



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Innovatie in de hepatologie door klinisch en translationeel onderzoek

Hoek, B. van

Citation

Hoek, B. van. (2023). Innovatie in de hepatologie door klinisch en translationeel onderzoek. In .
Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3618354>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3618354>

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

Professor dr. Bart van Hoek

Innovatie in de hepatologie door klinisch en translationeel onderzoek



Universiteit
Leiden

Discover the world at Leiden University

Innovatie in de hepatologie door klinisch en translationeel onderzoek

Afscheidscollege door

prof. dr. Bart van Hoek

uitgesproken bij zijn emeritaat als hoogleraar

Maag-, Darm-, Leverziekten, in het bijzonder de Hepatologie

aan de Universiteit Leiden op

vrijdag 26 mei 2023



Universiteit
Leiden

Leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, leden van het college van bestuur van de Universiteit Leiden, een bijzonder welkom aan de rector, welkom collega's, vrienden, familie en belangstellenden.

In dit afscheidscollege zal ik spreken over een aantal innovaties binnen de hepatologie, de leer van de lever, 45 jaar terugkijkend, maar ook met een blik vooruit. Voor innovatie is niet alleen basaal onderzoek noodzakelijk, maar ook klinisch onderzoek, en onderzoek dat de vertaling van laboratorium naar patiënt en terug kan maken, translationeel onderzoek. Ik zal het accent leggen op onderwerpen waar we met onderzoek aan hebben mogen bijdragen. Daarbij gaan we van virale hepatitis C en auto-immuun hepatitis, naar het gevolg daarvan, namelijk cirrose met de complicaties als hepatocellulair carcinoom, welke soms behandeld kunnen worden met levertransplantatie.

Men wist al vroeg dat er leverziekten zijn met vooral leverontsteking -hepatitis-, en andere met galstuwings-cholestatische leverziekten-, en dat er daarnaast stapelingsziekten van de lever, problemen met de bloedvaten, en levertumoren bestaan. Ook was bekend dat hepatitis acuut of chronisch kan zijn -dat wil zeggen: korter of langer dan een half jaar aanwezig-, en dat als eindstadium van veel leverziekten levercirrose kan ontstaan; de lever wordt dan klein en hobbelig, en zit vol bindweefsel. Behandeling betrof aanvankelijk vooral de symptomen. Sindsdien is er veel veranderd door basaal, translationeel en klinisch onderzoek.

Virale Hepatitis

Een mooi voorbeeld hiervan vinden we bij virale hepatitis, vooral bij hepatitis C. Reeds lang was bekend dat sommige vormen van geelzucht besmettelijk zijn. Het bleek dat er hepatitisvirussen zijn die dit kunnen veroorzaken. De ontdekking van het Australië antigeen in de jaren '60 (nu hepatitis B *surface* antigeen) in bloed was een belangrijke stap in de eliminatie van transfusie-gerelateerde hepatitis.¹ Er werden antistof- en antigeentesten ontwikkeld tegen hepatitis A en B, en jaren later

kwam ook DNA- en RNA-diagnostiek.² Inmiddels worden de virale verwekkers hepatitis A tot en met E genoemd.

Hepatitis A en E genotype 1 en 2 worden faeco-oraal overgedragen, dus vooral in slechte sanitaire omstandigheden, en geven acute hepatitis, en na al dan niet een korte periode van geelzucht en ziekte herstelt de patiënt meestal volledig.³ Naast passieve is al jaren goede actieve vaccinatie tegen hepatitis A mogelijk. Het bleek dat er ook hepatitis E subtypen 3 en 4 zijn die van dier naar mens kunnen overgaan, een zoönose. Hepatitis E kan bijvoorbeeld via de leverworst op brood of herrencarpaccio, maar ook via transfusie worden overgedragen. Soms kan hepatitis E ernstig verlopen, bijvoorbeeld tijdens een zwangerschap, en bij mensen met gestoorde afweer kan een chronische infectie ontstaan, die vaak door verlagen van afweer onderdrukking of met het medicament ribavirin verdwijnt. Vaccins worden getest.⁴

Bij hepatitis B en C vindt infectie plaats via bloed (bij de beveling, of bij transfusie, dialyse, het scheermes van de kapper en bij onveilige injecties) en bij B ook via seksuele overdracht. Hepatitis B infectie wordt bij kleine kinderen meestal en bij volwassenen soms chronisch, en een hepatitis C infectie wordt in de meeste gevallen chronisch.⁵ Er zijn wereldwijde verschillen in voorkomen: bijvoorbeeld komt in China meer hepatitis B en komt in landen rond de Middellandse Zee meer hepatitis B en C voor dan hier.

Veel patiënten kregen ondanks testen op hepatitis B toch nog hepatitis na dialyse en door bloedproducten en na onveilige injecties. We noemden dit nonA, nonB hepatitis en wisten dus dat er waarschijnlijk nog een ander hepatitisvirus was. Vele jaren werd gezocht naar dit virus. In 1989 bleek het, vanaf toen hepatitis C virus genoemd, gevonden.⁶ Het was een van de eerste virussen dat met moleculair biologische techniek was ontdekt nog voor iemand het had gezien. Michael Houghton, Harvey Alter en Charlie Rice kregen er in 2020 de Nobelprijs voor.⁷ Al snel konden we antistoffen tegen hepatitis C in bloed

aantonen en enkele jaren later ook RNA, om onderscheid te kunnen maken tussen een doorgemaakte of nog aanwezige infectie. Toen werd ook de volle omvang duidelijk van de hepatitis C epidemie, met veel cirrose en hepatocellulair carcinoom.

Behandeling van chronische hepatitis B en C bestond in de jaren '90, en bij hepatitis C wel tot 2015, veelal uit een jaar met onderhuidse interferon-alfa injecties. Er kwamen daarna langer werkend gepegyleerd interferon, en bij hepatitis C de combinatie met ribavirine met een iets hogere maar nog steeds matige kans op succes, uiteindelijk gemiddeld rond de 50%. Door ernstige bijwerkingen van interferon was behandeling vaak niet mogelijk of moest deze gestopt worden. Hepatitiscentra met speciaal opgeleide verpleegkundigen waren noodzaak, en diëtisten hielpen om ondervoeding tijdens behandeling tegen te gaan.⁸ In de eerste 10 jaren van deze eeuw was leverziekte door hepatitis C een van de belangrijkste indicaties voor levertransplantatie. We deden klinische studies om de interferon-behandeling beter en draaglijker te maken.^{9 10,11}

Pas met de komst van directe antivirale remmers, de DAA's, pillen die de vermenigvuldiging van het virus direct remmen, werd alles echt beter bij hepatitis B en C. De rol van de farmaceutische industrie is essentieel geweest bij de ontwikkeling van directe antivirale remmers, al kan men wel vraagtekens zetten bij de prijzen die er aanvankelijk voor werden gevraagd. De eerste DAA lamivudine bij hepatitis B kwam in de jaren '90.¹² Er ontstond vaak resistentie bij de eerste remmers, maar bij het nu in gebruik zijnde entecavir en tenofovir speelt dit vrijwel geen rol meer. Met remming van het virus verdween de ontsteking in de lever en kon deze enigszins of geheel herstellen. Het bleek zelfs dat hierdoor niet alleen de leverfunctie kon verbeteren en cirrose kon re-compenseren, maar dat er ook minder primaire leverkanker (HCC) in de lever ontstond en zelfs dat de mate van leverfibrose weer enigszins kon afnemen.^{13,14} Uit de internationale richtlijnen en publicaties maakten een groep MDL-artsen en infectiologen een richtsnoer voor ons land op internet voor aanpak van hepatitis B

(<https://hbvrichtsnoer.nl>). Bij hepatitis B zijn er goede vaccins, eerst uit plasma en later met DNA gemaakt, die inmiddels in vele landen al vele jaren gebruikt worden. Universele hepatitis B vaccinatie bij kinderen in de eerste landen die ermee begonnen, bijvoorbeeld Taiwan, leidde tot afname van chronische hepatitis B, en van cirrose en primaire leverkanker hierdoor, al blijkt er nog verbetering mogelijk.^{15,16} Hepatitis B blijft meestal aanwezig, en wordt geïntegreerd in het genoom. Daarom worden nu ook andere typen hepatitis B remmers onderzocht.^{17,18} Ook voor hepatitis D of delta -een defect virus dat hepatitis B nodig heeft voor deling- is nu de eerste virusremmer goedgekeurd.^{19,20}

De eerste bruikbare DAAs bij hepatitis C verschenen begin deze eeuw.²¹⁻²⁵ Telaprevir en boceprevir werden nog samen met interferon gegeven om resistentie tegen te gaan en het effect te verhogen.²⁶ Vervolgens kwam de sterke remmer sofosbuvir en toen -net als bij HIV- combinaties van DAAs in één tablet die op verschillende punten aangrepen zodat ze niet meer met interferon behoeften te worden gecombineerd.

Met de DAAs konden we eindelijk veel patiënten van de hepatitis C infectie afhelpen. Degenen die al cirrose hadden of na levertransplantatie behandeld werden hadden veel baat bij vroege behandeling in onze trials, jaren voor de registratie rond 2015 een feit was.²⁷ Het lukt nu bij 98% van de patiënten om binnen drie maanden zonder veel bijwerkingen hepatitis C virus weg te krijgen met een eenvoudig behandelingschema. Ook hier hebben we een richtsnoer gemaakt op internet (<https://hcvrichtsnoer.nl>). Door de DAAs zien we nu, net als eerder bij hepatitis B, nu ook al veel minder gedecompenseerde cirrose en noodzaak voor levertransplantatie bij hepatitis C.²⁸ Behandeling voordat cirrose ontstaat bleek -als verwacht- de beste preventie van complicaties.²⁹

Toch is hepatitis C nog niet verdwenen, want er zijn patiënten die onbehandeld bleven, bijvoorbeeld in landen waar opsporing en behandeling moeilijk is vanwege hoge kosten en logis-

tiek. Ook in ons land zijn er mensen die onvoldoende bereikt worden, bijvoorbeeld in de context van verslaving. Patiënten met hepatitis C die eerder niet met succes behandeld konden worden werden weer opgespoord, en alsnog behandeld, in ons land vooral in het CELINE project.³⁰ Het WHO doel van nul hepatitis C in 2030 zal in ons land mogelijk wel bijna gehaald worden, maar is in andere landen nog ver weg.³¹

