* duurzaam kunnen inzetten.

Op de woensdag waren naast de belangrijke abstract sessies meerdere symposia georganiseerd, o.a. een fraai symposium over mesenteriaal ischemie in samenspraak met de NVGIC. Mogelijk dat het onderwerp mesenteriaal ischemie een terugkerend item wordt tijdens de DDD. De laatste sessie stond naast drie top abstracts in het teken van prijzen uitreiken. Prof. Stan de Graaf ontving de *Distinguished Hepatology Award* en hield een inspirerende voordracht over zijn werk binnen de hepatologische moleculaire- en celbiologie en als laatste mocht Jony van Hilst de prestigieuze *Researchprijs* in ontvangst nemen en haar *SPLENDID* project presenteren.

MDL-dokters en verpleegkundig(en) specialisten zijn hardwerkende mensen en gewend om vroeg op te staan. Dat zagen we gelukkig terug op de donderdag ochtend waar ondanks het vroege tijdstip er toch ruime animo was voor de eerste sessies. Vele boeiende sessies volgden, o.a. van de sectie Experimentele Gastroenterologie en een door Maastricht gedomineerd Neurogastroenterologie en Motiliteit programma. De parkzaal pulde uit en liet zien dat NGM hot en sexy is. Wellicht uitbreiding van aandachtsgebied gewenst?!

Lees verder op pagina 4

INHOUD

Nieuws	5
Ins & Outs	9
Kennisgeving Alexandra Langers hoogleraar	10
Terugblik DDD maart 2025	11
De Gouden Research Vraag	18
De appel van niet...	19
DDD Science	22
Proefschriftsponsoring	27

CONGRESAGENDA 2025

13 mei 2025

Casuïstische conferentie
Locatie: Online vanuit studio

9 september 2025

MDL Update NVMDL
Locatie: Conference Center NH
Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat MDL
Tel.: 023 - 551 3016
E-mail: congres@mdl.nl

10 en 11 september 2025

Digestive Disease Days Najaar
Locatie: Conference Center NH
Koningshof te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE
Tel.: 023 - 551 3016
E-mail: congres@nvge.nl

23 - 26 september 2025

Dutch Liver Week 2025
Locatie: Crowne Plaza, Utrecht
Inlichtingen: Secretariaat NVH
Tel.: 023 - 551 3016
E-mail: congres@nvh.nl

De Digestive Disease Days van de NVGE in de komende jaren vindt u via www.nvge.nl

Vervolg voorwoord

De middag werd afgesloten met een mooi programma van de V&VN en verder een mini symposium BVO en symposium over complicatie management binnen de endoscopie. De laatste sessies waren gelukkig ook redelijk goed bezocht. Als NVGE blijven we aandacht vragen om ook op de vroege en late tijdstippen acte de présence te geven.

De voorbereidingen voor september zijn alweer in volle gang en het programma vult zich geleidelijk met boeiende en inspirerende topics. Er blijft aandacht voor de mix van pure klinische en basale wetenschap afgewisseld met het delen van state of the art kennis over medische en maatschappelijk onderwerpen. Mocht u als NVGE lid suggesties hebben

over onderwerpen of bepaalde onderdelen van ons mooie vakgebied missen binnen de DDD, dan stimuleren wij u om dit kenbaar te maken bij het bestuur of een van de secties. Vanaf september zullen ook projecten voortgekomen uit de research call van het MDL fonds een plek gaan krijgen in het programma. Tevens zullen ook twee nieuwe ereleden van de vereniging in het zonnetje gezet worden. Enfin, u moet wel hele goede argumenten hebben om niet naar de komende DDD te komen, want het worden weer twee prachtige nazomer dagen vol met wetenschap en interactie met uw collegae.

Namens het NVGE bestuur, *Alexander Bodelier, secretaris*

Samenstelling bestuur

Dr. A.E. (Andrea) van der Meulen, *voorzitter*
Dr. W.M.U. (Helma) van Grevenstein, *vice-voorzitter*
Dr. A.G.L. (Alexander) Bodelier, *secretaris*
Dr. P.P.J. (Patrick) van der Veek, *penningmeester*

Raad van afgevaardigden:

Dr. K. (Klaas) van der Linde, *public relations*
Dr. M.J. (Milan) Sonneveld, *namens Nederlandse Vereniging voor Hepatologie*
Dr. T.G.J. (Tim) de Meij, *namens Sectie Kinder-MDL*
Dr. M.C. (Marijn) Visschedijk, *namens Sectie Inflamatoire Darmziekten*
Drs. R.J. (Robert) de Vos tot Nederveen Cappel, *namens*

Nederlandse Vereniging voor Gastro-intestinale Chirurgie
M. (Mirjam) van der Ende, *namens V&VN MDL*
Dr. J.M. (José) Conchillo, *namens Sectie Neurogastro-enterologie en motiliteit*
Dr. M.C.A. (Mariëtte) van Kouwen, *namens Sectie Gastrointestinale Oncologie*
Dr. L.C.A.J. (Luuk) Hawinkels, *namens Sectie Experimentele Gastroenterologie*
Dr. R.P. (Rogier) Voermans, *namens Sectie Gastrointestinale Endoscopie*
Dr. M.P. (Thijs) Schwartz, *namens MDL-Raad W&I NVMDL*
Drs. M.T.J. (Michiel) Bak, *redactielid DDD news*
Dr. M.D. (Michiel) Voskuil, *redactie DDD-news*
E.H. (Elyke) Visser, *namens PhD netwerk*

Gastrolympics

5 juli 2025 is het zover: de 3e editie van de Gastrolympics, hét sportevenement van het jaar voor MDL-artsen, a(n)iossen, arts-onderzoekers, PA'ers en verpleegkundig specialisten MDL. De Gastrolympics vindt

dit jaar plaats bij sportvereniging Berkum te Zwolle. Ga jij samen met je regio de strijd aan om de felbegeerde trofee te veroveren? Geef je dan nu als individu of team op via de website: www.gastrolympics.com



GEEF JE NU OP!!

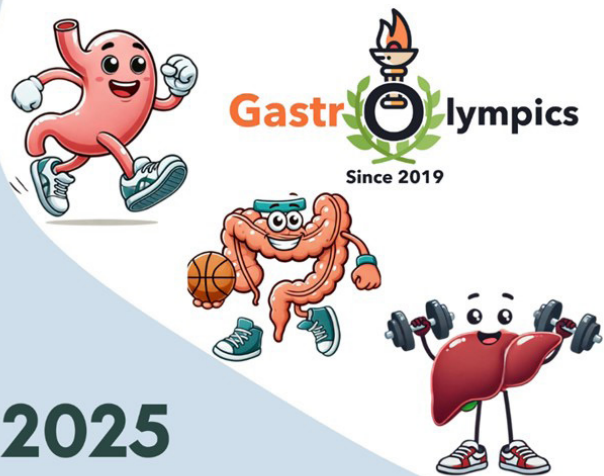
05-07-2025

GASTROLYMPICS 2025

LOCATIE: V.V. BERKUM, ZWOLLE

Hét sportevenement van het jaar
voor alle MDL-artsen/assistenten/onderzoekers!

gastrolympics.com



Onderzoek doen in het buitenland

Als post-doc onderzoeker is Dr. Arno Bourgonje hard op weg naam te maken op het allerhoogste podium. Hij viel op door afgelopen jaar te spreken in de *plenary session* van zowel de UEG als de ECCO. We vroegen Arno om ons een korte update te geven over zijn baanbrekende onderzoek van de afgelopen jaren.

Het voorspellen van IBD in de preklinische fase met behulp van antilichaamscreening

Kort na het afronden van mijn promotieonderzoek (februari 2023) vertrok ik met een NWO Rubicon-beurs naar New York,

in de Verenigde Staten, voor een postdoc traject aan de Icahn School of Medicine at Mount Sinai onder begeleiding van prof. Jean-Frederic Colombel en prof. Saurabh Mehandru. Recentelijk ben ik weer teruggekomen naar Nederland om met mijn klinische loopbaan te beginnen, met als doel MDL-arts te worden en daarnaast ook wetenschappelijk actief te blijven.

Mijn onderzoek richt zich op het identificeren, valideren en toepassen van biomarkers bij inflammatoire darmziekten (IBD), met daarbij een speciale focus op het gebruik van innovatieve laboratoriumtechnieken om deze biomarkers op te sporen. Ik bestudeer o.a. antilichaamrepertoires in



het bloed om *pre-diagnostische biomarkers* te identificeren, waarmee IBD vroegtijdig opgespoord zou kunnen worden. Van één van mijn studies die ik in New York heb uitgevoerd presenteerde ik recentelijk de resultaten tijdens de plenaire openingssessie van het ECCO-congres in februari in Berlijn. Hiervoor mocht ik ook de Y-ECCO Abstract Award in ontvangst nemen. Een grote eer!

Afwijkende antilichaamresponsen bij IBD

IBD wordt gekenmerkt door afwijkingen in het immuunsysteem, waaronder unieke antilichaamreacties in het bloed. Bekende voorbeelden zijn ASCA (voornamelijk bij de ziekte van Crohn) en ANCA (voornamelijk bij colitis ulcerosa). Traditionele methoden om deze antilichamen te meten zijn echter niet op grote schaal toepasbaar (1), waardoor het volledige repertoire van IBD-specifieke antilichamen grotendeels onbekend is gebleven. Dergelijke antilichamen kunnen niet alleen meer inzicht geven in het ziekteproces, maar zouden ook kunnen dienen als biomarkers voor ziekte-uitkomsten. Bovendien kunnen sommige antilichamen, zoals ASCA, al jaren voor de diagnose in het bloed aanwezig zijn.

Profilering van het antilichaamrepertoire bij patiënten met IBD

Middels *phage-display immunoprecipitation sequencing* (PhIP-Seq) (2) analyseerde ik eerder samen met meerdere collega's de antilichaamrepertoires van 497 IBD-patiënten en meer dan 1.300 gezonde individuen uit de Lifelines-

cohortstudie. Hierbij werden antilichaamresponsen gemeten tegen 340.000 antigeen-eiwitten, afkomstig van bacteriën, virussen, bacteriofagen, voedsleiwitten en lichaamseigen eiwitten (autoantigenen). Deze studie leverde honderden unieke antilichaamresponsen op bij patiënten met IBD. Vooral bij de ziekte van Crohn viel een patroon op: antilichamen tegen bacteriële flagellines kwamen vaker voor, vooral bij patiënten met een ernstiger ziektebeloop. Met slechts een kleine selectie van de meest onderscheidende antilichamen konden IBD-patiënten ook nauwkeurig worden onderscheiden van gezonde individuen. Daarnaast werden specifieke antilichamen gevonden tegen virussen (zoals het Epstein-Barr virus, EBV), voedsleiwitten (zoals tarwe) en autoantigenen (zoals collageen type IV).

Specifieke veranderingen in antilichaamreacties verschijnen al enkele jaren voor de diagnose

In een vervolgonderzoek, wat ik afgelopen jaar mocht presenteren in de plenaire openingssessie van het *United European Gastroenterology* (UEG) congres in Wenen, screenen we >160.000 deelnemers uit Lifelines op IBD. Bij 178 deelnemers werd een IBD-diagnose tijdens follow-up gerapporteerd, terwijl dit bij de start nog onbekend was. Deze diagnoses konden ook in de meeste gevallen histopathologisch worden bevestigd. Serummonsters van deze deelnemers, zowel vóór als na de diagnose, analyseerden we vervolgens met PhIP-Seq. Hierbij kwamen twee duidelijke patronen naar voren: (1) een toename van antilichamen

tegen bacteriële flagellines bij deelnemers die de ziekte van Crohn ontwikkelden en (2) een verhoogde antilichaamrespons tegen EBV bij zowel Crohn als colitis ulcerosa-patiënten, nog vóór de diagnose.

