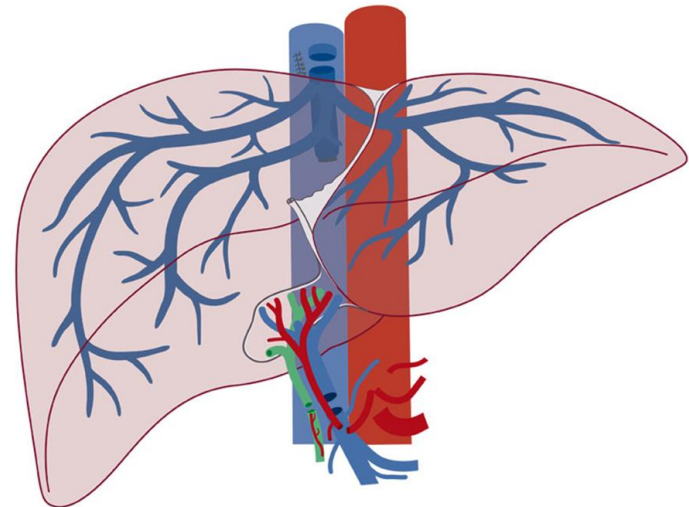


Levertransplantatie Wie Wanneer Verwijzen?

Bart van Hoek

Hepatologie en Levertransplantatie, LUMC

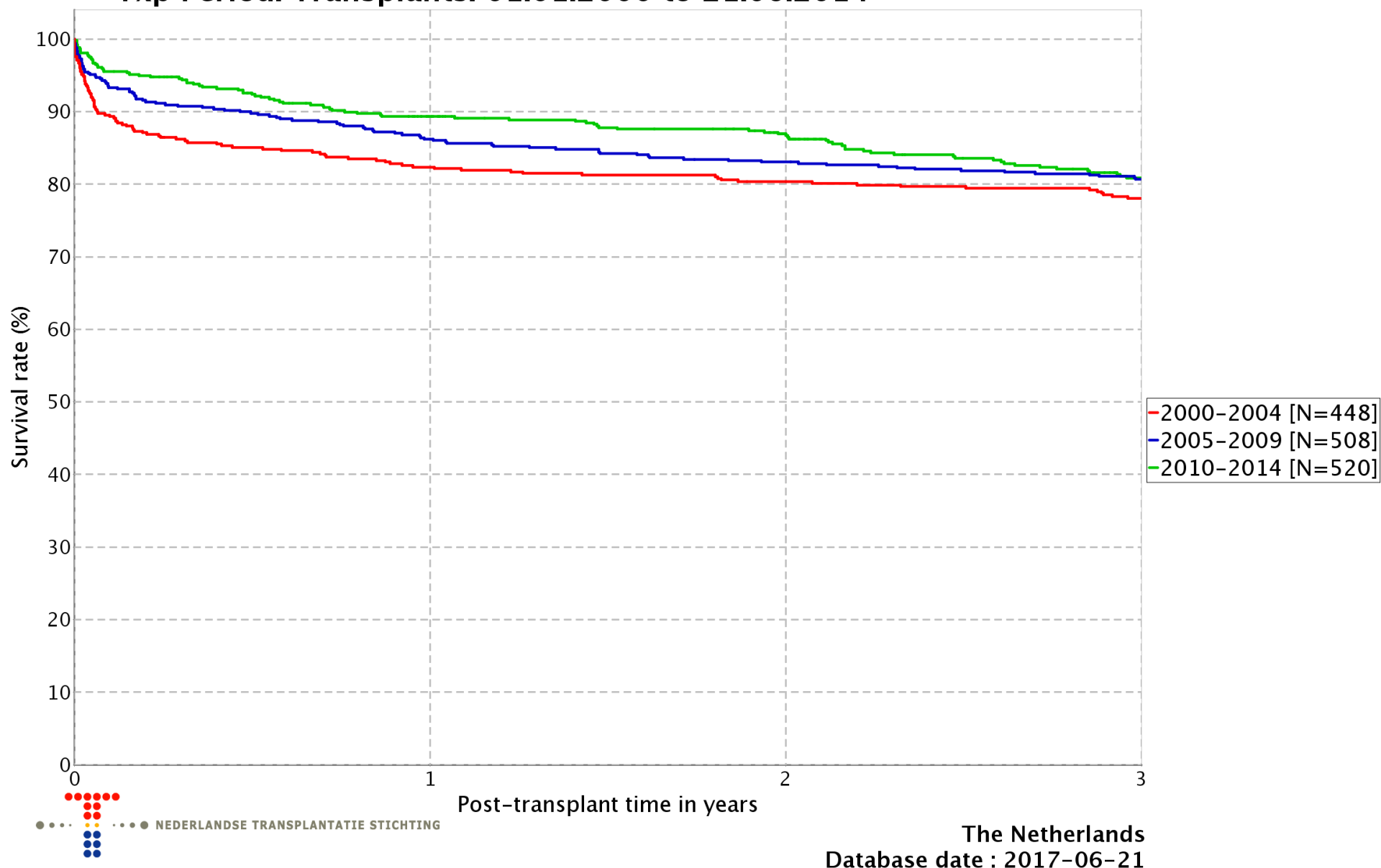
LEIDEN, DLW 23 JUNI 2017



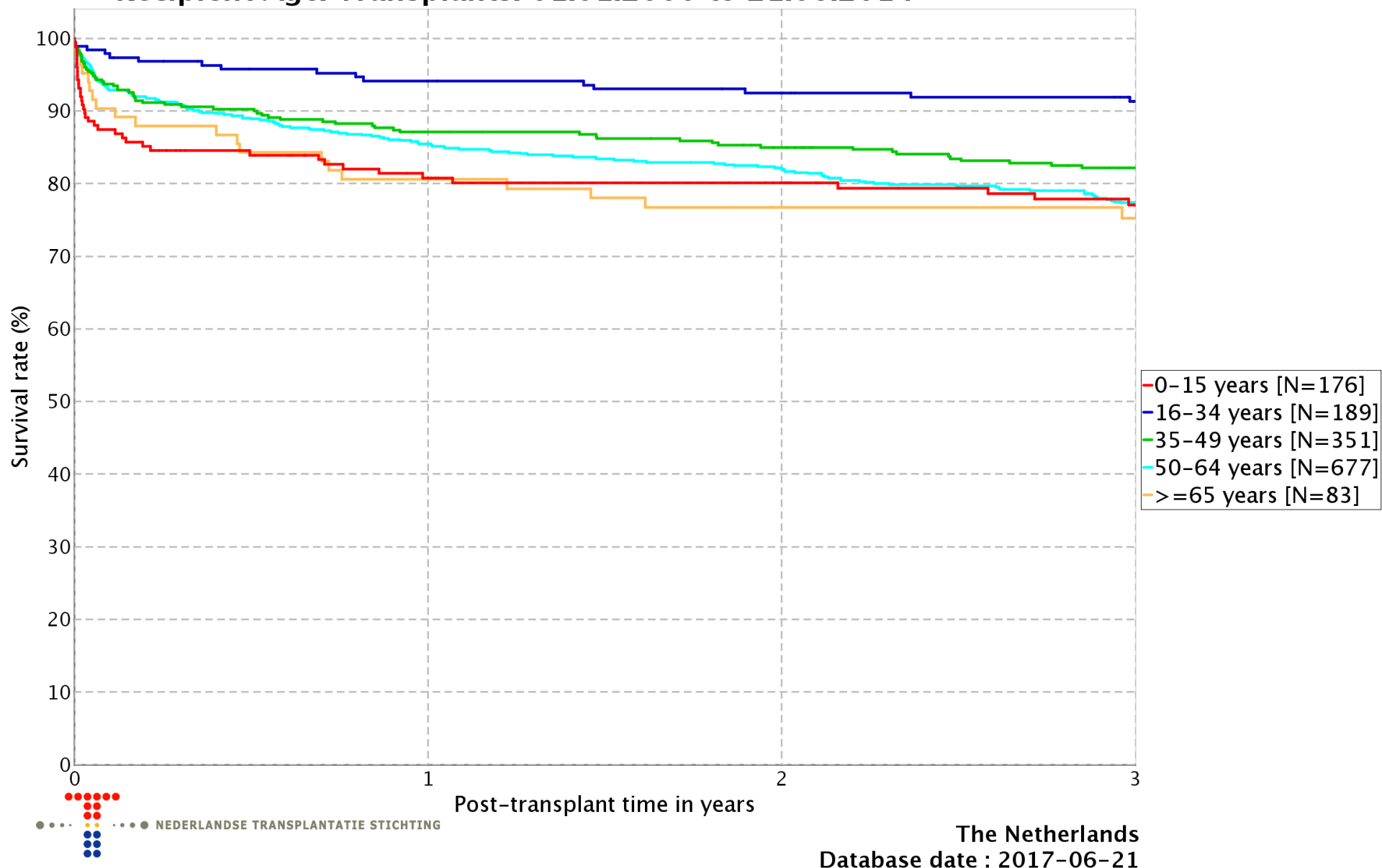
Outline

1. Overleving, contra-indicaties
2. Chronisch leverfalen
3. Acut-op-chronisch leverfalen
4. Acut leverfalen
5. HCC en andere maligne tumoren
6. Benigne leverRIPs
7. Metabole (lever)ziekten
8. Retransplantatie
9. Conclusie

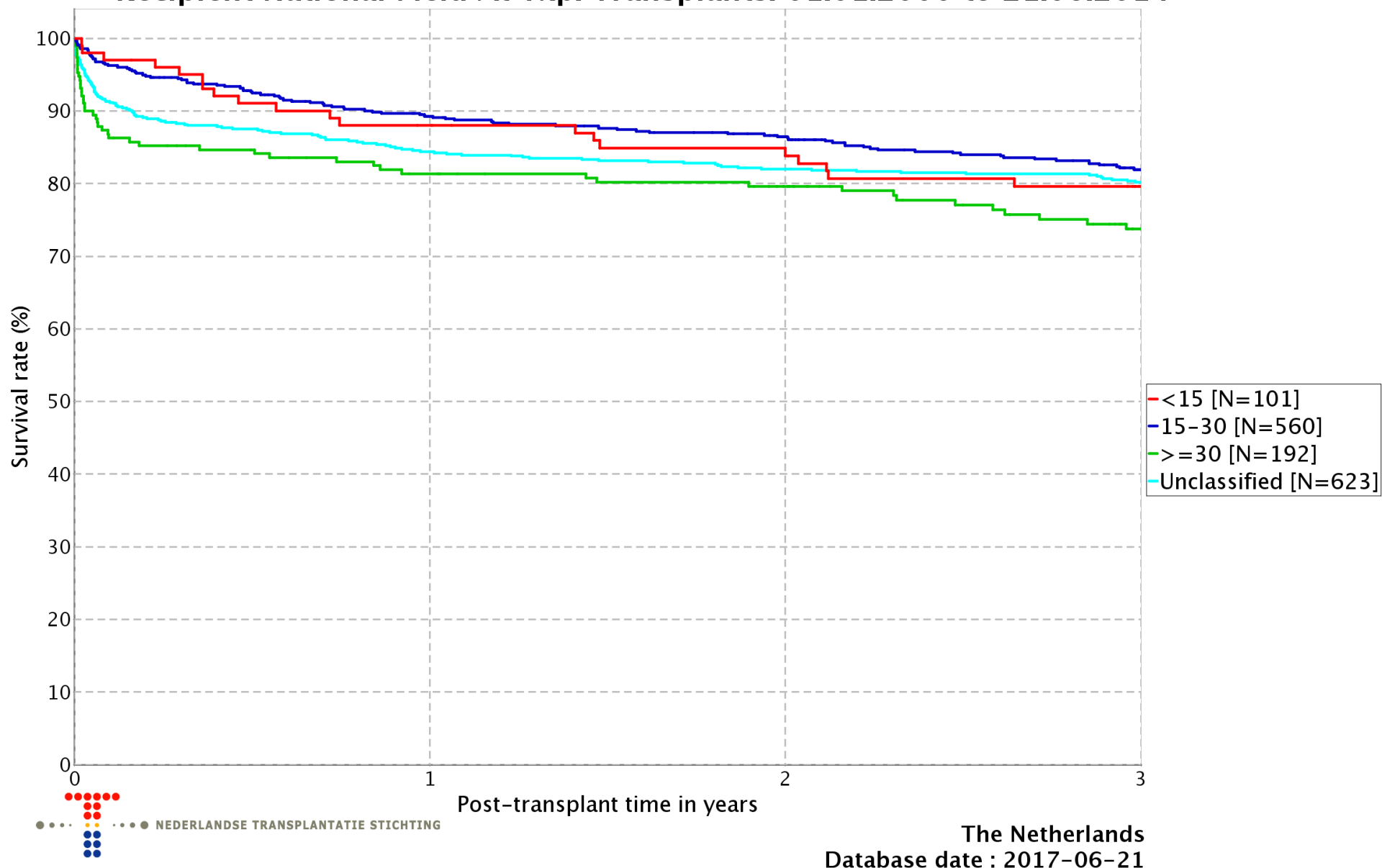
Liver only transplant patient survival rates stratified by Txp Period. Transplants: 01.01.2000 to 21.06.2014



Liver only transplant patient survival rates stratified by Recipient Age. Transplants: 01.01.2000 to 21.06.2014



Liver only transplant patient survival rates stratified by Recipient National Meld At Txp. Transplants: 01.01.2000 to 21.06.2014

