



## Samenvatting proefschrift E.S. de Vries

**‘Fibrosing cholangiopathies:  
Insights in clinical aspects and novel therapeutic ap-  
proaches’**

**Promotiedatum: 30 juni 2020  
Aula van de Universiteit van Amsterdam**

**Promotor:**  
Prof. dr. U.H.W. Beuers

**Copromotor:**  
Dr. R.B. Takkenberg

Primaire biliare cholangitis (PBC) en primaire scleroserende cholangitis (PSC) zijn de meest voorkomende chronische cholestatische leverziekten. Zowel PBC als PSC zijn fibroserende cholangiopathieën, zonder adequate behandeling leidt inflammatie van de galwegen tot leverfibrose en uiteindelijk levercirrose. De afgelopen decennia is er grote vooruitgang geboekt in de kennis van de pathofysiologie van cholestase welke geleid heeft tot de ontwikkeling van nieuwe medicamenteuze vormen van therapie. De belangrijkste nieuwe farmacotherapie is samengevat in dit proefschrift. Norursodeoxycholic acid en farnesoid-X-receptor (FXR) agonisten zoals obeticholzuur en peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonisten zoals bezafibraat zijn veelbelovende medicamenteuze opties voor de toekomstige behandeling van fibroserende cholangiopathieën, veelal in combinatie met ursodeoxycholzuur (UDCA).

Jeuk is een veel voorkomend en uitermate hinderlijk symptoom bij patiënten met PBC, PSC en secundair scleroserende cholangitis (SSC) en kan de kwaliteit van leven ernstig verminderen. In dit proefschrift worden de resultaten getoond van de FITCH (Fibrates for cholestatic ITCH) trial, waarbij het effect van bezafibraat op cholestatische jeuk is onderzocht. De uitkomsten van deze trial tonen dat bezafibraat superieur is aan placebo bij de behandeling van matige tot ernstige jeuk bij patiënten met fibroserende cholangiopathieën.

Zoals hierboven beschreven, wordt ursodeoxycholzuur (UDCA) voorgeschreven bij verschillende leverziekten zoals PBC en PSC, maar ook bij intrahepatische zwangerschapscholestase (“intrahepatic cholestasis of pregnancy”, ICP). Het gebruik van UDCA tijdens de zwangerschap en lactatie is echter al decennia lang onderwerp van discussie. In dit proefschrift wordt een overzicht gegeven van de huidige literatuur over dit onderwerp. Wij menen veilig te kunnen adviseren om behandeling met UDCA zowel tijdens de zwangerschap als tijdens de lactatie voort te zetten.

Tevens worden de resultaten van de OCABILE studie in dit proefschrift beschreven. In deze studie is het effect van 4 weken behandeling met obeticholzuur op de samenstelling van galzuren in gal onderzocht bij patiënten met PBC, NASH en bij gezonde vrijwilligers. Bij PBC patiënten treedt een verrijking van gal met UDCA op, bij NASH patiënten en gezonde vrijwilligers werd een verschuiving van glycine naar taurine conjugatie van galzuren in gal gevonden. Beide

---

*Aan de publicatie van dit proefschrift werd een financiële bijdrage geleverd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.*

Voor proefschriftsamenvattingen zie:  
[www.hepatologie.org](http://www.hepatologie.org)

observaties dragen mogelijk bij aan het farmacotherapeutisch effect van obeticholzuur bij PBC en NASH.

In dit proefschrift worden de resultaten getoond van een cohort studie van 67 patiënten met een ABCB4 gen variant. Progressieve familiale intrahepatische cholestase type III (PFIC III) wordt veroorzaakt door een homozygote mutatie van het ABCB4 gen. Heterozygote mutaties kunnen leiden tot low-phospholipid associated cholelithiasis (LPAC, galstenen geassocieerd met een laag fosfolipiden gehalte), ICP en orale anticonceptie geïnduceerde cholestase (CIC). Het merendeel van patiënten in dit cohort heeft een mild ziektebeloop met zeldzame progressie van de ziekte tot leverfibrose / -cirrose. Patiënten met een ABCB4 gen variant rapporteerden echter wel een lager niveau van kwaliteit van leven in vergelijking met de gezonde populatie. Tevens zijn 2 patiënten van dit cohort overleden ten gevolge van een cholangiocarcinoom en hadden tevens 3 patiënten een eerstegraads familielid met een cholangiocarcinoom. Wij adviseren zorgverleners attent te zijn op kwaliteit van leven bij patiënten met een ABCB4 gen variant en tevens voor het potentieel verhoogde risico op cholangiocarcinoom.

IgG4-gerelateerde auto-immuunpancreatitis en cholangitis zijn dikwijls moeilijk te onderscheiden van een maligniteit van het pancreas of de galwegen. In recent onderzoek is een diagnostische test ontwikkeld (bloed IgG4/IgG RNA ratio verkregen met polymerase chain reactie, qPCR) met hoge sensitiviteit en specificiteit om onderscheid te maken tussen patiënten met een IgG4-gerelateerde ziekte en PSC en pancreas- / galwegmaligniteit. In dit proefschrift worden de resultaten van de DIPAC (Discriminating IgG4-related disease from Pancreatobiliary Cancer) studie getoond. In deze studie is de bloed IgG4/IgG RNA ratio test gebruikt om onderscheid te maken tussen patiënten met een pancreatobiliaire maligniteit en IgG4-gerelateerde auto-immuunpancreatitis / cholangitis. De sensitiviteit van de bloed IgG4/IgG RNA in deze prospectieve studie was 100%, echter de specificiteit was 58.6%, met een positief voorspellende waarde van 3.3%. Wij adviseren dan ook de IgG4/IgG RNA ratio middels qPCR test momenteel niet te gebruiken.

---

*Aan de publicatie van dit proefschrift werd een financiële bijdrage geleverd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.*

Voor proefschriftsamenvattingen zie:  
[www.hepatologie.org](http://www.hepatologie.org)