

University of Groningen

Hemostatic changes and antithrombotic management in kidney transplantation

van den Berg, Tamar

DOI:
[10.33612/diss.254092051](https://doi.org/10.33612/diss.254092051)

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:
2022

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

Citation for published version (APA):
van den Berg, T. (2022). *Hemostatic changes and antithrombotic management in kidney transplantation*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.
<https://doi.org/10.33612/diss.254092051>

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>.

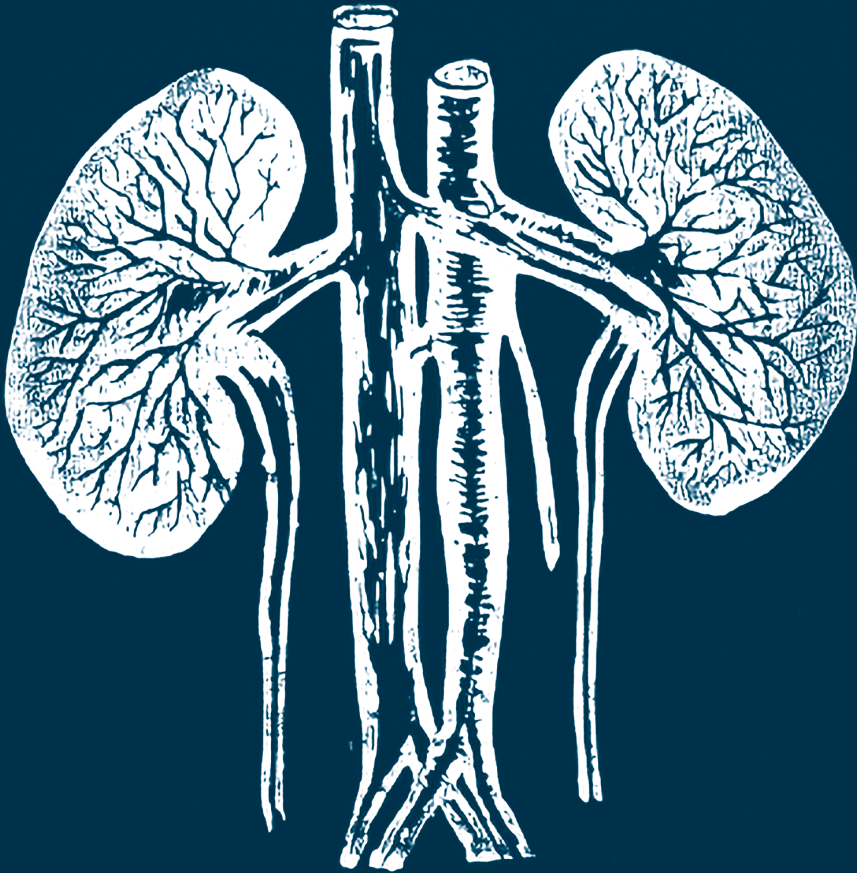
Take-down policy

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.

Appendix I

Letter to the Editor



C4:
The future of solid organ
transplantation from the perspective
of young transplant professionals

American Journal of Transplantation. 2019 Jun;19(6):1867.

Stan Benjamens
Tamar A.J. van den Berg
Robert A. Pol



To the Editor,

With great interest, we read the first C4 Article titled "*Current opinions in organ allocation*", the result of pioneering work by the editorial board of the *American Journal of Transplantation*.¹ The effort of the editorial board to realize their four Cs goal, establishing a crowdsourced collaboration on current and controversial subjects, has resulted in a state-of-the-art review. Over 100 transplant professionals contributed to this project, making it a one-of-a-kind, interdisciplinary and cross-border collaboration. With the tremendous success of this first C4 Article, continuation of this project seems inevitable. As young transplant professionals, we want to use this opportunity to respond to the call for a second C4 Article topic by Allan D. Kirk, Editor-in-Chief of the *American Journal of Transplantation*.²

As highlighted in two publications by Englesbe et al in this journal, young transplant surgeons have a key role to play in addressing the many scientific questions in this field.^{3,4} When addressing the future of organ transplantation, with a chance for artificial organs and personalized immunosuppressive therapy, the perspective of young transplant professionals is essential. Young transplant researchers, working as clinicians or as PhD candidates, can be closely involved in groundbreaking clinical trials or laboratory achievements. Above all, they can provide new insights in longstanding transplant-related hurdles, making their status as novice an exceptional advantage.