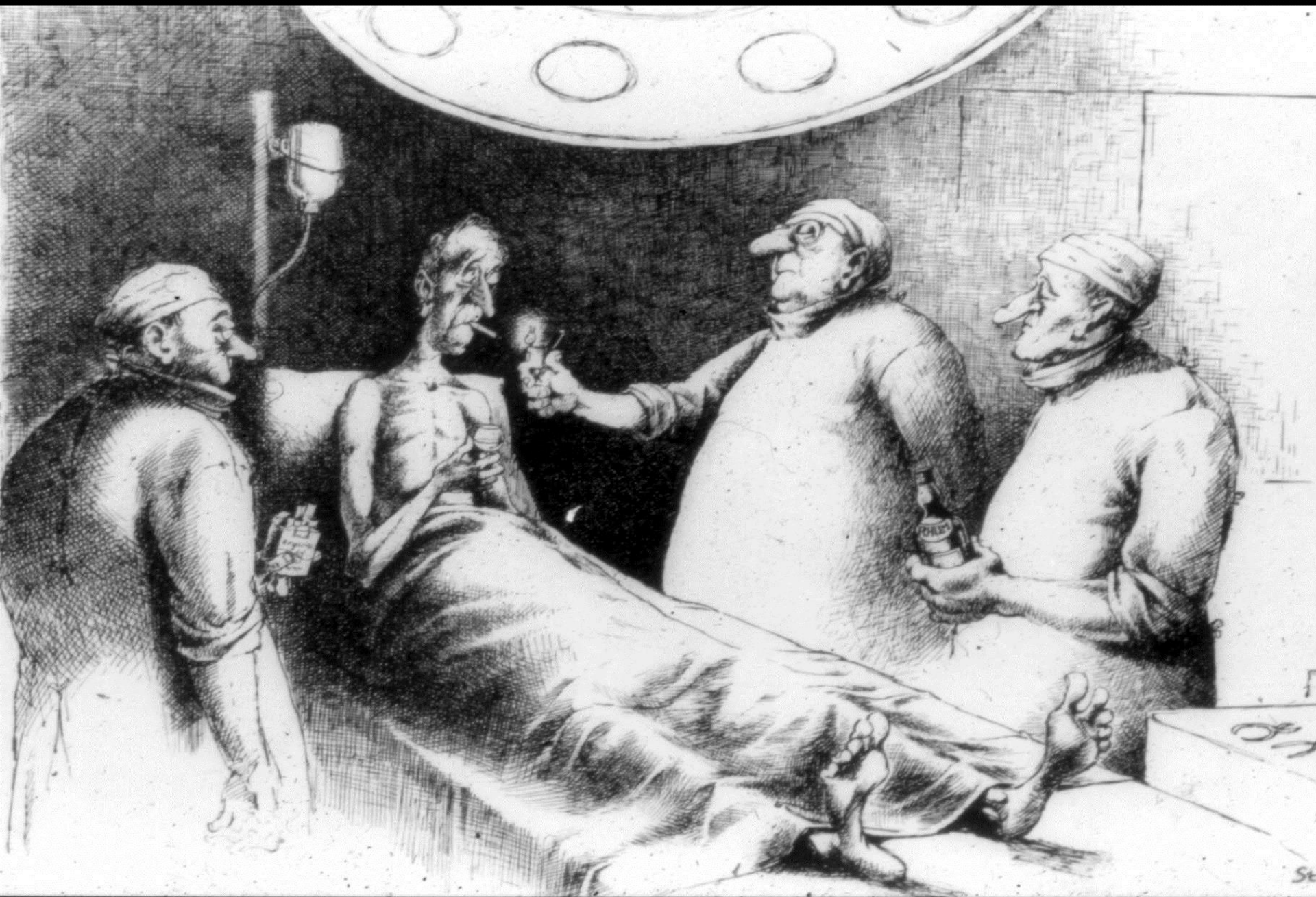


Absolute contra-indicaties tegen OLT

- Leeftijd > 75 jaar
- Extrahepatische infectie
- Extrahepatische maligniteit (tenzij ws genezen of goede prognose)
- Irreversibel multi-orgaanfalen (tenzij multi-orgaan tx mogelijk)
- Irreversibele hersenbeschadiging met ernstige invaliditeit
- Ernstige psychiatrische aandoening
- Aktieve verslaving aan alcohol of hard-drugs

Relatieve contra-indicaties tegen OLT

- Leeftijd > 70 jaar
- HCC buiten Milaan-criteria
- Cholangiocarcinoom (tenzij hilair < 3 cm zonder meta's)
- HIV positiviteit (tenzij onder controle met ART)
- Uitgebreide portale en mesenteriele thrombose
- Sterk verhoogd risico fysiek of psychosociaal
 - Bijv cardiopulmonaal, MOF, non-compliance, risicogedrag, ernstige depressie
- Geen Nederlands paspoort of verblijfsvergunning (wel HU mogelijk bij ALF)



Chronisch leverfalen

Primary Disease Leading to Liver Transplantation in Europe

N = 119,803 (1988-2015)



Acute hepatic failure : 9048
Cirrhosis : 67208

Cancers : 19756
Metabolic disease : 6870

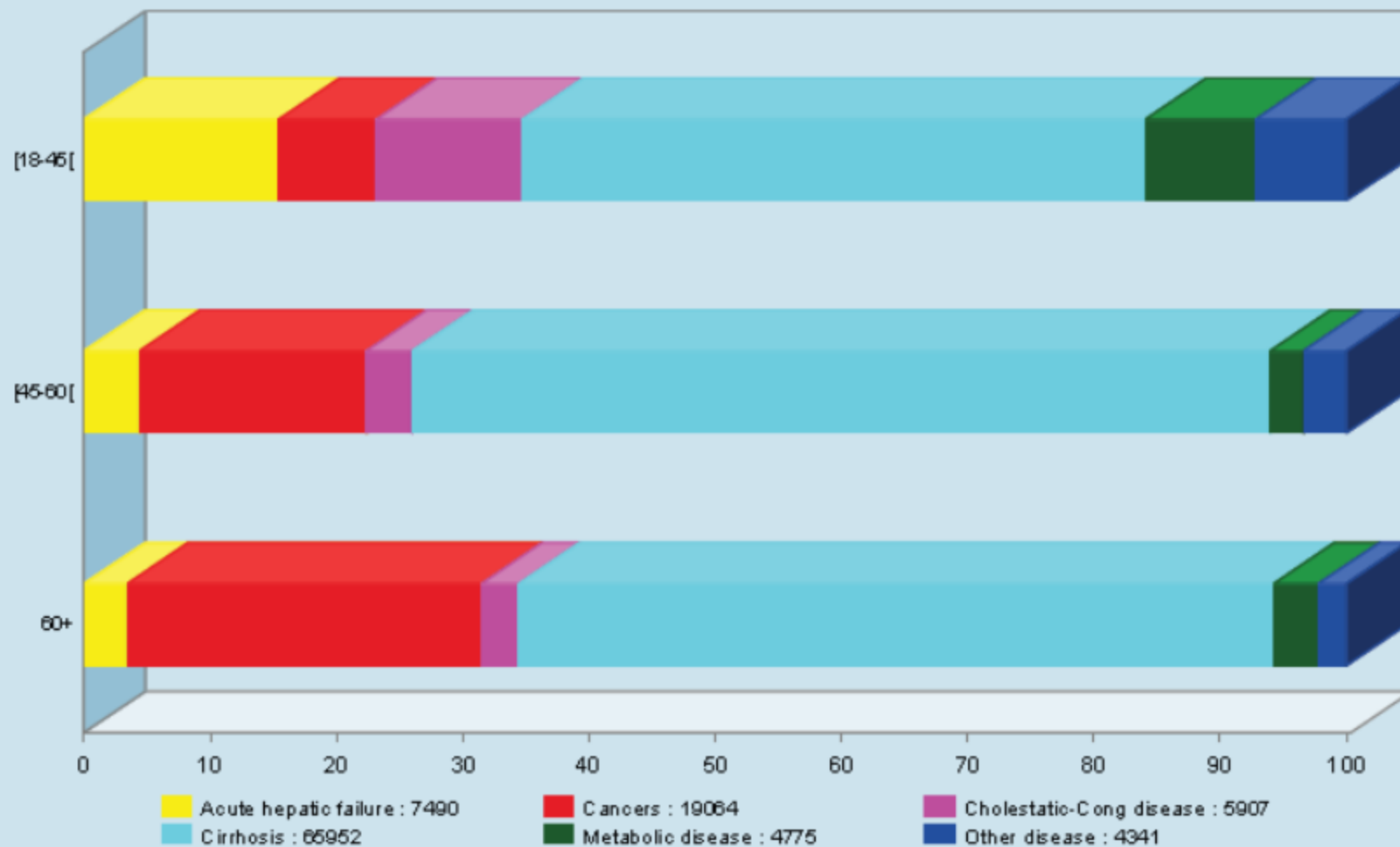
Cholestatic-Cong disease : 11874
Other disease : 5047

Details of Other Main Diseases :

Other liver diseases-unprecised	2246
Benign liver tumors or Polycystic dis	1658
Budd Chiari	1020
Parasitic disease	91
Hepatopulmonary syndrome	18
TPN-induced cholestasis	11
HIV	1
Microangiopathy	1
Small for size syndrom	1

Primary Disease According to Age in Adults

N = 107,529 (1988-2015)



Cirrhosis as Primary Disease in Europe

N = 67,208 (1988-2015)



Alcoholic cirrhosis : 22574
 Cryptogenic (unknown) cirrhosis : 5259
 Primary biliary cirrhosis : 5661
 Viral+Alcoholic cirrhosis : 2617

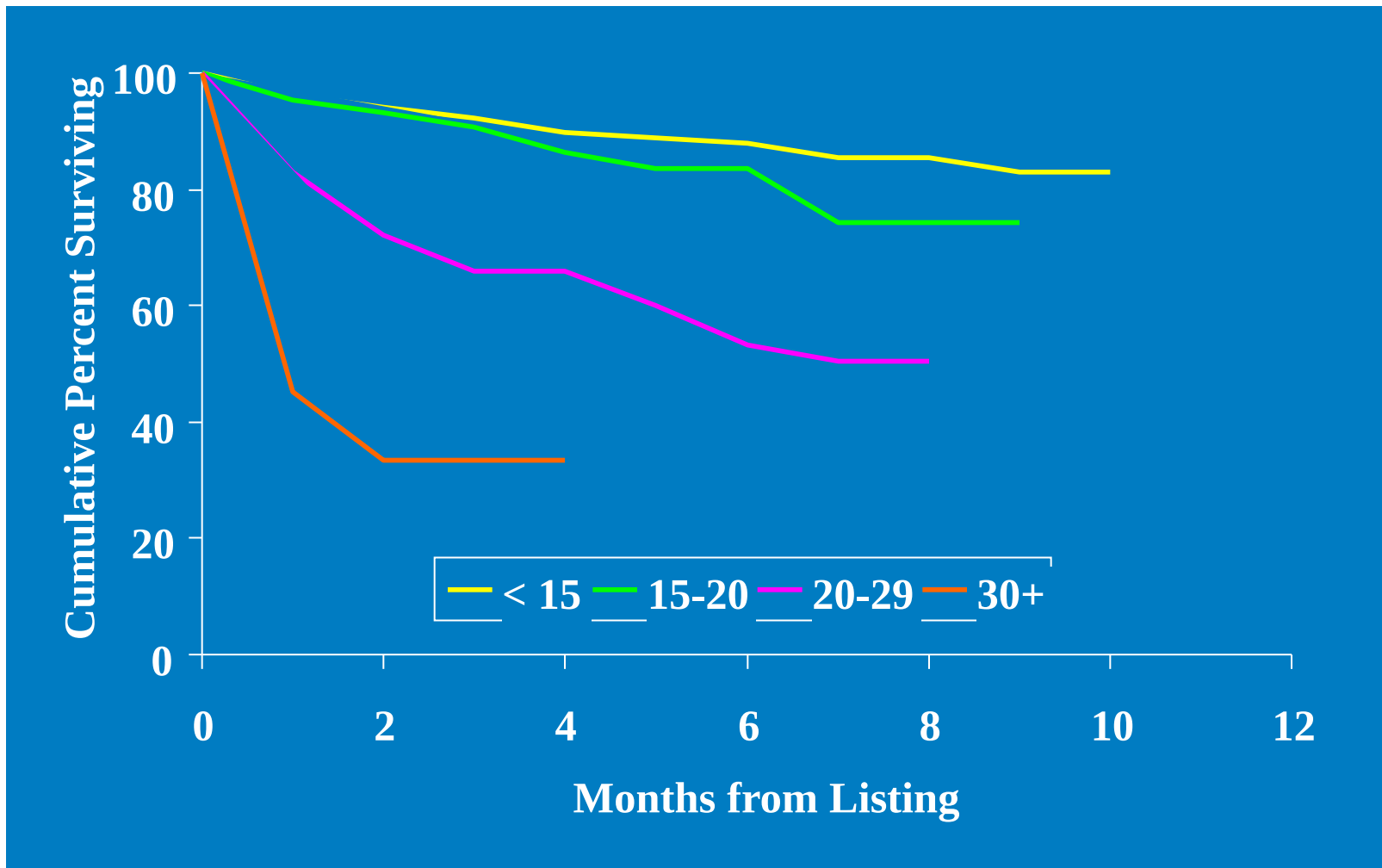
Autoimmune Cirrhosis : 2754
 Other cirrhosis : 2619
 Secondary biliary cirrhosis : 909
 Virus related cirrhosis : 24815

Child-Pugh class (score)

Points	1	2	3
Bilirubin (umol/l) in PBC and PSC	< 35 < 70	35 – 51 70 – 170	> 51 >170
Albumin	> 35	28 – 35	< 28
INR	< 1.7	1.7 – 2.3	> 2.3
Ascites	None	Moderate	Severe
Encephalopathy	None	Grade 1-2	Grade 3-4