In de VS paste ik een vergelijkbare benadering toe op serummonsters van Amerikaanse militairen die jarenlang gezondheidsscreening ondergingen (5). In een longitudinale nested-case-control studie vergeleken we 200 Crohn-patiënten, 200 colitis ulcerosa-patiënten en 100 gezonde controles. De resultaten lieten zien dat antilichaamresponsen tegen herpesvirussen (o.a. EBV, cytomegalovirus en herpes-simplex) toenamen in de preklinische fase van de ziekte van Crohn, meer dan bij gezonde controles.



Foto: Dr. Arno Bourgonje

Bij colitis ulcerosa speelden daarnaast ook specifieke auto-antilichamen een belangrijke rol. Tegelijkertijd werden jaren voorafgaand aan de diagnose zwakkere antilichaamresponsen gezien tegen celwandcomponenten van gekapselde bacteriën zoals *Streptococcus pneumoniae*. Opvallend was dat specifieke antilichaamsets, met behulp van machine learning-technieken, de diagnose IBD tot 10 jaar vooraf zeer nauwkeurig konden voorspellen, zowel bij de ziekte van Crohn als bij colitis ulcerosa. Deze bevindingen zijn we momenteel aan het valideren in een cohort van eerstegraads familieleden van IBD-patiënten om te onderzoeken of deze antilichamen het ontstaan van de ziekte ook in deze setting betrouwbaar kunnen voorspellen.

Vroege detectie en preventie van IBD?

IBD wordt gekenmerkt door een breed scala aan selectief afwijkende antilichaamreacties, die vaak jaren voorafgaand aan de diagnose al aanwezig zijn. Door uitgebreide profilering van het antilichaamrepertoire, zoals in dit onderzoek, ontstaat meer inzicht in de immunologische reactiviteit tijdens de vroege fase van de ziekte. De grote variatie aan antilichaamreacties wijst op vroege preklinische immuunactivatie. Daarnaast zouden specifieke antilichaamprofielen in de toekomst kunnen dienen als vroege ziekte-indicatoren. Dit zou dan weer deuren kunnen openen naar vroegtijdige behandeling en mogelijk zelfs ziektepreventie.

Referenties

- (1) Bourgonje AR, Vogl T, Segal E, Weersma RK. Antibody signatures in inflammatory bowel disease: current developments and future applications. *Trends Mol. Med.* 2022; 28(8):693–705.
- (2) Vogl T, Klompus S, Leviatan S, Kalka IN, Weinberger A, Wijmenga C, et al. Population-wide diversity and stability of serum antibody epitope repertoires against human microbiota. *Nat. Med.* 2021;27(8):1442–1450.
- (3) Bourgonje AR, Andreu-Sánchez S, Vogl T, Hu S, Vich Vila A, Gacesa R, et al. Phage-display immunoprecipitation sequencing of the antibody epitope repertoire in inflammatory bowel disease reveals distinct antibody signatures. *Immunity*. 2023 Jun 13;56(6):1393–1409.e6.
- (4) Bourgonje AR, Andreu-Sanchez S, Gacesa R, Innocenti G, Kalka IN, Klompus S, et al. Crohn's disease and ulcerative colitis exhibit pre-diagnostic antibody signatures with shared and divergent changes towards disease onset. *United European Gastroenterol. J.* 2024;12(S8):10 [Abstract presented at UEG Week 2024].
- (5) Bourgonje AR, Innocenti G, Livanos AE, Prinzensteiner M, Magee JS, Riddle MS, et al. Systemic antibody responses predict the onset of inflammatory bowel disease up to 10 years before diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2025;19(Suppl 1):i1–i3 [Abstract presented at ECCO 2025].



Naam: Tim de Meij

Functie binnen NVGE: Voorzitter Sectie Kinder Maag-Darm-Leverziekten

Sinds 2010 werk ik als kinderarts MDL in het Amsterdam UMC met als aandachtsgebied kinder-IBD. Daarnaast ben ik voorzitter van de K-ICC, en mede-oprichter van het kinderbuik-laboratorium (APAC) in het Emma Kinderziekenhuis. Mijn huidige onderzoeksinteresses richten zich op de rol van het microbiom en metabool bij de pathofysiologie, diagnostiek en behandeling van darmziekten op de kindleeftijd, waaronder IBD, necrotiserende enterocolitis bij pasgeborenen en gut-derived sepsis. Sinds 1 januari 2025 ben ik voorzitter van de sectie Kinder-MDL, met als overige nieuwe bestuursleden Willemien de Vries, Rachel van der Pol, Marieke Zijlstra en Erik Loeffen. Per 1 januari 2025 is het nieuwe adviesrapport voor de (her)registratie endoscopie voor kinderartsen-MDL aangenomen, waarbij de samenwerking tussen de NVGE MDL en sectie kinder-MDL op het gebied van de kwaliteit van endoscopische vaardigheden geïntensificeerd zal worden. Dit adviesrapport zien wij als een belangrijke ontwikkeling voor het behoud van goede endoscopische zorg voor kinderen in Nederland.

Ziekenhuis: Amsterdam UMC

Afdeling: Kinder MDL

Functie: Kinderarts MDL

Naam: Elyke Visser

Functie binnen NVGE: Voorzitter PhD Netwerk

In januari 2023 ben ik gestart met mijn PhD bij het Franciscus en Erasmus MC en nu ben ik volop bezig met het laatste jaar van mijn traject. Mijn onderzoek richt zich op waardegedreven zorg voor patiënten met IBD. In dit kader hebben we onder andere de variatie in IBD-zorg tussen ziekenhuizen in kaart gebracht en onderzocht wat de impact is van de implementatie van een zorgpad op patiëntuitkomsten, zorggebruik en kosten.

Sinds 2023 ben ik actief binnen het bestuur van het PhD Netwerk van de NVGE. Oorspronkelijk als commissaris communicatie en inmiddels heb ik de rol van voorzitter overgenomen van Ayla Thijssen. Het PhD Netwerk heeft als doel om de PhD'ers een stem te geven binnen de NVGE en promovendi uit verschillende regio's bij elkaar te brengen, waarvoor we jaarlijks meerdere bijeenkomsten organiseren. In mijn rol als voorzitter zet ik me in voor de groei van het netwerk en om PhD'ers uit verschillende steden beter met elkaar in contact te brengen.

Ziekenhuis: Franciscus & Erasmus MC

Afdeling: Maag-, Darm- & Leverziekten

Functie: Arts-onderzoeker

Aandachtsgebieden: IBD, waardegedreven zorg



Prof. dr. Alexandra Langers benoemd tot hoogleraar

Prof. dr. Alexandra Langers is benoemd tot hoogleraar Maag-, Darm- en Leverziekten (MDL), in het bijzonder innovatie en professionalisering in het medisch onderwijs. Door onderwijsvernieuwingen te implementeren en evalueren, wil zij de opleiding van artsen verder verbeteren.

Innovatief onderwijs

Haar onderzoek richt zich op innovatieve vormen van onderwijs en toetsing, zoals het gebruik van Extended Reality (onder andere Augmented Reality) en nieuwe manieren van (digitaal) toetsen. Langers: "We willen niet alleen innoveren, maar ook evalueren of die vernieuwingen werken en waarom ze wel of niet werken. Door innovaties wetenschappelijk te onderzoeken, wordt de basis gelegd voor nieuwe ontwikkelingen."

Daarnaast richt haar onderzoek zich op docentprofessionalisering. "Er is steeds meer kennis over didactiek in het algemeen en in het academisch onderwijs in het bijzonder. Bij dit onderzoek kijken we wat het effect is van het opleiden van docenten en hoe we de opleiding van artsen verder kunnen verbeteren", vertelt Langers, "Zo hebben we MDL-artsen een Train-the-Trainer cursus gegeven, waarin vakspecialisten zich verder ontwikkelen als docent. Op dit moment evalueren we wat het effect hiervan is op de opleiding van arts-assistenten. Dit laatste onderzoek gebeurt samen met een andere opleidingsregio in Nederland."

Onderzoek, onderwijs en zorg

In haar werk combineert Langers patiëntenzorg met onderwijs en onderzoek. "Onderzoek doe ik in samenwerking met de collega's van het Onderwijs Expertise Centrum, een enthousiaste groep onderzoekers die zich bezighouden met onderzoek naar onderwijs. Daarnaast ben ik MDL-arts en betrokken bij de opleiding van artsen in opleiding tot specialist (aios) MDL. Gedurende acht jaar was ik hoofdopleider MDL in de Onderwijs- en Opleidingsregio Leiden (OOR). Ook geef ik onderwijs aan bachelor- en masterstudenten Geneeskunde."

Vice-decaan Universitair Onderwijs

Sinds juli 2024 is Langers vice-decaan Universitair Onderwijs. "Hierdoor ben ik intensief betrokken bij de drie bachelor- en zeven masteropleidingen die het LUMC rijk is. Het mooie van de combinatie van het hoogleraarschap en het vice-decanaat is dat beiden gericht zijn op het verder ontwikkelen en innoveren in het onderwijs."

Erkennen en waarderen

Een belangrijk actueel thema in het LUMC is het Erkennen en Waarderen. Binnen het Academia in Motion- programma is er een themagroep actief die bekijkt hoe we onderwijs meer en beter kunnen waarderen. "In dat kader is docentprofessionalisering van groot belang, omdat dit een manier is om je verder te ontwikkelen als docent. Daarnaast vinden we het belangrijk dat er een breder carrièreperspectief wordt geboden aan docenten die kiezen voor een onderwijscarrière."

Curriculum vitae

Alexandra Langers heeft Geneeskunde gestudeerd in Leiden. Na het behalen van haar doctoralexamen heeft zij twaalf maanden onderzoek gedaan in Parijs. Daarna is zij teruggekeerd naar Leiden en heeft zij de specialisatie tot MDL-arts afgerond. Enkele jaren later is Langers gepromoveerd op een onderzoek naar dikke darmkanker.

Langers heeft diverse rollen vervuld binnen het onderwijs, zoals blokcoördinator, jaarcoördinator en docent. Naast de Basis Kwalificatie Onderwijs heeft zij een Senior Kwalificatie Onderwijs behaald. Momenteel is zij lid van de Leiden Teachers' Academy.

De afgelopen jaren is Langers portefeuillehouder Onderwijs geweest in het divisiebestuur van divisie 2 binnen het LUMC. Momenteel is zij vice-decaan Universitair Onderwijs en lid van diverse internationale commissies gericht op curriculumontwikkeling en onderwijs op het gebied van de MDL.

Bron:

Alexandra Langers benoemd tot hoogleraar | LUMC. (n.d.). <https://www.lumc.nl/actueel/2025/alexandra-langers-benoemd-tot-hoogleraar/#:~:text=Alexandra%20Langers%20is%20benoemd%20tot,opleiding%20van%20artsen%20verder%20verbeteren>

DDD PITCH

Oproep aan alle collega's, PhD studenten

Wil jij jouw research pitch in de volgende editie van DDD news? Heb jij onlangs gepubliceerd en wil je een Nederlandse samenvatting delen in de DDD science rubriek?

Het doel van onze vereniging is immers om onderzoek te bevorderen en daarbij de kennis te verruimen en te delen. Laat van je horen! Deel je resultaten met ons en je collega's in Nederland! Mail naar secretariaat@nvge.nl met als onderwerp 'DDD science rubriek'. Wij nemen zo snel mogelijk contact met je op!