Het is bijzonder om in je werkzame leven eerst de ontdekking van hepatitis C mee te maken, en de berg aan ellende mee te maken, die dit virus en ook de zware interferon-behandeling veroorzaakte, waarna de komst van effectieve virusremmers ervoor zorgde dat het virus bij 98% van de patiënten verdween, met daarna veel minder levertransplantatie voor cirrose en levertumoren door dit virus, waarbij hepatitis C bijna gaat verdwijnen uit ons land. Nadat congressen jarenlang door hepatitis C waren gedomineerd verschoof nu het accent van onderzoek weer naar andere leverziekten. *On revient toujours à ses premiers amours*, dus ook ik keerde terug naar een andere leverziekte die cirrose kan veroorzaken:

Auto-immuun Hepatitis en varianten

Vanaf 1907 werd een ziekte beschreven waarbij het immuunsysteem zich tegen de eigen lever lijkt te richten, en rond 1950 werd het syndroom beschreven dat erbij hoort, met herhaalde geelzucht, onbegrepen koorts en wegblijven van de menstruatie bij jongere vrouwen, vaak met gewrichtsklachten erbij, die in de leverbiopsie een leverontsteking met veel plasmacellen en vaak cirrose bleken te hebben, zonder bekende oorzaak, met veel gammaglobulines in het bloed,³² en vaak antistoffen tegen celkernen en gladde spieren. Men noemde het eerst ‘*lupoid hepatitis*’, en later ‘*auto-immuun hepatitis* (AIH)’. Vaak ontwikkelde zich cirrose en de overleving was heel slecht als je niets deed. Later bleek de ziekte ook op hogere leeftijd voor te komen en soms bij mannen. Net als veel andere auto-immuunziekten komt de ziekte wel vooral bij vrouwen voor, waarom is onduidelijk, en AIH lijkt te ontstaan door een gestoorde regulatie van witte bloedcellen, door erfelijke aanleg en een uitlokkende factor.

In de jaren ’70 werd met enkele kleine gerandomiseerde klinische trials vastgesteld dat patiënten met zo’n auto-immuun hepatitis baat hadden bij behandeling met prednisolon en azathioprine,³³ en daarmee verbeterde ook de overleving.

Ongeveer 15 jaar geleden hebben we in Nederland met alle universitaire en grotere andere medische centra gezamenlijk een werkgroep voor deze ziekte opgezet. Dit is nog steeds een zeer actieve groep, die ook onderdeel uitmaakt van een internationale groep. Het heeft nieuwe inzichten opgeleverd. Zo werd gezamenlijk een genoom-wijde analyse verricht,³⁴ de epidemiologie van AIH in ons land werd onderzocht,³⁵ er was Nederlandse inbreng bij ‘expert opinion’ sessies,³⁶ de Europese AIH richtlijn,³⁷ en bij Delphi consensus sessies.³⁸ We stelden vast dat stoppen van de behandeling bij slechts 10% van de AIH patiënten op termijn mogelijk is.³⁹ en onderzochten de rol van leeftijd.⁴⁰ Bij een zeer ernstige acute presentatie van AIH bleken we na één tot twee weken te kunnen voorspellen bij wie levertransplantatie nodig zou zijn en bij wie niet.^{41 42}

Ongeveer 20 tot 30% van de AIH patiënten heeft al cirrose bij diagnose. Als verwacht bleken behandelde AIH patiënten met cirrose een slechtere prognose te hebben dan gezonde mensen in de samenleving, maar dat verschil was er niet meer bij een groep behandelde patiënten zonder cirrose.⁴³ We maakten een voorspellend model en het bleek dat het voor de lange-termijn uitkomst zeer belangrijk is om volledige en niet slechts gedeeltelijke normalisatie van de leverenzymen ASAT en ALAT als uiting van de hepatitis na te streven,⁴⁴ terwijl normaliseren van immuunglobuline G (IgG) in de eerste jaren minder belangrijk is.^{45,46} Al na enkele weken behandeling bleek te voorspellen wie de hoogste kans heeft op complete biochemische respons, met normaal ASAT, ALAT en IgG.⁴⁷ Dat gebeurt slechts bij ongeveer de helft van de patiënten binnen een half tot heel jaar met de gangbare behandelingen.^{46 48} Het bleek niet uit te maken of je met 0,5 of 1 mg/kg prednisolon start.⁴⁹

Een groot deel van de patiënten verdraagt helaas azathioprine niet goed en moet daarmee stoppen,⁵⁰ maar als onderhouds-behandeling doorgaan met prednisolon leidt ook tot bijwerkingen.⁴⁴ Thioguanine bleek dan een alternatief om uiteindelijk prednisolon te kunnen stoppen of verlagen,⁵¹ maar ook mycophenolaat mofetil bleek mogelijk; Dit is een geregistreerd medicijn na transplantatie, en bleek bij een deel van de patiënten met AIH heel effectief bij intolerantie en ook soms bij onvoldoende effect van standaardtherapie.^{52,53} Het mag alleen niet tijdens zwangerschap gebruikt worden. Ook leek mycophenolaat bij nieuwe Griekse AIH patiënten de ziekte sneller en vaker vollediger tot rust te brengen met minder bijwerkingen dan azathioprine.⁵⁴⁻⁵⁶ Om dit echt aan te tonen is een zogenaamde gerandomiseerde gecontroleerde studie nodig, waarbij het lot bepaalt welk middel een patiënt krijgt. We zetten vanuit het LUMC daarom deze studie op.⁵⁷ Het bleek onmogelijk om sponsoring te verkrijgen voor een studie met geneesmiddelen die uit patent zijn, maar door stug vol te houden met ons trialbureau en de onderzoekers, en door de samenwerking met collega Drenth in Nijmegen en met andere centra is het gelukt om deze CAMARO-studie recent tot een goed einde te brengen. De uitkomsten gaan we volgende maand presenteren op het Europese congres.

Tacrolimus is een andere geregistreerde immuun-onderdrukker uit de transplantatiewereld, en dit medicament wordt soms als *last resort* bij AIH gebruikt als niets anders goed werkt, vaak met enig succes zoals blijkt uit onze recente meta-analyse.⁵⁸ Vanuit het LUMC loopt nu een door ZonMW ondersteunde, volgende landelijke trial waarbij wel loten tussen mycophenolaat mofetil of tacrolimus om van gedeeltelijke remissie met standaard behandeling volledige remissie te maken. Recent konden we ook het belang van volledige onderdrukking van de ziekte voor en tijdens zwangerschap voor de uitkomsten van die zwangerschap bij AIH aantonen.⁵⁹

Samen met de afdeling proteomics en de afdeling immunologie in het LUMC onderzoeken we een aantal aspecten van AIH in translationeel onderzoek, en de hoop is dat dit zal leiden tot nieuwe bloedtesten voor differentiaaldiagnose en bepalen van prognose.⁶⁰ Bloedtesten die de bindweefselaanmaak en dus de ontwikkeling richting cirrose aangeven worden momenteel ook door ons, deels in samenwerking met TNO, en in een andere landelijke studie naar leverfibrose bij AIH onderzocht in combinatie met de Fibroscan. Dit laatste is een soort echo-apparaat dat de mate van fibrose aangeeft, en daarmee veel leverbiopsieën voorkomt, en dat al onderzocht is bij AIH, maar het is duur en lastiger dan een bloedtest.^{61,62}

De laatste jaren wordt -ook met belangrijke Nederlandse inbreng- voortgang geboekt bij de kennis en behandeling van cholestatische leverziekten PBC^{16,63-65} en PSC.^{66,67} Interessant is dat er vormen van overlap tussen AIH en deze cholestatische ziekten zijn, AIH variant of overlap syndromen genoemd. Deze zijn we nu ook gaan bestuderen,

Alfa-1-antitrypsine deficiëntie

Er zijn ook stapelingsziekten die kunnen leiden naar levercirrose. Het LUMC is al jaren het landelijke expertisecentrum voor een erfelijk tekort aan alfa-1-antitrypsine, een eiwit dat -als de meeste eiwitten- door de lever gemaakt wordt en aan het bloed afgegeven. Het zorgt ervoor dat onze longen elastisch blijven. Bij de ZZ mutatie hoopt het abnormale eiwit zich op in de levercellen, waardoor ook een tekort (deficiëntie) in bloed en longen ontstaat. Daardoor kan longemfyseem ontstaan, maar ook levercirrose.^{68,69} Waarom dit bij sommigen wel en bij anderen niet gebeurt is een van de onderwerpen van onderzoek samen met dr. Stolk en prof. Hiemstra van de afdeling longziekten en het Europese Research Netwerk (ERN).^{70,71} Het LUMC heeft een gecombineerd long/lever zorgpad voor deze ziekte, en patiënten kunnen deelnemen aan behandelstudies, zoals nu met RNA-*silencing*, waarvan de eerste resultaten bemoedigend zijn.⁷²

Levercirrose en complicaties

Ondanks het feit dat veel leverziekten nu beter behandeld kunnen worden, en daardoor ontwikkeling van cirrose kan worden voorkomen zien we nog steeds veel patiënten met cirrose. Vrij lang kan de leverfunctie dan nog redelijk blijven tot decompensatie optreedt. We zijn in de loop der tijd beter geworden in het behandelen van de symptomen van een gedecompenseerde cirrose, maar uiteindelijk is dan vaak levertransplantatie de enige echte oplossing.⁷³ Symptomen van decompensatie zijn onder andere: geelzucht, vocht in de buik, bloeding uit spataders in de slokdarm, verwardheid tot coma bij verhoogd ammoniak, hepatische encefalopathie genaamd, en slecht werkende nieren. We kregen hiervoor onder andere endoscopische behandeling van spataderbloedingen, een shunt (TIPS) die radiologen via de bloedvaten in de lever kunnen leggen, maar ook betere medicatie bij bloedingen en terlipresine om de nieren te helpen bij hepato-renaal syndroom. Met rifaximine naast lactulose kunnen we nu beter het ammoniak laag houden tegen verwardheid, en we berekenden dat bredere inzet hiervan volgens de indicatie het aantal ziekenhuisopnames kosten-effectief verder kan verlagen.⁷⁴

Gevorderde levercirrose gaat vaak gepaard met een slechte voedingstoestand, en aandacht voor voeding en bewegen is belangrijk.⁷⁵⁻⁷⁶ Naast de MELD-score zien nu dat onafhankelijk daarvan spierverlies -sarcopenie-, maar ook spierkwaliteit, en ook de zogenaamde *frailty-score*, de overlevingskans bij cirrose mede voorspelt,⁷⁷⁻⁷⁸ en de 'spierindex' zelfs invloed heeft op de kans op overleving met transplantatie.⁷⁹ Ook is meer aandacht voor botontkalking en botbreuken bij cirrose nodig, al bleek ontkalking niet altijd voorspellend voor breuken.^{80,81}