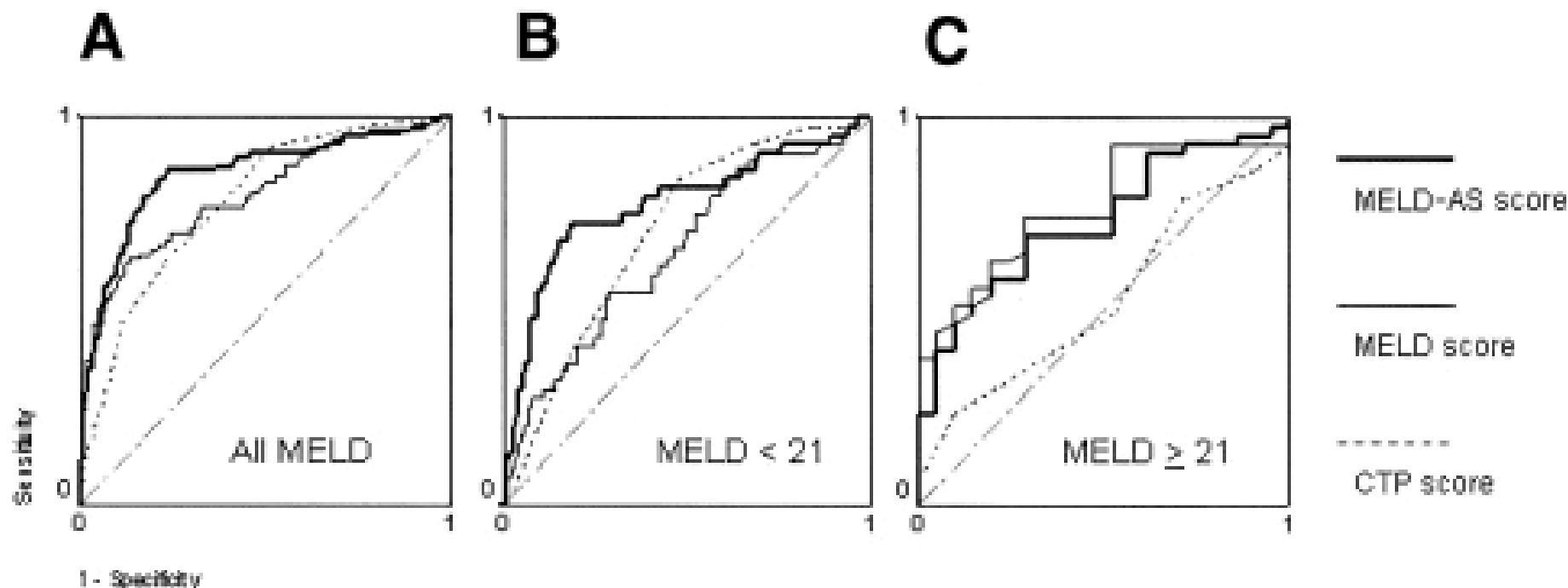
Class (Points added): A(5-6), B(7-9), C(10-15)
Designed for shunt surgery in cirrhosis 1956

Model for Endstage Liver Disease (MELD) =
 $9,6\log_e(\text{creatinine})+3,8\log_e(\text{bilirubine})+11,2\log_e(\text{INR})+6,4$



Survival on the UNOS livertransplant waitinglist and MELD

MELD vs MELD-Na(AS) score als voorspeller van mortaliteit bij cirrose



MELD-Na beter dan MELD en Child-Pugh bij MELD < 21
MELD en MELD-Na beter dan Child-Pugh bij MELD > 20

Volgorde toewijzing donorlevers in ET sinds 2016 volgens de MELD-score

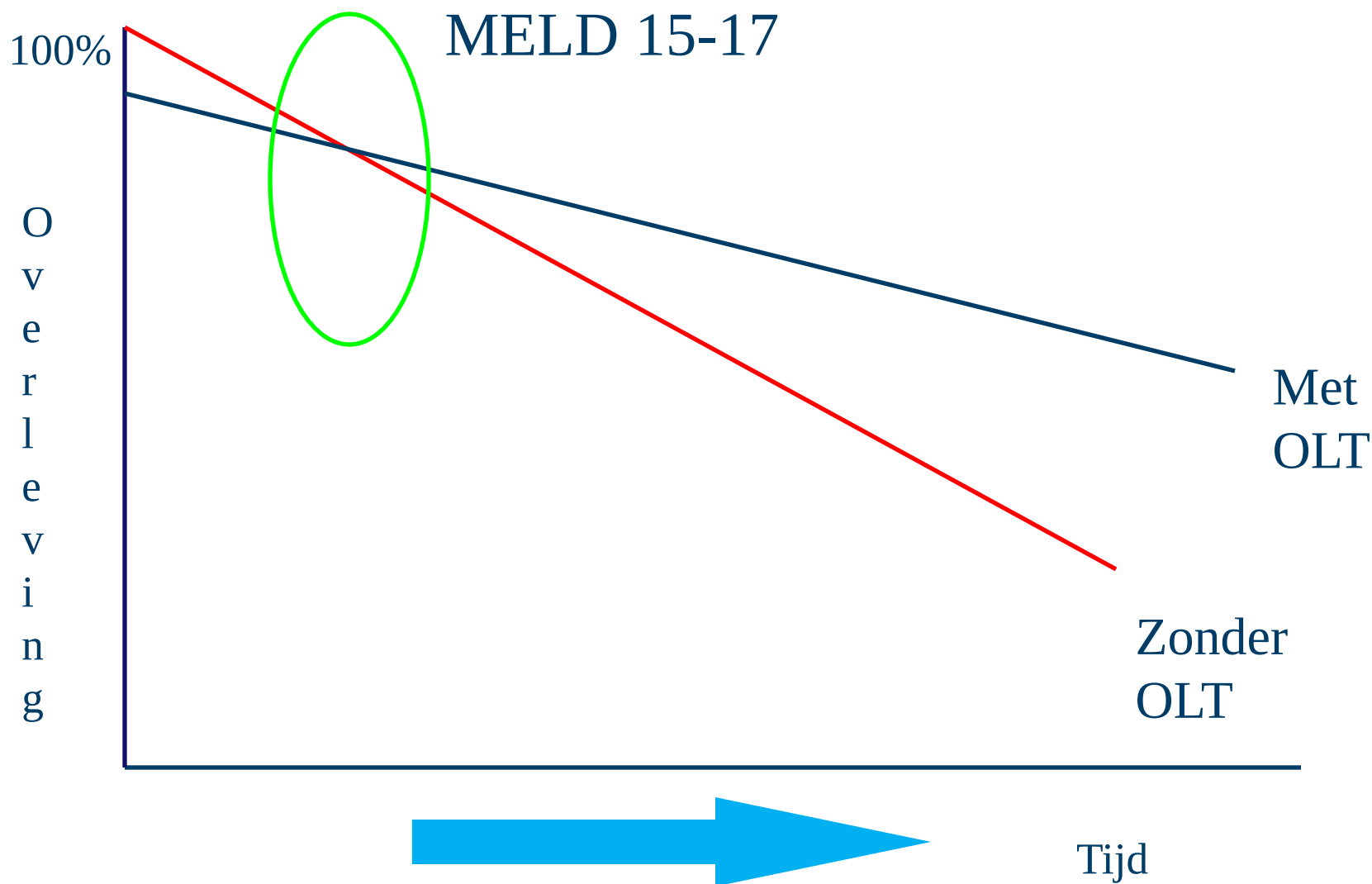
Voordelen

- Objectief, correleert beter met overleving dan Child-Pugh, meer dynamiek in hogere bereik, wachttijd telt alleen bij zelfde score,
- **bij MELD 15-17 zelfde 1-jaars survival als na OLT**
- **MINDER STERFTE OP DE WACHTLIJST**

Beperkingen

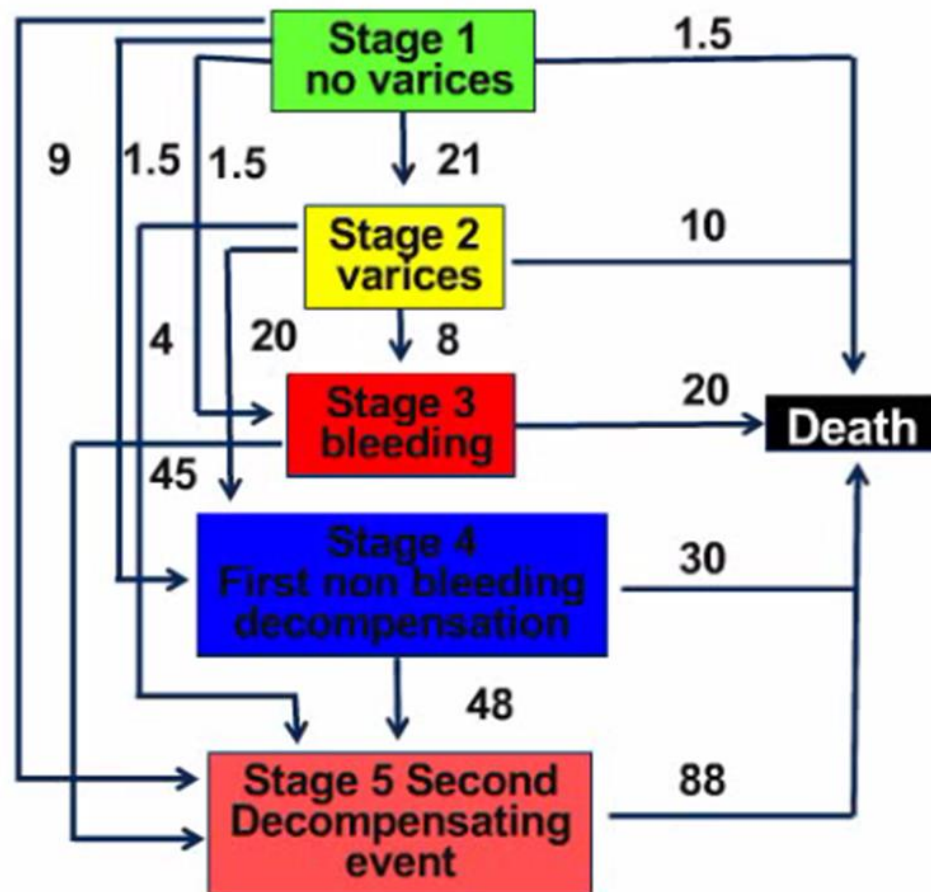
- Correleert slecht met survival bij sommige ziekten (PSC), hepatische encefalopathie (HE) en portale hypertensie (ascites) tellen niet, lange wachttijd bij lage MELD (ascites, HE). Niet bij HCC en PSC, want:
- Bij HCC en PSC standard-exceptions (SE) en non-standard exceptions (NSE). Met audit-systeem worden nadelen deels opgevangen
- Nu verdringing gewone patienten door SE en NSE patienten.

Timing van levertransplantatie bij cirrose bij MELD 15-17



Multi-state Models to Improve Prognostic Scores

- Schematic representation of 5-year transitioning rates across stages and to death.
- Arrows represent transitions and the numbers represent transition rates
- Analysis for the risk of death showed that this multistate model provides incremental prognostic value to the MELD, together with age and HCC



D'Amico G. APT 2014;39:1180-93

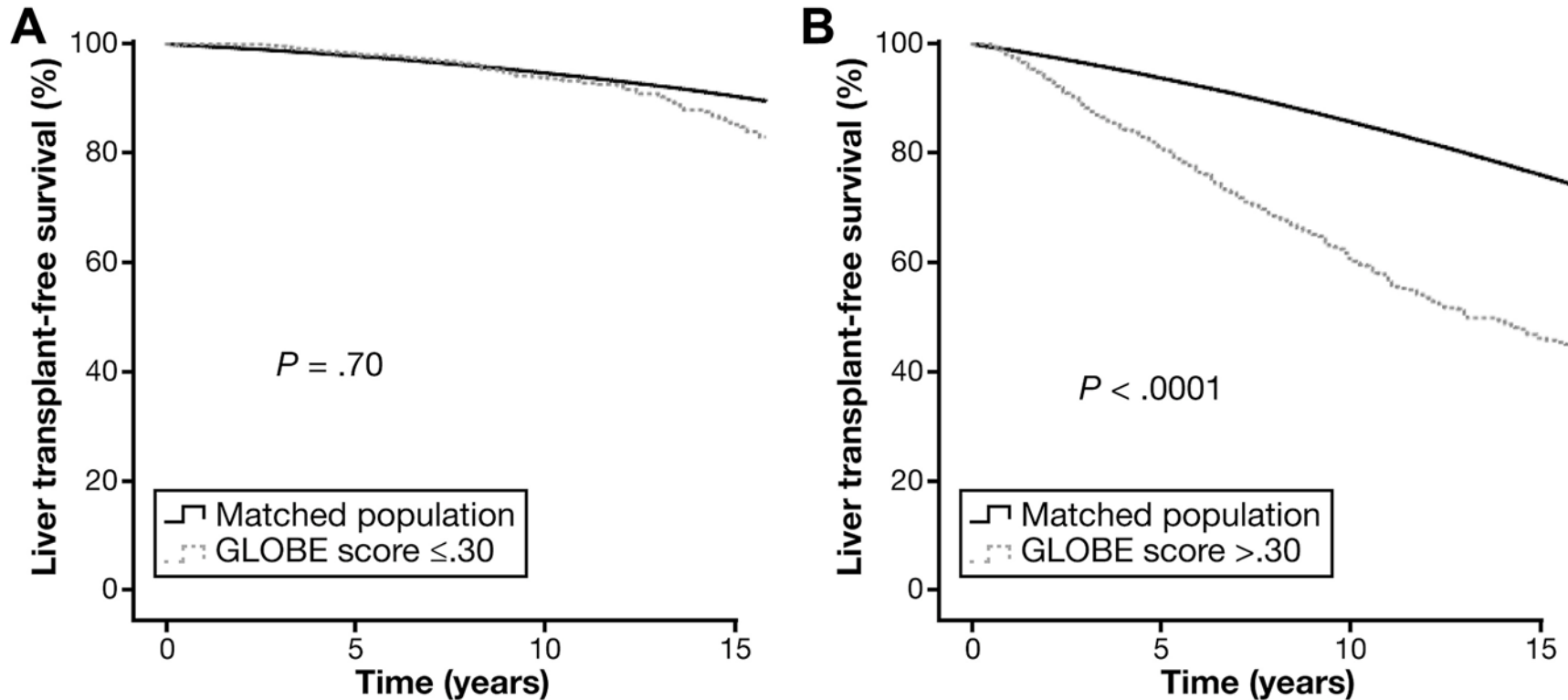
Specifieke punten bij bepaalde leverziekten

- Alcoholische leverziekte: half jaar abstinentie
- PSC: cholangitis, sterke dysplasie/klein CCA, jeuk
- HBV: entecavir of tenofovir op wachtlijst en HBIG geven vanaf OLT
- HCV: als MELD>20 dan na OLT behandelen, anders vaak ervoor
- BCS: evt eerst TIPS als MELD<17, cave maligniteit/ thrombofilie
- PBC: op moment dat bili snel stijgt en albumine snel daalt (GLOBE-score)



PBC overleving bij lage en hoge GLOBE score

Derivation cohort



Lammers et al. Gastroenterology 2015; 149(7): 1804-12

Prognostic scores in PSC

- Child-Pugh
- MELD
- Mayo-PSC Risk Score (age, bili, ASAT, albumin, variceal bleed)
- European time-dependent model (bili, alb, age at diagnosis)
- Cholangiographic scores (Majoie. AJR 1991)
 - Dutch model: intra+extrahepatic stricture score, age, sex (Ponsioen. Gut 2002, Endoscopy 2010; 42: 742)
 - German model (Tischendorf. Am J Gastro 2007)
 - Dominant stricture (Rudolph. J Hepatol 2009)
- Fibrose
 - Fibroscan (Corpechot -Gastro 2014)
 - ELFscore (Vesterhus et al. Hepatology 2015)

