



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Biliary strictures after liver transplantation : risk factors, diagnosis, treatment and outcome

Dulk, A.C. den

Citation

Dulk, A. C. den. (2018, June 13). *Biliary strictures after liver transplantation : risk factors, diagnosis, treatment and outcome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/63083>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/63083>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/63083>

Author: Dulk, A.C. den

Title: Biliary strictures after liver transplantation : risk factors, diagnosis, treatment and outcome

Issue Date: 2018-06-13

Chapter 10

Nederlandse samenvatting

Levertransplantatie is momenteel de standaard behandeling voor eindstadium leverfalen. Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) voert in een programma levertransplantaties uit sinds 1992, na in 1966 de eerste levertransplantatie in Nederland te hebben verricht. De grote verbeteringen op het gebied van pre-operatieve, peroperatieve en postoperatieve kennis en technieken hebben ertoe geleid dat de 1- en 3-jaars overleving na levertransplantatie in ons land inmiddels ruim 90% en 80% bedraagt. Het accent verschuift nu langzaam van het overleven van de operatie en de periode direct daarna richting het verbeteren van de lange-termijn overleving, het minimaliseren en beter behandelen van complicaties en het verbeteren van de kwaliteit van leven.

De keerzijde van het succes van levertransplantatie is dat de laatste jaren steeds meer patiënten met eindstadium leverfalen in aanmerking komen voor een levertransplantatie. Het relatieve tekort aan donoren neemt hierdoor verder toe en heeft ertoe geleid dat de wachtlijst voor een donorlever, en daarmee ook de mortaliteit op de wachtlijst, aanzienlijk is toegenomen. Een potentiële oplossing hiervoor is het uitbreiden van het donoraanbod, bijvoorbeeld door de recent aangekondigde wijziging van de donorwet, maar ook door organen te accepteren van de zogenoemde 'extended criteria donors' (ECD), bijvoorbeeld van oudere donoren. Omdat deze levers vaak van iets mindere kwaliteit zijn, dienen deze organen met zorg geselecteerd te worden, waarbij gestreefd wordt naar een optimale uitkomst van de transplantatie, met een zo klein mogelijk risico op complicaties. Met de recent beschikbaar gekomen Eurotransplant Donor Risk Index (ET-DRI) kan, op basis van enkele kenmerken van de donor en de te doneren lever, ingeschat worden wat de kans is op orgaanfalen na de transplantatie. Dit kan helpen om een acceptabele afweging te maken of het orgaan geschikt is voor donatie.

Sinds 2001 worden in Nederland vanwege afname van het aantal hersendode (DBD) donoren levers van donoren met een circulatiestilstand (DCD) getransplanteerd binnen een streng protocol. Een belangrijk verschil tussen DCD en DBD donatie is dat er bij DBD donatie nog een intacte circulatie is, waardoor de lever nog voorzien wordt van zuurstofrijk bloed. Indien DCD levers echter goed geselecteerd worden, onder andere door slechts categorie III donoren te selecteren volgens de in 2001 in gebruik genomen 'Maastricht criteria', zijn deze organen goed te gebruiken voor donatie, waarbij een vergelijkbare patiëntoverleving na transplantatie bereikt kan worden als bij DBD levers.

Voor een succesvolle levertransplantatie is het van belang om de conditie van donororganen voorafgaand aan de transplantatie te optimaliseren en de ischemische schade tot een minimum te reduceren. Ischemie-reperfusie schade (IRI) ontstaat wanneer de lever (tijdelijk) niet of onvoldoende van zuurstofrijk bloed wordt voorzien. De preservatie en het transport van de donorlever dient daarom efficiënt te verlopen, zodat de preservatietijden, zoals de koude ischemie tijd (CIT), minimaal zijn. In het geval van DCD donoren, is er -als gezegd- een additionele ischemie tijd die optreedt gedurende de circulatiestilstand (donor warme ischemie tijd (DWIT)). DCD levers zijn daarom gevoeliger voor IRI dan levers van hersendode donoren.

