

University of Groningen

## Transplantation of high risk donor livers

de Vries, Yvonne

DOI:  
[10.33612/diss.133940024](https://doi.org/10.33612/diss.133940024)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

de Vries, Y. (2020). *Transplantation of high risk donor livers: Machine perfusion studies to improve and predict post transplant hepatobiliary function*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.133940024>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

10

# Summary, Discussion and Future Perspectives

## Summary and general discussion

The studies described in this thesis aimed to increase the knowledge on the pathogenesis of post-transplant cholangiopathy and to identify livers that can be safely transplanted despite initial decline, by using machine perfusion. Biliary viability during machine perfusion and the development of post-operative (biliary) complications played a central role in the chapters of this thesis.

In **Chapter 2** the history of liver transplantation in Groningen is described. The first human liver transplantation in Groningen was performed in 1979. Improvements in immunosuppressive therapy, surgical techniques and management of intraoperative hemorrhage have resulted in better graft- and patient survival during the first decades of liver transplantation. Today, we are confronted with a shortage of suitable donor livers. To compensate for this shortage, extended criteria donor (ECD) livers are increasingly used for transplantation. ECD livers are, however, of poorer quality and thus at higher risk of developing post-operative complications. Dynamic preservation by using machine perfusion is described as a potential technique to resuscitate and evaluate these livers.

**Chapter 3** provided an overview of the pathogenesis of post-transplant cholangiopathy, which is a spectrum of biliary pathology, including intraductal cast formation, bile duct necrosis and non-anastomotic strictures of the biliary tree. Although the etiology of post-transplant cholangiopathy is often multifactorial, three main risk factors for the development of post-transplant cholangiopathy have been described: ischemia-reperfusion injury (IRI), immune-mediated injury, and bile salt toxicity-mediated injury. These risk factors were discussed in this review. A key process in the pathogenesis of post-transplant cholangiopathy is injury to the peribiliary glands. This injury can be caused by primary as well as secondary ischemia. The peribiliary glands are important stem cell niches required for regeneration of the bile ducts; hence, ischemic injury of the peribiliary glands may lead to impaired regenerative capacity of the bile ducts, which may subsequently result in the development of post-transplant biliary structures (cholangiopathy).

The aim of **Chapter 4** was to identify biliary viability criteria, in addition to hepatocellular viability criteria, for *ex situ* assessment of liver grafts. Discarded human donor livers underwent NMP for 6h. Biochemical parameters in bile, reflecting cholangiocyte function and injury, were correlated with a histological bile duct injury (BDI)-score. Biliary bicarbonate and pH were significantly higher in livers with a low BDI. Biliary glucose was significantly lower in livers with a low BDI. Receiver operating characteristics (ROC) curves were used to determine cut-off values for the biliary markers. Cut-off values associated with low BDI were: biliary bicarbonate >18 mmol/L, biliary pH >7.48, biliary glucose <16 mmol/L, and bile/perfusate glucose ratio <0.67. These cut-off values were subsequently evaluated in the first six livers of the DHOPE-COR-NMP trial. All livers that were transplanted met the abovementioned cut-off values/biliary viability criteria and none of them developed post-transplant cholangiopathy.

In **Chapter 5** the DHOPE-COR-NMP trial protocol was presented. Initially nation-wide declined donor livers were included to undergo dual hypothermic oxygenated perfusion (DHOPE) for 1h, controlled oxygenated rewarming (COR) for 1h and NMP for at least 2.5h. A newly developed perfusion solution based on a hemoglobin-based oxygen carrier (HBOC) was used for machine perfusion. If a liver met all predefined viability criteria within 2.5h of NMP, machine perfusion was continued until the hepatectomy in the recipient was almost complete. The predefined viability criteria were perfusate lactate <1.7 mmol/L, perfusate pH 7.35-7.45, bile production >10 mL and biliary pH >7.45 within 2.5h of NMP. The primary endpoint was graft survival at 3 months after transplantation. The protocol aimed to include 10 liver transplantations.

**Chapter 6** described the first transplantations based on the DHOPE-COR-NMP trial protocol. The main aim of the study described this chapter was to demonstrate the safety and efficacy of this combined machine perfusion protocol, using an HBOC-based perfusion solution. Two of the seven livers did not meet the predefined viability criteria and were not transplanted. The other five livers met the predefined viability criteria and were transplanted. Machine perfusion characteristics as well as perfusate and bile biochemistry were described in this chapter. Graft survival of the transplanted livers was a 100% at a median follow-up of 197 days. Furthermore, none of the recipients developed post-transplant cholangiopathy during the short follow-up. Importantly, this study confirmed the clinical feasibility and safety of liver machine perfusion using an HBOC-based perfusion fluid.

In **Chapter 7** all transplantations based on the DHOPE-COR-NMP Trial were described. The main aim of this study was to increase the total number of transplantable livers. Sixteen initially nationwide declined donor livers underwent DHOPE-COR-NMP. Median donor age was 63 years and the median Eurotransplant donor risk index was 2.82, reflecting the high-risk profile of these livers. Five out of 16 livers did not meet the viability criteria, predominantly because of a biliary pH <7.45, and were not transplanted. The other 11 (69%) livers met the viability criteria and were transplanted. Graft- and patient survival was 100% at 3 and 6 months. Unfortunately, one recipient developed post-transplant cholangiopathy, suggesting that the biliary viability criteria can be further improved. With the DHOPE - COR - NMP protocol we were able to increase the number of transplantable deceased-donor livers in our center by 20%.

In **chapter 8** we investigated if dual oxygenated hypothermic perfusion (DHOPE) is superior to oxygenated hypothermic perfusion (HOPE). Twelve porcine livers were randomly assigned to HOPE or DHOPE, followed by warm reperfusion, using NMP. Hepatobiliary function after reperfusion showed no differences between HOPE and DHOPE. Hepatocellular and biliary epithelial injury were worse in the HOPE preserved livers, as evidenced by higher ALT concentrations in perfusate and higher peak LDH in bile. Less hepatobiliary injury could, however, not be explained by a biomechanical stimulation of the endothelium.

## Future perspectives

The studies described in this thesis focused on the pathogenesis of post-transplant cholangiopathy and the possibility of increasing the number of transplantable livers by using *ex situ* machine perfusion to resuscitate and assess initially nationwide declined livers. Meanwhile, the first phase of the DHOPE-COR-NMP trial has ended and eleven initially nationwide declined donor livers were transplanted, leading to 20% additional transplantations in 2018 in the UMCG. This was, however, one of the first steps towards the transplantation of initially declined donor livers and more work has to be done in order to further increase the number of transplantable livers.