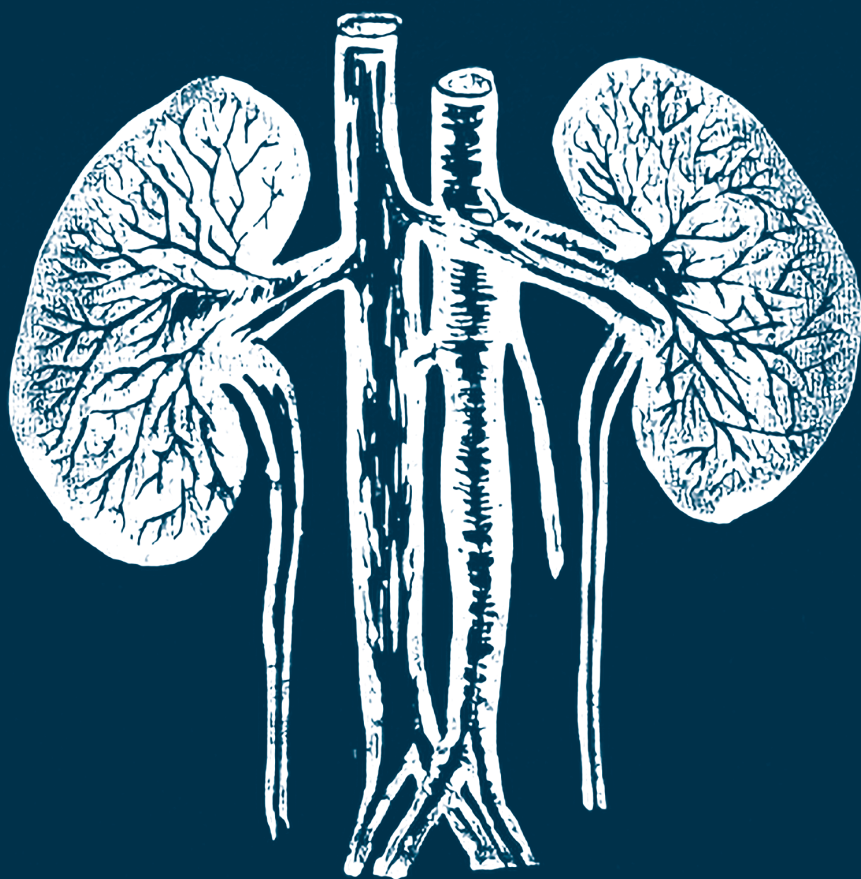
In addition, the success of the "*What's hot, what's new*" session and subsequent publication at the *American Transplant Congress*, describing the cutting-edge scientific research findings, shows the demand for a concise review of current and future scientific directives.⁵ To date, the driving forces behind these types of presentations and articles are predominantly the experienced and honored members of the transplant society. While years of experience in this field has many advantages, a fresh set of eyes, not opinionated by prevailing dogmas, can be of additional value. In line with the innovative design of the C4 Article project, young members of the transplant society should be encouraged to provide their input, whereas the first C4 article was mainly written by senior researchers and clinicians.

With the above-stated in mind, a C4 article written by young transplant professionals with a focus on the future of solid organ transplantation will result in an overview of the possible scientific paths to take in the coming years. More specifically, we propose focusing on the subtopics: machine perfusion, tissue regeneration, artificial intelligence, pharmaceutical advances, and innovation in clinical trial design. The goal of this project should be to acquire broad stakeholder input from all fields of solid organ transplantation, with a focus on both clinical and basic science. Professionals who are willing to participate should not feel excluded by any age limit or by the extent of their track record, whereas sharing ideas for the future of transplantation should never be restricted. For the *American Journal of Transplantation*, initiating a second C4 article with this goal is an opportunity to guide the potential future for academic collaborations.

REFERENCES

1. C4 article contributors. Current opinions in organ allocation. *Am J Transplant.* 2018;18(11):2625-2634.
2. Kirk AD. C4: An experiment in academic dialogue. *Am J Transplant.* 2018;18(11):2619-2619.
3. Englesbe MJ, Lynch RJ, Sung RS, Segev DL. Time-trends in publication productivity of young transplant surgeons in the United States. *Am J Transplant.* 2012;12(3):772-778.
4. Englesbe MJ, Sung RS, Segev DL. Young transplant surgeons and NIH funding. *Am J Transplant.* 2011;11(2):245-252.
5. Eckhoff DE, Fairchild RL, Abdi R. What's hot, what's new: Report from the American Transplant Congress 2018. *Am J Transplant.* 2018;18(12):2857-2868.

Appendix II



Nederlandse samenvatting
List of publications
List of contributing authors
Acknowledgements / Dankwoord
Curriculum Vitae

NEDERLANDSE SAMENVATTING IN GEWONE TAAL

Lange tijd werd gedacht dat ontvangers van niertransplantaties en vooral degenen die dialyse-afhankelijk waren op het moment van transplantatie, alleen een verhoogd risico hadden op bloedingen. Het is echter inmiddels ook algemeen erkend dat deze patiënten een verhoogd tromboserisico hebben, als gevolg van verschillende veranderingen in het stollingssysteem, die worden veroorzaakt door eindstadium nierfalen, dialyse en de chirurgische procedure. Tegenwoordig is trombose van de donornier de belangrijkste oorzaak van vroegtijdig transplantaatverlies na niertransplantatie. Toch richt onderzoek zich meestal niet op preventie hiervan en ontbreken hierdoor duidelijke richtlijnen.

Dit proefschrift bespreekt 1) stollingscomplicaties en het huidige bewijs voor en de controverses rondom antistollingsmanagement bij niertransplantatie, 2) veranderingen in het stollingssysteem van niertransplantatiepatiënten en 3) recente internationale ontwikkelingen op het gebied van transplantatieonderzoek

Hoofdstuk 1 geeft een algemene introductie van het stollingssysteem onder fysiologische (normale) omstandigheden en de pathologische (afwijkende) veranderingen bij eindstadium nierfalen (en uiteindelijk ontvangers van een niertransplantatie) die de paradoxale situatie veroorzaken van een gelijktijdig verhoogd trombose- en bloedingsrisico. Het schetst ook de verschillende antistollingsmedicijnen en hun klinische toepassing bij niertransplantatie en beschrijft chirurgische opties voor de behandeling van trombose van de donornier en bloedingen na de operatie.