Andere factoren die kunnen leiden tot (N)SE

- Spontane Bacteriële Peritonitis (SBP)
- Voedingstoestand, 'frailty'
- Refractaire hepatische encefalopathie
- Hepato-pulmonaal syndroom met $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg
- Milde portopulmonale hypertensie
- Ernstige vermoeidheid, slechte kwaliteit van leven
- Jeuk, vermoeidheid, fractures
- Groeivertraging bij kinderen
- Schade aan andere organen door lever (metabole ziekten)

Quiz

- 57-jarige man, chron HBV met cirrose
- St na SBP, behandelbare ascites
- gr 1 encefalopathie
- Bili 80, ASAT 90, ALAT 110, INR 1.7, HBsAg+, HBV-DNA log 6
- Chinees, spreekt geen NL, alleenstaand
- geen medicatie

Quiz

- 52-jarige man, postalcohol cirrose, 8 mnd droog
- Refractaire ascites, geen encefalopathie, icterus
- Matige voedingstoestand
- MELD 18
- Goed 'steunsysteem'
- VG: hypertensie, 1 jaar geleden stent in coronairstenose

Urgentiestatus op de wachtlijst voor LT

Combined organ (behalve nier) boven HU

Hoog urgent (HU)

- acuut leverfalen, ook bij M. Wilson, Budd-Chiari syndroom, levensbedreigend levertrauma, hepatoblastoom
- transplantaatfalen eerste 14 dagen (PNF, HAT met falen)

Transplantabel (T)

- alle chronische aandoeningen

Niet-transplantabel (NT)

- ‘te goed of slecht voor LT’

Acuut-op- chronisch leverfalen (ACLF)

AD vs ACLF en uitlokkende factoren

Chronic Liver Disease



No organ failure

Hepatitis/ cholestasis due to eg:

- Infection bact/viral/fungal
- Bleeding (e.g. varices)
- Drugs
- Alcohol
- Exacerbation original liver disease



Organ failure

Acute decompensation - Acute on chronic liver disease (ACLF)

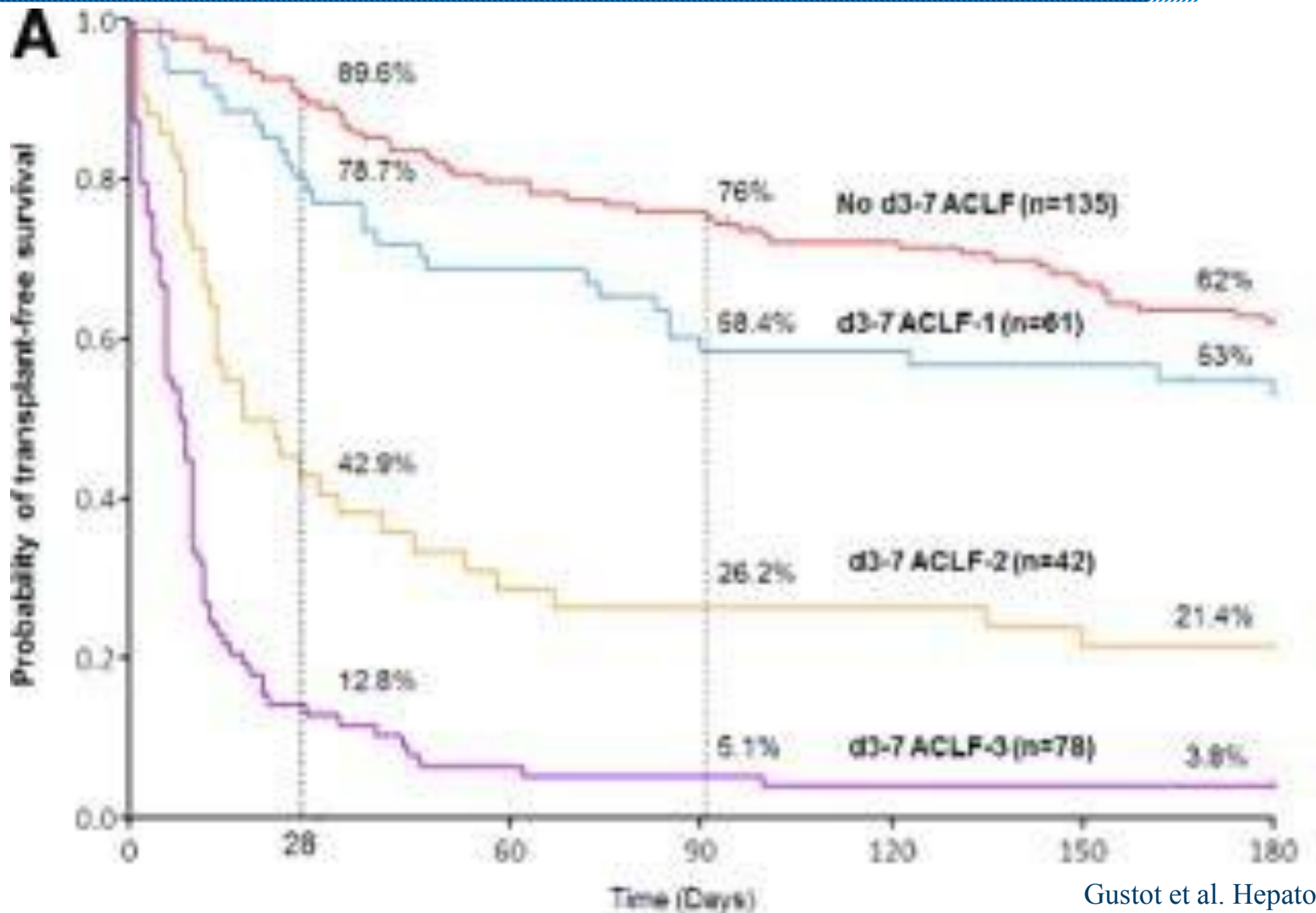
ACLF en de CLIF-SOFA score voor prognose

CLIF-SOFA Score

Organ/system	0	1	2	3	4
Liver (TBil, mg/L)	<1.2	≥1.2 to < 2.0	≥2.0 to < 6.0	≥6.0 to < 12.0	≥12.0
Kidney (Cr, mg/dl)	<1.2	≥1.2 to < 2.0	≥2.0 to < 3.5	≥3.5 to < 5.0	≥5.0
			or use of renal replacement therapy		
Cerebral (HE grade)	No HE	I	II	III	IV
Coagulation (INR)	<1.1	≥1.1 to < 1.25	≥1.25 to < 1.5	≥1.5 to < 2.5	≥2.5 or PLT ≤ 20 × 10 ⁹ /L
Circulation (MAP, mmHg)	≥70	< 70	DA ≤ 5 or DOB or Terlipressin	DA > 5 or E ≤ 0.1 or NE ≤ 0.1	DA > 15 or E > 0.1 or NE > 0.1
Lung PaO ₂ /FiO ₂	>400	>300 ≤ 400	> 200 to ≤ 300	> 100 to ≤ 200	≤ 100
or SpO ₂ /FiO ₂	>512	>357 to ≤ 512	> 214 to ≤ 357	> 89 to ≤ 214	≤ 89

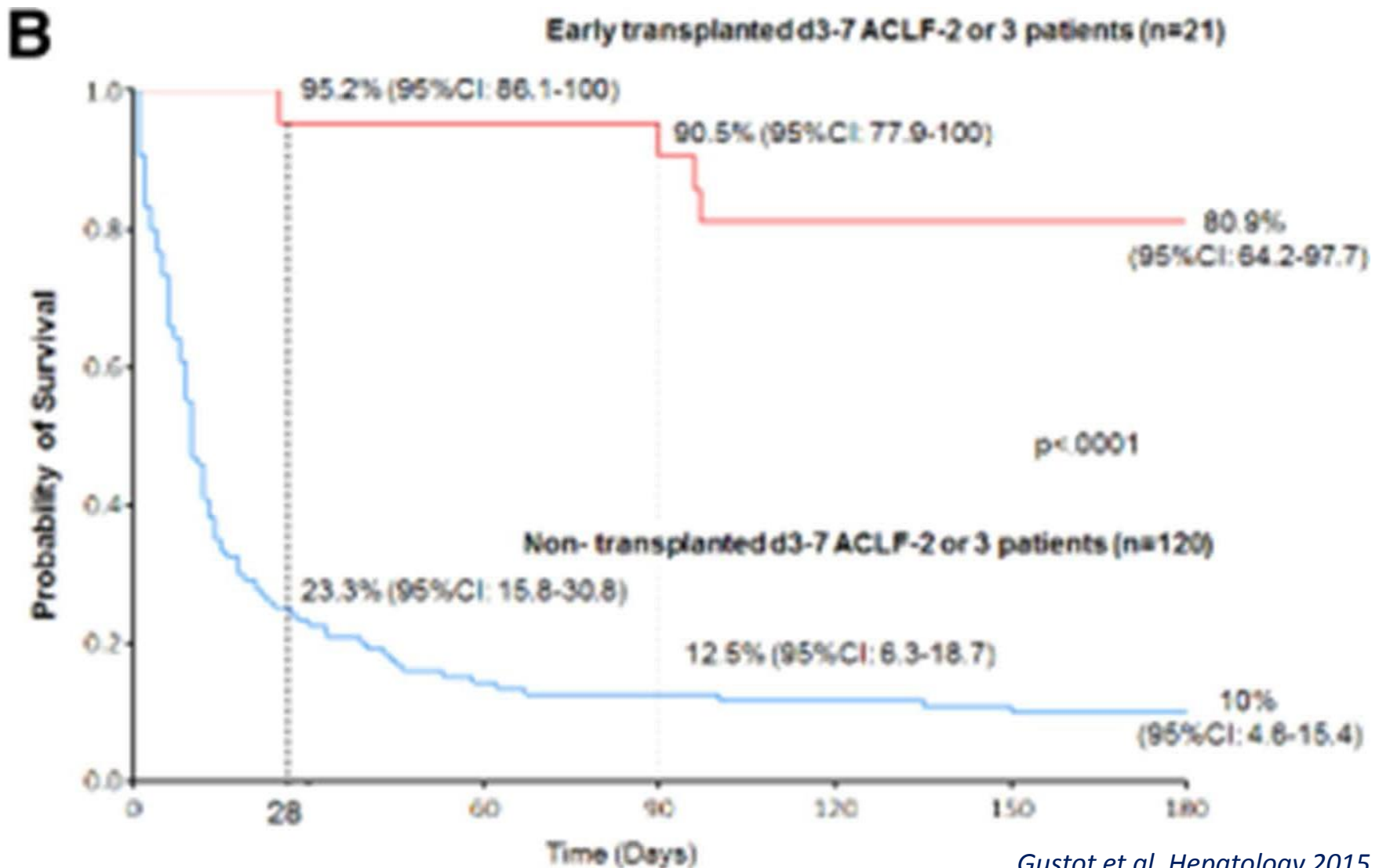
Morreau et al. Gastroenterology 2013

Overleving afhankelijk van dag 3-7 ACLF score



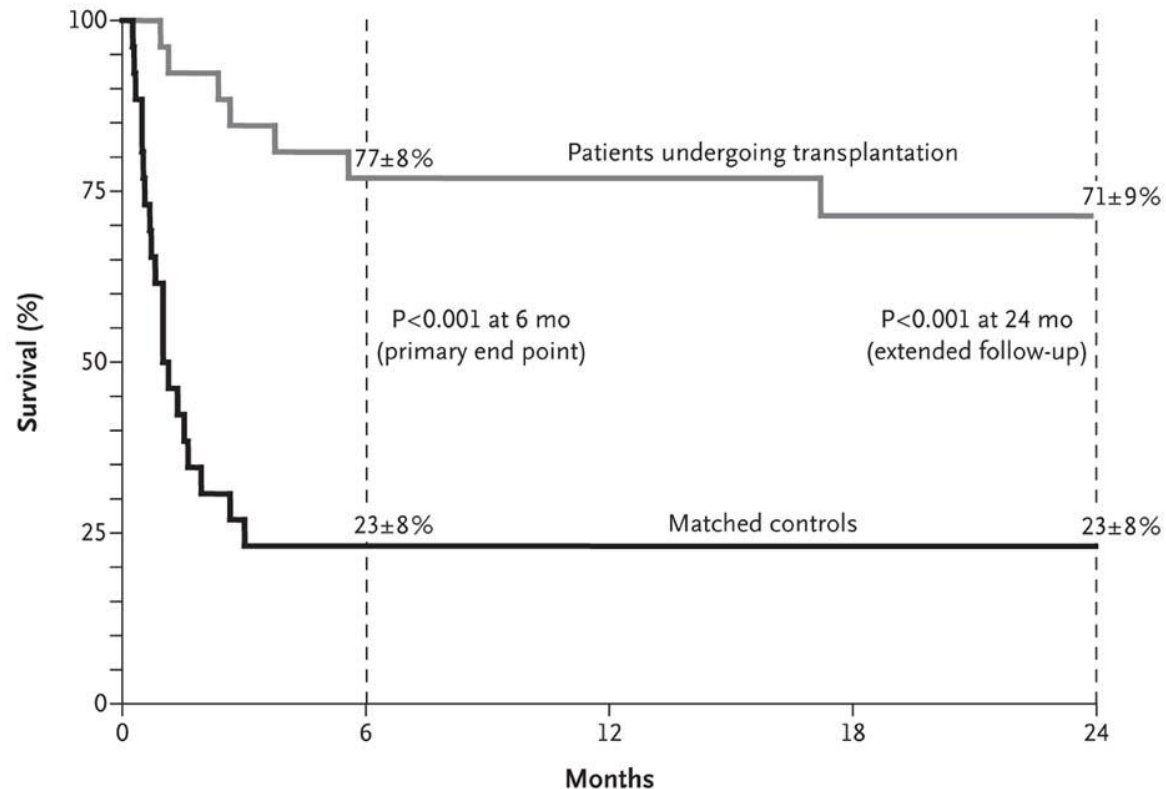
Gustot et al. Hepatology 2015

OLT als ACLF na 1 week niet beter?



