



NVGE-researchprijs voor
Vincent de Meijer



Eenvoud in de behandeling van colitis ulcerosa



Preferentiële
JAK1-remming¹



Snel en
aanhoudend^{*1,2}



1dd oraal¹



Aangetoond
veiligheidsprofiel^{#1}



Jyseleca is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa die onvoldoende hebben gereageerd op, niet hebben gereageerd op of die intolerant waren voor conventionele therapie of een biological.¹
JAK, Janus Kinase

^{*} Afname in partiële Mayo-score en CRP levels ten opzichte van baseline vanaf week 2.²
[#] De frequentst gemelde bijwerkingen zijn nausea (3,5%), infectie van de bovenste luchtwegen (IBL, 3,3%), urineweginfectie (UWI, 1,7%) en duizeligheid (1,2%).¹

Referenties: 1. SmPC Jyseleca®. November 2021. 2. EPAR Assessment report Jyseleca®. November 2021. Productinformatie elders in deze uitgave.

GALAPAGOS en het GALAPAGOS-logo zijn geregistreerde of in behandeling zijnde handelsmerken van Galapagos NV.
Jyseleca is een geregistreerd of aangevraagd handelsmerk van Gilead Sciences, Inc, of van een van haar gerelateerde ondernemingen.
© 2021 Galapagos NV. Alle rechten voorbehouden. NL-IBD-FIL-202110-00009

Galapagos

COLOFON

DDD news van de Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie versijnt 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
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:

M.art grafische vormgeving

Omslagfoto:

Vincent de Meijer, Groningen

De partners van de NVGE in 2021 zijn:

Ferring BV
Janssen-Cilag
Galapagos
Norgine
Olympus Nederland BV

ISSN: 2543-3075



VOORWOORD



Beste leden,

Met veel plezier richt ik als nieuwe penningmeester voor het eerst het woord tot jullie, nadat ik op 2 november jl. het financiële stokje van Wouter de Vos heb overgenomen.

Als eerste wil ik stilstaan bij het overlijden van ons verenigingslid en voormalig NVGE-bestuurslid Peter Jansen. Peter was van 1987 tot en met 1991 vice-voorzitter van onze vereniging en in die periode betrokken bij de organisatie van

de Holland Digestive Disease Week die 1989 in Amsterdam werd georganiseerd. Peter Jansen was ook na zijn pensionering nog zeer actief, o.a. binnen de Europese vereniging. In de komende uitgave van Magma vindt u een In memoriam door collega Ulrich Beuers uit Amsterdam.

Na een zeer geslaagde online bijeenkomst in het voorjaar is het in september wederom gelukt om van de DDD een groot succes te maken. Ondanks het prachtige weer werden de online sessies goed bezocht en was er, gegeven de omstandigheden, voldoende ruimte voor interactie tussen deelnemers en sprekers, mede dankzij de technische ondersteuning vanuit de AVEX-studio's in Utrecht. Met veel genoegen hebben we voor het eerst in de historie van onze vereniging de NVGE-researchprijs uit mogen reiken aan Vincent de Meijer uit Groningen voor zijn onderzoeksproject 'Extended hypothermic oxygenated machine perfusion for ultra-long dynamic preservation of donor livers for up to 1 week': de DHOPE-ULTRA trial. Gelukkig was er naast alle serieuze wetenschap ook ruimte voor een lichtere toon in de vorm van een mooi cabaret, speciaal voor MDL-Nederland geschreven door cabaretier en ex-geneeskunde student Anne Jan Toonstra.

Hoewel de digitale versie van de najaarsvergadering een groot succes bleek, begon het bestuur in de weken daarna weer voorzichtig plannen te maken voor een (aangepaste) live vergadering in het voorjaar. Helaas blijkt de praktijk weerbarstig en loopt, ondanks een hoge vaccinatiegraad, het aantal COVID-besmettingen de laatste weken weer snel op. Hierdoor hebben wij tot onze spijt moeten besluiten om ook de voorjaarsvergadering 2022 weer online te organiseren. Gelukkig zit de wetenschap niet stil en hopen we op 16 en 17 maart

Lees verder op pagina 4

INHOUD

Terublik en samenvattingen DDD najaar	7
Berichten vanuit de MLDS	15
DDD Science	18
DDD Research Pitches	23
Updates & Future directions	24
Subsidie vervolgd	27
Overzicht recent verschenen MDL-proefschriften	29

21 januari 2022

IBD delta dag
Online (08.30 - 13.00 uur)
Inschrijven:
www.deltaibddag.nl/subscribe

16 en 17 maart 2022

Digestive Disease Days Online
Inlichtingen: Secretariaat NVGE
Tel.: 023 - 551 3016
E-mail: congres@nvge.nl

14 april 2022

Nationale Leververpleegkundigendag
V&VN MDL
Locatie: In de Driehoek, Utrecht
Meer informatie volgt
Inlichtingen: tel. 023 - 551 3016 of
congres@vangijtenbeek-haarlem.nl

21 april 2022

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-
Leverziekten – Online
Inlichtingen secretariaat NVMDL
congres@mdl.nl –
Tel: 023 - 5513016

21 - 24 mei 2022

Digestive Disease Week
Locatie: San Diego, Verenigde Staten
Website
<https://ddw.org/attendee-planning/ddw-2022/>

21 - 24 juni 2022

Dutch Liver Week NVH
Locatie: Double Tree by Hilton, Amsterdam
Inlichtingen via secretariaat NVH
Tel: 023 - 5513016
Inlichtingen: congres@nvh.nl

14 en 15 september 2022

Digestive Disease Days Najaar
Locatie: Conference Center NH Koningshof
te Veldhoven
Inlichtingen: Secretariaat NVGE
Tel.: 0233 - 551 3016
E-mail: congres@nvge.nl

4 oktober 2022

Cursorisch onderwijs in Maag-Darm-
Leverziekten
Inlichtingen secretariaat NVMDL
congres@mdl.nl – 023-5513016

8 - 11 oktober 2022

UEG Week
Locatie: Messe Wien, Wenen
Meer informatie volgt

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

met 82% worden gereduceerd; bij 62% van de patiënten was in het jaar na start van de behandeling zelfs helemaal geen bloedtransfusie meer nodig. Dit gold vooral voor patiënten met angiodysplasieën in dunne en dikke darm. Hopelijk levert de prospectieve OCEAN-trial, waarvan de inclusie in april van dit jaar werd gesloten, soortgelijke resultaten.

Tot slot wil ik graag de aandacht vestigen op de deadline voor inzendingen voor de 4 Gastrostart-subsidies voor beginnend en innoverend onderzoek die in het voorjaar worden uitgereikt (deadline 1 februari 2022). Tevens zal de Gastrostart-vervolgsubsidie worden toegekend aan succesvol onderzoek dat reeds is opgestart met behulp van een eerder gehonoreerde

Gastrostart-subsidie (deadline 1 mei 2022). De exacte voorwaarden voor aanvragen zijn terug te vinden op de website www.nvge.nl/subsidie-en-sponsoring.
Rest mij iedereen fijne feestdagen te wensen, waar mogelijk met veel familie en vrienden!

Patrick van der Veek, penningmeester

INS & OUTS

***Naam:** Patrick P.J. van der Veek
Geboortedatum: 19 maart 1975
Functie binnen bestuur: penningmeester*

***Motivatie:** Ruim 20 jaar geleden is mijn enthousiasme voor de MDL geboren toen ik tijdens mijn studie*

Geneeskunde in Leiden als proefpersoon deelnam aan een wetenschappelijk onderzoek op de afdeling Maag-, Darm en Leverziekten. Het zelf doen van onderzoek was het logische gevolg, en het winnen van de studentenprijs van de NVGE in 1999 leidde in 2000 tot een promotie-traject. In die tijd trok ik met veel plezier op met de huidige bestuursleden Andrea van der Meulen en Wouter de Vos, met wie ik enkele jaren later ook de opleiding tot MDL-arts heb gevolgd. Over de vraag of ik plaats wilde nemen in het bestuur van de weten-

schappelijke vereniging van onze beroepsgroep hoefde ik dan ook niet lang na te denken. Ik verheug mij zeer opnieuw een bijdrage te kunnen leveren aan de MDL-wetenschap – die in mijn huidige dagelijkse praktijk vaak aandacht tekort komt – in een bestuur wat vertrouwd aanvoelt. De komende jaren hoop ik samen met Janneke, Andrea, Laurents, alle secties van de NVGE en bureau van Gijtenbeek het MDL-onderzoek in Nederland een positieve impuls te geven. De bekende Gastrostart subsidies, de reisbeurzen en de recent voor het eerst uitgereikte NVGE research-prijs zullen daar zeker aan bijdragen!

***Ziekenhuis:** Haaglanden Medisch Centrum, 's Gravenhage
Afdeling: Maag-, darm- en leverziekten
Functie: MDL-arts
Aandachtsgebieden: Hepatologie, algemene MDL
Opvolger van: Wouter de Vos tot Nederveen Cappel*

Samenstelling bestuur

Prof. dr. C.J. (Janneke) van der Woude, *voorzitter*
Prof. dr. L.P.S. (Laurents) Stassen, *vice-voorzitter*
Dr. A.E. (Andrea) van der Meulen, *secretaris*
Dr. P.P.J. (Patrick) van der Veek, *penningmeester*

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 Inflamatoire Darmziekten*
Dr. B. (Bart) Koot, *namens Sectie Kinder-MDL*
Dr. D. (Daphne) Roos, *namens Nederlandse Vereniging voor Gastro-intestinale Chirurgie*

T. (Thea) Korpershoek, *namens V&VN 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*
Prof. dr E.J. (Erik) Schoon, *namens Sectie Gastrointestinale Endoscopie*
Dr. M.P. (Thijs) Schwartz, *namens MDL-Raad W&I NVMDL*
Drs. R.J.A.L.M. (Romée) Snijders, *redactie DDD-news*
Dr. M.D. (Michiel) Voskuil, *redactie DDD-news*
Drs. A. (Anne) van der Waaij, *namens PhD netwerk*

Vervolg voorwoord

wederom een gevarieerd programma met abstractsessies, symposia, State-of-the-art lectures en Meet-the-expert bijeenkomsten aan te kunnen bieden.

In dit nummer van DDD News zijn de winnende abstracts van de najaarsvergadering terug te vinden en is er weer ruimschoots aandacht voor wetenschap in de rubriek Science. Ditmaal ligt de focus op functionele aandoeningen. Zo hebben Bosman en collega's uit Maastricht een systematische review in The Lancet Gastroenterology and Hepatology gepubliceerd die laat zien dat de placebo-respons bij studies naar therapeutische interven-

ties bij patiënten met een Prikkelbaar Darmsyndroom meer dan 30% kan bedragen. Dit kan het aantonen van de superioriteit van de onderzochte interventie bij deze patiëntengroep bemoeilijken. O.a. een langere inlooptijd van de behandeling en laagfrequente doseringsschema's kunnen bijdragen deze placebo-respons te verminderen.

De Jong en collega's uit 's Hertogenbosch en Nijmegen onderzochten of bij patiënten met dyspeptische klachten die door de huisarts voor gastroscopie werden verwezen, pre-procedurele patiënteducatie nuttig was om deze scopie – waarvan bekend is dat de opbrengst in deze patiëntengroep

zeer beperkt is – te voorkomen. In de groep die vooraf deelnam aan een online educatieprogramma onderging uiteindelijk slechts 39% een gastroscopie, terwijl dat in de groep zonder educatieprogramma 89% bedroeg. Een groot verschil dus en een belangrijke bevinding in een tijd waarin zinnige zorg hoog op de agenda staat. Verder voerden Goltstein en collega's uit Nijmegen een systematische review uit naar het effect van somatostatine-analogen op transfusie-behoefte bij patiënten met Hb-ondermijnend bloedverlies uit angiodysplasieën. Bij patiënten die met somatostatine analogen werden behandeld kon het aantal transfusies

COMING

Voor de vierde keer inmiddels zal de NVGE het wetenschappelijk voorjaarscongres online organiseren. De vooruitzichten zijn op dit moment nog te onzeker om de stap naar een grootschalig congres te zetten.

Tot 13 december 10.00 uur kunnen abstracts voor de komende Online DDD worden ingestuurd. Medio januari kunt u bericht verwachten over eventuele acceptatie.

TERUGBLIK DDD NAJAAR

Uitreiking NVGE Researchprijs € 160.000!

Tijdens de Dutch Digestive Disease Days van september 2021 werd voor het eerst de NVGE research prijs uitgereikt. Deze Researchprijs richt zich op de toekomstige groep van Nederlandse top Maag-, Darm- en Lever (MDL) onderzoekers. Het is een competitieve prijs die talentvolle onderzoekers een persoonsgeboden financiering biedt om onderzoek naar eigen keuze te doen. Door dit onderzoek wordt verwacht dat vernieuwend MDL-onderzoek een impuls krijgt én dat de internationale positie van Nederlands MDL-onderzoek verstevigd wordt.

Er waren 8 zeer goede inzendingen waarvan er 4 in een tweede ronde door onafhankelijk internationale wetenschappers zijn beoordeeld. Vincent de Meijer, HPB en levertransplantatiechirurg in het UMCG won deze eerste NVGE research award voor zijn onderzoekslijn naar het reconditioneren van donorlevers met machine perfusie. Hieronder een samenvatting van het project

Vincent de Meijer, HPB en levertransplantatie chirurg in het UMCG

Kortdurende, gekoelde (8-12°C), zuurstofrijke machinale perfusie van donorlevers (ook wel "DHOPE") wordt in toenemende mate gebruikt voorafgaand aan levertransplantatie om kwetsbare donorlevers te bewaren en te beschermen. Een recent gepubliceerde gerandomiseerde multicenter studie van onze groep heeft laten zien dat met behulp van kortdurende (2 uur) DHOPE van het donororgaan voorafgaand aan de levertransplantatie de ischemie-reperfusie gerelateerde schade, met in het bijzonder de galwegcomplicaties met 70% verminderd kunnen worden (Van Rijn, et al. New Engl J Med 2021).

Naast het reconditioneren van donorlevers, is het ook mogelijk om met behulp van DHOPE de bewaartijd te verlengen. In een lopende klinische studie (Trialregister.nl - NL8740)

onderzoeken we momenteel de veiligheid van langdurige DHOPE-preservatie (DHOPE-PRO), waarbij donorlevers 's nachts worden bewaard met behulp van DHOPE om de transplantatie uit te stellen tot de volgende ochtend. Hoewel deze techniek (DHOPE tot wel 20 uur) al een enorme winst zou betekenen voor de toewijzing en planning van levertransplantaties, veronderstel ik dat ultralange preservatie met DHOPE de bewaartijd van donorlevers veilig zou kunnen verlengen tot meer dan 24 uur, en mogelijk zelfs tot 7 dagen (DHOPE-ULTRA). Hiermee zou je bijvoorbeeld van een deel van de levertransplantaties een semi-electieve ingreep kunnen maken, een betere afstemming kunnen bewerkstelligen tussen donorvraag en -aanbod, en opent het mogelijkheden voor therapeutische interventies tijdens de verlengde bewaartijd.

