

IMPROVING SURVIVAL  
PREDICTION MODELS FOR  
LIVER TRANSPLANTATION  
CANDIDATES

©Ben Goudsmit, 2022, The Hague, The Netherlands  
ISBN: 978-94-6419-485-2  
Printing: Gildeprint  
Cover: Cover design by Anke @ Persoonlijk Proefschrift

An online version of this thesis is available at <https://bengoudsmit.github.io/Thesis/>, licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Financial support for the publication of this thesis was kindly provided by the LUMC biostatistics department, the Dutch Transplant Society, Chipsoft and Chiesi.

# Improving survival prediction models for liver transplantation candidates

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van  
de graad van doctor aan de Universiteit Leiden,  
op gezag van rector magnificus prof. dr. ir. H. Bijl,  
volgens besluit van het college voor promoties,  
te verdedigen op woensdag 29 juni 2022  
klokke 15.00 uur

door

Ben Felix Jacob Goudsmit

Promotores:

prof. dr. B. van Hoek  
prof. dr. H. Putter

Copromotor:

dr. A.E. Braat

Leden promotiecommissie:

prof. dr. H.J. Metselaar	Erasmus Universiteit Rotterdam
prof. dr. J. Pirenne	Katholieke Universiteit Leuven
prof. dr. I.P.J. Alwayn	
prof. dr. M. Fiocco	
dr. M.J. Coenraad	

# Contents

1	General introduction	3
	Part I: Forms of MELD	19
2	Validation of the Model for End-stage Liver Disease sodium (MELD-Na) score in the Eurotransplant region	21
3	Refitting the Model for End-stage Liver Disease for the Eurotransplant region	45
	Part II: Disease over time	69
4	Joint modelling of liver transplant candidates outperforms the model for end-stage liver disease: the effect of disease development over time on patient outcome	71
5	Development and validation of a dynamic survival prediction model for patients with acute-on-chronic liver failure	95
	Part III: Survival with and without transplantation	119
6	Survival benefit from liver transplantation for patients with and without hepatocellular carcinoma	121

<b>Part IV: Summary, general discussion, and future perspectives</b>	<b>149</b>
<b>7 Summary</b>	<b>151</b>
<b>8 General discussion</b>	<b>155</b>
<b>9 Future perspectives</b>	<b>175</b>
<b>10 Appendix</b>	<b>191</b>
10.1 Supplement Chapter: The Model for End-stage Liver Disease 3.0: an update without proven accuracy . . . . .	192
10.2 Supplement Chapter: 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. . . . .	196
<b>Nederlandse samenvatting (Summary in Dutch)</b>	<b>201</b>
<b>Dankwoord</b>	<b>207</b>
<b>Curriculum vitae</b>	<b>211</b>
<b>List of publications</b>	<b>215</b>



# Nederlandse samenvatting (Summary in Dutch)



## Verbetering van voorspellingsmodellen voor levertransplantatiekandidaten

Een levertransplantatie is levensreddend voor patiënten met een leverziekte. Omdat niet iedere patiënt (direct) kan worden geholpen, worden patiënten op een wachtlijst geplaatst. Op deze wachtlijst wordt de volgorde bepaald door de ernst van de ziekte: de ziekste patiënten gaan eerst. De ziekte-ernst wordt ingeschat door de toekomstige wachtlijst-overleving te berekenen. Hoe lager de toekomstige wachtlijstoverleving, hoe hoger de prioriteit. De methode van het inschatten van overleving is dus van levensbelang voor deze patiënten. Dit proefschrift onderzoekt nieuwe modellen voor het voorspellen van de overleving rond levertransplantatie.