Although, the DHOPE-COR-NMP protocol has provided us with additional transplantable livers, the protocol can likely be further improved. Despite meeting the biliary viability criterion during NMP, one of the transplanted livers developed post-transplant cholangiopathy. The biliary viability criterion used in this protocol was a biliary pH >7.45. In **chapter 4**, however, we have described additional biliary viability criteria that were not used in the DHOPE-COR-NMP protocol. These criteria include a biliary bicarbonate >18 mmol/L, biliary pH >7.48, biliary glucose <16 mmol/L, bile/perfusate glucose ratio <0.67 and biliary lactate dehydrogenase <3,689 U/L. In hindsight, the transplanted liver that developed post-transplant cholangiopathy did not meet all these criteria. Thus, by incorporating these additional criteria to a new DHOPE-COR-NMP protocol we might be able to better prevent post-transplant cholangiopathy in the future.

Furthermore, several aspects of liver machine perfusion remain under debate, such as the oxygenation level and composition of the perfusion solution, and the duration, temperature and timing of machine perfusion.

## Oxygenation of the perfusion solution

(D)HOPE is most frequently performed with 100% oxygen. During (D)HOPE, oxygenation of the liver graft results in resuscitation of the mitochondria, thereby uploading cellular energy stores (i.e. ATP content) (1-4). Several studies have demonstrated that 100% oxygen during (D)HOPE only leads to minimal oxidative stress (1-3). DHOPE with 100% oxygen is therefore widely accepted. Contrary to DHOPE, NMP with 95-100% oxygen is risky and causes oxidative injury to the liver. Watson et al. have shown that hyperoxia during NMP leads to reperfusion syndrome in the recipient as a sign of increased reperfusion injury (5). After this study several research groups have decided to perform NMP with 21% (physiological) oxygen. However, the optimal level of oxygenation has never been properly studied for normothermic machine perfusion of donor livers. Formally, we do not know whether an oxygenation level of 21% is superior to a 100% oxygenation level, or whether an intermediate oxygenation would be optimal.

## Composition of perfusion solution and duration of machine perfusion

The type of perfusion solution was, until recently, mainly dependent on the temperature of machine perfusion. Contrary to (D)HOPE, NMP requires a physiological perfusion solution which contains an oxygen-carrier, colloids, physiological concentrations of electrolytes, and nutrients. Red blood cell (RBC)-based perfusion solutions are therefore frequently used for NMP (6-8). RBCs, however, are (relatively) scarce, immunogenic, and cannot be used during (D)HOPE due to increased stiffness of the erythrocyte lipid membranes and hemolysis at low temperature (9). With respect to the perfusion solution, the DHOPE-COR-NMP protocol is unique, as we used an HBOC-based perfusion solution for all temperature phases. HBOC has appropriate oxygen-carrying capacity, but is not prone to hemolysis at low temperatures. In **chapter 6** we demonstrated that the use of an HBOC-based perfusion solution for machine perfusion is safe. However, the formation of methemoglobin is a potential drawback of the HBOC-based perfusion solution that we used. Unfortunately, an alternative HBOC-based perfusion solution is not yet readily available.

In the DHOPE-COR-NMP study (**chapter 6 and 7**), methemoglobin in the perfusate increased by 2% every half hour during the NMP phase. The duration of NMP was thus a limiting factor, for example, in case of a difficult recipient hepatectomy. Furthermore, it has been described that urea, glucose and consequently osmolality increase during NMP (10). The elimination of these components from the perfusion solution as well as maintaining an electrolyte balance is still a limiting factor in the duration of NMP. This, however, can possibly be bypassed with the use of a built-in dialysis membrane. Few research groups have investigated the use of a built-in dialysis membrane in the machine perfusion circuit (11,12). These studies have shown that waste products are removed, electrolyte balance maintained, and liver function preserved during a prolonged period of NMP, up to one week (11,12). Yet, it would have been interesting to see results of biliary injury and function, for these were not investigated.

Nutrients and bile acids will be depleted >24 hours of NMP (13). However, these components can be easily added to the perfusion solution. In addition, therapeutic agents, such as stem cells or a defatting cocktail can be administered during NMP, in order to repair preservation injury of a donor liver or to 'defat' a steatotic donor liver

(14). A recently published study using discarded human livers has demonstrated that 40% reduction in macrovesicular steatosis can be achieved during 6h of NMP (14). However, before its clinical application several issues still require specific attention, such as the duration of 'defatting NMP' and the accumulation of solubilized lipids in the perfusate.

### **Perfusion temperature**

Machine perfusion can be performed at various temperatures (15). As described throughout this thesis, DHOPE aims to resuscitate a liver graft by resuscitating the mitochondria and increasing cellular ATP content (2,16). Liver grafts that underwent DHOPE less often develop post-transplant cholangiopathy (16-18). NMP, on the other hand is the ideal technique for *ex situ* viability testing of liver grafts (19,20). One could state that DHOPE and NMP therefore serve a different goal. Yet, several research groups have claimed that NMP also has these resuscitating effects. However, donor livers that underwent NMP alone (without DHOPE) showed higher incidences of post-transplant cholangiopathy than livers that underwent both DHOPE and NMP (8,16-18,20,21). We therefore recommend the combination of DHOPE and NMP.

### **Timing of machine perfusion**

Machine perfusion can be performed at several time points during the time period between the donation procedure and transplantation. It can be performed in the donor, during transport, after transport, and/or in the recipient until implantation. In the studies that are described in this thesis *ex situ* end-ischemic machine perfusion was performed, meaning that machine perfusion was performed after transport but before implantation of the donor liver in the recipient. In the United Kingdom, NMP has been performed during transport (21). Livers that are preserved with end-ischemic machine perfusion or machine perfusion during transport are still exposed to ischemia before and after machine perfusion. This period of ischemia roughly includes the warm ischemia time (in the DCD donor) and cold ischemia time (procurement, transport, back table and/or implantation). Both warm- and cold ischemia time have been associated with an increased risk of developing post-transplant cholangiopathy (22,23).

Recently, a machine perfusion technique that omits ischemia has been described. In Guangzhou, China, the first ischemia-free transplantation of a severely steatotic donor liver was performed, resulting in excellent post-operative outcomes (24). By using this technique, it might not even be necessary to evaluate livers prior to transplantation, as complications from ischemia are not expected. The downside of this technique is that it is extremely complicated and requires superb surgical skills and logistics. Relatively simpler techniques, such as normothermic regional perfusion or machine perfusion during transportation have also led to favorable outcomes (21,25,26). For the moment, however, it remains unknown what additional advantages these techniques have over end-ischemic machine perfusion alone and future (comparative) studies will have to address these topics.

