

**Digestive Disease Days
online in 2020!**

Livestream op 9 september

Webinars on demand

NVGE
NEDERLANDSE VERENIGING
VOOR GASTRO-ENTEROLOGIE



Hans Clevers spreekt Tytgat lecture uit

STAMCELLEN "DR. JEKYLL OR MR. HYDE"



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:

Van Gijtenbeek
secretariaatszaken en
congresbegeleiding
Postbus 657,
2003 RR Haarlem
Tel: 023 - 5513016
Fax: 023 - 5513087
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
Fax: 023 - 5513087
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:

M.art grafische vormgeving

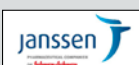
Omslagfoto:

Professor Hans Clevers

De partners van de NVGE in 2020 zijn:

Ferring BV
Janssen-Cilag
Norgine
Olympus Nederland BV
Takeda
IBD-Care

ISSN: 2543-3075



VOORWOORD



Beste lezers,

Zoals u inmiddels vernomen heeft, maakt het Corona-virus het ons onmogelijk om elkaar dit jaar tijdens de DDD in Veldhoven te zien. Wat het bestuur betreft een grote teleurstelling, omdat de DDD ons altijd veel brengt zoals presentaties van de laatste ontwikkelingen in ons vakgebied, een aantal symposia gefocussed op een interessant deelgebied, maar ook elkaar weer zien en

uitwisselen van allerlei wederwaardigheden.

Het bestuur weet vanuit eigen ervaring hoe groot de impact van het Corona-virus op eenieder van ons is geweest en mogelijk nog steeds is. De dagelijks werkzaamheden veranderden bijna van de ene op de andere dag en vooral in Zuid-Nederland zijn veel collega's gedurende meerdere weken dagelijks betrokken geweest bij de zorg van deze patiënten. Daarnaast zijn een aantal collega's ook ziek geworden, wat natuurlijk een grote persoonlijke impact heeft gehad.

Ondanks dit, wil het bestuur de DDD in het najaar niet helemaal aan ons voorbij laten gaan.

U bent bij het uitkomen van dit DDD news inmiddels geïnformeerd over de organisatie van een online DDD, met een livestream sessie op 9 september aanstaande met hierin de Frieda den Hartog Jager Lecture door Prof. Kees Dejong, de Tytgat lecture door Prof. Hans Clevers, de President Select voordrachten en aansluitend de statutair vereiste Algemene Ledenvergadering. Daarnaast is het plan om een aantal webinars op te nemen van 1 uur waarvoor accreditatiepunten zijn te verdienen. U kunt deze webinars volgen op momenten die u zelf het beste uitkomen. De webinars zullen worden georganiseerd door een aantal van onze secties, de NVGIC en de NVH. Over de details zult u binnenkort seperaat worden ingelicht.

In dit DDD news aandacht voor de Tytgat-lezing door professor Hans Clevers, het onderzoek van professor Saskia van Mil en het onderzoek van Dr. Jaap Kwekkeboom. Daarnaast uiteraard nog tal van andere interessante nieuwsfeiten.

Tenslotte hoop ik dat u in deze bizarre tijd deze DDD-News weer de moeite waard vindt en hopen wij als bestuur u na de zomer te ontmoeten tijdens het bovengenoemde webinar. Ondanks het feit dat de Corona-pandemie bij het schrijven hiervan lijkt af te nemen, hoop ik tevens van harte dat u gezond blijft en natuurlijk dat wij elkaar, mogelijk in 2021, weer in levende lijve kunnen ontmoeten.

Peter Siersema, voorzitter

INHOUD

Oproep voor aios in bestuur	4
Vanwege Covid-19 geen DDD in Veldhoven in 2020	5
Prof. Hans Clevers – Tytgat Lecture 9 september	6
Prof. Saskia van Mil ontvangt Vici beurs	7
Research Pitch	8
Ontdek de vele mogelijkheden binnen UEG!	11
Subsidie vervolgd, Dr. Jaap Kwekkeboom	13
Update MLDS	17
Cancelled: GastrOlympics 2020	17

CONGRESAGENDA 2020

8 juni 2020

Cursorisch Onderwijs NVMDL-
via livestream!
Inschrijven via www.mdl-congressen.nl

**25 - 28 augustus 2020
(gewijzigde datum!)**

EASL - The International Digital
Liver Congress
Locatie: Londen, Engeland
Website: [https://easl.eu/event/
the-international-liver-congress-2020/](https://easl.eu/event/the-international-liver-congress-2020/)

8 september 2020

Cursorisch onderwijs NVMDL
zal mogelijk worden verschoven.

9 september 2020

Digestive Disease Days.
Livestream event: 17.00 uur.
Webinars on demand.
Daarnaast webinars in het najaar.
Inschrijven via www.mdl-congressen.nl

28 - 29 september 2020

Train The Colonoscopy Trainer
Locatie: LUMC Leiden

10 - 14 oktober 2020

28e UEG week
Website: [https://www.ueg.eu/week/
past-future/ueg-week-2020/](https://www.ueg.eu/week/past-future/ueg-week-2020/)

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

Oproep voor aios

Het algemeen bestuur van de NVGE is op zoek naar een nieuwe aios als toegevoegd bestuurslid. Als aios lid neem je deel aan de vergaderingen van het algemeen bestuur en ben je onderdeel van de redactie van het nieuwsblad van de vereniging, het DDD news.

Ben jij lid van de NVGE en geïnteresseerd in deze vacature dan kun je een e-mail met motivatie sturen naar secretariaat@nvge.nl t.a.v. Marie José van Gijtenbeek. Voor meer informatie over wat er van je verwacht wordt, kun je je wenden tot Vincent Dik via v.k.dik@umcutrecht.nl.