TERUGBLIK DDD MAART 2025

Uitreiking Duurzaamheidsprijs

Op donderdag 20 maart werd voor de tweede keer de oorkonde voor meest duurzame abstract uitgereikt, ditmaal aan Monique Devillers voor haar abstract getiteld *"Lengthening Ustekinumab treatment intervals from every 8 to every 12 weeks in IBD patients in stable remission: preliminary results of a prospective observational cohort study"*

Ze deelde bij de uitreiking de resultaten van twee de-escalatie studies met belangrijke klinische implicaties voor doelmatig medicijngebruik bij IBD. Een hiervan was de Prospectieve Ustekinumab interval verleng studie. Hierbij liet ze zien dat bijna 2/3 van de IBD-patiënten in remissie die behandeld worden met ustekinumab het interval kunnen verlengen van 8 naar 12 weken en dit interval gedurende 1 jaar kunnen behouden. Voor de Ustekinumab verleng studie nam zij de duurzaamheidsprijs van de NVGE in



Winnaar duurzaamheidsprijs Monique Devillers. Prijs uitgereikt door Marjolijn Duijvestein.

ontvangst, uitgereikt door Marjolijn Duijvestein namens de Groene MDL. Een mooie erkenning voor het belang van verantwoord en duurzaam medicijngebruik in de zorg.

Proefschriftprijs 2025

Romée Snijders wint de NVGE Gastrointestinale proefschriftprijs 2025

Eerste prijswinnaar: Romée J.A.L.M. Snijders

Treatment management and health-related quality of life in autoimmune hepatitis

Dit proefschrift richt zich op de behandeling en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven bij patiënten met auto-immuun hepatitis (AIH). Hieronder worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift uitgelicht.

Er is dringend behoefte aan consensus over eindpunten om een eenvoudig kader te ontwikkelen voor het rapporteren van

onderzoeksresultaten en om vergelijkingen van resultaten in toekomstige klinische onderzoeken mogelijk te maken.(1) Samen met de internationale AIH-werkgroep introduceren we vijf gestandaardiseerde responscriteria en eindpunten in de behandelingsfase van AIH: response na 4 weken, volledige biochemische respons danwel onvoldoende response binnen zes maanden, het bereiken van remissie en medicatie intolerantie bij AIH. (2, 3) Via een systematische review en een Delphi-methode hebben we deze definities vastgesteld. Een compleet biochemisch response wordt gedefinieerd als 'normalisatie van serum transaminasen en IgG, te bereiken binnen zes maanden na het begin van de behandeling.

Binnen de Nederlandse AIH werkgroep voerden we een gerandomiseerde, open-label, multicenter trial (CAMARO trial) uit waarbij de standaardbehandeling (azathioprine in combinatie met prednisolon) werd vergeleken met mycophenolaatmofetil (MMF) in combinatie met prednisolon bij





Uitreiking 1^e proefschriftprijs aan Romée Snijders, door Marc Besselink

nieuw gediagnosticeerde patiënten met AIH.⁽⁴⁾ Na 24 weken behandeling was het percentage patiënten met biochemische remissie in de MMF-groep significant hoger dan in de azathioprine-groep (56,4% vs. 29,0%, $p=0.022$). Twee patiënten in de MMF-groep (5,1%) en acht patiënten in de azathioprine-groep (25,8%) staakten de behandeling vanwege (ernstige) bijwerkingen ($p=0,018$). In de azathioprine groep waren misselijkheid en braken de belangrijkste redenen voor het stoppen van de behandeling.

Naast effectiviteit van eerstelijnsbehandeling hebben we onderzocht hoe AIH de kwaliteit van leven beïnvloedt, een cruciaal aspect. In een multicenter cross-sectionele studie binnen het European Reference Network RARE-LIVER hebben we 882 patiënten met AIH vergeleken met een controle-groep.⁽⁵⁾ We kunnen concluderen dat patiënten met AIH een verminderde kwaliteit van leven hebben, vergeleken met de algemene populatie. Daarnaast zijn geslacht, leeftijd, cirrose en het ervaren van mentale en somatische klachten (o.a. vermoeidheid, angst- en depressiesymptomen) geassocieerd met een slechtere kwaliteit van leven.

Concluderend bundelt dit proefschrift responsecriteria binnen het therapeutisch traject van AIH en draagt het bij aan een gedeeld referentiekader binnen de internationale AIH-gemeenschap, waardoor onderzoeksresultaten beter vergelijkbaar worden. Daarnaast bevestigt dit proefschrift de effectiviteit van MMF in combinatie met prednisolon als

waardevolle eerstelijnsbehandeling. De lage biochemische response percentages en het hoge aantal patiënten dat de behandeling in de CAMARO-trial heeft gestaakt, onderstrepen de noodzaak van verder onderzoek naar behandelopties voor AIH, waarbij gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven een essentiële rol moet spelen.

Over de auteur

Romée Snijders (Heerlen, 1992) studeerde geneeskunde aan de Vrije Universiteit Amsterdam. In 2020 startte zij haar promotie-onderzoek in het Radboudumc, onder begeleiding van prof. dr. J.P.H. Drenth en dr. T.J. Gevers. Zij coördineerde de CAMARO-trial, een gerandomiseerde studie naar eerstelijns therapie bij AIH. Ook zette ze binnen het European Reference Network een internationaal onderzoek op naar kwaliteit van leven bij AIH-patiënten. Voor haar inzet binnen dit netwerk ontving ze in 2022 in Hamburg een fellowship award van prof. dr. A. Lohse. Op 24 september 2024 promoveerde zij cum laude. Ze werkt nu als aios Maag-, Darm- en Leverziekten in het Jeroen Bosch Ziekenhuis.

Referenties

1. Snijders RJALM, Assis DN, Oo YH, et al. Research gaps and opportunities in autoimmune hepatitis: Results of the IAHG research workshop 2022. *Liver Int.* 2023;43(7):1375-1384.
2. Pape S, Snijders RJALM, Gevers TJG, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the IAHG. *J Hepatol.* 2022;76(4):841-849. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.041.
3. Snijders RJALM, Gevers TJG, Heneghan MA, Drenth JPH. Defining endpoints that guide treatment in autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2022;77(5):1464-1466. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.025.
4. Snijders RJALM, Stoelinga AEC, Gevers TJG, et al. An open-label RCT of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naïve AIH. *J Hepatol.* 2023. doi: 10.1016/j.jhep.2023.11.032.
5. Snijders RJALM, Janik MK, Mund M, et al. Health-related quality of life in people with autoimmune hepatitis: Results of a multicenter study within ERN RARE-LIVER. *Hepatology.* 2025; doi: 10.1097/HEP.0000000000001271.

Proefschriftprijs 2025

Tweede prijswinnaar: Nicolien Schepers

Optimal Treatment of Acute Biliary Pancreatitis

Het proefschrift beschrijft onderzoek naar verbetering van de behandeling van patiënten met een acute (biliaire) pancreatitis. We bestuderen de endoscopische behandeling in de vroege fase van de acute pancreatitis en de chirurgische

behandeling in de late fase om nieuwe galsteen-gerelateerde complicaties te voorkomen.

Allereerst onderzoeken we twee ernstige complicaties bij acute pancreatitis: cholangitis en orgaanfalen. Cholangitis is een indicatie voor ERCP bij acute biliaire pancreatitis, maar er is geen consensus over de definitie van "cholangitis". We concluderen dat de diagnostische criteria van de Tokyo Guidelines waarschijnlijk cholangitis overschatten in patiënten

TERUGBLIK DDD MAART 2025

met acute biliare pancreatitis, daar waar de PWN-criteria de aanwezigheid van cholangitis juist onderschatten. Daarnaast hebben we in een prospectief cohort van 639 patiënten met necrotiserende pancreatitis de start, de duur en het type orgaanfalen (respiratoir, cardiovasculair of renaal) geëvalueerd en de associatie met geïnfecteerde pancreasnecrose en sterfte onderzocht. In tegenstelling tot eerder onderzoek, werd er geen verband gevonden tussen de duur van het orgaanfalen en sterfte. Deze nieuwe inzichten pleiten voor een langdurige en intensieve behandeling van orgaanfalen op de intensive care. Op basis van eerdere studies werd vroeg orgaanfalen geassocieerd met sterfte, wij vinden echter geen verband tussen de start (timing) van multiorgaanfalen en sterfte bij patiënten met necrotiserende pancreatitis. We concluderen dan ook dat vroeg orgaanfalen in het ziekteverloop, minder invloed heeft op de sterfte dan eerder gedacht.

Het proefschrift beschrijft ook de rol van vroege ERCP met sphincterotomie bij patiënten met een acute biliare pancreatitis. In een prospectief cohort van 347 patiënten met een voorspeld milde acute pancreatitis zonder cholangitis, zagen we dat vroege ERCP werd uitgevoerd in 19% van de patiënten, ondanks de aanbevelingen van richtlijnen om dit niet te doen. Deze patiënten ontwikkelden ook een ernstiger ziekteverloop in vergelijking met conservatief behandelde patiënten. Ook staan in dit proefschrift de resultaten van de gerandomiseerde multicenter APEC-trial waarbij aangetoond wordt dat bij patiënten met een voorspeld ernstige biliare pancreatitis, vroege ERCP met sphincterotomie niet de

uitkomsten verbetert in vergelijking met een conservatieve behandeling. Deze resultaten ondersteunen een conservatieve behandelstrategie, waarbij alleen een ERCP wordt uitgevoerd in geval van cholangitis of een electieve ERCP zodra de acute pancreatitis episode voorbij is en er nog sprake is van aanhoudende cholestase of choledocholithiasis.

Tot slot richt het proefschrift zich op de lange termijn behandeling gericht op het voorkomen van nieuwe galsteen-gerelateerde complicaties. Hierbij komt onder andere de multicenter gerandomiseerde PONCHO-trial aan bod waarbij patiënten een milde acute biliare pancreatitis werden gerandomiseerd tussen vroege cholecystectomie (tijdens opname, of <72 uur na ontslag) of interval cholecystectomie (25-30 dagen na opname). De resultaten laten zien dat vroege cholecystectomie leidt tot minder heropnames voor galsteen-gerelateerde complicaties en sterfte in vergelijking met interval cholecystectomie. Na milde biliare pancreatitis, dient dus vroege cholecystectomie verricht te worden om nieuwe galsteen-gerelateerde complicaties te voorkomen.

Over de auteur

Nicolien Schepers promoveerde op 8 oktober 2024 aan de Erasmus Universiteit van Rotterdam onder begeleiding van Marco Bruno, Marc Besselink en Olaf Bakker. Het promotieonderzoek is verricht binnen het landelijke multidisciplinaire samenwerkingsverband van de Pancreatitis Werkgroep Nederland. Nicolien is werkzaam als maag-, darm- en leverarts in het Franciscus Ziekenhuis in Rotterdam.

Proefschriftprijs 2025

Tweede prijswinnaar: Willemijn de Klaver

Molecular stool testing for colorectal cancer

Darmkanker is de meest voorkomende gastro-intestinale kankersoort. Omdat darmkanker-gerelateerde symptomen vaak pas laat in het ziekteproces optreden, terwijl de kans op overleven juist veel beter is als de ziekte in een vroeg stadium wordt gediagnosticeerd, zijn er wereldwijd darmkanker screening en surveillance programma's ingevoerd. In mijn proefschrift heb ik onderzocht of triage met moleculaire ontlastingstesten de nut-risicoverhouding van deze programma's zou kunnen verbeteren.