De laatste 10 jaar werd bij levercirrose het concept acuut-op-chronisch leverfalen, ACLF, ontwikkeld, dat gekenmerkt wordt door multi-orgaanfalen.^{82,83} Meestal gaat er decompensatie van cirrose en een uitlokkende factor aan vooraf, bijvoorbeeld infectie, een slokdarmbloeding of alcoholische hepatitis.⁸⁴ Een ontstekingsreactie lijkt een belangrijke rol te spelen. Het

LUMC neemt deel aan het Europese EASL-CLIF consortium dat ACLF bestudeert.^{84,85} Collega Coenraad is hierin zeer actief. Dit biedt naast mogelijkheden voor translationeel onderzoek de mogelijkheid voor multicenter klinisch onderzoek bij ACLF, zoals naar de rol van levertransplantatie hierbij, het nut van toedienen van albumine, de rol van een kunstlever, nu nog zonder maar hopelijk ooit met gekweekte levercellen.^{86,87}

Hepatocellulair carcinoom

Verder kan vooral bij cirrose tevens primaire leverkanker ontstaan, hepatocellulair carcinoom (HCC). Halfjaarlijkse leverecho's bij cirrose hebben bijgedragen aan vroegdiagnostiek en in die gevallen betere uitkomsten. Er wordt hard gewerkt aan een betere bloedtest om HCC vroeg op te sporen, maar dit vereist eerst uitvoerig klinisch validatie-onderzoek van bevestigingen bij metabolomics en proteomics.⁸⁸ Plaatselijke behandeling van HCC door interventie-radiologen met chemo- en radio-embolisatie, *radiofrequency* -en *microwave* ablatie kan bij een deel van de patiënten helpen, waar slechte leverfunctie en hoge druk in de poortader verwijdering van de tumor door de chirurg vaak onmogelijk maakt. Soms vragen we ook hier patiënten deel te nemen aan studies.⁸⁹

Tot nu toe golden bij HCC de zogenaamde Milaan-criteria voor grootte en aantal tumoren om in aanmerking te mogen komen voor transplantatie.⁹⁰ In de internationale 'Metroticket' studie zagen we dat er patiënten zijn die net buiten deze criteria vallen maar toch eenzelfde voordeel van levertransplantatie zouden kunnen hebben,⁹¹ en er waren meer van dergelijke studies, bijvoorbeeld met de AFP criteria, die in Frankrijk werden gevalideerd.⁹² Recent zijn we daarom in ons land overgestapt van de Milaan naar de AFP criteria om in aanmerking te komen voor levertransplantatie bij HCC. Patiënten met kleine tumoren worden sinds kort met resectie of ablatie behandeld en pas bij recidief met transplantatie. De vrijgekomen levers worden nu gebruikt voor patiënten die net buiten de Milaan maar binnen de AFP criteria vallen. We toonden recent ook aan dat met 'downstaging' van een groter HCC met genoemde

embolisatie- en ablatietechnieken patiënten soms alsnog in aanmerking kunnen komen voor levertransplantatie.⁹³ Net als bij gedecompenseerde cirrose is ook bij een middelgroot HCC levertransplantatie vaak de beste behandeling. Maar er moet wel een grote kans zijn op een goede uitkomst om in aanmerking te komen. En hiermee zijn we gekomen we op het belangrijke onderwerp levertransplantatie.

Levertransplantatie

Enig chauvinisme kan mij als Leidenaar en ex-Arnhemmer niet worden ontzegd, dus moet ik melden dat de eerste Nederlandse levertransplantatie in Leiden was in 1966 en de tweede in Arnhem in 1968, helaas beide nog zonder succes. Wereldwijd moest er eerst veel worden verbeterd aan met name operatie en nabehandeling. In 1979 begon het eerste Nederlandse levertransplantatie-programma in Groningen als 5^e ter wereld. Ik maakte dit van dichtbij mee, eerst als co-assistent en daarna tijdens mijn opleiding tot internist en de promotietijd in Groningen. Het Groningse protocol was in een vierdelig boekwerk tot in detail vastgelegd door internist en mijn promotor prof Chris Gips, niets was aan het toeval overgelaten. Hij zette het programma op samen met chirurg prof. Ruud Krom. Het was zeer gedurfd om zoiets ingewikkelds te beginnen in een tijd met nog beperkte diagnostische en therapeutische mogelijkheden. Er was direct een 1-jaars overleving van 60% in Groningen waar dat elders 20% was. Dat was toen wereldnieuws. Inmiddels is 90% 1-jaars overleving de norm. In 1986 startte Rotterdam en eind 1992 Leiden.

Er waren chirurgische ontwikkelingen, als het verdwijnen van de veno-veneuze *bypass* met de komst van de *piggy-back* anastomose met een zijklem op de holle ader in de lever; dat scheelde bloedverlies en operatietijd. In de loop der jaren ging het bloedverlies bij de operatie enorm omlaag evenals het aantal mensen in de operatiekamer. In de jaren '80 en '90 werden nog veel auxiliaire levertransplantaties gedaan, eerst met de techniek van prof. Onno Terpstra, waarbij het transplantaat als hulplever onder de eigen lever werd gezet,⁹⁴ en later ernaast op de plaats

waar een deel van de eigen lever was verwijderd, de zogenaamde APOLT techniek, in Leiden soms ook uitgevoerd met een reno-portale anastomose.⁹⁵ Met name bij acuut leverfalen bleek zo'n hulplever bij geselecteerde patiënten goed te werken. In de Europese data bleek de 1-jaarsoverleving hetzelfde als na transplantatie van een hele lever bij acuut leverfalen, maar dit was waarschijnlijk mede te danken aan de strenge selectie van de patiënten voor zo'n hulplever.⁹⁶ De oude Grieken wisten al dat een lever als enige orgaan weer kan aangroeien als je er een stuk vanaf haalt, regeneratie genoemd, en daar werd hier gebruik van gemaakt: Het bleek dat bij patiënten met acuut leverfalen de eigen lever vaak kon herstellen door regeneratie, als de patiënt die tijd maar kreeg door een hulplever naast de eigen lever te zetten. De afweer onderdrukkende pillen werden na dat herstel gestopt, al dan niet na verwijdering van het transplantaat.^{96,97} Soms konden we het transplantaat dan zelfs aan een volgende ontvanger doorgeven.⁹⁸ Een nadeel van auxiliair transplanteren was het hogere aantal complicaties vlak na de operatie. De auxiliaire levertransplantatie verdween daardoor na de jaren '90 naar de achtergrond, maar komt nu voorzichtig terug, met name in de oncologie als '*rapid*' transplantatie met een resectie in twee etappes, en voor kleine ontvangers, beide vooral nuttig in combinatie met een levende donor.⁹⁹ Levertransplantatie met levende donatie werd vooral in het Verre Oosten ontwikkeld, en speelt nu overal -ook met laparoscopische of zelfs robot donorchirurgie- al een grote rol bij kleine kinderen; het krijgt langzamerhand ook bij volwassenen hier een grotere plaats, al zijn er risico's voor donor en ontvanger.¹⁰⁰⁻¹⁰² Split levertransplantatie wordt af en toe nog uitgevoerd en kan soms zinvol zijn omdat je twee patiënten (meestal een volwassene en een kind) met één lever kan transplanteren. Echter, omdat je van een goede lever door de langere ischemietijd twee matige levers maakt heeft dit ook een aantal nadelen, en splitten is dus niet mogelijk als je al moet starten met een matige kwaliteit lever, wat helaas steeds vaker het geval is.

Ook op het gebied van medicatie bij transplantatie waren er ontwikkelingen: Pas met de komst van cyclosporine in de jaren

'80 tegen afstoting verbeterde de 1-jaarsoverleving significant verder. In de jaren '90 zagen we desondanks nog veel chronische afstoting.¹⁰³⁻¹⁰⁶ maar bij klinische studies met tacrolimus in de jaren '90 leek er minder afstoting op te treden. In onze Nederlandse 'Delta-studie' gaf tacrolimus vergeleken met cyclosporine geen chronische rejectie meer, significant minder acute rejectie en betere 1-jaars patient-overleving, en samen met eerdere studies is het nu wel duidelijk dat in het eerste jaar tacrolimus het middel van voorkeur is.¹⁰⁷ Vanuit ons Landelijk Overleg Levertransplantatie (afgekort de 'LOL') werden met de drie Nederlandse levertransplantatiecentra meerdere dergelijke studies verricht. We onderzochten ook in een internationale studie of na levertransplantatie voor HCC het gebruik van sirolimus beschermde tegen recidief tumor, en dat bleek slechts bij een deel van de patiënten het geval.^{108,109} Sinds rejectie minder voorkomt en goed behandeld kan worden is het doel van studies tegenwoordig vaker om de bijwerkingen van de medicatie te verminderen, waarop bijvoorbeeld de MOTTO-studie zich richtte, waarvan de resultaten binnenkort getoond worden. Lager doseren van tacrolimus door toevoegen van sirolimus bleek in de LOL3 studie uiteindelijk de nierfunctie niet beter te houden dan bij volle dosis tacrolimus zonder sirolimus.¹¹⁰ In Leiden zagen we dat het risico op infecties na levertransplantatie niet allen samenhangt met de afweer onderdrukking, maar ook met genetische variatie -polymorfismen- in de lectine pathway van het complement systeem bij donor en ontvanger.¹¹¹⁻¹¹³ De lange-termijn overleving en kwaliteit van leven na levertransplantatie moeten nog beter worden, mogelijk deels door meer aandacht te besteden aan leefstijl, bloeddruk, bloedsuiker, niet roken en goed slikken van de pillen.