Samenstelling bestuur

Prof. dr. P.D. (Peter) Siersema, *voorzitter*
Prof. dr. L.P.S. (Laurents) Stassen, *vice-voorzitter*
Dr. W.H. (Wouter) de Vos tot Nederveen Cappel, *penningmeester*
Prof. dr. C.J. (Janneke) van der Woude, *secretaris*
Dr. A.E. (Andrea) van der Meulen, *aankomend secretaris*

Raad van afgevaardigden:

Prof. dr. H.J. (Hankje) Escher, *toegevoegd lid*
Dr. K. (Klaas) van der Linde, *public relations*
Dr. E.M.M. (Edith) Kuiper, *namens Nederlandse Vereniging voor Hepatologie*
Dr. F.D.M. (Fiona) van Schaik, *namens Sectie Inflammatoire Darmziekten*
Dr. B. (Bart) Koot, *namens Sectie Kinder-MDL*

Dr. D. (Daphne) Roos, *namens Nederlandse Vereniging voor Gastro-intestinale Chirurgie*
T. (Thea) Korpershoek, *namens Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland MDL*
Dr. D. (Daniel) Keszthelyi, *namens Sectie Neurogastro-enterologie en motiliteit*
Dr. V.M.C.W. (Manon) Spaander, *namens Sectie Gastrointestinale Oncologie*
Dr. M.E. (Manon) Wildenberg, *namens Sectie Experimentele Gastroenterologie*
Dr. M.J.M. (Marcel) Groenen, *namens Sectie Gastrointestinale Endoscopie*
Dr. M.P. (Thijs) Schwartz, *namens MDL-Raad W&I van de NVMDL*
Dr. V.K. (Vincent) Dik, *redactie DDD news*

Vanwege Covid-19 geen DDD in Veldhoven in 2020

Het coronavirus heeft de zorg voor MDL-patiënten in de afgelopen periode drastisch veranderd en ook het wetenschappelijk onderzoek op MDL-gebied ligt om deze reden in grote mate stil. Het is een bizarre tijd, maar tegelijkertijd fantastisch te zien en te horen hoe flexibel en creatief iedereen hiermee omgaat. Hopelijk blijken er straks ook positieve kanten te zijn geweest aan deze periode en ontstaan vele initiatieven om de zorg en de wetenschap anders in te richten, waar patiënt en maatschappij van kunnen profiteren.

Op 10 maart jl. besloot het bestuur van NVGE noodgedwongen de Digestive Disease Days (DDD) op 18 en 19 maart in Veldhoven te annuleren. Dit was geen gemakkelijk besluit, de congresdagen in Veldhoven zijn zowel op het gebied van kennisoverdracht als op sociaal vlak een belangrijk onderdeel van onze vereniging.

Vele leden en buitengewone leden zijn actief betrokken bij de organisatie: behalve de raad van afgevaardigden (sectievoorzitters), ook leden van de secties en verenigingen die abstracts beoordelen, symposia organiseren en/of als spreker een bijdrage leveren aan de DDD. Daarnaast zijn er leden van onderzoeksgroepen die abstracts insturen - die hun wetenschappelijke resultaten nu niet hebben kunnen presenteren - en verschillende "invited speakers" waarvan we de presentatie nu moeten missen. Ook onze exposanten, waarvan er met velen al jarenlang een goede relatie bestaat, en de NVGE-partners, waarvan er met velen al jarenlang een goede relatie bestaat, hebben we in maart moeten teleurstellen. De voor het werk noodzakelijke contacten worden ook door hen gemist en kunnen hopelijk in de nabije toekomst weer plaatsvinden.

In april werden verdere maatregelen aangekondigd die betrekking hebben op afstel van grote evenementen tot 1 september. Op basis daarvan heeft het bestuur op 23 april besloten de DDD die gepland waren op 9 en 10 september niet op gebruikelijke wijze te organiseren. De veiligheid voor onze leden is de belangrijkste reden hiervoor. Op dit moment hebben wij nog onvoldoende zicht op de gezondheidsrisico's

die een dergelijk grootschalig evenement met zich meebrengt.

Zoals te lezen in het voorwoord, heeft het bestuur inmiddels besloten de DDD te organiseren in de vorm van een livestream event en on demand te volgen webinars, dit met enthousiaste medewerking van NVGIC, NVH en alle NVGE-secties. Binnenkort opent de inschrijving voor deze sessies die u tot het einde van het jaar kunt volgen.

Het annuleren van de DDD in het voorjaar en het op een andere wijze organiseren van de DDD in het najaar heeft helaas ook financiële consequenties. Om deze reden is besloten om de subsidies voor de Research Prijs (€ 160.000,-) alsmede voor Gastrostart (de rondes mei en september 2020) dit jaar niet uit te reiken. Het zijn moeilijke keuzes geweest en als bestuur betreuren we het uiteraard vooral dat we in 2020 niet bijeenkomen in Veldhoven om te discussiëren over nieuw Nederlands MDL-onderzoek.

Graag willen wij iedereen hartelijk danken die zich op welke manier dan ook heeft ingezet voor de DDD in maart en ook diegenen die nu meewerken om van de online DDD in september een succes te maken. Hopelijk kunnen we een aansprekende en inhoudelijk interessante vorm vinden, waarbij recht wordt gedaan aan de al geleverde inspanningen van velen voor de DDD van maart.

Wij zullen u over alle details spoedig berichten.