Om dit te bereiken, zal ik dankzij de toegekende NVGE Research prijs in de preklinische DHOPE-ULTRA studie met een reeks van experimenten de haalbaarheid en veiligheid testen van ultralange DHOPE preservatie van varkenslevers en uiteindelijk humane donorlevers. Dit werk zal belangrijk zijn om DHOPE-ULTRA vervolgens in een klinische studie te onderzoeken.



Uitreiking tijdens DDD Online

TERUGBLIK NAJAAR DDD

Terugkijken van sessies DDD online september

Deelnemers aan de DDD op 8 en 9 september hebben nog tot eind van het jaar de mogelijkheid om de verschillende sessies terug te zien. Ook graag uw aandacht in dit verband voor de interessante satellietsymposia van Galapagos en Janssen die tussen de middag werden aangeboden. Hieronder treft u informatie aan over de inhoud van deze 30 min. durende symposia.

Galapagos

Evoluties in IBD patiëntenzorg: aanpassen aan veranderingen

Tijdens dit satellietsymposium bespreken prof. dr. Séverine Vermeire en prof. dr. Marieke Pierik de evoluties in de IBD-patiëntenzorg. Prof. dr. Séverine Vermeire geeft een overzicht over de huidige behandelingen voor IBD-patiënten en gaat dieper in op het werkingsmechanisme van orale behandelopties. Prof. dr. Marieke Pierik bespreekt een holistische benadering van remissie, die erop gericht is verder te kijken dan klinische remissie-eindpunten en waarbij het belangrijk is het hele individu in overweging te nemen. Implementatie van monitoring op afstand met behulp van PROM's kan bijdragen aan deze holistische benadering van remissie.



'Cardiovasculair risicomanagement bij IBD' is belangrijk voor IBD patiënten en verdient de aandacht van de MDL arts.

In de Talkshow 'Lifestyle en IBD, meet the experts' gaan Annemarie de Vries, MDL Erasmus MC, Vincent de Jonge, MDL Albert Schweitzer Ziekenhuis, Liesbeth van Rossum, Internist Endocrinoloog, Erasmus MC, Jeanine Roeters van Lennep, Internist Erasmus MC in gesprek over het belang van leefstijlgeneskunde voor IBD patiënten.

Naast een theoretisch kader, worden tevens routes besproken hoe IBD patiënten 'toe te leiden' naar de juiste leefstijl-experts binnen en buiten het ziekenhuis.

De talkshow is in het DDD programma terug te vinden als satelliet lunch symposium.



DDD
ONLINE

Lifestyle and IBD
Meet the experts

Satelliet lunch symposium

Cabaret Anne Jan Toonstra tijdens DDD online

Aan het einde van de eerste online congres dag op 8 september jl. bracht cabaretier Anne Jan Toonstra een aantal liedjes ten gehore uit zijn voorstelling ‘De 7 Hoofdzonden in de Geneeskunde’ Het voor ons congres geschreven lied vindt u in het kader. Het liedjesprogramma is voor de inschreven deelnemers nog tot het einde van het jaar te vinden op het DDD platform.

Anne Jan Toonstra is cabaretier en muzikant. Na zijn studie Geneeskunde en 2 overwinningen op cabaretfestivals (hij won zowel Cameretten in Rotterdam als het Groninger Studenten Cabaretfestival) besloot hij volledig voor het theater te gaan. Sindsdien maakte hij 5 solo cabaretvoorstellingen en trad hij veel in het hele land op.

In de cabaretvoorstelling tijdens DDD online geeft Anne Jan aan de hand van liedjes en conferences over menselijke eigenschappen als schaamte, jaloezie en gulzigheid een scherpe, humoristische en muzikale blik op zorgverlening en de medische wereld in het bijzonder.



DE KONINGSHOF

Couplet

Bij aankomst eerst de balie
Voor je keycord, tas en een pen
Een vinkje bij je naam
En dan mag je er in
Dit hier is al jaren
De vaste place to be
Veldhoven verenigt de gastro-ent-
rologie
Want men weet het niet
Dat je soms eens iets anders kiest

Refrein

Hier in dit hof
De Koningshof
Komen we al 40 jaar terug
Omdat we dit nou eenmaal kennen
Zo niet steeds hoeven te wennen
Aan iets nieuws en oh zo vreemds
Waar we verdwaald zijn en ontheemd

Hier in dit hof

De Koningshof
Bij dit halfjaarlijkse congres
Met alle vakgenoten
En in de hal de farmaceuten
Die hun naam graag aan je slijt
Zodat je hun merk straks voorschrijft

Couplet 2

En na de eerste dag
’s Avonds dan eindelijk het diner
Je eetbon bij de hand
Want zonder die kom je er niet in
En dan blijkt toch weer waar het al-
lemaal om draait
Lekker eten, veel drank en gezelligheid
En dan weet je weer
Waarom je elk jaar hier weer komt

Refrein

Hier in dit hof
De Koningshof
Dit jaar online jammer genoeg
Waardoor je soms wel af kunt vragen
Wie er daadwerkelijk zit te kijken
Of ingelogd dat slechts zo doet lijken
Maar in het echt is afgedwaald
Ach, zolang de punten zijn gehaald

Hier in dit hof
De Koningshof
Komen we vast nog een eeuw terug
Vanuit het noorden westen oosten
Naar dit hotel, voormalig klooster
Om straks voldaan naar huis te gaan
Met een “Tot ziens, tot volgend jaar”
Dan weer in dit hof

DDD samenvattingen President Select september jl.

Long-term follow-up outcomes of an endoscopic versus surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis (extension)

Achtergrond

Geïnficeerde necrotiserende pancreatitis is een potenti- eel dodelijke ziekte en behoeft een multidisciplinaire aan- pak. In de afgelopen tien jaar zijn de behandeluitkomsten verbeterd door een verschuiving van open chirurgie naar een minimaal invasieve step-up benadering.¹ De TENSION- trial (2018) vergeleek de chirurgische en de endoscopi- sche step-up benadering in patiënten met geïnficeerde necrotiserende pancreatitis gedurende een follow-up van 6 maanden.² De chirurgische benadering bestond uit retroperitoneale percutane drainage en, zo nodig, gevolgd door videogeassisteerde retroperitoneaal debridement (VARD); de endoscopische benadering bestond uit translu- minaledrainage en, zo nodig, gevolgd door endoscopische necrosectomie.

Hoewel de TENSION-trial geen verschil aantoonde voor het primaire eindpunt bestaande uit mortaliteit of ernstige complicaties (orgaanfalen, bloeding, perforatie, enterocu- tane fisteling, en/of hernatie), werden wel andere voorde- len gevonden voor de endoscopische benadering. Zo had de endoscopische groep een kortere ziekenhuisduur en minder pancreaticocutane fistels. De lange termijnuitkom- sten waren tot op heden nog onbekend; zo zou de initiële follow-up van 6 maanden te kort kunnen zijn geweest om alle geassocieerde mortaliteit en morbiditeit te detecte- ren. De ExTENSION, oftewel de Extended TENSION-trial, evalueerde de langetermijnuitkomsten van beide step-up behandelingen.

Methoden

Alle 83 deelnemers die na de initiële follow-up van de TENSION-trial (> 6 maanden) nog in leven waren, wer- den geïncludeerd in onze langetermijnstudie. Van hen verzamelden we alle zorggerelateerde data over een periode van minstens 5 jaar. De deelnemers die nog in leven waren, werden uitgenodigd voor een poliklinische of telefonische controle voor anamnese, vragenlijsten over de kwaliteit van leven (EQ-5D en SF-36) en pancreasfunc- tieonderzoek (HbA1c en faeces elastase). De eindpunten in onze studie waren gelijk aan die van de oorspronkelijke TENSION-trial (zie hierboven). De secundaire eindpunten

waren de individuele componenten van het primaire eind- punt, endocriene/exocriene pancreasinsufficiëntie, pancre- asfistels, re-interventies en kwaliteit van leven.

Resultaten

De gemiddelde langetermijnfollow-up duur bedroeg 7 jaar (+/- 18 maanden). In deze periode zijn 7 patiënten overle- den, met nadien 36 overgebleven patiënten in de endoscopi- sche groep en 39 patiënten in de chirurgische groep. Ook op de lange termijn was er geen verschil in het primaire eind- punt van mortaliteit en ernstige complicaties (53% versus 57%, respectievelijk, P=0.688). De individuele componenten van het primaire eindpunt verschilden evenmin tussen beide groepen. Tevens waren alle overlijdensgevallen na de initiële follow-up van 6 maanden niet meer gerelateerd aan pancre- atitis of aan diens behandeling.

Zoals ook in de TENSION-trial reeds naar voren kwam, leidde de endoscopische benadering tot minder pancreaticocutane fistels (8% vs. 34%, P=0.002). Na de initiële follow-up van 6 maanden, ontwikkelden 2 patiënten uit beide groepen nog een pancreasfistel welke bij allemaal was ontstaan na aanvullende percutane drainage (5% vs. 5%, P=1.000). Over de gehele studieperiode ontwikkelde ongeveer een derde van de patiënten een nieuwe endocriene insufficiëntie (31% vs. 34%, P=0.831) en meer dan de helft een exocriene insuf- ficiëntie (61% vs. 66%, P=0.677). Een substantieel deel van de patiënten ontwikkelde ook na de initiële follow-up van 6 maanden een endocriene (28%) of exocriene (40%) insuf- ficiëntie. Opvallend was dat slechts een kwart (24%) van de groep met late-onset exocriene insufficiëntie pancreasenzy- men gebruikten.

Na de initiële follow-up van 6 maanden, moest bijna een kwart (24%) van de chirurgische groep nog een re-interventie (percutane of transgastrische drainage) ondergaan, verge- leken met 7% in de endoscopische groep (P=0.038). Over de gehele studieperiode zijn er meer drainages uitgevoerd in de chirurgische groep (mediaan 4, IQR 2-6) dan in de endosco- pische groep (mediaan 1 [IQR 1-3], P=0.003). Het mediane aantal necrosectomieën was niet verschillend (1 [IQR 0-2] vs. 1 [IQR 0-1], P=0.051).

De kwaliteit van leven was aan het einde van de langeter- mijnfollow-up gelijk voor beide groepen. Waar bij gedurende de initiële follow-up (3 maanden na randomisatie) de kwa- liteit van leven nog verminderd was, was deze gedurende lange termijn op alle vlakken verbeterd.

PENTASA® OMDAT KEUZES VERSCHILLEN

FERRING
PHARMACEUTICALS

Sophie, 24 jaar,
kiest voor gemak van
éénmaaldaags 4 g

Elizabeth, 72 jaar,
kiest voor zeker-
heid van afgifte

4 REDENEN VOOR PENTASA®

GEMAK hoogste enkele dosering

EFFECTIVITEIT hoge mucosale genezing (87,5%)*,1

ZEKERHEID gunstig afgifteprofiel bij diarree^{2,3}

KEUZE breed assortiment & voorlichtingsmateriaal



Naam van het geneesmiddel: Pentasa®. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Pentasa tablet met verlengde afgifte bevat 500 mg of 1 g mesalazine, granulaat met verlengde afgifte bevat 1, 2 of 4 g mesalazine, suspensie voor rectaal gebruik bevat 1 g mesalazine per 100 ml, zetpil bevat 1 g mesalazine. **Therapeutische indicaties:** Oraal: ter behandeling van lichte tot matige vormen van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan. Suspensie voor rectaal gebruik: proctitis, proctosigmoiditis en linkszijdige colitis. Zetpil: proctitis. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen of voor salicylzuurderivaten. Ernstige lever- en/of nierfunctiestoornissen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Voorzichtig bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor sulfasalazine en met een verminderde leverfunctie. Bij verminderde nierfunctie niet aanbevelen. De nierfunctie regelmatig controleren met name in het begin van de behandeling. Bij cardiale overgevoeligheidsreacties en ernstige bloedbeeldafwijkingen de behandeling staken. **Bijwerkingen:** Na rectale toediening kunnen lokale reacties, zoals pruritus, rectaal ongemak/irritatie en aandrang optreden. Verder komt vaak voor: hoofdpijn, diarree, buikpijn, misselijkheid, braken, flatulentie, huiduitslag inclusief urticaria. Zelden tot zeer zelden: bijv. myo- en pericarditis, pancreatitis, bloedbeeldafwijkingen allergische longreacties, hepatotoxiciteit, ernstige huidaandoeningen, abnormale nierfunctie. **Registratiehouder:** Ferring B.V., Postbus 184, 2130 AD, Hoofddorp. **Registratienummers:** Tabletten onder RVG 14797 (500 mg) en RVG 105712 (1 g); Granulaat onder RVG 18706 (1 g), RVG 31379 (2 g) en RVG 114015 (4 g), Suspensie voor rectaal gebruik onder RVG 11782, zetpil onder RVG 15064. **Afleverstatus:** UR. **Datum tekst:** april 2018. * Remissie werd bereikt in 52,1% van de patiënten op 4g/dag Pentasa sachets (OD), in combinatie met Pentasa (1 g) klysma. Bij patiënten die 4 g/dag eenmaal daags innamen, had 87,5% na 8 weken mucosale healing. Referenties: 1. Flourie B. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:767-75; 2. SmPC Pentasa; 3. Rijk MC. Scand J Gastroenterol. 1992;27(10):863-8.

TERUGBLIK NAJAAR DDD

Conclusie

Dit is de eerste studie naar de langetermijntuitkomsten van de endoscopische en chirurgische step-up behandeling voor geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis. Met deze langetermijndata werden de resultaten van de intiele studie verder bevestigd. Ondanks dat er geen verschil was in mortaliteit of grote complicaties, leidde de endoscopische step-up benadering tot minder pancreasfistels en minder re-interventies op lange termijn. Derhalve luidt het advies dat wanneer de endoscopische benadering beschikbaar en technisch mogelijk is deze benadering de voorkeur verdient.

Wij danken alle patiënten die hebben deelgenomen, de deelnemende ziekenhuizen en co-auteurs voor hun bijdrage aan de ExTENSION-studie.

Auteurs

A.M. Onnekink¹, L. Boxhoorn², S.T. Bac³, H.C. Timmerhuis⁴, M.G.H. Besselink⁵, M.J. Bruno⁶, S. van Brunshot⁴, J. Van Grinsven⁵, H.C. van Santvoort⁴, R.C. Verdonk³, P. Fockens², R.P. Voermans²

Affiliaties

¹Dept. of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam UMC, Amsterdam, ²Dept. of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam UMC, Amsterdam, ³Dept. of Gastroenterology and Hepatology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, ⁴Dept. of Surgery, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, ⁵Dept. of Surgery, Amsterdam UMC,



Lotte Boxhoorn (links), Anke Onnekink (midden), Rogier Voermans (rechts)

Amsterdam, ⁶Dept. of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands.

Literatuur

¹Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA, et al. Superiority of Step-up Approach vs Open Necrosectomy in Long-term Follow-up of Patients With Necrotizing Pancreatitis. Gastroenterology 2019;156:1016-26.

²van Brunshot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis: a multicentre randomised trial. Lancet 2018;391:51-8.