In **deel I, hoofdstuk 2**, is een retrospectieve analyse uitgevoerd van 2000 niertransplantatiepatiënten, die tussen 2011 en 2016 zijn getransplanteerd in de twee grootste transplantatiecentra van Nederland. Deze analyse laat zien dat in de eerste week na transplantatie, trombose van de donornier in 1.1% en serieuze nabloedingen in 4.4% van de gevallen voorkomt. De piek ligt daarbij in de eerste 2 dagen. Obesitas en meerdere nierslagaders zijn transplantatiekenmerken die het risico op trombose verhogen, terwijl hart- en vaatziekten en pre-emptieve transplantatie (waarbij de patiënt nog niet afhankelijk is van dialyse) onafhankelijke risicofactoren voor ernstige nabloeding zijn. Met betrekking tot antistollingsbehandeling is vastgesteld dat de toediening van ongefractioneerde heparine tijdens de operatie veilig is, ook in combinatie met plaatjesremmers, terwijl een lopend infuus met heparine in de dagen na de operatie of voortzetting van vitamine K-antagonisten het risico op ernstige nabloedingen duidelijk verhoogt. Het is intrigerend dat de behandel-/preventiestrategie al verschilt tussen de twee centra die deelnamen aan deze retrospectieve analyse.

In **hoofdstuk 3** is daarom getracht een beeld te krijgen van de verschillende trombosepreventie strategieën die worden gebruikt bij niertransplantatie in Europa. In een online enquête, gericht aan niertransplantatieprofessionals in Europa, werd vastgesteld dat 78% van de respondenten de voorkeur geeft aan een vorm van trombosepreventie en 32% ongefractioneerde heparine toedient tijdens de operatie. De timing, het middel en de dosering varieert echter aanzienlijk, wat hoogstwaarschijnlijk te wijten is aan het gebrek aan onderzoeken van hoge kwaliteit.

Deel II is gericht op veranderingen in het stollingsstelsel van niertransplantatiepatiënten en tijdens het bewaren van het orgaan tussen de donatie en transplantatie. Zoals eerder vermeld, passen centra verschillende trombosepreventie strategieën toe op basis van bekende risicofactoren. In het Universitair Medisch Centrum Groningen wordt protocolair 5000 eenheden ongefractioneerde heparine gegeven net voor het klemmen van de bloedvaten tijdens niertransplantatie. Dit betreft echter alleen pre-emptieve niertransplantatieontvangers vanwege een verondersteld verhoogd bloedingrisico voor dialyse-afhankelijke ontvangers. In **hoofdstuk 4** staat centraal of dit onderscheid gerechtvaardigd is, aangezien inmiddels bekend is dat dialyse-afhankelijke ontvangers niet alleen een verhoogd risico hebben op bloedingen, maar ook op trombose. We voerden een groot aantal stollingsanalyses uit in bloedplasma van niertransplantatieontvangers en hun gezonde levende donor. Niet alleen hadden pre-emptieve en dialyse-afhankelijke ontvangers een vergelijkbare hemostatische toestand voorafgaand aan transplantatie, ze vertoonden ook verhoogde stollingsneiging in vergelijking met gezonde donoren, en een verminderd vermogen om stolsels af te breken.

Hoofdstuk 5 laat zien dat er microstolsels en afzettingen van fibrine (het beginstadium van een stolsel) aanwezig zijn in menselijke nieren na statische koude nierpreservatie (SCS). De aanwezigheid van microstolsels in nieren van overleden donoren was niet onverwacht, vooral omdat is aangetoond dat hersendood en donatie na een hartstilstand de stolling activeren en de stolselafbraak ontregelen. Opvallend is echter dat nieren van levende donoren ook een gestage toename van het aantal microstolsels vertoonden tijdens de transplantatieprocedure. Deze toename kan gedeeltelijk worden verklaard door manipulatie van de nier tijdens de donoroperatie waarbij de nier met de hand wordt uitgenomen. Er wordt echter ook verwacht dat zij het gevolg zijn van stollingsactivatie door ischemie-reperfusie schade. De nier heeft tijdelijk geen zuurstof gekregen (ischemie) en opvallend genoeg treedt er meer schade op na herstel van de bloedtoevoer (reperfusie). Aangezien microstolsels en fibrineafzettingen lokale doorbloedingsstoornissen veroorzaken en kunnen fungeren als een verzamelplaats voor grotere stolsels, kan de transplantaatfunctie worden bedreigd.

