



Samenvatting van het proefschrift

E.M.G. de Vries

"Biomarkers for disease progression in primary sclerosing cholangitis"

Promotiedatum: 18 november 2016

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotor:

Prof. Dr. U.H.W. Beuers

Copromotor:

Dr. C.Y. Ponsioen

Primaire scleroserende cholangitis (PSC) is een zeldzame cholestatische leverziekte waarbij zowel de intra als de extra hepatische galwegen aangetast kunnen zijn. Ontsteking van de galboom leidt tot destructie van de galwegen, biliaire fibrose en zal uiteindelijk resulteren in lever cirrose. De ontstaanswijze van PSC is nog grotendeels onbekend, al wordt gedacht dat het een immuun gemedieerde ziekte is, die ontstaat in patiënten die daarvoor genetische aanleg hebben. Met de opkomst van de 'genome wide association studies' in PSC zijn verschillende genetische risicofactoren ontdekt. Desondanks wordt slechts een klein deel (7.3%) van de vatbaarheid voor PSC verklaard door dergelijke risicogenen, en spelen omgeving gerelateerde risicofactoren een belangrijke rol in het ontstaan van de ziekte. Het eerste hoofdstuk van dit proefschrift beschrijft een case-controle studie, waarin potentiële risicofactoren voor het ontstaan van PSC onderzocht zijn in een populatie-gebaseerd PSC cohort.

Ondank 20 jaren van onderzoek naar een behandeling voor PSC, is er nog altijd geen medicamenteuze behandeloptie gevonden die de progressie van de ziekte kan beïnvloeden. Om een effectieve behandeling voor PSC te kunnen vinden, is een meetbaar effect van de behandeling op de uiteindelijke uitkomst noodzakelijk. De meest betrouwbare manier om het effect van een therapeutische interventie te meten, is door middel van klinische – harde – eindpunten, zoals overleving (PSC-gerelateerd overlijden) en levertransplantatie. Het gebruik van dergelijk klinische eindpunten kan echter inefficiënt zijn en een geschikte indirecte maat – een biomarker als surrogaat – voor klinische respons kan de grootte, duur en kosten van een klinische studie reduceren. Biomarkers voor ziekteprogressie in PSC zouden naast hun waarde als surrogaat eindpunt in klinische studies gebruikt kunnen worden om patiënten die potentieel het meeste baat hebben bij de behandeling te selecteren, zogenaamde risico stratificatie. Het belang van risico stratificatie in PSC beperkt zich niet tot klinische studies, maar kan geëxtrapoleerd worden naar patiënt zorg waar stratificatie van patiënten in laag versus hoog risico op slechte uitkomst kan resulteren in een meer patiënt specifieke counseling en behandeling.

In dit proefschrift is de prognostische waarde van verschillende potentiële biomarkers in PSC onderzocht en/of gevalideerd. Dit betreft biochemische markers (alkalische fosfatase, Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test), lever histologie, en de identificatie van een genetische marker voor ziekteprogressie in PSC. Uiteindelijk zijn in het laatste hoofdstuk klinische en biochemische biomarkers voor ziekteprogressie geïntegreerd in een nieuw prognostisch model voor PSC.