Sacral neuromodulation versus personalized conservative treatment in patients with idiopathic slow-transit constipation: the No.2-trial

Sacrale neuromodulatie (SNM) is een minimaal-invasieve chirurgische ingreep waarbij de sacrale zenuwen elektrisch worden gestimuleerd. Deze behandeling biedt mogelijk uitkomst voor een selecte groep patiënten met idiopathische slow-transit obstipatie die therapieresistent zijn voor conservatieve behandeling zoals (een combinatie van) leefstijladviezen, orale en/of rectale laxantia, klysma's en retrograde darmspoelingen. Het doel van deze studie was dan ook om meer inzicht te verkrijgen in de (kosten)effectiviteit van sacrale neuromodulatie vergeleken met gepersonaliseerde conservatieve behandeling (PCT) in

patiënten met idiopathische slow-transit obstipatie, therapieresistent voor conservatieve behandeling. Wij voerden deze multicenter, open-label, pragmatisch, gerandomiseerde klinische studie uit bij patiënten van 14 tot 80 jaar die voldeden aan de Rome IV criteria waaronder een ontlastingsfrequentie < 3 per week, die therapieresistent waren voor conservatieve behandeling en waarbij slow-transit obstipatie was aangetoond middels een colon-marker studie. Patiënten met een outlet obstructie werden geëxcludeerd (geobjectiveerd aan de hand van een defaecogram). Patiënten werden gerandomiseerd (3:2) tussen SNM en PCT. SNM-behandeling bestond uit twee operaties. Tijdens de eerste operatie werd een elektrode in het foramen S3 geplaatst en vervolgens elektrisch gestimuleerd met een externe neurostimulator voor een testperiode van vier weken. Tijdens de tweede operatie werd de externe

neurostimulator vervangen door een geïmplanteerde pace-maker in de bil indien de testperiode succesvol bleek (bij een ontlastingsfrequentie ≥ 3 per week), of werd de elektrode verwijderd na een niet-succesvolle testperiode. Patiënten in de PCT-groep volgden hun persoonlijke behandelalgoritme in samenspraak met hun behandelend arts. De primaire uitkomstmaat was behandelingsucces, gedefinieerd als een ontlastingsfrequentie ≥ 3 per week, na zes maanden follow-up. Secundaire uitkomstmaten waren onder meer obstipatie-ernst (Wexner Obstipatie Score), vermoeidheid (Verkorte Vermoeidheidsvragenlijst) en obstipatie-specifieke en generieke (gezondheidsgerelateerde) kwaliteit van leven scores (PAC-QOL, EQ-5D-5L). Een steekproef van 64 patiënten, met een geschatte uitval van 5%, was benodigd om een klinisch relevant verschil van 30% in de primaire uitkomst (35% succes in SNM versus 5% succes in de controlegroep) aan te tonen. Zevenenzestig patiënten werden gerandomiseerd (41 SNM, 26 PCT). In 31 van de 41 (75,6%) van de SNM-patiënten was de testperiode succesvol en werd een permanente pacemaker geïmplant. Wij observeerden een verschil van 49,9% in behandelingsucces tussen beide groepen na zes maanden (SNM: 22 van de 41 (53,7%) versus PCT: 1 van de 26 (3,8); $p=0.003$). Daarnaast waren er klinisch relevant en statistische significante verschillen in obstipatie-ernst, vermoeidheid, en obstipatie-specifieke en generieke (gezondheidsgerelateerde) kwaliteit van leven tussen beide groepen na zes maanden, ten gunste van SNM (allen $p<0.001$). Deze resultaten zijn niet in overeenstemming met drie eerder uitgevoerde gerandomiseerde cross-over studies waarin geen verschil in behandelingsucces werd gerapporteerd tussen

sub-sensorische SNM versus sham-stimulatie. Resultaten zijn echter lastig te vergelijken: studies zijn heterogeen met betrekking tot populatie (mix van verschillende idiopathische obstipatie subtypen zoals slow-transit, normal-transit en outlet obstructie), technieken (implanteren van SNM bij patiënten met een negatief testresultaat) en uitkomsten (verschillende definities voor behandelingsucces).

Concluderend is SNM een veelbelovende behandeling voor een selecte, homogene, groep therapieresistente patiënten met idiopathische slow-transit obstipatie. Aangezien de CE-markering voor SNM voor deze indicatie is komen te vervallen tijdens de looptijd van de studie is het nog onduidelijk of SNM-behandeling in deze patiëntenpopulatie kan worden voortgezet.

Auteurs

S.C.M. Heemskerk¹, C.D. Dirksen¹, S.M.J. van Kuijk¹, M.A. Benninga², C.I.M. Baeten³, A.A.M. Masclee⁴, J. Melenhorst⁵, S.O. Breukink⁵

Affiliaties

¹Dept. of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment (KEMTA), Maastricht UMC+, Maastricht, The Netherlands. ²Dept. of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, Emma Children's Hospital, Amsterdam UMC, Amsterdam, The Netherlands. ³Dept. of Surgery, Groene Hart Hospital, Gouda, The Netherlands. ⁴Dept. of Gastroenterology and Hepatology, Maastricht UMC+, Maastricht, The Netherlands. ⁵Dept. of Surgery, Maastricht UMC+, Maastricht, The Netherlands.



Van links naar rechts:
Miangele Lacle, Stella Heemskerk,
Anke Onnekink,
Janneke van der Woude

Inter-laboratory variation in the assessment of lymphovascular invasion in T1 colorectal cancer in the Netherlands

Lymfangioinvasie (LVI) is een belangrijke risicofactor voor lymfkliermetastasen in T1 colorectaal carcinoom (CRC). Als LVI aanwezig is in het resectiepreparaat van een lokaal verwijderd T1 CRC, dan is er volgens de richtlijnen een indicatie voor aanvullende chirurgie. Kleinere studies hebben laten zien dat er echter een hoge mate van variabiliteit in beoordeling van LVI lijkt te zijn onder pathologen. Gezien de rol van LVI in de besluitvorming, kan dit grote klinische gevolgen hebben. Hoe vaak LVI wordt gedetecteerd in T1 CRC's in Nederland en hoe dit varieert tussen de pathologie laboratoria is onbekend. Het doel van onze studie was om inzicht te krijgen in de variatie in detectie van LVI in T1 CRC's op landelijke schaal en om potentiële verklaringen voor een eventuele variatie te vinden.

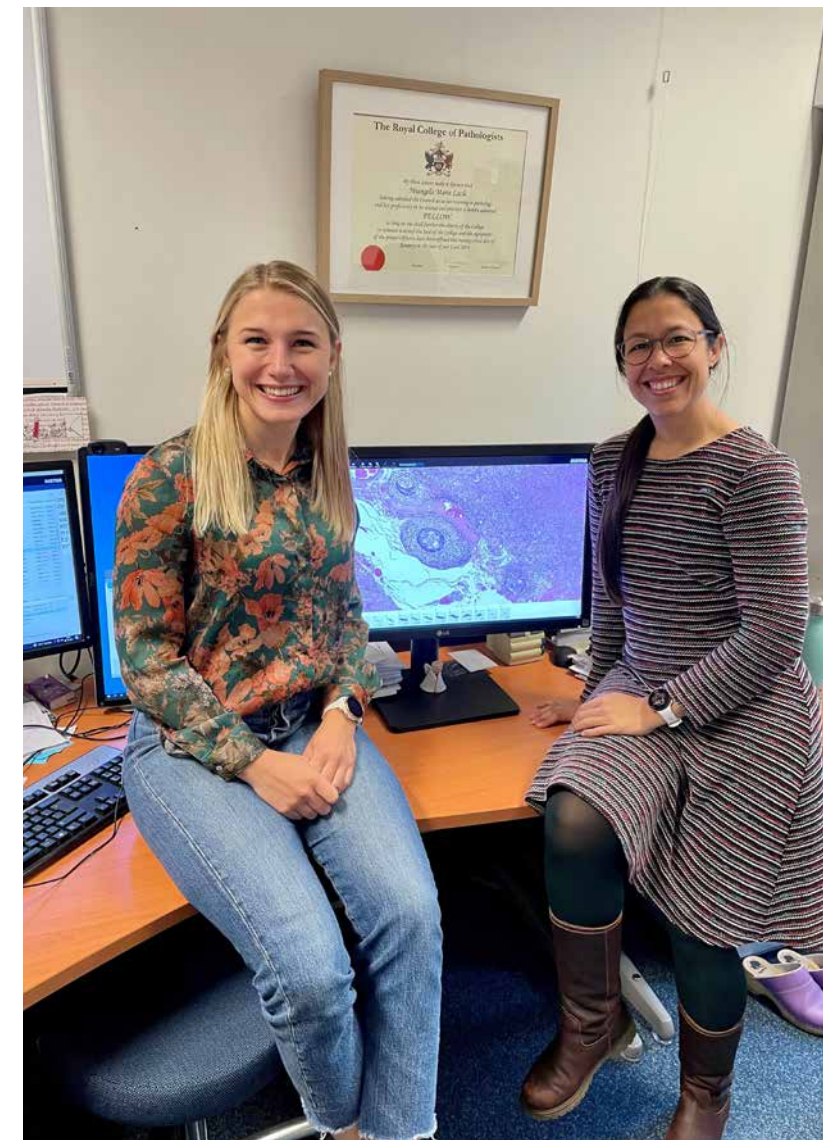
Met behulp van PALGA werden alle synoptische pathologieverslagen van lokaal verwijderde T1 CRC's tussen 2015 en 2019 geïdentificeerd. Gefragmenteerde T1 CRC's (piece-meal resecties) werden geëxcludeerd, evenals T1 CRC's uit laboratoria met minder dan 5 T1 CRC's per jaar. Per pathologielaboratorium werd het absolute percentage T1 CRC's met positieve LVI berekend en dit werd vergeleken met het landelijk gemiddelde. Met behulp van multivariabele logistische regressie werden deze percentages gecorrigeerd voor verschillen in zogenoemde case-mix.

In totaal analyseerden we pathologieverslagen van 5917 T1 CRC's uit 35 verschillende pathologielaboratoria. Het landelijke gemiddelde percentage T1 CRC's met LVI was 18.3%, waarbij er een aanzienlijke variatie tussen laboratoria bleek te zijn in de beoordeling van LVI (spreiding 7.1%-43.5%). Ook na correctie voor case-mix viel het percentage positieve LVI voor 37% (n=13) van de pathologielaboratoria buiten de 95% betrouwbaarheidsinterval van het landelijk gemiddelde. In een subgroep van 3459 T1 CRC's (met goed tot matige differentiatie en een vrije resectiemarge) waar LVI de doorslaggevende factor zou zijn in het advies al dan niet aanvullend te opereren (volgens de huidige Nederlandse richtlijn), varieerde de gecorrigeerde percentages per lab nog steeds aanzienlijk, namelijk tussen 4.4% en 41.4%. Het is aannemelijk dat een deel van de T1 CRC patiënten op basis van deze variatie onder- of overbehandeld wordt.

De variatie in de beoordeling van LVI werd bevestigd in ons eigen multicenter T1 CRC registratiecohort. Met behulp van dit cohort wilden we een uitspraak proberen te doen over de

relatie tussen het percentage gerapporteerde positieve LVI en de positief voorspellende waarde van LVI voor (lymfklier) metastasen. Na clustering van laboratoria op basis van het percentage positieve LVI, lieten we zien dat LVI enkel significant voorspellend was voor (lymfklier)metastasen voor laboratoria in groep A (LVI 5-15%) en groep B (15-25%), maar niet voor groep C (LVI > 25%). Dit suggereert dat het vaker rapporteren van positieve LVI niet per se beter is en mogelijk tot overbehandeling leidt.

Ten slotte is er een online vragenlijst voorgelegd aan 50 pathologen met een interesse in gastro-intestinale pathologie, ►



Lisa van der Schee (links) en Miangele Lacle (rechts)

Voor de behandeling van mijn ziekte van Crohn

Voor de behandeling van mijn colitis ulcerosa



**Dr. Falk Pharma heeft
voor ons beiden een effectief medicijn**



Together we know more. Together we do more.

Dr. Falk Pharma Benelux B.V. | Van Deventerlaan 31 | 3528 AG Utrecht | The Netherlands

46-2021-NL/mei 2021

met hierin vragen over de definities en de door hun gehanteerde methode in de beoordeling van LVI. De vragenlijst werd volledig ingevuld door 32/50 pathologen. Opvallende verschillen in gehanteerde definities van LVI werden waargenomen, en tevens bleek het gebruik en de interpretatie van aanvullende (immuno-)histochemische kleuring sterk te variëren.

Concluderend hebben we met deze studie aangetoond dat er landelijk een aanzienlijke variatie is in de beoordeling van LVI bij T1 CRC. Aangezien deze variatie zeer waarschijnlijk invloed heeft op de behandeling van T1 CRC's, is het essentieel dat de beoordeling van LVI beter wordt gestandaardiseerd en dat er initiatieven worden genomen om de kwaliteit van de beoordeling te verbeteren (bijvoorbeeld door middel van een landelijke e-learning). Tevens hopen we met deze resultaten klinici bewust te maken van de subjectiviteit en moeilijkheidsgraad van de beoordeling van histologische

risicofactoren, wat zeer belangrijk is om mee te nemen in de klinische besluitvorming.

Auteurs

L. Van der Schee¹, A. Verbeek², I.A.G. Deckers³, C.C.H.J. Kuipers³, G.J.A. Offerhaus¹, T.C.J. Seerden², F.P. Vleggaar⁴, P.J. van Diest¹, L.M.G. Moons⁴, P. Snaebjornsson⁵, M.M. Laclé¹, 'On behalf of the Dutch T' CRC Working Group'

Affiliaties

¹Dept. of Pathology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands. ²Dept. of Gastroenterology and Hepatology, Amphia Hospital, Breda, The Netherlands. ³PALGA, Houten, The Netherlands. ⁴Dept. of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands. ⁵Dept. of Pathology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands.

BERICHTEN VANUIT DE MLDS



De subsidie Right on Time 2022 is geopend! Binnen deze subsidie financieren we veelbelovende wetenschappelijke onderzoeken ter bevordering van vroege opsporing van spijsverteringsziekten.

Dit doen we op twee verschillende thematieken:

1. Doorontwikkeling en implementatie: stimuleren van het verder ontwikkelen en/of implementeren van veelbelovende projectresultaten uit reeds door de MLDS gefinancierd onderzoek in kader van vroege opsporing. Alle spijsverteringsaandoeningen vallen hierbij binnen de scope van de call, hoewel onderzoeksprojecten met het ziektebeeld slokdarmkanker, darmkanker, NASH/NAFLD

en aanhoudende en/of onbegrepen spijsverteringsklachten de voorkeur hebben.

2. Innovatie en technologie: stimuleren van wetenschappelijk onderzoek gericht op innovatieve, technische ontwikkelingen om spijsverteringsziekten vroeg op te sporen. Met als doel dat we spijsverteringsziekten sneller, en bij voorkeur zo min mogelijk belastend en/of non-invasief, opsporen en/of meer te weten komen over het ziekteproces.