Machineperfusie is een recent beschikbaar gekomen veelbelovende techniek om de preservatie van met name DCD organen te optimaliseren. In verschillende humane studies zijn er sterke aanwijzingen dat de kwaliteit van de donorlever met deze techniek aanzienlijk verbetert, waarbij het in enkele gevallen mogelijk bleek organen die aanvankelijk niet transplantabel werden geacht, toch in aanmerking te laten komen voor transplantatie. Door toenemend gebruik van machinepreservatie zal in de toekomst het succespercentage van levertransplantaties waarschijnlijk nog verder stijgen.

Galwegcomplicaties na levertransplantatie

Ondanks de goede patiëntenoverleving blijft een levertransplantatie een grote en risicovolle operatie, waarbij complicaties kunnen optreden. De ontwikkeling van galwegstricturen (vernauwingen) na een levertransplantatie is een relatief veelvoorkomende complicatie. Galwegstricturen worden, op basis van hun lokalisatie, ingedeeld in anastomotische stricturen (AS) die zich op de chirurgische naad bevinden en niet-anastomotische stricturen (NAS) die zich in de hoger gelegen galboom bevinden, minimaal 1 cm boven de chirurgische naad.

Anastomotische galwegstricturen ontstaan volgens de literatuur in 9 - 38% van de patiënten en zijn vaak het gevolg van een chirurgische complicatie waarbij er een gallekkage of verlittekening is ontstaan ter plaatse van de chirurgische naad in de ductus choledochus. Ook is het ontstaan van AS geassocieerd met een hogere leeftijd van de donor. De chirurgische naad is relatief makkelijk te benaderen met een endoscopische procedure, waardoor vaak een succesvolle behandeling mogelijk is.

Het ontstaan van niet-anastomotische galwegstricturen is veel complexer, omdat meerdere factoren hieraan bijdragen, zoals de kwaliteit van het donororgaan voorafgaand aan transplantatie en ischemische, immunologische en toxische factoren. Het vaak diffuse karakter van de niet-anastomotische galwegstricturen maakt dat deze ook moeilijker te behandelen zijn. Over het succes van endoscopische behandeling van NAS is weinig bekend.

Ischemische schade en niet-anastomotische galwegstricturen

Al geruime tijd is bekend dat IRI geassocieerd is met het ontstaan van NAS. Daarnaast is bekend dat, vanwege de ischemische schade die ontstaat tijdens de DWIT, de incidentie van NAS na een DCD levertransplantatie hoger is dan na een DBD levertransplantatie. Om de mate van ischemische schade vast te stellen kunnen de leverenzymen ALT en AST vervolgd worden. Postoperatief zullen deze leverenzymen stijgen als gevolg van het afsterven van hepatocyten tijdens de DWIT, CIT en reperfusiefase, waarbij er in de eerste drie dagen -meestal binnen 24 uur- na levertransplantatie een piekwaarde bereikt wordt. Deze piekwaarde geeft een goede reflectie van de mate van IRI. In **hoofdstuk 2** wordt de relatie beschreven tussen de piek ALT en de incidentie van NAS na DCD levertransplantatie. In een cohort van 399 DBD en 97 DCD levertransplantaties afkomstig uit het Leids Universitair Medisch Centrum en het Universitair Medisch Centrum Groningen werd de optimale cut-off waarde van de piek ALT als voorspeller voor het ontstaan van NAS na een DCD levertransplantatie bepaald. Deze waarde werd vastgesteld op 1300 IU/L, waarbij een waarde onder 1300 IU/L werd beschouwd als milde IRI, en een waarde boven 1300 IU/L als ernstige IRI. In het cohort van DCD levertransplantaties bleek ernstige IRI een sterke en onafhankelijke voorspeller voor het ontstaan van NAS, waarbij NAS zich ontwikkelde in 46% van de patiënten met een piek ALT ≥ 1300 IU/L en slechts in 10% van de patiënten met een piek ALT ≤ 1300 IU/L. De 4-jaars cumulatieve incidentie van NAS ontwikkeling was 49.5% in het geval van ernstige IRI en 11.3% van de patiënten met milde IRI. De gevonden associatie bleek ook aanwezig wanneer de twee transplantatiecentra's afzonderlijk van elkaar werden geanalyseerd. Na DBD levertransplantaties was de incidentie van NAS 13%, waarbij er geen relatie gevonden werd met de hoogte van de piek ALT. Deze resultaten suggereren dat het verlagen van IRI na DCD levertransplantaties tot een piek ALT van ≤ 1300 IU/L de incidentie van NAS significant kan verlagen, waarbij mogelijk vergelijkbare resultaten als na DBD levertransplantatie bereikt kunnen worden. Daarnaast kan de piek ALT gebruikt