Tot slot wensen wij u allen sterkte en gezondheid toe in deze periode en hopen u snel weer tijdens een verenigingsbijeenkomst te zien,

Bestuur van de NVGE

BENOEMINGEN

Dr. B. Oldenburg, MDL-arts, is benoemd tot hoogleraar, leerstoel IBD. De oratie die zou plaatsvinden op 9 juli 2020 om 16.15 uur in het Academiegebouw te Utrecht, zal in verband met Covid-19 uitgesteld worden. Een nieuwe datum is nog niet vastgesteld.

Benoemingen kunnen worden aangemeld via secretariaat@nvge.nl

Professor Hans Clevers spreekt de Tytgat lecture uit tijdens de DDD in het najaar

"DR. JEKYLL OR MR. HYDE"



Hans Clevers is principal investigator at the Hubrecht Institute and the Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, professor of Molecular Genetics at the UMC Utrecht and Utrecht University and Onco Investigator.

Stamcellen Dr. Jekyll or Mr. Hyde?

Stamcellen staan aan de basis van alle leven. In volwassen organen worden oude cellen continu vervangen door middel van celdeling van stamcellen. Met name de huid, het bloed en beenmerg, en de binnenbekleding van de darm vernieuwen zich in hoog tempo. In andere organen worden stamcellen hyperactief na weefselschade om het defect te herstellen.

Er is de laatste jaren grote interesse in stamcellen: stamcellen kunnen ingezet worden om zieke weefsels te genezen of om oude, versleten weefsels te vervangen. Sinds kort is het mogelijk om stamcellen uit gezonde en zieke weefsels in het laboratorium door te kweken in de vorm van mini-orgaantjes, de zogenaamde organoïden.

Voor deze organoïden worden op dit moment tal van toepassingen ontwikkeld. Voor orgaantransplantaties zijn mini-orgaantjes nu nog geen alternatief, maar op de lange termijn bieden ze zeker perspectieven. Ze kunnen een rol spelen in het regenereren van organen, waarbij ze weefsel dat niet meer functioneert vervangen. Zelfs als er wel genoeg donoren zouden zijn, dan is regeneratie met eigen weefsel een veel natuurlijker en minder ingrijpend proces dan transplantatie van een compleet orgaan. Een andere mogelijke toepassing is repareren van weefselschade. Zo blijken geïnjecteerde mini-darmpjes als een soort rondzwervende pleisters de weefselschade van darmontstekingen te kunnen herstellen, in ieder geval in muizen.

Ook bij fundamenteel onderzoek van genen en celtypen

komen organoïden goed van pas. En tenslotte zijn mini-orgaantjes heel geschikt als proefweefsel om medicijnen of ingrepen op uit te testen.

Maar stamcellen hebben ook een *dark side*. Ze staan namelijk ook aan de basis van kanker. Door meer over stamcellen te weten, leren we ook beter begrijpen hoe bepaalde vormen van kanker ontstaan. Stamcellen, Dr. Jekyll or Mr. Hyde?

Oordeel zelf.



Colon organoid

DDD SCIENCE

Professor Saskia van Mil krijgt Vici-beurs voor onderzoek naar niet-alcoholische steatohepatitis

Niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) is allesbehalve een onschuldige aandoening, want het kan leiden tot levercirrose en -kanker. Saskia van Mil, hoogleraar moleculair en translationeel metabolisme aan het UMC Utrecht doet daarom onderzoek naar een therapie. In februari kreeg zij een Vici-beurs van 1,5 miljoen euro toegekend van ZonMW.

Orzaak van NASH is onze westerse levensstijl: we eten te veel en bewegen te weinig. De lever reguleert als een soort distributiecentrum het lot van alle voedingsstoffen die in de darm worden opgenomen. Na een maaltijd distribueert de lever de bestanddelen uit de voeding – suikers, vetten en aminozuren – naar andere delen van ons lichaam voor de omzetting in energie. Een deel van de voedingsstoffen wordt opgeslagen in de lever in de vorm van glycogeen (suiker) of vet om direct of in een later stadium te gebruiken als energie substraat. Op deze manier kan de lever het hele lichaam tussen de maaltijden door van energie substraten voorzien. In NASH is de opname groter dan de totale energiebehoefte, waardoor de lever overbelast raakt en overtollige vetzuren, suikers en aminozuren als vet worden opgeslagen in de lever. Deze leververvetting komt

voor bij zo'n 90 procent van de mensen met overgewicht, wat gelijk staat aan ongeveer een kwart van de wereldbevolking. Op dit moment is niet duidelijk wie van deze mensen NASH zal ontwikkelen en dus een groter risico loopt op het ontwikkelen van levercirrose en -kanker.

De meest effectieve therapie zou een verandering van leefstijl zijn, maar helaas slagen maar weinig mensen erin om hun levensstijl voldoende aan te passen. Een maagverkleining kan uitkomst bieden, maar is in een steeds maar groeiende patiëntengroep financieel niet haalbaar. En als er eenmaal uitgebreide ontstekingen in de lever zijn en er sprake is van uitgebreide fibrose en cirrose, wordt herstel steeds moeilijker en is een levertransplantatie onvermijdelijk.