We zien uw projectvoorstel graag tegemoet!

Mocht u vragen hebben, dan kunt u ons altijd mailen via research@mlds.nl.

Alcoholpreventie bij patiënten: MDL-artsen willen meer doen

Maar liefst 85% van de Maag-Darm-Leverartsen vindt dat de beroepsgroep meer moet doen aan signalering van (overmatig) alcoholgebruik en preventie daarvan bij de eigen patiënten.

Eén op de drie MDL-artsen ziet dagelijks patiënten waarbij alcoholgebruik heeft bijgedragen aan de ziekte of aandoening. Voorafgaand aan de sessie over alcoholpreventie tijdens de Digestive Disease Days Online vulden 71

MDL-artsen in het hele land een peiling in. Samen met de Maag Lever Darm Stichting (MLDS) pleiten de artsen voor meer en betere opvang- en hulpprogramma's voor mensen die willen minderen of stoppen met drinken. Tijdens de DDD-sessie was uitgebreid aandacht voor een voorloper op het gebied van alcoholpreventie in de tweedelijnszorg: de MDL-afdeling van het Jeroen Bosch Ziekenhuis in Den Bosch.



Verbeter de effectiviteit^{Ω1,2} verminder het volume

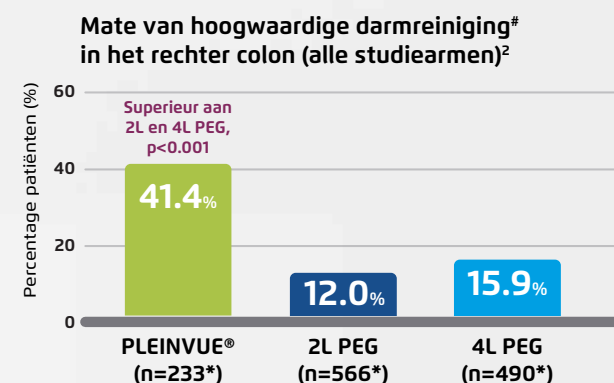


PLEINVUE®
Poeder voor drank
Macrogol 3350, natriumsulfaat,
natriumascorbaat, ascorbinezuur
en elektrolyten

Het aantal patiënten met een hoogwaardige reinigingsgraad in het rechter colon was met PLEINVUE® significant hoger vs 2L en 4L PEG in de dagelijkse klinische praktijk²

Aangepast naar Maida R, et al. 2020²

Alle middelen voor darmreiniging werden ingenomen in een namiddag/namiddag of namiddag/ochtend dosering.
* De volledige reinigingsgegevens (complete coloscopie t/m caecum) konden worden beoordeeld in 1248 van de 1289 van de patiënten over alle studiearmen.
score 3 op de BBPS, d.w.z. volledig gevisualiseerde mucosa.



Boston Bowel Preparation Scale³



SCORE 0

Niet voorbereid segment van het colon; het slijmvlies kan niet worden beoordeeld vanwege vaste ontlasting die niet kan worden verwijderd



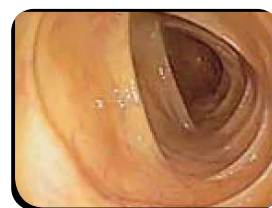
SCORE 1

Een gedeelte van het slijmvlies van het segment wordt gezien, maar andere delen niet als gevolg van achtergebleven ontlasting en/of ondoorzichtige vloeistof



SCORE 2

Kleine hoeveelheid achtergebleven ontlasting en/of ondoorzichtige vloeistof, maar het slijmvlies van het segment is goed te beoordelen



SCORE 3

Volledige slijmvlies van het segment is goed te zien, zonder residuele ontlasting en/of ondoorzichtige vloeistof

Hoogwaardige darmreiniging*

BERICHTEN VANUIT DE MLDS

MDL-artsen zien voor zichzelf een belangrijke taak weggelegd om meer te doen aan preventie van alcoholgebruik bij hun patiënten. 45% van de artsen doet al iets aan preventie, maar wil meer doen; nog eens 15% doet nu nog niets aan preventie, maar wil dit wel gaan doen. Bestaande interventies op het terrein van alcoholpreventie, zoals de Handreiking Vroegsignalering Alcoholproblematiek, zijn nog weinig bekend, zo bleek tijdens de sessie 'Alcoholpreventie'. MDL-artsen hebben dagelijks te maken met de gevolgen van overmatig of problematisch alcoholgebruik, vertelt Bart Takkenberg, MDL-arts in het Amsterdam UMC en een van de deelnemers aan de sessie. "Een groot deel van de MDL-aandoeningen is niet alcoholgerelateerd. Echter: een derde van het aantal gevallen van leverkanker is het gevolg van alcoholgebruik. Hetzelfde geldt voor het aantal gevallen van alvleesklierontstekingen. Ook is er een duidelijk verband tussen het gebruik van alcohol en dikke darmkanker."

De beroepsverenigingen van MDL-artsen en de MLDS willen dat er meer hulp komt voor mensen die willen minderen of stoppen met drinken. Ze verwijzen naar de succesvolle programma's die al bestaan voor stoppen met roken. Deze hulp moet niet alleen door huisartsen, maar ook door specialisten worden aangeboden aan patiënten bij wie alcohol mogelijk een rol heeft gespeeld in het ontstaan van hun ziekte.

Voorloper

Een voorloper op het gebied van alcoholpreventie in de tweedelijnszorg is de MDL-afdeling van het Jeroen Bosch

Ziekenhuis in Den Bosch. Met patiënten wordt, conform de Handreiking Vroegsignalering Alcoholproblematiek, standaard een vraaggesprek over alcoholgebruik gevoerd. Is er sprake van een alcoholprobleem, dan krijgt de patiënt al tijdens de opname adviezen om het alcoholgebruik te beperken. Multidisciplinaire begeleiding, met onder meer maatschappelijk werk, kan de patiënt ook na het ontslag uit het ziekenhuis volgen en ondersteunen. Tijdens de sessie werd verwezen naar een nieuwe pagina met meer informatie over alcoholpreventie voor MDL-artsen: www.mdl.nl/alcoholpreventie. Hier zijn algemene handreikingen te vinden voor zorgprofessionals in ziekenhuizen in Nederland.

De sessie werd georganiseerd door de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL), de Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie (NVGE), de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH), de Maag Lever Darm Stichting (MLDS) en de Alliantie AlcoholPreventie voor de Gezonde Generatie. De organisatoren komen graag in contact met MDL-artsen die willen meedenken over stappen om binnen de beroepsgroep meer aandacht te krijgen voor alcoholpreventie; meer informatie en aanmelding geschiedt via royvanderploeg@mls.nl

Via een korte enquête horen we graag hoe u denkt over signalering en preventie van alcoholgebruik bij patiënten; vul de vragenlijst in via <https://nl.surveymonkey.com/r/vervolgalcoholpreventie>



MDL-arts Bart Takkenberg tijdens MLDS programma over alcoholgebruik



Effectiviteit en voorspellers van respons op somatostatine analogen bij patiënten met gastro-intestinale angiodysplasieën: een systematische review en meta-analyse van individuele patiëntengegevens

Rol van somatostatine analogen bij patiënten met gastro-intestinale angiodysplasieën

Gastro-intestinale angiodysplasieën zijn vasculaire malformaties die vaak leiden tot transfusie-behoefte bloedarmoede. Dit komt doordat de meeste patiënten (60%) opnieuw bloedingsepisoden krijgen binnen enkele maanden na endoscopische behandeling. Meerdere kleine studies suggereren dat somatostatine analogen het aantal bloedingsepisoden kan verminderen, maar de grootte van dit effect was niet bekend. Daarnaast was het ook onduidelijk welke patiënten goed reageren op behandeling.

Systematische review

Wij hebben een systematische review en individuele patiëntendata meta-analyse verricht, waarbij studies die keken naar het effect van somatostatine analogen op het aantal bloedingsepisoden van patiënten met angiodysplasieën werden geïncludeerd. De auteurs van deze studies werd

gevraagd om de patiëntendata met ons te delen. Er werd gebruik gemaakt van geaggregeerde data wanneer de individuele data niet werden geleverd. We keken primair naar de afname in het aantal bloedtransfusies die patiënten nodig hadden en het aantal patiënten met een goede respons op behandeling (wat werd gedefinieerd als $\geq 50\%$ afname in bloedtransfusies). Secundair keken we naar de toename in het bloedgehalte, het aantal patiënten met bijwerkingen en de voorspellende factoren van respons.

Bevindingen

We vonden elf studies die in aanmerking kwamen voor inclusie. Het betrof tien cohortstudies en een kleine gerandomiseerde studie. De auteurs van negen studies leverden ons individuele patiëntendata. Van de overige twee studies kon geaggregeerde data uit het manuscript worden gehaald. In totaal werden de data van 212 patiënten geanalyseerd. Somatostatine analogen reduceerden het aantal bloedtrans-

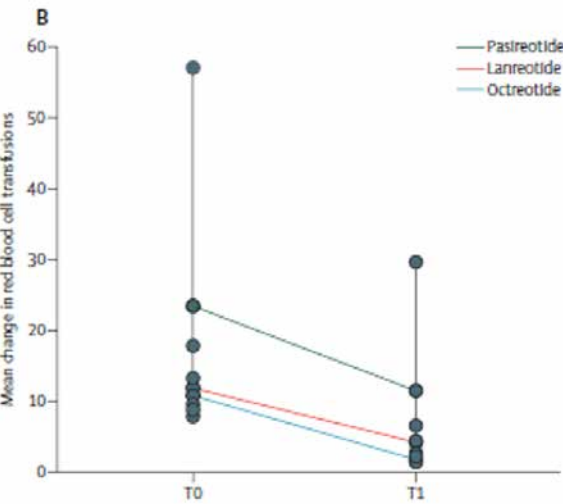
fusies met 82% (Incidence Rate Ratio [IRR]: 0.18 [95% CI: 0.14-0.24]; $p<0.0001$) gedurende een gemiddelde behandelperiode van 12 maanden. Er werd een absolute afname gezien van 10.5 bloedtransfusies in het jaar voor behandeling naar 2.3 bloedtransfusies in het eerste behandeljaar. Veruit de meeste patiënten hadden een goede respons op behandeling (177/212 [83%]). Bij 109/177 (62%) patiënten met een goede respons was zelfs geen enkele bloedtransfusie meer nodig sinds het starten van de behandeling. Het bloedgehalte van patiënten steeg van 4.5 mmol/L naar 6.6 mmol/L ($p<0.001$). Patiënten met angiodysplasieën in de maag reageerden minder goed op behandeling dan patiënten met angiodysplasieën in de dunne en dikke darm (IRR interactie: 1.92 [95% CI: 1.13-3.26]; $p=0.02$) (figuur 1A). Daarnaast hadden patiënten die werden behandeld met Octreotide een betere respons dan patiënten die werden behandeld met Lanreotide (IRR interactie: 2.13 [95% CI: 1.12-4.04]; $p=0.02$) en Pasireotide (IRR interactie: 2.91 [95% CI: 0.82-10.36]; $p=0.10$) (figuur 1b). Slechts een klein deel van de patiënten had bijwerkingen (38/212 [18%]). De meeste bijwerkingen waren mild en van voorbijgaande aard (diarree [3%], galsteenziekten [2%], winderigheid [2%] en pijn bij de injectieplaats [2%]). Uiteindelijk stopten tien (5%) patiënten met de behandeling vanwege bijwerkingen.

Conclusie en de toekomst

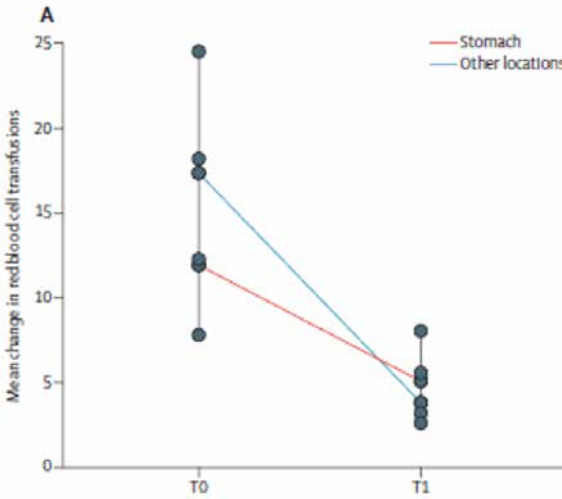
Behandeling met somatostatine analogen is veilig en effectief bij de meeste patiënten met transfusie-afhankelijke angiodysplasieën. Somatostatine analogen zijn effectiever

bij patiënten met angiodysplasieën in de dunne en dikke darm en behandeling met Octreotide lijkt effectiever dan behandeling met Lanreotide. Beide bevindingen zijn mogelijk te verklaren door de verdeling van somatostatine receptoren (SSTR1-5) door het maagdarmstelsel. Octreotide en Lanreotide binden met name goed aan SSTR2, dat veel voorkomt in de dunne en dikke darm, maar weinig in de maag. Daarnaast heeft Octreotide een betere bindingsaffiniteit voor SSTR2 dan Lanreotide en Pasireotide. Hoewel veelbelovend, is het belangrijk om te benadrukken dat de patiëntendata voornamelijk afkomstig zijn uit cohortstudies. Wij hopen dan ook dat de resultaten van onze OCEAN-trial (NCT02384122), die sinds april dit jaar het beoogd aantal inclusies heeft behaald, deze resultaten weet te evenaren.

Nederlandse samenvatting door: drs. Lia C.M.J. Goltstein, Radboudumc en dr. Erwin J.M. van Geenen, Radboudumc
Goltstein LCMJ, Grooteman KV, Rocco A, Holleran G, Frago S, Salgueiro PS, Aparicio T, Scaglione G, Chetcuti Zammit S, Prados-Manzano R, Benamouzig R, Nardone G, McNamara D, Benalloua M, Michopoulos S, Sidhu R, Kievit W, Drenth JPH, van Geenen EJM. Effectiveness and predictors of response to somatostatin analogues in patients with gastrointestinal angiodysplasias: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Nov;6(11):922-932. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00262-4. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34508668.



