



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Op maat: levertransplantatie en behandeling van leverfalen

Coenraad, M.J.

Citation

Coenraad, M. J. (2024). *Op maat: levertransplantatie en behandeling van leverfalen*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4092540>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4092540>

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

Prof.dr. Minneke J. Coenraad

Op Maat

**Levertransplantatie en behandeling van
leverfalen gepersonaliseerd**



**Universiteit
Leiden**

Bij ons leer je de wereld kennen

Op Maat
Levertransplantatie en behandeling van leverfalen
gepersonaliseerd

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Minneke J. Coenraad

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
Maag-, Darm-Leverziekten,
in het bijzonder leverfalen en levertransplantatie
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 20 september 2024.



Universiteit
Leiden

Mevrouw de rector magnificus, geachte leden van het faculteitsbestuur, geachte leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, collega's, studenten, familie, vrienden en overige belangstellenden.

U hoorde zojuist de eerste maten van de vijfde symfonie van Beethoven. Deze symfonie begint met een van de beroemdste opmaten in de muziek. Een *opmaat* in de muziek is een onvolledige maat voorafgaand aan een volledige maat.

Beethoven

Graag neem ik u mee naar de componist Ludwig van Beethoven. Beethoven had voor hij stierf last van geelzucht, ascites (vochtophopping in de buik), enkeloedeem en buikpijn. Er zijn verschillende wetenschappelijke artikelen gepubliceerd over de obductie. Ik citeer uit zijn obductieverslag¹, vertaald: 'In de buikholte zat vier liter grijsbruine, troebele vloeistof. De lever leek tot de helft van zijn eigenlijke volume te zijn gekrompen'. Einde citaat. Zijn huishoudster heeft verklaard dat Beethoven één tot drie liter wijn per dag dronk. Uit toxicologische analyse bleek dat het loodgehalte in zijn haar verhoogd was. In de achttiende eeuw werd lood illegaal toegevoegd aan wijn om de drank zoeter te maken. Deze bevindingen suggereren dat Beethoven leed aan alcoholische levercirrose met een spontane bacteriële ontsteking van ascites als doodsoorzaak. Dit werd in de eindfase gecompliceerd door nierfalen.^{1,2} Afgelopen jaar is een publicatie verschenen over genetisch onderzoek, verricht op het haar van Beethoven. Hierbij is aangetoond dat hij homozygoot was voor PNPLA3 rs738409 G/C gen polymorfisme, dit genotype is geassocieerd met een verhoogd risico op cirrose.³

In de encyclopedie Worldhistory.org⁴ is de dood van Beethoven als volgt samengevat: 'In latere jaren leed Beethoven aan een leveraandoening, waarschijnlijk een gevolg van zijn zware drankgebruik, en in het algemeen leed zijn gezondheid onder de ineffectieve medische behandelingen waaraan hij door zijn artsen werd onderworpen. Ludwig van Beethoven overleed in

Wenen in 1827'. Einde citaat. Er wordt gesuggereerd dat Beethoven destijds ineffectieve medische behandelingen aangeboden heeft gekregen. Behandeling *op maat* zou wellicht beter zijn geweest voor zijn ziektebeloop.

Behandeling *op maat*, dat is zorg die effectief is en waarbij de patiënt en de zorgverlener samen beslissen op basis van de wensen en behoeften van de specifieke patiënt. Er is veel onderzoek nodig om betrouwbaar vooraf vast te stellen of een behandeling effectief zal zijn. En het is nodig om in gesprek te gaan met de patiënt en zijn of haar naasten om de wensen en behoeften vast te stellen.

Inleiding

Juist bij patiënten met leverfalen is behandeling *op maat* belangrijk, omdat dit een categorie patiënten is met een verhoogde kwetsbaarheid en een verhoogd risico op voortijdig overlijden.⁵ Daarnaast vormen de frequente en herhaalde ziekenhuisopnames van patiënten met levercirrose een belangrijke socio-economische last. Ik wil allereerst dieper ingaan op het falen van de lever. Leverfalen kan acuut optreden bijvoorbeeld ten gevolge van schadelijke effecten van geneesmiddelen zoals paracetamol. Leverfalen kan ook optreden in een chronische setting, als gevolg van langdurige schade aan de lever, door bijvoorbeeld virale hepatitis, leververvetting of alcohol-gerateerde leverziekte. Chronische schade of ontsteking van de lever kan leiden tot levercirrose. Dat is het ontstaan van bindweefsel, een soort littekenweefsel, in de lever met verlies van levercellen, dat gepaard gaat met verlies van diverse functies van de lever. Het aantal mensen met levercirrose wordt momenteel geschat op 0.3-0.8% van de bevolking in heel Europa.⁶ Wereldwijd werd in 2019 2.4% van alle sterfgevallen veroorzaakt door levercirrose.

In mijn inaugurele rede wil ik u graag meenemen in de huidige stand van zaken omtrent leverfalen en levertransplantatie. Aan het einde van mijn rede zal ik aangeven hoe ik de toekomst van de behandeling van patiënten met leverfalen en levertransplan-

tatie zie, - *op maat* - en hoe ik samen met ons team en de collega's met wie ik samenwerk, daaraan wil bijdragen.

Water- en zouthuishouding en vasopressine

Mijn promotieonderzoek, dat ik tijdens mijn opleiding Interne Geneeskunde ben gestart onder leiding van de hoogleraren Meinders en Bolk, richtte zich op de water- en zouthuishouding en vasopressine bij mensen met hersenaandoeningen en bij vrouwen met overgewicht. Op de kaft van mijn proefschrift staat een vrouw in Curaçaose klederdracht in het water en het zout van de Caribische zee. Mijn neef Ralph en zijn vrouw Adriëne uit Curaçao hebben voor de kaft van mijn proefschrift een fotoshoot gedaan aan zee op Curaçao, waar mijn moeder vandaan komt. Een van de dokters-assistenten uit Ralphs gynaecologische praktijk is de vrouw op de foto. In de titel van mijn proefschrift stonden twee hormonen centraal: vasopressine, een hormoon dat van belang is voor bloed-drukregulatie en waterhuishouding, en leptine, een hormoon van belang voor de regulatie van verzadiging na voedselname. Hiermee is een basis gelegd voor het onderzoek dat ik daarna ben gaan doen en waarmee ik ook nog niet klaar ben. Overigens ben ik mijn promotor professor Meinders heel dankbaar voor het mooie gebaar, dat ik zijn toga heb gekregen. Ik draag de toga met veel plezier nu de toga *op maat* gemaakt is voor mij.

Acute decompensatie van cirrose en acuut-op-chronisch leverfalen

Professor Nevens, van de Universiteit Leuven, die in de oppositiecommissie zat bij de verdediging van mijn proefschrift, heeft mij in 2011 geïntroduceerd bij het Europese Chronisch Leverfalen consortium, afgekort EF CLIF, een samenwerkingsverband op het gebied van onderzoek tussen Europese ziekenhuizen. Tot op de dag van vandaag werk ik samen met EF CLIF. Onze onderzoeken zijn gericht op een beter begrip van de pathofysiologische mechanismen die leiden tot complicaties van cirrose en een verhoogde kans op sterfte en op innovatieve en gepersonaliseerde behandeling, behandeling *op maat*.

Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) heeft binnen het EF CLIF deelgenomen aan de CANONIC-studie⁷, een Europees multicentrisch onderzoek, dat als doel had wetenschappelijk onderbouwde diagnostische criteria voor acuut-op-chronisch leverfalen, afgekort ACLF, vast te stellen. Aan de CANONIC-studie hebben ruim 1.300 Europese patiënten met acute decompensatie van cirrose deelgenomen. Acute decompensatie van cirrose is de plotselinge ontwikkeling van een of meer ernstige complicaties van cirrose, zoals veel ascites (vrij vocht in de buikholte). Dit is ook wat Beethoven had kort voor zijn overlijden, acute ontwikkeling van hepatische encefalopathie, een neuropsychologisch syndroom dat in ernst kan variëren van verwardheid tot coma, of een acute bloeding uit spataders in de slokdarm of maag.

Alhoewel de naam acuut-op-chronisch leverfalen doet vermoeden dat alleen de lever faalt, wordt ACLF juist gekenmerkt door het optreden van falen van ook andere orgaansystemen dan de lever, namelijk de nieren, de hersenen, het bloedstollingssysteem, de circulatie-bloeddruk of de longen. In de CANONIC-studie is aangetoond dat ACLF (orgaanfalen bij levercirrose) voorkomt bij 30% van de patiënten die opgenomen zijn in het ziekenhuis met acuut gedecompenseerde levercirrose. En ACLF gaat gepaard met een zeer hoog risico op overlijden op korte termijn.

Nu er met de CANONIC-studie wetenschappelijk onderbouwde diagnostische criteria voor ACLF waren vastgesteld, werd het mogelijk om verder onderzoek te doen naar het voorspellen van welke patiënten risico lopen op de ontwikkeling van ACLF en wat de onderliggende pathofysiologische mechanismes zijn. Door het EF CLIF consortium is opnieuw een groot multicentrisch Europees onderzoek, de PREDICT-studie⁸, opgezet om het beloop van acute decompensatie verder te bestuderen bij ruim 1.000 patiënten en te voorspellen wie wel of geen ACLF zal gaan ontwikkelen, vandaar het acroniem 'PREDICT'. Bacteriële infecties en alcoholische hepatitis bleken de meest voorkomende factoren te zijn die ACLF uitlokken.

Er is in de afgelopen tien jaar veel onderzoek gedaan naar de pathofysiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan het ziekteverloop van cirrose en wat bepaalt of een persoon acute decompensatie of zelfs ACLF zal ontwikkelen. De onderzoeksgroep waar ik leiding aan geef en anderen hebben aangetoond dat verstoring in de hemodynamiek (de bloedsomloop in hart- en bloedvaten) een belangrijke rol speelt in de progressie van gecompenseerde naar gedecompenseerde levercirrose. Annarein Kerbert, die in 2017 is gepromoveerd, heeft aangetoond dat copeptine, als surrogaatmarker van het hormoon vasopressine, een indicator is van hemodynamische verstoring bij patiënten met cirrose. We hebben in een diermodel en in verschillende Leidse en Europese patiëntcohorten aangetoond dat copeptine een biomarker is van ziekteprogressie bij cirrose en dat copeptine een onafhankelijke prognostische biomarker is.⁹⁻¹² Een prognostische biomarker geeft informatie over het waarschijnlijke beloop van cirrose. In dit geval geeft copeptine informatie over de kans op sterfte in de toekomst.

Portale hypertensie

De hemodynamische verstoring bij cirrose is het gevolg van portale hypertensie, een hoge druk in de poortader. De poortader voert het bloed uit het maagdarmsstelsel naar de lever. Door levercirrose kan de bloeddruk in de poortader oplopen, waardoor spataders in de slokdarm of maag kunnen ontstaan. Al vele tientallen jaren worden niet-selectieve bètablokkers, bloeddrukverlagende medicijnen, gegeven aan alle patiënten met cirrose met grote spataders in slokdarm of maag om een acute spataderbloeding te voorkomen. Deze medicijnen blijken echter bij de helft van de mensen helemaal geen bloeddrukverlaging te geven op de plek waar het nodig is, namelijk in de poortader. Onze onderzoeksgroep en anderen hebben vastgesteld dat de kans op een spataderbloeding alleen afneemt bij de mensen die een hemodynamische respons op bètablokkers hebben, dat is een significante daling in de poortaderdruk, gemeten met een leverenedrukmeting, een inwendige bloeddrukmeting in een leverader.¹³ Slechts de helft van alle mensen die met een bètablokker wordt behandeld, heeft een

hemodynamische respons, de andere helft is dus onvoldoende beschermd tegen een spataderbloeding ondanks het gebruik van bètablokkers.

Naar aanleiding van deze bevindingen hebben we, met promovendi Jelte Schaapman, Annelotte Broekhoven en meerdere collega's in Nederlandse en Vlaamse ziekenhuizen in de afgelopen jaren een multicentrisch gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd, de PORTHOS-studie. Porthos is een van de drie musketiers, die, net als Beethoven, hield van wijn, vrouwen en muziek. In de PORTHOS-studie hebben we onderzocht of behandeling *op maat*, namelijk door middel van het bepalen van de hemodynamische respons met een leverenedrukmeting en aanvullende endoscopische bandligatie bij hemodynamische non-responders, beter is dan de standaardbehandeling. De standaardbehandeling is bètablokkers zonder bepaling van de hemodynamische respons. Dit onderzoek heeft laten zien dat inderdaad de helft van de mensen geen hemodynamische respons, dus geen significante daling in poortaderdruk, heeft op bètablokkers. De kans op een eerste spataderbloeding neemt helaas niet af als er bij de non-responders, de mensen die niet reageren op bètablokkers, aanvullend endoscopische behandeling van spataders wordt uitgevoerd.

We zullen dus verder onderzoek moeten doen naar alternatieve behandelingen, bijvoorbeeld het toedienen van andere medicijnen samen met bètablokkers om de druk in de poortader te verlagen. Ook zou het winst opleveren als we zonder inwendige bloeddrukmeting zouden kunnen vaststellen wie een hemodynamische respons heeft op bètablokkers, zodat we behandeling *op maat* kunnen aanbieden. Dit is extra relevant, aangezien in een recent onderzoek, gepubliceerd in The Lancet¹⁴, is aangetoond dat gebruik van bètablokkers geassocieerd is met een significant lagere kans op het optreden van een eerste episode acute decompensatie bij patiënten met cirrose. In het Europese BAVENO consensus rapport¹⁵ wordt op basis van dit onderzoek aangeraden om bètablokkers voor te schrijven bij *alle* patiënten met cirrose en klinisch significant

verhoogde druk in de poortader om een eerste episode van decompensatie te voorkomen. Behandeldoelen bij patiënten met cirrose verschuiven dus van het behandelen van complicaties van cirrose, naar het voorkómen van complicaties van cirrose. Een mooi streven, omdat complicaties van cirrose de kwaliteit van leven en de levensverwachting negatief beïnvloeden en dus beter voorkómen kunnen worden. Maar ook voor deze indicatie zou het zinvol zijn om te onderzoeken of behandeling *op maat* mogelijk is.

Pathofysiologie van acute decompensatie van cirrose en acuut-op-chronisch leverfalen (ACLF)

Terug naar de CANONIC en PREDICT-studie. Bij alle patiënten die aan de CANONIC en PREDICT-studie hebben deelgenomen, zijn bloed-, speeksel-, en urinemonsters afgenomen op verschillende tijdstippen in het ziektebeloop. Ook zijn systematisch gegevens uit patiëntendossiers verzameld. Dit heeft een schat aan informatie opgeleverd. Mede dankzij de sterke ontwikkeling in onderzoekstechnieken en het analyseren van grote datasets is het mogelijk om onderzoek te doen naar de pathofysiologische mechanismes die ten grondslag liggen aan de progressie van acute decompensatie naar ACLF. Ik wil u hier twee voorbeelden van geven.

