



## **Chapter 10**

## **Appendix**

## **10.1 Supplement Chapter: The Model for End-stage Liver Disease 3.0: an update without proven accuracy**

Goudsmit BFJ, Putter H, van Hoek B. The Model for End-stage Liver Disease 3.0: an update without proven accuracy. *Gastroenterology*, 2021; doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.047.

---

## Letter

With great interest we read the study by Kim et al.<sup>1</sup> In this work, the authors showed that MELD-Na performance is improved by including serum albumin levels, LT candidate sex, a creatinine cap set to 3 mg/dL, and significant interactions. Most notably, the MELD 3.0 concordance statistic (c-index) was 0.869, versus a MELD-Na c-index of 0.862. However, we have some concerns regarding this study.

First, the authors report only discrimination (c-index) as model performance indicator. Indeed, high discrimination is important when ranking patients for LT, as it ensures that the model prioritizes the sickest patients. However, when basing treatment decisions on estimated mortality risks, it is vital to assess and report how accurate risks are estimated, i.e., model calibration. This is because a badly calibrated model can still have a high c-index, but treatment decisions should not be based on such a model.<sup>2</sup> Model calibration is typically reported with calibration plots, that give insight in possible over- or underestimation of risk. Previous work showed that MELD-Na overestimated risks for the sickest patients.<sup>3,4</sup> More importantly, recent study found that MELD predicted risks inaccurately.<sup>5</sup> Therefore, the authors cannot conclude that “MELD 3.0 affords more accurate mortality prediction,” as calibration was not reported. It would be interesting to assess and report MELD 3.0 calibration, especially for male versus female LT candidate sex.

Second, the authors report net 8.8% reclassification of deceased patients from a lower MELD-Na stratum to a higher MELD 3.0 stratum, for women this number was 14.9%. The idea is that higher MELD 3.0 scores thus better reflect mortality risks. The first important concern with proving MELD 3.0 prediction improvement through reclassification methods is that a poorly calibrated model can show improved prediction performance, even when this is not possible.<sup>6</sup> These false effects can be found both in actual cohorts and simulated data. In

part, this is due to the fact that the actual waiting list population cannot be separated into the suggested MELD strata (6-9, 10-19, etc.). Instead, when evaluating added biomarkers, measures like the Brier score, that simultaneously assess discrimination and calibration, should be used in independent validation data.<sup>6</sup> A second concern is that reclassification allows for ‘stage migration bias,’<sup>7</sup> i.e., assigning patients to new strata improves strata-specific survival, even though survival of individual patients has not changed. The sickest patients from a lower MELD-Na stratum are moved to a higher MELD 3.0 stratum and survival is better in both strata. Therefore, stating that MELD 3.0 will lower deaths on the waiting list based on reclassification tables must be done cautiously, as this can inflate within-strata survival rates.

Third, the authors keep the lower borders of bilirubin, creatinine, and INR set to 1. These borders were chosen 20 years ago, to prevent negative logarithm transformation in the linear MELD formula. The more pressing clinical fact is that a substantial number of patients on the waiting list had creatinine (55%) and bilirubin (24%) values below 1 mg/dL at first registration.<sup>8</sup> Including these lower measurements when predicting survival would be a better representation of the actual waiting list and would place the higher values in a more appropriate context, especially considering the lower creatinine values for women. Also, even though linear models are more easily understood and used, non-linear effects are clearly present (creatinine, sodium, and albumin). Therefore, flexible models could be considered to model more measurements and their non-linear effect on mortality.

In conclusion, MELD 3.0’s accuracy must be proven before it can be considered as new allocation model, e.g., with calibration plots and Brier scores. Reclassification cannot be used alone to prove clinical improvement. We agree with the authors that efforts should be made to continuously improve MELD and liver graft allocation, but appropriate evidence must be presented.

## References

1. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, et al. MELD 3.0: The Model for End-stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology*. Published online 2021. doi:10.1053/j.gastro.2021.08.050
2. Van Calster B, McLernon DJ, Van Smeden M, et al. Calibration: The Achilles heel of predictive analytics. *BMC Med*. 2019;17(1):1-7. doi:10.1186/s12916-019-1466-7
3. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018-1026. doi:10.1007/s11250-017-1262-3
4. 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*. Published online 2020. doi:10.1111/ajt.16142
5. D'Amico G, Maruzzelli L, Airolidi A, et al. Performance of the model for end-stage liver disease score for mortality prediction and the potential role of etiology. *J Hepatol*. Published online 2021. doi:10.1016/j.jhep.2021.07.018
6. Hilden J, Gerds TA. A note on the evaluation of novel biomarkers: Do not rely on integrated discrimination improvement and net reclassification index. *Stat Med*. 2014;33(19):3405-3414. doi:10.1002/sim.5804
7. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The New England Journal of Medicine Downloaded from [nejm.org](http://nejm.org) at BOSTON UNIVERSITY on September 19, 2013. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med*. 1985;312(12):1604-1608.
8. 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

## **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.**

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. *Journal of Hepatology*. 2021;74(2):475-476. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.032.

---

## Letter

With great interest we read the article by Hernaez et al.<sup>1</sup> The authors showed that predicted survival by the Model for End-stage Liver Disease sodium (MELD-Na) score underestimated the observed survival in acute-on-chronic liver failure (ACLF) patients. As a result, ACLF patients might be underserved in the MELD-Na-based allocation of donor livers. We agree with the authors that the MELD-Na score is not optimal for ACLF patients. However, we suggest several considerations for this paper.