## Conclusions from this thesis

- Primary and secondary ischemia cause injury of the peribiliary glands, leading to impaired regenerative capacity of the biliary epithelium from the PBG, and are therefore main contributors to the development of post-transplant cholangiopathy;
- Biliary viability criteria for the assessment of donor livers during *ex situ* normothermic machine perfusion are indispensable;
- Important biliary viability markers are biliary bicarbonate, pH and glucose.
- High-risk donor livers can be safely transplanted after machine perfusion with a perfusion solution based on a hemoglobin-based oxygen carrier.
- Transplantation of initially declined high-risk donor livers after DHOPE-COR-NMP is safe, based on a 100% graft- and patient survival and only one case of post-transplant cholangiopathy.
- With the DHOPE-COR-NMP Trial we were able to transplant 20% extra livers in 2018 in the UMCG.
- In a preclinical porcine study, DHOPE was better than HOPE with respect to the prevention of hepatobiliary injury, however, this could not be contributed to biomechanical stimulation of the endothelium.



## References

- (1) Schlegel A, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects from biliary injury in a rodent model of DCD liver transplantation. *J Hepatol* 2013 Nov;59(5):984-991.
- (2) Schlegel A, Rougemont O, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Protective mechanisms of end-ischemic cold machine perfusion in DCD liver grafts. *J Hepatol* 2013 Feb;58(2):278-286.
- (3) Luer B, Koetting M, Efferz P, Minor T. Role of oxygen during hypothermic machine perfusion preservation of the liver. *Transpl Int* 2010 September 01;23(9):944-950.
- (4) 't Hart NA, van der Plaats A, Faber A, Leuvenink HG, Olinga P, Wiersema-Buist J, et al. Oxygenation during hypothermic rat liver preservation: an in vitro slice study to demonstrate beneficial or toxic oxygenation effects. *Liver Transpl* 2005 Nov;11(11):1403-1411.
- (5) Watson CJ, Kosmoliaptsis V, Randle LV, Gimson AE, Brais R, Klinck JR, et al. Normothermic perfusion in the assessment and preservation of declined livers prior to transplantation: hyperoxia and vasoplegia - important lessons from the first 12 cases. *Transplantation* 2017 Jan 25.
- (6) op den Dries S, Karimian N, Sutton ME, Westerkamp AC, Nijsten MW, Gouw AS, et al. Ex vivo normothermic machine perfusion and viability testing of discarded human donor livers. *Am J Transplant* 2013 May;13(5):1327-1335.
- (7) Selzner M, Goldaracena N, Echeverri J, Kathis JM, Linares I, Selzner N, et al. Normothermic ex vivo liver perfusion using steen solution as perfusate for human liver transplantation: First North American results. *Liver Transpl* 2016 Nov;22(11):1501-1508.
- (8) Watson CJ, Kosmoliaptsis V, Pley C, Randle L, Fear C, Crick K, et al. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant* 2018 Feb 8.
- (9) Laing RW, Bhogal RH, Wallace L, Boteon Y, Neil DAH, Smith A, et al. The use of an Acellular Oxygen Carrier in a Human Liver Model of Normothermic Machine Perfusion. *Transplantation* 2017 May 18.
- (10) Reiling J, Lockwood DS, Simpson AH, Campbell CM, Bridle KR, Santrampurwala N, et al. Urea production during normothermic machine perfusion: Price of success? *Liver Transpl* 2015 May;21(5):700-703.
- (11) Gassner, J M G V, Nossler M, Moosburner S, Horner R, Tang P, Wegener L, et al. Improvement of Normothermic Ex Vivo Machine Perfusion of Rat Liver Grafts by Dialysis and Kupffer Cell Inhibition With Glycine. *Liver Transpl* 2019 February 01;25(2):275-287.
- (12) Eshmuminov D, Becker D, Bautista Borrego L, Hefti M, Schuler MJ, Hagedorn C, et al. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week. *Nat Biotechnol* 2020 February 01;38(2):189-198.
- (13) Imber CJ, St Peter SD, Lopez de Cenarruzabeitia I, Pigott D, James T, Taylor R, et al. Advantages of normothermic perfusion over cold storage in liver preservation. *Transplantation* 2002 Mar 15;73(5):701-709.
- (14) Boteon YL, Attard J, Boteon AP, Wallace L, Reynolds G, Hubscher S, et al. Manipulation of lipid metabolism during normothermic machine perfusion: Effect of defatting therapies on donor liver functional recovery. *Liver Transpl* 2019 February 28.
- (15) Karangwa SA, Dutkowski P, Fontes P, Friend PJ, Guarrera JV, Markmann JF, et al. Machine Perfusion of Donor Livers for Transplantation: A Proposal for Standardized Nomenclature and Reporting Guidelines. *Am J Transplant* 2016 Oct;16(10):2932-2942.
- (16) van Rijn R, Karimian N, Matton APM, Burlage LC, Westerkamp AC, van den Berg, A P, et al. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *Br J Surg* 2017 Apr 10.
- (17) van Rijn R, van Leeuwen OB, Matton APM, Burlage LC, Wiersema-Buist J, van den Heuvel, M C, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers. *Liver Transpl* 2018 May 01;24(5):655-664.
- (18) Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I, et al. First Comparison of Hypothermic Oxygenated PErfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. *Ann Surg* 2015 Nov;262(5):764-1.
- (19) Sutton ME, op den Dries S, Karimian N, Weeder PD, de Boer MT, Wiersema-Buist J, et al. Criteria for viability assessment of discarded human donor livers during ex vivo normothermic machine perfusion. *PLoS One* 2014 Nov 4;9(11):e110642.
- (20) Mergental H, Perera M, Laing RW, Muiesan P, Isaac JR, Smith A, et al. Transplantation of Declined Liver Allografts Following Normothermic Ex-Situ Evaluation. *Am J Transplant* 2016 May 19.

(21) Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 2018 May 01;557(7703):50-56.

(22) Taner CB, Bulatao IG, Willingham DL, Perry DK, Sibulesky L, Pungpapong S, et al. Events in procurement as risk factors for ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donation after cardiac death donors. *Liver Transpl* 2012 Jan;18(1):100-111.

(23) Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant* 2003 Jul;3(7):885-890.

(24) He X, Guo Z, Zhao Q, Ju W, Wang D, Wu L, et al. The first case of ischemia-free organ transplantation in humans: A proof of concept. *Am J Transplant* 2018 March 01;18(3):737-744.

(25) Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruiz P, Gastaca M, Rivas JI, et al. Normothermic regional perfusion versus super rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol* 2018 December 21.

(26) Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, Butler AJ, Currie IS, Perera MT, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death--the United Kingdom experience. *Am J Transplant* 2014 Dec;14(12):2846-2854.