Tijdens mijn promotietraject hebben we een nieuwe niet-invasieve moleculaire ontlastingstest, de multitarget fecale immunochemische test (mtFIT), ontwikkeld en prospectief gevalideerd in het bevolkingsonderzoek darmkanker. De mtFIT is een op antilichamen-gebaseerde test die naast hemoglobine ook de aanwezigheid van calprotectine en

serine-protease remmer (serpin) familie F lid 2 in de ontlasting meet. De mtFIT bleek beter in het detecteren van advanced adenomen dan de fecale immunochemische test (FIT), de test die op dit moment wordt gebruikt in het bevolkingsonderzoek darmkanker. Met behulp van het Adenoma and Serrated Pathway to Colorectal Cancer (ASCCA) model hebben we de lange termijn impact van op mtFIT- versus op FIT-gebaseerde screening voorspeld. Een op mtFIT-gebaseerd bevolkingsonderzoek zou de darmkanker incidentie en darmkanker-gerelateerde mortaliteit met respectievelijk 5% tot 21% en 4% tot 18% doen afnemen ten opzichte van een op FIT-gebaseerd bevolkingsonderzoek (afhankelijk van de geselecteerde afkapwaarde) (1-3).

In het huidige bevolkingsonderzoek darmkanker heeft ongeveer 70% van de personen met een positieve FIT geen darmkanker of advanced adenoom bij de coloscopie. De vraag was of deze personen een hoger risico op kanker proximaal van de darm, zoals slokdarm- of maagkanker, zouden kunnen hebben. In een studie waarin we informatie van het bevolkingsonderzoek darmkanker combineerden





Winnaars proefschriftprijs met bestuur NVGE.

met informatie van onze landelijke kankerregistratie bleek dat FIT-positieve deelnemers weliswaar een verhoogd risico hadden op kanker proximaal van de darm, maar dat de cumulatieve incidentie erg laag was (<1%). Wij adviseren dus geen gastroscopie voor asymptomatische FIT-positieve deelnemers in Nederland (4).

Door de introductie van het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker zijn er steeds meer mensen die voor post-poliepectomie surveillance in aanmerking komen. In een poging dit grote aantal surveillance coloscopieën veilig te kunnen reduceren hebben we de MOlecular stool testing for Colorectal Cancer Surveillance (MOCCAS) studie uitgevoerd waarbij 3453 mensen drie ontlastingstesten kregen (twee verschillende FITs en een multitarget fecale DNA test). Modelleringsmiddelen het ASCCA model wees uit dat op FIT-gebaseerde post-poliepectomie surveillance veilig en kosten effectief zou kunnen zijn, en het aantal coloscopieën vermoedelijk tot wel 41% zou kunnen verminderen (5). De in mijn proefschrift gepresenteerde nieuwe strategieën voor darmkanker screening en post-poliepectomie surveillance hebben potentie om in de toekomst te worden geïmplementeerd. Hopelijk zullen deze strategieën, gebaseerd op triage met moleculaire ontlastingstesten, zorgen voor minder coloscopieën én coloscopieën met een betere opbrengst.

Over de auteur:

Willemijn de Klaver promoveerde op 18 december 2024 aan de Universiteit van Amsterdam en verrichtte haar promotieonderzoek in het Amsterdam UMC onder begeleiding van prof. dr. Evelien Dekker en in het Antoni van Leeuwenhoek onder begeleiding van prof. dr. Gerrit Meijer, dr. Beatriz Carvalho en dr. Meike de Wit. In februari 2025 is Willemijn begonnen aan de opleiding tot internist in regio Amsterdam.

Bronnen:

1. de Klaver, W., Wisse, P. H., van Wifferen, F., Bosch, L. J., Jimenez, C. R., van der Hulst, R. W., ... & Meijer, G. A. (2021). Clinical validation of a multitarget fecal immunochemical test for colorectal cancer screening: a diagnostic test accuracy study. *Annals of Internal Medicine*, 174(9), 1224-1231.
2. Wisse, P. H. A., de Klaver, W., van Wifferen, F., Meiqari, L., Bierkens, M., Greuter, M. J. E., ... & Meijer, G. A. (2022). The multitarget fecal immunochemical test versus the fecal immunochemical test for programmatic colorectal cancer screening: a cross-sectional intervention study with paired design. *BMC cancer*, 22(1), 1299.
3. Wisse, P. H., de Klaver, W., van Wifferen, F., van Maaren-Meijer, F. G., van Ingen, H. E., Meiqari, L., ... & Meijer, G. A. (2024). The multitarget faecal immunochemical test for improving stool-based colorectal cancer screening programmes: a Dutch population-based, paired-design, intervention study. *The Lancet Oncology*, 25(3), 326-337.
4. de Klaver, W., van der Vlucht, M., Spaander, M. C., Bossuyt, P. M., & Dekker, E. (2024). Risk of cancers proximal to the colon in fecal immunochemical test positive screenees in a colorectal cancer screening program. *Gastroenterology*, 167(4), 788-797.
5. Carvalho, B., de Klaver, W., van Wifferen, F., van Lanschot, M. C., van Wetering, A. J., van der Zander, Q. E., ... & Meijer, G. A. (2025). Stool-based testing for post-polypectomy colorectal cancer surveillance safely reduces colonoscopies: The MOCCAS study. *Gastroenterology*, 168(1), 121-135.

Gastrostart subsidie

De subsidie is bedoeld om onderzoekers in de gelegenheid te stellen voorbereidend onderzoek te verrichten, c.q. technieken operationeel te maken, op grond waarvan een goed onderbouwd subsidieverzoek bij een andere subsidiegever, zoals bijvoorbeeld MDL Fonds, kan worden ingediend.

Tijdens de Digestive Disease Days van maart werden de subsidies en oorkondes uitgereikt aan:

Dr. T.Y.S. Le Large

'Predicting tumor response of pancreatic cancer patients with ctDNA from tumor-educated platelets: a biomarker study of the Dutch phase III PREOPANC2 trial'

Dr. J. Honing

'The role of the microbiome in neoplastic progression of Barrett's esophagus'

TERUGBLIK DDD MAART 2025

Drs. B.W. van Os*'Antigeen presenterende fibroblasten, fact or fiction?'***Drs. Váiles-Martí***'From genes and kinases, to treatment: unraveling PDAC biology in high risk individuals carrying p16-Leiden-mut'***Dr. S.J. Aronson***'Signalering Risicovol Alcoholgebruik, in de poliklinische setting van het AUMC.'***Dr. F.F. van den Berg***'Gut tryptophan metabolites for severe acute pancreatitis treatment.'***Student award en abstractprijs**

Ook deze editie werd er weer een student award uitgereikt en werden verschillende abstracts beloond met de abstractprijs voor hoogst scorende abstract.

Student award**A.J. van Ginkel***'From Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage to Endoscopic Ultrasound-Guided Choledochoduodenostomy: a safe alternative with fewer complications and enhanced re-recovery in patients with malignant distal biliary obstruction with inaccessible papilla.'**N. Dekkers en A.J. van Ginkel met bestuur NVGE.***Abstractprijzen****N. Dekkers***'Multicenter, randomized non-inferiority trial comparing transanal minimal invasive surgery (TAMIS) and endoscopic submucosal dissection (ESD) for resection of non-pedunculated rectal lesions.'***A. Vallés Martí***'The closer, the better: intratumoral delivery of a thermoresponsive gemcitabine-loaded hydrogel in preclinical pancreatic cancer models.'*

Elk jaar worden verschillende Gastrostart subsidies uitgereikt door de NVGE. Een subsidie van 10.000 euro bedoeld voor beginnend en innovatief onderzoek op gastroenterologisch-hepatologisch gebied.

In deze rubriek vragen we winnaars van de afgelopen jaren naar de eerste resultaten die zij hebben geboekt met hun onderzoek dat is gesteund door de Gastrostart subsidie.

Gastrostartsubsidie 2020:*'Expanding the diagnostic window for pancreatic cancer; Pancreatic juice as a novel biomarker source for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)'**I.J.M. (Iris) Levink, aios MDL, D.L. (Djuna) Cahen, MDL-arts & projectleider*

Pancreascarcinoom is een dodelijke ziekte, waarvoor tijdige detectie en vroege chirurgische resectie de enige kans

op genezing bieden. Ondanks intensieve surveillance van hoog-risico personen, zoals individuen met pancreascysten of een kiembaanmutatie in bijvoorbeeld het *CDKN2A*- of *BRCA2*-gen, blijkt risicostratificatie en vroege detectie met de huidige beeldvormende technieken onvoldoende. Betere screeningstechnieken zijn dus noodzakelijk.

Pancreassap is een veelbelovende bron van biomarkers, aangezien het in nauw contact staat met de ductale cellen waaruit pancreascarcinoom ontstaat. Tijdens een echo-endoscopie kan de afgifte van dit sap worden gestimuleerd

door infusie van secretine. Enkele seconden later komt het sap vrij in het duodenum, waarna het opgezogen kan worden zonder cannulatie van de ductus pancreaticus. Dankzij financiering door Gastrostart hebben we de waarde van pancreassap als biomarkerbron verder kunnen onderzoeken.

Allereerst hebben we de meest effectieve en veilige methode vastgesteld om sap met de hoogste kwaliteit biomarkers te verzamelen. Hieruit bleken we ook organoïden te kunnen kweken¹. Vervolgens hebben we meerdere case-control studies uitgevoerd, waarin biomarkers (zoals eiwitten, exosomen, miRNA, cell-vrij DNA) in bloed en pancreassap werden vergeleken tussen individuen met en zonder pancreascarcinoom. Als controles zonder pancreascarcinoom fungeerden deelnemers van de PACYFIC (www.pacyfic.net) en CAPS (www.caps-registry.com) surveillance studies.

Deze case-control studies toonden onder andere aan dat een combinatie van eiwitten in bloed (CA19-9) en pancreassap (IL-8, NGAL en MUC5AC) in staat was om patiënten met pancreascarcinoom te onderscheiden van controles met een specificiteit van 96%². Hetzelfde gold voor een combinatie van miR-21, miR-25, en miR-16 uit extracellulaire vesikels in pancreassap en EV-miR-210 uit extracellulaire vesikels in serum, met een sensitiviteit van 84% en een specificiteit van 82%³. Ook bleek het formaat van de extracellulaire vesikels van personen met pancreascarcinoom groter dan dat van controles⁴.

Celvrij DNA-analyse toonde dat de concentratie van het DNA in pancreassap 50-250x keer hoger was dan in plasma. Echter konden we geen betrouwbaar onderscheid maken tussen personen met en zonder pancreascarcinoom op basis van de gevonden gen mutaties⁵. Vervolgens gebruikten we de bestaande pijplijn van de NIPT-test ('niet-invasieve prenatale test') om chromosomale instabiliteit in het pancreassap te testen. Een bepaald deel van chromosoom 8 ('8q24') bleek

vaker geamplificeerd in sap van patiënten met pancreascarcinoom dan dat van controles onder surveillance. Opvallend was dat deze afwijking ook aanwezig was in sap en weefsel van een persoon met hooggradige dysplasie⁶.

Kortom, pancreassap lijkt een waardevolle bron van biomarkers en de collectie ervan is veilig. Biomarkers uit dit sap kunnen de aanwezigheid van pancreascarcinoom voorspellen met redelijke individuele betrouwbaarheid. Ons uiteindelijke doel is een algoritme te ontwikkelen dat, onder andere op basis van de aanwezigheid van biomarkers in pancreassap, de progressie naar pancreascarcinoom kan voorspellen, om zo hoog-risico personen te kunnen beschermen.