Gustot et al. Hepatology 2015

OLT for alcoholic hepatitis: Kaplan–Meier Estimates of Survival in the 26 Study Patients and the 26 Best-Fit Matched Controls.



No. at Risk

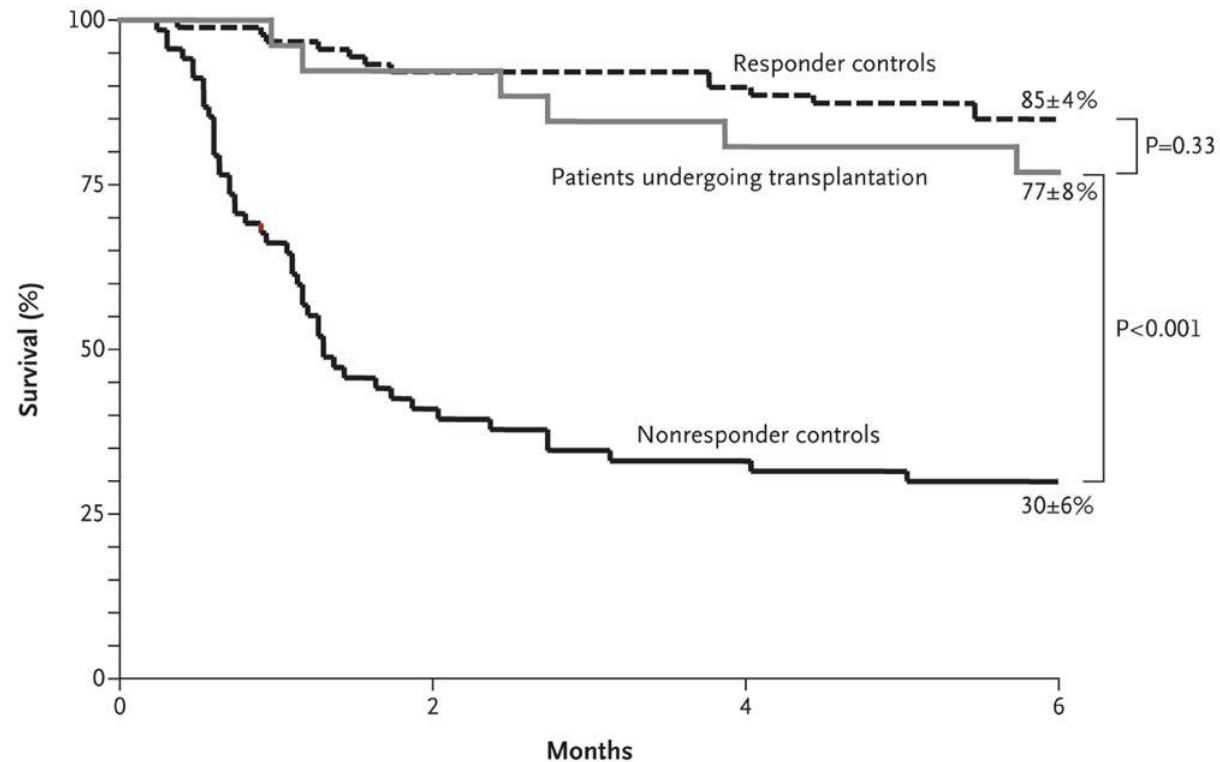
Patients undergoing transplantation	26	20	15	14	13
Matched controls	26	6	6	5	4

Mathurin P et al. N Engl J Med 2011;365:1790-1800



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

OLT for alcoholic hepatitis Kaplan–Meier Estimates of Survival among the 26 Study Patients and Randomly Selected Matched Controls.



No. at Risk

Responder controls	92	77	75	71
Patients undergoing transplantation	26	21	21	20
Nonresponder controls	69	21	21	19

Mathurin P et al. N Engl J Med 2011;365:1790-1800

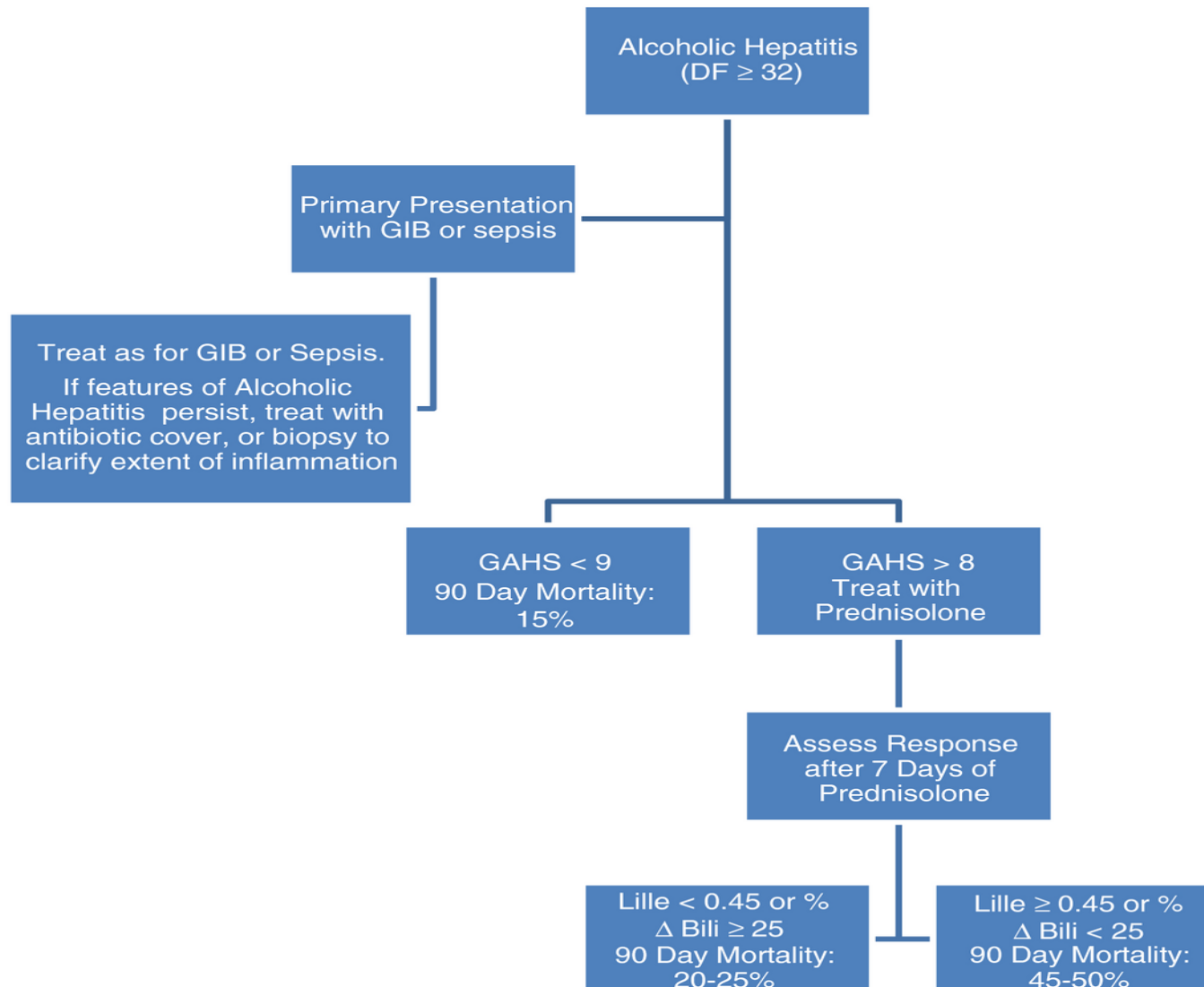


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Ernstige Alcoholische Hepatitis op cirrose

- Passagere decompensatie leverfunctie
- Ernst: Maddrey, MELD, ABIC, Glasgow Alcoholic Hepatitis Score
- Prednisolon 40 mg per dag verlaagt mortaliteit eerste maand, daarna niet
- Effect na 1 week in Lille score te meten
- Voeding essentieel voor herstel
- Zink en ander sporenelementen?
- Vit B1
- Lever transplantatie effectieve behandeling en
- Weinig recidief alcoholisme bij goede screening, maar
- Utiliteit/self-inflicted disease/ donatie bereidheid

Beslisboom bij ernstige alcoholische hepatitis

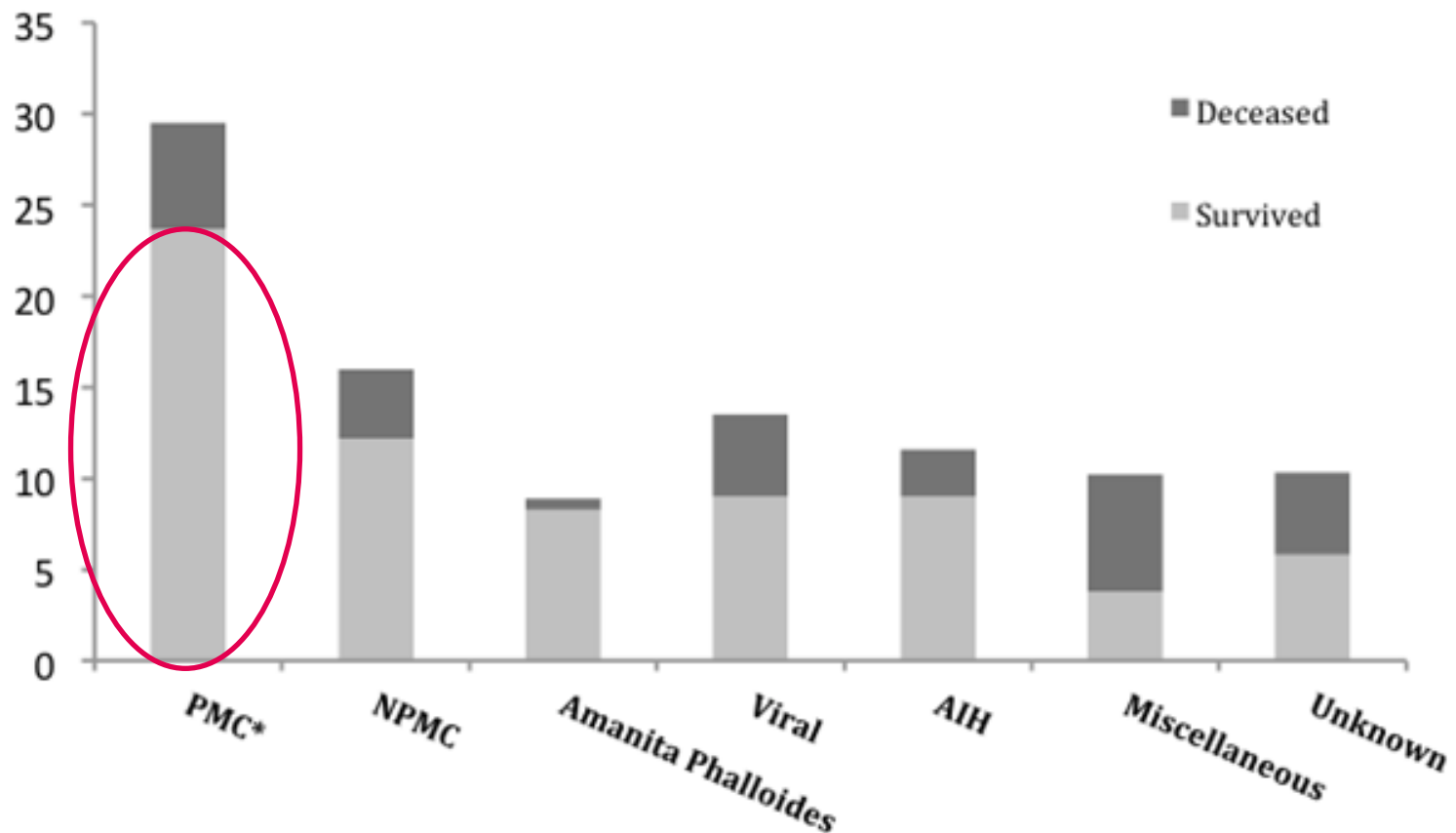


Acuut leverfalen (ALF)

Definities

- **ALI= acute liver injury** (Ernstige acute leverschade, 'Dreigend acuut leverfalen'): **INR>1.5** ,Transminasen en bilirubine verhoogd, maar **nog geen encefalopathie**, in afwezigheid van eerdere leverziekte <26 weken
- **ALF: acute liver failure= ALI MET hepatische encefalopathie**
- Acute presentatie Wilson en Budd-Chiari beschouwd als ALF indien hepatische encefalopathie aanwezig

Acuut leverfalen in Nederland- etiologie, uitkomst

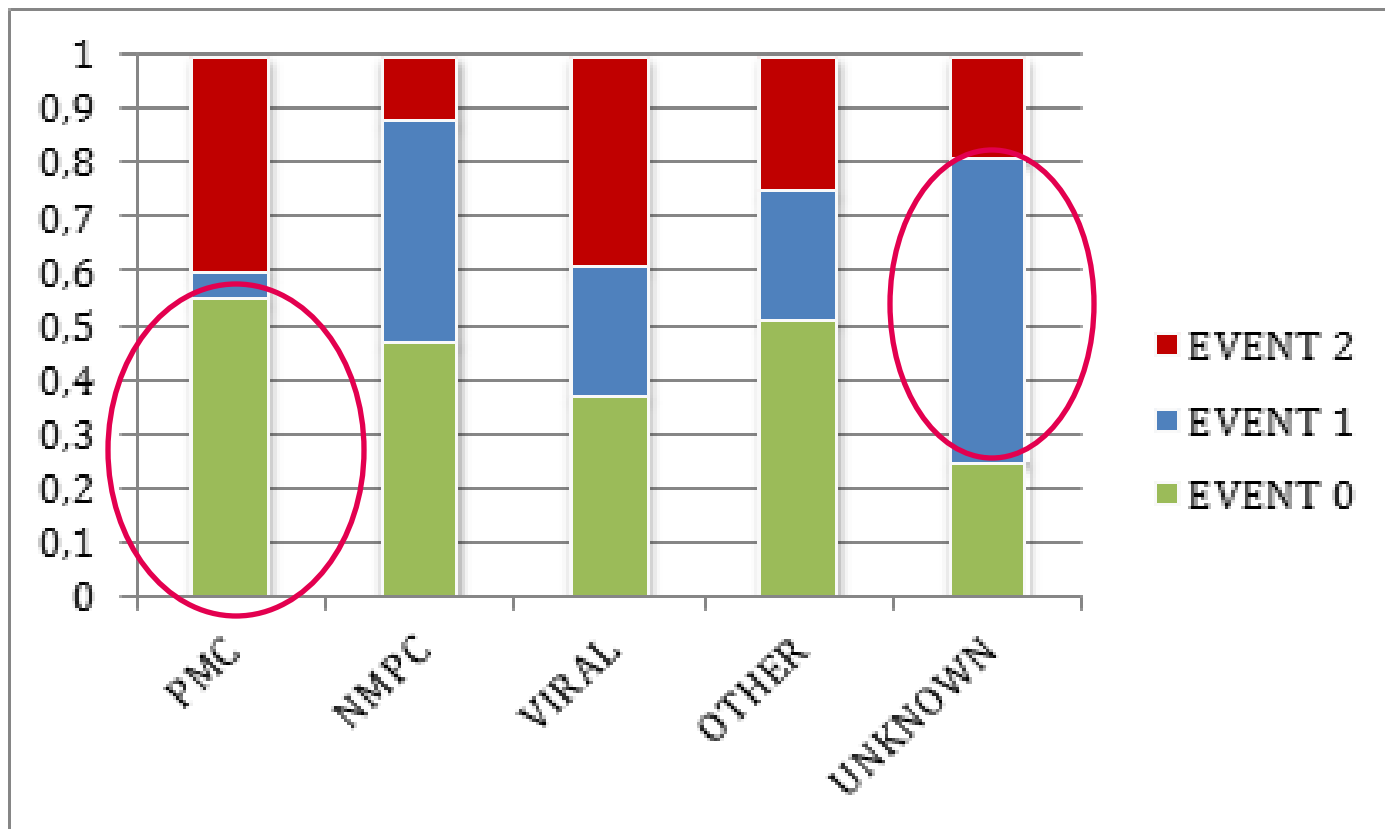


¹ Described as Percentages of Total Study Cohort.