Voor niertransplantatie in Nederland is hypotherme machineperfusie (HMP) sinds 2018 de gouden standaard voor preservatie van overleden donornieren. Hoewel bewezen is dat HMP beter is dan SCS, zijn de exacte mechanismen die aan deze superioriteit ten grondslag liggen slechts in beperkte mate onderzocht. In **hoofdstuk 6** wordt gesteld dat HMP deels ook een

langere en daardoor wellicht betere flush is, waardoor microstolsels die gevormd zijn als gevolg van hersendood of hartstilstand, worden uitgespoeld. Varkensnieren van een lokaal slachthuis werden blootgesteld aan 35 minuten zonder zuurstof zonder te koelen en daarna gespoeld met preservatievloeistof om een donatie na hartstilstand na te bootsen. Daarna werd SCS vergeleken met HMP en HMP met toevoeging van alteplase, een medicijn dat stolsels afbreekt. Analyses van de perfusievloeistof, afgenomen op verschillende tijdstippen, toonden aan dat de natuurlijke barrière van onze bloedvaten (endothelcellen) niet extra werd geactiveerd door HMP. Wel leek er sprake te zijn van een verhoogde afbraak van stolsels. In biopten zagen we dat HMP-nieren minder microstolsels hadden in vergelijking met SCS. De toevoeging van alteplase aan HMP bleek geen toegevoegde waarde te hebben.

Deel III: In de vorige eeuw volgden grote doorbraken op het gebied van orgaantransplantatie elkaar in rap tempo op. Ondertussen verandert ook de wetenschappelijke gemeenschap en de afgelopen jaren hebben zich verschillende positieve en negatieve veranderingen voorgedaan die ook van invloed zijn op transplantatieonderzoek.

In 2016 hield het Verenigd Koninkrijk een referendum over het al dan niet verlaten van de Europese Unie en 52% van de stemmen was voor uittreding. “Brexit” stond voor de deur en er werden zorgen geuit over de mogelijke impact die het zou hebben op de National Health Service (het Britse gezondheidssysteem) en de wetenschappelijke gemeenschap van het Verenigd Koninkrijk. In **hoofdstuk 7** is een bibliometrische analyse uitgevoerd om de betrokkenheid van het Verenigd Koninkrijk bij onderzoek naar orgaantransplantatie te beoordelen, vooral in relatie tot de Europese Unie en hun financiering. Met behulp van gegevens uit de database van het Publicatiebureau van de Europese Unie (CORDIS) was het duidelijk dat de Britse transplantatiegemeenschap in hoge mate afhankelijk is van EU-financiering en internationale samenwerkingen, aangezien 20% van hun publicaties betrekking had op internationale samenwerkingen en bijna 50% werd gefinancierd door de Europese Unie. Daarnaast is open access publiceren in de loop der jaren een groeiende methode van publiceren geworden. Dit houdt in dat onderzoek vrij beschikbaar is voor iedereen, zonder dat hier een abonnement of eenmalige betaling voor nodig is. De kosten voor publicatie worden betaald door de auteurs van het onderzoek. Als reactie op deze ontwikkeling hebben sommige traditionele tijdschriften open access zusterijdschriften opgezet. Naast directe indiening bieden deze zusterijdschriften de mogelijkheid om manuscripten over te dragen die traditionele tijdschriften op basis van prioriteit niet kunnen publiceren. In 2015 richtte the Transplantation Society samen met uitgever Wolters Kluwer *Transplantation Direct* op als het zusterijdschrift van *Transplantation*. In **hoofdstuk 8** onderzochten we de uiteindelijke bestemming van manuscripten die tussen 2015 en 2019 een aanbod voor overdracht aan *Transplantation Direct* kregen. Hoewel veel auteurs niet op dit aanbod ingingen en publicatie in andere traditionele tijdschriften zochten, werd aangetoond dat het accepteren van overdracht

naar een gekoppeld zusterijdschrift een betrouwbare en tijdbesparende mogelijkheid biedt voor auteurs om hun onderzoek te publiceren.

Conclusie

Hoewel dit proefschrift geen definitieve antwoorden geeft over het voorkomen van trombose van de donornier en andere stollingscomplicaties bij niertransplantatiepatiënten, hebben we een beter begrip gekregen van de veranderde stollingsstatus in niertransplantatiepatiënten en een basis gelegd voor toekomstig onderzoek.

Wat duidelijk is geworden is dat een one-size-fits-all-principe niet kan worden toegepast op trombosepreventie bij niertransplantatiepatiënten. Alle beschikbare antistollingsmiddelen zijn min of meer geassocieerd met bloedingen, of zo niet, dan is hun effect op trombosepreventie nog niet voldoende aangetoond, zelfs als ze veilig lijken. Ernstige nabloedingen zijn echter gemakkelijk te detecteren en er zijn verschillende behandelingsopties beschikbaar, terwijl trombose van de donornier vrijwel altijd leidt tot het verlies van deze nier. Al met al lijkt er enig bewijs te zijn dat toediening van ongefractioneerde heparine tijdens de operatie veilig is en kan helpen bij het verminderen van het tromboserisico. Plaatjesremmers kunnen daarbij veilig worden voortgezet met minimaal risico op een ernstige nabloeding.