Referenties

1. Levink IJM, Nesteruk K, Visser DI, et al. Optimization of Pancreatic Juice Collection: A First Step Toward Biomarker Discovery and Early Detection of Pancreatic Cancer. *Am J Gastroenterol* 2020;115:2103-2108.
2. Levink IJM, Visser IJ, Koopmann BDM, et al. Protein biomarkers in pancreatic juice and serum for identification of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2022;96:801-813 e2.
3. Nesteruk K, Levink IJM, de Vries E, et al. Extracellular vesicle-derived microRNAs in pancreatic juice as biomarkers for detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatol* 2022;22:626-635.
4. Nesteruk K, Levink IJM, Dits NFJ, et al. Size and Concentration of Extracellular Vesicles in Pancreatic Juice From Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin Transl Gastroenterol* 2022;13:e00465.
5. Levink IJM, Jansen M, Azmani Z, et al. Mutation Analysis of Pancreatic Juice and Plasma for the Detection of Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci* 2023;24.
6. Levink IJM, Srebniak MI, De Valk WG, et al. An 8q24 Gain in Pancreatic Juice Is a Candidate Biomarker for the Detection of Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci* 2023;24.

Gastrostartsubsidie 2019:

"Can we elucidate the controversy of the liver regeneration in cirrhosis by single cell RNA sequencing of accumulated hepatic stem cells?"

Prof. dr. K.N. Faber

Nederlandse titel artikel

Is de capaciteit van leverregeneratie werkelijk beperkt in vergevorderde levercirrose?

Door: Prof. dr. Klaas Nico Faber, Hoogleraar Experimentele Gastro-enterologie en Hepatologie, mede namens Prof. Dr. Vincent E. de Meijer, Hoogleraar Chirurgie, in het bijzonder de Hepatopancreatobiliaire Chirurgie en Levertransplantatie voor kinderen en

volwassenen, Dr. Hans Blokzijl, Hepatoloog, Natalia F. Smith Cortinez, promovendus experimentele Hepatologie, Defu Kong, promovendus experimentele Hepatologie en Janette Heegsma, Senior analyst. Universitair Medisch Centrum Groningen.

Inleiding

Chronische leverziekten gaan meestal gepaard met de ontwikkeling van leverfibrose, wat verder kan verergeren tot levercirrose, waarbij structuur en functie van de lever ernstig zijn aangetast. Fibrose is littekenvorming als gevolg van overmatig productie van extracellulaire matrix (ECM)-eiwitten, zoals collageen. Algemeen wordt aangenomen dat een cirrotische lever niet meer in staat is tot herstel en stamceltherapie wordt dan ook gezien als een therapeutische mogelijkheid.

De lever bevat echter ook eigen stamcellen die geactiveerd kunnen worden bij leverschade. In aanloop naar dit project hadden wij gezien dat humane cirrotische levers veel van deze stamcellen bevatten, die hoge expressie van LGR5 vertonen. Dit suggereert een hoge mate van regeneratiecapaciteit in cirrotische levers. Het doel van ons project was tweeledig: 1) is de aanwezigheid en aantal van deze LGR5+ stamcellen gecorreleerd aan de mate van fibrose of cirrose, en 2) kunnen we de LGR5+ stamcellen isoleren en in detail analyseren met behulp van single-cel RNA sequencing (scRNAseq).

Methoden

Humaan levermateriaal werd verkregen van patiënten die een transplantatie ondergingen wegens chronisch leverfalen, evenals van relatief gezonde levers die niet voor transplantatie werden gebruikt. De weefsels werden gefixeerd, ingebed en opgenomen in een "Tissue Micro array" (TMA) zodat immunohistochemische kleuring voor LGR5 onder identieke condities kon worden uitgevoerd. Daarnaast werd genexpressie in leverweefsel geanalyseerd. Voor scRNAseq van LGR5+ cellen was het noodzakelijk om deze eerst te isoleren uit cirrotische levers met behulp van fluorescence-activated cell sorting (FACS). Na meerdere pogingen bleek dit echter niet mogelijk (zie onder).

Bevindingen

Het aantal LGR5+ cellen correleerde significant met de mate van leverfibrose/cirrose (Figuur 1)(1). Dit werd tevens bevestigd door een verhoogde LGR5 mRNA-expressie in cirrotische levers. Opmerkelijk was dat de LGR5+ cellen zich voornamelijk nabij het fibrotische weefsel bevinden. Co-immunofluorescentie microscopie toonde aan dat de LGR5+ cellen ook markers van hepatocyten tot expressie brengen, maar geen cholangiocyten markers. Helaas is het ons niet gelukt om LGR5+ cellen te isoleren uit humane levers. Verschillende antilichamen tegen LGR5 zijn getest, maar hoewel deze wel geschikt bleken voor immunohistochemische kleuring, waren ze niet bruikbaar voor het zuiveren van deze cellen met FACS. We hebben echter een aantal publiekelijk toegankelijke scRNAseq-datasets geanalyseerd, waaruit blijkt dat de LGR5+ cellen inderdaad voornamelijk hepatocytair kenmerken vertonen. Omdat de LGR5+ cellen zich vooral in de nabijheid van het fibrotische weefsel bevinden, hebben we uitgebreid in vitro onderzoek gedaan naar de mogelijke interactie tussen LGR5+ leverorganoiden en stellaatcellen, de cellen die verantwoordelijk zijn voor de productie van fibrotisch ECM. Hieruit bleek dat geactiveerde stellaatcellen de

groei van organoiden bevorderen en de expressie van LGR5 verhogen. Een belangrijke factor hierin is de productie van collageen, aangezien gezuiverd collageen een vergelijkbaar effect had als de geactiveerde stellaatcellen.

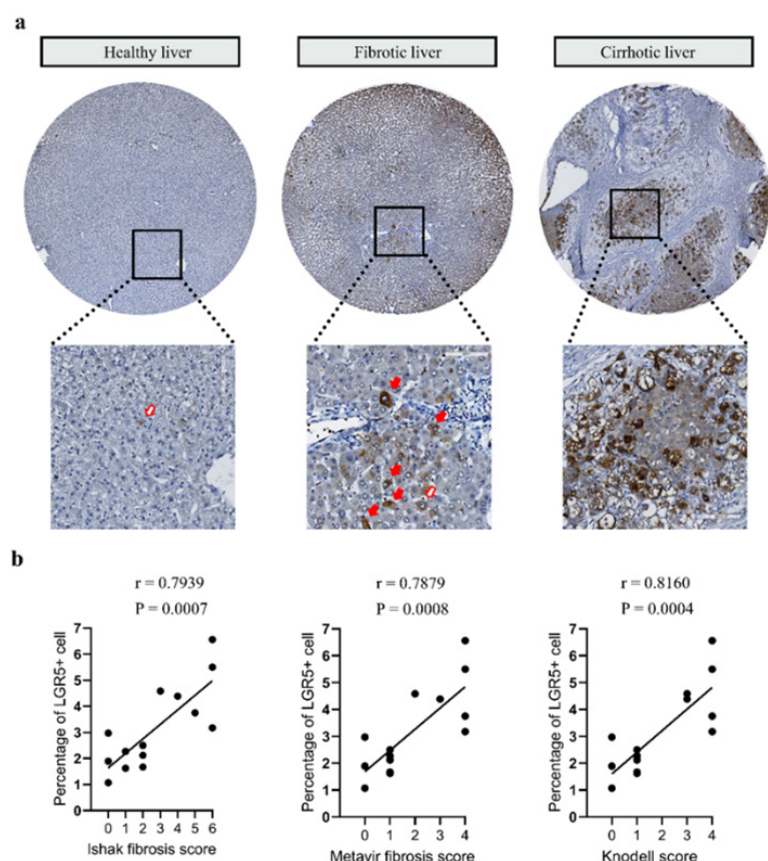
Conclusie en implicaties voor de toekomst

Wij concluderen dat de ontwikkeling van fibrose, en meer specifiek de productie van collageen, een stimulerend effect heeft op de activatie van leverstamcellen. Stellaatcellen spelen hierin een dubbelrol: ze veroorzaken leverfibrose, maar dragen tegelijkertijd bij aan leverherstel. Stamceltherapie zou zich daarom bij voorkeur moeten richten op het bevorderen van de expansie en/of differentiatie van deze aanwezige stamcellen, in plaats van het toedienen van extra stamcellen.

Referenties

- 1) Kong D, Smith-Cortinez N, Heegsma J, Blokzijl H, de Meijer VE, Faber KN. Activated hepatic stellate cells promote expansion of LGR5-positive progenitor cells by collagen release in fibrotic human liver disease. Submitted. Tevens opgenomen in het proefschrift van D. Kong: "Cause and consequences of enhanced LGR5 expression in human liver cirrhosis."

Fig. 1



Figuur. 1: Het aantal LGR5+ cellen is verhoogd en correleert met de mate van lever fibrose/cirrose.

In deze rubriek stellen we een MDL onderzoeker met nog een lange horizon de volgende vragen:

Wat is dé onderzoeksvraag die je in je carrière nog zou willen beantwoorden? Waarom is juist deze vraag zo belangrijk? Als je unlimited resources zou hebben, hoe zou je deze vraag dan proberen te beantwoorden?

In de huidige editie hebben we **dr. Zlatan Mujagic**, MDL-arts in het MUMC+, deze vragen gesteld.

De gouden vraag van Zlatan:

Wat is de rol van de hersen-darm-interactie bij de symptomatologie en pathofysiologie van inflammatoire darmziekten?



Dr. Z. Mujagic.

Zlatan Mujagic,
MDL-arts Maastricht
UMC+ en assistent
professor Universiteit
van Maastricht

Bij de keuze van een behandeling voor een medische aandoening en de evaluatie van het effect ervan, is de primaire vraag: "Wat is het behandeldoel?"

Het behandeldoel wordt in samenspraak met de patiënt bepaald, waarbij verschillende factoren in overweging moeten worden genomen. Allereerst spelen patiënt gerelateerde factoren een cruciale rol, zoals de belangrijkste klachten, de impact van deze klachten op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven, individuele behandelvoorkeuren, langetermijndoelen, vitaliteit of kwetsbaarheid, en eventuele comorbiditeiten. Daarnaast richten behandelaren zich vaak op ziektespecifieke factoren, zoals de verwachte progressie van de aandoening, het risico op complicaties en de afweging tussen de effectiviteit van de behandeling, mogelijke bijwerkingen en de kosten. Tot slot moeten richtlijnen, behandelprotocollen en het beschikbare wetenschappelijke bewijs worden meegenomen bij het maken van een behandelkeuze.

Voor inflammatoire darmziekten (IBD) zijn de behandeldoelen internationaal vastgelegd door het initiatief *Selecting Therapeutic Targets in IBD* (STRIDE). In 2021 werd een update gepubliceerd, de STRIDE-II, waarin benadrukt wordt dat objectieve markers zoals biomarkers, endoscopische en histologische parameters relevante behandeldoelen zijn. De belangrijkste aanbeveling is echter om klinische respons en

klinische remissie als respectievelijk korte- en middellange-termijndoelen te stellen.

Aanhoudende gastro-intestinale symptomen hebben een significante negatieve invloed op het algemeen welbevinden van patiënten met IBD. Daarom is symptoomverlichting inderdaad essentieel bij het bepalen en evalueren van behandeldoelen. Desondanks ervaart ruim een derde van de patiënten die inflammatoire remissie bereiken nog steeds gastro-intestinale klachten. Dit is een probleem voor klinische studies, omdat het de uitkomsten kan vertekenen en kan leiden tot een onderschatting van de effectiviteit van anti-inflammatoire therapie. In de klinische praktijk resulteren deze klachten vaak in onnodige diagnostische procedures of aanpassingen van de anti-inflammatoire behandeling, die mogelijk niet leiden tot adequate symptoomverlichting en daarmee patiëntontevredenheid veroorzaken. Hierbij kunnen de behandeldoelen van de patiënt afwijken van die van de behandelaar.