*Acetaminophen (PMC)

Ringers T et al. submitted

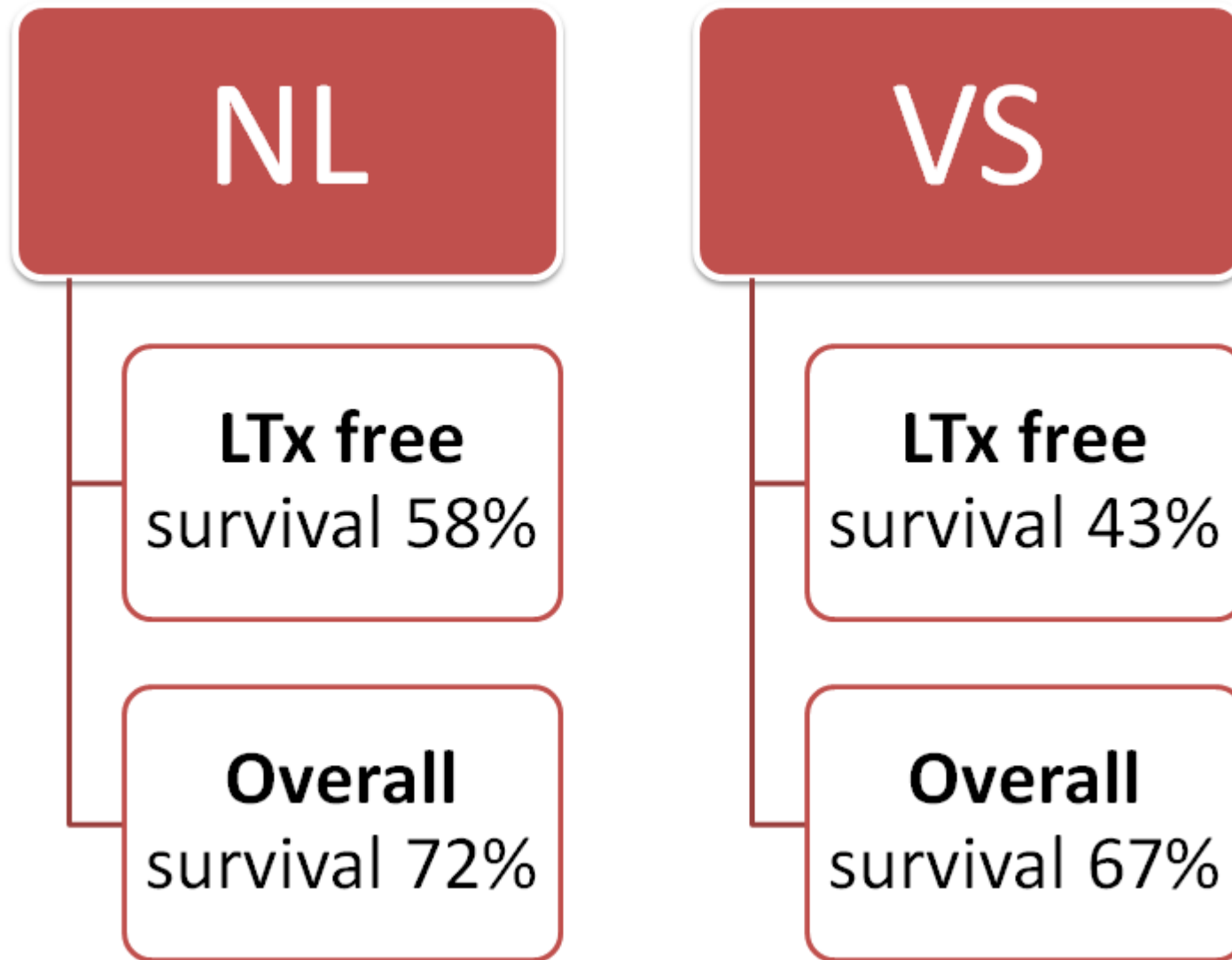
Results – Competitive Risk Analysis (Nederland)



Event 0 = alive, Event 1 = LTx, Event 2 = dead no LTx

Ringers T et al. submitted

Discussion– Survival



Ringers T et al. submitted

Paracetamol

- pH < 7.30 na resuscitatie en >24h na inname
- Lactaat >3 mmol/l
- Of alle 3 van de volgende criteria:
 - HE graad 3
 - Kreatinine > 300 $\mu\text{mol/l}$
 - INR > 6.5

Niet paracetamol

- INR > 6.5
- Of 3 van de volgende 5
 - Oorzaak onbekend of DILI
 - Leeftijd <10 of >40 jaar
 - Interval geel-HE >7 dagen
 - Bilirubine > 300 $\mu\text{mol/l}$
 - INR >3.5

Verbetering tov KCH criteria mogelijk?

Table 12. Comparison of traditional criteria for emergency liver transplantation compared with new alternatives.

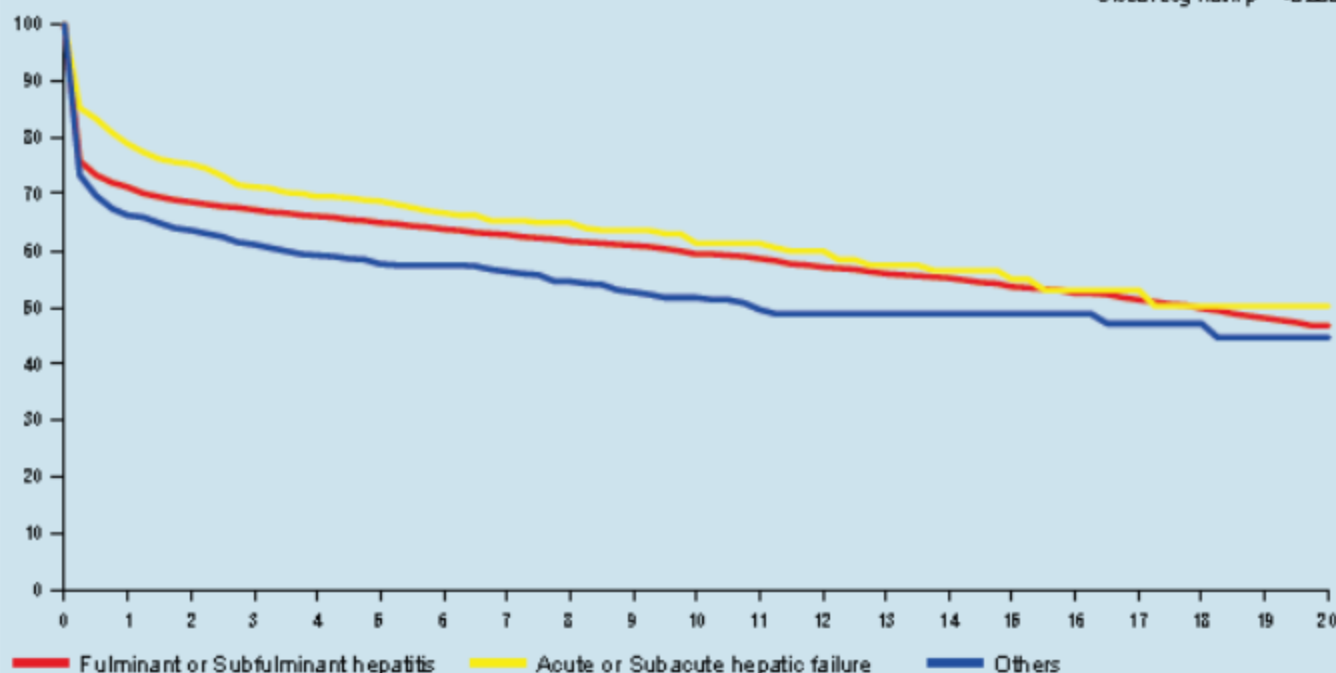
Prognostic variable	Aetiology	Predictor of poor prognostic outcome	Sensitivity	Specificity
KCC	All	See Table 5	69	92
Clichy criteria	All	HE + Factor V <20% (age <30 yr) or <30% (age >30 yr)	–	–
		Grade III-IV HE + Factor V <20%	86	76
Factor V; factor VIII/V ratio	Paracetamol	Factor VIII/V ratio >30;	91	91
		Factor V <10%	91	100
Phosphate	Paracetamol	PO ₄ ³⁻ >1.2 mmol/L on day 2 or 3 post overdose	89	100
APACHE II	All	APACHE II >19	68	87
Co-globulin	All	Co-globulin <100 mg/L	73	68
		Paracetamol	30	100
		Non-paracetamol		
Lactate	Paracetamol	Admission arterial lactate >3.5 mmol/L or >3.0 mmol/L after fluid resuscitation	81	95
α-Fetoprotein	Paracetamol	AFP <3.9 µg/L 24 h post peak ALT	100	74
MELD	Paracetamol	MELD >33 at onset of HE	60	69
	Non-paracetamol	MELD >32	76	67

KCC, King's College Hospital; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; MELD, Model for end-stage liver disease.

Patient Survival vs Acute Hepatic Failure

N = 8,836 (1988-2015)

Global Log Rank p = <0.0001



Survival %

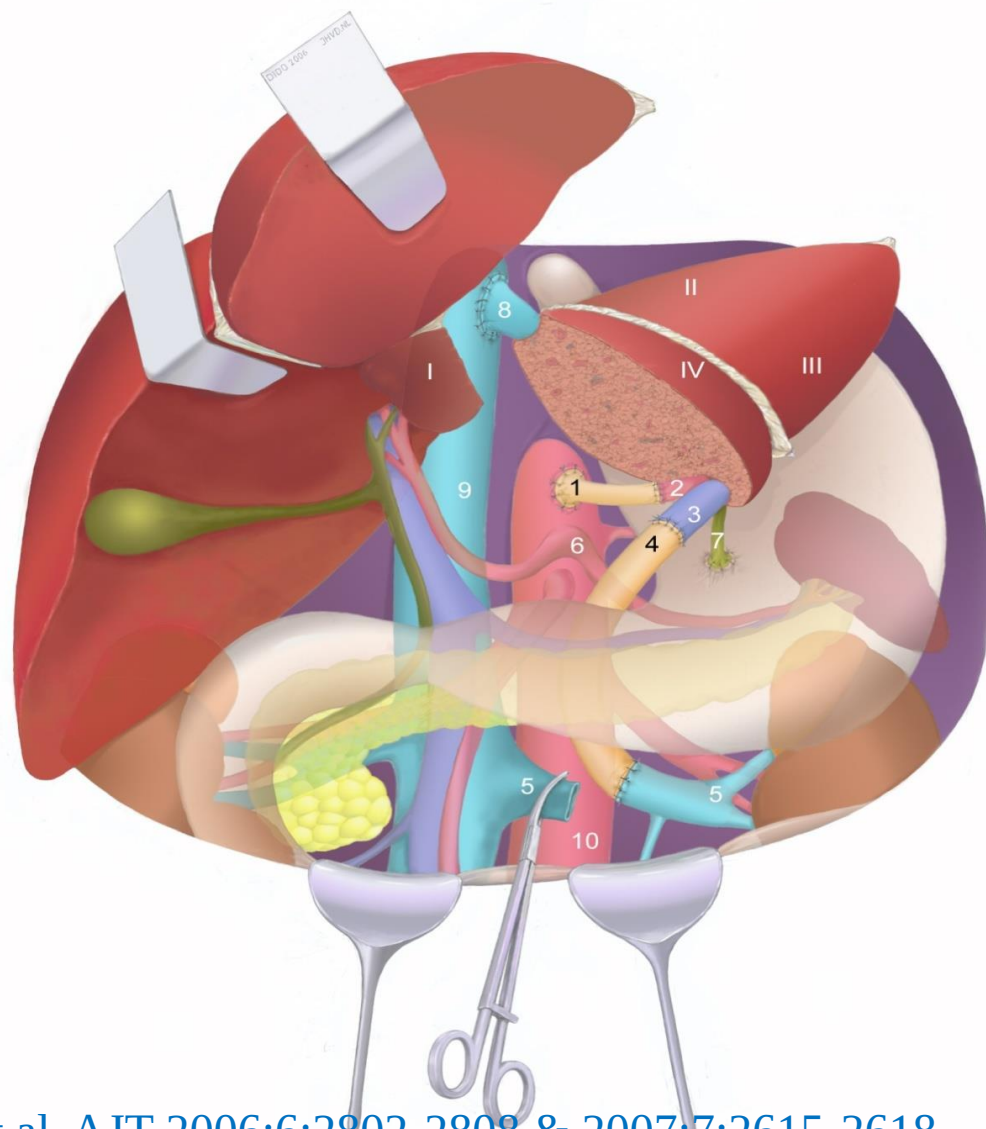
Acute_Fulminant	1 yr	3 yrs	5 yrs	8 yrs	10 yrs	12 yrs	14 yrs	16 yrs	18 yrs	20 yrs
Fulminant or Subfulminant hepatitis	71%	67%	65%	62%	59%	57%	55%	52%	50%	47%
Acute or Subacute hepatic failure	79%	71%	69%	65%	61%	60%	56%	53%	50%	50%
Others	66%	61%	58%	55%	52%	49%	49%	49%	47%	45%

Number of exposed patients

	Total	1 yr	3 yrs	5 yrs	8 yrs	10 yrs	12 yrs	14 yrs	16 yrs	18 yrs	20 yrs
Fulminant or Subfulminant	7029	4366	3502	2917	2110	1668	1286	984	716	480	304
Acute or Subacute hepatic	704	436	303	243	147	103	81	48	21	13	6
Others	1103	588	372	260	153	101	67	44	31	19	13

Auxiliaire LT bij acuut leverfalen

- Stabiele patient, jong, goede kans op regeneratie
- Eigen lever blijft (deels) intact
- Bij 67% van overlevenden herstelt eigen lever
- Dan transplantaat verwijderd of laten afstoten en immuunsuppressie gestopt
- Geen bijwerkingen van pillen meer (infectie, nierfunctie)
- Transplantaat kan soms als OLT hergebruikt worden



Ringers J et al. AJT 2006;6:2802-2808 & 2007;7:2615-2618.