Het eerste voorbeeld. In de voortschrijding van acute decompensatie van cirrose naar ACLF blijkt systemische inflammatie, een ontstekingsreactie in het lichaam, een centrale rol te spelen. Dit is gebleken uit onderzoek dat we binnen het EF CLIF consortium hebben gedaan, gebruikmakend van de bloedplasmamonsters die waren afgenomen bij patiënten in de CANONIC-studie.¹⁶ Wij hebben aangetoond dat copeptine en het hormoon renine verhoogd zijn bij patiënten met acute decompensatie van cirrose en nog sterker verhoogd bij ACLF, als uiting van een steeds ernstiger verstoring van de hemodynamiek (de bloedsomloop in hart en bloedvaten). Daarnaast zijn pro- en anti-inflammatoire cytokines, ontstekingsstofjes, verhoogd bij acute decompensatie en zeer sterk verhoogd bij ACLF als uiting van een systemische ontstekingsreactie. Er blijken bij ACLF ook ernstige metabole verstoringen, dat zijn

verstoringen in de energiehuishouding, op celniveau te zijn, die weer kunnen leiden tot verdere weefschade. Deze hevige ontstekingsreactie wordt veroorzaakt door DAMPs en PAMPs, *damage- en pathogen-associated molecular patterns*.

Een tweede voorbeeld dat ik wil geven, betreft de rol van het microbioom in acuut gedecompenseerde cirrose en ACLF. In ons lichaam leven veel micro-organismen zoals bacteriën, virussen, schimmels en gisten, die samen het microbioom vormen. Ik gaf net aan dat DAMPs en PAMPs een belangrijke rol spelen in het opwekken van een ontstekingsreactie. Gefinancierd door een EU-subsidie wordt momenteel het MICROB-PREDICT project uitgevoerd. Binnen het MICROB-PREDICT consortium werken we samen met 22 Europese instituten, namelijk academische ziekenhuizen, onderzoeksinstituten en *biotech* bedrijven. Het doel van MICROB-PREDICT is om gepersonaliseerde behandelstrategieën te ontwikkelen om acuut gedecompenseerde cirrose en ACLF te voorkómen en te behandelen en de sterfte terug te dringen door het microbioom en de gastheer, de patiënt, te onderzoeken.

Gebruikmakend van moderne onderzoekstechnieken zoeken we naar voorspellende biomarkers en mechanismen die geassocieerd zijn met de ontwikkeling van gedecompenseerde cirrose en ACLF. We hebben het microbioom in detail gekarakteriseerd van mond tot anus, we onderzoeken de darmwand waardoor bacterie producten het lichaam in kunnen komen en onderzoeken ook de rol van omgevingsfactoren zoals geografische verschillen, dieet en gebruik van medicijnen. Recent is de albumine-trial gestart binnen dit MICROB-PREDICT project. De albumine-trial is een groot Europees, multicentrisch gerandomiseerd onderzoek naar gepersonaliseerde lange termijn behandeling met albumine bij patiënten met gedecompenseerde cirrose. Op basis van een voorspellende biomarker die binnen MICROB-PREDICT is ontwikkeld, denken we patiënten te kunnen identificeren die een goede respons zullen hebben op behandeling met albumine en daardoor minder kans hebben op het ontwikkelen van een nieuwe acute decompensatie

episode, ACLF of overlijden. Ook dit onderzoek is er direct op gericht om in de toekomst gepersonaliseerd behandeling – *op maat* dus - aan te kunnen bieden en te streven naar het gunstig beïnvloeden van het ziektebeloop.

Aan de hand van deze twee voorbeelden hoop ik u te hebben laten zien dat er een steeds beter begrip is van hoe verschillend het ziektebeloop kan zijn bij de individuele patiënt en dat we steeds meer begrijpen van de onderliggende pathofysiologische mechanismen. Maar er is nog heel veel te onderzoeken. Heel recent is door Italiaanse onderzoekers beschreven dat decompensatie van cirrose ook vaak geleidelijk kan ontstaan. Dan hoeven patiënten daarvoor niet in het ziekenhuis opgenomen te worden. Hiervoor is door hen het begrip ‘niet-acute decompensatie’ geïntroduceerd.¹⁷ Van de mensen met niet-acute decompensatie toont bijna de helft later alsnog progressie naar acute decompensatie, waarvoor opname in het ziekenhuis noodzakelijk is en de kans op sterfte aanzienlijk hoger ligt. Het voortschrijdende begrip van de pathofysiologie en het ziektebeloop, zoals ook het recente definiëren van ‘niet-acute decompensatie van cirrose’, zorgt ervoor dat dit onderzoeksveld in beweging blijft en er steeds weer nieuwe onderzoeksvragen ontstaan. Samen met mijn onderzoeksgroep, waaronder promovendus Susan Fischer, collega-onderzoekers met wie we samenwerken in het LUMC, Universiteit Leiden en daarbuiten en *biotech* bedrijven zoals MIMETAS met onder andere promovendus Luuk de Haan zullen wij ons in de toekomst onder meer gaan richten op onderzoek naar cel-cel interacties en het effect van patiënt plasma daarop, en het voorspellen van ziektebeloop en de respons op gegeven medicamenteuze behandelingen bij patiënten met cirrose en specifieke complicaties daarvan.

Hepatocellulair carcinoom

Een andere complicatie van cirrose is het hepatocellulair carcinoom, primaire levercelkanker. Dit kwaadaardige gezwell ontstaat in de hepatocyten, de voornaamste levercellen. Wereldwijd en ook in Nederland komt het hepatocellulair carci-

noom steeds vaker voor. In 2022 is bij ongeveer 1000 personen in Nederland deze diagnose gesteld. Hepatocellulair carcinoom ontstaat in veruit de meeste gevallen tegen een achtergrond van cirrose. In het LUMC hebben we al vele jaren een goed lopend multidisciplinair zorgpad voor primaire levertumoren. Onderzoek naar verbeterde behandelingen van het hepatocellulair carcinoom is geïntegreerd in dit zorgpad. Ook hebben we binnen de stichting *Dutch Hepatocellulair Carcinoma and Cholangiocarcinoma Group* samen met de andere academische ziekenhuizen in de afgelopen vijf jaar een gezamenlijke database en biobank opgezet. In deze database en biobank zijn klinische gegevens en biomaterialen (weefsel/ plasma etc.) van ruim 1100 patiënten met hepatocellulair carcinoom en cholangiocarcinoom, galwegkanker, opgeslagen om daar in de toekomst wetenschappelijk onderzoek mee te kunnen doen. Dit initiatief is mogelijk gemaakt door een subsidie van het Koninkrijk Wilhelmina Fonds (KWF). Het is goed dat we bij dergelijke initiatieven in ons land goed samen kunnen werken. Verder doen wij in samenwerking met het Max Planck Instituut en *biotech*-bedrijven onderzoek naar betere biomarkers voor leverkanker. Gelukkig vindt er momenteel heel veel onderzoek plaats naar betere biomarkers, screening en vroegdiagnostiek. Hopelijk zullen deze onderzoeken leiden tot betere vroegdiagnostiek, om de overlevingskansen voor toekomstige patiënten met hepatocellulair carcinoom te verbeteren.

