

University of Groningen

## Strategies to Improve Outcome after Transplantation of Extended Criteria Donor Livers

Westerkamp, Andrie Cornelis

**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:*

2016

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

*Citation for published version (APA):*

Westerkamp, A. C. (2016). *Strategies to Improve Outcome after Transplantation of Extended Criteria Donor Livers*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

### 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.

## List of publications

---

1. Westerkamp AC, Lisman T, Porte RJ. How to minimize blood loss during liver surgery in patients with cirrhosis. *HPB (Oxford)* 2009;11:453-458.
2. 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;13:1327-1335.
3. Westerkamp AC, Heijne-Penninga M, Kuks JB, Cohen-Schotanus J. Open-book tests: search behaviour, time used and test scores. *Med Teach* 2013;35:330-332.
4. Karimian N, Westerkamp AC, Porte RJ. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19:209-216.
5. op den Dries S, Westerkamp AC, Karimian N, Gouw AS, Bruinsma BG, Markmann JF, *et al.* Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures. *J Hepatol* 2014;60:1172-1179.
6. Westerkamp AC, de Boer MT, van den Berg AP, Gouw AS, Porte RJ. Similar outcome after transplantation of moderate macrovesicular steatotic and nonsteatotic livers when the cold ischemia time is kept very short. *Transpl Int* 2015;28:319-329.
7. Evers DJ, Westerkamp AC, Spliethoff JW, Pully VV, Hompes D, Hendriks BH, *et al.* Diffuse reflectance spectroscopy: toward real-time quantification of steatosis in liver. *Transpl Int* 2015;28:465-474.
8. Karimian N, Matton APM, Westerkamp AC, Burlage LC, op den Dries S, Leuvenink HGD, *et al.* Ex situ normothermic machine perfusion of donor livers. *J Vis Exp* 2015;e52688.
9. Westerkamp AC, Korkmaz KS, Bottema JT, Ringers J, Polak WG, van den Berg A, *et al.* Elderly donor liver grafts are not associated with a higher incidence of biliary complications after liver transplantation: results of a national multicenter study. *Clin Transplant* 2015;29:636-643.
10. Westerkamp AC, Mahboub P, Meyer SL, Hottenrott M, Ottens PJ, Wiersema-Buist J, *et al.* End-ischemic machine perfusion reduces bile duct injury in donation after circulatory death rat donor livers independent of the machine perfusion temperature. *Liver Transpl* 2015; 21:1300-1311.
11. de Boer MT, Westerkamp AC, van den Berg A, Lisman T, Hendriks HG, Porte RJ. Increased postreperfusion transfusion requirements in liver transplantation with extended criteria donor grafts. Submitted for publication.
12. Westerkamp AC, Karimian N (shared first author), Matton APM, Mahboub P, van Rijn R, Wiersema-Buist J, *et al.* Oxygenated hypothermic machine perfusion improves hepatobiliary function of extended criteria donor livers. Accepted for publication in *Transplantation with revisions*.
13. Westerkamp AC, Gouw ASH, van den Heuvel MC, Lisman T, Porte RJ. End-stage non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation are histologically characterized by injury to the peribiliary glands. Submitted for publication.

14. Westerkamp AC, Pully VV, Karimian G, Bomfati F, Veldhuis ZJ, Wiersema-Buist J, *et al.* Diffuse reflectance spectroscopy accurately quantifies various degrees of liver steatosis in murine models of fatty liver disease. *J Transl Med* 2015; 13:309.
15. Westerkamp AC, Nijsten MW, Ottens PJ, Zwaagstra JJ, Buist-Homan M, Leuvenink HGD, *et al.* Pre- and postconditioning effects of metformin in rat donor livers. Submitted for publication.
16. op den Dries S, Karimian N, Westerkamp AC, Sutton ME, Kuipers M, Wiersema-Buist J, *et al.* Normothermic machine perfusion reduces bile duct injury and improves biliary epithelial function in rat donor livers. Submitted for publication
17. op den Dries S, Westerkamp AC, Kuipers M, Karimian N, Lisman T, Leuvenink HGD, *et al.* An *ex vivo* oxygenated machine perfusion system for rat livers. Submitted for publication.
18. van Rijn R, Karimian N, Matton APM, Westerkamp AC, Burlage LC, Wiersema-Buist J, *et al.* Dual hypothermic oxygenated perfusion in liver transplantation with donation after circulatory death grafts: first clinical series. Submitted for publication.
19. Mantel HT, Westerkamp AC, Adam R, Bennet WF, Seehofer D, Settmacher U, *et al.* for the European Liver Intestine Transplant Association (ELITA). Strict selection alone of patients undergoing liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma is associated with improved survival. Submitted for publication.
20. Mantel HT, Westerkamp AC (shared first author), Sieders E, Peeters PMJG, de Jong KP, de Boer MT, *et al.* Intraoperative frozen section analysis of the proximal bile ducts in hilar cholangiocarcinoma is of limited value. Submitted for publication.