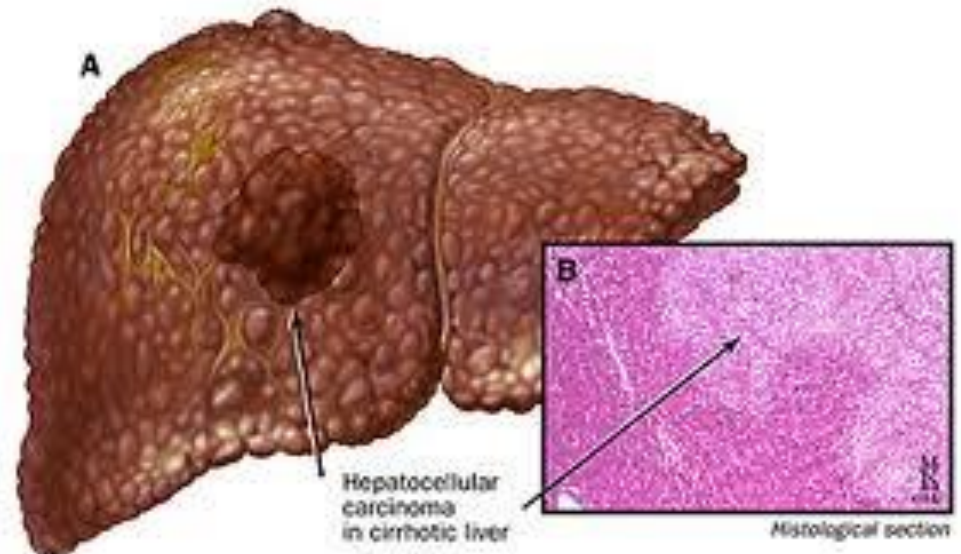
Verwijzen patient met (dreigend) acuut leverfalen

- Tijdig contact met transplantatiecentrum
- Zo mogelijk vroegtijdig overplaatsen
- Bij graad 3/4 encefalopathie geintubeerd
- Infuus glucose en acetylcysteine, evt noradrenaline
- Bewaakt, meestal MICU

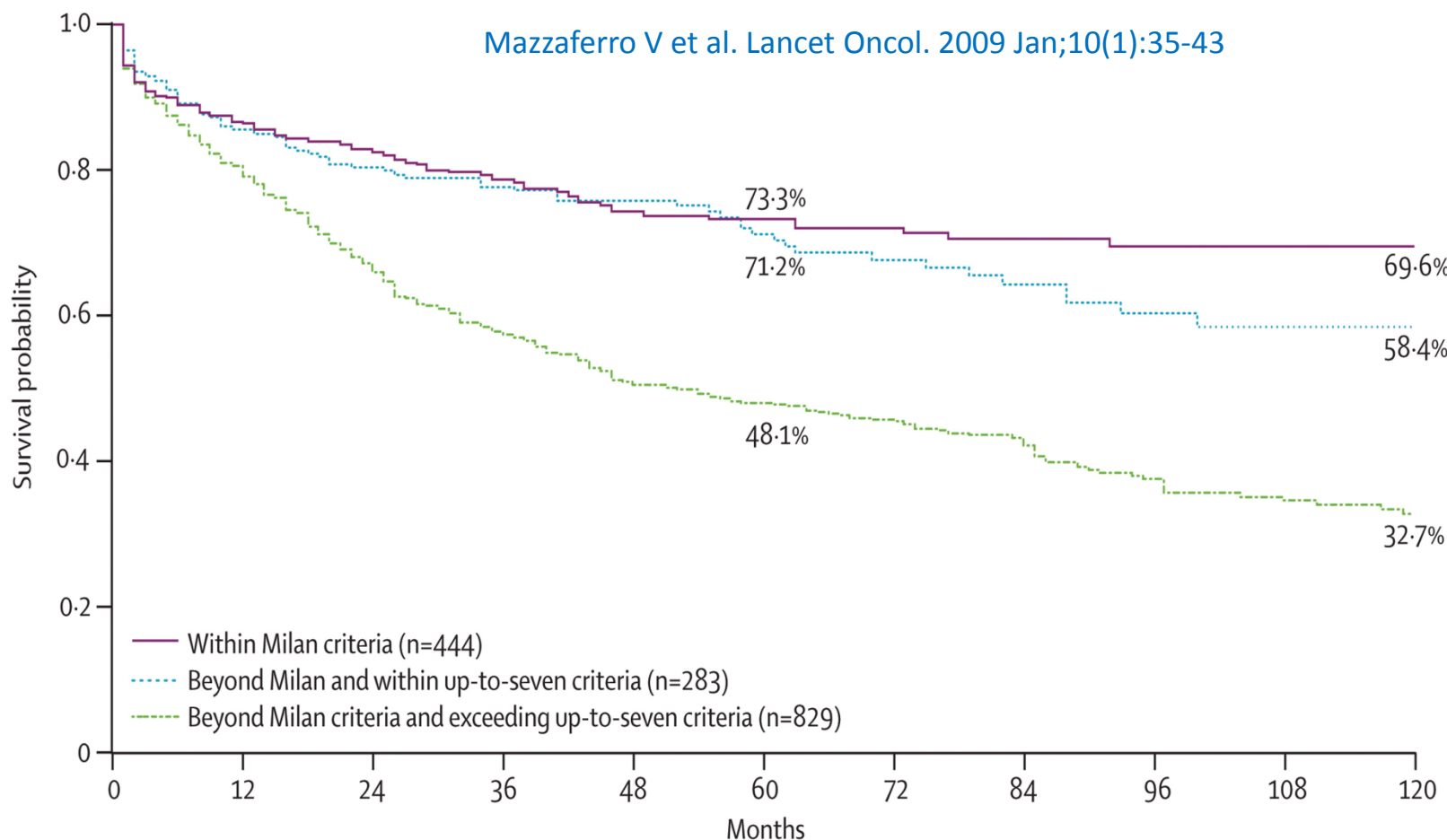
HCC en andere maligne tumoren

HCC: Milaan-criteria en Up-to-7 criteria

- Milaan criteria (in Eurotransplant gebruikt)
 - 1 tumor max 5 cm
 - Max 3 tumoren max 1 cm
- Up-to-7 criteria
 - Aantal tumoren + diameter van grootste (cm) is maximaal 7
 - Bijv: 2 tumoren, grootste 5 cm
 - Of: 3 tumoren, grootste 4 cm



HCC overleving: Up-to-7 en Milaan criteria



Patients at risk

Within Milan criteria	444	340	278	219	176	140	124	94	71	71	71
Beyond Milan within up-to-seven	283	217	173	137	121	90	68	57	44	32	32
Exceeding Milan and up-to-seven	829	593	429	323	250	202	155	120	87	66	48

HCC en Barcelona Clinic Liver Cancer BCLC criteria

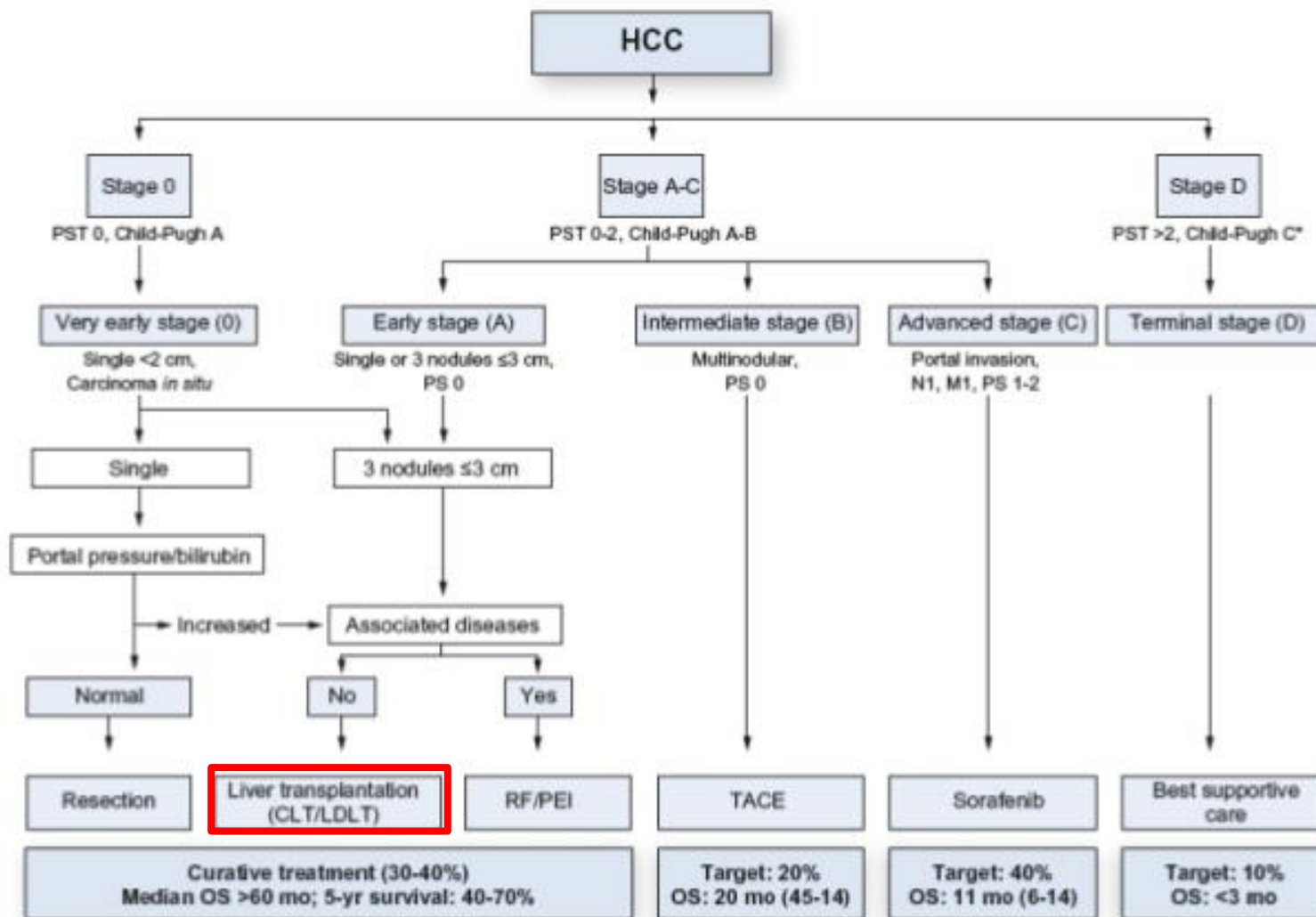


Fig. 3. Updated BCLC staging system and treatment strategy, 2011.

- Verwijzen naar multidisciplinair zorgpad primaire levertumoren (Poli < 1 week, behandeling < 3 weken)
- OLT overwegen als
 - binnen Milaan criteria (1x<5cm, max 3x<1 cm) en
 - geen resectie mogelijk (functie, portale hypertensie)
 - geen macro-vaatinvasie en extrahepatische tumor
 - geen contra-indicaties tegen OLT
- RFA/ TACE/ TARE tijdens opwerken en op wachtlijst
- OLT ook te overwegen na down-staging tot binnen Milaan-criteria. Rol AFP en imaging.