Het eiwit FXR is een van de meest veelbelovende therapeutische targets voor NASH. Dit omdat deze receptor voor galzouten als transcriptiefactor fungeert en daarmee talloze genen induceert die coderen voor eiwitten betrokken bij de regulatie van het energiemetabolisme in de lever. Het recente onderzoek van Saskia's groep heeft aangetoond dat de genprogramma's die de 4 verschillende isovormen induceren maar voor een klein deel overlappen. Dit betekent ook dat de expressie van deze isovormen zeer bepalend is te zijn voor de effectiviteit van de behandeling. In recente klinische trials wordt met liganden voor FXR inderdaad een vermindering van NASH symptomen geconstateerd, echter





nog geen significante genezing. In de groep van Saskia denken ze dat het 'resetten' van het energiemetabolisme in de lever niet optimaal lukt met deze liganden, omdat niet alle isovormen afdoende functioneren of geëxprimeerd zijn. Het doel van het Vici onderzoek is om te begrijpen hoe de isovorm expressie en activatie wordt gereguleerd, zodat we hier in de toekomst op kunnen sturen, en zo de effectiviteit van de NASH behandeling kunnen vergroten.

Om het onderzoek naar NASH onder patiënten goed te kunnen verrichten, is het ook van groot belang dat dit op een minder pijnlijke en risicovolle manier kan. Nu gebeurt dit met een leverbiopt. Maar in klinische trials zijn dus baseline en

vervolgbiopten nodig om te onderzoeken of een bepaalde behandeling werkt. Vanwege de risico's en belasting voor de patiënten is het ook in Nederland niet eenvoudig om hier ethische goedkeuring voor te krijgen. In Nederland is er dus een gezamenlijk initiatief (werkgroep NASH bij de NVH) om te zoeken naar patiëntvriendelijkere methodes, naar biomarker profielen in het bloed of de ontlasting. Hiervoor hebben we funding gekregen van zowel de MLDS (<https://www.mlds.nl/onze-onderzoeken/nieuwe-diagnostische-test-voor-nash/>) als vanuit de EU (<https://litmus-project.eu/about/>). Juist met deze nieuwe niet-invasieve biomarkers zal het in de toekomst mogelijk zijn om nieuwe therapieën snel en op grote schaal te testen en de effectiviteit te monitoren.

RESEARCH PITCH



Randomized clinical trial of selective decontamination of the digestive tract in elective colorectal cancer surgery (SELECT trial)

Door Pim Olthof, aios Heelkunde, Erasmus MC.

Inleiding

Selectieve darm decontaminatie (SDD) wordt al tijdens gebruikt op de intensive care om infecties bij beademde

patiënten te voorkomen. De laatste jaren zijn er steeds meer indicaties voor het gebruik van SDD bijgekomen. Ook in de colorectale chirurgie zijn er aanwijzingen dat SDD infectieuze complicaties kan verminderen, waaronder naadlekkage.

Studie

In deze multicenter gerandomiseerde studie werden patiënten die electieve colorectale chirurgie ondergingen gerandomiseerd tussen SDD middels colistine, tobramycine en amfotericine B met perioperatieve antibiotische profylaxe en de standaard van antibiotische profylaxe alleen. Er werden 228 patiënten behandeld met SDD en 227 met de controle behandeling tot aan de interim-analyse die heeft doen besluiten de studie voortijdig te beëindigen. Het primaire eindpunt – de incidentie van naadlekkage – werd niet gehaald, en

was 6.1% in de SDD en 9.7% in de controlegroep. Het totale aantal infectieuze complicaties was wel verschillend met 14.9% in de SDD en 26.9% in de controle arm.

Klinische praktijk

De auteurs hadden vooraf ingeschat de incidentie van naadlekkage met SDD van 9 naar 4% te reduceren. Tijdens de interim analyse bleek dat de berekende power onvoldoende was om nog een verschil aan te tonen waarop de studie is gestopt. Hoewel met het huidige verschil in naadlekkage van 3.6% een type II fout niet uitgesloten is, zou de benodigde sample size voor dit verschil niet haalbaar zijn. SDD is simpel, goedkoop en heeft weinig bijwerkingen. De reductie in infectieuze complicaties geeft wel aan dat SDD een kansrijke interventie kan zijn om de uitkomsten van gastro-intestinale chirurgie verder te optimaliseren.

Abis GSA et al, Br J Surg 2019 Mar; 106(4):355-363.



SECTIE GASTROINTESTINALE ONCOLOGIE

Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ E.Coli.

Door: Sarah Moen & Suk Yee Lam, arts-onderzoekers MDL, Erasmus MC.

Inleiding

Er wordt al lange tijd gesuggereerd dat het intestinale microbiom een rol speelt in de ontwikkeling van colorectaal carcinoom (CRC), maar een directe rol van een bacterie in het voorkomen van oncogene mutaties is nog niet aangetoond. Van meerdere soorten bacteriën is wel aangetoond dat zij verrijkt zijn in de ontlasting en bipten van CRC patiënten, waaronder ook genotoxische stammen van *Escherichia coli* (*E. coli*). In deze genotoxische stammen komt een pathogeen pks eiland voor welke codeert voor de productie van colibactine. Er zijn aanwijzingen dat colibactine DNA alkyleert en dubbelstrengs DNA breken kan induceren. De uitkomsten van dit proces, in termen van herkenbare mutatiepatronen (signatures), zijn echter nog niet vastgesteld. In de huidige studie wordt de associatie tussen deze pks positieve *E. coli* en het ontstaan van specifieke mutatiepatronen onderzocht in menselijke intestinale organoïden.