Om problemen zoals trombose van de donornier aan te pakken, is het bovendien belangrijk om een optimale onderzoeksomgeving te hebben. Academische ontwikkelingen hebben direct en indirect invloed op de resultaten die worden gegenereerd voor klinische onderzoeksdoelen. Er is een groeiend besef dat het belangrijk is om de toegang tot transplantatieonderzoek zo breed mogelijk beschikbaar te maken. Transplantatieonderzoek profiteert van de best mogelijke omstandigheden: gratis beschikbare onderzoeksresultaten, onbeperkte internationale samenwerkingen en onderzoek gericht op alle leden van de samenleving door een divers personeelsbestand, dat wordt beoordeeld en beloond op basis van de kwaliteit van hun onderzoek.

LIST OF PUBLICATIONS

- Preemptively and non-preemptively transplanted patients show a comparable hypercoagulable state prior to kidney transplantation compared to living kidney donors. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, **van den Berg TAJ**, Bakker SJL, van den Heuvel MC, Struys MMRF, Lisman T, Pol RA. *PLoS One*. 2018 Jul 16;13(7):e0200537.
- Surgical Safety and Efficacy of Third Kidney Transplantation in the Ipsilateral Iliac Fossa. Domagala P, **van den Berg TAJ**, Tran K, Terkivatan T, Kimenai H, Hartog H, Hesselink DA, Bakker SJL, Ijzermans JN, Pol RA, Minnee RC. *Ann Transplant*. 2019 Mar 8;24:132-138.
- Perioperative antithrombotic therapy does not increase the incidence of early postoperative thromboembolic complications and bleeding in kidney transplantation. **van den Berg TAJ**, Minnee RC, Lisman T, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, van de Wetering J, Bakker SJL, Pol RA, MD. *Transpl Int*. 2019 Apr;32(4):418-430.
- C4: The future of solid organ transplantation from the perspective of young transplant professionals. Benjamens S, **van den Berg TAJ**, Pol RA. *Am J Transplant*. 2019 Jun;19(6):1867.
- Brexit and transplantation research: EU funding and scientific collaborations. Benjamens S*, **van den Berg TAJ***, Papalois V, Dor FJMF, Pol RA. *Transplantation*. 2020 Jan;104(1):6-9.
- Living donor hand-assisted laparoscopic nephrectomy in a healthy individual with situs inversus totalis: no need to turn down the donor. Benjamens S*, **van den Berg TAJ***, Lange JFM, Pol RA. *BMJ Case Rep*. 2020 Jan 22;13(1):e233523.
- Kidney temperature during living donor kidney transplantation is associated with short-term measured glomerular filtration rate - a prospective study. Benjamens S*, **van den Berg TAJ***, Kuipers TGJ, Moers C, Berger SP, Leuvenink HGD, Pol RA. *Transpl Int*. 2020 Feb;33(2):174-180.
- Gender disparities in authorships and citations in transplantation research. Benjamens S, Banning LBD, **van den Berg TAJ**, Pol RA. *Transplant Direct*. 2020 Oct 19;6(11):e614.
- Aggravation of fibrin deposition and microthrombus formation within the graft during kidney transplantation. **van den Berg TAJ**, van den Heuvel MC, Wiersema-Buist J, Adelmeijer J, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Lisman T, Bakker SJL, van Goor H and Pol RA. TransplantLines Investigators. *Sci Rep*. 2021 Sep 23;11(1):18937.
- Antithrombotic Management in Adult Kidney Transplantation – An European survey study. **van den Berg TAJ**, Lisman T, Dor FJMF, Moers C, Minnee RC, Bakker SJL, Pol RA. *Eur Surg Res*. 2021 Dec 6.
- The destiny of manuscripts when pairing ‘traditional’ - with open access sibling journals. **van den Berg TAJ**, Benjamens S, Bakker SJL, Chapman JR, Geissler EK, Pol RA. *Transplantation*. 2022 Sep 19.

*both authors contributed equally.

LIST OF CONTRIBUTING AUTHORS

Jelle Adelmeijer | Dept. of Surgery, Surgical Research Laboratory, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands

Stephan J.L. Bakker | Dept. of Internal Medicine, Division of Nephrology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands

Stan Benjamens | Dept. of Surgery, Division of Transplant Surgery, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands

Jeremy R. Chapman | Centre for Transplant and Renal Research, Westmead Institute for Medical Research, The University of Sydney, NSW, Australia

Edward K. Geissler | Dept. of Surgery, Experimental Surgery Section, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany

Harry van Goor | Dept. of Pathology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands

Frank J.M.F. Dor | Imperial College Renal and Transplant Centre, Hammersmith Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, United Kingdom

Marius C. van den Heuvel | Dept. of Pathology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands

Ton (J.A.) Lisman | Dept. of Surgery, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands

Robert C. Minnee | Dept. of Surgery, Division of Hepato-Pancreato-Biliary & Transplant Surgery, Erasmus Medical Center, Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands

Cyril Moers | Dept. of Surgery, Division of Transplant Surgery, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands

Gertrude J. Nieuwenhuijs-Moeke | Dept. of Anaesthesiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands

Vassilios Papalois | Imperial College Renal and Transplant Centre, Hammersmith Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, United Kingdom

Robert A. Pol | Dept. of Surgery, Division of Transplant Surgery, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands

Michel M.R.F. Struys | Dept. of Anaesthesiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands. Department of Anesthesia, Ghent University, Ghent, Belgium