## List of contributing authors

---

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

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

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

Bart van Hoek, MD, PhD, Professor of Gastroenterology and Hepatology  
Department of Gastroenterology and Hepatology  
Leiden University Medical Center  
The Netherlands

Benno H.W. Hendriks, PhD  
Department In Body Systems  
Philips Research Eindhoven  
The Netherlands

Daan J. Touw, PhD, Professor of Bioanalysis, Therapeutic Drug Monitoring and  
Clinical Toxicology  
Department of Pharmaceutics  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
The Netherlands

Daniel J. Evers, MD, PhD  
Department of Surgery  
The Netherlands Cancer Institute Amsterdam  
The Netherlands

Daphne Hompes, MD  
Department of Surgery  
The Netherlands Cancer Institute Amsterdam  
The Netherlands

Fernanda Bomfati  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
The Netherlands

Golnar Karimian, MD, PhD  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
The Netherlands

Han Moshage, PhD, Professor of Experimental Gastroenterology and Hepatology  
Department of Gastroenterology and Hepatology  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
The Netherlands

Herold J. Metselaar, MD, PhD, Professor of Gastroenterology and Hepatology  
Department of Gastroenterology and Hepatology  
Erasmus Medical Center Rotterdam  
The Netherlands

Herman G. Hendriks, MD, PhD  
Department of Anesthesiology  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
The Netherlands

Henri G. D. Leuvenink, PhD, Professor of Experimental Transplantation Surgery  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
The Netherlands

Jan Bottema, MSc  
Section of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation  
Department of Surgery  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
The Netherlands

Jan Ringers, MD  
Department of Surgery  
Leiden University Medical Center  
The Netherlands

Janneke Wiersema-Buist  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
The Netherlands

Jarich W. Spliethoff, Msc  
Department of Surgery  
The Netherlands Cancer Institute Amsterdam  
The Netherlands

Kerkem S. Korkmaz, MD, PhD  
Department of Gastroenterology and Hepatology  
Leiden University Medical Center  
The Netherlands

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

Manon Buist-Homan  
Department of Laboratory Medicine  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
The Netherlands

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

Marie-Louise F. van Velthuysen, MD, PhD  
Department of Pathology  
The Netherlands Cancer Institute Amsterdam  
The Netherlands

Maximilia C. Hottenrott, MD, PhD  
Department of Cardiothoracic Surgery  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
The Netherlands

Negin Karimian, MD  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
The Netherlands

Paria Mahboub  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
The Netherlands

Petra J. Ottens  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
The Netherlands

Rianne van Rijn, MD  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University of Groningen  
University Medical Center Groningen  
The Netherlands

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

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

Theo J. M. Ruers, MD, PhD, Professor of Surgery  
Department of Surgery  
The Netherlands Cancer Institute Amsterdam  
The Netherlands

Vishnu V. Pully, PhD  
Department In Body Systems  
Philips Research Eindhoven  
The Netherlands

Warner Prevoo, MD  
Department of Radiology  
The Netherlands Cancer Institute Amsterdam  
The Netherlands

Wojciech G. Polak, MD, PhD  
Department of Surgery  
Erasmus Medical Center Rotterdam  
The Netherlands



Zwanida J. Veldhuis  
Surgical Research Laboratory  
Department of Surgery  
University Medical Center Groningen  
University of Groningen  
The Netherlands

## Dankwoord

---

Promoveren doe je niet alleen. Wellicht een van de meest voorkomende zinnen waarmee een dankwoord wordt begonnen, maar ook zeker waar voor mijn proefschrift. Het leukste van samenwerken vind ik dat je veel van elkaar kunt leren. Bij deze wil ik dan ook graag diegenen bedanken die met mij hebben samengewerkt om dit proefschrift te kunnen voltooien.

**Prof. dr. Robert Porte**, beste Robert, zonder jouw ideeën en je support was het mij niet gelukt om dit proefschrift te schrijven. Ik wil je dan ook graag bedanken voor de mogelijkheden die je mij geboden hebt en het vertrouwen dat je in mij had om het MD/PhD traject succesvol te kunnen doorlopen. Ik denk graag terug aan onze besprekingen, waarbij als ik een keer was vastgelopen in de analyses, jij mij weer in de juiste richting dirigeerde. Daarnaast heb ik bewondering voor de manier waarop jij het werk als chirurg, onderzoeker, hoofd van de HPB chirurgie, hoofd van de JSM en diverse rollen in het Groninger Transplantatie Centrum succesvol kunt combineren. Ik heb veel van je geleerd.