### Deel I

In **Hoofdstuk 2** werd een verbetering onderzocht van het huidige model dat de wachtlijstvolgorde bepaalt: de 'Model for End-stage Liver Disease' (MELD) score. Specifiek werd onderzocht of het uitbreiden van de MELD score met natrium (MELD-Na) een verbetering zou geven van de sterftevoorspelling op de wachtlijst. We vonden dat een laag natrium (hyponatriëmie) de kans op wachtlijststerfte verhoogt. Patiënten met een natrium van 125 mmol/L hebben een 2.9 (95%CI 2.30-3.53;  $p < 0.001$ ) keer grotere kans op sterfte binnen 90 dagen dan patiënten met een normaal (140 mmol/L) natrium. Vergeleken met de MELD score was de MELD-Na score een significant betere voorspeller van overleving, met een c-index van respectievelijk 0.832 en 0.847. Een c-index waarde dicht bij de 1.0 is beter en betekent dat een model beter patiënten kan rangschikken op de wachtlijst van meest naar minst ziek. Waarschijnlijk zal het gebruik van de MELD-Na score voor leverallocatie de wachtlijststerfte verlagen omdat de mate van hyponatriëmie wordt meegenomen en dus wachtlijststerfte preciezer wordt ingeschat.

Aangezien de huidige vorm van de MELD score 20 jaar geleden werd ontworpen in de Verenigde Staten, werd in **Hoofdstuk 3** onderzocht of het herwegen van de MELD score in de Eurotransplant regio een betere overlevingsvoorspelling zou geven. Het lijkt gek om een Amerikaans model te gebruiken om Europese patiënten te prioriteren. We

onderzochten de relatie van de MELD parameters (serum kreatinine, bilirubine en de INR) en het natrium met de 90-daagse overlijdingskans op de wachtlijst. We vonden dat nieuwe afkapwaarden voor de MELD parameters en het natrium resulteerden in significant betere modellen: de refit MELD en refit MELD-Na. De nieuwe modellen waren preciezer in het rangschikken van patiënten op de wachtlijst. Vergeleken met de MELD, prioriteerde de refit MELD-Na score patiënten met een 1.6 keer hogere 90-daagse wachtlijststerfte. Op basis van de refit modellen zouden donorlevers dus beter verdeeld kunnen worden omdat de ziekste patiënten beter geïdentificeerd kunnen worden. Hierdoor zou sterfte op de wachtlijst kunnen worden voorkomen.

## Deel II

In het tweede deel werden van dit proefschrift werden metingen over de tijd gebruikt om tegelijkertijd ziekte en overleving te modelleren. Het idee was om een betere benadering te geven van de manier waarop een arts de prognose van een patiënt inschat. Een arts zal altijd het ziekteverloop uit het verleden meenemen om de prognose in te inschatten. Het is daarom onlogisch dat de huidige modellen die wachtlijstvolgorde bepalen, alle voorgaande beschikbare metingen negeren. Net als een arts die niet meer weet wat er gisteren is gebeurd. Met de techniek van joint models (JMs) namen we alle beschikbare data over de tijd mee in voorspellingen van overleving. Hierbij werd gekeken naar zowel de gemeten ziekte-ernst als de mate van verandering. Een analogie voor ziekte-ernst en verandering is hardlopen. Je kunt met een bepaalde snelheid rennen (bijvoorbeeld 3 m/s) en daarbij versnellen (bijvoorbeeld met 1 m/s<sup>2</sup>) of vertragen. De verandering geeft dus mogelijk belangrijke informatie over ziekte.

**Hoofdstuk 4** toont de eerste toepassing van JMs in levertransplantatiekandidaten. De analyse van MELD(-Na) metingen over de tijd werd gecombineerd met overlevingsanalyse. Hierdoor kon het effect van ziekteverandering over de tijd op overleving worden bestudeerd. We vonden dat zowel de gemeten MELD(-Na) score als de mate van verandering over de tijd een belangrijke invloed hadden op wachtlijstoverleving. De JMs waren significant beter in het voorspellen van wachtlijststerfte dan de huidige modellen die wachtlijstvolgorde bepalen. De JMs zijn een belangrijke verbetering omdat alle beschikbare metingen werden gebruikt, zowel de ziekte-ernst als mate van verandering werd meegenomen en

dat persoonlijke voorspellingen konden worden gedaan. Ook werden de voorspellingsmodellen in een online applicatie geplaatst, waarmee gebruikers data van individuele patiënten kunnen uploaden om JM voorspellingen te krijgen voor wachtlijstoverleving.