Jacqueline van de Wetering | Dept. of Internal Medicine, Division of Nephrology and Kidney Transplantation, Erasmus, Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Janneke Wiersema-Buist | Department of Surgery, Surgical Research Laboratory, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands

DANKWOORD

Dit proefschrift was niet tot stand gekomen zonder de hulp van een heleboel personen. Op verscheidene manieren hebben zij bijgedragen, zowel op de inhoud als om er een onvergetelijke tijd van te maken. Met het risico dat ik mensen vergeet, wil ik de volgende personen in het bijzonder bedanken:

Dr. R.A. Pol, Beste Robert, als ietwat bleue tweedejaars geneeskundestudent klopte ik in 2014 bij je aan om een pilot project te gaan doen en eens te toetsen of ik onderzoek nou echt niet leuk vond. Anno 2022, en dit boekje later, kunnen we wel stellen dat die hypothese verworpen kan worden. Ik ben ervan overtuigd dat dit niet alleen komt door de felrood gekleurde manuscripten die ik terugkreeg of de keren dat ik niet zeker wist of je nu serieus of sarcastisch was, maar vooral doordat jij onderzoekssfeer hoog in het vaandel hebt staan. Borrels, barbecues, tripjes tijdens congressen en slechte grappen kunnen daarbij niet ontbreken. In dat licht moet ik ook Maaïke bedanken voor alle keren dat we als onderzoekers welkom waren bij jullie thuis en je aandacht hebben opgeëist op onchristelijke tijdstippen. Bedankt voor je enthousiasme, je drive en de ruimte die je hebt gegeven om me te ontwikkelen tot de onderzoeker, dokter én persoon die ik nu ben.

Prof. dr. J.A. Lisman, Beste Ton, als ik bij jou op de kamer kwam, lagen het kladblok en de pen al klaar. Tijdens het eerste project met de VAPOR-1 samples snapte ik er soms maar weinig van, maar jij nam alle tijd om het uit te tekenen en dat doe je desgevraagd nog steeds. Doe daar nog eens je ultrasnelle reactietijd, nuttige schrijftips en goeie Gin Ton-ics bij en je kunt als promovendus in je handjes knijpen. Daarnaast heb ik altijd met veel plezier naar je vaak messcherpe analyses van de academische wereld geluisterd en je hulp bij dat andere experiment extreem gewaardeerd.

Prof. dr. S.J.L. Bakker, Beste Stephan, dankjewel voor je daverende enthousiasme en vriendelijkheid. Ondanks dat de hoofdmoot van mijn onderzoek zich bij de Chirurgie afspeelde, kwamen er juist door een bezoekje aan de Brug altijd wel weer nieuwe inzichten of onderzoeksideeën. Je stond overal voor open, maar zorgde er wel voor dat er ook even vanuit een andere invalshoek werd gekeken en dat is me enorm waardevol geweest.

De leescommissie, **prof. dr. B.L. van Leeuwen**, **prof. dr. S. Middeldorp**, en **prof. dr. I.P.J. Alwayn**. Dank voor jullie interesse in mijn proefschrift en het commentaar dat ik mocht ontvangen. Ik zie er naar uit jullie te ontmoeten op 7 december.

Overige leden van de oppositie, **Prof. dr. H.G.D. Leuvenink, prof. dr. J.P.P.M. de Vries, dr. C.J. Peutz-Kootstra, en dr. G.J. Nieuwenhuijs-Moeke**. Ook dank voor jullie interesse in mijn proefschrift. Ik kijk uit naar een mooie discussie.

Een deel van mijn onderzoek heeft zich afgespeeld op de afdeling Pathologie en in het bijzonder met de volgende personen: **Prof. dr. Harry van Goor**, Beste Harry, bedankt voor de enthousiaste samenwerking tijdens het humane microthrombi project. Ondanks dat je niet mijn promotor was, nam je alle tijd voor me en was je intensief betrokken. **Dr. M.C. van den Heuvel**, beste Marius, dankjewel voor alle ontelbare keren dat je met me meekeek door de microscoop en de vele coupes die je hebt gescoord. Op weg naar het Triade-gebouw of het Zusterhuis kwam ik vaak langs je kamer en was je vrijwel altijd druk bezig met diagnostiek, maar zodra ik mijn hoofd om de hoek van de deur stak was er altijd even tijd voor een vraag of de ruimte om een stapel glaasjes achter te laten. **Marian Bulthuis**, Beste Marian, dankjewel voor je hulp en de tijd die je hebt gestoken om me te leren paraffineren, de Hamamatsu te gebruiken en alle andere klusjes die ik bij de Pathologie kwam doen.

Dr. G.J. Nieuwenhuijs-Moeke, Beste Gertrude, vanaf mijn eerste project (hoofdstuk 4) ben je regelmatig betrokken geweest bij de inhoud van dit proefschrift. In de tussentijd heb je met mooie projecten en hard werken de wetenschappelijke ladder verder beklommen. Glazen plafonds zijn er om te breken. Ik wens je heel veel succes met de laatste tredes en heb er alle vertrouwen in dat een toga uitstekend met stiletto's te combineren valt.