Studie

In de huidige studie werden menselijke intestinale organoïden geïnjecteerd met een pks positieve *E. coli* (pks+) stam die was verkregen van een CRC bipt. Als controlegroep werd een deel van de menselijke intestinale organoïden geïnjecteerd met een isogene *E. coli* clbQ knock-out stam die geen colibactine kon produceren. In beide groepen toonden de organoïden gelijke overleving na 3 dagen in co-cultuur met de bacterie stammen. Met behulp van γ H2AX en FANCD2 immunofluorescentie werd bevestigd dat pks+ *E. coli* respectievelijk dubbelstrengs DNA breken en interstreng crosslinks kon induceren in dit model. Om de effecten van blootstelling op lange termijn vast te stellen, werden beide groepen organoïden vervolgens herhaaldelijk geïnjecteerd met de pks+ danwel clbQ knock-out *E. coli* stam over een periode van 5 maanden. Hierbij werden in totaal 5 injecties toegediend. Whole genome sequencing (WGS) werd toegepast op 3 sub-klonale organoïden van zowel de pks positieve groep als de controlegroep. WGS werd tevens toegepast op de originele kloon culturen om mogelijke somatische mutaties die al aanwezig waren voor de co-cultuur buiten beschouwing te laten. Langdurige blootstelling aan pks+ *E. coli* resulteerde in een herkenbaar mutatiepatroon, bestaande uit een pks specifieke single base substitution signature (SBS-pks, met name T>N) en een kleine indel signature (ID-pks, gekarakteriseerd door enkelvoudige T-deleties in T-homopolymeren). Dit mutatiepatroon werd niet gevonden in de controlegroep. Dezelfde SBS-pks en ID-pks signatures werden vervolgens ook gedetecteerd in de WGS data van CRC metastasen van een Nederlands cohort met 3668 solide kanker metastasen en tevens in een deel van 2208 voornamelijk primaire CRC tumoren van het Genomics Engeland cohort. Verder onderzoek wees uit dat van alle CRC driver mutaties, de APC gen mutatie de meeste overlap toonde met beide signatures.

Klinische toepassing

Pks+ *E. coli* is aanwezig in ongeveer 20% van de gezonde populatie. De resultaten van de huidige studie impliceren dat vroege opsporing en eradicatie van deze bacterie het risico op CRC zou kunnen verlagen. Mogelijk kan dit in de toekomst toegepast worden als screeningsmechanisme. Opvallend is dat hetzelfde pathogene pks eiland aanwezig is in *E. coli* Nissle 1917, welke wordt toegepast in het probioticum Mutaflor®. De huidige nieuwe bevindingen kunnen aanleiding geven tot herevaluatie van dit probioticum.

Pleguezuelos-Manzano C. et al; Nature. 2020 Feb 27; <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2080-8>.

Ontdek de vele mogelijkheden binnen UEG!

De United European Gastroenterology (UEG) is bij velen van jullie ongetwijfeld bekend van de jaarlijkse UEG week en de UEG Journal. De UEG heeft daarnaast nog veel meer te bieden aan gevestigde MDL-artsen, MDL-artsen in opleiding en onderzoekers, o.a. op het gebied van onderwijs, opleiding en subsidies. Een recente inventarisatie liet zien dat de Nederlandse collega's op meerdere gebieden nog niet veel gebruik maken van de mogelijkheden die er zijn; het leek ons daarom zinvol om daar in DDD News aandacht aan te besteden.

UEG

De UEG is een non-profit organisatie, bestaande uit 17 *member societies*, zoals EASL, ECCO en ESGE en 48 *national societies members*, waaronder de NVGE en NVMDL. De UEG stelt zich ten doel om gezamenlijk de kennis te vergroten op het gebied van preventie, wetenschap, diagnostiek, behandeling en de bewustwording van het belang van spijsverteringsziekten. Vele collega MDL-artsen en uit het land bekleden functies in verschillende UEG commissies en fora. Daarmee heeft Nederland een stevige stem in de UEG.

Kansen binnen de UEG

De *Education Committee* is verantwoordelijk voor de vele opleidings- en scholingsmogelijkheden binnen de UEG. Het opleidingsaanbod varieert van online cursussen en *webinars* tot klassikale cursussen zoals de *basic science* cursus en de *evidence based medicine course*. Er zijn veel mogelijkheden, zowel voor de organisatie van als deelname aan deze

cursussen. Daarnaast is er breed scala aan richtlijnen op het gebied van MDLZ te raadplegen via de website, verzorgd door de *quality of care task force*. De *Scientific Committee* verzorgt het wetenschappelijke programma van de UEG week. Daarnaast zijn er interessante mogelijkheden voor subsidies, prijzen, *visiting fellowships* en netwerken. De *Young Talent Group* vertegenwoordigt jonge specialisten (i.o.) en jonge onderzoekers binnen het veld van de MDLZ. Het is een hele actieve en dynamische group, die ook bij de UEG week goed zichtbaar is, en mogelijkheden biedt voor jonge specialisten in opleiding die graag interactie hebben met hun internationale vakgenoten en ambitie hebben om de actief deel te nemen aan de UEG activiteiten. De UEG maakt zich met de *Public Affairs Committee* sterk om met één mond te spreken namens de MDLZ gemeenschap en daarmee een krachtigere stem te hebben in het veld van andere grote spelers in de gezondheidszorg. Hiermee wordt getracht invloed uit te oefenen op beleidsmakers op internationaal niveau. Tenslotte, een van de belangrijkste doelstellingen van de UEG is om te streven naar gelijkheid en inclusiviteit, in het bijzonder op het gebied van leeftijd, geslacht en nationaliteit. De *Equality & Diversity Taskforce* is verantwoordelijk voor het beleid op dit gebied.

Website

Het is de moeite waard om eens rustig de website www.ueg.eu te bekijken voor alle mogelijkheden binnen de UEG! Neem gerust contact op bij vragen met ondergetekende.