In **Hoofdstuk 5** onderzochten we hoe de JMs, die nieuwe voorspellingen maken voor elke nieuwe meting over de tijd, overleving voorspelden in patiënten met Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF). ACLF is een dodelijke ziekte die snel verandert over de tijd. Daarom is het belangrijk dat een voorspellingsmodel meeverandert, hetgeen een JM kan. We vonden dat een aanzienlijk deel van de patiënten op de leverwachtlijst een vorm van ACLF had. Het huidige model dat overleving voorspelt (MELD-Na score) had een slechte c-index (capaciteit tot rangschikken op de wachtlijst) met oplopende ziekte-ernst. Hierdoor wordt de huidige wachtlijstprioriteit minder nauwkeurig in ziekere patiënten. Dit is ongewenst. De JMs waren nauwkeuriger en bleven dat ook in de ziekste patiënten. Met de JMs konden nauwkeurigere voorspellingen worden gegeven, voor zowel de populatie als het individu.

### Deel III

In het laatste deel en **Hoofdstuk 6** onderzochten we hoeveel levenswinst patiënten kregen door levertransplantatie. Het verschil in overleving met en zonder levertransplantatie werd berekend en vergeleken tussen patiënten met en zonder hepatocellulair carcinoom (HCC). We vonden dat patiënten met HCC een hogere wachtlijststerfte hadden en meestal bij lagere MELD(-Na) scores werden getransplanteerd dan niet-HCC patiënten. Doordat HCC patiënten bij lagere MELD(-Na) werden getransplanteerd, haalden ze minder levenswinst uit levertransplantatie dan niet-HCC patiënten, die vooral bij hogere MELD(-Na) scores werden getransplanteerd. Leverfunctie was de belangrijkste voorspeller van overlevingswinst en daarom kregen patiënten zonder HCC gemiddeld meer levensjaren van transplantatie. Gezien de schaarste van donor levers zou men dus kunnen overwegen om HCC patiënten zoveel als mogelijk zonder levertransplantatie te behandelen.

In conclusie werden er in dit proefschrift modellen onderzocht die overleving voorspellen in levertransplantatie. De statistisch significante en klinisch relevante verbeteringen kunnen worden gebruikt om de huidige leverallocatie te verbeteren.





Dankwoord

Tot slot een woord van dank. De afgelopen jaren heb ik me mogen verdiepen in het onderzoek naar voorspellingsmodellen in levertransplantatie. Dit is mogelijk geweest door een groot aantal mensen, maar ik wil met name de volgende personen bedanken:

Doctor Braat, beste Dries, door jou is dit alles begonnen. Je hebt me enthousiast gemaakt voor de complexe wereld van het transplantatie-onderzoek en je hebt me geholpen aan mijn eerste baan. Je geduldige begeleiding, visie, koppigheid en humor zijn onmisbaar geweest voor de totstandkoming van dit proefschrift.

Professor van Hoek, beste Bart, vanaf het begin was het voor mij duidelijk dat je een betrokken arts en begeleider bent. Je oprechte interesse en enthousiasme voor mijn onderzoek zijn een grote steun geweest.

Professor Putter, beste Hein, je bent een tovenaars. Ik ben begonnen met R doordat ik de magie wilde leren die ik je wekelijks zag programmeren. Dit heeft mijn onderzoek ongetwijfeld verrijkt en verdiept. Door jouw wekelijkse sturing is dit alles mogelijk geworden.

Doctor Tushuizen, beste Maarten, je geloofde in de potentie van mijn ideeën en was altijd bereid om snel en nauwkeurig mee te denken en mijn manuscripten te lezen. Alleen PhD'ers kunnen volledig waarderen hoe waardevol dat is.

Beste collega PhD'ers, dank voor de (on)zinnige praat, de mooie reizen en avonden die we samen hebben gehad. Met name dank aan Jaap en Fenna voor alle extra begeleiding.

The author thanks the Eurotransplant Liver and Intestine Advisory Committee (ELIAC) members for their critical appraisal and approval of several study protocols.

De medische staf van Eurotransplant, dank voor alle lessen die jullie me geleerd hebben.