	T ₀	T ₁	IRR
Octreotide	10.8 (95% CI 8.8-13.2)	1.8 (95% CI 1.4-2.3)	0.17
Lanreotide	11.9 (95% CI 7.9-17.8)	4.3 (95% CI 2.8-6.6)	0.36
Pasireotide	23.4 (95% CI 9.6-56.8)	11.5 (95% CI 4.5-29.6)	0.49



	T ₀	T ₁	IRR
Stomach	12.0 (95% CI 7.9-18.2)	5.1 (95% CI 3.3-8.1)	0.43
Other locations	17.4 (95% CI 12.3-24.5)	3.9 (95% CI 2.7-5.6)	0.22

Figuur 1. Factoren die onafhankelijk zijn geassocieerd met respons op behandeling
(A) Associatie van locatie van angiodysplasieën in de maag vergeleken met angiodysplasieën in de dunne en dikke darm.
(B) Associatie van somatostatine analoog soort.
IRR = Incidence Rate Ratio; T₀ = Baseline; T₂ = Behandelperiode

Web-Based Educational Intervention for Patients With Uninvestigated Dyspepsia Referred for Upper Gastrointestinal Tract Endoscopy; A Randomized Clinical Trial

Overmatig gebruik gastroscopieën

Er worden onnodig veel gastroscopieën verricht. De indicatie voor een derde van de gastroscopieën is dyspepsie, terwijl de opbrengst van een gastroscopie voor deze indicatie beperkt is. Daarnaast verandert een gastroscopie zelden het behandelbeleid en draagt het niet bij aan langdurige geruststelling van patiënten. Maligniteiten van de bovenste tractus digestivus worden bij minder dan 1% van alle gastroscopieën vastgesteld. Middels verschillende initiatieven is gepoogd

het aantal gastroscopieën bij dyspepsie te reduceren, zoals actieve implementatie van richtlijnen en empirische behandeling met protonpompremmers. Onder andere het gebrek aan behandelopties, uitgebreide patiëntinformatie en tijd voor goede begeleiding van patiënten belemmeren het effect van deze initiatieven. *Shared decision making* is de hoeksteen van het huidige klinisch werken en het betrekken van patiënten in het verrichten van zinnige zorg is belangrijk. Essentieel hiervoor is een goed geïnformeerde patiënt.

Patiënteducatie is al zinvol gebleken voor bijvoorbeeld het verminderen van heropnames na ontslag uit het ziekenhuis en verbeterde darmvoorbereiding voor colonoscopie. Studies naar patiënteducatie als hulpmiddel om het aantal gastroscopieën bij dyspepsie te verminderen ontbreken nog.

Online patiënteducatie

Wij hebben een online educatieprogramma ontwikkeld dat patiënten informatie geeft over oorzaken en consequenties van dyspepsie en zelfzorgmogelijkheden. Ook worden de verschillende vormen van diagnostiek en behandeling uiteengezet. Het programma is tot stand gekomen met behulp van focusgroepen met patiënten en huisartsen en bevat filmpjes, tekst en animaties. Patiënten worden hiermee gestimuleerd om zelf aan de slag te gaan met de aanpak van hun klachten.

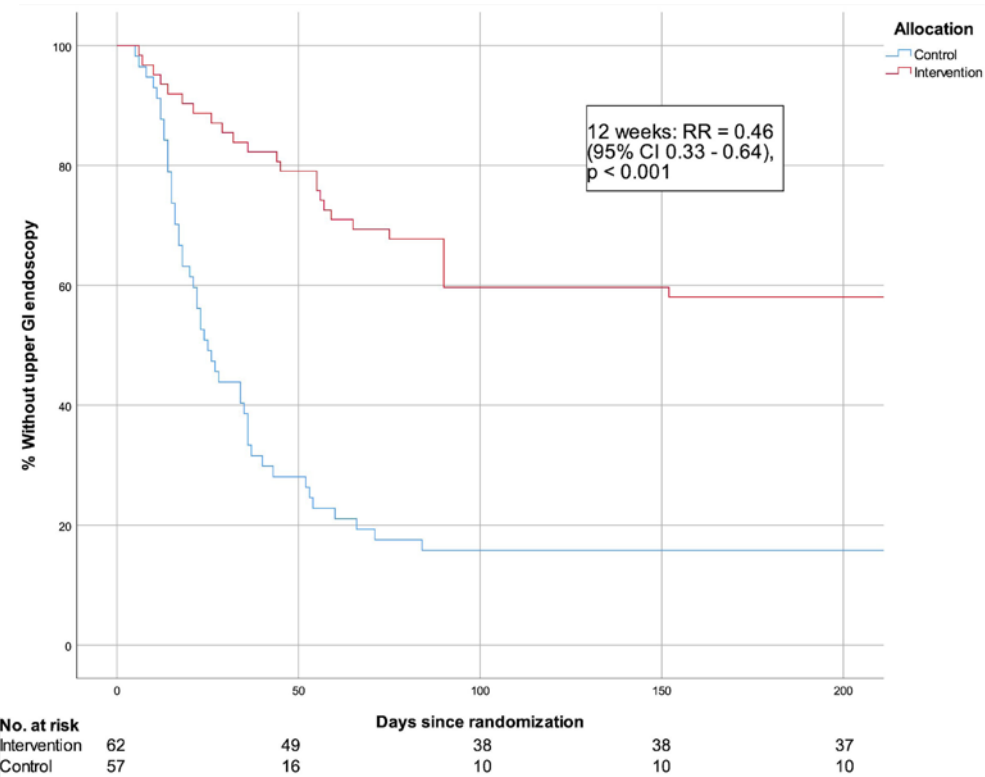
Gerandomiseerde studie

De effectiviteit van het educatieprogramma op het verminderen van gastroscopieën bij dyspepsie hebben we middels een gerandomiseerde klinische studie in vier perifere ziekenhuizen onderzocht. Patiënten tussen de 18-69 jaar met dyspeptische klachten die verwezen waren door de huisarts voor een gastroscopie zonder voorafgaand consult bij de MDL-arts (*open-access*) werden geïncludeerd, na toestem-

ming van de huisarts en patiënt. Patiënten met alarmsymptomen werden geëxcludeerd. In totaal werden 119 patiënten gerandomiseerd tussen educatie (interventie) of gastroscopie (controle). Voor patiënten in de interventiegroep werd geen gastroscopie ingepland, in plaats hiervan kregen zij een link naar het educatieprogramma toegestuurd. Patiënten konden dit op een moment en locatie naar keuze doorlopen. Hierna stond het patiënten vrij om alsnog een gastroscopie in te plannen. Bij inclusie vulden patiënten een vragenlijst in over kwaliteit van leven en ernst van de klachten. Twaalf weken later werden de vragenlijsten herhaald en werd geëvalueerd of patiënten alsnog een gastroscopie hadden ondergaan. Na 52 weken werd het aantal verrichte gastroscopieën nogmaals bepaald.

Reductie van aantal gastroscopieën

Het bleek dat na 12 weken 39% van de patiënten in de interventiegroep een gastroscopie had ondergaan, versus 89% in de controlegroep. Het relatief risico op het ondergaan van een gastroscopie na educatie was op basis hiervan 0.46 (95% CI 0.33-0.64). Eén patiënt in de interventiegroep onderging binnen 52 weken na inclusie toch nog een gastroscopie vanwege aanhoudende klachten. Verder zagen we dat in beide groepen de kwaliteit van leven evenveel verbeterde en de ernst van de klachten in gelijke mate verminderde.



Figuur 1. Time-to-endoscopy curve. Survival curve of proportion of patients that underwent upper gastrointestinal endoscopy in the education arm (intervention) and control arm (control). Relative risk (RR) is the risk of undergoing upper gastro-intestinal endoscopy within 12 weeks after perusing the web-based educational compared to no education.

De placebo respons in farmacologische studies bij patiënten met het prikkelbare darm syndroom

Meer dan een kwart van de patiënten met het prikkelbare darm syndroom (PDS) heeft profijt van een behandeling met een placebo. Deze placebo respons is afhankelijk van verschillende variabelen en de uitkomstmaat die gebruikt wordt. Dat blijkt uit een meta-analyse gepubliceerd door Bosman et al. onder leiding van Dr. Keszthelyi van het Maastricht UMC+. De resultaten van het onderzoek zijn gepubliceerd in het wetenschappelijke tijdschrift The Lancet Gastroenterology and Hepatology.

Klinische studies naar PDS worden gekenmerkt door een hoge placebo respons, die van grote invloed is op het vermogen van deze studies om effectiviteit van de desbetreffende therapie aan te tonen. Bosman et al. hebben om deze reden een systematische review en meta-analyse uitgevoerd om de mate van de placebo respons vast te stellen en de patiënt-, ziekte- en studiekenmerken die deze placebo respons mogelijk beïnvloeden beter in kaart te brengen.



Twee voorbeelden van het online educatieprogramma

Bevindingen

In totaal werden 73 farmacologische gerandomiseerde studies bij volwassen PDS-patiënten studies in de meta-analyse geïncludeerd. De placebo respons voor de uitkomstmaat algehele verbetering responder was 27.3% en voor de uitkomstmaat abdominale pijn responder 34.4% (zie tabel 1.). Er was sprake van een afname van de placebo respons naar 17.9% na de introductie van de gezamenlijke FDA (US Food and Drug Administration) uitkomstmaat, een uitkomstmaat geïntroduceerd in 2012 die zowel naar de mate van abdominale pijn als veranderingen in defecatie kijkt, echter bleef de therapeutische gain (het verschil tussen de interventie response en de placebo response) gelijk. Studies die vóór 2006 werden gepubliceerd, die in Europa werden uitgevoerd, met een parallel design, een inlooperperiode van ≤ 2 weken, een doseringsschema van ≥ 3 keer per dag en een kleinere steekproefgrootte van de controlegroep waren significant geassocieerd met een hogere placebo respons.

Implicaties voor de toekomst

Voortgaande op de bevindingen in deze meta-analyse wordt aanbevolen om in toekomstige farmacologische trials in PDS een inlooperperiode van ten minste twee weken (bij voorkeur zonder placebotherapie in afwachting van verder onderzoek naar dit onderwerp) en een dosering van een of twee keer per dag te hanteren, om zo de placebo respons te minimaliseren. De invloed van de behandelingsverwachting van de patiënten op de placebo respons kon in deze meta-analyse niet onderzocht worden door een gebrek aan rapportage in de individuele studies van factoren die de behandelingsverwachting beïnvloeden. Ondanks de ongewijzigde therapeutische gain na de invoering van de FDA-eindpunten, liggen de voordelen met name in de harmonisatie van de studies naar PDS en tevens lijkt het FDA-eindpunt minder gevoelig voor de steekproefgrootte van de controlegroep. De invoering van

de FDA-eindpunten wordt dan ook gezien als een stap in de goede richting om uniformiteit te brengen in PDS-studies, doch zijn nadere evaluaties van de effecten ervan noodzakelijk.

Nederlandse samenvatting door: drs. Michelle Bosman, Maastricht UMC+ en dr. Daniel Keszthelyi, Maastricht UMC+

Bosman M, Elsenbruch S, Corsetti M, Tack J, Simrén M, Winkens B, Boumans T, Masclee A, Keszthelyi D. The placebo response rate in pharmacological trials in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Jun;6(6):459-473. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00023-6. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33765447.

Tabel 1: Placebo respons, interventie respons en de therapeutic gain
PDS-D = prikkelbare darm syndroom met diarree, PDS-C = prikkelbare darm syndroom met constipatie,
FDA = Food and Drug Administration, BI = betrouwbaarheidsinterval

Algehele verbetering responder eindpunt	n=60	27.3% (24.3-30.9)	90.73% (90.97-96.07)	42.5% (38.7 - 46.4)	95.37% (96.93-98.64)	13.8% (11.4 - 16.1)
PDS-D	n=20	27.2% (22.4-32.7)	89.35% (84.58-96.26)	39.8% (32.7 - 47.4)	96.53% (94.28-98.55)	..
PDS-C	n=22	23.3% (19.3-27.9)	93.17% (89.61-97.32)	37.4% (32.8 - 42.1)	95.42% (96.19-99.01)	..
Abdominale pijn responder eindpunt	n=48	34.4% (31.2-37.8)	89.37% (85.80-94.21)	46.8% (43.5 - 50.2)	93.53% (92.66-97.08)	12.0% (9.3 - 14.7)
PDS-D	n=23	33.6% (30.1-37.4)	81.62% (67.11-91.13)	46.7% (43.1 - 50.3)	87.89% (83.53-96.08)	..
PDS-C	n=13	31.5% (25.1-38.7)	94.56% (90.75-98.33)	40.1% (34.4 - 46.0)	95.72% (92.50-98.63)	..
Gecombineerd responder eindpunt*	n=73	31.3% (28.2-34.5)	91.61% (90.90-95.59)	45.9% (42.4 - 49.5)	95.45% (96.21-98.19)	13.0% (10.9 - 15.0)
FDA-eindpunt						
Gezamenlijk	n=20	17.9% (15.2 - 21.0)	82.84% (83.64-96.99)	29.1% (26.0 - 32.4)	88.55% (84.28-96.24)	11.7% (9.5 - 13.9)
PDS-D	n=9	21.1% (16.6 - 26.4)	83.97% (68.47-96.38)	31.6% (26.3 - 37.5)	91.13% (82.14-98.00)	..
PDS-C	n=10	15.7% (12.6 - 19.4)	80.90% (82.58-98.53)	27.3% (23.6 - 31.4)	87.07% (79.47-97.64)	..

*primaire uitkomstmaat van de desbetreffende studie (ofwel algehele verbetering, dan wel abdominale pijn responder)

Long-term maintenance treatment with 300 mg thiamine for fatigue in patients with inflammatory bowel disease: results from an open-label extension of the TARIF study

Bager P, et al., Scand J Gastroenterol. 2021 Sep 30:1-7. doi: 10.1080/00365521.2021.1983640
Door: Steven Jeuring, aios MDL, MUMC+, Maastricht
Zlatan Mujagic, MDL-arts, MUMC+, Maastricht

Inleiding

Chronische vermoeidheid is een invaliderende extra-intestinale manifestatie van inflammatoire darmziekten (IBD) en komt in perioden van ziekte-remissie voor in ongeveer 40% van de patiënten. De oorzaak is waarschijnlijk multifactorieel en grotendeels onbekend. Een van de mogelijke oorzaken is gelegen in een functioneel tekort van thiamine (vitamine B1). De gedachte is dat chronische inflammatie leidt tot een dysfunctie in het transport van thiamine van de circulatie naar de mitochondriën, waardoor het koolhydraatmetabolisme en de productie van adenosine trifosfaat (ATP) verstoord raken. Een potentieel aangrijpingspunt is het toedienen van hoge doses thiamine, zodat er passief transport optreedt van bloedbaan naar celkern. Een eerdere gerandomiseerde cross-over interventiestudie (TARIF-studie)¹ toonde dat het per oraal toedienen van hoge doses thiamine op de korte termijn (4 weken) een positief effect had op vermoeidheid (gemeten met de IBD fatigue questionnaire (IBD-F)) en de kwaliteit van leven (gemeten met EQ-5D-5L voor de gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) en de Short Health Scale voor de IBD-specifieke HRQoL).