Minneke Coenraad

MDL-arts LUMC

Lid van UEG National Societies Committee en Education Committee



Development of an innovative co-culture model of tumor organoids and tumor lymphocytes to identify promising immune checkpoint targets for treatment of liver cancer

Immuuncheckpoint therapie heeft tot nu toe niet tot een geweldige doorbraak in de behandeling van Hepatocellulair Carcinoom (HCC) geleid, zoals bij enkele andere typen tumoren. Slechts zo'n 20% van de HCC-patiënten respondeert op anti-PD1 therapie, en in de meeste gevallen slechts tijdelijk. De eerste klinische studies in cholangiocarcinoom (CCA) patiënten wijzen uit dat dit type leverkanker mogelijk nog resistenter is tegen anti-PD1 therapie dan HCC. De hoop voor succesvolle immuuncheckpoint therapie bij primaire levertumoren is daarom gericht op combinatietherapieën met blokkerende antistoffen tegen verschillende inhiberende immuuncheckpoints en op agonistische antistoffen tegen stimulerende immuuncheckpoints op T cellen, zoals GITR, OX40 en 4-1BB.

Wij doen al verschillende jaren pre-klinisch onderzoek naar expressie en functies van inhiberende en stimulerende immuuncheckpoints op tumor-infiltrerende T cellen van beide typen levertumoren. Hiervoor isoleren we T cellen uit restweefsel van chirurgisch verwijderde levertumoren. Ons onderzoek heeft laten zien dat T-cellen in deze tumoren verschillende inhiberende immuuncheckpoints, zoals PD-1, TIM-3 en LAG-3 tot expressie brengen, terwijl hun ligan-

den (PD-L1, Galectine-9, MHC klasse II) ook tot expressie komen in levertumoren. Interacties tussen deze inhiberende receptoren met hun liganden kunnen dus plaatsvinden in levertumoren, en daardoor kunnen anti-tumor responsen van infiltrerende T cellen worden onderdrukt. We hebben aangetoond dat combinaties van blokkerende antistoffen tegen PD-L1 en TIM-3 of PD-L1 en LAG-3 in vitro (in celkweek) de reactiviteit van tumor-infiltrerende T-cellen van HCC-patiënten tegen tumor-antigenen veel sterker verhogen dan blokkade van PD-L1 alleen. Daarnaast brengen tumor-infiltrerende T cellen in deze tumoren ook stimulerende immuuncheckpoints, zoals GITR, tot expressie. Ons onderzoek heeft aangetoond dat in vitro responsen van tumor-infiltrerende T cellen van zowel HCC- als CCA-patiënten kunnen worden gestimuleerd door toevoeging GITR-ligand aan de celkweek. Onze studies suggereren dus dat niet alleen gecombineerde blokkade van verschillende inhiberende immuuncheckpoints, maar ook agonistische targeting van het stimulerende immuuncheckpoint GITR, interessante opties zijn voor klinische studies naar behandeling van levertumoren.

Hoewel we m.b.v. deze in vitro celkweek assays kunnen bepalen of targeting van immuuncheckpoints met antistof-



*Levertumor organoïden
met T cellen*

SUBSIDIE VERVOLGD

fen of liganden tumor-infiltrerende T cellen kan activeren, kan de meest wezenlijke vraag, namelijk of T cellen daardoor beter tumor groei kunnen remmen en tumorcellen kunnen vernietigen, er niet mee beantwoord worden. Om dit te kunnen onderzoeken, zijn we m.b.v. een Gastostart subsidie in samenwerking met de onderzoeksgroep van Luc van der Laan begonnen om co-cultures op te zetten van levertumor organoïden en T cellen. Hiervoor worden 3-dimensionale tumor organoïden ('mini-tumoren') gekweekt uit levertumoren. In de uiteindelijke opzet is het de bedoeling om aan deze mini-tumoren T cellen van dezelfde patiënt toe te voegen, en vervolgens te testen of antistoffen tegen verschillende immuuncheckpoints deze T-cellen kunnen stimuleren om de groei van de mini-tumoren te remmen en tumorcellen te doden. Het opzetten van deze co-cultures bleek niet eenvoudig. We ontmoetten allerlei obstakels, zoals het probleem dat tumororganoïden niet overleven in T-cel kweekmedium, en T cellen niet in organoïd kweekmedium. Dit probleem hebben we opgelost door nauwkeurig te onderzoeken welke componenten in beide media verantwoordelijk zijn voor de dood van beide typen cellen. Dit heeft geresulteerd in samenstelling van een kweekmedium dat overleving en groei van beide typen cellen ondersteunt.

Vervolgens hebben we samen met het Nederlandse biotechnologiebedrijf Merus NV een subsidie-aanvraag voor een uitgebreid onderzoeksproject ingediend bij de Topsector Life Sciences & Health. Deze werd gehonoreerd en m.b.v. deze financiering zijn we bezig om de co-cultures te optimaliseren en betrouwbare metingen van tumor organoïd groei op te zetten. Naast de effecten van monoclonale antistoffen tegen immuuncheckpoints, gaan we in deze co-cultures ook de effecten van nieuwe bi-clonale immuno-oncologische antistoffen, die Merus NV heeft ontwikkeld, testen.

In de toekomst willen we ook gaan onderzoeken of de effecten van immuno-oncologische geneesmiddelen in dit kweekmodel predictieve waarde hebben voor klinische responsen van individuele leverkanker patiënten op deze geneesmiddelen. Indien dit het geval is, zou dit co-culture model kunnen dienen als 'biomarker' om de meest effectieve 'personalized' immuuntherapie aan patiënten met leverkanker aan te kunnen bieden.

Jaap Kwekkeboom

Laboratorium Maag- Darm- Leverziekten, Erasmus MC

DE PASSIE VAN ...