Door het geven van antistoffen kon terugkeer van actieve chronische hepatitis B na transplantatie vaak voorkomen worden, wat levertransplantatie bij hepatitis B mogelijk maakte.¹¹⁴ Pas met goede virusremmers, meestal in combinatie met de antistoffen, werd dit probleem echt opgelost.¹¹⁵ Bij hepatitis C

hadden we nog lang last van chronische hepatitis en opnieuw ontwikkeling van cirrose na transplantatie, tot de nieuwe virusremmers dit probleem oplosten.²⁷ Zelfs is nu door virusremmers transplantatie van hepatitis B of C positieve organen naar een negatieve ontvanger mogelijk.¹¹⁶ Hopelijk vinden we ook een oplossing om terugkeer van andere leverziekten na transplantatie te voorkomen.^{117,118} Ook werden de problemen met het cytomegalovirus dat ziekte kan veroorzaken na transplantatie opgelost door de komst van de virusremmer ganciclovir en monitoring van CMV-DNA in bloed en profylaxe en pre-emptieve behandeling.^{119,120}

Het is tegen infecties belangrijk om de afweer niet teveel te onderdrukken. Samen met de apothekers maakten we *Bayesian limited-sampling* modellen om de afweeronderdrukkers nauwkeuriger in te stellen.¹²¹⁻¹³⁰ en de patiënt kan zo'n curve nu zelf thuis prikken en de *dried blood spots* opsturen. Liever zouden we echter de onderdrukking van het immuunsysteem zelf meten, maar dat lukte tot nu toe niet goed. Door infectie kan soms na transplantatie zelfs een soort klierkanker (PTLD genoemd) ontstaan; dat heeft een relatie met het Pfeiffer-virus in 70% van de gevallen. We bedachten in het LUMC in 2003 dat het controleren van bloed op aanwezigheid van DNA van dit virus, EBV DNA, wellicht een manier kan zijn om teveel afweeronderdrukking aan te tonen. De medicatie tegen afstoting wordt verlaagd als het virus-DNA aantoonbaar is, in de hoop dat we zo PTLDS kunnen voorkomen. Nu na 20 jaren bleek EBV DNA bij 40% van de volwassen patiënten aantoonbaar na levertransplantatie, en in bijna 30% van alle patiënten verlaagden we daarom de onderdrukking van de afweer, meestal blijvend. We konden in een mooie samenwerking met de Rotterdamse collega's -waar niet zo'n EBV monitoring strategie was- vaststellen dat met deze strategie gecorrigeerd voor verstoringe variabelen omgerekend bij ongeveer 70/1000 patiënten PTLD, meestal een non-Hodgkin lymfoom, voorkomen wordt.¹³¹ Zo'n strategie heeft mogelijk meer voordelen, ook bij andere patiënten met onderdrukte afweer.

De donorwet heeft tot enige toename van orgaandonatie geleid, maar er zijn nog steeds grote wachtlijsten. De volgorde van toewijzing van een donorlever aan een ontvanger gaat volgens het 'ziekste patiënt eerst' principe om sterfte op de wachtlijst (voor een lever nu ongeveer 20%) te beperken. Bovenaan de lijst staat de patiënt met de hoogste MELD-score, de Mayo End-stage Liver Disease score, die de kans van overlijden op de wachtlijst in 3 maanden weergeeft. De nu gebruikte score heeft echter een aantal nadelen. Onder andere worden vrouwen benadeeld omdat de score lager is vanwege een lager creatinine in bloed door minder spiermassa dan bij mannen. In het LUMC valideerden we de MELD-Na score, pasten de Amerikaanse score aan voor Eurotransplant ('refitted MELD-Na') en maakten we dynamische modellen, voor eindstadium cirrose en ook voor ACLF, die veel beter correleren met de kans op overlijden op de wachtlijst.¹³²⁻¹³⁸ Momenteel wordt in Eurotransplant overlegd welke van deze en andere verbeterde modellen de MELD-score gaan vervangen, om beter te voorspellen en tevens ongelijkheid tussen mannen en vrouwen eruit te halen.

Een belangrijke complicatie na levertransplantatie met hoge ziektelast, waarvoor MDL-artsen veel endoscopische ingrepen aan de galwegen moeten doen, en met recht de Achilleshiel van levertransplantatie genoemd, zijn de galwegvernauwingen die na levertransplantatie in de lever kunnen ontstaan. Bij transplantatie van de lever van een hersendode donor trad dit op in 10%, en in een lever van een donor met hartstilstand (DCD donor) zelfs in 30%. Al is de patiënt overleving hetzelfde, het leidt tot veel ziektelast, opnames, en retransplantatie.^{139,140} Dit maakt levertransplantatie met de lever van een donor met hartstilstand ook duurder dan bij donatie na hersendood.¹⁴¹ Bij een donatietekort was er echter geen keus. We ontwikkelden een methode om met MRI deze galwegproblemen te scoren.¹⁴² We dachten dat de extra periode van warme ischemie bij DCD levers misschien zou leiden tot micro-stolsels in de lever, maar toedienen van stolseloplossers aan de lever tussen donatie en transplantatie hielp niet,¹⁴³ en er bleken geen micro-thrombi te

zijn. Ook antistoffen tegen HLA van de donor bleken geen rol te spelen bij ontstaan van de galwegproblemen.¹⁴⁴ Er was wel een duidelijke relatie met de transaminase piek na levertransplantatie, dus met de schade door het bewaren van de lever zonder zuurstof,¹⁴⁵ en matrix metalloproteinasen bleken daar een rol bij te spelen.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ De Groningse onderzoekers zagen dat beschadiging van bloedvaatjes, maar vooral de stamcellen in de zogenaamde *peribiliary glands*, al voor de transplantatie aanwezig is, waardoor soms galwegherstel vanuit stamcellen onmogelijk wordt.^{149,150}

Toen kwam machineperfusie in beeld: Er waren een paar *case series* waarbij matige levers het goed deden na machineperfusie, het doorspoelen van een orgaan, warm of koud, met zuurstof. Ik zie ons nog in een warme zolderkamer van het Tropenmuseum vergaderen om een gerandomiseerde klinische studie op te zetten, onder leiding van prof. Robert Porte in Groningen. Er werd geloot voor koude zuurstofrijke machineperfusie of koud bewaren in een zak met ijs van DCD levers, zoals normaal gebeurde. We stelden in deze studie vast dat er door koude machineperfusie met zuurstof minder patiënten waren met slechte leverfunctie in het begin, maar vooral ook slechts bij 10% galwegstricturen in plaats van bij 30% met de ouderwetse preservatie,¹⁵¹ een enorme verbetering. In Oxford en ook elders werden studies naar warme perfusie gedaan.¹⁵² Warme machinepreservatie geeft de mogelijkheid om bij een matige lever de werking op de machine te testen, en bij geschiktheid de lever alsnog te transplanteren, en dus ook om het aantal te transplanteren levers te vergroten.¹⁵³ Net als bij koude blijkt ook warme perfusie galwegstricturen te verminderen.¹⁵⁴ Verder wordt het met warme machineperfusie mogelijk meer overdag met een uitgerust team te transplanteren.¹⁵⁵ en wellicht kunnen we met de machineperfusie schade nog verder beperken.¹⁵⁶

In Leiden en Rotterdam is tenslotte een studie gedaan naar warme regionale perfusie (NRP) maar nu in de donor zelf als die buiten de geaccepteerde criteria valt, en ook dit bleek suc-

cesvol.^{157,158} De hoop is dat deze ‘NRP’ voortgezet kan worden als reguliere geneeskunde. Voorts wordt nu op de machine onderzoek gedaan met zieke levers die bij transplantatie verwijderd worden, uiteraard na toestemming van betrokkene.¹⁵⁹

Een korte blik in de toekomst

Naar verwachting zal gerichte behandeling van de diverse leverziekten nog verder verbeteren. Dat geldt voor hepatitis D, voor non-alcoholische en alcoholische steato-hepatitis, en cholestatische leverziekten, maar ook voor diverse stapelingsziekten en levertumoren. Verder worden behandelingen onderzocht om de bindweefselvorming, en daarmee ontstaan van cirrose, te remmen.^{160,161} Mogelijk komt er medicatie die leverregeneratie veilig kan stimuleren. Bij levertransplantatie worden mogelijkheden verkend om levers voor transplantatie met medicatie of stamcellen te verbeteren. We zullen er niet aan ontkomen voor meer indicaties, bijvoorbeeld bepaalde tumoren, te gaan transplanteren, maar dit moet altijd met stricte criteria in onderzoek verband. Robot- en laparoscopische chirurgie zal meer zijn intrede doen ook bij transplantatie. De ontwikkeling van de bio-kunstlever, met gekweekte levercellen, en van leverceltransplantatie zullen in de komende jaren hopelijk de kliniek gaan bereiken. Ook zal *artificial intelligence* zeker zijn intrede doen. Het gebruik van ‘*patient-reported outcomes*’ bereikt nu in het LUMC de spreekkamer, zodat we niet alleen weten wat de dokter van de uitkomst vindt, maar vooral ook de patiënt.

Loopbaan en dankwoord

Geachte toehoorders, aan het eind gekomen van mijn betoog wil ik graag nog enkele woorden van dank uitspreken.

Tijdens mijn geneeskunde opleiding vanaf 1974 is de basis gelegd in het AZG, het huidige UMCG, in Groningen, met ook daar de opleiding tot internist en promotieonderzoek. Ik dank mijn Groningse opleiders prof. Mandema, en prof. Reitsma. Veel dank aan prof. Chris Gips en prof. Hau The,

internist-immunoloog dr. Cees Kallenberg en patholoog dr. Joris Grond voor de begeleiding bij mijn proefschrift (1989) over auto-immuun hepatitis. Dit was de start van een blijvende belangstelling voor de hepatologie en levertransplantatie en vele vriendschappen.

In 1989-1991 was ik via NWO en de Mayo Foundation twee jaar als fellow werkzaam in de Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, U.S.A. De MDL-artsen prof. Russel Wiesner en prof. Nick LaRusso en de chirurg Prof. Ruud Krom dank ik voor hun begeleiding in deze voor mij zeer belangrijke periode waarin ik veel leerde. Ik ben zeer vereerd en verheugd dat Prof. Ruud Krom hier aanwezig is.

Omdat hepatologie bij terugkomst in Nederland intussen bij het nieuwe MDL specialisme hoorde, en het nog onduidelijk was of het derde levertransplantatiecentrum in Leiden of Amsterdam kwam, greep ik met plezier in 1991 de mogelijkheid aan om in Maastricht bij prof. Reinhold Stockbrügger, meer endoscopie-ervaring te krijgen en MDL-arts te worden. Wat lukte met 6000 endoscopieën per jaar door vijf mensen. Dank aan de toenmalige collega's.

Vanaf januari 1993 mocht ik in het AZL, nu LUMC, de medische kant van het levertransplantatie programma opzetten. Dit jaar vieren we het heuglijke feit van 30 jaar levertransplantatie en levertransplantatie nummer 750 in het LUMC. 30 jaar geleden begonnen we met 2 chirurgen, 1 MDL-arts en 0,5 fte secretariaat. Nu staat er een fantastisch en succesvol multidisciplinair team. Dat geeft vertrouwen voor de toekomst. Dank aan allen die dit mogelijk maakten. Ik dank van de afdeling MDL met name collega dr. Roeland Veenendaal. In de beginjaren hadden we vaak om de dag en om het weekend dienst. Het was vaak druk, maar het was het waard. Dank voor alle steun aan de voormalige afdelingshoofden en het huidige afdelingshoofd MDL prof. Jeanin van Hooft, en de divisiehoofden en -managers.