worden om een risico-inschatting te maken voor de ontwikkeling van NAS. Dit zou wellicht een intensiever follow-up programma rechtvaardigen in de hoog-risico patiëntengroep. Ook kan de piek ALT waarde gebruikt worden als surrogaatparameter in studies die het doel hebben de incidentie van NAS te verminderen.

Donor-specifieke antilichamen en NAS ontwikkeling

Het ontstaan van NAS bij patiënten met slechts geringe IRI suggereert ook dat andere factoren, zoals immunologische schade, een rol spelen in het ontstaan van NAS. Als gevolg van ischemische schade zullen zuurstofradicalen en ontstekingscellen, zoals de Kuppfercellen en neutrofielen, geactiveerd worden. De steriele immuunrespons die zo ontstaat zal er ook toe leiden dat er een upregulatie plaatsvindt van zowel klasse I als klasse II van het humaan leukocyten antigenen (HLA). De combinatie van HLA antigenen is voor iedereen vrijwel uniek, waardoor het afweersysteem van de ontvanger antistoffen (donor-specifieke antilichamen (DSA)) kan vormen tegen de lichaamsvreemde HLA antigenen die aanwezig zijn op de donorlever. De vorming van DSA na transplantatie is geassocieerd met acute en chronische afstotingsreacties en falen van het transplantaat. Ook in het galwegepithelium vindt een upregulatie plaats van HLA als gevolg van de ischemische schade tijdens transplantatie. In **hoofdstuk 3** werd daarom de rol van DSA in het ontstaan van NAS onderzocht. Hierover bestonden vrijwel geen gegevens. De aanwezigheid van DSA voorafgaand aan de transplantatie en 12 maanden na de transplantatie werd bepaald in serum van patiënten met en zonder NAS. In 10% van de patiënten waren DSA (met name klasse I) aanwezig voorafgaand aan de transplantatie. Echter, na transplantatie bleken deze DSA in het merendeel van de patiënten uit de circulatie te verdwijnen door absorptie van de lever. In de 12 maanden na transplantatie had 21% van de patiënten de novo DSA gevormd, dus na transplantatie, welke met name gericht waren tegen klasse II HLA. Het ontstaan van NAS bleek geen relatie te hebben met de aanwezigheid van DSA voorafgaand aan transplantatie of met de vorming van de novo DSA. Zowel het ontstaan van NAS als de vorming van de novo klasse II DSA waren onafhankelijke voorspellers voor het ontwikkelen van transplantaatfalen. Een mogelijke verklaring hiervoor die in de literatuur wordt genoemd, is dat DSA waarschijnlijk in staat zijn om te binden aan endotheelcellen in de lever, wat zou kunnen leiden tot activatie van het complementstelsel met op de lange termijn weefselschade en transplantaatfalen.