In september starten we met een nieuwe rubriek, waarin Jan Dees, eerder MDL-arts in het Erasmus MC de spits afbijt.

Jan Dees heeft zich naast zijn werk ontwikkeld tot Japandeskundige en is gepromoveerd op Japans lak. In 2021 (uitgesteld vanwege Covid-19) zal hij zelfs in Am-

sterdam en Münster tentoonstellingen inrichten. In de volgende uitgave kunt u lezen hoe het zo gekomen is.

Heeft u naast uw werk ook een bijzondere passie (of kent u iemand), en wilt u daarover in een van de volgende uitgave vertellen, dan horen we dat graag via secretariaat@nvge.nl

UEG Week – World Class Scientific Research
Meet. Exchange. Evolve

ueg week

RAI Amsterdam, The Netherlands | October 10 – 14, 2020
Submit your abstract by April 24!

Update Maag Lever Darm Stichting (MLDS) in corona tijd



De MLDS is sinds de uitbraak van het Covid 19 virus in nauw contact met zowel de beroepsverenigingen als met de patiëntenverenigingen. Om de activiteiten en bestedingen zo goed mogelijk aan te sluiten bij de actuele situatie hebben wij een aantal aanpassingen gedaan, waar we jullie als leden van de NVGE graag van op de hoogte brengen.

Communicatie en voorlichting

Allereerst hebben wij onze website een belangrijke update gegeven met een Q&A over corona in relatie tot de spijsvertering. Op basis van de vragen die wij binnenkrijgen, resultaten van wetenschappelijk onderzoek en in afstemming met de patiëntenverenigingen actualiseren wij deze Q&A dagelijks, daar waar nodig. Daarnaast hebben wij onze communicatie over het belang van een gezonde spijsvertering toegespitst op de essentiële rol die de spijsvertering speelt bij een goede afweer. Hier zullen wij, ook de komende tijd, nadrukkelijk over blijven communiceren.

Fondsenwerving

Wij verwachten dat de crisis waar wij inzitten ook consequenties gaat hebben op de inkomsten van de Stichting. Vooralsnog merken we dat we kunnen rekenen op onze achterban en we met hen de waarden delen in onze strijd tegen spijsverteringsziekten. Sinds de uitbraak in Nederland hebben we de fondsenwervende activiteiten in de afgelopen weken aangepast aan de context van de strijd tegen het virus. Door de overheid maatregelen verwachten we in

de toekomst dat onze collecte en evenement de Zuiderzee Klassieker in aangepaste vorm moeten plaatsvinden of worden geannuleerd. Uiteraard zullen wij er alles aan doen om onze activiteiten passend te maken binnen de Corona beperkingen. Dit om de derving van inkomsten zoveel mogelijk op te vangen, zodat we ook dit jaar kunnen blijven investeren in impactvolle MDL projecten.

De subsidies in 2020

De MLDS zet alles op alles om ook in 2020 zoveel mogelijk impactvolle bijdrage te leveren aan o.a. wetenschappelijk onderzoek in het MDL-veld. Het gegeven dat veel onderzoekers en artsen in het werkveld andere prioriteiten hebben of beperkingen ervaren om aan hun onderzoek (-voorstellen) te werken, maakt dat wij in afstemming met de klankbordgroep MDL (bestaande uit vertegenwoordigers van de diverse beroepsverenigingen) overwegen om de deadline van indiening op de huidige call die openstaat 'Right on Time' 2020, te verschuiven naar begin 2021. Wij zullen via o.a. onze website en onze research-nieuwsbrief hierover verder communiceren.

Uiteraard zijn tips en ideeën (ook fondsenwervende!) van jullie kant altijd welkom!

Namens MLDS, *Bianca Schoonbeek*
Adjunct Directeur, research@mlds.nl



Cancelled: GastrOlympics 2020

Geachte collega's,

Vorig jaar vond de eerste landelijke editie van de GastrOlympics plaats in onze hoofdstad. De GastrOlympics is een sportevenement voor alle stafleden, AIO's en arts-onderzoekers MDL uit Nederland, waar alle opleidingsregio's in teams strijden om de felbegeerde beker.

Dit jaar waren jullie allen van harte uitgenodigd in het Manhattan aan de Maas. Ondanks dat de huidige omstandigheden wel degelijk hebben geresulteerd in creatieve oplossingen van het organiserend comité om jullie veiligheid te waarborgen, zal de GastrOlympics dit jaar helaas geen doorgang vinden.