Studie

In deze gerandomiseerde, open-label follow-up studie werden alle 40 patiënten van de eerdere TARIF-studie¹ geïncludeerd. Deze patiënten waren hoofdzakelijk vrouw (88%), leden evenredig aan de ziekte van Crohn (50%) en colitis ulcerosa (50%), waren in remissie ten tijde van initiële

inclusie (calprotectine < 200ug/g en klinische activiteitscores binnen de normaalwaarden) en het merendeel werd behandeld met een biological (68%). Deze patiënten werden binnen hun oorspronkelijk cross-over arm (placebo – hoge dosis thiamine of hoge dosis thiamine – placebo) opnieuw gerandomiseerd naar 12 weken open-label behandeling met onderhoudsdosering thiamine (300mg per dag), danwel geen behandeling. Er is vanwege de typische geur en smaak van thiamine besloten niet opnieuw met een placebo-arm te werken. De primaire uitkomstmaat was de ernst van de vermoeidheid, gemeten met de IBD-F, domein I, op week 12. De secundaire uitkomstmaat was het effect van een aansluitende 6 maanden periode waarin het patiënten vrij stond om thiamine te nemen als ‘over-the-counter’ medicatie. Tussen inclusie en week 12 werd er geen verschil gezien in de ernst van vermoeidheid (IBD-F, domein I, severity) tussen de groepen: 9.7 naar 11.1 punten (thiamine onderhoud) en 10.5 naar 12.6 punten (geen behandeling), p = 0.75. Ook in de domeinen HRQoL en IBD-specifieke HRQoL werden geen significante verschillen gezien tussen de behandelarmen. Gestratificeerd naar de oorspronkelijke behandelarmen werd er evenmin een verschil in ernst van de vermoeidheid waargenomen. Behoudens een patiënt die orale aften ontwikkelde onder behandeling met thiamine deden zich geen veiligheidsproblemen voor. In de 6 maanden na het einde van de randomisatie nam 37% zelf over-the-counter thiamine, waarvan bijna de helft in een hoge dosis ‘kuur’, vergelijkbaar met het initiële studieprotocol. De gemiddelde vermoeidheidsscore van patiënten die over-the-counter thiamine namen was lager dan die van de patiënten die dit niet namen (7.8, 95%CI 5.5-10.1 vs. 11.0, 95%CI 9.2-12.8, p = 0.02).

Klinische toepassing

Het verbeteren van vermoeidheidsklachten bij IBD-patiënten in remissie met een goedkoop en veilig preparaat als thiamine zou een grote sprong voorwaarts zijn in het verbeteren van de kwaliteit van leven van deze groep patiënten. De verwachtingen naar aanleiding van de positieve resultaten van de TARIF-studie waren dan ook hoog. Deze lange-termijn

Oproep aan alle collega’s, PhD studenten

Wil jij jouw research pitchen in de volgende editie van de 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 laagdrempelig naar secretariaat@nvge.nl met als onderwerp ‘DDD science rubriek’. Wij nemen zo snel mogelijk contact met je op!

studie toont dat een onderhoudsdosering van 300mg thiamine dit initiële positieve effect op vermoeidheid en kwaliteit van leven niet kan vasthouden. Echter, het gebrek aan een ‘wash-out’-periode na de initiële cross-over studie, het gebrek aan (aanvullende) blinding voor de behandeling en het later naar eigen inzicht nemen en doseren van thiamine beperken de wetenschappelijke kracht van de studie, zeker bij subjectieve uitkomstparameters zoals vermoeidheid en kwaliteit van leven. Derhalve kan geen definitieve uitspraak worden gedaan over het lange-termijn effect van hoge

doses thiamine (600-1500mg per dag, zoals in de TARIF-studie gebruikt), bij continu of intermitterend gebruik. Het bijwerkingenprofiel lijkt zulk gebruik in ieder geval niet in de weg te staan.

(1) Bager P et al., Randomised clinical trial: high-dose oral thiamine versus placebo for chronic fatigue in patients with quiescent inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Jan;53(1):79-86.

■ UPDATES AND FUTURE DIRECTIONS

Sectie Experimentele Gastroenterologie

Op het gebied van de experimentele gastro-enterologie vindt inhoudelijke vooruitgang vaak plaats in samenspel met technologische ontwikkeling. Door het verder ontwikkelen van steeds gevoeliger en bredere meetmethoden, en de uitbreidende bio-informatische mogelijkheden is het mogelijk om meer gedetailleerde kennis te vergaren in minder tijd. Graag geven wij hier een overzicht van een aantal van de meest recente ontwikkelingen en hun gebruik in het Nederlandse MDL onderzoek.

Modelsystemen

Het gastro-intestinale stelsel is een schoolvoorbeeld van een orgaansysteem dat niet simpelweg door het gebruik van een enkele geïmmortaliseerde cellijn vervangen kan worden. Het gebruik van diermodellen is in sommige gevallen een goed alternatief, maar stuit uiteraard op steeds meer ethische en administratieve bezwaren, naast het probleem van de transleerbaarheid naar de humane setting. Daarom zijn de afgelopen jaren steeds meer modelsystemen opgezet die de complexiteit van het darmstelsel kunnen nabootsen. Een bekend voorbeeld is de ontwikkeling van de organoïden, waarbij uit stamcellen van zowel muis als mens mini-darmpjes gekweekt kunnen worden met alle celtypes die het normale darmepitheel kent.(1) Niet alleen kunnen hiermee de functies van het volwassen darmepitheel bestudeerd worden, ook worden deze kweken gebruikt om de embryonale ontwikkeling van de darm te ontrafelen. Marit Navis en Tania Garcia (Amsterdam UMC) konden laten zien dat de ontwikkeling van de foetale darm in een langdurig organoïd model op veel punten overeenkomt met de ontwikkeling in muizenembryo's.(2) "Onze data toonden aan dat er in deze kweken niet alleen een verlies optrad van embryonale kenmerken, maar dat de darmen ook eigenschappen van meer volgroeide darm lieten zien, zoals een toename van de

enzymen nodig om complexe suikers af te breken. Dit model maakt het mogelijk om te onderzoeken wat de effecten zijn van bijvoorbeeld antibiotica en voedingscomponenten op de ontwikkeling van de darm in neonaten."

Een ander voorbeeld van het gebruik van organoïden in een anders lastig te recapituleren conditie werd recent geleverd door Anna Kip en collega's (Maastricht UMC+). Zij lieten zien dat het organoïd model een goede weergave geeft van de verschillende effecten die optreden na ischemie/reperfusie in de crypten en de villi van de darm, fenomeen dat niet optreedt in reguliere celkweken.

Hoewel de mogelijkheid van het kweken van organoïden een enorme stap voorwaarts was, ontbraken in dit systeem nog steeds de andere componenten van darmweefsel, zoals de bijdragen van het stromale compartiment en de immuuncellen. Dit simplificeert de analyse en het model, maar maakt het ook incompleet en daarmee minder representatief, gezien de vele en cruciale interacties tussen deze celtypes in vivo. Recente studies richten zich dan ook op het combineren van meerdere celtypes. Een mooi voorbeeld hiervan is een onderzoek van het LUMC, waarin multicellulaire modellen van patient-matched organoïden en fibroblasten een reële nabootsing lijken te geven van humane pancreastumoren en vroeg stadium coloncarcinomen (Tom Harrijvan, submitted). Pilotstudies met het toevoegen van de immuuncellen van de eigen patiënt zijn een nieuwe innovatie op dit gebied.

Multi- en High-dimensional data

Waar in de klinische geneeskunde veelvuldig gebruik gemaakt wordt van een combinatie van bijvoorbeeld verschillende labwaarden, endoscopische beelden en/of radiologie, heeft het meten van sets aan parameters op hetzelfde sample ook een vlucht gemaakt in de preklinische/experimentele setting. Van het bepalen van enkelvoudige

eiwitexpressie met immuunhistochemie, naar dubbelkleuringen met immuunfluorescentie en een tiental eiwitten met flow cytometrie wordt inmiddels volop gebruik gemaakt van multi- en high dimensionele analyse. Dit schept in het bijzonder nieuwe mogelijkheden voor het translationele onderzoek, waar de beschikbaarheid van materiaal ingeperkt wordt door praktische en ethische bezwaren en dus het gebruik zorgvuldig afgewogen moet worden.

(Imaging) Mass cytometry

Een voorbeeld hiervan is het gebruik van massa cytometrie, ook bekend als CyTOF, waarbij antilichamen gelabeld worden met zware metalen voor detectie in plaats van fluorochromen. Omdat het hiermee mogelijk is om veel meer verschillende antilichamen naast elkaar te gebruiken zonder dat de signalen gaan overlappen, kunnen hiermee tot ruim 40 markers tegelijk geanalyseerd worden. Op deze manier kunnen in relatief kleine weefselsamples, zoals biopten, grote aantallen subsets van cellen tegelijk bestudeerd worden.(3) Pioniers op het gebied van massa cytometrie in Nederland zijn te vinden in de onderzoeksgroep van professor Frits Koning (LUMC, expert lecture DDD maart 2021). Zij maken niet alleen gebruik van deze techniek om de compositie van de darm in verschillende condities in kaart te brengen, maar hebben ook een mede een openbare tool ontwikkeld om deze complexe datasets te analyseren.(4) Door middel van deze tool werden onder andere kleine populaties innate lymphoid cells in het darmweefsel geïdentificeerd, welke in eerdere analyses gemist waren.

Een van de nadelen van zowel massa cytometrie als conventionele flow cytometrie, is het feit dat het te onderzoeken materiaal als celsuspensie aangeleverd moet worden. Hierdoor kan wel de aanwezigheid van bepaalde cellen bepaald worden, maar is er geen informatie over de locatie van deze cellen in het weefsel of over onderlinge verbanden. Een oplossing hiervoor is het gebruik van imaging mass cytometrie. Bij deze techniek wordt een weefselcoupe gekleurd met een groot aantal antilichamen gekoppeld aan zware metalen. In het apparaat wordt vervolgens met een laser telkens 1 μ m² weefsel uitgesneden, waarna dit weefsel geanalyseerd wordt op de aanwezigheid van de zware metalen en dus cellulaire markers. Op deze manier kan per vierkante micrometer weefsel bepaald worden welke eiwitten aanwezig zijn en kan er een totaal overzicht van het preparaat gereconstrueerd worden. Gezien de resolutie van 1 micrometer, geeft dit een beeld tot op subcellulair niveau en informatie over de lokalisatie van verschillende celtypen ten opzichte van elkaar. Momenteel kunnen met deze techniek tot 40 eiwitten tegelijk geanalyseerd worden, en de verwachting is dat dit aantal in de toekomst nog zal toenemen.

Spatial transcriptomics

Een techniek die gelieerd is aan de imaging massa cytome-

trie is spatial digital profiling.(5) In dit geval worden weefselcoupes aangekleurd met stukjes kunstmatig RNA dat complementair is aan het RNA van specifieke genen (probes). Aan de antilichamen en/of probes worden bepaalde tags gekoppeld door middel van een UV-lichtgevoelig molecuul. Door het weefsel vervolgens heel gericht te bestralen met UV licht, laat deze koppeling los, en komt de tag vrij. Deze worden vervolgens geanalyseerd, waardoor bepaald kan worden welke eiwitten of RNA moleculen aanwezig waren in het bestraalde segment. Ook behoort het tot de mogelijkheden om hierbij de samples te segmenteren op epitheliale en stromale fracties. Na het selecteren van de regions of interest kan met een geselecteerd panel (Inflamatie, oncologie) of op basis van het hele transcriptoom het expressieprofiel geanalyseerd worden. Een recent voorbeeld hiervan is een studie van het LUMC waarbij in verschillende regio's in endoscopische submucosale resectie (ESD) preparaten het RNA expressieprofiel is bepaald in de normale mucosa, laaggradige dysplasie, hooggradige dysplasie en invasief carcinoom.(6) Al deze regio's kunnen binnen 1 preparaat met elkaar vergeleken worden, waarmee veel informatie omtrent de biologie en potentiële biomarkers wordt verkregen.

Single-cell RNA sequencing

Alle bovenstaande technieken gaan uit van het gebruik van antilichamen en/of probes gericht tegen specifieke en dus bekende targets. Dit heeft als nadeel dat de data altijd in enige mate hypothese gedreven zal zijn: je vindt alleen waar je naar zoekt. Een optie waarbij geheel hypothese vrij bekeken kan worden welke celtypes in weefsel aanwezig zijn, is single-cell RNA Sequencing (scRNASeq). Er zijn hier verschillende methodes voor ontwikkeld, maar in alle gevallen wordt op het niveau van een individuele cel bepaald welk RNA aanwezig is en in welke hoeveelheid.(7) Tot op heden wordt hierbij gebruik gemaakt van cellen in suspensie, en valt dus geen spatiale informatie te achterhalen. Ook werd in eerste instantie bijna altijd gebruik gemaakt van vers materiaal, wat de praktische uitvoering van dergelijke experimenten bemoeilijkt. Inmiddels worden er echter grote stappen gezet in protocollen voor het opslaan van materiaal zodat het op een later moment voor scRNASeq gebruikt kan worden.(8) Dit maakt niet alleen het verzamelen van meer vergelijkbaar materiaal mogelijk, maar op termijn bijvoorbeeld ook het implementeren van dergelijke technieken in multi-center studies.

Werna Uniken Venema en collega's (UMCG) gebruikten scRNASeq om de bekende IBD risico-allelen te koppelen aan specifieke celpopulaties. Hoewel er inmiddels een groot aantal van deze varianten bekend zijn, is vaak onbekend in welke celpopulaties de betreffende genen tot expressie komen, en dus ook op welke manier deze varianten bij kunnen dragen aan de pathologie. Door te bepalen in welke subsets van cellen in de darm de betreffende genen tot expressie

kwamen, kon er een functionele groep cellen aan specifieke risico-allelen gekoppeld worden. Tegelijk kon in het verdere expressiepatroon van deze cellen achterhaald worden welke targets voor bekende medicatie aanwezig waren, wat mogelijk nieuwe opties geeft voor meer patiënt specifieke behandelstrategieën.(9).

Multi-omics analyses

De toename van multi en high dimensionele data heeft niet alleen plaatsgevonden op het gebied van cellulaire analyse (welke cellen zijn er en wat maken deze), maar ook op het gebied van de genetica (bijvoorbeeld de genome wide association studies) en het microbiom. Hoewel traditioneel vaak als afzonderlijke studies uitgevoerd, bestaan het microbiom, het genenpakket en de cellulaire context van een patiënt natuurlijk niet in isolatie, maar hebben deze een interactie met elkaar. Het aanwezige microbiom beïnvloedt de aanwezigheid van immuuncellen in de darm, en vice versa en het al dan niet aanwezig zijn van een bepaalde genvariant kan een rol spelen bij het koloniseren door microbiële componenten. Zo is het goed denkbaar dat een specifiek microbiom bij kan dragen aan ziekteontwikkeling, maar alleen in aanwezigheid van specifieke genetische varianten of bij aanwezigheid van bepaalde immuuncel populaties. Het UMCG richt zich al langere tijd op deze multi-dimensionele datasets, met onder andere het Lifelines-DEEP project, waar zowel genetica, omgevingsfactoren, microbiom en plasmaeiwitten werden bepaald. In een recent gepubliceerd onderzoek lieten Shixian Hu en collega's zien dat er niet alleen interacties zijn tussen het microbiom en genetische varianten, maar dat deze ook inderdaad verschillen tussen IBD patiënten en de algehele populatie. (10)

Future directions

Veel van de huidige (technologische) ontwikkelingen in de experimentele gastro-enterologie hebben twee gemeenschappelijke delers: het genereren van zeer grote datasets met zeer hoog detail niveau en het gebruik van relevant materiaal afkomstig van patiënten. De snelle technologische ontwikkeling zal de komende jaren ertoe leiden dat er een exponentiele hoeveelheid data beschikbaar zal komen over de normale biologie, de pathologie van MDL gerelateerde aandoeningen en zeker ook op het gebied van respons op therapie. Juist door de snel groeiende datasets, blijft het van belang om de relevantie van specifieke vindingen in het oog te houden. Het telkens verder opdelen van celtypes in extreem kleine subsets, rijst de vraag hoe relevant de verschillen nog zijn. Het valideren van de biologische relevantie door middel van functionele experimenten blijft dan ook van cruciaal belang naast de grote associatieve studies.