Levertransplantatie

Levertransplantatie is de meest vergaande behandeling van ernstige chronische en acute leverziekten. Levertransplantatie moet overwogen worden bij leverziekten die de levensverwachting en/of kwaliteit van leven beperken, waarbij het aanemelijk is dat levertransplantatie een blijvende of langdurige verbetering zal opleveren. De meest voorkomende indicatie voor levertransplantatie is levercirrose.¹⁸ Cirrose kan ontstaan door verschillende chronische leverziekten, bijvoorbeeld virale hepatitis, alcohol-gerelateerde leverziekte of leververvetting. Promovendus Gabriëlle Alblas en anderen hebben aangetoond dat MASLD, *metabolic-dysfunction associated steatotic liver*

disease, ook wel bekend als leververvetting of steatotische leverziekte, vóórkomt bij ruim een kwart van de mensen in Nederland. Het vóórkomen van steatotische leverziekte is zelfs nog hoger bij personen met diabetes mellitus, overgewicht of hypertriglyceridemie.¹⁹ In de Verenigde Staten is steatotische leverziekte inmiddels de op één na meest voorkomende indicatie voor levertransplantatie, na alcohol-gerelateerde leverziekte.

Selectie en prioritering voor levertransplantatie vanwege hepatocellulair carcinoom

De op één na meest frequente indicatie voor levertransplantatie is het hepatocellulair carcinoom.¹⁸ Er zijn strenge selectiecriteria om in aanmerking te kunnen komen voor levertransplantatie vanwege hepatocellulair carcinoom, vanwege de kans op terugkeer van de ziekte in het donororgaan. Sinds 1996 zijn de Milaan criteria²⁰ het meest gehanteerd voor selectie van patiënten om in aanmerking te komen voor levertransplantatie. Maar er zijn aanwijzingen dat deze criteria wat streng zijn.²¹ Dat wil zeggen dat sommige patiënten die net wat grotere of meer tumoren hebben dan toegestaan is binnen de Milaan criteria een even gunstige uitkomst na transplantatie kunnen hebben, maar zij komen daar vanwege de strenge selectiecriteria niet voor in aanmerking. Ik vind het dan ook goed dat wij in Nederland in 2022 zijn overgestapt van de Milaan criteria op het Franse AFP (alfafoetoproteïne) model²² in combinatie met de *resect/ ablate en wait* strategie. Dit model wordt in Frankrijk, die niet in Eurotransplant zit, al 10 jaar gebruikt. De overgang van de Milaan criteria naar het Franse AFP model in Nederland²³ is een zorgvuldig proces geweest, uitgevoerd door een multidisciplinaire werkgroep die ik mocht leiden, vanuit het Landelijk Overleg Levertransplantatie, waarin Groningen, Leiden en Rotterdam samenwerken op het gebied van levertransplantatie.

Een belangrijk verschil tussen de Milaan criteria en het AFP-model is dat in het Franse AFP model naast de tumorgrootte en het aantal tumoren, ook het biologische gedrag van de tumor wordt meegewogen in de selectie van patiënten voor

levertransplantatie. Ook hier weer selectie *op maat*. Daarnaast komen cirrotische patiënten met slechts één kleine tumor nu niet meer direct in aanmerking voor levertransplantatie. Zij worden nu eerst alleen behandeld met ablatie (het wegbranden van de tumor) of chirurgische resectie van de tumor. Als de tumor na die behandeling terugkomt, komen deze patiënten met voorrang in aanmerking voor levertransplantatie, mits ze volgens het AFP-model voldoen aan de selectiecriteria. Ook in dit opzicht selectie *op maat*; we zullen alleen die patiënten transplanteren die niet met een andere behandeling te genezen zijn. Door de omstreeks 30% van de patiënten die wel genezen zijn na de ablatie of operatie niet te transplanteren, bespaar je hun de risico's van de transplantatie en het levenslange gebruik van afweer-onderdrukkende medicijnen tegen afstoting. Het zorgt er ook voor dat er organen beschikbaar zijn voor patiënten die door de ruimere AFP model criteria nu wel in aanmerking komen voor transplantatie. Geruststellend is het om te zien dat een recent onderzoek in Franse transplantatiecentra, de DELTA-HCC-studie,²⁴ laat zien dat het uitstellen van transplantatie door middel van de *resect/ablate and wait* strategie geen negatieve invloed heeft op de pre- of post-levertransplantatie-uitkomsten. Uiteraard zullen we deze nieuwe systematiek met de drie centra gaan evalueren in de toekomst.

Ontwikkelingen op het gebied van indicaties voor levertransplantatie

Naast hepatocellulair carcinoom zijn ook andere soorten kanker in opkomst als indicatie voor levertransplantatie, met name het perihilaire cholangiocarcinoom, galwegkanker, en sinds twee jaar ook leveruitzaaiingen van darmkanker. Ook voor deze indicaties zijn er in het Landelijk Overleg Levertransplantatie richtlijnen opgesteld, zodat we in elk centrum dezelfde selectiecriteria hanteren, gezamenlijk de uitkomsten evalueren en protocollen bijsturen, waar dat nodig is. Het is van groot belang dat alle behandelaren, ook in niet-transplantatiecentra, op de hoogte zijn van de behandeloptie levertransplantatie bij geselecteerde patiënten met kwaadaardige ziekten, zodat alle patiënten toegang hebben tot levertransplantatie als behandel-

optie, mits ze voldoen aan de selectiecriteria. Daarom is het noodzakelijk om hieraan aandacht te besteden in nascholingen en congressen.

Ook in andere indicatiegebieden treden verschuivingen op. Zo waren we tot voor kort zeer terughoudend met het transplanteren van een patiënt met cirrose met orgaanfalen vanaf de intensive care, het syndroom dat we nu kennen als ACLF. Maar recente onderzoeksresultaten hebben laten zien dat juist geselecteerde patiënten met ACLF een enorme overlevingswinst kunnen hebben van levertransplantatie.²⁵ Er wordt momenteel veel onderzoek gedaan, onder meer in de wereldwijde CHANCE-studie²⁶, naar het selecteren van patiënten met ACLF die profijt zullen hebben van een transplantatie en naar de juiste timing van het plaatsen op de wachtlijst voor levertransplantatie. Ook wordt onderzoek gedaan naar het vaststellen wanneer verder behandelen niet meer zinvol is en een behandeling beter gestaakt kan worden. Het is goed dat we in deze onderzoeken en ook in de dagelijkse patiëntenzorg, nauw samenwerken met de collega's van de afdeling Intensive Care.

Een andere groep patiënten waar we ons momenteel over buigen, zijn patiënten met ernstige alcoholische hepatitis. Dit is een zeer ernstige ontsteking van de lever door alcohol, die niet reageert op behandeling met medicijnen. Deze patiënten hebben een zeer grote kans op overlijden. Tot op heden is het binnen Nederland een vereiste dat patiënten met alcohol-gerelateerde leverziekte tenminste zes maanden gestopt moeten zijn met het gebruik van alcohol voordat zij in aanmerking kunnen komen voor levertransplantatie. Frans-Belgisch onderzoek²⁷ heeft laten zien dat de overlevingskans na levertransplantatie groot is bij zeer streng geselecteerde patiënten met ernstige alcoholische hepatitis, die dus tot vlak voor transplantatie alcohol hebben gebruikt, en dat de kans op overleving niet verschillend is in vergelijking met patiënten met alcohol-gerelateerde leverziekte die wel zes maanden voor levertransplantatie zijn gestopt met het gebruik van alcohol. De kans op terugval in overmatig alcoholgebruik na levertransplantatie was in dit

onderzoek ook niet significant verschillend tussen patiënten met ernstige alcoholische hepatitis en patiënten die wel zes maanden voor transplantatie zijn gestopt met het gebruik van alcohol, namelijk 34 versus 25%.