Matrix Metalloproteinases en het ontstaan van NAS

De activatie van Kuppfercellen en neutrofielen als gevolg van IRI leidt tot activatie van de stellaatcellen en daarmee de productie en activatie van matrix metalloproteinases (MMPs), met name MMP-2 en MMP-9. MMPs zijn een groep eiwitklievende enzymen die een belangrijke rol spelen in het afbreken en hermodelleren van bindweefsel. MMP-2 en MMP-9 zijn in staat om collageen type IV af te breken, wat een belangrijk bestanddeel is van de basaalmembranen in de galwegen. De activiteit van MMPs wordt onder andere gereguleerd door tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs). Verschillende genetische varianten (single nucleotide polymorfismen, (SNPs)) in de promotor regio van MMPs en TIMPs zijn van invloed op de mRNA transcriptie, waardoor mogelijk de activiteit van MMPs, en dus de afbraak van collageen type IV, verminderd wordt. In **hoofdstuk 4** werd de relatie tussen het ontstaan van NAS en verschillende SNPs in de promotorregio van MMP-2, MMP-7, MMP-9 en de TIMP-1 en TIMP-2 genen onderzocht. Er werd geen relatie gevonden tussen genetische variaties in zowel donoren als ontvangers van een levertransplantatie en het ontstaan van NAS. NAS patiënten bleken ook niet vaker een mismatch te hebben tussen donor en ontvanger dan controles in de onderzochte SNPs. Wellicht zou het ontbreken van een associatie in de huidige studie echter verklaard kunnen worden door compensatoire mechanismen die voorkomen dat een genetische variatie leidt tot verminderde MMP activiteit of door interacties met andere risicofactoren die het risico op NAS ontwikkeling veranderen.

Diagnose en follow-up van NAS

Het vroegtijdig stellen van de diagnose NAS is een uitdaging, maar van essentieel belang om een tijdig goede behandeling te kunnen starten en daarmee ernstige complicaties te voorkomen. Een klinische verdenking op galwegstricturen ontstaat wanneer de patiënt symptomen van stase van galzouten (cholestase) ervaart, zoals jeuk, buikpijn, geelzucht of (herhaalde episodes van) galwegontstekingen. Deze symptomen leiden tot frequente ziekenhuisopnames. Als uiting van cholestase kunnen de leverenzymen bilirubine, alkalisch fosfatase (AF) en gamma glutamyl transferase (GGT) in het serum verhoogd zijn. Echografisch kunnen uitgezette galwegen zichtbaar zijn, al is dit vaak niet zo en kan de exacte lokalisatie van de galwegstricturen vaak niet worden vastgesteld met echografie. De definitieve diagnose wordt dan gesteld met endoscopische retrograde cholangio- en pancreaticografie (ERCP) of percutane cholangiografie met drainage

(PTCD). Hierbij worden de galwegen bereikt via een endoscoop of door direct aanprikken via de lever. Hoewel deze procedures als voordeel hebben dat er direct een behandeling kan worden gestart, zijn ze invasief en kunnen er soms ernstige complicaties optreden. Om onnodige invasieve procedures en complicaties te voorkomen is het daarom wenselijk eerst een goede screening uit te kunnen voeren met non-invasieve methoden, waarvoor de magnetische resonantie cholangio- en pancreaticografie (MRCP) zich goed lijkt te lenen. Ondanks het feit dat MRCP een goede methode is om de galwegen te visualiseren en er enige ervaring is met het detecteren van galwegcomplicaties, waren er tot op heden geen universele criteria voor het vaststellen van de diagnose NAS na OLT met behulp van MRCP. In **hoofdstuk 5** wordt daarom een nieuw scoringssysteem, de Leiden Biliary Stricture Classification (LBSC), voorgesteld om NAS betrouwbaar te kunnen aantonen of uitsluiten met MRCP. Patiënten na OLT met en zonder NAS, afkomstig uit het LUMC of het Erasmus Medisch Centrum (EMC) werden geïnccludeerd als er zowel een ERCP/PTCD (gouden standaard) als een MRCP verricht waren binnen een tijdsperiode van 6 maanden. De MRCP werd beoordeeld door twee onafhankelijke, geblindeerde radiologen. De aanwezigheid, lokalisatie en ernst van de galwegstricturen werd beoordeeld en gescoord in 4 verschillende hepatobiliaire regio's. In het geval van NAS konden maximaal 15 punten verkregen worden. De optimale cut-off waarde werd vastgesteld op ≥ 3 punten. Door de resultaten van de MRCP en ERCP/PTCD met elkaar te vergelijken en deze cut-off waarde toe te passen werd een sensitiviteit van 98%, een specificiteit van 65%, een positief voorspellende waarde van 87% en een negatief voorspellende waarde van 92% bereikt. Indien gecombineerd met de LBSC kan een MRCP dus in betrouwbare mate de diagnose NAS vaststellen of uitsluiten. Deze non-invasieve methode kan daarom na OLT van vaste waarde zijn om de optimale behandeling te plannen en onnodige, risicovolle procedures te vermijden. Ook is MRCP op grond van bovenstaande zeer geschikt in studies die tot doel hebben de incidentie van NAS te verlagen. MRCP bleek betrouwbaarder de intrahepatische dan de extrahepatische galwegen te kunnen visualiseren. Het beoordelen van de ernst van de galwegstricturen bleek met de huidige MRCP techniek nog niet betrouwbaar en reproduceerbaar, waardoor MRCP nu nog niet geschikt is voor beoordelen van progressie van stricturen in de tijd, maar dit zal ongetwijfeld snel verbeteren met de snel voortschrijdende techniek.