De etiologie van deze aanhoudende klachten is divers en veelal multifactorieel. Inflammatoire activiteit kan mogelijk niet volledig worden uitgesloten door de beperkte diagnostische waarde van biomarkers zoals fecaal calprotectine. Daarnaast kunnen eerdere inflammatoire episoden leiden tot complicaties zoals stricturen, fistels en structurele schade aan het intestinale epitheel. Dit kan darmmotiliteitsstoornissen, post-inflammatoire viscerale hypersensitiviteit of malabsorptie veroorzaken. Bovendien kunnen verstoringen in de hersen-darm-interactie zich uiten in prikkelbaredarmsyndroom (PDS)-achtige klachten bij IBD in remissie. Dit fenomeen komt waarschijnlijk frequent voor bij IBD, maar de onderliggende mechanismen, diagnostiek en optimale behandelingen zijn nog onvoldoende gedefinieerd in de medische literatuur.

De biologische processen binnen de hersen-darm-as zijn niet alleen van belang voor het begrijpen van PDS-achtige klachten bij IBD in remissie, maar kunnen ook nieuwe inzichten opleveren voor anti-inflammatoire behandelingen. Recent studies tonen bijvoorbeeld aan dat psychologische stress via de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) en het enterisch zenuwstelsel het intestinale immuunsysteem kan activeren en zo inflammatie in IBD kan bevorderen. Deze mechanismen worden momenteel niet meegenomen in standaard behandelalgoritmen voor IBD.

Conclusie

Een beter begrip van de interactie tussen IBD en de hersen-darm-as is essentieel, zowel om PDS-achtige klachten bij IBD in remissie beter te behandelen, als voor het identificeren van nieuwe anti-inflammatoire therapeutische mechanismen bij IBD. Mijn onderzoek richt zich specifiek op deze doelstellingen, met als uiteindelijke doel dat remissie daadwerkelijk resulteert in een verbeterde kwaliteit van leven voor alle patiënten met IBD.



Marjo en Annarein Kerbert.

De appel valt niet ...

... ver van de Maag, Darm en Leverboom. De opleidingsrichting van de ouders bepaalt voor een belangrijk deel de opleidingsrichting van hun kinderen (bron CBS). Overerving van de opleidingskeuze bestaat binnen veel sectoren en ook zeker binnen het ziekenhuis.

Binnen onze beroepsvereniging zijn talloze voorbeelden van directe overerving van het MDL-gen. En dit terwijl het veld waarin de MDL-arts, GE-chirurg of wetenschapper zich begeeft snel verandert. Is de passie voor het vak er met de paplepel in gegoten? Wat waren de overwegingen om voor het vak te kiezen? Is het vak van de huidige generatie eigenlijk nog wel te vergelijken met dat



van de vorige generatie? In DDD News willen wij deze verhalen graag delen. Graag stellen wij aan jullie voor: Marjo Kerbert, (recent gepensioneerd) MDL-arts in Medisch Spectrum Twente, en haar dochter Annarein, aios MDL in Leiden.

Moeder:

- Naam: Marjo J. Kerbert-Dreteler
- Geboortedatum: 06-11-1958
- Beroep: Maag-, Darm- Leverarts (sinds november 2024 gepensioneerd)
- Was werkzaam in: *Medisch Spectrum Twente, Enschede*

Dochter:

- Naam: Annarein Kerbert
- Geboortedatum: 12-12-1991
- Beroep: Aios MDL
- Nu werkzaam in: *Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*

Wanneer ging je voor het eerst mee naar het werk van je moeder?

Marjo: Annarein ging als kleuter wel eens mee naar het ziekenhuis in een weekenddienst. Ze dronk dan limonade bij de verpleegkundigen. Verder was ze vooral druk in de weer met de weegschaal en meetlat.

Wanneer werd duidelijk dat dochter misschien wel eens het vak van moeder achterna zou gaan?

Annarein: Aanvankelijk had ik me voorgenomen om juist géén MDL-arts te worden. Tijdens het blok 'Buik' aan het begin van de Geneeskunde studie werd ik echter toch enthousiast. In het tweede studiejaar moesten we een observatie opdracht doen op de polikliniek. Ik had me ingeschreven voor de poli MDL en werd ingedeeld bij prof. dr. Minneke Coenraad. Zij was op dat moment toevallig op zoek naar een student voor een database studie en dat leek me erg leuk! Daarmee is het balletje gaan rollen en uiteindelijk ben ik tijdens mijn coschappen bij Minneke gepromoveerd. In deze periode ben ik met name de Hepatologie steeds boeiender gaan vinden. De coschappen waren een bevestiging dat ik niets liever wilde dan ook MDL-arts worden.

Ooit moeder in praktijk gezien?

Marjo: We hebben elkaar helaas nooit in de klinische praktijk aan het werk gezien. Wel zijn we verschillende keren samen op congres geweest. Meermaals waren we beiden aanwezig tijdens de DDD in Veldhoven. Ook heb ik Annarein haar onderzoek mogen zien presenteren tijdens de EASL in Parijs en Wenen en was ik erbij toen zij de EASL Sheila Sherlock Grant in ontvangst mocht nemen voor een postdoc in Londen. Dat vond ik erg bijzonder om van dichtbij mee te kunnen maken.

Was er een bepaalde verwachting/druk vanuit thuis?

Annarein: Nee, helemaal niet. Mijn ouders hebben me juist geattendeerd op de moeilijke kanten van dit vak.

Wat vinden de overige familieleden ervan? Gaat het tijdens Kerstmis niet alleen over MDL ziekten?

Annarein: Ik heb nog twee jongere zusjes en een broertje die allen een andere weg hebben gekozen. Dat maakt dat het aan de keukentafel gelukkig niet alleen over de MDL gaat. We delen als gezin allemaal dezelfde passie voor de paardensport. Dus ik moet eerlijk zeggen dat het tijdens het Kerstdiner juist veel daarover gaat.

Is de manier waarop dochter het vak uitoefent eigenlijk wel te vergelijken met de manier waarop moeder het uitoefent?

Marjo: De overeenkomst tussen ons is dat we binnen de MDL allebei met name interesse hebben in de Hepatologie. Annarein is meer wetenschappelijk georiënteerd dan ik.

In welke mate is de work-life balance van moeder te vergelijken met die van dochter?

Marjo: Voor beide generaties geldt dat ons vak een grote impact heeft op de werk-privé balans. Sommige zaken zijn nu een stuk beter geregeld dan vroeger, zoals bijvoorbeeld de compensatie voor diensten. Aan de andere kant is de administratielast nu een stuk hoger. Net als overigens het tempo in de zorg en in de maatschappij. Er is een andere dynamiek ontstaan die veel van de huidige generatie vraagt.

Wat zou je als kind graag anders willen doen dan je vader/moeder?

Annarein: Ik heb heel veel bewondering voor hoe mijn moeder het altijd gedaan heeft. Haar baan als MDL-arts en de huisartsenpraktijk van mijn vader moesten gecombineerd worden met de zorg voor vier kinderen met diverse ambities en een paardenstal. Nu ik zelf aios ben, krijg ik hier steeds meer bewondering voor en kan ik alleen maar hopen dat ik deze energie en toewijding op zowel werk- als privégebied ooit kan evenaren.

Welk advies zou je als moeder je dochter willen meegeven?

Volg je hart, maar blijf aandacht houden voor de balans in je leven.

Welk advies geef jij je moeder mee?

Geniet van je pensioen! Het is nu tijd voor andere mooie dingen in het leven.

Uitkomsten na radicale endoscopische resectie van hoog-risico T1 oesofagusadenocarcinomen: een internationale, multicenter, retrospectieve cohortstudie

M.W. Chan, R. Haidry, B. Norton, M. di Pietro, A. Hadjinicolaou, M. Barret, P. Doumbe-Mandengue, S. Seewald, R. Bisschops, P. Nafteux, M.J. Bourke, S. Gupta, P. Mundre, A. Lemmers, C. Vuckovic, O. Pech, P. Leclercq, E. Coron, S.L. Meijer, J.J.G.H.M. Bergman, R.E. Pouw. *Outcomes after radical endoscopic resection of high-risk T1 esophageal adenocarcinoma: an international multicenter retrospective cohort study. Endoscopy 2025. doi: 10.1055/a-2538-9316.*

Nederlandse samenvatting door:

M.W. Chan, arts-onderzoeker MDL, Amsterdam UMC en dr. R. Pouw, MDL-arts, Amsterdam UMC (ten tijde van onderzoek) & UMC Utrecht (huidig)

Achtergrond

Hoog-risico T1 oesofagusadenocarcinoom (EAC) wordt gedefinieerd als een tumor met mucosale invasie (T1a) en ongunstige kenmerken zoals slechte tumordifferentiatie of lymfovasculaire invasie, of een tumor met submucosale invasie (T1b), ongeacht de aanwezigheid van deze hoog-risico kenmerken. De behandeling van hoog-risico T1 EAC bestaat conventioneel uit een slokdarmresectie met lymfadenectomie ter verwijdering van de primaire tumor en mogelijke lymfekliermetastasen. Deze ingreep gaat echter gepaard met een substantiële mortaliteit en morbiditeit, zelfs in gespecialiseerde centra. In recente jaren, hebben innovaties in endoscopische technieken ons de mogelijkheid geboden tot radicale endoscopische resecties van vroege slokdarmtumoren, inclusief de hoog-risico T1 EAC. Echter blijft de optimale post-endoscopische resectie strategie onderwerp van discussie vanwege een verhoogd, maar onzeker risico op lymfekliermetastasen, waardoor richtlijnen veelal aanvullende slokdarmresectie aanbevelen. Het doel van deze studie was om de uitkomsten te evalueren van patiënten die na een radicale endoscopische resectie van hoog-risico T1 EAC een aanvullende slokdarmresectie ondergingen of middels endoscopische surveillance werden vervolgd.

Methoden

In 11 internationale centra (*University College Hospital London, Cambridge University Hospitals, Cochin Hospital Paris, Gastro-Zentrum Klinik Hirslanden Zurich, University Hospitals Leuven, Westmead Hospital Sydney, Bradford Teaching Hospitals,*

Hôpital Universitaire de Bruxelles, St John of God Hospital Re-gensburg, CHC Groupe Santé Liège, Nantes University Hospital) werden alle patiënten geïdentificeerd die tussen 2008 en 2019 een radicale EMR of ESD ondergingen voor een hoog-risico T1 EAC, gevolgd door een slokdarmresectie of endoscopische surveillance.

Het primaire eindpunt was het risico op lymfekliermetastasen of afstandsmetastasen tijdens follow-up. Secundaire eindpunten waren, onder meer, ziekte-specifieke mortaliteit, niet-EAC gerelateerde mortaliteit en algehele mortaliteit gedurende de follow-upperiode.