Acute ernstige alcoholische hepatitis nemen we in Nederland in overweging als potentiële nieuwe indicatie voor levertransplantatie. Dat vraagt – naast zorgvuldige voorbereiding van de medische aspecten door transplantatie specialisten samen met o.a. specialisten op het gebied van alcoholische leverziekten, verslavingszorg en maatschappelijk werk – ook het betrekken en informeren van alle relevante betrokkenen in dit proces, zoals patiëntvertegenwoordigers, beroepsbeoefenaren en de algemene bevolking. Want wij zijn ons zeer bewust van de ethische aspecten die bij de indicatie ernstige alcoholische hepatitis komen kijken. Ik ben tegelijkertijd als transplantatie-hepatoloog van mening dat alle patiënten die een vergelijkbare overleving na levertransplantatie hebben en een lage kans op terugkeer van de oorspronkelijke ziekte hebben, in principe in gelijke mate aanspraak moeten kunnen maken op een donororgaan. Het is goed dat we in het Landelijk Overleg Levertransplantatie en in nauwe samenwerking met collega MDL-artsen en andere experts uit niet-transplantatiecentra ook bij dergelijke potentiële nieuwe indicaties zorgvuldig te werk gaan, onderling goed afstemmen met het veld en samen optrekken om voor onze patiënten de beste zorg te kunnen leveren.

Prioritering op de wachtlijst voor levertransplantatie

Met deze verschuivingen en uitbreidingen op indicatiegebied, hebben we ook voldoende donororganen van goede kwaliteit nodig. De wachtlijststerfte in het Eurotransplant-gebied bedraagt omstreeks 20%. Dat betekent dat deze patiënten niet op tijd een donororgaan aangeboden krijgen en sterven in afwachting van een orgaan. In Nederland is de sterfte op de wachtlijst de laatste paar jaar afgenomen naar 10% in 2023. Met de drie Nederlandse centra zijn we aangesloten bij Eurotransplant. Eurotransplant werkt met een wachtlijst die is gebaseerd op urgentie: de ziekte persoon staat bovenaan de wacht-

lijst en krijgt als eerste een donororgaan toegewezen. De mate van ziek zijn wordt binnen Eurotransplant bepaald op basis van de lab MELD score. De epidemiologie en behandelingen van leverziekten veranderen, waardoor ook de prognose van de ziekten verandert. Daarnaast is er een toenemende leeftijd en comorbiditeit bij patiënten die wachten op transplantatie. Uit Leids onderzoek²⁸ is gebleken dat het toevoegen van de serum natrium concentratie (reMELD-Na) een betere voorspellende waarde heeft voor overlijden op de wachtlijst dan de originele lab MELD score. Eurotransplant heeft afgelopen jaar besloten om over te stappen van de MELD score naar de reMELD-Na. Deze aanpassing van de IT-systemen kost helaas veel tijd en het is dan ook nog niet in de praktijk gebracht.

Het is de vraag of reMELD-Na op dit moment echt het meest optimale systeem is voor de prioritering van patiënten op de wachtlijst voor levertransplantatie. Uit onderzoek in de Verenigde Staten²⁹ is namelijk gebleken dat vrouwen nadeel hebben van de MELD-Na allocatie. Bij vrouwen is de kans op sterfte groter op de wachtlijst bij een gegeven MELD-Na score dan bij mannen in de Verenigde Staten. Dat heeft vermoedelijk twee verklaringen: enerzijds wordt de creatinineconcentratie, een van de componenten van de MELD en MELD-Na score, in belangrijke mate bepaald door de spiermassa, die bij vrouwen gemiddeld genomen lager is dan bij mannen. Daarnaast zijn vrouwen veelal kleiner en smaller dan mannen, waardoor vaker donororganen van een groter persoon niet zullen passen in de buik, een zogenoemde *'size-mismatch'*. In de Verenigde Staten is in 2023 de zogenaamde MELD 3.0 geïmplementeerd voor transplantatie allocatie. In de MELD 3.0 wordt de ongelijkheid ten nadele van vrouwen op de wachtlijst gecorrigeerd door een correctiefactor voor het geslacht, waarbij vrouwen extra punten krijgen en hun positie op de wachtlijst zal stijgen.

Momenteel doen wij in Nederland onderzoek naar welk systeem (lab MELD, reMELD-Na of MELD 3.0) het beste de kans op overlijden op de wachtlijst voorspelt. Op basis van de resultaten van dit onderzoek streven wij ernaar zo spoedig mogelijk

over te gaan naar het beste systeem voor onze Nederlandse patiënten. Daarnaast nemen we deel aan het EU gefinancierde LEOPARD project, dat in 2023 van start is gegaan. Gebruikmakend van conventionele en innovatieve biomarkers van diverse aard, waaronder ook copeptine, zal een elektronisch platform worden ontwikkeld voor op kunstmatige intelligentie gebaseerde computermodellen voor nieuwe algoritmen voor patiëntstratificatie en het voorspellen van sterfte op de wachtlijst.

Innovaties op gebied van donororganen

Naast een optimaal prioriteringssysteem op de wachtlijst is ook het uitbreiden van de donorpool een mogelijkheid om de wachtlijststerfte verder terug te dringen. Ik zal daar wat dieper op ingaan. De implementatie van de aangepaste Wet op orgaandonatie op 1 juli 2020 naar een opt-out systeem is een stap voorwaarts geweest. In april 2024 is de evaluatie van de gewijzigde Wet op orgaandonatie³⁰ gepubliceerd door de Rijksoverheid. Het aantal postmortale orgaantransplantaties in Nederland is sinds 2020 met ongeveer 20% gestegen en het aantal postmortale levertransplantaties met ongeveer 10%. Deze toename is niet direct te relateren aan de wetwijziging, omdat ook andere factoren van invloed zijn op het aantal transplantaties, zoals versoepeling van transplantatiecriteria, technologische innovaties, OK-capaciteit en personele bezetting. Tenslotte hebben we in dezelfde periode de covid pandemie meegemaakt. Waarschijnlijk is het effect pas na langere tijd goed te beoordelen.

Transplantaties worden in de meeste gevallen uitgevoerd met een orgaan van een overleden donor (postmortaal). Maar een levende orgaandonor kan ook een deel van de lever afstaan, vanzelfsprekend na een zorgvuldige screening en met uitvoerige begeleiding van de donor. In Leiden hebben we recent een levende donor levertransplantatieprogramma opgezet. Dit is met zeer zorgvuldige voorbereiding van een multidisciplinaire werkgroep samen met experts tot stand gekomen. Gedetailleerde protocollen voor het levende donor levertransplantatie-

programma zijn ontwikkeld en alle betrokkenen in de keten zijn geschoold. Naast toename van het aantal (partiële) donororganen zijn andere voordelen van levende donor levertransplantatie dat de transplantatie te plannen is en dat de patiënt die voldoet aan de indicatie voor levertransplantatie mogelijk wat eerder in het ziektebeloop getransplanteerd kan worden, en niet hoeft te wachten tot hij of zij op basis van urgentie als gevolg van de ernst van de ziekte een postmortale donorlever aangeboden krijgt. Ook op dit gebied wordt er samengewerkt binnen het Landelijk Overleg Levertransplantatie in een recent opgerichte werkgroep.