First, the authors state that “it is unclear whether MELD-Na captures clinical severity” in ACLF patients. Considering the available literature, it is clear that the disease course of ACLF is not captured by MELD-Na, especially for ACLF-3 patients.<sup>2</sup> In their large UNOS analysis, Sundaram et al. already showed ACLF death and removal rate to be independent of MELD-Na score, as mortality rates were highest in MELD-Na <25 and ACLF-3 patients.

Second, the MELD-Na accuracy of mortality prediction in ACLF patients is questioned. The CLIF score, specifically developed for ACLF patients, achieved a 90-day mortality concordance statistic (c-index) of 0.76, whereas the MELD-Na had a c-index of 0.67.<sup>3</sup> The c-index shows how accurate the model can discern between life and death, by pairwise patient comparisons in the given data. The discrimination of both scores is not optimal. Given that the MELD-Na was not developed for ACLF patients, but for chronically-ill patients at listing for liver transplantation (LT), its discrimination seems respectable. The current allocation system is based on MELD-Na because, for the majority of patients with chronic liver disease, MELD-Na offers excellent performance.<sup>4,5</sup> Still, the authors showed that MELD-Na and thus transplant chances increased with higher ACLF grades, with median MELD scores of 24, 27 and 32 for ACLF grade 1-3 respectively. The authors do not focus on the c-index as the main model perfor-



mance indicator but assess the calibration instead. The expected and observed mortality rates in ACLF patients were compared. One could question the assessment and main focus of calibration if the model captures few relevant factors in these patients. Even in cirrhotic patients, for whom MELD-Na was designed, the MELD-Na becomes less reliable with increasing disease severity.<sup>4,5</sup>

Third, the authors showed that LT was not often considered/performed in ACLF patients. Many patient-specific and center-level factors influence the evaluation for LT. Still, ACLF showed a positive association with LT, which was higher than for non-ACLF patients. Patient exclusion from transplantation is most likely due to expected futile efforts. The fact that the allocation system is MELD-Na based, does not change that. As Nadim et al. stated: “while scoring systems for ACLF may help centers decide who to transplant, the scores do not affect organ allocation; it is still the MELD score that ultimately determines organ allocation in most countries, including the US.”<sup>6</sup> Granting exception points or status 1 may be the best option for the small number of ACLF patients listed for LT.

Finally, Hernaez et al. note that “future research should also focus on developing and validating prognostic scores that incorporate dynamic changes in patients clinical course” and that they “did not capture longitudinal changes of ACLF scores over time.” Traditional Cox models, like the MELD-Na, make assumptions that often do not hold in the data and use only one measurement in time for survival prediction. Thus, dynamic changes are not modeled and longitudinal data is ignored. For dynamic prognostic modeling of longitudinal data, joint models (JM) present an appropriate method of capturing changing disease severity.<sup>7</sup> The JM adequately links longitudinal measurements to survival analysis by combining mixed-effect and Cox models. It considers all past measurements, changes in values and the rate of change at every point in time and uses this for patient-specific predictions that are updated based on every new available

measurement. This is valuable for ACLF patients. In simulation studies, the JM outperformed Cox models with less biased results.<sup>8-10</sup>

In conclusion, the MELD-Na underestimates survival in ACLF patients because it uses only some of the relevant prognostic factors for ACLF patient survival. Joint models should be considered to dynamically predict patient-specific survival based on repeated measurements.

## References

1. Hernaez R, Liu Y, Kramer JR, Rana A, El-serag HB, Kanwal F. Model for end-stage liver disease-sodium underestimates 90-day mortality risk in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2020. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.005
2. Sundaram V, Jalan R, Wu T, et al. Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1381-1391.e3. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.007
3. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2014;61(5):1038-1047. doi:10.1016/j.jhep.2014.06.012
4. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1018-1026. doi:10.1007/s11250-017-1262-3
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.* 2020. doi:10.1111/ajt.16142
6. Nadim MK, DiNorcia J, Ji L, et al. Inequity in organ allocation for patients awaiting liver transplantation: Rationale for uncapping the model for end-stage liver disease. *J Hepatol.* 2017;67(3):517-525. doi:10.1016/j.jhep.2017.04.022
7. Faucett CL, Thomas DC. Simultaneously modelling censored survival data and repeatedly measured covariates: a Gibbs sampling approach. *Stat Med.* 1996;15(August 1995):1663-1685.
8. Arisido MW, Antolini L, Bernasconi DP, Valsecchi MG, Rebora P. Joint model robustness compared with the time-varying covariate Cox model to evaluate the association between a longitudinal marker and a time-to-event endpoint. *BMC Med Res Methodol.* 2019;19(1):1-13. doi:10.1186/s12874-019-0873-y

9. Papageorgiou G, Mokhles MM, Takkenberg JJM, Rizopoulos D. Individualized dynamic prediction of survival with the presence of intermediate events. *Stat Med.* 2019;38(30):5623-5640. doi:10.1002/sim.8387
10. Campbell KR, Juarez-Colunga E, Grunwald GK, Cooper J, Davis S, Gralla J. Comparison of a time-varying covariate model and a joint model of time-to-event outcomes in the presence of measurement error and interval censoring: Application to kidney transplantation. *BMC Med Res Methodol.* 2019;19(1):1-12. doi:10.1186/s12874-019-0773-1





# **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 wachtlijstoverleving 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 overlijdingskansen op de wachtlijst. We vonden dat nieuwe afkapwaardes 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 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 schatten. 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  $1 \text{ m/s}^2$ ) 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 over de tijd werden gebruikt, waarbij zowel de ziekte-ernst als de mate van verandering werden meegenomen, zodat 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 nauwkeuri-

gere 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.

Geachte leden van de leescommissie en de oppositie. Dank voor jullie instemmen met en het verdiepen in mijn proefschrift. Het is een eer de gelijktijdige aandacht te krijgen van zo veel scherpe geesten.

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 intraluminale 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.