Resultaten

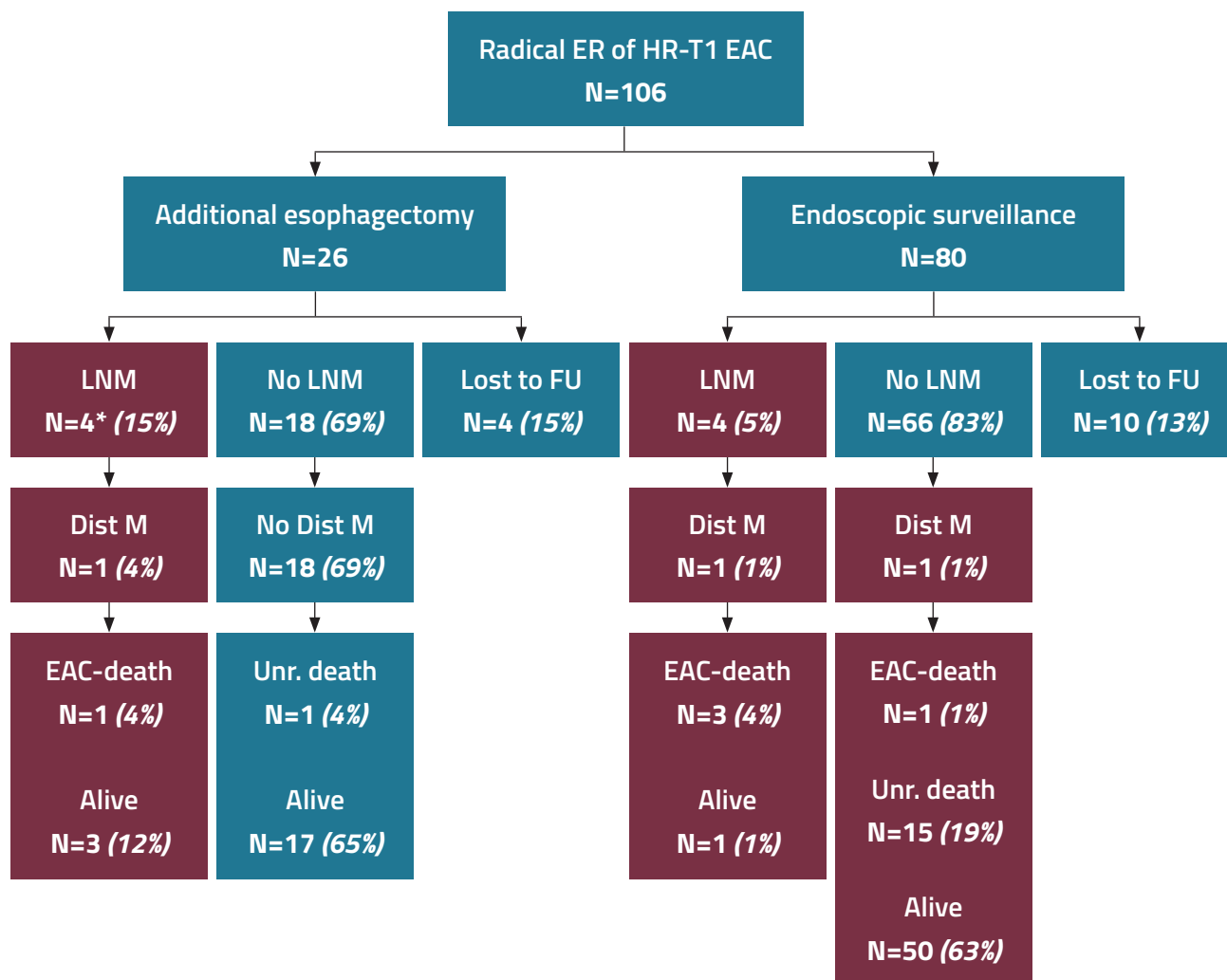
In totaal werden 106 patiënten (86 mannen, gemiddelde leeftijd 70 ± 11 jaar) geïnccludeerd. Van hen ondergingen 26 patiënten (64 ± 11 jaar) een aanvullende slokdarmresectie, waarbij bij 5 (19%) een residueel T1 EAC werd gediagnosticeerd en bij 2 (8%) lymfekliermetastasen werd vastgesteld. Na een mediane follow-up van 47 maanden (IQR 32-79) ontwikkelden 2 van de 26 patiënten (8%) lymfeklier- of afstandsmetastasen, met 1 (4%) ziekte-specifieke sterfte. Daarnaast was er 1 (4%) niet-EAC gerelateerde sterfte en waren 4 patiënten (15%) lost to follow-up.

80 patiënten (71 ± 9 jaar) werden endoscopisch vervolgd. Tijdens een mediane follow-up van 46 maanden (IQR 25-59) ontwikkelden 5 van de 80 patiënten (6%) lymfeklier- of afstandsmetastasen, met 4 (5%) ziekte-specifieke sterfte. Er waren 15 (19%) niet-EAC gerelateerde sterfgevallen, en 10 (13%) patiënten waren lost to follow-up.

De totale incidentiecijfers tijdens follow-up waren als volgt: 6% (95% CI 2-12) voor lymfekliermetastasen, 7% (95% CI 3-13) voor lymfeklier- of afstandsmetastasen, 5% (95% CI 2-11) voor ziekte-specifieke mortaliteit en 20% (95% CI 13-29) voor algehele mortaliteit.

Conclusie en toekomstperspectieven

Deze internationale multicenter retrospectieve cohortstudie omvat de grootste patiëntengroep met hoog-risico T1 EAC met een lange follow-upperiode van 47 maanden (IQR 27-63). Onze bevindingen tonen een laag risico op lymfeklier-



Figuur 1. Studie flow-chart.

metastasen na radicale ER van hoog-risico T1 EAC, in lijn met recente endoscopie-georiënteerde studies. Opmerkelijk is dat er geen significant verschil in algehele mortaliteit werd waargenomen tussen de chirurgische en endoscopische surveillancegroepen, wat suggereert dat aanvullende chirurgie na endoscopische resectie geen overlevingsvoordeel biedt ten opzichte van conservatief endoscopische surveillance.

Ondanks radicale endoscopische tumorresectie blijft een deel van de patiënten risico lopen op metastasen en ziekte-specifieke sterfte, wat de noodzaak onderstreept van verdere optimalisatie van risicostratificatie. Terwijl historische (veelal chirurgische) studies metastaserisico's tot 46% rapporteren, tonen onze bevindingen, in overeenstemming met recentere endoscopische studies, aanzienlijk lagere percentages. Dit benadrukt het belang van voorzichtigheid bij het extrapoleren van data en aanbevelingen uit oude

chirurgische cohorten naar het huidige tijdperk van endoscopische resectie.

Onze bevindingen ondersteunen endoscopische surveillance als een valide en veilige optie na radicale endoscopische tumor resectie bij geselecteerde patiënten (zonder aanwijzingen voor resttumor of metastasen bij aanvang). Prospectieve studies met gestandaardiseerde protocollen en langere follow-up, zoals de lopende PREFER-trial (NCT03222635), zijn essentieel om de optimale behandelstrategie te bevestigen en richtlijnen voor hoog-risico T1 EAC verder te optimaliseren.



Preoperatieve stereotactische radiotherapie ter preventie van pancreasfistels bij hoog-risicopatiënten voorafgaand aan een pancreatoduodenectomie (FIBROPANC): prospectieve multicenter fase II single-arm trial

Wismans L.V.*, Hendriks T.E.*, Suurmeijer J.A., Nuyttens J.J., Bruynzeel A.M., Intven M.P., van Driel L.M., Haen R., de Wilde R.F., Groot Koerkamp B., Busch O.R., Stoker J., Verheij J., Farina A., de Boer O.J., Doukas M., de Hingh I.H., Lips D.J., van der Harst E., van Tienhoven G.*, van Eijck C.H.*, Besselink M.G.*, namens de Dutch Pancreatic Cancer Group

Preoperative stereotactic radiotherapy to prevent pancreatic fistula in high-risk patients undergoing pancreatoduodenectomy (FIBROPANC): prospective multicentre phase II single-arm trial. Br J Surg. 2025 Feb 1;112(2):znae327. doi: <https://doi.org/10.1093/bjs/znae327> PMID: 39891429

Nederlandse samenvatting door:

Drs. Leonoor V. Wismans, arts onderzoeker, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, Drs. Tessa Hendriks, arts-onderzoeker, Amsterdam UMC, locatie Universiteit van Amsterdam, en Leiden Universitair Medisch Centrum, Prof. dr. Geertjan van Tienhoven, radiotherapeut, Amsterdam, UMC locatie Universiteit van Amsterdam, Prof. dr. Marc G. Besselink, chirurg, Amsterdam UMC, locatie Universiteit van Amsterdam, Prof. dr. Casper H.J. van Eijck, chirurg, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

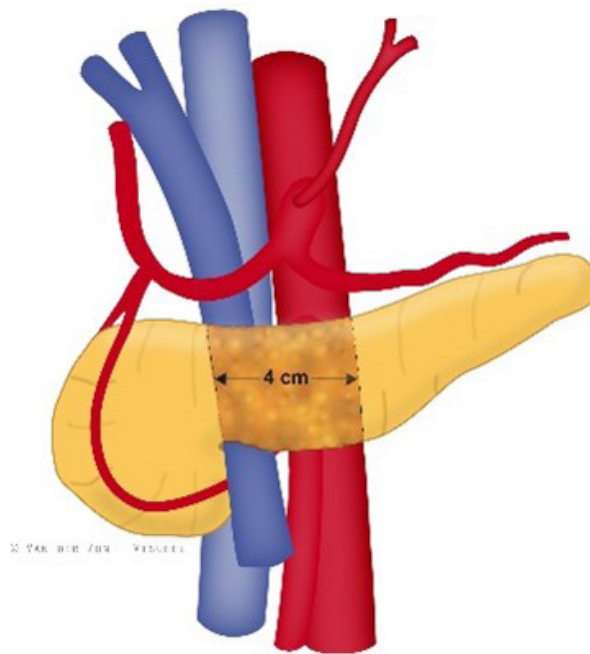
Achtergrond

Een postoperatieve pancreasfistel (POPF) blijft de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit na een pancreatoduodenectomie (PD). Preoperatieve chemoradiotherapie bij patiënten met pancreascarcinoom is sterk geassocieerd met een lagere kans op POPF in vergelijking met directe chirurgie.¹ Dit effect wordt toegeschreven aan radiotherapie-geïnduceerde fibrose, die de stevigheid van het pancreasweefsel verhoogt en hiermee de kans op lekkage van de pancreatico-jejunostomie verlaagt.

De patiënten met het hoogste risico op POPF hebben doorgaans geen pancreascarcinoom² en dus geen indicatie voor preoperatieve chemoradiotherapie. Daarom onderzochten wij of preoperatieve stereotactische bestraling (SBRT) op de (toekomstige) transsectiemarge van de pancreas, lokaal de stevigheid van het pancreasparenchym kan verhogen en hierdoor het risico op POPF kan verlagen bij hoog-risicopatiënten die een PD ondergaan.

Methoden

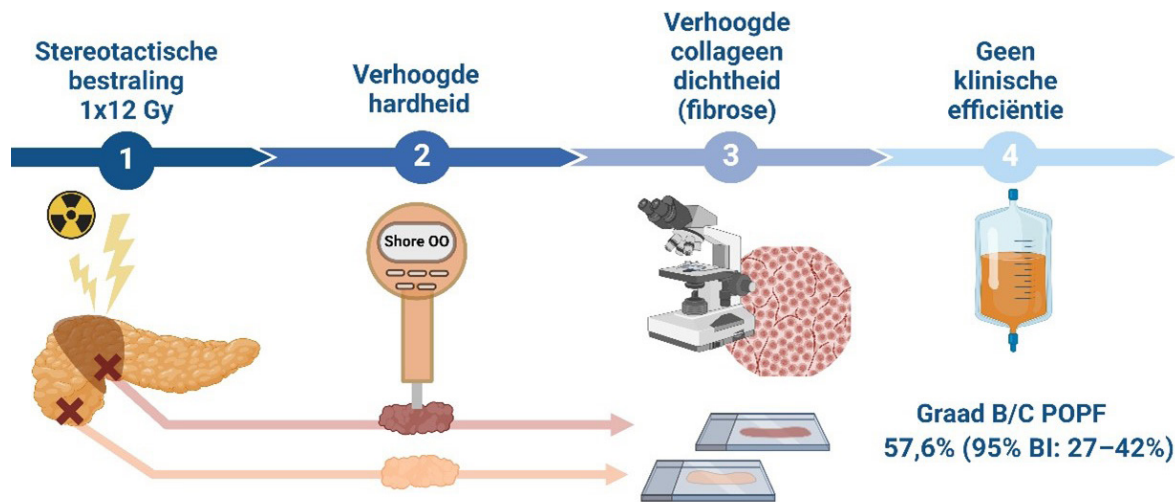
De FIBROPANC trial was een prospectieve multicenter open-label single-arm studie. Patiënten die een PD ondergingen voor (pre-)maligne afwijkingen anders dan een pancreas ductaal adenocarcinoom werden geïncludeerd. De studie interventie bestond uit eenmalig preoperatieve SBRT (1 fractie van 12 Gy) gericht op de toekomstige transsectiemarge van de pancreas (**Figuur 1**).