Transiente Elastografie (TE) is een veelbelovende nieuwe techniek voor de follow-up van patiënten na een levertransplantatie. TE wordt gebruikt om via een elasticiteitsmeting de hoeveelheid littekenweefsel (fibrose) in patiënten met een chronische leverziekte te meten, bijvoorbeeld bij patiënten met een hepatitis C virus infectie. Referentiewaarden voor het bepalen van de mate van fibrose na een levertransplantatie zijn nog niet vastgesteld. In **hoofdstuk 6** werd met transiente elastografie aangetoond dat levers van patiënten met NAS en persisterende cholestase significant meer bindweefsel (leverfibrose) bevatten dan levers van patiënten zonder NAS of patiënten met NAS zonder cholestase (door bijvoorbeeld adequate behandeling). Er werd geen associatie gevonden tussen verhoogde TE waarden en AS, terugkerende hepatitis C infecties, IRI of episodes van afstoting. Dit suggereert dat de verhoogde waarden die gevonden zijn in patiënten met NAS het gevolg zijn van cholestase en in mindere mate van meer leverfibrose. In een controlegroep zonder NAS bleek bovendien dat de TE waarden stabiel blijven over de tijd, waardoor TE dus ook geschikt is voor de lange-termijn follow-up na levertransplantatie.

Behandeling en uitkomsten van galwegstricturen

In **hoofdstuk 7** werden de lange termijn uitkomsten van endoscopische of radiologische behandelingen van zowel anastomotische als niet-anastomotische galwegstricturen onderzocht. In het geval van AS bleek een succesvolle behandeling met ERCP en/of PTCD mogelijk in 60.5% van de patiënten. AS ontstaat relatief snel na de levertransplantatie, waarbij in het merendeel van de patiënten al binnen enkele weken afwijkingen in de galwegen zichtbaar waren. Een vroege behandeling (≤ 3 maanden) leidt tot een hoger succespercentage van endoscopische behandelingen dan late therapie. De gelijktijdige aanwezigheid van meerdere galwegcomplicaties was geassocieerd met een slechtere uitkomst van endoscopische behandeling. Zo werd bij patiënten met zowel AS als NAS slechts een succesvolle behandeling bereikt in 32.1%. Bij patiënten waarbij AS voorafgegaan werd door een lekkage op de chirurgische naad was het succespercentage 27.8%. Voor een succesvolle uitkomst waren mediaan 2.5 procedures vereist.