Ook dank ik voor de prettige samenwerking alle andere LUMC collega MDL-artsen, allereerst degenen met aandachtsgebied hepatologie: Minneke Coenraad, Akin Inderson, Maarten Tushuizen, Bastian Ruijter, en Remco van Dijk. Ik dank de verpleegkundig specialisten Els Rijnbeek, Josine Spek-van den Ing, Nike Osborne, en PA-ers Ada Haasnoot en Robin Muiselaar, die ik heb mogen helpen opleiden en die door onze patiënten en collega's zeer gewaardeerd worden. Dank aan Babs de Klerk en Lida Beneken Kolmer van ons trialbureau. Dank aan alle andere MDL-artsen op onze afdeling die vaak in de diensten te maken hebben met de complexe leverpatiënten. Dank aan alle verpleegkundigen van de endoscopie-afdeling en de verpleegafdelingen, medewerkers van de secretariaten, en iedereen van het MDL-laboratorium. Het was goed samenwerken met vele andere specialisten bij de transplantaties voorheen en nu, waaronder uiteraard transplantatie- en leverchirurgen, anesthesisten, IC-artsen, infectiologen, en andere betrokken specialisten en afdelingen. Dank voor samenwerking in het managementteam van de succesvolle LUMC transplantatie afdeling aan prof. Ian Alwayn en alle eerdere en huidige leden van dit team.

AIOs en AGNIOs MDL, ik hoop dat ik iets heb kunnen bijdragen aan jullie opleiding in de hepatologie. Mijn advies blijft om goed om je heen te blijven kijken, dus niet alleen met de endoscoop in maag, darm en galwegen, maar ook naar de lever, en vooral ook in andere centra. Blijf veel lezen. Toen ik begon waren er ongeveer 10 hepatologen in ons land, nu is er in ieder ziekenhuis wel minimaal één MDL-arts/hepatoloog. Het was mooi daaraan te hebben mogen bijdragen.

Ik dank voor de prettige samenwerking collega's in binnen- en buitenland, NTS en Eurotransplant, ook voor samenwerking in besturen, commissies en adviesorganen.

De opeenvolgende raden van bestuur van het LUMC en het college van bestuur van de Universiteit Leiden dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen, recent bevestigd door de gegeven

mogelijkheid de lopende promoties en onderzoeken te helpen afronden en betrokken te blijven. Ook vele anderen die ik niet allemaal kan noemen maakten het een plezier voor mij om hier te werken. Niet in de laatste plaats dank ik de patiënten en hun families voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik was ontroerd door hun prachtige verhalen en dankbetuigingen en was zeer vereerd met de recente toekenning van de 'Gouden Klim' aan Els Rijnbeek en mij voor onze inzet voor transplantatie. Ik wens mijn patiënten een goede toekomst.

Last but not least dank ik mijn familie en vrienden. Lief gezin, Beryl, Beryl Jr. en Auke: dank voor jullie liefde en voor al jullie geduld en steun, er valt nog veel te ontdekken.

Ik heb gezegd.

Referenties:

1. Blumberg BS, Hesser JE, Economidou I, et al. The variety of responses within a community to infection with Australia (hepatitis B) antigen. *Dev Biol Stand* 1975;30:270-83. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1204963>).
2. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46(1):254-65. DOI: 10.1002/hep.21698.
3. Abutaleb A, Kotttilil S. Hepatitis A: Epidemiology, Natural History, Unusual Clinical Manifestations, and Prevention. *Gastroenterol Clin North Am* 2020;49(2):191-199. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.01.002.
4. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018;68(6):1256-1271. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.005.
5. Alqahtani SA, Sulkowski MS. Chronic Hepatitis C: Advances in Therapy and the Remaining Challenges. *Med Clin North Am* 2023;107(3):423-433. DOI: 10.1016/j.mcna.2023.01.001.
6. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244(4902):359-62. DOI: 10.1126/science.2523562.
7. Lin CY, Chien RN, Sheen IS. The 2020 Nobel Prize in medicine for the discovery of hepatitis C virus: An epic saga of the fight against a troublesome virus. *Biomed J* 2021;44(5):567-569. DOI: 10.1016/j.bj.2021.07.001.
8. Huisman EJ, van Meer S, van Hoek B, et al. Effects of preventive versus “on-demand” nutritional support on paid labour productivity, physical exercise and performance status during PEG-interferon-containing treatment for hepatitis C. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40(2):221-9. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.06.007.
9. Schinkel J, de Jong MD, Bruning B, van Hoek B, Spaan WJ, Kroes AC. The potentiating effect of ribavirin on interferon in the treatment of hepatitis C: lack of evidence for ribavirin-induced viral mutagenesis. *Antivir Ther* 2003;8(6):535-40. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760887>).
10. Schinkel J, Kroes AC, Wagtmans MJ, Lamers CB, van Hoek B. Monitoring response during a randomised controlled trial of escalating interferon dose for chronic hepatitis C infection: predictive value of quantitative and qualitative HCV RNA assays. *J Clin Virol* 2001;22(1):61-71. DOI: 10.1016/s1386-6532(01)00163-9.
11. van Soest H, van der Schaar PJ, Koek GH, et al. No beneficial effects of amantadine in treatment of chronic hepatitis C patients. *Dig Liver Dis* 2010;42(7):496-502. DOI: 10.1016/j.dld.2009.10.006.
12. Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995;333(25):1657-61. DOI: 10.1056/NEJM199512213332501.
13. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval. *Hepatology* 2017;66(4):1296-1313. DOI: 10.1002/hep.29323.
14. Calvaruso V, Craxi A. Regression of fibrosis after HBV antiviral therapy. Is cirrhosis reversible? *Liver Int* 2014;34 Suppl 1:85-90. DOI: 10.1111/liv.12395.
15. Chen CL, Yang JY, Lin SF, et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. *J Hepatol* 2015;63(2):354-63. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.013.
16. Chiang CJ, Jhuang JR, Yang YW, et al. Association of Nationwide Hepatitis B Vaccination and Antiviral Therapy Programs With End-Stage Liver Disease Burden in Taiwan. *JAMA Netw Open* 2022;5(7):e2222367. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.22367.

17. Fung S, Choi HSJ, Gehring A, Janssen HLA. Getting to HBV cure: The promising paths forward. *Hepatology* 2022;76(1):233-250. DOI: 10.1002/hep.32314.
18. Pawlotsky JM. New hepatitis B drug development disillusions: time to reset? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8(2):192-197. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00341-7.
19. Sulkowski MS. Hepatitis D virus infection: Progress on the path toward disease control and cure. *J Viral Hepat* 2023;30 Suppl 1:39-42. DOI: 10.1111/jvh.13825.
20. Khalfi P, Kennedy PT, Majzoub K, Asselah T. Hepatitis D virus: Improving virological knowledge to develop new treatments. *Antiviral Res* 2023;209:105461. DOI: 10.1016/j.antiviral.2022.105461.
21. Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, et al. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology* 2007;132(4):1270-8. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.041.
22. Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology* 2007;46(3):631-9. DOI: 10.1002/hep.21781.
23. Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Muir AJ, et al. Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. *J Hepatol* 2008;49(2):163-9. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.027.
24. McHutchison JG, Manns MP, Brown RS, Jr., Reddy KR, Shiffman ML, Wong JB. Strategies for managing anemia in hepatitis C patients undergoing antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2007;102(4):880-9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01139.x.
25. McHutchison JG, Patel K, Schiff ER, et al. Clinical trial: interferon alpha-2b continuous long-term therapy vs. repeated 24-week cycles for re-treating chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(5):422-32. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03590.x.
26. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2417-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1013086.
27. Manns M, Samuel D, Gane EJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16(6):685-697. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00052-9.
28. Belli LS, Perricone G, Adam R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol* 2018;69(4):810-817. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.010.
29. van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol* 2017;66(3):485-493. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.10.017.
30. Isfordink CJ, van Dijk M, Brakenhoff SM, et al. Hepatitis C Elimination in the Netherlands (CELINE): How nationwide retrieval of lost to follow-up hepatitis C patients contributes to micro-elimination. *Eur J Intern Med* 2022;101:93-97. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.04.024.
31. van Dijk M, Brakenhoff SM, Isfordink CJ, et al. The Netherlands Is on Track to Meet the World Health Organization Hepatitis C Elimination Targets by 2030. *J Clin Med* 2021;10(19). DOI: 10.3390/jcm10194562.
32. Zimmerman HJ, Heller P, Hill RP. Extreme hyperglobulinemia in subacute hepatic necrosis. *N Engl J Med* 1951;244(7):245-49. DOI: 10.1056/NEJM195102152440702.
33. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010;53(1):191-8. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.037.
34. de Boer YS, van Gerven NM, Zwiers A, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1. *Gastroentero-*

- logy 2014;147(2):443-52 e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.022.
35. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(10):1245-54. DOI: 10.3109/00365521.2014.946083.
 36. Liberal R, de Boer YS, Andrade RJ, et al. Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(5):723-732. DOI: 10.1111/apt.13907.
 37. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63(4):971-1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
 38. Pape S, Snijders R, Gevers TJG, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2022;76(4):841-849. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.041.
 39. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013;58(1):141-7. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.009.
 40. Baven-Pronk M, Biewenga M, van Silfhout JJ, et al. Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018;9(6):165. DOI: 10.1038/s41424-018-0028-1.
 41. Biewenga M, Inderson A, Tushuizen ME, Crobach A, van Hoek B. Early Predictors of Short-Term Prognosis in Acute and Acute Severe Autoimmune Hepatitis. *Liver Transpl* 2020;26(12):1573-1581. DOI: 10.1002/lt.25906.
 42. Tellez L, Sanchez Rodriguez E, Rodriguez de Santiago E, et al. Early predictors of corticosteroid response in acute severe autoimmune hepatitis: a nationwide multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56(1):131-143. DOI: 10.1111/apt.16926.
 43. van den Brand FF, van der Veen KS, de Boer YS, et al. Increased Mortality Among Patients With vs Without Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(5):940-947 e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.046.
 44. van den Brand FF, van der Veen KS, Lissenberg-Witte BI, et al. Adverse events related to low dose corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(10):1120-1126. DOI: 10.1111/apt.15528.
 45. Biewenga M, Verhelst X, Baven-Pronk M, et al. Development and validation of a prognostic score for long-term transplant-free survival in autoimmune hepatitis type 1. *United European Gastroenterol J* 2021;9(6):662-671. DOI: 10.1002/ueg2.12112.
 46. Biewenga M, Verhelst X, Baven-Pronk M, et al. Aminotransferases During Treatment Predict Long-Term Survival in Patients With Autoimmune Hepatitis Type 1: A Landmark Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(8):1776-1783 e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.024.
 47. Pape S, Gevers TJG, Vrolijk JM, et al. Rapid Response to Treatment of Autoimmune Hepatitis Associated With Remission at 6 and 12 Months. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(7):1609-1617 e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.013.
 48. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139(4):1198-206. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.046.
 49. Pape S, Gevers TJG, Belias M, et al. Prednisolone Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(10):2068-2075 e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.035.
 50. Pape S, Gevers TJG, Vrolijk JM, et al. High discontinuation rate of azathioprine in autoimmune hepatitis, independent of time of treatment initiation. *Liver Int*