Het snel toenemen van de gegenereerde datasets en zeker het koppelen hiervan leidt ook tot vergrote complexiteit in

de analyse. De uitdagingen maar ook de kansen de komende jaren zullen mede liggen op het gebied van de Big Data analyse, en bioinformatica en statistiek zullen dan ook zeker een nog grotere rol gaan spelen. Hiermee ontstaat ook de noodzaak voor het aanpassen van bestaande dataopslag en infrastructuur, die momenteel vaak niet ingericht zijn voor dergelijke doeleinden.

Zowel de multi-dimensionele experimenten als de nieuwe celkweken maken veelvuldig gebruik van materiaal en gegevens afkomstig van patiënten. Hiervoor is het uiteraard noodzakelijk dat er een goede toestemmingsprocedure van toepassing is. Om overmatige administratieve belasting van zowel patiënten als onderzoekers te voorkomen, en optimaal (her)gebruik van bestaande data en materialen te bevorderen, kan het nuttig zijn om na te denken over een brede informed consent 'aan de deur'. Ook in het licht van de hernieuwde Europese privacy wetgeving en de opkomende veranderingen door de Wet zeggenschap lichaamsmateriaal (momenteel bij de Tweede Kamer), blijft het belangrijk de ethische en administratieve processen zo goed mogelijk in te richten en voortdurend te blijven evalueren. Kortom, de komende jaren zullen ons de mogelijkheid geven om beter inzicht te krijgen in de hoogcomplexiteit biologie van het maag-darmstelsel, waarbij de samenwerking tussen de kliniek, het laboratorium en de data-analisten van cruciaal belang is.

Door Manon Wildenberg en Luuk Hawinkels namens de Sectie Experimentele Gastroenterologie

1. Sato T, Stange DE, Ferrante M, Vries RGJ, van Es JH, van den Brink S, et al. Long-term Expansion of Epithelial Organoids From Human Colon, Adenoma, Adenocarcinoma, and Barrett's Epithelium. Gastroenterology. 2011;141(5):1762-72.

2. Navis M, Martins Garcia T, Renes IB, Vermeulen JL, Meisner S, Wildenberg ME, et al. Mouse fetal intestinal organoids: new model to study epithelial maturation from suckling to weaning. EMBO Rep. 2019;20(2).

3. van Unen V, Li N, Molendijk I, Temurhan M, Höllt T, van der Meulen-de Jong AE, et al. Mass Cytometry of the Human Mucosal Immune System Identifies Tissue- and Disease-Associated Immune Subsets. Immunity. 2016;44(5):1227-39.

4. van Unen V, Höllt T, Pezzotti N, Li N, Reinders MJT, Eismann E, et al. Visual analysis of mass cytometry data by hierarchical stochastic neighbour embedding reveals rare cell types. Nature communications. 2017;8(1):1740-.

5. Merritt CR, Ong GT, Church SE, Barker K, Danaher P, Geiss G, et al. Multiplex digital spatial profiling of proteins and RNA in fixed tissue. Nature Biotechnology. 2020;38(5):586-99.

6. Roelands J, van der Ploeg M, Dang H, Boonstra JJ, Hardwick JCH, Hawinkels LJAC, et al. Revisiting colorectal cancer tumorigenesis with spatially-resolved gene expression profiling. bioRxiv. 2021:2021.09.30.462502.

7. Haque A, Engel J, Teichmann SA, Lönnberg T. A practical guide to single-cell RNA-sequencing for biomedical research and clinical applications. Genome Medicine. 2017;9(1):75.

8. Guillaumet-Adkins A, Rodríguez-Esteban G, Mereu E, Mendez-Lago M, Jaitin DA, Villanueva A, et al. Single-cell transcriptome conservation in cryopreserved cells and

tissues. Genome Biol. 2017;18(1):45.

9. Uniken Venema WT, Voskuil MD, Vila AV, van der Vries G, Jansen BH, Jabri B, et al. Single-Cell RNA Sequencing of Blood and Ileal T Cells From Patients With Crohn's Disease Reveals Tissue-Specific Characteristics and Drug Targets. Gastroenterology. 2019;156(3):812-5.e22.

10. Hu S, Vich Vila A, Gacesa R, Collij V, Stevens C, Fu JM, et al. Whole exome sequencing analyses reveal gene-microbiota interactions in the context of IBD. Gut. 2021;70(2):285-96.

SUBSIDIE VERVOLGD – DEEL 2

Liver extracellular matrix providing a three-dimensional hydrogel platform for liver tissue engineering

In de DDD News editie van februari 2020, deelden we de eerste resultaten van ons onderzoek, medegefinancierd door een Gastrostartsubsidie van de NVGE, over het maken van een hydrogel uit humane levers voor het kweken en differentiëren van lever-organoiden. We lieten jullie destijds achter met een cliffhanger waarin we alleen vertelden over initiële resultaten van onze levergel. Inmiddels is dit onderzoek afgerond en is de publicatie de deur uit. De promotiedatum van onderzoeker Jorke Willemse, de drijvende kracht achter dit onderzoek, staat ook al vast.

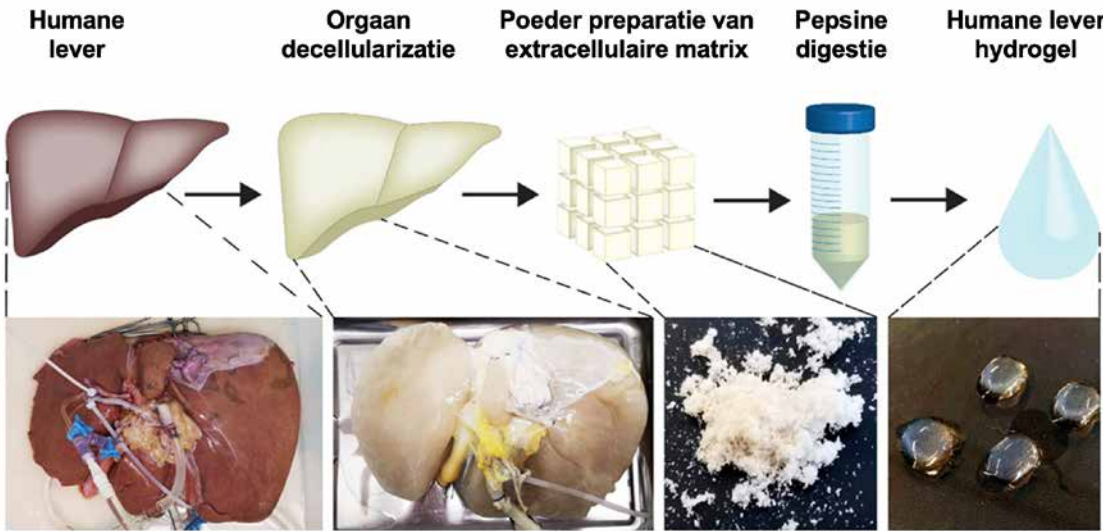
Terugblik

Laten we beginnen met het oprispen van het geheugen over het waarom en hoe van deze studie. Het kweken van lever organoiden wordt doorgaans gedaan in een hydrogel die voornamelijk bestaat uit basaal membraan eiwitten, en die wordt gemaakt uit muizen sarcoomcellen (matrigel of BME). Naast het feit dat dit niet iets is dat je in een toekomstige

klinische setting wilt gaan gebruiken (want muis en tumor), bestaat deze hydrogel ook niet uit lever-typische eiwitten en is daarmee een suboptimale omgeving voor de lever organoiden om in te groeien. Ons lab, en met name promovendus Jorke Willemse, had al ruime ervaring met het verwijderen van alle cellen uit, voor transplantatie afgekeurde, levers en biopten van extrahepatische galwegen; een proces dat decellularisatie heet. De eiwitten die we hierbij overhouden, zijn de extracellulaire matrix eiwitten. Deze geven niet alleen vorm aan een orgaan, of steun aan de cellen, maar de extracellulaire matrix bevat ook informatie voor de cellen om te gaan groeien en wellicht ook om te differentiëren naar hepatocyt of cholangiocyt.

Levergel werkt prima!

Dat gaf ons het idee om een hydrogel te maken van deze lever extracellulaire matrix om daar organoiden in te laten groeien. Zo gezegd, zo gedaan! Jorke heeft deze hydrogel gemaakt en gekarakteriseerd en is daarna gestart met onderzoeken of de organoiden er in wilden expanderen en of we vanuit een leverbiopt ook organoidenkweken kunnen ini-



SUBSIDIE VERVOLGD – DEEL 2

tiëren. In vergelijking met de tot nu toe standaard gebruikte en van muistumoren afkomstige hydrogelen, doet onze hydrogel het goed! We hebben bekeken of het initiëren van de organoïdenkweken net zo efficiënt is in de levergel en of de groeisnelheid in beide hydrogelen varieert. Dat is allemaal gelijk, net zoals de eiwitten die organoïden produceren in de levergel identiek zijn aan de eiwitten die in de muisgel worden geproduceerd. We kunnen dan ook met een gerust gemoed en in volle overtuiging concluderen dat de hydrogel, gemaakt uit gedecellulariseerde humane levers, net zo goed functioneert als de hydrogelen die uit de muistumoren zijn vervaardigd en dat we hiermee dus een bruikbare basis hebben voor het inzetten van organoïden in de kliniek.

Een mooie opsteker is dat we levers die door hun slechte kwaliteit in de prullenbak belanden, met deze technologie recycleren, en dat we geen muizen meer nodig hebben voor de productie van deze basaal membraan eiwitten. De opzet en resultaten van dit onderzoek zijn inmiddels ingestuurd voor publicatie. Jorke Willemse zal zijn proefschrift, waarin zijn onderzoek naar lever extracellulaire matrix en het gebruik ervan in tissue engineering wordt besproken, verdigen in februari 2022. We danken Gastrostart en de NVGE voor het mede mogelijk maken van dit onderzoek.

Monique Verstegen, Jeroen de Jonge & Luc van der Laan
Erasmus MC, afdeling Heelkunde

De eerdere publicatie van dit Gastrostart project in de DDD news treft u hieronder aan.

Liver extracellular matrix providing a three-dimensional hydrogel platform for liver tissue engineering

Primaire hepatocyten verliezen snel hun levensvatbaarheid en functies in conventionele 2-dimensionale kweken. Ook de expansie van leverorganoïden, en met name de differentiatie naar functionele hepatocyten en andere leverceltypen, is niet vanzelfsprekend met de huidige kweektechnieken. Dit

komt omdat belangrijke bouwstenen en signaalstoffen hiervoor ontbreken. Dit kan worden opgelost door het gebruik van a-cellulaire levermatrix voor het gebruik in 3D celkweek.

Het doel van dit onderzoek is het maken en karakteriseren van een hydrogel uit extracellulaire levermatrix en deze in te zetten voor de kweek van organoïden die we isoleren uit lever- en extrahepatische galwegbiopten. Dat is met name van belang om organoïden in de toekomst te kunnen gebruiken voor klinische toepassingen. Daarnaast is het kweken van organoïden in een omgeving die meer fysiologisch is en uit levermatrix is gemaakt, mogelijk voordelig op de groei en differentiatie van deze cellen. Tot nu toe worden organoïden in commercieel verkrijgbare hydrogelen als matrigel of BME (Basement Membrane Extract). Deze producten worden vervaardigd uit muizen tumorweefsel. Daardoor kunnen de cellen gekweekt in deze hydrogelen niet in de kliniek toegepast worden voor bijvoorbeeld celtherapie bij leverschade of voor andere (persoonlijke) regeneratieve toepassingen.

De levergel

Voor dit onderzoek zijn levers gebruikt die, om diverse redenen, afgekeurd zijn voor transplantatie en beschikbaar zijn voor onderzoek. Na het verwijderen van alle cellen uit de lever, een proces dat decellularisatie heet, wordt de levermatrix op een enzymatische manier omgevormd tot een hydrogel. Een belangrijke stap in dit proces is het verpulveren van de matrix tot een fijn poeder.

Het eindproduct is een hydrogel waarin leverorganoïden gekweekt kunnen worden. De hydrogel is gekarakteriseerd door gebruik te maken van verschillende technieken, waaronder analyses met behulp van elektronische microscopie en specifieke kleuring voor specifieke lever matrix componenten. Ook is er gekeken naar fysieke eigenschappen, zoals stijfheid van het materiaal. Uiteraard is de gel ook getest

op de inzetbaarheid om er levercellijnen en organoïden in te kweken. Initiele data laten zien dat de leverorganoïden goed gedijen in de levergel.

Toekomstig gebruik

Uiteindelijk, kan de lever worden toegepast in een groot aantal onderzoeksprojecten die zich focussen op het verkleinen van het tekort aan leverdonoren. Eén van de toepassingen zou het expanderen van grote hoeveelheden cellen (in de vorm van leverorganoïden) kunnen zijn. Deze cellen kunnen vervolgens worden gebruikt om levers van mindere kwaliteit

via machine perfusie te kunnen verbeteren of voor het creëren van functioneel leverweefsel in het laboratorium. Deze studie werd medegefinancierd door de NVGE, Gastrostart en diende als basis voor een op hande zijnde publicatie en een hoofdstuk in het proefschrift van promovendus Jorke Willemse, waarin bovenstaande resultaten worden beschreven.

Luc van der Laan & Monique Verstegen
Erasmus MC, afdeling Heelkunde

Proefschriftsponsoring 2022

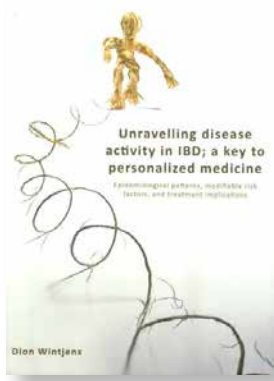
Zoals bekend kan de NVGE een bijdrage leveren aan de drukkosten van proefschriften van NVGE-leden. Het bedrag van de proefschriftsponsoring door de NVGE bedraagt voor 2022 € 500,-. Een samenvatting van het proefschrift wordt na toekenning op de website van de NVGE worden geplaatst.