VERKORTE GENEESMIDDELENINFORMATIE ▼ALOFISEL® (darvadstrocel) Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voordat u het product voorschrijft. **Presentatie:** Injectieflocons met een suspensie voor injectie van 30 miljoen cellen in 6 ml oplossing (5 miljoen cellen/ml). **Indicatie:** Behandeling van complexe peri-anale fistels bij volwassen patiënten met niet-actieve/licht actieve lumenale ziekte van Crohn, waarbij fistels niet adequaat hebben gereageerd op ten minste één conventionele of biologische behandeling. Alleen te gebruiken na conditionering van de fistels. **Dosering en toediening:** De behandeling mag alleen worden toegediend door gespecialiseerde artsen die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van aandoeningen waarvoor Alofisel geïndiceerd is. Een enkele dosis Alofisel bestaat uit 120 miljoen cellen verdeeld over 4 flocons. De volledige inhoud van de 4 flocons moet worden toegediend voor de behandeling van maximaal twee interne en maximaal drie externe openingen. Voor injectie in het fistelweefsel in een chirurgische omgeving onder algemene of regionale verdoving. Karakterisering van de fistels van de patiënt is nodig voor de behandeling. De werkzaamheid en veiligheid van herhaalde toediening van Alofisel is niet vastgesteld. Raadpleeg de SmPC voor alle details over de conditionering van de fistelkanalen en de toediening van Alofisel. **Quadrant:** De gegevens zijn beperkt, maar het voordeel-risicoprofiel van Alofisel zal naar verwachting bij oudere patiënten niet verschillen van dat bij niet-oudere patiënten, zodat geen dosisaanpassing nodig is. **Lever-/Benaafwijking:** Er zijn geen gegevens beschikbaar over het baten-risicoprofiel van Alofisel dat naar verwachting niet zal verschillen bij patiënten met een hepatische of nierfunctiestoornis van die bij patiënten met een niet-hepatische of niet-renaal functiestoornis, zodat geen dosisaanpassing nodig is. **Perinatale populatie:** Er zijn geen gegevens beschikbaar bij kinderen en adolescenten van 0-17 jaar, waardoor de veiligheid en werkzaamheid nog niet is vastgesteld. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het product, runderserum of een van de hulpstoffen van Alofisel. **Waarschuwingen & voorzorgsmaatregelen:** Kan sporen van benzylpenicilline en streptomycine bevatten. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor antibiotica van de klasse. Lokale anesthesie is niet aanbevolen, omdat het effect van lokale anesthetica op de geïnjecteerde cellen niet bekend is. De injectie van een andere stof dan natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) (bijv. waterstofperoxide, methyleenblauw, jodiumoplossingen of hypertoonische glucoseoplossingen) door de fistelkanalen is niet toegestaan voor, tijdens of na de injectie, omdat deze de levensvatbaarheid van de cellen in gevaar kunnen brengen en dus de effectiviteit van de behandeling kunnen beïnvloeden. Alofisel is uitsluitend geïndiceerd voor injectie in het weefsel van het fistelkanaal, het mag niet worden toegediend met een naald die dunner is dan 22G. Omdat Alofisel een levende stamceltherapie is, kan het niet worden gesteriliseerd; het kan dus mogelijk geïnfecteerd biologisch materiaal bevatten, maar het risico daarop wordt als laag beschouwd. Patiënten moeten na toediening worden opgevolgd voor mogelijke tekenen van infectie. Conditionering van fistels wordt in verband gebracht met proctalgie en procedurele pijn. **Interacties:** Er zijn geen in vivo interactiestudies uitgevoerd. In vitro interactiestudies tonen aan dat Alofisel niet wordt beïnvloed door de aanwezigheid van klinisch relevante concentraties van conventionele therapieën voor de ziekte van Crohn (infliximab, methotrexaat en azathioprine). De injectie van een andere stof dan natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) (bijv. waterstofperoxide, methyleenblauw, jodiumoplossingen of hypertoonische glucoseoplossingen) via de fistelkanalen en het gebruik van plaatselijke verdoving wordt niet aanbevolen. **Vruchtbaarheid, zwangerschap & lactatie:** Geen gegevens beschikbaar. Dierproeven niet beschikbaar. Niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen met vruchtbaarheidspotentieel die geen anticonceptie gebruiken. Als voorzorgsmaatregel wordt Alofisel niet aanbevolen voor toediening tijdens de borstvoeding; Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar. **Bijwerkingen:** Vaak (1/100 tot <1/10): Anaal abces; proctalgie; anale fistel; procedurele pijn. Raadpleeg de SmPC voor details over het volledige profiel van de bijwerking en interacties. **Wettelijke Classificatie:** Geneesmiddel onderworpen aan beperkt medisch voorschrift. Vergunning voor het in de handel brengen: EU/1/17/1261/001. **Registratiehouder:** Takeda Pharma A/S, Dybdal Alle 10, 2630 Tastrup, Denemarken. Farmacotherapeutische categorie: nog niet toegewezen, ATC-code: nog niet toegewezen. Volledige productinformatie is verkrijgbaar via de lokale vertegenwoordiger in Nederland: Takeda Nederland bv, Jupiterstraat 250, 2132 HK Hoofddorp. Educatief materiaal voor artsen en apothekers worden ter beschikking gesteld. **Datum van aanpassing van deze tekst:** juli 2019, NL/CX6/19/0006

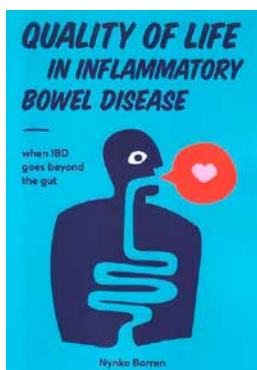


Dit is natuurlijk ontzettend jammer, maar geeft jullie extra tijd om te trainen en zo topfit aan de start te verschijnen! Ondertussen werkt de commissie keihard door aan de volgende editie van een mooie en sportieve GastrOlympics te Rotterdam. Veel succes en tot volgend jaar!

Met vriendelijke groet,
De GastrOlympics Commissie 2020 → 2021
Willem Pieter Brouwer, Vincent de Jonge, Lisette Krassenburg, Sebastiaan ten Bokkel Huinink, Jasmijn Sleutjes & Sarah Moen



Proefschriftsponsoring 2020



Proefschrift Nynke Borren

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 2020 € 500,-. Een samenvatting van het proefschrift wordt na toekenning op de website van de NVGE worden 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 en eerdere proefschriften kunt u vinden via www.nvge.nl

N.Z. Borren, 17/03/2020, Rotterdam

Quality of life in Inflammatory Bowel Disease: when IBD goes beyond the gut

Y. Wouters, 06/03/2020, Nijmegen

Maintaining venous access in home parenteral nutrition