- 2020;40(9):2164-2171. DOI: 10.1111/liv.14513.
51. van den Brand FF, van Nieuwkerk CMJ, Verwer BJ, et al. Biochemical efficacy of tioguanine in autoimmune hepatitis: a retrospective review of practice in the Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(7):761-767. DOI: 10.1111/apt.14939.
 52. Dhawan A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil -a new treatment for autoimmune hepatitis? *J Hepatol* 2000;33(3):480-1. DOI: 10.1016/s0168-8278(00)80286-x.
 53. Baven-Pronk AM, Coenraad MJ, van Buuren HR, et al. The role of mycophenolate mofetil in the management of autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(3):335-43. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04727.x.
 54. Yu ZJ, Zhang LL, Huang TT, Zhu JS, He ZB. Comparison of mycophenolate mofetil with standard treatment for autoimmune hepatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31(7):873-877. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001367.
 55. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol* 2011;55(3):636-646. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.12.032.
 56. Dalekos GN, Arvaniti P, Gatselis NK, et al. First Results From a Propensity Matching Trial of Mycophenolate Mofetil vs. Azathioprine in Treatment-Naïve AIH Patients. *Front Immunol* 2021;12:798602. DOI: 10.3389/fimmu.2021.798602.
 57. Snijders R, Stoelinga AEC, Gevers TJG, et al. Assessing the efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with autoimmune hepatitis (CAMARO trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2022;23(1):1012. DOI: 10.1186/s13063-022-06890-w.
 58. Baven-Pronk MA, Hew JM, Jr., Biewenga M, et al. Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Adult Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review. *J Clin Transl Hepatol* 2022;10(6):1155-1166. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00535.
 59. Fischer SE, de Vries ES, Tushuizen ME, et al. Importance of complete response for outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2023;43(4):855-864. DOI: 10.1111/liv.15511.
 60. Biewenga M, Heidt S, Vergunst M, et al. B-cell activating factor and IL-21 levels predict treatment response in autoimmune hepatitis. *JHEP Rep* 2022;4(5):100460. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100460.
 61. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *J Hepatol* 2016;65(4):769-775. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.023.
 62. Hartl J, Ehlken H, Sebode M, et al. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2018;68(4):754-763. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.020.
 63. Harms MH, de Veer RC, Lammers WJ, et al. Number needed to treat with ursodeoxycholic acid therapy to prevent liver transplantation or death in primary biliary cholangitis. *Gut* 2020;69(8):1502-1509. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319057.
 64. Henriksen EK, Jorgensen KK, Kaveh F, et al. Gut and liver T-cells of common clonal origin in primary sclerosing cholangitis-inflammatory bowel disease. *J Hepatol* 2017;66(1):116-122. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.002.
 65. Trauner M, Gulamhusein A, Hameed B, et al. The Non-steroidal Farnesoid X Receptor Agonist Cilofexor (GS-9674) Improves Markers of Cholestasis and Liver Injury in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2019;70(3):788-801. DOI: 10.1002/hep.30509.
 66. van Munster KN, Mol B, Goet JC, et al. Disease burden in primary sclerosing cholangitis in the Netherlands: A long-term follow-up study. *Liver Int* 2023;43(3):639-648. DOI: 10.1111/liv.15471.

67. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018;391(10139):2547-2559. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30300-3.
68. Fromme M, Schneider CV, Trautwein C, Brunetti-Pierri N, Strnad P. Alpha-1 antitrypsin deficiency: A re-surfacing adult liver disorder. *J Hepatol* 2022;76(4):946-958. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.022.
69. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha(1)-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med* 2020;382(15):1443-1455. DOI: 10.1056/NEJMra1910234.
70. Hamesch K, Mandorfer M, Pereira VM, et al. Liver Fibrosis and Metabolic Alterations in Adults With alpha-1-antitrypsin Deficiency Caused by the Pi*ZZ Mutation. *Gastroenterology* 2019;157(3):705-719 e18. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.013.
71. Kamp JC, Kappe NN, Moro CF, et al. Fibrosis-Related Gene Profiling in Liver Biopsies of PiZZ alpha1-Antitrypsin Children with Different Clinical Courses. *Int J Mol Sci* 2023;24(3). DOI: 10.3390/ijms24032485.
72. Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G, et al. Fazirsiran for Liver Disease Associated with Alpha(1)-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med* 2022;387(6):514-524. DOI: 10.1056/NEJMoa2205416.
73. Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018;69:406-460.
74. de Jong LA, van Schoonhoven AV, Hofstra HS, Postma MJ, van Hoek B. Budget impact of optimizing rifaximin-alpha use for the prevention of recurrent hepatic encephalopathy in The Netherlands. *J Med Econ* 2021;24(1):1149-1163. DOI: 10.1080/13696998.2021.1983291.
75. Verboeket-van de Venne WP, Westerterp KR, van Hoek B, Swart GR. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake. *Gut* 1995;36(1):110-6. DOI: 10.1136/gut.36.1.110.
76. Liver EAftSot. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease. 2019;70:172-193.
77. van Vugt JLA, Alferink LJM, Buettner S, et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol* 2018;68(4):707-714. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.030.
78. Bot D, Droop A, Lucassen CJ, et al. Both muscle quantity and quality are predictors of waiting list mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin Nutr ESPEN* 2021;42:272-279. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.01.022.
79. Bot D, Klerks S, Leistra E, Tushuizen ME, van Hoek B. Association between skeletal muscle index prior to liver transplantation and one-year mortality post-transplant: A retrospective cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2023. DOI: 10.1002/jpen.2508.
80. Krol CG, Dekkers OM, Kroon HM, Rabelink TJ, van Hoek B, Hamdy NA. No association between BMD and prevalent vertebral fractures in liver transplant recipients at time of screening before transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3677-85. DOI: 10.1210/jc.2014-1469.
81. Krol CG, Dekkers OM, Kroon HM, Rabelink TJ, van Hoek B, Hamdy NA. Longitudinal changes in BMD and fracture risk in orthotopic liver transplant recipients not using bone-modifying treatment. *J Bone Miner Res* 2014;29(8):1763-9. DOI: 10.1002/jbmr.2214.
82. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144(7):1426-37, 1437 e1-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
83. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Gines P, Study E-CCC. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol* 2015;62(1 Suppl):S131-43. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.045.

84. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2021;74(5):1097-1108. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.019.
85. Kerbert AJC, Verspaget HW, Navarro AA, et al. Copeptin in acute decompensation of liver cirrhosis: relationship with acute-on-chronic liver failure and short-term survival. *Crit Care* 2017;21(1):321. DOI: 10.1186/s13054-017-1894-8.
86. van Hoek B. Defining the Value of Extracorporeal Liver Support in Acute and Acute-on-chronic Liver Failure. *J Clin Transl Hepatol* 2023;11(3):517-520. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00025.
87. Chamuleau R, Hoekstra R. End-stage liver failure: filling the treatment gap at the intensive care unit. *J Artif Organs* 2020;23(2):113-123. DOI: 10.1007/s10047-019-01133-3.
88. Parikh ND, Tayob N, Singal AG. Blood-based biomarkers for hepatocellular carcinoma screening: Approaching the end of the ultrasound era? *J Hepatol* 2023;78(1):207-216. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.036.
89. Hendriks P, Rietbergen DDD, van Erkel AR, et al. Study Protocol: Adjuvant Holmium-166 Radioembolization After Radiofrequency Ablation in Early-Stage Hepatocellular Carcinoma Patients-A Dose-Finding Study (HORA EST HCC Trial). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2022;45(8):1057-1063. DOI: 10.1007/s00270-022-03162-7.
90. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):693-9. DOI: 10.1056/NEJM199603143341104.
91. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(1):35-43. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70284-5.
92. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143(4):986-94 e3; quiz e14-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.052.
93. Broekhoven AGC, Fiocco M, Sprengers D, et al. Real-life data on the impact of successful downstaging in patients with hepatocellular carcinoma: A Dutch Multicenter Study. *Eur J Intern Med* 2022;97:56-61. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.12.009.
94. Terpstra OT, Schalm SW, Weimar W, et al. Auxiliary partial liver transplantation for end-stage chronic liver disease. *N Engl J Med* 1988;319(23):1507-11. DOI: 10.1056/NEJM198812083192303.
95. Ringers J, Baranski AG, Dubbeld J, et al. A novel technique for auxiliary partial liver transplantation with reno-portal anastomosis and avoidance of the hepato-duodenal ligament. *Am J Transplant* 2006;6(11):2802-8. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01538.x.
96. van Hoek B, de Boer J, Boudjema K, Williams R, Cor-smit O, Terpstra OT. Auxiliary versus orthotopic liver transplantation for acute liver failure. EURALT Study Group. European Auxiliary Liver Transplant Registry. *J Hepatol* 1999;30(4):699-705. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80202-5.
97. van Hoek B, Ringers J, Kroes AC, et al. Temporary heterotopic auxiliary liver transplantation for fulminant hepatitis B. *J Hepatol* 1995;23(2):109-18. DOI: 10.1016/0168-8278(95)80323-8.
98. Ringers J, Dubbeld J, Baranski AG, et al. Reuse of auxiliary liver grafts in second recipients with chronic liver disease. *Am J Transplant* 2007;7(11):2615-8. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01959.x.
99. Lim C, Turco C, Balci D, et al. Auxiliary Liver Transplantation for Cirrhosis: From APOLT to RAPID: A Scoping Review. *Ann Surg* 2022;275(3):551-559. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005336.