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

F. van der Sijde, 8 december 2021, Rotterdam
Circulating biomarkers in pancreatic cancer patients treated with Folfirinox
W.M. Hackeng, 2 december 2021, Utrecht
Epigenetic morphology and classification of neuroendocrine tumors
J. van der Giessen, 17 november 2021, Rotterdam
Pregnancy and inflammatory bowel disease: perspectives from bench and bedside

M.C. Kalff, 5 november 2021, Amsterdam
Treatment allocation and evolving surgical strategies in gastroesophageal cancer
M. Prins, 5 november 2021, Amsterdam
Autophagy and Crohn's disease: Opportunities in personalised medicine
W.J. Koemans, 3 november 2021, Amsterdam
Investigating new biomarkers and therapy options in oesophago-gastric cancer
D. Wintjens, 22 oktober 2021, Maastricht
Unravelling disease activity in IBD; a key to personalized medicine
Ondertitel: *Epidemiological patterns, modifiable risk factors, and treatment implications*

A.C.G. van Baar, 15 oktober 2021, Amsterdam
Endoscopische duodenale mucosale ablatie ter behandeling van diabetes mellitus type 2
Z.Z.R.M. Weerts, 15/10/2021, Maastricht
Irritable Bowel Syndrome From Diagnostic Criteria to Targeted Treatment
S.E.M. van de Ven, 13 oktober 2021, Rotterdam
Diagnosis and treatment of early esophageal carcinoma and second primary tumors in the upper aero digestive tract
W.T.C. Uniken Venema, 29 september 2021, Groningen
Gut mucosal gene expression in inflammatory bowel disease - the heterogeneous nature of inflammation
S. Bosch, 20 september 2021, Amsterdam
Catching wind of non-invasive biomarkers for inflammatory bowel disease and colorectal cancer
J.H.M. van der Meer, 17 september 2021, Amsterdam
Intestinal Wound Healing – Modulation by Enteric and Mesenteric Factors
T. Klaassen, 3 september 2021, Maastricht
Novel strategies to address disrupted sensing and signalling of satiety
A. Reumkens, 2 september, Maastricht
Various aspects of quality and safety of colonoscopy



Proefschrift D. Wintjens

Verkorte Productinformatie Jyseleca
▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

SAMENSTELLING: elke filmomhulde tablet bevat filgotinibmaleaat, overeenkomend met 100 of 200 mg filgotinib. Elke filmomhulde tablet van 100 mg bevat 76 mg lactose (als monohydraat). Elke filmomhulde tablet van 200 mg bevat 152 mg lactose (als monohydraat). **INDICATIES:** Reumatoïde artritis. Jyseleca is geadministerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op, of die intolerant zijn voor een of meer disease modifying antirheumatic drugs (DMARD's). Jyseleca kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrexaat (MTX). **Colitis ulcerosa:** Jyseleca is geadministerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa die onvoldoende hebben gereageerd op, niet hebben gereageerd op of die intolerant waren voor conventionele therapie of een biologisch. **CONTRA-INDICATIES:** overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Actieve tuberculose (tbc) of actieve ernstige infecties. Zwangerschap. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Immunosuppressieve geneesmiddelen: De combinatie van filgotinib met andere krachtige immunosuppressiva, zoals tacrolimus, ciclosporine, biologische of andere JAK-remmers (JAK-remmers) wordt niet aanbevolen, omdat een risico op additieve immunosuppressie niet kan worden uitgesloten. Infecties: Vooraf filgotinib wordt ingesteld, moeten de risico's en voordelen van behandeling worden overwogen bij patiënten: "met chronische of recidiverende infectie"; "die blootgesteld zijn geweest aan tbc"; "met een voorgeschiedenis van een ernstige of opportunistische infectie"; "die hebben verbleven of gereisd in gebieden met endemische tbc of endemische mycosen"; "met onderliggende aandoeningen die hen vatbaar kunnen maken voor infectie. Patiënten moeten tijdens en na behandeling met filgotinib nauwlettend worden gecontroleerd op het ontstaan van tekenen en symptomen van infecties. Als er tijdens behandeling met filgotinib een infectie ontstaat, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd en moet de behandeling met filgotinib tijdelijk worden onderbroken als de patiënt niet reageert op standaard antimicrobiële therapie. De behandeling met filgotinib kan worden hervat zodra de infectie onder controle is. Ouderen van 75 jaar en ouder moeten met voorzichtigheid worden behandeld. **Tuberculose:** Filgotinib mag niet aan patiënten met actieve tbc worden toegediend. Bij patiënten met latente tbc moet de standaard antimycobacteriële therapie worden gestart voordat filgotinib wordt toegediend. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van tekenen en symptomen van tbc, ook patiënten met een negatieve test voor latente tbc-infectie voorafgaand aan het starten van de behandeling. Virale reactivering: Als een patiënt herpes zoster krijgt, moet de behandeling met filgotinib tijdelijk worden onderbroken tot de episode verdwijnt. Voorafgaand aan en tijdens behandeling met filgotinib moet screening op virale hepatitis en controle op reactivering volgens de klinische richtlijnen worden uitgevoerd. **Maligniteit:** Het risico op maligniteiten is groter bij patiënten met reumatoïde artritis en colitis ulcerosa. Immunomodulerende geneesmiddelen kunnen het risico op maligniteiten verhogen. In klinische onderzoeken met filgotinib werden maligniteiten waargenomen. Bij patiënten met een bekende andere maligniteit dan succesvol behandelde non-melanoma huidkanker (NMH) of wanneer wordt overwogen behandeling met filgotinib voort te zetten bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen, moeten de risico's en voordelen van behandeling met filgotinib worden overwogen voordat de behandeling wordt ingesteld. **Non-melanoma huidkanker:** NMH's zijn gemeld bij patiënten die met filgotinib werden behandeld. Periodiek huidonderzoek wordt aanbevolen voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker. **Vruchtbaarheid:** Het potentiële risico van verminderde vruchtbaarheid of onvruchtbaarheid moet vóór instelling van de behandeling met mannelijke patiënten worden besproken. **Hematologische afwijkingen:** De behandeling mag niet worden gestart of moet tijdelijk worden onderbroken bij patiënten met een ALC van < 1 × 10⁹ cellen/L, een ALC van < 0,5 × 10⁹ cellen/L of hemoglobine < 8 g/dl dat tijdens de routinebehandeling van de patiënt werd waargenomen. **Vaccinaties:** Het gebruik van levende vaccins tijdens of onmiddellijk voorafgaand aan behandeling met filgotinib wordt niet aanbevolen. **Lipiden:** Behandeling met filgotinib ging gepaard met dosisafhankelijke stijgingen van de lipidenparameters. Het effect van deze verhogingen in lipidenparameters op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is niet vastgesteld. **Cardiovasculair risico:** Patiënten met reumatoïde artritis en colitis ulcerosa hebben een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen. Filgotinib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren. Risicofactoren bij patiënten moeten als onderdeel van de gebruikelijke standaardzorg worden behandeld. **Veneuze trombo-embolie:** Bij patiënten die JAK-remmers krijgen, waaronder filgotinib, zijn vooraf gemeld van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE). JAK-remmers moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor DVT/LE, zoals een hogere leeftijd, obesitas, een medische voorgeschiedenis van DVT/LE of patiënten die een operatie ondergaan, alsmede langdurige immobilisatie. Als er klinische kenmerken van DVT/LE optreden, moet behandeling met filgotinib worden stopgezet en moeten patiënten meteen worden geëvalueerd en vervolgens passend worden behandeld. **Bevat lactose:** Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING:** filgotinib is contra-indiceerd tijdens de zwangerschap en mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. **BIJWERKINGEN:** Vaak (> 1/100, < 1/10): ongewenste infectie, infectie van de bovenste luchtwegen, duizeligheid, nasus. Soms (> 1/1000, < 1/100): herpes zoster, pneumonie, neutropenie, hypercholesterolemie, verhoogd creatinefosfokinase in het bloed. Zie ook de SmPC. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE:** Immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA45. **AFLERVENSTATUS:** U.R. PRIJS: Z-index. **VERGOEDING:** Op verstreking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringswet en begeleidende uitvoeringswetgeving. **VERGUNNING:** EU/1/20/71480/001-002-003-004. **REGISTRATIEHOUDER:** Gilead Sciences Ireland UC, Ierland. **LOKALE VERTEGENWOORDIGER:** Galapagos Biopharma Netherlands BV, Zernikedreef 16, 2333 CL Leiden. **DATUM:** Deze tekst is het laatst herzien in november 2021. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

Galapagos  **Jyseleca**
filgotinib



PENTASA®

FERRING
PHARMACEUTICALS

Naam van het geneesmiddel: Pentasa®. **Kwalitatieve er kwantitatieve samenstelling:** Pentasa tablet met verlengde afgifte bevat 500mg van 1g mesalazine, granulaat met verlengde afgifte bevat 1, 2 of 4g mesalazine, suspensie voor rectaal gebruik bevat 1g mesalazine per 100ml, zetpil bevat 1g mesalazine. **Therapeutische indicaties**
Oraal: ter behandeling van lichte tot matige vormen van colitis ulcerosa er de ziekte van Crohn, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan. Suspensie voor rectaal gebruik: proctitis, proctosigmoiditis er linkszijdige colitis. Zetpil: proctitis. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen of voor salicylzuur derivaten. Ernstige lever- en/of nierfunctiestoornissen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Voorzichtig bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor sulfasalazine en met een verminderde leverfunctie. Bij verminderde nierfunctie niet aanbevolen. De nierfunctie regelmatig controleren met name in het begin van de behandeling. Bij cardiale overgevoeligheidsreacties en ernstige bloedbeeldafwijkingen de behandeling staken. **Bijwerkingen:** Na rectale toediening kunnen lokale reacties, zoals: pruritus, rectaal ongemak/irritatie en aandrang optreden. Verder komt veel voor: hoofdpijn, diarree, buikpijn, misselijkheid, braken, flatulentie, huiduitslag inclusief urticaria. Zelden tot zeer zelden: bijv. myo- en pericarditis, pancreatitis, bloedbeeldafwijkingen allergische longreacties, hepatotoxiciteit ernstige huidaandoeningen, abnormale nierfunctie. **Registratiehouder**
Ferring B.V., Postbus 184, 2130 AD, Hoofddorp. **Registratienummers**
Tabletten onder RVG 14797 [500mg] en RVG 105712 [1g]; Granulaat onder RVG 18706 [1g], RVG 31379 [2g] en RVG 114015 [4g]. Suspensie voor rectaal gebruik onder RVG 11782, zetpil onder RVG 15064
Afleverstatus: UR. **Datum tekst:** april 2018.

* Remissie werd bereikt in 52,1% van de patiënten op 4g/dag Pentasa sachets (OD), in combinatie met Pentasa (1g) klysma. Bij patiënten die 4g/dag eenmaal daags innamen, had 87,5% na 8 weken mucosal healing.

Referenties: 1. Flourie B. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:767-75
2. SmPC Pentasa; 3. Rijk MC. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27(10):863-8.

Verkorte SPC PLEINVUE®

[illegible]

Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine Pharma B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam.

Verwijzing:
 Ω Harefield Cleansing Scale (HCS) scores vergeleken met MOVIPREP®
 in de per protocol analyse in split-dosering¹

Referentie:
1. Bisschops R. et al. *Endoscopy*. 2010; Jan; 51(1): 60-72

1. Bisschops R, et al., *Endoscopy* 2019; 91(1): 66-72.
2. Maida M, et al., *World J Gastroenterol* 2020; 26(16): 1950-1961.
3. Lai EJ, et al., *Gastrointest Endosc* 2009; 69(3 Pt 2): 620-625.

PLEINVUE, MOVIPREP, NORGINE en het zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken



Budenofalk® = budesonide MSR

[illegible]

Salofalk®

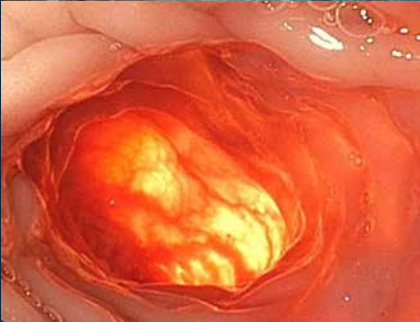
[illegible]

Together we know more. Together we do more.
Dr. Felly Phasma-Banslaw, B.V. | Via: Deventerlaan 71 | 7522 AC Utrecht | The Netherlands

Editie
 2022

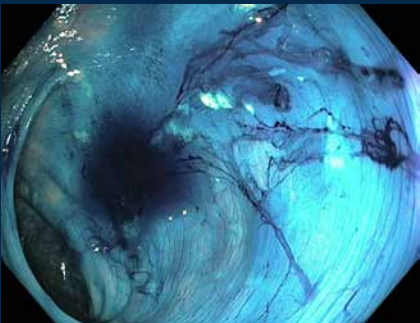
INSIDE ART

Uw endoscopie foto in de tentoonstelling?



Endoskopie = kunst!

Een glooiend veld van villi, een prachtig PIT-patroon, een hemelblauwe zee van mucosa, of een adembenemende aambeil. Uw endoscopiefoto's zijn kunst.



Oproep editie 2022

In maart 2022 zal tijdens de DDD de nieuwe Inside Art tentoonstelling plaatsvinden. Kijk dus nog eens met een kunstenaarsoog naar uw endoscopiefoto's, en stuur de mooiste in. U dingt dan mee naar een plek in de digitale tentoonstelling, en... wie weet wordt uw kunstwerk tijdens de live verkiezing gekozen tot mooiste endoscopiefoto van dit jaar!

Let op: Het gaat niet om 'de bijzondere casus' of 'de zeldzame bevinding' maar puur om de esthetiek.

Inzending

Stuur uw bijdrage – geanonimiseerd, in zo hoog mogelijke
kwaliteit – **vóór 1 maart 2022** naar **inside.art@amc.uva.nl**

Vragen?
inside.art@amc.uva.nl

Wij kijken uit naar uw inzendingen!

Kim van Munster
Yasmijn van Herwaarden
Yara Backes
Clasine de Klerk



- **Single-use:** elimineert reprocessingsstappen en kan het risico op kruisbesmetting verminderen.
- **Veilig en gebruiksvriendelijk:** vooraf gesteriliseerd en verpakking kan eenvoudig met één handeling worden geopend.
- **Betrouwbare prestaties:** dezelfde kwaliteit als herbruikbare ventielen.
- **Eenvoudig traceerbaar:** informatiestickers voor documentatie.
- **Kleurcode** voor identificatie.

Clever Shield

Single-use set lucht-/water-, zuig- en biopsieventielen

Clever Shield is een **speciale single-use ventieloplossing die voldoet aan moderne normen op het gebied van infectiepreventie** voor het stroomlijnen van uw endoscopische procedures. De ventielen **hebben dezelfde gebruikskwaliteit als herbruikbare ventielen** en bieden gegarandeerd betrouwbare lucht-/watertoevoer en afzuiging.

Single-use lucht-/waterventiel en single-use zuigventiel

- Betrouwbare lucht-/watertoevoer en afzuiging.
- Siliconenvrij.
- De licht geronde bovenkant van het ventiel ondersteunt luchtmanipulatie.

Single-use biopsieventiel

- Eenvoudig los te koppelen.
- Brede gleuf voor soepeler manipuleren van het instrument.
- Twee kamers en kleine binnenopening voorkomen lekkage.

Ga voor meer informatie naar

 www.olympus.eu/et-catalog



OLYMPUS NEDERLAND B.V.

Simon Smitweg 18, 2353 GA Leiderdorp, Nederland
Telefoon: +31 88 45 08 00 0
E-mail: info@olympus.nl
www.olympus.nl