Nederlandse Samenvatting  
List of Publications  
List of Contributing Authors  
Dankwoord  
Curriculum Vitae

## Nederlandse samenvatting

### Introductie

Levertransplantatie is de levensreddende behandeling voor patiënten met eindstadium leverfalen. Helaas zijn er tegenwoordig meer patiënten die een donorlever nodig hebben dan dat er donorlevers beschikbaar zijn. Door dit tekort aan donorlevers overleed in 2016 17% van de patiënten die op de wachtlijst voor levertransplantatie stonden (1,2).

Door voornoemd tekort, wordt er tegenwoordig in toenemende mate gebruik gemaakt van donorlevers die van mindere kwaliteit zijn: de zogeheten 'extended criteria donor' (ECD) levers. Dit zijn bijvoorbeeld levers van donoren die aan een hartstilstand zijn overleden, levers van oudere donoren, vervette levers of levers van donoren met afwijkingen in de leverbloedwaarden (3-5). De transplantatie van ECD levers brengt een grotere kans op postoperatieve complicaties met zich mee (6-13). Een van de complicaties na transplantatie van ECD levers zijn vernauwingen (strictures) van de gehele galboom (non-anastomotic strictures of the biliary tree (NAS)) (13-16). Na transplantatie van een ECD lever treden NAS vaker op. NAS zijn lastig te behandelen waardoor re-transplantatie in een groot gedeelte van de gevallen nodig is (17 -19).

ECD levers worden vaker geweigerd voor transplantatie, omdat er een grotere kans op complicaties bestaat bij transplantatie van deze levers. In 2016 werd 32% van de donorlevers afgekeurd voor transplantatie, mogelijk ten onrechte omdat niet alle transplantaties van ECD levers leiden tot complicaties (20). Gelet hierop is er behoefte aan een methode waarmee van te voren kan worden voorspeld welke ECD levers complicaties ontwikkelen.

### Doelstellingen

In dit proefschrift wordt (meer) inzicht verschaft in de ontstaanswijze van NAS. Voorts is in dit proefschrift onderzocht of middels machineperfusie ECD levers die in eerste instantie zijn afgekeurd, alsnog getransplanteerd kunnen worden.

**Hoofdstuk 1** dient als algehele inleiding van dit proefschrift.

In **hoofdstuk 2** wordt de geschiedenis van levertransplantatie in Groningen weergegeven. In dit hoofdstuk zal eerst het beeld worden geschetst van de wereldwijde geschiedenis van de levertransplantatie. Dit is nodig om de geschiedenis van de levertransplantatie in Groningen in perspectief te kunnen zetten. In 1963 werd de allereerste levertransplantatie uitgevoerd door de Amerikaanse chirurg Starzl en zijn collega's. Helaas overleed de ontvanger door massale bloeding tijdens de operatie. In 1967 volgde de eerste succesvolle levertransplantatie, wederom uitgevoerd door Starzl en zijn collega's. In Groningen vond de eerste levertransplantatie plaats in 1979. Sindsdien zijn er in Groningen tussen de 1500 en 2000 levertransplantaties uitgevoerd. Daarnaast is het Universitair Medisch Centrum Groningen het enige centrum in het land dat levertransplantaties bij kinderen uitvoert. In de beginjaren van de levertransplantatie was de morbiditeit en mortaliteit hoog. Door verbeterde chirurgische en anesthesiologische technieken, betere intensive care faciliteiten en immunosuppressiva konden de morbiditeit en mortaliteit in de loop der jaren sterk worden terug gebracht. Nu zijn de 1- en 5-jaarsoverleving na transplantatie respectievelijk 90% en 75%. Inmiddels staat men voor een nieuwe uitdaging: het tekort aan donorlevers. Hierdoor wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van ECD levers.

In **hoofdstuk 3** van dit proefschrift worden galwegcomplicaties na levertransplantatie beschreven, met name de door zuurstoftekort (ischemie) veroorzaakte galwegcomplicaties. In deze review pleiten we ervoor de term 'post-transplant cholangiopathy' te gebruiken. Dit is een spectrum van galwegpathologie, namelijk: intraductale cast vorming, necrose van de galwegen en NAS. De etiologie van dit ziektebeeld is meestal multifactorieel, maar drie hoofdrisicofactoren zijn beschreven, namelijk: ischemie-reperfusie schade, immuun-gemedieerde schade en galzouten toxiciteit. Deze risicofactoren komen in dit hoofdstuk uitgebreid aan bod. Belangrijk in de pathogenese van post-transplant cholangiopathy is schade aan de peribiliaire klieren. Deze schade kan zowel door primaire als secundaire ischemie worden veroorzaakt. De peribiliaire klieren zijn belangrijke stamcelniches voor regeneratie van de galwegen, vandaar dat schade aan de peribiliaire klieren kan leiden tot verminderde regeneratieve capaciteit van de galwegen.

Bij machine perfusie wordt een orgaan, in dit geval de donorlever, doorspoeld met een vloeistof aan een machine buiten het lichaam (*ex situ*). Machine perfusie kan verschillende doelen dienen, namelijk: resuscitatie (het verbeteren van de kwaliteit van de lever), *ex situ* testen van de leverfunctie en -vitaliteit en het toedienen van geneesmiddelen of andere middelen om de lever te optimaliseren dan wel te repareren. Hypotherme geoxygeneerde machine perfusie wordt uitgevoerd op 4 – 12 °C en dient de kwaliteit van de lever te verbeteren door de adenosine triphosphate (ATP) concentratie te verhogen en de mitochondriën (energiefabrieken van de cel) te resusciteren. Normotherme machine perfusie (NMP) wordt uitgevoerd op lichaamstemperatuur 37 °C waardoor de lever metabool actief is. Wanneer de lever metabool actief is, moet deze idealiter de normale lever functies kunnen uitvoeren. Zo kan tijdens NMP de lever worden getest. Belangrijk om te weten is dat verschillende onderzoeksgroepen criteria hebben opgesteld om leverfunctie te testen tijdens NMP. Een donorlever moet aan deze criteria voldoen en kan dan alsnog worden getransplanteerd.

In **hoofdstuk 4** is onderzocht of criteria voor galwegfunctie- en vitaliteit tijdens *ex situ* NMP kunnen worden vastgesteld. Tot op heden zijn de criteria tijdens NMP met name toegespitst op leverfunctie en -vitaliteit, maar niet op galwegfunctie en -vitaliteit. Afgekeurde donorlevers ondergingen zes uur NMP. Parameters in de gal, die galwegfunctie en -vitaliteit demonstreren, hebben we gecorreleerd met histologie van de galwegen. Bicarbonaat en pH in gal waren significant hoger in de levers waar weinig schade in galweghistologie werd gezien. Andersom was glucose in gal significant lager in levers waar weinig schade in galweghistologie werd gezien. Receiver operating characteristics (ROC) curves werden gebruikt om afkapwaarden van deze galmarkers te vinden. Afkapwaarden geassocieerd met weinig schade in galweghistologie waren: gal bicarbonaat >18 mmol/L, gal pH >7,48, gal glucose <16 mmol/L, en gal/perfusaat glucose ratio <0,67. Deze afkapwaarden zijn vervolgens toegepast op de eerste zes levers van de DHOPE-COR-NMP studie (zie hoofdstuk 5). Alle levers die werden getransplanteerd voldeden aan de bovengenoemde afkapwaarden en ontwikkelden géén NAS.