100. Papoulas M, Hakeem AR, Heaton N, Menon KV. Pure laparoscopic versus open donor hepatectomy for adult living donor liver transplantation - A systematic review and meta-analysis. *J Minim Access Surg* 2022;18(1):1-11. DOI: 10.4103/jmas.JMAS_103_21.
101. Broering D, Sturdevant ML, Zidan A. Robotic donor hepatectomy: A major breakthrough in living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2022;22(1):14-23. DOI: 10.1111/ajt.16889.
102. Elkomos BE, Abdo M, Mamdouh R, Abdelaal A. Can living donor liver transplantation provide similar outcomes to deceased-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma? A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2023;17(1):18-37. DOI: 10.1007/s12072-022-10435-3.
103. Wiesner RH, Ludwig J, van Hoek B, Krom RA. Current concepts in cell-mediated hepatic allograft rejection leading to ductopenia and liver failure. *Hepatology* 1991;14(4 Pt 1):721-9. DOI: 10.1016/0270-9139(91)90064-3.
104. van Hoek B, Wiesner RH, Krom RA, Ludwig J, Moore SB. Severe ductopenic rejection following liver transplantation: incidence, time of onset, risk factors, treatment, and outcome. *Semin Liver Dis* 1992;12(1):41-50. DOI: 10.1055/s-2007-1007375.
105. van Hoek B, Wiesner RH, Ludwig J, Gores GJ, Moore B, Krom RA. Combination immunosuppression with azathioprine reduces the incidence of ductopenic rejection and vanishing bile duct syndrome after liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23(1 Pt 2):1403-5. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1989248>).
106. van Hoek B, Wiesner RH, Ludwig J, Paya C. Recurrence of ductopenic rejection in liver allografts after retransplantation for vanishing bile duct syndrome. *Transplant Proc* 1991;23(1 Pt 2):1442-3. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1703343>).
107. Ruijter BN, Inderson A, van den Berg AP, et al. Randomized Trial of Ciclosporin with 2-h Monitoring vs. Tacrolimus with Trough Monitoring in Liver Transplantation: DELTA Study. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2023. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00348.
108. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation* 2016;100(1):116-25. DOI: 10.1097/TP.0000000000000965.
109. Schnitzbauer AA, Filmann N, Adam R, et al. mTOR Inhibition Is Most Beneficial After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Active Tumors. *Ann Surg* 2020;272(5):855-862. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004280.
110. Mulder MB, van Hoek B, van den Berg AP, et al. Three-year results of renal function in liver transplant recipients on low-dose sirolimus and tacrolimus: a multicenter, randomized, controlled trial. *Liver Transpl* 2023;29(2):184-195. DOI: 10.1097/LVT.0000000000000003.
111. de Rooij BJ, van Hoek B, ten Hove WR, et al. Lectin complement pathway gene profile of donor and recipient determine the risk of bacterial infections after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2010;52(3):1100-10. DOI: 10.1002/hep.23782.
112. de Rooij BJ, van der Beek MT, van Hoek B, et al. Mannose-binding lectin and ficolin-2 gene polymorphisms predispose to cytomegalovirus (re)infection after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 2011;55(4):800-7. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.01.039.
113. van Hoek B, de Rooij BJ, Verspaget HW. Risk factors for infection after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(1):61-72. DOI: 10.1016/j.bpg.2012.01.004.
114. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329(25):1842-7. DOI: 10.1056/NEJM199312163292503.

115. Duvoux C, Belli LS, Fung J, et al. 2020 position statement and recommendations of the European Liver and Intestine Transplantation Association (ELITA): management of hepatitis B virus-related infection before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54(5):583-605. DOI: 10.1111/apt.16374.
116. Shetty A, Buch A, Saab S. Use of Hepatitis C-Positive Liver Grafts in Hepatitis C-Negative Recipients. *Dig Dis Sci* 2019;64(5):1110-1118. DOI: 10.1007/s10620-018-5404-x.
117. Steenstraten IC, Sebib Korkmaz K, Trivedi PJ, et al. Systematic review with meta-analysis: risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49(6):636-643. DOI: 10.1111/apt.15148.
118. Montano-Loza AJ, Ronca V, Ebadi M, et al. Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. *J Hepatol* 2022;77(1):84-97. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.022.
119. Herman D, Han H. Cytomegalovirus in liver transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2017;22(4):345-350. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000433.
120. Hui Y, Xiangli C, Xin W, Shuang Q, Lihong L. Clinical Outcomes with Antiviral Prophylaxis or Preemptive Therapy for Cytomegalovirus Disease after Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2017;20:15-27. DOI: 10.18433/J3RC90.
121. Langers P, Cremers SC, den Hartigh J, et al. Switching monitoring of emulsified cyclosporine from trough level to 2-hour level in stable liver transplant patients. *Liver Transpl* 2004;10(2):183-9. DOI: 10.1002/lt.20056.
122. Langers P, Cremers SC, den Hartigh J, et al. Easy-to-use, accurate and flexible individualized Bayesian limited sampling method without fixed time points for ciclosporin monitoring after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(5):549-57. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02364.x.
123. Langers P, Cremers SC, den Hartigh J, et al. Individualized population pharmacokinetic model with limited sampling for cyclosporine monitoring after liver transplantation in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(10):1447-54. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03514.x.
124. Langers P, Press RR, den Hartigh J, et al. Flexible limited sampling model for monitoring tacrolimus in stable patients having undergone liver transplantation with samples 4 to 6 hours after dosing is superior to trough concentration. *Ther Drug Monit* 2008;30(4):456-61. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31818162b9.
125. Langers P, Press RR, Inderson A, et al. Limited sampling model for advanced mycophenolic acid therapeutic drug monitoring after liver transplantation. *Ther Drug Monit* 2014;36(2):141-7. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3182a37a1e.
126. Moes DJ, Swen JJ, van der Bent SA, et al. Response: Limited sampling strategies for once daily tacrolimus exposure monitoring. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72(6):775-6. DOI: 10.1007/s00228-016-2036-y.
127. Moes DJ, van der Bent SA, Swen JJ, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of once daily tacrolimus formulation in stable liver transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72(2):163-74. DOI: 10.1007/s00228-015-1963-3.
128. Martial LC, Biewenga M, Ruijter BN, et al. Population pharmacokinetics and genetics of oral meltdose tacrolimus (Envarsus) in stable adult liver transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(11):4262-4272. DOI: 10.1111/bcp.14842.
129. Ruijter BN, Tushuizen ME, Moes D, Klerk BM, Hoek BV. Tacrolimus 4-hour monitoring in liver transplant patients is non-inferior to trough monitoring: The randomized controlled FK04 trial. *Clin Transplant* 2022;36(12):e14829. DOI: 10.1111/ctr.14829.
130. Ponthier L, Marquet P, Moes D, et al. Application of machine learning to predict tacrolimus exposure in

- liver and kidney transplant patients given the MeltDose formulation. *Eur J Clin Pharmacol* 2023;79(2):311-319. DOI: 10.1007/s00228-022-03445-5.
131. Ruijter BN, Wolterbeek R, Hew M, et al. Epstein-Barr Viral Load Monitoring Strategy and the Risk for Post-transplant Lymphoproliferative Disease in Adult Liver Transplantation : A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2023;176(2):174-181. DOI: 10.7326/M22-0364.
 132. Goudsmit BFJ, Braat AE, Tushuizen ME, et al. Development and validation of a dynamic survival prediction model for patients with acute-on-chronic liver failure. *JHEP Rep* 2021;3(6):100369. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100369.
 133. Goudsmit BFJ, Braat AE, Tushuizen ME, et al. Joint modeling of liver transplant candidates outperforms the model for end-stage liver disease: The effect of disease development over time on patient outcome. *Am J Transplant* 2021;21(11):3583-3592. DOI: 10.1111/ajt.16730.
 134. Goudsmit BFJ, Putter H, Tushuizen ME, et al. Refitting the Model for End-Stage Liver Disease for the Euro-transplant Region. *Hepatology* 2021;74(1):351-363. DOI: 10.1002/hep.31677.
 135. Goudsmit BFJ, Tushuizen ME, Putter H, Braat AE, van Hoek B. The role of the model for end-stage liver disease-sodium score and joint models for 90-day mortality prediction in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2021;74(2):475-476. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.032.
 136. Goudsmit BFJ, Putter H, Tushuizen ME, et al. Invited response to “MELD calibration”. *Am J Transplant* 2021;21(1):440-441. DOI: 10.1111/ajt.16289.
 137. Goudsmit BFJ, Putter H, Tushuizen ME, et al. Validation of the Model for End-stage Liver Disease sodium (MELD-Na) score in the Eurotransplant region. *Am J Transplant* 2021;21(1):229-240. DOI: 10.1111/ajt.16142.
 138. Goudsmit BFJ, Putter H, Van Hoek B. The Model for End-Stage Liver Disease 3.0: An Update Without Proven Accuracy. *Gastroenterology* 2022;162(6):1781-1782. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.047.
 139. Dubbeld J, Hoekstra H, Farid W, et al. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors. *Br J Surg* 2010;97(5):744-53. DOI: 10.1002/bjs.7043.
 140. Dubbeld J, van Hoek B, Ringers J, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcome from a single center. *Ann Surg* 2015;261(3):e64. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000513.
 141. van der Hilst CS, Ijtsma AJ, Bottema JT, et al. The price of donation after cardiac death in liver transplantation: a prospective cost-effectiveness study. *Transpl Int* 2013;26(4):411-8. DOI: 10.1111/tri.12059.
 142. den Dulk AC, Wasser MN, Willemssen FE, et al. Value of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in Assessment of Nonanastomotic Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Transplant Direct* 2015;1(10):e42. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000556.
 143. Pietersen LC, den Dulk AC, Braat AE, et al. Flushing the liver with urokinase before transplantation does not prevent nonanastomotic biliary strictures. *Liver Transpl* 2016;22(4):420-6. DOI: 10.1002/lt.24370.
 144. den Dulk AC, Shi X, Verhoeven CJ, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies are not associated with nonanastomotic biliary strictures but both are independent risk factors for graft loss after liver transplantation. *Clin Transplant* 2018;32(2). DOI: 10.1111/ctr.13163.
 145. den Dulk AC, Sebik Korkmaz K, de Rooij BJ, et al. High peak alanine aminotransferase determines extra risk for nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation with donation after circulatory death. *Transpl Int* 2015;28(4):492-501. DOI: 10.1111/tri.12524.
 146. Ten Hove WR, Korkmaz KS, op den Dries S, et al. Matrix metalloproteinase 2 genotype is associated with nonanastomotic biliary strictures after orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2011;31(8):1110-7. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02459.x.