NAS ontwikkelt zich in het algemeen in een later stadium dan AS en is, mede gezien het vaak diffuse karakter en de ernst en moeilijke bereikbaarheid moeilijker behandelbaar. In vergelijking met AS werd niet alleen een lager succespercentage behaald (31.5%) met ERCP/PTCD behandeling, maar bleken hier ook meer

procedures (mediaan 5.5) voor nodig te zijn. Extrahepatische (dus buiten de lever gelegen) galwegstricturen zijn endoscopisch makkelijker benaderbaar dan intrahepatische (binnen de lever gelegen) galwegstricturen, wat de kans op een succesvolle behandeling vergroot. Deze studie onderschrijft het belang voor het vroegtijdig behandelen van galwegstricturen om ernstige complicaties en falen van de donorlever te voorkomen.

Het is bekend dat de kwaliteit van leven verbetert na levertransplantatie bij eindstadium leverfalen. Het is bovendien invoelbaar dat de impact van een levertransplantatie en de aanwezigheid van klinische symptomen van galwegstricturen van invloed zijn op de door patiënten ervaren kwaliteit van leven. Daarnaast spelen herhaalde ziekenhuisopnames, de angst voor progressie van de stricturen en de angst voor behandelprocedures en geassocieerde complicaties een belangrijke rol in het welbevinden van patiënten met galwegstricturen, ook indien deze stricturen asymptomatisch zijn. **Hoofdstuk 8** beschrijft in de eerste plaats de verschillen in kwaliteit van leven van patiënten na een levertransplantatie in vergelijking met gematchte gezonde controles. Hiervoor werden patiënten en controles gevraagd een algemene vragenlijst en 4 gevalideerde kwaliteit van leven vragenlijsten in te vullen. De door patiënten ervaren kwaliteit van leven was significant lager dan die van gezonde controles. Bovendien bleken patiënten met en zonder galwegstricturen een vergelijkbare kwaliteit van leven te rapporteren in alle domeinen van de SF-36 en de Multidimensional Fatigue Inventory vragenlijst. Omdat galwegstricturen met name voorkomen in de eerste jaren na levertransplantatie werd een subgroep analyse verricht van patiënten met een follow-up duur van ≤ 4 jaar. In deze subgroep analyse bleek de kwaliteit van leven lager in patiënten met galwegstricturen. Dit resultaat was echter vanwege de kleine groepsgrootte niet significant.

Patiënten met galwegstricturen rapporteerden echter op zowel de EQ-5D vragenlijst als de Liver Disease Symptom Index vragenlijst significant meer angst en depressie. Zorgen over de galwegstricturen en invasieve behandelprocedures hadden geen negatief effect op de kwaliteit van leven. Er was namelijk geen verschil in de gerapporteerde frequentie van ziekte- en behandelgerelateerde zorgen bij patiënten met en zonder galwegstricturen. Het lijkt echter van belang om gevoelens van angst en depressie altijd bespreekbaar te maken bij controlebezoeken op de polikliniek of tijdens ziekenhuisopnames. Adequate patiëntenvoorlichting met

extra aandacht voor angst en depressie zou zinvol kunnen zijn om de kwaliteit van leven te verbeteren, met name bij patiënten met galwegstricturen.

Conclusie en toekomstperspectief

Levertransplantatie is momenteel de enige behandeling voor patiënten met eindstadium leverfalen. De verbeteringen op het gebied van chirurgische technieken, immuunsuppressie en goede follow-up na transplantatie hebben geleid tot een zeer acceptabele patiëntenoverleving. Voor patiënten met een ernstige leverziekte wegen de voordelen van een levertransplantatie in het algemeen op tegen de kans op complicaties van de procedure.

Dit proefschrift beschrijft verschillende aspecten en de klinische relevantie van een frequent voorkomende complicatie na levertransplantatie, namelijk het ontstaan van postoperatieve galwegstricturen. Het proefschrift beschrijft ontwikkeling en validatie van non-invasieve methodes om patiënten te screenen op galwegstricturen en het diagnosticeren ervan te vergemakkelijken. Daarnaast werd aangetoond dat galwegstricturen vaak goed te behandelen zijn, alhoewel de behandeling van NAS vaak minder succesvol verloopt dan de behandeling van AS. Momenteel is het een grote uitdaging om het ontstaan van NAS te voorkomen, aangezien dit een multifactorieel proces is.