Dr. R. Minnee, Beste Robert, dankjewel voor je hulp toen ik voor mijn stage wetenschap naar Rotterdam kwam en voor de gezelligheid daarna. Dat afstand geen factor hoeft te zijn voor een goede samenwerking hebben het UMCG en het Erasmus wel bewezen. **Dr. A.A. Rijkse**, beste Elsaline, dankjewel voor de gezelligheid tijdens alle Roffa meets Grunn-momenten.

Dr. C. Moers, dr. F.J.M.F. Dor, prof. dr. V. Papalois, prof. dr. J.R. Chapman, prof. dr. E.K. Geissler, dr. J. van de Wetering, prof. dr. M.M.R.F. Struys. Thank you for your collaboration and contributions to the different chapters in this thesis. Throughout the years, your input and corrections have improved both them and myself. Cyril, in het bijzonder ook bedankt voor het organiseren van de Experimental Transplant Meeting en de Kidney Transplant Meeting (aka de krokettenmeeting) die voor mij extra diepgang gaven aan het onderzoek en de onderlinge collegialiteit op het COL.

Zonder het **Prometheus nierteam, de MOD-teams** en het materiaal dat zij bij tijden ontij door de jaren heen tijdens donatie- en transplantatieprocedures hebben verzameld was een groot deel van mijn onderzoek niet mogelijk geweest. Ik ben blij dat ik daar een paar jaar deel van

heb mogen uitmaken en kijk met veel plezier terug op de leukste bijbaan die je als student kunt hebben.

Mijn lieve collega's op het COL, met wie ik menig ochtendje om 07:00 in het slachthuis heb gestaan, om 12:00 uur heb geluncht of congresfeestjes mee heb beleefd: **Dr. Leonie van Leeuwen, Veerle Lantinga, Annick van Furth, Tobias Huijink, Tim Hamelink, Hanno Maassen, Kalong Zhang, Bente van den Boom, Ellen Driever, Silke Bodewes, Fien von Meijenfeldt, Dr. Otto van Leeuwen, Bianca Lascaris, Tim Swaab, Baran Ogurlu.** Daarnaast **Floris Kroezen**, heel veel succes met jouw onderzoekscarrière waarvan ik zeker ben dat die erin zit. Leuk dat ik je mocht helpen met de eerste stappen daarin.

De drijvende krachten in het Chirurgisch Onderzoekslab: **Jacco Zwaagstra, Petra Ottens, Jelle Adelmeijer** en **Janneke Wiersema-Buist**: zonder jullie hulp, engelengeduld en antwoorden op al mijn vragen, hoe basaal ook, had ik het niet gered. Petra, dankjewel voor elke keer dat je 's ochtends vroeg voor me klaar stond om mee te gaan naar het slachthuis. Jelle, je hebt heel wat analyses voor me gedaan, volgens mij kan je de D-dimeer inmiddels niet meer zien. Janneke, je was een ware vraagbaak voor al mijn vraagtekens bij stappen in IHC-protocollen, en Jacco, je zwaait met recht de scepter over een vooral heel erg fijn lab waar iedereen zich welkom voelt, zolang je je maar netjes aan de regels houdt. Ook dank aan **Suzanne Veldhuis** en **Douwe Samplonius**: ook al hebben we niet of minder samengewerkt, voor algemene vragen kon ik ook bij jullie terecht.

Mijn Triade-kamergenootjes, **Dr. Merel Pool** en **Dr. Leonie Venema**: 's avonds een koelkast het triadegebouw inwerken heeft ons heel wat werkplezier verschaft, de tocht en de klimaatregeling minder. Desondanks was het altijd wel gezellig op de kamer. **Dr. Rosa Lammerts**, jammer dat ons gezamenlijke project nooit van de grond gekomen is, we waren een goed team. Heel veel succes met je opleiding tot medisch-immunoloog!

De fijne mensen met wie ik vele lunches en koffiewandelingen heb doorgebracht: **Dr. Willemijn van der Plas, Emmalie Jager, Dr. Melanie Reijrink, Jessica van der Weijden, Evelien Quint, Venla den Hollander, Anouk van de Kuit, Sebastiaan Dulfer.**

Emmalie Jager, Lieve Em, je zit nu in Portland voor jouw MD/PhD traject en wat tof en jammer vind ik dat tegelijk, want wat had ik je er graag bij gehad tijdens de verdediging. Sinds onze ontmoeting bij Gyas en daarna bij Geneeskunde hebben we alle buluitreikingen van elkaar bijgewoond en dezelfde stappen genomen! Dankjewel voor alle fijne momenten, waarbij er vooral veel en goed werd gegeten, met als hoogtepunt Marrakesh. Ik hoop op nog heel veel fijne eetdates waarbij vooral de een voor de ander kookt en niet samen ;).

Wiesje Banning, Lieve Wies, we hebben heel veel uurtjes samen doorgebracht. Eerst op onze kamer in het Triade, waarbij de sloopkogels ons op een gegeven moment om de oren vlogen, en later in het Zusterhuis. Caffeïne was daarbij nooit ver uit de buurt en er zijn heel wat rondjes om het UMCG heen gelopen. Dankjewel voor je gezelschap en veel succes met jouw laatste loodjes tot dr.!