147. Kuyvenhoven JP, Molenaar IQ, Verspaget HW, et al. Plasma MMP-2 and MMP-9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 during human orthotopic liver transplantation. The effect of aprotinin and the relation to ischemia/reperfusion injury. *Thromb Haemost* 2004;91(3):506-13. DOI: 10.1160/TH03-05-0272.
148. Kuyvenhoven JP, Verspaget HW, Gao Q, et al. Assessment of serum matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 after human liver transplantation: increased serum MMP-9 level in acute rejection. *Transplantation* 2004;77(11):1646-52. DOI: 10.1097/01.tp.0000131170.67671.75.
149. de Jong IEM, Matton APM, van Praagh JB, et al. Peribiliary Glands Are Key in Regeneration of the Human Biliary Epithelium After Severe Bile Duct Injury. *Hepatology* 2019;69(4):1719-1734. DOI: 10.1002/hep.30365.
150. op den Dries S, Westerkamp AC, Karimian N, et al. Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures. *J Hepatol* 2014;60(6):1172-9. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.010.
151. van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, et al. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation - A Randomized Trial. *N Engl J Med* 2021;384(15):1391-1401. DOI: 10.1056/NEJMoa2031532.
152. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 2018;557(7703):50-56. DOI: 10.1038/s41586-018-0047-9.
153. van Leeuwen OB, Bodewes SB, Lantinga VA, et al. Sequential hypothermic and normothermic machine perfusion enables safe transplantation of high-risk donor livers. *Am J Transplant* 2022;22(6):1658-1670. DOI: 10.1111/ajt.17022.
154. Fodor M, Cardini B, Peter W, et al. Static cold storage compared with normothermic machine perfusion of the liver and effect on ischaemic-type biliary lesions after transplantation: a propensity score-matched study. *Br J Surg* 2021;108(9):1082-1089. DOI: 10.1093/bjs/znac118.
155. Cardini B, Oberhuber R, Fodor M, et al. Clinical Implementation of Prolonged Liver Preservation and Monitoring Through Normothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation. *Transplantation* 2020;104(9):1917-1928. DOI: 10.1097/TP.0000000000003296.
156. de Jong IEM, Bodewes SB, van Leeuwen OB, et al. Restoration of Bile Duct Injury of Donor Livers During Ex Situ Normothermic Machine Perfusion. *Transplantation* 2023. DOI: 10.1097/TP.0000000000004531.
157. Schurink IJ, van de Leemkolk FEM, Fondevila C, et al. Donor eligibility criteria and liver graft acceptance criteria during normothermic regional perfusion: A systematic review. *Liver Transpl* 2022;28(10):1563-1575. DOI: 10.1002/lt.26512.
158. Schurink IJ, de Goeij FHC, Habets LJM, et al. Salvage of Declined Extended-criteria DCD Livers Using In Situ Normothermic Regional Perfusion. *Ann Surg* 2022;276(4):e223-e230. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005611.
159. Stevens LJ, Dubbeld J, Doppenberg JB, et al. Novel explanted human liver model to assess hepatic extraction, biliary excretion and transporter function. *Clin Pharmacol Ther* 2023. DOI: 10.1002/cpt.2905.
160. van der Helm D, Groenewoud A, de Jonge-Muller ESM, et al. Mesenchymal stromal cells prevent progression of liver fibrosis in a novel zebrafish embryo model. *Sci Rep* 2018;8(1):16005. DOI: 10.1038/s41598-018-34351-5.
161. van der Helm D, Barnhoorn MC, de Jonge-Muller ESM, et al. Local but not systemic administration of mesenchymal stromal cells ameliorates fibrogenesis in regenerating livers. *J Cell Mol Med* 2019;23(9):6238-6250. DOI: 10.1111/jcmm.14508.

OVER DE AUTEUR:

De research activiteiten van Bart van Hoek betreffen auto-immuun hepatitis, hepatitis C, leverfibrosering, cirrose en complicaties, en levertransplantatie. Hij heeft de medische zijde van het levertransplantatie-programma en de hepatologie van het LUMC opgezet en gedurende 30 jaar geleid van 1993-2023. In de LUMC kliniek en polikliniek was hij te consulteren voor MDL en vooral de hepatologie, verrichtte hij endoscopie (maag, darmen en galwegen) en was lid van het opleidings-team voor MDL-artsen, enkele jaren als waarnemend opleider. Hij leidde samen met hogescholen verpleegkundig specialisten en *physician assistants* op voor het levertransplantatie programma. Tevens gaf hij onderwijs aan studenten geneeskunde en biomedische wetenschappen, en gaf nascholing aan andere specialisten en verpleegkundigen. Van 2010-2012 was hij lid van het managementteam van de afdeling MDL en sinds 2016 van het managementteam van de transplantatie afdeling. Hij is actief in diverse wetenschappelijke- en beroepsverenigingen en bekleedde daarbij bestuurlijke functies.

Bart van Hoek was spreker bij **symposia, congressen, nascholingen en adviescommissies** in binnen- en buitenland. Onder andere organiseerde hij in 1994 (met prof Stockbrugger, Matern, en Groote) het International Falk Symposium nr 75, in Maastricht: 'Cholestatic Live Diseases. New strategies for prevention and treatment of hepatobiliary and cholestatic liver diseases'. Ook was hij voorzitter en organisator van de landelijke Cursus Hepatologie (nu *Dutch Liver Week*) in 1995, 2003 en 2006.

Bart van Hoek droeg bij aan diverse **richtlijnen**: in 2007 en 2019 als afgevaardigde van de NVMDL de *Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis (CF)*, sinds 2012 het *Hepatitis B Richtsnoer*, in 2022 de *NHG (Ned. Huisartsen Genootschap) standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen*, alle versies van het *NTV/NTS protocol Indicatiestelling en selectie voor levertransplantatie bij volwassenen en kinderen in Nederland* (laatste

2023), het *NTS/LOL Richtsnoer Levertransplantatie bij HCC (2022)*, en nu de *DHCG richtlijn hepatocellulair carcinoom*. Hij is lid van onderzoeksgroepen betreffende auto-immuun hepatitis, virale hepatitis (HepNed), erfelijke leverziekten, complicaties van cirrose, hepatocellulair carcinoom, leverfalen en levertransplantatie en was lid van meerdere adviescommissies, onder andere voor de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging.

Zijn uitgebreide lijst met **wetenschappelijke artikelen** vanaf 2000 is te vinden op de volgende website: <https://www.universiteitleiden.nl/medewerkers/bart-van-hoek/publicaties>. Alle publicaties zijn vindbaar op PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Orcid (<https://orcid.org>) en ResearchGate (<https://www.researchgate.net>).

Enkele geselecteerde artikelen: -N Engl J Med 2011;364(25):2417-28; Lancet Infect Dis 2016;16(6):685-697. -Gastroenterology 2014;147(2):443-52. -Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20(8):1776-1783. -Gut 1995;36(1):110-6. -J Hepatol 1999;30(4):699-705. -Hepatology 2010;52(3):1100-10. - Br J Surg 2010;97(5):744-53. - N Engl J Med 2021;384(15):1391-1401. - J Hepatol 2021;74(2):475-476. - Am J Transplant 2021;21(1):229-240. -Ann Intern Med 2023;176(2):174-181.

Geselecteerde boeken: Bart van Hoek was editor en co-auteur van het Leerboek *Leverziekten* (Bohn Stafleu van Loghum, Houten, 2009) (met Janssen HLA en Drenth JPH) en schreef hoofdstukken in diverse andere boeken, waaronder *Organ Transplantation, Long-Term Results* (ed. Paul L.C. & Solez K.; Marcel Dekker Inc, New York, Basel, Hong Kong, 1992). Ook schreef hij mee aan boeken van de *Boerhaave Cursussen* en de *Dutch Liver Week*. Tevens was hij actief als **reviewer** voor vak-tijdschriften, en van 1994-2009 lid van de **Editorial Board** van *Liver Transplantation* en sinds 2021 van de Editorial Board van *Journal of Clinical and Translational Hepatology*.

PROFESSOR DR. BART VAN HOEK



1974-1981	Geneeskunde, Rijksuniversiteit (RU) en Academisch Ziekenhuis Groningen (AZG)	2010-2012	Managementteam afd. maag-, darm-, leverziekten LUMC, Leiden
1982 feb.	Nederlands Artsexamen (M.D.), AZG, Groningen	2010-2014	Waarnemend opleider maag-, darm-, leverziekten, LUMC, Leiden
1982	Arts-assistent niet in opleiding, chirurgie, AZG, Groningen	2000-2021	Opleider verpleegkundig specialisten en <i>physician assistants</i> levertransplantatie
1982-1988	Arts-assistent in opleiding tot Internist, AZG, Groningen	2016-2023	Managementteam van de LUMC transplantatie afdeling, LUMC, Leiden
1984	Amerikaans Artsexamen (VQE), London, UK	2003-2006	European Liver Advisory Committee (ELAC) voor Eurotransplant
1986 dec	Liver Unit, Kings College Hospital, London, UK	2000-2023	Landelijk Overleg Levertransplantatie (LOL), 2003-2006 en 2017-2019 Voorzitter
1987 feb	Medizinische Uniiversitätsklinik, Joh. Gutenberg Universität, Mainz, Duitsland	2000-2006	Bestuur Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH), penningmeester 2003-2006, Bestuur Ned. Vereniging Maag, Darm, Leverartsen (NVMDL) 2000-2002, en Bestuur Ned. Vereniging voor Gastro-Enterologie (NVGE) 2003-2006
1988	Registratie als medisch specialist inwendige geneeskunde	2001-2012	Adviseur van de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging (NLV)
1988-1989	Internist-onderzoeker, interne geneeskunde, hepatologie, AZG, Groningen	2009-2017	Hepatologie commissie van NVMDL
1989	Promotie (Ph.D.) geneeskunde, RU Groningen: <i>Clinical monitoring of 'autoimmune' chronic active hepatitis. A histological, biochemical and immunological study</i>	2012	Selectiecomité <i>FWO grants</i> (Fundamenteel Wetenschappelijk Onderzoek), België
1989-1990	Fellow surgery research, Mayo Clinic, Rochester MN, U.S.A.	2013-2014	Bestuur Nederlandse Virale Hepatitis stichting, penningmeester
1990-1991	Fellow advanced clinical hepatology, Mayo Clinic, Rochester MN, U.S.A.	2013-2019	Beroepsbelangen commissie NVMDL, 2013-2016 afgevaardigde naar Orde van Medisch Specialisten
1991-1992	Internist-hepatoloog in opleiding tot MDL-arts, afd. interne geneeskunde, maag-, darm-, leverziekten, Academisch Ziekenhuis Maastricht/ MUMC+, Maastricht	2017-2019	European Liver and Intestinal Advisory Committee (ELIAC) voor Eurotransplant
1997	Registratie als specialist maag-, darm-, en leverziekten		
1993-2023	MDL-arts en internist, medisch hoofd hepatologie en levertransplantatie, afdeling maag-, darm-, leverziekten, Academisch Ziekenhuis Leiden / LUMC, Leiden		
2009-2023	Hoogleraar maag-, darm-, leverziekten, i.h.b. hepatologie, Universiteit Leiden		



Universiteit
Leiden