In **hoofdstuk 5** wordt het protocol van de DHOPE-COR-NMP studie beschreven. Deze studie combineert hypotherme geoxygeneerde machine perfusie (dual hypothermic oxygenated machine perfusion (DHOPE)), gecontroleerde geoxygeneerde machinale opwarming (controlled oxygenated rewarming (COR)) en NMP. Er wordt gebruik gemaakt van een speciale perfusievloeistof, namelijk een op HBOC-201 gebaseerde perfusievloeistof. Dit is een perfusievloeistof bestaande uit onderhemoglobine en deze kan bij alle temperaturen worden gebruikt. Dit, in tegenstelling tot humane rode bloed cellen (RBC). Voor deze studie worden in eerste instantie afgekeurde donorlevers op ijs naar het UMCG getransporteerd. Vervolgens wordt DHOPE-COR-NMP uitgevoerd om de ECD lever te resusciteren en te testen op functie en -vitaliteit. Als de ECD lever aan alle volgende criteria voldoet wordt deze getransplanteerd: perfusaat lactaat <1,7 mmol/L, perfusaat pH 7,35-7,45, gal productie >10 mL en gal pH >7.45 binnen 2,5 uur NMP.

Indien de lever niet aan deze criteria voldoet, wordt de lever afgekeurd voor transplantatie. In dit hoofdstuk worden verder de procedures van de DHOPE-COR-NMP studie omschreven.

In **hoofdstuk 6** worden de eerste resultaten van de DHOPE-COR-NMP studie beschreven. Het voornaamste doel van dit hoofdstuk is om te demonstreren dat gecombineerde machine perfusie (DHOPE-COR-NMP) met een op HBOC-201 gebaseerde perfusievloeistof effectief en veilig is. Twee van de zeven levers voldeden niet aan de criteria zoals beschreven in hoofdstuk 5. De andere vijf levers werden getransplanteerd omdat zij wel voldeden aan voornoemde criteria. De machine perfusiekarakteristieken (druk, stroomsnelheid, oxygenatie, etc.), perfusaat en gal biochemie worden omschreven in dit hoofdstuk. De transplantaatoverleving was 100% na 197 dagen. Daarnaast ontwikkelde geen van de ontvangers NAS tijdens deze relatief korte follow-up.

**Hoofdstuk 7** beschrijft alle resultaten van de DHOPE-COR-NMP studie. Het voornaamste doel van deze studie is het verkrijgen van meer transplantabele donorlevers. Voor deze studie ondergingen zestien in eerste instantie afgekeurde levers DHOPE-COR-NMP. De mediane donorleeftijd was 63 jaar en de mediane Eurotransplant donor risk index was 2.82, wat illustreert dat dit 'hoog-risico' levers waren. Vijf van de zestien levers voldeden niet aan de criteria zoals beschreven in hoofdstuk 5. Dit was meestal omdat de pH-waarde in de gal niet >7.45 was. De andere elf (69%) levers werden getransplanteerd. Transplantaat- en patiëntoverleving waren 100% na 3 en 6 maanden follow-up. Een van de ontvangers ontwikkelde NAS, wat suggereert dat de criteria voor galwegfunctie- en vitaliteit zoals gebruikt in dit studie protocol verder aangescherpt moeten worden. Door de DHOPE-COR-NMP studie konden in 2018 20% meer levers worden getransplanteerd in het UMCG dan dat er zonder de studie zouden zijn getransplanteerd.

In **hoofdstuk 8** is onderzocht welke wijze van hypotherme geoxygeneerde machine perfusie beter is: via de v. porta/poortader (hypothermic oxygenated machine perfusion (HOPE)) of via zowel de v.porta/poortader en de a. hepatica/slagader naar de lever (dual hypothermic oxygenated machine perfusion (DHOPE)). Twaalf varkenslevers zijn willekeurig (gerandomiseerd) toegewezen aan twee uur HOPE of DHOPE, gevolgd door normotherme reperfusie voor zes uur. Tussen de twee groepen was de hepatobiliaire functie (lever en galweg functie) hetzelfde. Er werd echter meer hepatobiliaire schade gezien in de varkenslevers die HOPE ondergingen. De alanine-aminotransferase (ALAT) concentratie, een marker voor leverschade, was hoger in het perfusaat van de HOPE levers. Daarnaast was de lactaat dehydrogenase (LDH) concentratie in het gal, een marker voor galweschade, tevens hoger in de HOPE levers. Voorts is in dit hoofdstuk de mate van biomechanische stimulatie van het endotheel onderzocht. Deze verschilde niet tussen de DHOPE en HOPE levers en bood dus geen verklaring voor de mindere hepatobiliaire schade van de DHOPE levers.

**Hoofdstuk 9** is een ingezonden brief ('letter to the editor') en gaat over het gebruik van de perfusievloeistof HBOC-201 welke is gebruikt in de DHOPE-COR-NMP studie.



## Belangrijkste conclusies van dit proefschrift:

- Zowel primaire als secundaire ischemie zijn risicofactoren voor het ontwikkelen van 'post-transplant cholangiopathy', omdat zij schade van de peribiliaire klieren veroorzaken, wat leidt tot verminderde regeneratieve capaciteit van het epitheel van de peribiliaire klieren;
- Criteria voor het beoordelen van galwegfunctie en vitaliteit van donorlevers gedurende *ex situ* normotherme machine perfusie zijn onmisbaar;
- Belangrijke criteria voor het beoordelen van galwegfunctie en vitaliteit van donorlevers gedurende *ex situ* normotherme machine perfusie zijn de waarden van gal bicarbonaat, pH en glucose.
- In eerste instantie afgekeurde donorlevers kunnen veilig worden getransplanteerd na machine perfusie met een op HBOC-201 gebaseerde perfusievloeistof.
- Transplantatie van in eerste instantie afgekeurde hoog-risico levers na DHOPE-COR-NMP is veilig, gebaseerd op een 100% transplantaat- en patiëntoverleving en slechts één patiënt met NAS.
- In 2018 in het UMCG konden 20% meer levers worden getransplanteerd door de DHOPE-COR-NMP studie, dan zonder deze studie.
- DHOPE gepreserveerde levers hebben minder hepatobiliaire schade dan HOPE gepreserveerde levers in een preklinische varkensleverstudie. Dit kon echter niet worden verklaard door biomechanische stimulatie van het endotheel.