Dr. Stan Benjamens, Lieve Stan, wanneer je door dit proefschrift bladert komt jouw naam heel vaak voorbij, want we hebben superveel leuke projecten gedaan samen. Vaak was jij hiervan de geestelijk vader, waarbij zelfs een gereformeerd trouwformulier dat ik je liet zien je op ideeën bracht. Met veel plezier denk ik terug aan onze conference call op vrijdagavond met de States voor de C4 Letter, de tripjes in Seattle, Madrid en Kopenhagen, de keren dat ik bij Huize Benjamens kon logeren voor een congres of onderweg naar Schiphol, de vele klaagzangen over onderzoek en het enthousiasme dat bij jou doorwerkt in alles wat je doet. Ik hoop dat de vriendschap die is ontstaan blijft en we elkaar ondanks de afstand nog regelmatig blijven spreken.

Dr. Melanie Reijrink, Lieve Mel, mijn eerste werkplek in de balzaal van het Triadegebouw had ik aan jou te danken. Naast mijn locatiemanager, want je hebt zelfs de bezichtiging van mijn appartement gedaan toen ik niet kon, ben je ook een dierbare vriendin geworden. Dankbaar dat je nu mijn paranimf wilt zijn!

Deby Verweij, Lieve Deeb, wat hebben we inmiddels al veel meegemaakt samen. Als vriendinnen, huisgenoten, studiegenootjes en nu ben je mijn paranimf. Ik hoop op nog heel veel kampeerweekendjes, borrelplanken, goede wijn en geknor in de toekomst.

Mayra van der Spek, Lieve May, thanks voor alle keren dat ik bij jullie kon crashen als ik weer in Groningen moest zijn en most of all: Dankjewel voor onze vriendschap die ik zal koesteren tot we oud en rimpelig zijn.

Pap, mam, het is er dan eindelijk! Het boekje waarvan ik lang heb getwijfeld of die er zou komen. Maar mede dankzij jullie onophoudelijk luisterend oor en pragmatiek (wat ik niet altijd wilde horen, want soms was gewoon klagen ook erg fijn), ben ik uiteindelijk toch voor het MD/PhD traject gaan solliciteren en wat is dat een goede keuze gebleken. Mam, wat was het bovendien gaaf dat we voor het Brexit stuk eens over onderzoek konden sparren. Allebei in totaal verschillende werkgebieden en toch sta je, weliswaar niet als auteur, buiten dit dankwoord om ook in dit proefschrift. **Myrth**, mijn lieve (altijd kleine) zusje. We zijn twee totaal verschillende personen maar weten elkaar altijd weer te vinden. Ik ben trots op alles wat je doet en dankbaar dat we zo'n diepe band hebben waarin we alles met elkaar kunnen delen.

En last but not least: **Lieve San**, tijdens mijn eerste onderzoeksjaar kwam jij mijn leven binnenwandelen. De altijd serieuze Tam was ineens volledig afgeleid. Vrij onhandig want er moest immers ook onderzoek worden gedaan. Jij voelt me echter vanaf het allereerste begin al perfect aan en bij jou kom ik tot rust. Het medische en onderzoekswereldje vind je maar lastig te begrijpen, maar je hebt geen moment gemist om me te steunen en trots op me te zijn. Ik ben blij dat we nu in Zwolle ons leven samen verder vorm kunnen geven en er volgend jaar weer een feestje op de planning staat.

CURRICULUM VITAE

Tamar van den Berg was born on March 17, 1995 in Oldebroek, the Netherlands. She attended grammar school at the "Gymnasium Ceeleum" in Zwolle from 2007 until 2013, from which she received the Nicoline Minke award in 2012 for "services to the school, while maintaining high grades". After graduation, she was admitted to study Medicine at the University of Groningen. In her first year, she joined the "Prometheus Nierteam", a student team which collects data and biomaterial during multi-organ donation and kidney transplantation procedures. She also performed a Junior Scientific Masterclass research pilot under the supervision of dr. Robert Pol, which resulted in an oral presentation at the 2016 American Transplant Congress in Boston, USA. In 2016 she obtained her bachelor's degree, after which she performed her master thesis, which she conducted in Groningen and in the Erasmus Medical Center Rotterdam. Her interest in research remained and she applied for the MD/PhD programme of the Junior Scientific Masterclass during her first year of medical rotations at the University Medical Center Groningen. She was accepted to the programme in 2018. During this MD/PhD trajectory, she presented her work at several (inter)national conferences and became secretary for the recently founded Dutch Kidney Transplant Study Group.

Her clinical education continued at the Isala Hospital, Zwolle, the Netherlands, but was interrupted by the COVID-19 pandemic. For three months she worked as a caregiver in a local nursing home at the psychogeriatric COVID-cohort. Her final internships were performed at the department of Abdominal Surgery of the UMCG and the department of Emergency Medicine, Isala Hospital, Zwolle, the Netherlands. She obtained her medical degree in April 2022 and started as a resident (not-in-training) in Emergency Medicine at the Isala Hospital in November 2022.

During her student years in Groningen, she was an active member of Navigators Studentenvereniging Groningen (N.S.G.) between 2014 and 2019. In her spare time, Tamar likes to cook, garden and be creative.