Een andere mogelijkheid tot uitbreiding van de donororgaanpool wordt geboden door het in de klinische praktijk toepassen van normotherme machineperfusie. Hierbij wordt het donororgaan in een machine geplaatst, waarmee een zuurstofrijke perfusievloeistof door het orgaan wordt gepompt. Hierdoor kunnen donororganen, waarbij twijfel is over het functioneren van het orgaan, worden getest en bij goede resultaten getransplanteerd worden. In de toekomst zullen we wellicht zelfs levers van matige kwaliteit, bijvoorbeeld door leververvetting, kunnen optimaliseren aan de pomp, door de lever te 'ontvetten' met behulp van geneesmiddelen. Hiernaar wordt onderzoek gedaan in het LUMC door promovendus Madeleine van Dijk samen met Maarten Tushuizen, Marten Engelse en Jason Doppenberg. Ook in andere centra wordt hier onderzoek naar gedaan.

Tenslotte ontwikkelen we als een spin-off van het Leidse alvleesklier-eilandjes transplantatie, hepatocyten transplantatie in Leiden. Hepatocyten, de voornaamste levercellen, kunnen met de *PRISM* geïsoleerd worden. De *PRISM* is een geautomatiseerd systeem waarmee pancreaseilandjes worden geïsoleerd voor eilandjes transplantatie bij patiënten met diabetes mellitus. Samen met Marten Engelse en Jason Doppenberg en hun medewerkers ontwikkelen we deze onderzoekslijn, waarbij wij hepatocyten isoleren, cryopreserveren en testen op hun metabole functies na het invriezen en ontdooien. Het is voor mij

van grote waarde geweest dat de Raad van Bestuur mij in 2019 een subsidie uit het Zaaierfonds heeft toegekend, waarmee ik een half jaar fulltime onderzoek kon doen. Professor Rabelink heeft mij geïntroduceerd bij het Stamcelinstituut in KU Leuven en zo heb ik daar en op de afdeling Hepatologie onderzoek kunnen doen, wat aan de basis lag van deze onderzoekslijn. Er zijn bij hepatocyten transplantatie nog veel vragen te beantwoorden; zijn de cellen nog levensvatbaar en functioneel na cryopreservatie (invriezen) zodat je ze kunt ontdooien op het moment dat een patiënt ze nodig heeft? Hoe kun je de cellen veilig toedienen? Hoe overleven ze het beste in de lever? Op dit gebied werken we samen met het Karolinska Instituut in Zweden, Kings College Londen in UK en Gaslini Hospital in Genua, Italië.

Behandeling op maat na levertransplantatie

Na een levertransplantatie zullen patiënten levenslang onder controle blijven. Zoveel mogelijk dicht bij huis en in het transplantatiecentrum als het moet. Ook na transplantatie is behandeling *op maat* belangrijk om kwaliteit van leven te bevorderen, complicaties te beperken, kosten in de gezondheidszorg beheersbaar te houden en het zorgsysteem te ontlasten. Ook voor het ontwikkelen van behandeling *op maat* na levertransplantatie zullen wij ons in de toekomst blijven inzetten met wetenschappelijk onderzoek. Zo wordt na levertransplantatie de functie van de donorlever nauwgezet vervolgd. Een leverbiopsie (een punctie in het donororgaan waarbij een pijpje leverweefsel wordt verkregen waarop microscopisch onderzoek kan worden gedaan) is de gouden standaard voor het aantonen of uitsluiten van afstoting van het donororgaan of terugkeer van de oorspronkelijke ziekte. Een leverbiopsie is belastend, heeft een weliswaar kleine kans op complicaties en de patiënt moet ervoor een dag worden opgenomen in het ziekenhuis. Recent hebben wij aangetoond dat we door de combinatie van simpele bloedonderzoeken en een multiparametrische MRI-scan kunnen voorspellen welke patiënten een zeer lage kans op afstoting hebben.³¹ Bij deze patiënten, die op basis van niet-invasieve onderzoeken een zeer lage kans op afstoting hebben, zouden

we veilig een leverbiopsie achterwege kunnen laten. Invasief onderzoek aanbieden *op maat*. We ontwikkelen op dit moment plannen om deze bevindingen in een vervolgstudie nader te onderzoeken in samenwerking met professor Lamb van de afdeling Radiologie in het LUMC en het bedrijf Perspectum.

Vooruitblik

Hoe zie ik de toekomst voor mij voor de behandeling van patiënten met leverfalen?

Allereerst: weg van 'one size fits all', dus niet dezelfde therapie en aanpak voor alle personen. Over op zorg *op maat*, gepersonaliseerde zorg voor patiënten met leverfalen en na levertransplantatie.

Een ziekte-modificerende aanpak, dat wil zeggen: ernaar streven het ziektebeloop gunstig te veranderen in plaats van reactief behandelen van complicaties van leverziekten.

Structureel evalueren van uitkomsten van zorg en op basis van deze stuurinformatie de zorg steeds verder verbeteren. Het beschikbaar hebben van een Transplantatie dashboard, de verdienste van Paul van der Boog en senior datamanager Danny van der Helm, is hierin van grote waarde. Dankzij dit dashboard is het mogelijk om *real-time* de patiëntenpopulatie en uitkomsten te evalueren en op basis daarvan aanpassingen te doen, waardoor de kwaliteit van zorg nog verder verbeterd kan worden.

Samenwerken in netwerkzorg met verwijzende ziekenhuizen om gezamenlijk zorg *op maat* voor onze patiënten te leveren. Ik hecht zeer aan het geregelde overleg met collega's uit verwijzende centra, tijdens bezoeken aan de ziekenhuizen of online. Ook de intensieve samenwerking met de MDL-collega's uit het Amsterdam UMC onder leiding van voorheen professor Beuers en nu professor Drenth is een voorbeeld van optimale organisatie van zorg rondom een patiënt.

Samenwerken waar het kan op gebied van onderzoek, binnen ons centrum en de universiteit, binnen Nederland o.a. in de werkgroepen van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, de Dutch Hepatocellular Carcinoma Group en buiten de landsgrenzen binnen het EF CLIF consortium en met andere universitaire centra in het buitenland. Ik ben ervan overtuigd dat samenwerken in dit snel veranderende veld kwalitatief hoogstaand onderzoek stimuleert en ook het plezier in het werk bevordert.

Nascholing van collega's in opleiding en geregistreerde specialisten om de nieuwste inzichten in de behandeling van leverziekten te delen en samen te bediscussiëren. De Dutch Liver Week van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie is hiervoor een belangrijk landelijk jaarlijks initiatief en in de Leidse opleidingsregio de *Liver on the Beach*.

Zijn er ook uitdagingen? Natuurlijk! Hoe zorgen we ervoor dat veelbelovende innovaties onze patiënt snel bereiken? Hoe gaan we om met geografische verschillen in definities van hetzelfde ziektebeeld³², en in het beloop en de prognose van patiënten? Hoe houden we de zorgkosten binnen de perken en ontwikkelen we grenzen waarbuiten het doorgaan met behandelen niet meer zinvol is? *Zorg op maat* waarbij je geselecteerde patiënten effectieve zorg aanbiedt en zorg uitspaart door het niet aan te bieden aan patiënten bij wie het naar verwachting geen effect zal hebben, en behandelingen gericht op preventie zullen hopelijk een gunstig effect hebben op de toenemende zorgkosten. Hoe zorgen we ervoor dat onderzoek naar leverziekten voldoende financiering uit eerste, tweede en derde geldstroom krijgt, nu dit steeds meer onder druk komt te staan? We zullen gezamenlijk met hen die beroepsmatig betrokken zijn bij de hepatologie op een inhoudelijke en positieve manier meer naar buiten moeten treden, ervoor zorgen dat 'de Lever' op de kaart staat bij relevante stakeholders en interactie zoeken en onderhouden met beleidsmakers, subsidieverstrekkers, onderzoeksinstituten, het bedrijfsleven, en daarin samen optrekken met patiëntenorganisaties. Ik zal mij er in de komende jaren voor blijven inzetten om hier een positieve bijdrage aan te leveren.