## Toekomstperspectief

De eerste stappen om meer transplantabele levers te verkrijgen zijn gezet. Echter is dit slechts het begin en zullen er meer transplantabele levers verkregen moeten worden om aan de huidige vraag te voldoen. Enerzijds kan dit worden bereikt door de huidige machine perfusieprotocollen te verbeteren en anderzijds door nieuwe machine perfusie technieken te introduceren.

Criteria om galwegfunctie en -vitaliteit te beoordelen moeten worden aangescherpt en toegepast in de nieuwe machine perfusieprotocollen. Daarnaast zou toekomstig onderzoek zich kunnen richten op de oxygenatie van de perfusievloeistof, de soort perfusievloeistof en de duur van machine perfusie. Tevens zal het toevoegen van medicijnen of stamcellen aan de perfusievloeistof een grotere rol kunnen gaan spelen. Zo kan regeneratie van de galwegen mogelijk worden bevorderd door het toevoegen van stamcellen of zou de lever ontvet kunnen worden door het toevoegen van ontvettende medicijnen.

## Referenties

1. Madelon Tieleman, Aad P. van den Berg, Bart van Hoek, et al. 'Komt mijn nieuwe lever wel op tijd?'. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2018 Mar 3;162:D2159.
2. Eurotransplant Annual Report 2017.
3. Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien PA, Porte RJ, et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2008 December 01;14(12):1694-1707.
4. Merion RM, Goodrich NP, Feng S. How can we define expanded criteria for liver donors? *J Hepatol* 2006 Oct;45(4):484-488.
5. Schlegel A, Kalisvaart M, Scalera I, Laing RW, Mergental H, Mirza DF, et al. The UK DCD Risk Score: A new proposal to define suitability in donation-after-circulatory-death liver transplantation. *J Hepatol* 2018 March 01;68(3):456-464.
6. Croome KP, Mathur AK, Lee DD, Moss AA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Outcomes of Donation After Circulatory Death Liver Grafts From Donors 50 Years or Older: A Multicenter Analysis. *Transplantation* 2018 July 01;102(7):1108-1114.
7. Mihaylov P, Mangus R, Ekser B, Cabrales A, Timsina L, Fridell J, et al. Expanding the Donor Pool With the Use of Extended Criteria Donation After Circulatory Death Livers. *Liver Transpl* 2019 August 01;25(8):1198-1208.
8. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004 Oct;5(10):836-847.
9. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006 Apr;6(4):783-790.
10. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl* 2010 Aug;16(8):943-949.
11. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl* 2007 Feb;13(2):227-233.
12. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation* 1993 Apr;55(4):807-813.
13. Foley DP, Fernandez LA, Leverson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger HW, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death outcomes: an analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. *Ann Surg* 2011 April 01;253(4):817-825.
14. Abt P, Crawford M, Desai N, Markmann J, Olthoff K, Shaked A. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors: an increased incidence of biliary complications. *Transplantation* 2003 May 27;75(10):1659-1663.
15. Pine JK, Aldouri A, Young AL, Davies MH, Attia M, Toogood GJ, et al. Liver transplantation following donation after cardiac death: an analysis using matched pairs. *Liver Transpl* 2009 Sep;15(9):1072-1082.
16. Chan EY, Olson LC, Kisthard JA, Perkins JD, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, et al. Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Liver Transpl* 2008 May;14(5):604-610.
17. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl* 2008 Jun;14(6):759-769.
18. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt, E J, Limburg AJ, van den Berg, A P, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl* 2006 May;12(5):726-735.
19. Blok JJ, Detry O, Putter H, Rogiers X, Porte RJ, van Hoek B, et al. Longterm results of liver transplantation from donation after circulatory death. *Liver Transpl* 2016 Aug;22(8):1107-1114.
20. NTS jaarverslag 2016. 2018; Available at: .

## List of publications

**de Vries Y**, Brüggewirth IMA, von Meijenfeldt FA, van Leeuwen OB, Burlage LC, de Jong IEM, Gouw ASH, Lisman T, Porte RJ. Dual versus Single Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion of Porcine Donation after Circulatory Death Livers: Impact on Hepatobiliary and Endothelial Cell Injury. Submitted for publication.

Brüggewirth IMA, van Leeuwen OB, **de Vries Y**, Bodewes SB, Adelmeijer J, Wiersema-Buist J, Lisman T, Martins PN, de Meijer VE, Porte RJ. Extended hypothermic oxygenated machine perfusion enables ex situ preservation of porcine livers for up to 24 hours. *J Hep Rep.* 2020 Feb 17;2(2):100092.

**de Vries Y**, van Leeuwen OB, Fujiyoshi M, Nijsten MWN, Ubbink R, Pelgrim GJ, Werner MJM, Reyntjens KMEM, van den Berg AP, de Boer MT, de Kleine RHJ, Lisman T, de Meijer VE, Porte RJ. Transplantation of High-risk Donor Livers After Ex Situ Resuscitation and Assessment Using Combined Hypo- and Normothermic Machine Perfusion: A Prospective Clinical Trial. *Ann Surg.* 2019 Nov;270(5):906-914.

**de Vries Y**, Berendsen TA, Fujiyoshi M, van den Berg AP, Blokzijl H, de Boer MT, van der Heide F, de Kleine RHJ, van Leeuwen OB, Matton APM, Werner MJM, Lisman T, de Meijer VE, Porte RJ. Transplantation of high-risk donor livers after resuscitation and viability assessment using a combined protocol of oxygenated hypothermic, rewarming and normothermic machine perfusion: Study protocol for a prospective, single arm study (DHOPE – COR – NMP Trial). *Accepted BMJ Open* 2019 Aug 15;9(8):e028596

Matton APM, **de Vries Y**, Burlage LC, van Rijn R, Fujiyoshi M, de Meijer VE, de Boer MT, de Kleine RHJ, Verkade HJ, Gouw ASH, Lisman T, Porte RJ. Biliary Bicarbonate, pH, and Glucose Are Suitable Biomarkers of Biliary Viability During Ex Situ Normothermic Machine Perfusion of Human Donor Livers. *Transplantation.* 2019 Jul;103(7):1405-1413.

**de Vries Y**, Matton APM, Nijsten MWN, Werner MJM, van den Berg AP, de Boer MT, Buis CI, Fujiyoshi M, de Kleine RHJ, van Leeuwen OB, Meyer P, van den Heuvel MC, de Meijer VE, Porte RJ. Pretransplant sequential hypo- and normothermic machine perfusion of suboptimal livers donated after circulatory death using a hemoglobin-based oxygen carrier perfusion solution. *Am J Transplant.* 2019 Apr;19(4):1202-1211.

van Rijn R, van den Berg AP, Erdmann JI, Heaton N, van Hoek B, de Jonge J, Leuvenink HGD, Mahesh SVK, Mertens S, Monbaliu D, Muiesan P, Perera MTPR, Polak WG, Rogiers X, Troisi RI, **de Vries Y**, Porte RJ. Study protocol for a multicenter randomized controlled trial to compare the efficacy of end-ischemic dual hypothermic oxygenated machine perfusion with static cold storage in preventing non-anastomotic biliary strictures after transplantation of liver grafts donated after circulatory death: DHOPE-DCD trial. *BMC Gastroenterol.* 2019 Mar 12;19(1):40.

Werner MJM, van Leeuwen OB, de Jong IEM, Bodewes FAJA, Fujiyoshi M, Luhker OC, Scheenstra R, **de Vries Y**, de Kleine RHJ, Porte RJ. First report of successful transplantation of a pediatric donor liver graft after hypothermic machine perfusion. *Pediatr Transplant.* 2019 Feb 22:e13362.

Matton APM, **de Vries Y**, Porte RJ. Reply. *Liver Transpl* 2018 ;24 :1149-1150.

## List of Publications

**de Vries Y**, van Leeuwen OB, Matton APM, Fujiyoshi M, de Meijer VE, Porte RJ. Ex situ normothermic machine perfusion of donor livers using a haemoglobin-based oxygen carrier: a viable alternative to red blood cells. *Transpl Int*. 2018 Nov;31(11):1281-1282.

Matton APM, Burlage LC, van Rijn R, **de Vries Y**, Karangwa SA, Nijsten MW, Gouw ASH, Wiersema-Buist J, Adelmeijer J, Westerkamp AC, Lisman T, Porte RJ. Normothermic Machine Perfusion of Donor Livers Without the Need for Human Blood Products. *Liver Transpl*. 2017 Dec 27.

**de Vries Y**, von Meijenfeldt FA, Porte RJ. Post-transplant cholangiopathy: Classification, pathogenesis, and preventive strategies. *Biochim Biophys Acta*. 2017 Jun 20.

**de Vries Y**, de Jong IEM, Berendsen TA, Lisman T, Verkade HJ, Scheenstra R, Reyntjens KMEM, de Boer MT, Blokzijl J, Peeters PMG, van den Berg AP, Porte RJ. Liver Transplantation in Groningen, The Netherlands: A Single Center Status Report. *Clin Transpl*. 2015;31:101-111.

## List of contributing authors

Aad P. van den berg, MD, PhD  
Department of Gastroenterology and  
Hepatology  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Alix P. M. Matton, MD, PhD  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Annette S. H. Gouw, MD, PhD, Professor  
of Pathology  
Department of Pathology and Medical  
Biology  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Carlijn I. Buis, MD, PhD  
Department of Surgery  
Section of Hepatobiliary Surgery and  
Liver Transplantation  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Fien A. von Meijenfeldt, BSc  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Frans van der Heide, MD, PhD  
Department of Gastroenterology and  
Hepatology  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Gert Jan Pelgrim, PhD  
Organ Preservation and Resuscitation  
unit  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Hans Blokzijl, MD, PhD

Department of Gastroenterology and  
Hepatology  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Henkjan J. Verkade, MD, PhD, Professor  
of Pediatrics  
Department of Pediatrics  
Section of Pediatric Gastroenterology  
and Hepatology  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Iris E. M. de Jong, BSc  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Isabel M. A. Brüggewirth, BSc  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Koen M. E. M. Reyntjens, MD  
Department of Anesthesiology  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Laura C. Burlage, MD, PhD  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Maarten W. Nijsten, MD, PhD  
Department of Critical Care  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Marieke T. de Boer, MD, PhD  
Department of Surgery  
Section of Hepatobiliary Surgery and  
Liver Transplantation  
University Medical Center Groningen

**A**

---

## List of Contributing Authors

University of Groningen  
The Netherlands

Marius C. van den Heuvel, MD, PhD  
Department of Pathology and Medical  
Biology  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Masato Fujiyoshi, MD, PhD  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Maureen J. M. Werner, MD  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Otto B. van Leeuwen, BSc  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Paul M. G. Peeters, MD, PhD  
Department of Surgery  
Section of Hepatobiliary Surgery and  
Liver Transplantation  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Peter Meyer, MD, PhD  
Department of Anesthesiology  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Renee Scheenstra, MD, PhD  
Department of Pediatrics  
Section of Pediatric Gastroenterology  
and Hepatology  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Rianne van Rijn, MD, PhD  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery

University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Rinse Ubbink, MSc  
Organ Preservation and Resuscitation  
unit  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Robert J. Porte, MD, PhD, Professor of  
Surgery  
Department of Surgery  
Section of Hepatobiliary Surgery and  
Liver Transplantation  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Ruben H. J. de Kleine, MD  
Department of Surgery  
Section of Hepatobiliary Surgery and  
Liver Transplantation  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Shanice A. Karangwa, MD  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Tim A. Berendsen, MD, PhD  
Department of Surgery  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Ton Lisman, PhD, Professor of  
Experimental Surgery  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

Vincent E. de Meijer, MD, PhD  
Department of Surgery  
Section of Hepatobiliary Surgery and  
Liver Transplantation  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

## Dankwoord/acknowledgements

Onderzoek is iets wat je bij uitstek niet alleen doet. Dat maakt het zo leuk! Veel mensen hebben geholpen met het tot stand komen van dit proefschrift. Ik ben jullie zeer dankbaar! Een paar mensen wil ik graag in het bijzonder bedanken.

Beste **prof. dr. Porte**, beste **Robert**, bedankt dat ik onderdeel mocht uitmaken van jouw onderzoeksgroep. Mijn wetenschappelijke stage was de enige onderzoekservaring die ik had. Gelukkig was dit genoeg om te mogen blijven. Bedankt voor de kansen die ik heb gekregen en het vertrouwen dat jij durfde te stellen in een net afgestuurde dokter. Fijn, dat ik dingen vaak op mijn manier invulling mocht geven. Het machine perfusie onderzoek is iets prachtigs en ik hoop dat dit in het UMCG nog lang mag voortbestaan.

Beste **prof. dr. Lisman**, beste **Ton**, bedankt dat jij mijn tweede promotor wilde zijn. Jouw nuchtere kijk op onderzoek heeft het voor mij makkelijker gemaakt het onderzoek uit te voeren en op te schrijven (o.a. studie met de varkenslevers). Het niet moeilijker maken dan het is, dat is een kunst. Bedankt voor je hulp en de snelle revisies.

De beoordelingscommissie/leescommissie; **prof. dr. Rinse Weersma**, **prof. dr. Herold Metselaar**, **prof. dr. Diethart Monbaliu** ben ik zeer erkentelijk voor het beoordelen van dit proefschrift.

Beste collega's van het Chirurgisch onderzoekslaboratorium: **Jacco Zwaagstra**, **Jelle Adelmeijer**, **Janneke Wiersema-Buist**, **Susanne Berghuis-Veldhuis**, **Petra Ottens e.a.**, bedankt voor jullie hulp en gezelligheid op het lab.

Mede-leveronderzoekers en perfusionisten: **Isabel Brüggewirth**, **Laura Burlage**, **Masato Fujiyoshi**, **Iris de Jong**, **Shanice Karangwa**, **Otto van Leeuwen**, **Alix Matton**, **Fien von Meijenfeldt**, **Rianne van Rijn**, **Andrie Westerkamp**, **Maureen Werner**, **Rinse Ubbink**, **Gert-Jan Pelgrim**, **Leonie Venema** het was super om samen met jullie onderzoek en perfusies te mogen doen! Zonder jullie was het waarschijnlijk niet half zo leuk geweest. Het maakte niet uit of we in de 'organ preservation and resuscitation room' (ons tweede huis), op congres in Seattle of het boot congres waren, lol hadden we. Daarnaast was er tijd voor serieuze zaken en hadden de studies in mijn proefschrift niet zonder jullie tot stand kunnen komen, veel dank!

Andere **lotgenoten van het Triade gebouw** dank jullie voor de snoep, lol, lunches, verhalen en support om de tijd in het triade gebouw iets minder stoffig te maken.

Beste **medewerkers van Organ Assist**, in het bijzonder **Emma Offringa** en **Martin Kuizenga** bedankt voor de hulp bij de experimenten met de varkenslevers. Het ging niet zonder slag en stoot met een opgeblazen zuurstofslang en machine errors omdat ik een perfusieset voor de zoveelste keer gebruikte. Jullie waren zeer behulpzaam en betrokken.

Beste **dr. de Meijer**, beste **Vincent**, ondanks dat je niet een van mijn promotoren was, ben je zeer betrokken geweest bij het onderzoek dat ik uitvoerde. Bedankt dat ik je mocht benaderen voor advies en voor revisies van manuscripten, zelfs de introductie en samenvatting van dit proefschrift.

**Het OLT team:** HPB-chirurgen, transplantatie coördinatoren, anesthesiologen, hepatologen, secretaresses, OLT verpleegkundigen, levertteam studenten en ieder ander betrokkene, dank voor jullie steun bij het opzetten en uitvoeren van de DHOPE-COR-NMP studie. Zonder jullie was het niet gelukt dit allemaal voor elkaar te krijgen. Ik denk dat het OLT team een bijzonder goed (georganiseerd) team is. Ik hoop dat dit lang zo mag blijven bestaan.

**De donoren en patiënten**, wil ik graag bedanken voor hun vrijgevigheid en hun vertrouwen in de wetenschap.

Dank aan de **hepatologen** met het helpen van includeren van patiënten voor de DHOPE-COR-NMP studie. Zonder patiënten geen studie. Helaas zijn er nogal wat patiënten die wachten op een nieuwe lever... **Collega's van de MDL**, het was een leuk en leerzaam (ruim) jaar. Bedankt voor jullie hulp en dat ik zoveel heb mogen leren. Ik vind het heel leuk dat ik jullie collega mag blijven!

Beste paranimfen, lieve **Wilco**, Bedankt voor jouw interesse in mijn onderzoek en mijn andere ondernemingen. Ik heb het idee dat we altijd goed kunnen sparren over de projecten die we beiden hebben lopen. Iets wat ik altijd als heel leuk heb ervaren. Net als onze vakantie naar Budapest en de andere activiteiten! Oja, en nu zelfs ook het kitesurfen!

Lieve **Tessa**, in het eerste jaar dat ik in Groningen woonde zijn wij vriendinnen geworden op de tennisbaan. Dankjewel voor alle leuke momenten, voor de lekkere boontjes die je voor me hebt gekookt, de auto die ik mocht lenen voor onderzoek waar ik een kras op heb gemaakt en voor je interesse in mijn ondernemingen. Ik kan me geen betere vriendin wensen.

**Lieve vrienden en familie**, bedankt voor de leuke tijd buiten het ziekenhuis en jullie interesse in mijn onderzoek.

**Papa, Mama, Martijn en Wilco**, altijd kom ik graag naar 'thuis thuis' om met jullie spelletjes te spelen, te lachen, te varen in Giethoorn en andere leuke dingen te ondernemen. Dank voor jullie steun en interesse. Dit geldt overigens niet alleen voor het onderzoek maar voor al mijn ondernemingen. You're the best!

Lieve **Victor**, voor iemand die weinig op heeft met het doen van wetenschappelijk onderzoek ben je zeer begripvol en ondersteunend geweest. Ik weet niet of het gelukt was zonder jou, al is het maar omdat jij van mij een geduldiger mens maakt. Bedankt dat je mij zo aanvult! Met niemand maak ik liever lange reizen en ga ik het water op om te kitesurfen.



## Curriculum vitae

Yvonne de Vries werd geboren op 15 juli 1991, te Heerenveen. In 2009 haalde zij haar VWO diploma aan de regionale scholengemeenschap Tromp Meesters te Steenwijk. Datzelfde jaar werd zij decentraal geselecteerd voor de studie geneeskunde. Zij liep haar coschappen in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), het Deventer Ziekenhuis en in Zambia. Meteen na haar reis naar Zambia begon Yvonne met haar stage wetenschap bij de Hepatobiliaire Chirurgie en Levertransplantatie. Enthousiast geworden voor onderzoek besloot zij te solliciteren voor een promotietraject. In 2016, na het halen van haar artsexamen startte zij dit traject bij de Hepatobiliaire Chirurgie en Levertransplantatie onder supervisie van Prof. dr. Porte en Prof. dr. Lisman. Tijdens haar promotieonderzoek won Yvonne de Astellas Translationele Research Prijs en de Young Hepatologist Award. In augustus 2018 begon zij als arts-assistent op de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten in het UMCG waar zij eind 2019 werd aangenomen voor de opleiding tot Maag-, Darm- en Leverarts. Naast haar werk daar rondte zij haar proefschrift af en reisde tussendoor de wereld rond. Yvonne is momenteel werkzaam bij de interne geneeskunde in het UMCG, in het kader van haar opleiding tot Maag-, Darm- en Leverarts.