In dit proefschrift wordt bevestigd dat, hoewel er strikte protocollen zijn voor DCD donatie procedures, het voorkomen van galwegstricturen na OLT met deze vorm van donatie nog steeds hoger is dan na OLT met een lever na DBD donatie. Dit is zeer waarschijnlijk het gevolg van de additionele warme ischemie tijd die kan leiden tot ernstige IRI. Andere factoren zullen echter ook bijdragen aan het verhoogde risico op NAS na DCD levertransplantaties. We hebben aangetoond dat ernstige IRI, weergegeven door een piek ALT van ≥ 1300 IU/L, geassocieerd is met het vaker ontstaan van NAS na een DCD levertransplantatie. Deze associatie was niet aanwezig na een DBD levertransplantatie. Het verbeteren van de kwaliteit van DCD levers is daarom een belangrijk aandachtsgebied. Een dergelijke verbetering kan wellicht bereikt worden door korte ischemietijden en strenge selectie van de donorlevers. Goede resultaten kunnen daarnaast verwacht worden van de momenteel in onderzoek zijnde machinepreservatie. Deze techniek kan mogelijk de kwaliteit van aangeboden levers verbeteren, maar kan er waarschijnlijk ook toe leiden dat eerder afgekeurde levers beschikbaar komen voor de donorpool. Dit

zal dan zowel gevolgen hebben voor het donoraanbod als voor de mortaliteit op de wachtlijst. Momenteel worden veel studies verricht om techniek en uitkomsten van machinepreservatie vast te stellen

Een andere mogelijkheid om de ontwikkeling van galwegstricturen te voorkomen is het optimaliseren van het allocatieproces. Momenteel is er geen mogelijkheid om de kans op galwegstricturen post-transplantatie te voorspellen. Het is niet bekend of het kunnen voorspellen van de kans op orgaanfalen na transplantatie, zoals met de ET-DRI bereikt kan worden, leidt tot een hoger succespercentage van levertransplantaties met minder (galweg)complicaties. Ondanks de bevinding dat er in dit proefschrift geen associatie werd gevonden tussen NAS en de immunologische factoren DSA en genetische variaties of mismatches in MMPs, is het mogelijk dat andere immunologische factoren wel een belangrijke rol spelen bij NAS. Dit geldt bijvoorbeeld voor de steriele ontstekingsreactie die het gevolg is van ischemie en reperfusie. Verder onderzoek naar dergelijke factoren zal mogelijk leiden naar nieuwe preventieve maatregelen.

Totdat er een forse daling in de incidentie van galwegstricturen is bereikt, dienen hoogrisicopatiënten goed gecontroleerd en gescreend te worden. Het gebruik van MRCP lijkt een betrouwbare manier om de aanwezigheid galwegstricturen aan te tonen of uit te sluiten. Daarnaast werd aangetoond dat een vroege behandeling van galwegstricturen de kans op een succesvolle behandeling vergroot en daarmee mogelijk (herhaalde episodes van) cholangitis, ziekenhuisheropnames en progressie naar orgaanfalen voorkomt. Omdat patiënten met galwegstricturen vaker symptomen van angst en depressie rapporteren kan een succesvolle behandeling van stricturen en nog betere begeleiding mogelijk deze gevoelens deels voorkomen.

Concluderend, toont dit proefschrift de complexiteit van het ontstaan van galwegstricturen, maar ook de uitdaging van het diagnosticeren en behandelen ervan. Het optimaliseren van de kwaliteit van aangeboden donorlevers lijkt op korte termijn de meest haalbare strategie om het ontstaan van galwegstricturen zo veel mogelijk te kunnen voorkomen.