Dankwoord

Ik kom aan het einde van deze inaugurele rede. Dank aan allen die aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen. Ik sta hier dankzij de bijdrage en ondersteuning van veel mensen met wie ik in de afgelopen jaren heb samengewerkt en dankzij de patiënten die hebben deelgenomen aan de verschillende onderzoeken, die ik hierbij allemaal graag daarvoor wil bedanken. Enkele mensen wil ik in het bijzonder noemen.

Allereerst dank aan de leden van de Raad van Bestuur en van het Divisiebestuur, dank voor het in mij gestelde vertrouwen. Hooggeleerde Van Hooft, beste Jeanin, mijn afdelingshoofd en je voorganger dr. Veenendaal, beste Roeland, veel dank voor jullie steun en het stimuleren van mijn academische vorming binnen het LUMC. Collega stafleden van de afdeling Maag-, darm- en leverziekten en mijn voorganger hooggeleerde Van Hoek, beste Bart, bedankt voor de fijne samenwerking en de onderlinge collegialiteit! Hooggeleerde Verspaget, Rabelink en Hogendoorn, beste Hein, Ton en Pancras, jullie wil ik in het bijzonder bedanken. Jullie zijn alle drie, op verschillende wijze, voor mij als mentoren geweest. Ik waardeer de vele gesprekken die we hebben gehad in de afgelopen jaren. Deze gesprekken hebben mij geholpen me te ontwikkelen en richting te kiezen.

Ik wil de LUMC collega's en de collega's van andere ziekenhuizen in binnen- en buitenland hartelijk bedanken voor de prettige samenwerking op het gebied van onderzoek. Promovendi en oud-promovendi uit mijn onderzoeksgroep, het is enorm stimulerend en een groot plezier om met jullie te mogen samenwerken. Collega's van het MDL-laboratorium, collega's en oud-collega's van het trialbureau, ik ben jullie dankbaar voor jullie betrokkenheid en de fijne samenwerking.

Ik ben de collega's van het Transplantatiecentrum en van het Zorgpad voor Primaire Levertumoren dankbaar voor de intensieve en prettige samenwerking. De manier waarop we samen ernaar streven de behandeling voor patiënten zo goed mogelijk

vorm te geven, is voor mij heel motiverend en ik hoop dat dit ook voor onze patiënten merkbaar is.

Beste studenten, met veel plezier geef ik al jaren onderwijs in de onderwijsblokken en honours class. Ik verheug me erop vanaf dit jaar ook coassistenten te mogen begeleiden in het mentoraat.

En dan tot slot mijn familie en vrienden. Ma famille de Paris, je suis très heureuse que vous soyez ici aujourd'hui, merci! Ook veel dank aan mijn familieleden en vrienden die vanuit Curaçao hierheen zijn gereisd speciaal voor vandaag, fijn dat jullie erbij zijn, dat maakt deze dag extra bijzonder voor mij! Dankzij mijn familie en alle vrienden heb ik een fijne balans tussen werk en privéleven, ik dank jullie daarvoor! Ik geniet van alle etentjes, afspraken, weekendjes weg en vakanties samen.

Lieve papa, jij en mama hebben ons alle drie vroeger gestimuleerd het beste uit jezelf te halen en daarnaast ook plezier binnen en buiten het werk te vinden. Ik ben heel blij dat jij, Lieke, Gertjan, Minco en Eliana vandaag hierbij kunnen zijn. Dank voor al jullie interesse en steun.

En tenslotte lieve Nir, Max en Noa, jullie onvoorwaardelijke liefde, steun en relativeringsvermogen zijn onbeschrijflijk, ik ben gelukkig met en enorm trots op jullie!

Ik heb gezegd.

13

Referenties

1. Mai FMM. Beethoven's terminal illness and death. *J R Coll Physicians Edinb* 2006;36(3):258-63.
2. Oiseth SJ. Beethoven's autopsy revisited: A pathologist sounds a final note. *J Med Biogr* 2017;25(3):139-147.
3. Begg TJA, Schmidt A, Kocher A, Larmuseau MHD, Runfeldt G, Maier PA, Wilson JD, Barquera R, Maj C, Szolek A, Sager M, Clayton S, Peltzer A, Hui R, Ronge J, Reiter E, Freund C, Burri M, Aron F, Tiliakou A, Osborn J, Behar DM, Boecker M, Brandt G, Cleynen I, Strassburg C, Prüfer K, Kühnert D, Meredith WR, Nöthen MM, Attenborough RD, Kivisild T, Krause J. Genomic analyses of hair from Ludwig van Beethoven. *Curr Biol* 2023;33(8):1431-1447.
4. https://www.worldhistory.org/Ludwig_van_Beethoven/
5. Allen AM, Kim WR. Epidemiology and Healthcare Burden of Acute-on-Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis* 2016;36(2):123-6.
6. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, Loomba R. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;20(6):388-398.
7. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144(7):1426-37.
8. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovo I, Uschner FE, Jimenez C, Mookerjee R, Gustot T, Albillos A, Bañares R, Janicko M, Steib C, Reiberger T, Acevedo J, Gatti P, Bernal W, Zeuzem S, Zipprich A, Piano S, Berg T, Bruns T, Bendtsen F, Coenraad M, Merli M, Stauber R, Zoller H, Ramos JP, Solè C, Soriano G, de Gottardi A, Gronbaek H, Saliba F, Trautwein C, Özdogan OC, Francque S, Ryder S, Nahon P, Romero-Gomez M, Van Vlierberghe H, Francoz C, Manns M, Garcia E, Tufoni M, Amoros A, Pavesi M, Sanchez C, Curto A, Pitarch C, Putignano A, Moreno E, Shawcross D, Aguilar F, Clària J, Ponzio P, Jansen C, Vitalis Z, Zeccherini G, Balogh B, Vargas V, Montagnese S, Alessandria C, Bernardi M, Ginès P, Jalan R, Moreau R, Angeli P, Arroyo V; PREDICT STUDY group of the EASL-CLIF Consortium. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020;73(4):842-854.
9. Kerbert AJ, Verbeke L, Chiang FW, Laleman W, van der Reijden JJ, van Duijn W, Nevens F, Wolterbeek R, van Hoek B, Verspaget HW, Coenraad MJ. Copeptin as an Indicator of Hemodynamic Derangement and Prognosis in Liver Cirrhosis. *PLoS One* 2015;10(9):e0138264.
10. Kerbert AJ, Weil D, Verspaget HW, Moréno JP, van Hoek B, Cervoni JP, Di Martino V, Coenraad MJ, Thevenot T. Copeptin is an independent prognostic factor for transplant-free survival in cirrhosis. *Liver Int* 2016;36(4):530-7.
11. Solà E, Kerbert AJ, Verspaget HW, Moreira R, Pose E, Ruiz P, Cela R, Morales-Ruiz M, López E, Graupera I, Solé C, Huelin P, Navarro AA, Ariza X, Jalan R, Fabrellas N, Bente D, de Prada G, Durand F, Jimenez W, van der Reijden JJ, Fernandez J, van Hoek B, Coenraad MJ, Ginès P. Plasma copeptin as biomarker of disease progression and prognosis in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65(5):914-920.
12. Kerbert AJC, Verspaget HW, Navarro AA, Jalan R, Solà E, Bente D, Durand F, Ginès P, van der Reijden JJ, van Hoek B, Coenraad MJ; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Copeptin in acute decompensation of liver cirrhosis: relationship with acute-on-chronic liver failure and short-term survival. *Crit Care* 2017;21(1):321.
13. Kerbert AJC, Chiang FWT, Van der Werf M, Stijnen T, Slingerland H, Verspaget HW, Van Hoek B, Coenraad MJ. Hemodynamic response to primary prophylactic therapy with nonselective β -blockers is related to a reduction of first variceal bleeding risk in liver cirrhosis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(4):380-387.

14. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, Bañares R, Morillas RM, Poca M, Peñas B, Augustin S, Abraldes JG, Alvarado E, Torres F, Bosch J. Beta blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2019;393(10181):1597-1608.
15. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76(4):959-974.
16. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, Amorós À, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Oettl K, Morales-Ruiz M, Angeli P, Domenicali M, Alessandria C, Gerbes A, Wendon J, Nevens F, Trebicka J, Laleman W, Saliba F, Welzel TM, Albillos A, Gustot T, Benten D, Durand F, Ginès P, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium and the European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF). Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016;64(4):1249-64.
17. Tonon M, D'Ambrosio R, Calvino V, Tosetti G, Barone A, Incicco S, Gambino C, Gagliardi R, Borghi M, Zeni N, Piano S, Lampertico P, Angeli P. A new clinical and prognostic characterization of the patterns of decompensation of cirrhosis. *J Hepatol* 2024;80(4):603-609.
18. Adam R et al., European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int* 2018;31(12):1293-1317.
19. Alblas G, Lamb HJ, Rosendaal FR, Van Hoek B, Coenraad MJ, De Mutsert R. Prevalence of non-alcoholic fatty liver in the general Dutch population and in groups at increased risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2023;33(12):2497-2507.
20. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gen-nari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):693-9.
21. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P; Metroticket Investigator Study Group. 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.
22. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, Francoz C, Compagnon P, Vanlemmens C, Dumortier J, Dharancy S, Gugenheim J, Bernard PH, Adam R, Radenne S, Muscari F, Conti F, Hardwigen J, Pageaux GP, Chazouillères O, Salame E, Hilleret MN, Lebray P, Abergel A, Debette-Gratien M, Kluger MD, Mallat A, Azoulay D, Cherqui D; Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143(4):986-94.
23. Richtsnoer-Levertransplantatie-bij-Hepatocellulair-Carcinoom-vs-2.4_27.09.2022.pdf (transplantatievereniging.nl)
24. Lamarque C, Segaux L, Bachellier P, Buchard B, Chermak F, Conti F, Decaens T, Dharancy S, Di Martino V, Dumortier J, Francoz-Caudron C, Gugenheim J, Hardwigen J, Muscari F, Radenne S, Salamé E, Uguen T, Ursic-Bedoya J, Antoine C, Deshayes A, Jacquelinet C, Natella PA, Leroy V, Cherqui D, Oubaya N, Duvoux C. Evaluation of a delayed liver transplantation strategy for patients with HCC receiving bridging therapy: the DELTA-HCC study. *J Hepatol* 2024;81(2):278-288.

25. Sundaram V, Jalan R, Wu T, Volk ML, Asrani SK, Klein AS, Wong RJ. Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation. *Gastroenterology* 2019;156(5):1381-1391.
26. <https://efclif.com/projects/chance-liver-transplantation-in-patients-with-cirrhosis-and-severe-acute-on-chronic-liver-failure-indications-and-outcomes/>
27. Louvet A, Labreuche J, Moreno C, Vanlemmens C, Moirand R, Féray C, Dumortier J, Pageaux GP, Bureau C, Chermak F, Duvoux C, Thabut D, Leroy V, Carbonell N, Rolland B, Salamé E, Anty R, Gournay J, Delwaide J, Silvain C, Lucidi V, Lassailly G, Dharancy S, Nguyen-Khac E, Samuel D, Duhamel A, Mathurin P; QuickTrans trial study group. Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(5):416-425.
28. Goudsmit BFJ, Putter H, Tushuizen ME, Vogelaar S, Pirenne J, Alwayn IPJ, Van Hoek B, Braat AE. Refitting the Model for End-Stage Liver Disease for the Eurotransplant Region. *Hepatology* 2021;74(1):351-363.
29. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, Wood NL, Gentry SE, Kwong AJ. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology* 2021;161(6):1887-1895.
30. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2024/04/25/evaluatie-van-de-gewijzigde-wet-op-orgaandonatie>.
31. Schaapman J, Shumbayawonda E, Castelo-Branco M, Caseiro Alves F, Costa T, Fitzpatrick E, Tupper K, Dhanwan A, Deheragoda M, Sticova E, French M, Beyer C, Rymell S, Tonev D, Verspaget H, Neubauer S, Banerjee R, Lamb H, Coenraad M. MRI-serum-based score accurately identifies liver transplant patients without rejection avoiding need for liver biopsy: A multisite European study. *Liver Transpl.* 2024 Aug 23. doi: 0.1097/LVT.0000000000000450. Online ahead of print.
32. Hernaez R, Li H, Moreau R, Coenraad MJ. Definition, diagnosis and epidemiology of acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2023 Jul 9. doi: 10.1111/liv.15670.

PROF.DR. MINNEKE J. COENRAAD



Minneke Coenraad heeft in 2004 de opleiding tot internist afgerond en is sinds 2007 maag-darm- en leverarts in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). In 2009 promoveerde zij op het proefschrift *'Water metabolism, vasopressin and leptin'* aan de Universiteit Leiden. Sinds 2007 is zij staflid op de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten in het LUMC. Zij is medisch directeur van het Levertransplantatieprogramma LUMC en voorzitter van het multidisciplinaire Centrum voor Levertumoren Leiden van het LUMC.

Coenraad is op 1 december 2023 benoemd tot hoogleraar Maag-, Darm- en Leverziekten, in het bijzonder leverfalen en levertransplantatie. Haar onderzoeksinteresses omvatten de gepersonaliseerde behandeling van complicaties van cirrose, zoals acuut gedecompenseerde cirrose/acuut-op-chronisch leverfalen en hepatocellulair carcinoom. Coenraad ontving verschillende nationale en internationale onderzoeksubsidies. Zij neemt in leidende posities deel aan meerdere EU-gefinancierde onderzoeksprojecten gericht op complicaties van het eindstadium van levercirrose en gericht op levertransplantatie.

Coenraad is voorzitter van de Nederlandse Vereniging van Hepatologie (2022-2026), bestuurslid van de *Dutch Hepatocellular Carcinoma Group* (DHCG) sinds 2019, voorzitter van de landelijke DHCG-biobank en lid van de *European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure* (EF CLIF) consortium sinds 2012.

Coenraad is van 2019 tot 2023 actief geweest binnen de *United European Gastroenterology* (UEG) als cursusdirecteur van de *UEG Summer School*, lid van de *National Societies Committee* en van de *UEG Education Committee*.

Coenraad is sinds 2019 *associate editor* van het tijdschrift *Liver International*.



Universiteit
Leiden