De allocatiemedewerkers, Olga, en alle anderen bij Eurotransplant, dank voor alle mooie gesprekken en goede sfeer.

Mijn vrienden van de trip, vanaf het begin zat het goed, het is mooi zo'n breed palet aan mensen te kennen binnen ons vakgebied.

Hamëz, je werklust, talent en humor zijn onmisbare motivatoren geweest.

Mijn goede vrienden van Nexus, jullie karakters zijn goud waard, dank voor alle mooie tijden die waren en die nog komen.

Daan, vriend van het eerste uur, dank voor al je steun tijdens deze PhD. Samen hetzelfde pad doorlopen doet me nog steeds iedere dag deugd.

Mijn huisgenoten de laatste jaren, Sjors en Leon, dank voor de afleiding en verdieping die jullie me gaven.

Mijn ouders. Jullie trots en geloof in mij vormen een ononderbroken steun.

Mijn zussen, we zijn allemaal andere paden ingeslagen en daardoor is mijn leven zoveel rijker geworden, dank voor jullie geduld en warmte.

Fleur, licht van mijn leven. Je viert elke dag en leert me te genieten. Samen met jou kijk ik uit naar alles wat nog komt.





# Curriculum vitae

Ben Goudsmit was born in Geleen on January 2<sup>nd</sup>, 1993. He grew up in Maastricht, where he graduated from gymnasium. From 2012 on, he studied medicine in Leiden.

During his studies, he gained an interest in research. In 2018, he graduated from medical school and started a combined function of PhD student at the Leiden University Medical Center and medical staff member at Eurotransplant International Foundation.

Ben currently lives and works in Den Haag.





# List of publications

1. Alons IME, Goudsmit BFJ, Jellema K, van Walderveen MAA, Wermer MJH, Algra A. Response to Letter to the Editor Regarding "Yield of Computed Tomography (CT) Angiography in Patients with Acute Headache, Normal Neurological Examination, and Normal Non Contrast CT: A Meta-Analysis." J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(7):2044-2045.
2. Alons IME, Goudsmit BFJ, Jellema K, van Walderveen MAA, Wermer MJH, Algra A. Prediction of vascular abnormalities on CT angiography in patients with acute headache. Brain Behav. Published online 2018. doi:10.1002/brb3.997
3. Alons IME, Goudsmit BFJ, Jellema K, van Walderveen MAA, Wermer MJH, Algra A. Yield of Computed Tomography (CT) Angiography in Patients with Acute Headache, Normal Neurological Examination, and Normal Non Contrast CT: A Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. Published online 2017. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.016
4. Goudsmit BFJ, Langeveld APM. Behandeling van een larynxfractuur met een combinatie van intraluminaire stenting en externe fixatie. Ned Tijdschr voor Keel-neus-oorheelkd. 2018;24(2):54-59.
5. 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.
6. Goudsmit BFJ, Putter H, Tushuizen ME, et al. Invited response to "MELD calibration". Am J Transplant. Published online 2020.
7. Goudsmit BFJ, Putter H, Tushuizen ME, et al. Refitting the Model for End-Stage Liver Disease for the Eurotransplant Region. Hepatology. 2021;74(1):351-363. doi:10.1002/hep.31677
8. 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.
9. 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.

10. Goudsmit BFJ, Putter H, van Hoek B. The Model for End-stage Liver Disease 3.0: an update without proven accuracy. *Gastroenterology*. Published online 2021.
11. 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 Reports*. 2021;3(6):100369.
12. Collaborative C, Collaborative G. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021;76(6):748-758. doi:10.1111/anae.15458
13. CHOLECOVID Collaborative. An international multi-centre appraisal of the management and outcomes of acute CHOLEcystitis during the COVID-19 pandemic: The CHOLECOVID Study. *Br J Surg*. 2021;108(7). doi:10.11164/jjsps.5.2\_381\_2
14. Mes SD, Hendriksma M, Heijnen BJ, et al. Long-term voice outcomes of laryngeal framework surgery for unilateral vocal fold paralysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. Published online 2021:1-9.



