



Samenvatting proefschrift

T. Visseren

“Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - The gut-liver axis”

Promotie: 8 maart 2022

Erasmus MC

Promotor:

Prof. dr. M.P. Peppelenbosch

Prof. dr. J.N.M. IJzermans

Copromotor:

Dr. S. Darwish Murad

Primaire scleroserende cholangitis (PSC) is een belangrijke indicatie voor levertransplantatie in de westerse wereld. De terugkeer van PSC (*recurrence* PSC, rPSC) na levertransplantatie resulteert in een verminderde transplantaat overleving en daaraan gekoppeld meer re-transplantaties. Voor zowel PSC als rPSC ontbreekt een effectieve medicamenteuze behandeling. De terugkeer van PSC transplantatie stelt ons niet alleen voor een nieuwe uitdaging, maar biedt tegelijkertijd een kans voor klinisch en translationeel onderzoek naar de ontstaanswijze van PSC. Uit epidemiologische data en eerder onderzoek blijkt een duidelijke relatie tussen inflammatoire darmziekten en PSC, waarop dit proefschrift zich dan ook nadrukkelijk richt.

Deel I – Klinische aspecten van de terugkeer van PSC na levertransplantatie

In meerdere studies is reeds aangetoond dat de overleving van het transplantaat verkort wordt door rPSC. Of de patiënt overleving hieronder lijdt is echter nooit aangetoond. In een grote dataset van de European Liver Transplant Registry, aangevuld met centrum specifieke data (n=1,594), bevestigen we het desastreuze effect van rPSC op de transplantaat overleving. Daarnaast tonen we aan dat re-transplantaties voor rPSC zinvol zijn, door de overleving hiervan te koppelen aan re-transplantaties voor andere indicaties dan rPSC. Een nieuwe bevinding is dat we duidelijk aantonen dat ook de patiënt overleving geschaad wordt door rPSC.

Om meer vat te krijgen op rPSC is meer kennis nodig over de risicofactoren op rPSC. In een internationale multicenter studie, vanuit Rotterdam geïnitieerd en gecoördineerd, zijn data uit zes levertransplantatiecentra in Nederland, Canada en Amerika verzameld en geanalyseerd (n=531). Een belangrijke bevinding van deze studie is dat het verwijderen van de dikke darm de kans op rPSC niet verkleint. Dit is namelijk wel gesuggereerd in een andere studie en kan grote gevolgen hebben voor



de benadering van getransplanteerde PSC patiënten met een colitis in het kader van een inflammatoire darm ziekte. Onze bevinding staat haaks op deze andere studie, wat op zijn minst vraagt om terughoudendheid ten aanzien van het verwijderen van het colon. Daarnaast blijkt uit onze studie dat de patiënten die initieel getransplanteerd zijn vanwege recidiverende cholangitis een sterk vergrote kans op het ontwikkelen van rPSC hebben, vergeleken met patiënten getransplanteerd voor een levercirrose op basis van PSC.

Deel II – Translationele studies naar de terugkeer van PSC na levertransplantatie

De overlap van inflammatoire darmziekten en PSC is een grote aanwijzing voor een (deels) gemeenschappelijk onderliggend lijden bij deze twee aandoeningen. Belangrijke bevindingen van de translationele studies in dit proefschrift zijn dat MAdCAM1 (een endotheliaal celadhesie molecuul) bij PSC in niet in de vroege fase van de ziekte aanwezig is in leverweefsel, maar wel de late fase van de ziekte. De oorzaak-gevolg relatie tussen darm en lever ligt daarmee mogelijk anders dan dat men aanvankelijk dacht. Waar eerder werd gedacht dat de ontsteking in de darm de ontsteking in de lever aanwakkerde, lijkt het er nu meer op dat de ontstekingsprocessen parallel aan elkaar verlopen.

Ander onderzoek in dit proefschrift beschrijft een studie waarin het microbiom in het colon van patiënten (n=97) die getransplanteerd zijn voor PSC wordt geanalyseerd. Daarin is bevestigd dat patiënten met PSC een typisch microbiom in hun darm hebben, dat erg lijkt op het microbiom van een patiënt met een inflammatoire darmziekte. Opmerkelijk is echter, dat de patiënten met PSC maar zonder een inflammatoire darmziekte ook hetzelfde afwijkende PSC-patroon laten zien. De afwijkingen zijn dus onafhankelijk van de darmziekte, een bevinding welke niet eerder beschreven is. De belangrijkste bevinding van deze studie is dat er specifieke verschillen zijn in het darm microbiom tussen patiënten die wél of geen rPSC hebben ontwikkeld. De *Shigella* bacterie vormt hierbij een uitgesproken verschil, deze kwam vaker voor bij patiënten zonder rPSC. Deze bevindingen maken het aannemelijk dat het darm microbiom mogelijk een rol speelt bij de ontwikkeling van rPSC. Hieruit volgt dat het de moeite waard lijkt om deze benadering verder te onderzoeken, met als uiteindelijk doel het veranderen (ofwel normaliseren) van het microbiom om terugkeer van PSC te voorkomen.

Deel III – Eindconclusie

In dit proefschrift wordt klinisch en translationeel onderzoek beschreven naar het voorkomen, het effect en mogelijke oorzaken van terugkeer van PSC na levertransplantatie. Analyse van een Europees database toonde aan dat rPSC niet alleen de levensduur van de donorlever verkort, maar dat hierdoor ook de ontvangende patiënt een verminderde levensverwachting heeft. Daarnaast toont het onderzoek aan dat de oorzaak-gevolg relatie tussen ontsteking in de darm en het ontstaan van rPSC minder direct is dan eerder is aangenomen. Ook is aangetoond dat het verwijderen van het colon geen bescherming biedt voor het ontwikkelen van rPSC, iets wat in de afgelopen jaren enkele keren is gesuggereerd. Het verwijderen van het colon moet daarom niet laagdrempelig gebeuren en zeker niet omwille van het verkleinen



van de kans op rPSC. Vervolgens tonen we dat het colon microbioom een belangrijke rol lijkt te kunnen spelen in het ontstaan van rPSC. Een toegenomen vatbaarheid voor inflammatoire processen in de galwegen en het colon lijkt ook een belangrijke factor zijn. Hieruit volgt de hypothese dat het veranderen van het microbioom in de darm en het gebruik van specifieke immuun modulerende medicatie de grootste kanshebbers zijn voor een succesvolle behandeling van rPSC. Ik hoop van harte dat dit proefschrift zal bijdragen aan zowel het vinden van doeltreffende behandelingen voor deze patiëntenpopulatie als het maken van lastige beslissingen omtrent de zorg voor PSC-patiënten voor én na levertransplantatie.