**Prof. dr. Ton Lisman**, beste Ton, jij weet als geen ander wat erbij komt kijken om succesvol onderzoek te kunnen doen, daarin succesvol te zijn en succesvol te blijven. Als jonge onderzoeker loop je met je hoofd in de wolken, omdat er vele manieren zijn om iets te kunnen onderzoeken. Na jouw scherpe blik wordt eerst een pas op de plaats gemaakt en daarna sta je weer met beide benen op de grond. Niet te moeilijk doen is je credo en dit waardeer ik aan jou. Ook in het schrijven van artikelen; niet te veel poespas, gewoon simpel houden. Dat wil ik graag meenemen.

**Prof. dr. Henri Leuvenink**, beste Henri, ik wil je bedanken voor de kansen die je mij hebt gegeven om in het Chirurgisch onderzoekslaboratorium samen met Paria de rattenlever- en nierperfusies te kunnen doen. Je expertise in perfusie-experimenten was zeer waardevol. Ook heb ik bewondering voor je capaciteit om 'out of the box' te kunnen denken. Als voorbeeld noem ik het koelen van de perfusiebox: dit hebben we toch mooi opgelost door een computerventilator en radiator te combineren!

**Prof. dr. Annette S.H. Gouw**, beste Annette, eigenlijk ben jij mijn vierde promotor, jammer dat er maar drie promotores mogen zijn. Jij hebt me vaak geholpen met de (histologische) analyses voor diverse artikelen. Samen hebben we vele uren door de microscoop gekeken naar leverparenchym en galwegen. Bij de beoordeling van de coupes legde je ook veel uit. Ik vond het erg interessant om te zien hoeveel jij al kon vertellen over wat er met de lever aan de hand was geweest, zonder op de hoogte te zijn van het bijbehorende klinische verhaal.

De leden van de beoordelingscommissie; **prof. dr. Herold Metselaar**, **prof. dr. Klaas Nico Faber** en **prof. dr. Michel Struys** ben ik zeer erkentelijk voor het beoordelen van dit proefschrift.

Ook bedank ik de Junior Scientific Masterclass, onder leiding van oud-voorzitter **prof. dr. Janneke Kluin-Nelemans**, voor de mogelijkheden om te kunnen promoveren tijdens en na mijn studie Geneeskunde.

Het personeel van het centrale proefdierenlaboratorium (CDP) en de dierenexperimentencommissie (DEC) onder leiding van **dr. Catriene Thuring** zijn belangrijk geweest voor het welslagen van mijn promotietraject. Bij deze wil ik hen ook graag bedanken voor de expertise en hulp bij de uitvoering van proefdierexperimenten.

**Analisten van het Chirurgisch Onderzoekslaboratorium! Petra, Janneke, Suzanne, Jacco en Jelle.** Jullie werk en ondersteuning is erg belangrijk geweest voor dit proefschrift. Het lab zag ik als een grote speeltuin waar altijd wat te doen was en waar ik ook zeer welkom was om iets te onderzoeken. **Jacco Zwaagstra**, beste Jacco, in het begin moesten we aan elkaar wennen. We hebben wel eens een meningsverschil gehad over het dragen van twee handschoenen in de box van de rattenleverperfusie set-up. Echter, aan het einde van mijn promotieperiode belde je mij vaak op om te lunchen. Alleen is het mij nog steeds niet duidelijk of je dit deed om niet als enige man met een groep dames in het personeelsrestaurant te hoeven zitten. **Petra Ottens**, beste Petra, mijn waardering voor jou is groot vanwege alle hepatectomieën die je hebt uitgevoerd voor de rattenlever perfusie-experimenten. Het was fijn dat jij 's ochtends vroeg de ratten voorbehandelde met metformine, zodat ik wat later kon beginnen (dus wat later kon opstaan). Samen met Suzanne heb je mij ook goed geholpen met de regelgeving rondom dierproeven. Bedankt voor je begeleiding daarin. **Suzanne Veldhuis**, beste Suzanne, je hulp was onmisbaar op het CDP ten tijde van het muizenexperiment met Golnar en Fernanda. Bedankt! En bedankt voor het zijn van een fijne collega! **Janneke Wiersema-Buist**, beste Janneke, zonder jouw snij- en kleurkwaliteiten van de weefselblokjes, stond ik nu nog met lege handen. Jij hebt me ook ontzettend vaak geholpen met andere analyses. Niets meer dan lof. Last but not least **Jelle Adelmeijer**, beste Jelle, bedankt voor alle (on)gevraagde adviezen.

Mede-promovendi en studenten van het Chirurgisch Onderzoekslaboratorium, veel dank voor de verrijkende momenten op het lab maar ook daarnaast. De 'werksfeer' in het lab en het Triadegebouw was altijd erg leuk en gezellig. In het bijzonder wil ik **dr. Sanna op den Dries** bedanken voor het zijn van de eerste 'dakpan'. Ik heb verder kunnen bouwen op wat jij hebt opgezet. Ik geef graag het stokje door aan de volgende dakpannen in de onderzoeksgroep voor levermachinepreservatie. I would also like to thank **Negin Karimian, Fernanda**

**Bomfati, dr. Golnar Karimian** and **Paria Mahboub** for their cooperation in the lab experiments. I wish you all the best in your future careers!