Figuur 1. Doel volume voor stereotactische bestraling: vanaf de rechtergrens van de poortader 4 cm richting de milt.

De primaire eindpunten waren:

1. Veiligheid, gedefinieerd als $\leq 15\%$ graad 3–5 toxiciteit gerelateerd aan de behandeling.
2. 'Haalbaarheid', gedefinieerd als een significante toename in stevigheid van het pancreasweefsel, gemeten met een Durometer.
3. Effectiviteit, gedefinieerd als een $\geq 15\%$ reductie in graad B/C POPF vergeleken met controle patiënten uit de Dutch Pancreatic Cancer Audit.



Figuur 2. Samenvatting van het studiedesign en uitkomsten (afbeelding gemaakt met biorender.com).

Resultaten

In totaal werden 38 patiënten geïncubeerd, waarvan 33 (87%) het studieprotocol voltooiden en werden meegenomen in de per-protocol analyse. Bij vier patiënten (10,5%) was het interval tussen SBRT en de operatie korter dan de minimale 4 weken, en één patiënt (2,6%) onderging geen SBRT vanwege pancreatitis na EUS-geleide plaatsing van fiducial markers.

1. Veiligheid: Het veiligheidseindpunt werd behaald met 3% graad 3–5 toxiciteit gerelateerd aan de behandeling.
2. Haalbaarheid en effect op weefselniveau: Metingen met de durometer toonden verhoogde stevigheid (mediaan 47 vs. 37 Shore 00-eenheden, $P < 0.001$) in het bestraalde weefsel vergeleken met niet-bestraald weefsel. Daarnaast werd middels Pico Siriusrood kleuring een verhoogde collageen dichtheid in het bestraalde weefsel gevonden (mediaan 6.1% vs. 4.6%, $P = 0.003$).
3. Effectiviteit: De incidentie van graad B/C POPF in de interventie groep was 58% (95% BI: 41–74%). De incidentie in controle patiënten uit de Dutch Pancreatic Cancer Audit was 34% (95% BI: 27–42%, $P = 0.011$).

Conclusie en implicaties voor de toekomst

Preoperatieve SBRT bij hoog-risicopatiënten die een PD ondergaan lijkt veilig, verhoogt de stevigheid en induceert fibrose van het pancreasweefsel, maar is niet effectief in het reduceren van het risico op POPF (**Figuur 2**). Er bestaan meerdere verklaringen voor het gebrek aan effectiviteit van de interventie. Mogelijk was het interval tussen de SBRT en operatie te kort voor voldoende fibrosevorming. Daarnaast week het bestralingschema (1 x 12 Gy) af van

eerdere studies, omdat het werd toegediend in één fractie en zonder radiosensitiserende chemotherapie. Een andere mogelijke verklaring is dat de eerder gevonden relatie tussen neoadjuvante chemoradiotherapie en POPF in patiënten met een pancreascarcinoom eerder toe te schrijven is aan de verlengde preoperatieve duur dan aan de therapie zelf. Bij een obstruerend pancreaskopcarcinoom leidt uitstel van de operatie immers tot een langere obstructie van de ductus pancreaticus, wat bijdraagt aan versteviging van de pancreastextuur. Het studiedesign van de FIBROPANC is niet geschikt om een definitief positief of negatief effect van de interventie aan te tonen. De klinische uitkomst van deze trial biedt echter geen aanleiding voor vervolgonderzoek. Naar onze mening zou toekomstig onderzoek zich moeten richten op de combinatie van meerdere strategieën om het risico van POPF in hoog-risicopatiënten effectief te verlagen. Dit laatste zal in DPCG verband plaatsvinden binnen de gerandomiseerde PANENCA trial.

Referenties

1. van Dongen J.C., Wismans L.V., Suurmeijer J.A., et al. The effect of preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy on pancreatic fistula and other surgical complications after pancreatic resection: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *HPB (Oxford)*, 2021.
2. Mungroop T.H., Klompmaker S., Wellner U.F., et al. Updated Alternative Fistula Risk Score (ua-FRS) to Include Minimally Invasive Pancreatoduodenectomy: Pan-European Validation. *Ann Surg*, 2019.



Kwaliteit van leven in patiënten met auto-immuun hepatitis: resultaten van een multicenter cross-sectionele studie binnen het European Reference Network

Snijders R.J.A.L.M., Janik M.K., Mund M., Uhlenbusch N., Raszeja-Wyszomirska J., Gerussi A., Bolis F., Cristofori L., Invernizzi P., Kovats P., Papp M., Grønbaek L., Grønbaek H., Tjwa E.T.T.L., Aamann L., Ytting H., Ronca V., Olsen K., Oo Y.H., van der Meer A.J., Madaleno J., Canhão B., Engel B., Campos-Murguía A., Taubert R., Koc Ö.M., Kramer M., Willemse J.A., Löwe B., Lohse A.W., Drenth J.P.H., Schramm C., Milkiewicz P., Gevers T.J.

Health-related quality of life is impaired in people with autoimmune hepatitis: Results of a multicentre cross-sectional study within the European Reference Network. *Hepatology*. 2025 Feb 19. doi: 10.1097/HEP.0000000000001271. Epub ahead of print. PMID: 39970194.

Nederlandse samenvatting door: dr. Romée Snijders, AIOS MDL, Jeroen Bosch Ziekenhuis

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in auto-immuun hepatitis

Verminderde gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) draagt bij aan de algehele ziektelast bij auto-immuun hepatitis (AIH). Het doel van deze studie was om de HRQoL te evalueren bij mensen met AIH en om beïnvloedbare factoren te identificeren die geassocieerd zijn met verminderde HRQoL, met behulp van gevalideerde en vertaalde patiëntgerapporteerde uitkomstmaten (PROMs). Het gebruik van PROMs maakt het mogelijk om de impact van AIH direct vanuit het perspectief van de patiënt te beoordelen, zonder dat de respons door een arts wordt geïnterpreteerd. Naast de door de patiënten gerapporteerde symptomen, omvatte deze studie klinische factoren, zoals het bereiken van een complete biochemische response (1), het gebruik van corticosteroiden en sociale en economische determinanten.

Bevindingen

In deze prospectieve, cross-sectionele studie werden 882 patiënten met AIH uit 12 Europese centra geïncludeerd. (2) De HRQoL werd beoordeeld met de *Physical Component Score* (PCS) en *Mental Component Score* (MCS) van de 12-item Short Form Health Survey (SF-12). Daarnaast werd een controlegroep geïncludeerd. Op het moment van de HRQoL-beoordeling hadden 222 (25,2%) van de patiënten cirrose en hadden 365 (46,4%) een complete biochemische response. De fysieke HRQoL was verlaagd bij de AIH-groep vergeleken met de controlegroep ($p < 0,001$). HRQoL was geassocieerd met ernstige somatische symptomen ($PCS \beta = -4,26$, $p < 0,001$), vermoeidheid ($PCS \beta = -0,25$, $p < 0,001$;

$MCS \beta = -0,25$, $p < 0,001$) en depressie/angst symptomen ($PCS \beta = -3,37$, $p < 0,001$; $MCS \beta = -6,79$, $p < 0,001$). Er werden geen associaties gevonden in kwaliteit van leven en patiënten die corticosteroiden gebruikten of tweede-/derdelijnsbehandelingen.

Een complete biochemische response, een belangrijk behandeldoel bij AIH, was geassocieerd met een lagere ernst van somatische klachten. Het is echter opvallend dat slechts 46,4% van de patiënten in dit cohort complete biochemische response bereikte. Patiënten zonder response (gedefinieerd als $ALAT > 3 \times ULN$ of $IgG > 20 \text{ g/L}$) vertoonden de meeste somatische klachten.

Conclusie en implicaties voor de toekomst

Deze studie heeft aangetoond dat mensen met AIH een lagere fysieke HRQoL hebben dan de algemene populatie. Zowel mentale als fysieke symptomen waren sterk geassocieerd met verminderde HRQoL, waarbij geen significante associatie werd gevonden tussen HRQoL en het gebruik van corticosteroiden of tweede-/derdelijnsbehandelingen. Bovendien is een complete biochemische response geassocieerd met een lagere somatische symptoombelasting, wat het belang ervan als uitkomstmaat benadrukt. De volgende stap is te onderzoeken of gerichte behandeling van symptomen de HRQoL kan verbeteren en mogelijk invloed heeft op ziekte-uitkomsten.(3) Deze benadering moet prioriteit geven aan beïnvloedbare factoren en tevens PROMs gebruiken om zowel fysieke als psychosociale aspecten op een integrale manier aan te pakken, met als doel het welzijn van AIH-patiënten te verbeteren.

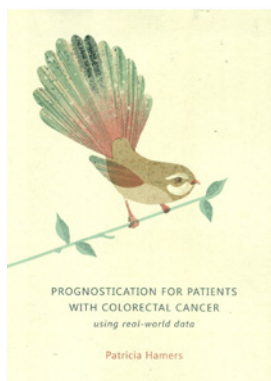
Referenties

1. Pape S., Snijders R.J.A.L.M., Gevers T.J.G., et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2022;76(4):841-849. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.041.
2. Snijders R.J.A.L.M., Janik M.K., Mund M., et al. Health-related quality of life in people with autoimmune hepatitis: Results of a multicenter study within ERN RARE-LIVER. *Hepatology*. 2025; doi: 10.1097/HEP.0000000000001271.
3. Snijders R.J.A.L.M., Assis D.N., Oo Y.H., et al. Research gaps and opportunities in autoimmune hepatitis: Results of the IAIHG research workshop 2022. *Liver Int*. 2023;43(7):1375-1384. doi: 10.1111/liv.15573.



Proefschriftsponsoring 2025

Zoals bekend kan de NVGE een bijdrage leveren aan de drukkosten van proefschriften van NVGE-leden. Het bedrag van de proefschriftsponsoring door de NVGE bedraagt voor 2025 onveranderd € 500,-. Een samenvatting van het proefschrift wordt na toekenning op de website van de NVGE geplaatst. Het aanvraagformulier voor proefschriftsponsoring kunt u downloaden via www.nvge.nl. U kunt daar ook de voorwaarden nalezen. Onderstaande leden ontvingen in de afgelopen periode proefschriftsponsoring. De samenvatting van deze én eerdere proefschriften kunt u vinden via www.nvge.nl



Proefschrift P.A.H. Hamers.

P.A.H. Hamers, 27 maart 2025, Utrecht

Prognostication for patients with colorectal cancer – using real-world data

B.J.G.A. Corten, 27 maart 2025, Maastricht

Incidental gallbladder cancer - Feasibility and implementation of a selective histopathologic policy

R.A. Hollemans, 18 maart 2025, Utrecht

Necrotizing pancreatitis: looking back at new frontiers

C.A.M. Roumans, 14 maart 2025, Rotterdam

Barrett's esophagus – Personalizing surveillance strategies to optimize healthcare resource utilization

E.J.C.A. Kamp, 26 februari 2025, Rotterdam

Neoplastic cascade towards cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis

