

University of Groningen

Hemostasis in Pediatric Liver Transplantation

Werner-Paap, Maureen

DOI:
[10.33612/diss.144145936](https://doi.org/10.33612/diss.144145936)

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):
Werner-Paap, M. (2020). *Hemostasis in Pediatric Liver Transplantation*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.144145936>

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.

APPENDICES

Nederlandse samenvatting (*Dutch summary*)

Bibliography

Dankwoord (*Acknowledgements*)

Over de auteur (*About the author*)



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Hoofdstuk 1 beschrijft de achtergrond en rationale voor dit proefschrift. Een levertransplantatie is een chirurgische procedure waarbij een zieke lever wordt vervangen voor een gezonde lever (of een deel hiervan) verkregen van een donor. Voor kinderen met een eindstadium leverziekte is een levertransplantatie de enige curatieve behandeloptie. Dr. Thomas Starzl en zijn team voerden in 1963 de eerste levertransplantatie uit. Dit betrof een 3-jarig kind met biliare atresie. De transplantatie werd gecompliceerd door massaal bloedverlies, hetgeen resulteerde in overlijden van het kind. In 1967 werd de eerste succesvolle levertransplantatie uitgevoerd, opnieuw bij een kind. Sindsdien zijn er talloze ontwikkelingen geweest op het gebied van levertransplantatie, zoals het toepassen van nieuwe chirurgische technieken, intensieve bewaking rondom levertransplantatie, de introductie van betere immunosuppressiva en het opzetten van goede internationale samenwerking omtrent orgaan allocatie.

Ondanks het feit dat deze ontwikkelingen de uitkomsten van kinderen met eindstadium leverziekten sterk verbeterd hebben, blijft een levertransplantatie een invasieve en risicovolle procedure. Twee belangrijke complicaties van levertransplantatie bij kinderen zijn het optreden van bloedingen en trombose, welke beiden leiden tot significante morbiditeit en mortaliteit. Hoewel er verschillende risicofactoren voor deze complicaties bekend zijn, blijft het onvoorspelbaar welke patiënt een bloedingscomplicatie of trombose zal ontwikkelen.

Bloedingen en trombose kunnen het gevolg zijn van een ontregeld bloedstollingsmechanisme (hemostase). Hemostase is het proces van bloedpropformatie bij een bloedvatbeschadiging om het bloeden te stelpen. Dit hemostatische proces bestaat uit drie fasen: trombocyten adhesie en -aggregatie, bloedstolling en fibrinolyse. Wanneer er een probleem in deze processen optreedt, kan dit leiden tot bloedingen of trombose. Voorheen bestond de opvatting dat mensen met een eindstadium leverziekte een gestoorde hemostase en verhoogde bloedingsneiging hebben. Echter, tegenwoordig weten we uit onderzoek in volwassenen met eindstadium leverziekten dat zij in een staat van 'gerebalanceerde hemostase' verkeren. Door de leverziekte treden er veranderingen op in zowel de pro- en antihemostatische processen, hetgeen resulteert in een hernieuwde hemostatische balans. Deze gerebalanceerde hemostase is echter fragiel en kan gemakkelijk ombuigen naar trombose of bloedingsproblemen.

Belangrijk echter is dat kinderen niet zomaar kleine volwassenen zijn. Kinderen hebben leverziekten met een andere etiologie, hogere incidenties van trombose rondom levertransplantatie en een zich ontwikkelend hemostatisch systeem en daarmee afwijkende concentraties van stollingseiwitten. Er is meer kennis nodig over hemostase in kinderen met eindstadium leverziekten, met als doel trombose en bloedingscomplicaties in deze kinderen te kunnen voorkomen en optimaal te kunnen behandelen.

Het **doel van dit proefschrift** was dan ook het verkrijgen van een meer rationele benadering van preventie en behandeling voor trombotische en bloedingscomplicaties in kinderen die een levertransplantatie ondergaan. Hiervoor werden risicofactoren voor trombose en bloedingen geanalyseerd, werd het huidige klinische antistollingsprotocol geëvalueerd, onderzochten we de hemostatische balans in kinderen rondom levertransplantatie en bestudeerden we de effecten van verschillende pro- en antihemostatische middelen. Daarnaast werden de consequenties van vasculaire complicaties in de vorm van retransplantatie onderzocht. Een samenvatting van de uitgevoerde studies volgt hieronder.

Hoofdstuk 2 beschrijft de eerste studie, waarin de resultaten van het nationale kinder levertransplantatieprogramma in Nederland werden onderzocht. Het betreft een retrospectieve cohortstudie, waarin alle kinderen die een primaire levertransplantatie ondergingen tussen 1995-2006 werden geanalyseerd. De studie toont dat de uitkomsten van kinderen na levertransplantatie in Nederland is verbeterd over de afgelopen twee decennia, met een actuariële 5-jaarsoverleving van 83% in het meest recente cohort. Tevens werd een afname in het aantal retransplantaties gezien. Levende donor levertransplantatie wordt in toenemende mate uitgevoerd in Nederland, met superieure uitkomsten ten opzichte van transplantaties met postmortale donoren, met een 5-jaarsoverleving van 95%. Met de resultaten van deze studie kunnen we stellen dat het Nederlandse kinder levertransplantatieprogramma succesvol is.

In **hoofdstuk 3** wordt een retrospectieve cohort studie beschreven, welke de incidenties en risicofactoren van trombotische en bloedingscomplicaties onderzocht, onder een regime van standaard antitrombotische therapie. In 200 opeenvolgende levertransplantaties bij kinderen, waarbij alle kinderen werden behandeld met 1 week ongefractioneerde heparine gevolgd door 3 maanden orale acetylsalicylzuur, was de incidentie van trombose na levertransplantatie laag. Vijftien kinderen (7.5%) ontwikkelden een arteria hepatica trombose en vier (2.0%) een vena porta trombose. Klinisch relevante bloedingscomplicaties werden gezien in 37% van de kinderen. De gevolgen van trombose waren ernstiger dan die van bloedingen, hetgeen werd weerspiegeld in de transplantaat- en patiëntoverleving. Risicofactoren voor het ontwikkelen van trombose waren vasculaire interventies gedurende de transplantatie, lage leeftijd van de ontvanger, lage Child-Pugh scores en een lage donor leeftijd. Hoge leeftijd van de ontvanger, hoge Child-Pugh scores en peroperatief bloedverlies verhoogden het risico op het ontwikkelen van een bloeding na levertransplantatie. Concluderend liet deze studie zien dat het toepassen van een standaard antitrombotische therapie een waardevolle strategie is in levertransplantatie bij kinderen. Wellicht zou in de toekomst op basis van risicofactoren een meer gepersonaliseerde benadering ten aanzien van antitrombotische therapie van toegevoegde waarde kunnen zijn.

In **hoofdstuk 4** wordt een prospectief onderzoek beschreven waarin de hemostase in kinderen met een eindstadium leverziekte werd geanalyseerd. Er werden bloedmonsters afgenomen bij kinderen met eindstadium leverziekten die een levertransplantatie



ondergingen. In deze bloedmonsters werd de hemostase onderzocht door middel van conventionele bloedonderzoeken, trombomoduline-gemodificeerde trombinegeneratie testen, stolselafbraak tijden en concentraties van hemostatische eiwitten. Wanneer hemostase werd bepaald met conventionele bloedonderzoeken (trombocytengetal, protrombine tijd, geactiveerde partiële tromboplastine tijd) werd er een hypocoagulabele hemostase waargenomen. Geavanceerde hemostase testen toonden echter een normale tot hypercoagulabele hemostase in deze kinderen. Gedurende transplantatie werd een tijdelijke heparine-geïnduceerde hypocoagulabele staat aangetoond, welke vlot overging in een hemostatische balans met evidente hypercoagulabele kenmerken, welke in ieder geval tot 30 dagen na transplantatie aantoonbaar waren. Deze hypercoagulabele kenmerken zouden een bijdrage kunnen leveren aan het verhoogde risico op trombose na levertransplantatie bij kinderen.

Het doel van de studie in **hoofdstuk 5** was het analyseren van de effectiviteit van klinische beschikbare pro- en anticoagulantia in kinderen met eindstadium leverziekten rondom levertransplantatie. De *in vitro* effecten van pro- en anticoagulantia op trombinegeneratie capaciteit werden geanalyseerd in plasma welke werd verkregen van kinderen rondom levertransplantatie. De effectiviteit van de medicamenten in kinderen rondom levertransplantatie werden vergeleken met de effectiviteit hiervan in een op leeftijd gekoppelde controlegroep bestaande uit kinderen met een normale leverfunctie. Het toevoegen van gepoold normaal plasma had geen effect in de patiëntengroep of de controlegroep, terwijl 4-factor protrombine complex concentraat de trombinegeneratie in beide groepen verhoogde, waarbij het effect in de patiëntengroep meer uitgesproken was. Wat betreft de anticoagulantia toonde het toevoegen van rivaroxaban vergelijkbare effecten in controles en patiënten. Dabigatran en ongefractioneerde heparine lieten beiden een hoger anticoagulant effect zien in patiënten aan het begin van de transplantatie, terwijl 30 dagen na de transplantatie laag moleculair gewichts heparine iets minder effectief bleek in patiënten vergeleken met controles. Concluderend toont deze studie belangrijke verschillen in effectiviteit van veelgebruikte pro- en anticoagulantia in plasma van kinderen die een levertransplantatie ondergaan. Dit maakt dat dosisaanpassingen van deze medicamenten geïndiceerd kunnen zijn. Deze nieuwe inzichten kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan de preventie en behandeling van trombose en bloedingscomplicaties rondom levertransplantatie bij kinderen.

Hoofdstuk 6 bevat een studie naar uitkomsten van kinderen die een lever retransplantatie hebben ondergaan. Na een primaire levertransplantatie is er in 11-15% van de kinderen sprake van transplantaatfalen en hiermee noodzaak tot een retransplantatie. De meest voorkomende oorzaak van transplantaatfalen bij kinderen zijn vasculaire complicaties, zoals een arteria hepatica trombose. In deze studie ontwikkelden wij een nieuw predictiemodel voor overleving na lever retransplantatie bij kinderen. Door middel van een multicenter cohort studie met 1361 kinderen die een lever retransplantatie hebben ondergaan en waren geïnccludeerd in de Europese Levertransplantatie Registratie werd dit predictiemodel ontwikkeld en gevalideerd. Er werden zes klinisch relevante risicofactoren voor mortaliteit geïdentificeerd: leeftijd van

de ontvanger < 5 jaar, primaire levertransplantatie in verband met acuut leverfalen, primaire non-functie van het transplantaat, intensive care behoefte van de ontvanger, donor leeftijd > 18 jaar en late retransplantatie (> 1 maand). Hieruit werd een gesimplificeerde risicoscore ontwikkeld; de 'Pediatric Liver Retransplantation Risk Score', waarbij drie risicogroepen werden gedefinieerd: laag-risico (4-7 punten), gemiddeld-risico (8-9 punten) en hoog-risico (10-13 punten) met significant verschillende overlevingspercentages. De Pediatric Liver Retransplantation Risk Score vormt een betrouwbaar middel om overleving te voorspellen op basis van kenmerken van zowel de ontvanger als de donor en is gemakkelijk toepasbaar in de klinische praktijk. Deze score laat zien dat er binnen de kinder lever retransplantatie goede uitkomsten kunnen worden bereikt met behulp van een zorgvuldige selectie op basis van karakteristieken van de ontvanger, de transplantatieprocedure en de donor.

De studie in **hoofdstuk 7** beschrijft de eerste succesvolle kinder levertransplantatie waarbij hypotherme machine perfusie van de donorlever is toegepast. Naast trombose en bloedingscomplicaties blijft het tekort aan donororganen een belangrijke beperkende factor in levertransplantatie, zeker voor kinderen, die een precies passend donororgaan nodig hebben. Een opkomende strategie om de donorpool te vergroten in de volwassen levertransplantatie is het gebruik van gepreconditioneerde levers. Deze levers worden door middel van *ex situ* hypotherme machinale perfusie gepreconditioneerd en geoptimaliseerd, waarbij zuurstof kan worden toegediend aan het transplantaat gedurende de preservatieperiode. Hiermee ontstaat er minder ischemie-reperfusie schade en worden de galwegen beter gepreserveerd. In hoofdstuk 7 beschrijven wij de eerste succesvolle kinder levertransplantatie, waarbij de techniek van hypotherme machine werd toegepast. Er werd een full-size donorlever, verkregen van een 13-jarige vrouwelijke donor, overleden na een hartstilstand, eind-ischemisch geresusciteerd met duale hypotherme geoxygeneerde machine perfusie gedurende twee uur. Arteriële en portale drukken werden aangepast aan het formaat van de donor lever. De gepreconditioneerde lever werd succesvol getransplanteerd in een 16-jarig meisje met progressieve familiale intrahepatische cholestase. Met deze casus demonstreerden we dat hypotherme machine perfusie van een kinder levertransplantaat, met aangepaste perfusie drukken mogelijk en veilig is. In de toekomst zou *ex situ* machine perfusie een waardevolle toevoeging kunnen zijn in kinder levertransplantatie om het lever aanbod te vergroten en uitkomsten te verbeteren.

Ten slotte wordt in **hoofdstuk 8** een samenvatting van de resultaten van dit proefschrift weergegeven, inclusief een algemene discussie en toekomstperspectief.



BIBLIOGRAPHY

Smit M, **Werner MJM**, Lansink-Hartgring AO, Dieperink W, Zijlstra JG, van Meurs M. How central obesity influences intra-abdominal pressure: a prospective, observational study in cardiothoracic surgical patients. *Annals of Intensive Care*. 2016; 6(1): 99

Werner MJM, de Kleine RHJ, Bodewes FAJA, de Boer MT, de Jong KP, de Meijer VE, Scheenstra R, Sieders E, Verkade HJJ, Porte RJ. Levertransplantaties bij kinderen in Nederland; de evolutie in de afgelopen twee decennia. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2017; 161: D2136

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 a successful transplantation of a pediatric donor liver graft after hypothermic machine perfusion. *Pediatric Transplantation*. 2019; 23(3): e13362

van Leeuwen OB, Fujiyoshi M, Ubbink R, **Werner MJM**, Brüggewirth IMA, Porte RJ, de Meijer VE. Ex situ machine perfusion of human donor livers via the surgically reopened umbilical vein: A proof of concept. *Transplantation*. 2019; 103(10): 2130-2135

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. *American Journal of Transplantation*. 2019; 19(4): 1202-1211

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 R. 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). *British Medical Journal Open*. 2019; 15; 9(8): e028596

van Leeuwen OB, de Vries Y, 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. *Annals of Surgery*. 2019; 270(5): 906-914

Biancofiore G, Blasi A, de Boer MT, Franchini M, Hartmann M, Lisman T, Liunbruno GM, Porte RJ, Saner F, Senzolo M, **Werner MJM**. Perioperative hemostatic in the cirrhotic patients: a position paper on behalf of the Liver Intensive Care Group of Europe (LICAGE). *Minerva Anesthesiologica*. 2019; 85(7): 782-98

Werner MJM, de Meijer VE, Porte RJ. Machine perfusion of human donor livers [book chapter]. In Hakim N. (ed.) *Transplantation Surgery*, 2020

Werner MJM, de Kleine RHJ, de Boer MT, de Meijer VE, Scheenstra R, Verkade HJ, Bodewes FAJA, Bontemps STH, Reyntjens KMEM, Dijkers R, Lisman T, Porte RJ. Routine postoperative antithrombotic therapy in pediatric liver transplantation: Impact on bleeding and thrombotic complications. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 120(4): 627-637

Werner MJM, de Meijer VE, Adelmeijer J, de Kleine RHJ, Scheenstra R, Bontemps STH, Reyntjens KMEM, Hulscher JBF, Lisman T, Porte RJ. Evidence for a rebalanced hemostatic system in pediatric liver transplantation: A prospective cohort study. *American Journal of Transplantation*. 2020; 20(5): 1384-1392

Werner MJM, Adelmeijer J, de Meijer VE, de Kleine RHJ, Scheenstra R, Bontemps STH, Reyntjens KMEM, Hulscher JBF, Porte RJ, Lisman T. In vitro evaluation of pro- and anticoagulant drugs in children with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020 120(09): 1240-1247

Li Y, Nieuwenhuis LM, **Werner MJM**, Voskuil MD, Gacesa R, Blokzijl H, Lisman T, Weersma RK, Porte RJ, Festen EAM, de Meijer VE. Donor tobacco smoking is associated with postoperative thrombosis after primary liver transplantation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 120(9): 1240-1247

Werner MJM, Brüggewirth IMA, Adam R, Polak WG, Karam V, Herden U, Heneghan M, Brancherea S, Klempnauer JL, Colledan M, Mirza DF, Jara Vega P, Stefanowicz M, Paul A, Staffa SJ, Zurakowski D, Porte RJ, de Meijer VE, the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). The Pediatric Retransplantation Risk Score: A prognostic model for survival after pediatric liver retransplantation. *Submitted for publication*

Bruggewirth IMA, **Werner MJM**, Adam R, Polak WG, Karam V, Heneghan M, Mehrabi A, Klempnauer JL, Paul A, Mirza DF, Pratschke J, Salizzoni M, Cherqui D, Allison M, Soubrane O, Staffa SJ, Zurakowski D, Porte RJ, de Meijer VE, the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). The Liver Retransplantation Risk Score: A prognostic model for survival after adult liver retransplantation. *Submitted for publication*



DANKWOORD

Iets wat begon met het idee om onderzoekservaring op te doen groeide al snel uit tot een uitdagend onderzoeksproject en daarmee het concept voor een proefschrift. Nu, drie jaar later, ben ik de allerlaatste bladzijden van dit proefschrift aan het schrijven. Met trots en veel plezier kijk ik terug op dit wetenschappelijke avontuur. Onderzoek doe je niet alleen, dit proefschrift was dan ook nooit tot stand gekomen zonder de mensen om mij heen. Ik ben jullie allemaal zeer dankbaar! Graag wil ik een aantal mensen in het bijzonder bedanken.

Prof. dr. R.J. Porte, beste Robert, ik wil je allereerst bedanken voor deze prachtige kans die jij mij gegeven hebt. Toen ik als anios chirurgie graag onderzoekservaring wilde opdoen, bood jij mij dit onderzoeksproject aan, wat ik ook nog mocht combineren met een klinische functie als orgaanperfusionist. Dankjewel voor deze ontzettend leuke, leerzame en uitdagende jaren. Ik wil je bedanken voor een zeer prettige en constructieve samenwerking, en voor alle vrijheid die je mij binnen het onderzoek gaf. We hadden altijd interessante wetenschappelijk en klinische discussies, en ik heb vele chirurgisch technische vaardigheden van jou mogen leren. Robert, ik wil je bedanken voor het vertrouwen dat jij me gaf, en voor jouw belangrijke bijdrage in mijn persoonlijke ontwikkeling tot chirurg. Ik hoop dat ik ooit een net zo gedreven, enthousiast en technisch-vaardig chirurg als jij mag worden.

Prof. dr. J.A. Lisman, beste Ton, jouw deur stond altijd open, en iedere keer werd ik ontvangen door een blijde en enthousiaste wetenschapper, die een antwoord had op alle vragen. Ik wil je bedanken voor je geduld en het meerdere keren uitleggen van de stollingscascade, en het vereenvoudigen van deze complexe pathologie. Door jou dacht ik, in ieder geval tot 5 minuten nadat ik jouw kamer verliet, dat ik eindelijk de stollingscascade begreep! Bedankt voor je inspiratie, de goede en prettige begeleiding in alle aspecten van de wetenschap, van wetenschappelijk schrijven tot laboratoriumanalyses tot statistische dilemma's. Mede dankzij jou voelde ik steeds meer de wetenschapper in mezelf naar boven komen, en begon ik het steeds leuker te vinden. Bedankt!

Graag wil ik de leden van de beoordelingscommissie: **prof. dr. A.A.E. Verhagen**, **prof. dr. J.P.P.M. de Vries** en **prof. dr. L.W.E. van Heurn**, hartelijk bedanken voor het lezen en beoordelen van mijn proefschrift.

Dr. V.E. de Meijer, beste Vincent, V, hoewel je niet één van mijn promotoren was, was je nauw betrokken bij mijn onderzoek. Ik kon bij jou terecht met zowel mijn wetenschappelijk als klinische vragen. Hartelijk bedankt voor je spontane bezoeken op de Office om te controleren of alles goed ging met de wetenschap, maar ook met mij. Jouw enthousiasme en inspirerende ideeën werken ontzettend aanstekelijk! Ik hoop dat we in de toekomst nog vaak samen gaan opereren, op zowel wetenschappelijk als chirurgisch gebied.

Graag wil ik alle co-auteurs bedanken voor de zeer prettige samenwerking, zonder hen hadden de studies nooit het wetenschappelijke niveau bereikt die ze nu hebben. In het bijzonder **Ruben de Kleine**, voor zijn nauwe betrokkenheid bij het opzetten, uitvoeren, analyseren en beschrijven van de onderzoeken. Tevens **Marieke de Boer** voor haar waardevolle bijdrage aan het onderzoek en haar aanstekelijke enthousiasme. **Henkjan Verkade, René Scheenstra** en **Frank Bodewes** voor hun belangrijke bijdrage als kinder-maag-darm-lever artsen, **Jan Hulscher** voor zijn bijdrage vanuit het kinderchirurgische perspectief, **Koen Reyntjens** voor de anesthesiologische input en **Sander Bontemps** namens de kinder intensive care. Heel erg bedankt allemaal!

Het **OLT-team**: HPB chirurgen, anesthesiologen, (kinder) maag-darm-lever artsen, transplantatie-coördinatoren, levertteam studenten, secretaresses, en alle andere betrokkenen. Hartelijk dank voor jullie betrokkenheid en belangrijke bijdrage aan de HIP-OLT studie. Zonder jullie was het niet gelukt dit alles tot een succesvol resultaat te brengen.

Verder wil ik graag de collega's van het chirurgisch onderzoekslaboratorium: **Jacco Zwaagstra, Janneke Wiersema-Buist, Suzanne Berghuis-Veldhuis, Petra Ottens**, en in het bijzonder **Jelle Adelmeijer** bedanken voor alle hulp en de fijne samenwerking.

Daarnaast wil ik graag alle collega's van onze onderzoeksgroep bedanken; Team Liver Lovers: **Isabel Brüggewirth, Otto van Leeuwen, Yvonne de Vries, Iris de Jong, Shanice Karangwa, Alix Matton, Fien von Meijenfeldt, Rianne van Rijn, Laura Burlage, Rinse Ubbink, Gert-Jan Pelgrim** en **Leonie Venema**. Super bedankt dat we samen zo'n leuk team vormden. Dank voor jullie wetenschappelijke input, maar vooral ook bedankt voor het samen beleven van alle sociale aspecten van de wetenschap. Op congres met jullie was altijd één groot feest. Van heerlijke diners, gratis cocktails in de rooftopbar, dansen tot in de late uurtjes, overal de toerist uithangen, bootje varen bij de Niagara Falls en beren zoeken in het bos in Canada. Dank voor de superleuke en gezellige tijd!

Alle collega's van 'The Office': **Arne de Niet, Marc Stevenson, Eric Deckers, Rob de Vries, Matthijs Plas, Jelena Slump, Laura van Wijk** en **Leonie Jonker** wil ik graag bedanken voor de gezelligheid en samenwerking op het allerleukste kantoor van het UMCG. Dank voor de vele gezellige koffietjes, de variatie aan muzikale hitjes, onze gezamenlijke off-vissen, gezellige etentjes en vele borrels. Dankzij jullie was er een goede balans tussen wetenschap, en (andere) leuke dingen, en ging ik elke dag met veel plezier naar mijn werk!

Paranimfen **Joyce Hellegering** en **Jara Jonker**, bedankt dat jullie aan mijn zijde willen staan tijdens mijn promotie! Lieve Joyce, sinds ik je vijf jaar geleden ontmoette bij de chirurgie in het UMCG zijn we al vriendinnetjes. Door jou wist ik zeker dat ik chirurg wilde worden, én dat het me ging lukken! Dankjewel voor jouw oneindige vertrouwen en enthousiasme. Dankjewel voor het aanhoren van alle wetenschapsperikelen, en het afleiden hiervan in de vorm van wekelijkse sushi avonden, heerlijke wijntjes en sauna-uitjes! Ik ben echt super blij en trots dat ik jou aan



mijn zijde heb als mijn paranimf. **Dr. Jara E. Jonker**, lieve Jaar! Twee jaar lang mocht ik samen met jou de wetenschap bedrijven. Jut en Jul op wetenschapsreis. Een reis die ik zonder jou nooit zo snel en succesvol voltooid zou hebben! Van introductie tot discussie; van Grafpad tot SPSS, van t-toets tot multivariate analyse, door jou kon ik alles begrijpen. We hebben onze wetenschappelijke kennis zelfs uitgebreid tot de vinologie. Lieve Jaar, dank voor je eeuwige enthousiasme en optimisme, dankjewel voor onze mooie vriendschap. Echt superfijn om jou, ook aan het einde van dit wetenschappelijke avontuur aan mijn zijde te hebben!

Roland Reezigt en Robert van der Noord, als paranimfen van Davy zijn jullie toch ook een beetje mijn bonus paranimfen, waarvoor dank! Mede dankzij jullie wordt maandag 23 november een memorabele dag!

Graag wil ik alle collega's van de chirurgie binnen het UMCG, het Martini Ziekenhuis en het Medisch Spectrum Twente bedanken voor de superleuke, gezellige en fijne samenwerking. Ik ben blij en vereerd dat ik samen met jullie deel mag uitmaken van 'team heelkunde'.

Lieve **vrienden en vriendinnetjes**, het wordt lastig om jullie allemaal bij naam te noemen, maar ik wil jullie heel erg bedanken! Bedankt voor jullie enthousiasme en interesse in mijn promotietraject, voor voor jullie steun bij teleurstellingen en het samen vieren van de successen. Bedankt voor alle afleiding en de leuke tijd buiten het ziekenhuis. Bedankt dat jullie er altijd voor mij zijn, ondanks ieders drukke leven!

Lieve familie, bedankt voor jullie interesse in mijn promotietraject, en voor jullie support buiten het ziekenhuis. **Steven en Dennis**, lieve broertjes (meer broers inmiddels), dankjulliewel voor jullie enthousiasme, steun en vertrouwen! Ik ben heel dankbaar dat we zo'n warm en hecht gezin vormen samen, waar ik altijd mee kan lachen, altijd terecht kan, en altijd op kan rekenen.

Lieve **papa en mama**, ik wil jullie bedanken voor het optimisme, enthousiasme en doorzettingsvermogen dat jullie me hebben meegegeven, dat ik altijd zelf heb mogen kiezen wat ik het liefste wilde doen, dat ik met alles bij jullie terecht kan en dat jullie altijd voor de volle 100% achter mij staan. Ik heb van jullie geleerd dat als je iets écht wilt, alles mogelijk is. Bedankt voor jullie onvoorwaardelijke liefde. Bij jullie kom ik altijd volledig tot rust, misschien komt dat ook door dat mooie plekje! Ik had dit niet zonder jullie kunnen doen.

Dr. Davy Paap, lieve lieve Davy, allerliefste man, allerbeste vriend en leukste collega-promovendus, als eerst wil ik je bedanken voor al je geduld, steun en eindeloze begrip, en voor het feit dat jij me na elke tegenslag heel snel weer weet op te vrolijken. Daarnaast wil ik je graag bedanken voor jouw enthousiasme voor de wetenschap, die je ook op mij over hebt weten te brengen. Dankjewel voor alle gezellige en productieve uren aan onze wetenschapstafel in de woonkamer, dank voor alle kopjes koffie die je kwam brengen als ik te diep begon te zuchten, dank voor al je statistieklessen, en dank voor het steeds opnieuw helpen zoeken naar alles wat ik kwijt was. Dankjewel dat we naast ons eigen avontuur, ook

samen dit wetenschappelijker avontuur aan konden gaan. Ik ben supertrots op je en vind het echt heel speciaal dat we samen onze promoties kunnen vieren. Ik had me geen betere mede-promovendus kunnen wensen!



OVER DE AUTEUR

Maureen Jacoba Maria Werner werd geboren op 3 augustus 1990 te Hardenberg, Overijssel. Zij is de dochter van Paul en Ellen Werner en groeide op in Dedemsvaart samen met haar broers Steven en Dennis. In 2008 behaalde ze haar VWO diploma aan het Vechtdal College te Hardenberg.



Op 18-jarige leeftijd verhuisde zij naar Groningen en startte met haar opleiding Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen. Gedurende haar coschappen werd haar interesse voor de heelkunde gewekt, waarna zij haar semi-arts stage deed bij de chirurgie in het UMCG.

Nadien is Maureen gestart als basisarts op de chirurgische intensive care, gevolgd door een jaar anios chirurgie in het UMCG. Om zich op ook wetenschappelijk gebied te ontwikkelen startte zij in 2017 met haar promotietraject over hemostase bij kinderlevertransplantatie onder leiding van professor Porte en professor Lisman. Tijdens haar promotietraject was zij tevens werkzaam als orgaanperfusionist.

In 2019 was Maureen werkzaam als anios chirurgie in het Martini Ziekenhuis te Groningen, waarna zij werd aangenomen voor de opleiding tot chirurg. Sinds augustus 2020 is zij werkzaam in het Medisch Spectrum Twente als chirurg in opleiding.

Op 23 november 2020 zal Maureen haar proefschrift verdedigen, op dezelfde dag als haar man Davy Paap, aan de Rijksuniversiteit Groningen.