Voor de verscheidende hoofdstukken heb ik samengewerkt met onderzoekers uit allerlei (wind)richtingen. Hier in het UMC Groningen wil ik graag mijn waardering uitspreken voor de samenwerking met **dr. Marieke de Boer, Henk-Jan Mantel, dr. Maarten Nijsten, dr. Herman Hendriks, Manon Buist, prof. dr. Han Moshage, prof. dr. Daan Touw, Ben Greijdanus, Jan Bottema, Linda Albronda** en **Ernst Buiter**. Vanaf deze plek een diepe buiging als dank voor jullie support!

De (oud)medewerkers van Organ Assist in Groningen, **Martin Kuizinga, Ton Mulderij, Leonie Venema** en **dr. Arjan van der Plaats**, fijn dat jullie altijd beschikbaar waren voor hulp tijdens de humane perfusie-experimenten, ook vaak 's nachts, en jullie kennis wilden delen over de opzet van de apparatuur.

To Eindhoven, **dr. Benno Hendriks** and **dr. Vishnu Pully**, researchers of Philips Healthcare. Dear Benno and Vishnu, I am grateful for all your efforts in the human and mice study where we examined the applicability of the DRS system. We published two articles together! In addition, I greatly appreciate the cooperation with **dr. Danny Evers** and **prof. dr. Theo Ruers** from the Netherlands Cancer Institute Amsterdam. Thanks a lot for your contribution in the human study.

De andere Nederlandse levertransplantatiecentra en de Nederlandse Transplantatie Stichting ben ik ook veel dank verschuldigd. De onderzoekers in het Erasmus MC te Rotterdam onder leiding van **prof. dr. Herold Metselaar**, in het LUMC Leiden onder leiding van **prof. dr. Bart van Hoek** en **Cynthia Konijn** van de Nederlandse Transplantatie Stichting, bedankt voor jullie fijne samenwerking betreffende het multicenter onderzoek naar donorleeftijd.

**Julius von Martels** en **Jaap Euwema**, wat fantastisch dat jullie mijn paranimfen willen zijn. **Julius**, ik vind het erg knap van je hoe je met alles bent omgegaan de laatste jaren en ben trots dat jij naast mij staat tijdens de verdediging! Op naar je promotie!

**Jaap**, onderzoek doen is niet jouw ding maar mensen helpen des te meer. Als zeer kundige jonge arts ligt de wereld aan je voeten. Fijn dat je de rol als paranimf wilt vervullen, hulde!

Lieve familie, vrienden, ouders **Dick** en **Corry** en broer **Jos**, ik kan jullie niet genoeg bedanken voor de onvoorwaardelijke steun in alles wat ik onderneem.

Allerliefste **Annet**, gewoon bij jou zijn of samen reizen, fietsen, bankhangen, koken, krant lezen... dat maakt mij al heel gelukkig! Laten we dat nog héél lang samen doen!

## Curriculum Vitae

---

Andrie Westerkamp was born on the 17<sup>th</sup> of May 1985 in Groningen, the Netherlands. After six years of primary school at the 'de Piramiden' in Winsum, he went to high school ('Willem Lodewijk Gymnasium' and 'Het Hogeland College') where he graduated in 2004. Before he enrolled in the study Medicine at the University of Groningen, he studied one year at the Maritime Institute 'Willem Barentz' on the island Terschelling and one year of Pharmaceutics at the University of Groningen (first year diploma cum laude). In his second year of medical school he started with a pilot project in the research group of professor dr. Ton Lisman and professor dr. Robert Porte. In the same year he joined the Junior Scientific Masterclass (JSM) research week on the island Schiermonnikoog. In 2009, Andrie wrote his first paper about blood loss during liver surgery in cirrhotic patients together with professor dr. Ton Lisman and professor dr. Robert Porte. After the period of clinical rotations (Martini Hospital Groningen, Medical Center Enschede, Academic Hospital Paramaribo in the Republic of Suriname, and the University Medical Center Groningen) he continued his research during the scientific research internship and was accepted for the MD/PhD program in 2012. In 2013 Andrie graduated cum laude from medical school and also finished the basic teaching qualification in education for medical students (Basiskwalificatie Onderwijs voor Studenten; BKO-S) under supervision of professor dr. Ineke Molenaar. After two-and-a-half years of full-time research, Andrie started in October 2015 with the training to become an anesthesiologist at the University Medical Center Groningen under supervision of dr. J. K. G. (Götz) Wietasch.

