



Samenvatting van het proefschrift

Waqar Rehan Rishi Farid

"Biliary complications after liver transplantation: new insights and biomarkers"

Promotiedatum: 07 oktober 2014

Universiteit: Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotor:

Prof. dr. H.W. Tilanus

Prof. dr. G. Kazemier

Co-promotor:

Dr. L.W.J. van der Laan

Levertransplantatie is de enige vorm van definitieve behandeling voor eindstadium leverfalen. De medische vorderingen in het verleden met betrekking tot de chirurgische technieken en beschikbaarheid van immunosuppressieve medicijnen hebben geleid tot een significante verbetering van de uitkomsten na levertransplantatie. Ruim de helft van de getransplanteerden overleven nu meer dan 20 jaar terwijl in de beginfase van de levertransplantatie een overleving van meer dan een jaar uitzonderlijk was. Met deze toename van overleving is te zien dat andere complicaties die optreden op langer termijn juist bepalend worden en de overleving hinderen. Ischemische galwegproblematiek na levertransplantatie is zo'n probleem. Het is de op een na belangrijkste oorzaak van transplantaatverlies na levertransplantatie en is geassocieerd met significante afname van kwaliteit van leven na levertransplantatie. De belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van deze problematiek zijn de koude en warme ischemietijden (de duur dat het orgaan buiten en in het lichaam geen zuurstof toevoer heeft). Echter de volledige pathogenese van de galwegproblematiek is onbegrepen en dus zijn deze complicaties niet te voorkomen ondanks het optimaliseren van de ischemietijden. In dit proefschrift wordt enerzijds de rol van portale bloedvoorziening onderzocht en anderzijds de rol van nieuwe biomarkers in vroegtijdig voorspellen van deze galwegproblemen. In het eerste deel van het onderzoek komt naar voren dat in leverbiopten genomen tijdens levertransplantatie kleinere takken van de vena porta voorspellend zijn voor het ontstaan van ischemische galwegproblematiek op termijn. Verder onderzoek hiernaar laat zien dat, in tegenstelling tot wat klinisch algemeen geaccepteerd is, de vena porta een belangrijke bijdrage levert aan de doorbloeding van de extrahepatische galwegen en dus van belang zou kunnen zijn bij het ontstaan van de galweg-

problematiek. Uiteindelijk wordt een groep patiënten beschreven waarin bij een gedeeltelijke thrombose van de intrahepatische vena porta leidt tot het ontstaan van ischemische galwegproblematiek specifiek in het gedeelte van de lever wat getroffen is door de thrombose. Concluderend wordt dus aangetoond dat de vena porta een belangrijke rol kan spelen in het ontstaan van deze galwegproblematiek in tegenstelling tot wat tot dusver werd aangenomen.

In het tweede deel worden kleine delen van het genoom (microRNAs) onderzocht welke veel potentie hebben om gebruikt te worden als stabiele en hoog-specifieke non-invasieve biomarkers. Hierbij wordt gevonden dat microRNAs stabiele non-invasieve markers zijn voor vroege detectie van leverschade na levertransplantatie, bijvoorbeeld als er sprake is van afstoting. Interessant is dat deze microRNAs ook te vinden zijn in het vloeistof wat gebruikt is om tijdens transplantatie de lever te conserveren. Uit ons onderzoek blijkt dat deze vrijgekomen microRNAs uit de lever gebruikt kunnen worden om de galwegproblematiek al tijdens transplantatie te voorspellen. In de toekomst kunnen deze markers dus gebruikt worden voor selectie van transplantaat levers en voor evaluatie van strategieën die gebruikt worden om de levertransplantaat te optimaliseren.

Concluderend geeft dit proefschrift nieuwe inzichten in de rol van de portale doorbloeding in het ontstaan van ischemische galwegproblemen na levertransplantatie. Daarnaast worden een nieuwe type biomarkers geïdentificeerd welke in staat zijn om de galwegproblemen te voorspellen.