Quiz

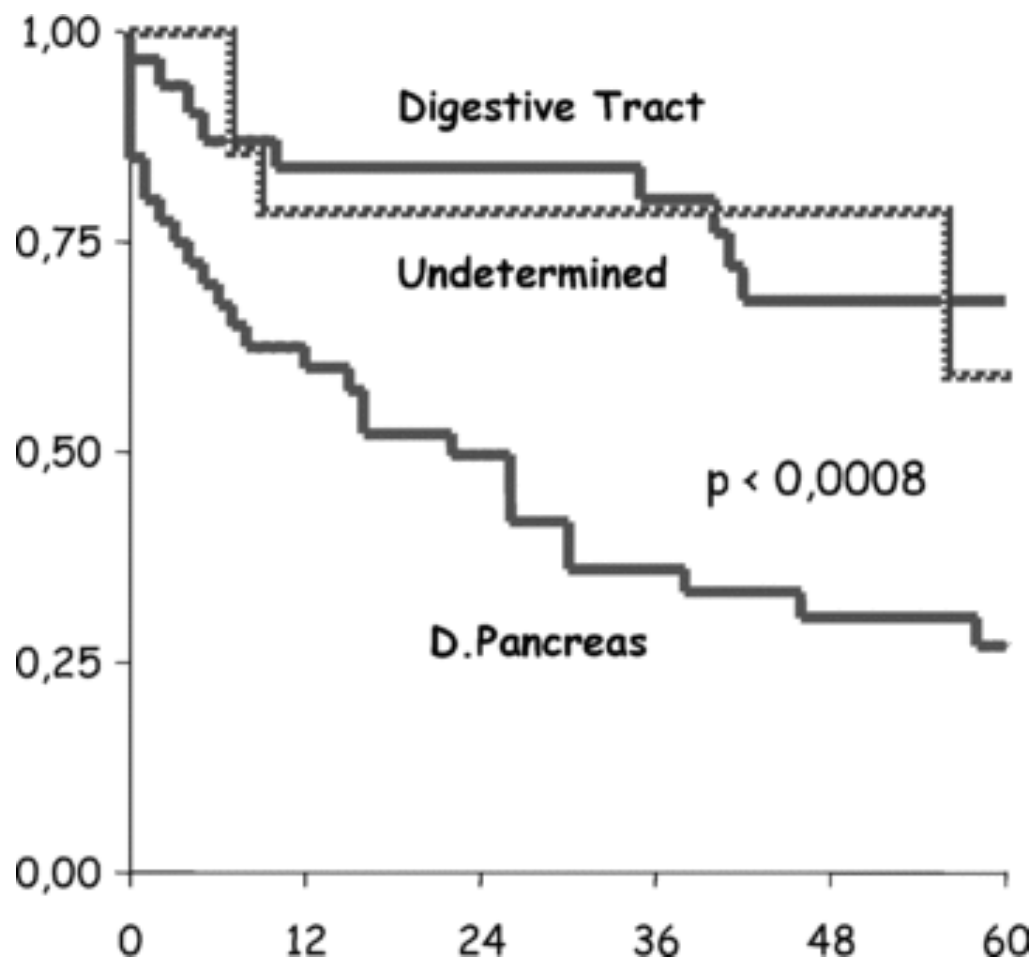
- Vrouw 33 jaar
- Vol gevoel
- Leverfunctie en AFP normaal
- Geen cirrose, geen etiologie als HBV,HCV,Alcohol,HHE, etc
- HCC ?
- OLT ?



Cholangiocarcinoom (CCA)

- Hilair < 3 cm
- Opwerken binnen protocol CCA-OLT
- Geen lokalisaties buiten lever, geen resectie mogelijk
 - CT, MRI, PET, EUS, PA
 - Audit andere 2 centra
 - Proeflaparotomie
- Dan wachtlijst OLT met MELD=38
- Mayo Clinic en USA elders 70% 5-jaars overleving
- Rol adjuvante therapie?

Predictors of Long-Term Survival After Liver Transplantation for Metastatic Endocrine Tumors: An 85-Case French Multicentric Report

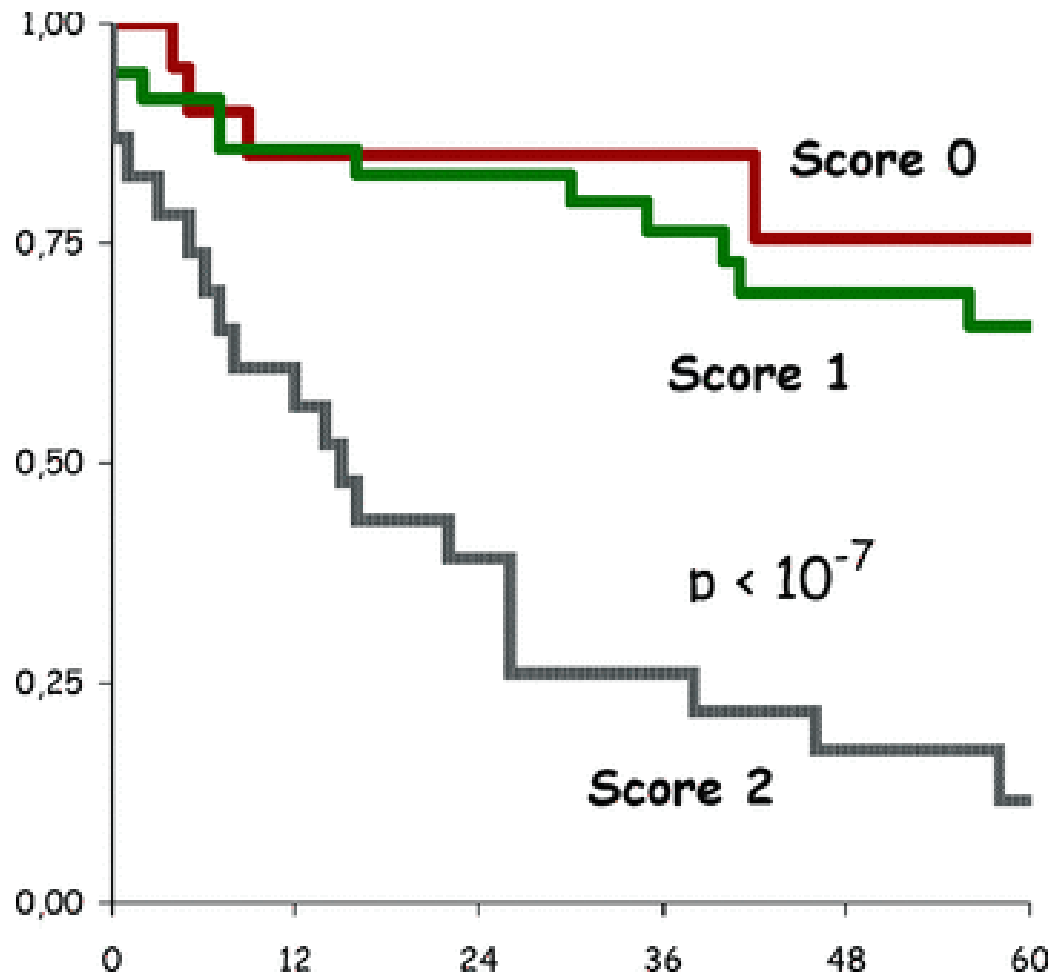


American Journal of Transplantation

Volume 8, Issue 6, pages 1205-1213, 29 APR 2008 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02233.x

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-6143.2008.02233.x/full#f3>

Predictors of Long-Term Survival After Liver Transplantation for Metastatic Endocrine Tumors: An 85-Case French Multicentric Report

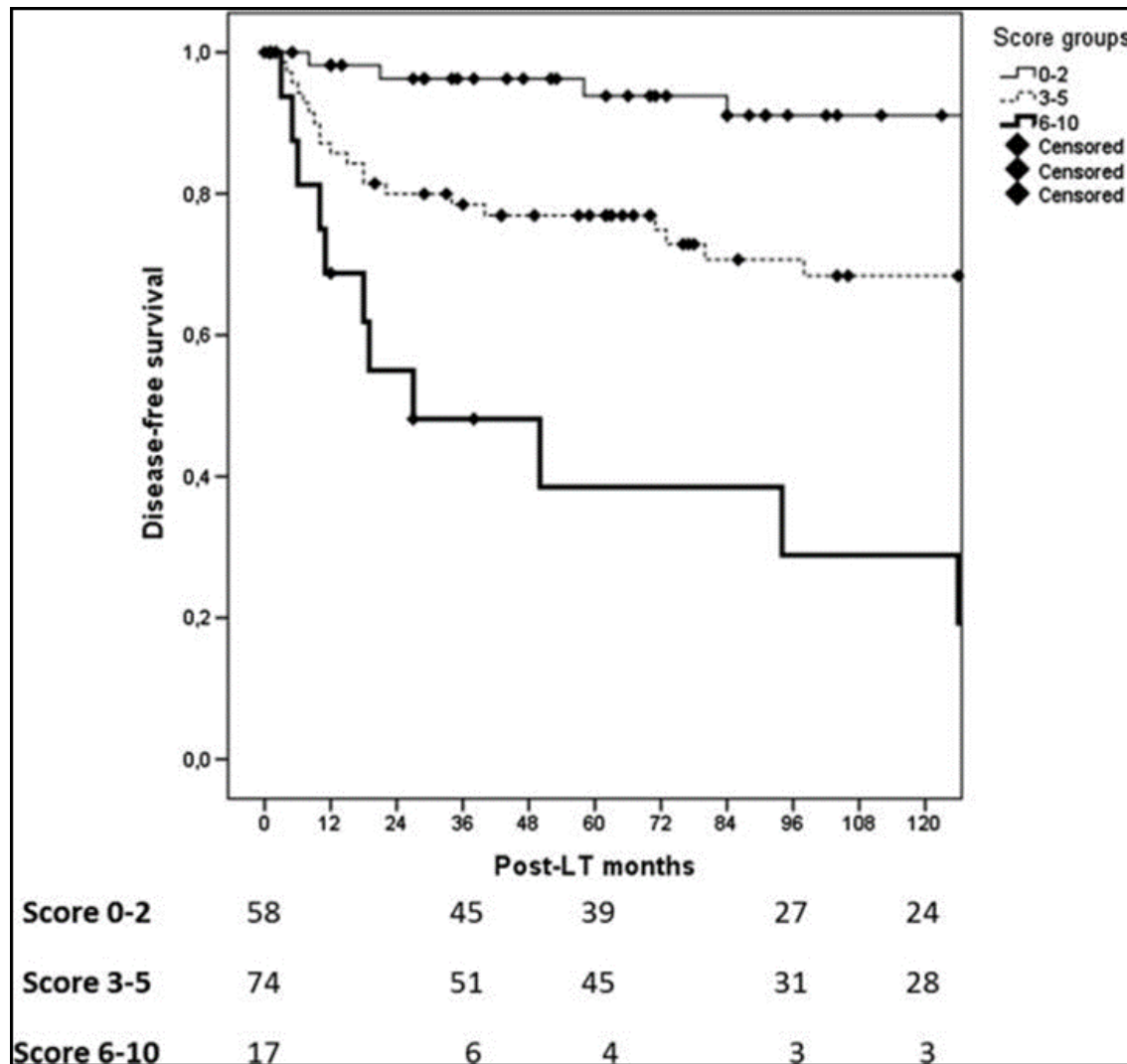


American Journal of Transplantation

Volume 8, Issue 6, pages 1205-1213, 29 APR 2008 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02233.x

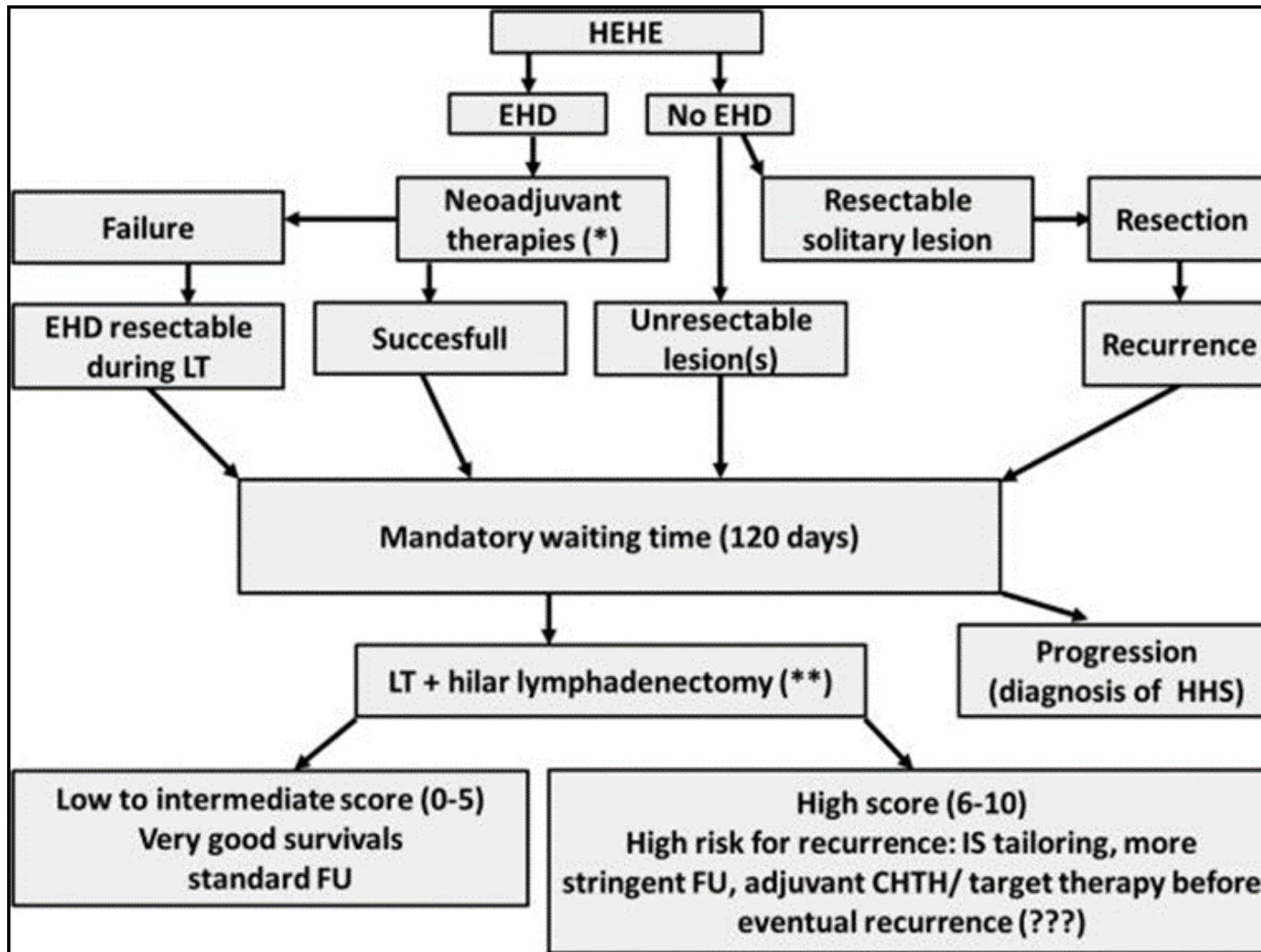
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-6143.2008.02233.x/full#f4>

Epitheloid hemangioendotheliom (postLTsurvival)



Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma and Adult Liver Transplantation: Proposal for a Prognostic Score Based on the Analysis of the ELTR-ELITA Registry.
Lai, Quirino et al.
Transplantation . 101(3):555-564, March 2017

Epithelioid hemangioendotheliom



Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma and Adult Liver Transplantation: Proposal for a Prognostic Score Based on the Analysis of the ELTR-ELITA Registry.
Lai, Quirino et al.
Transplantation . 101(3):555-564, March 2017

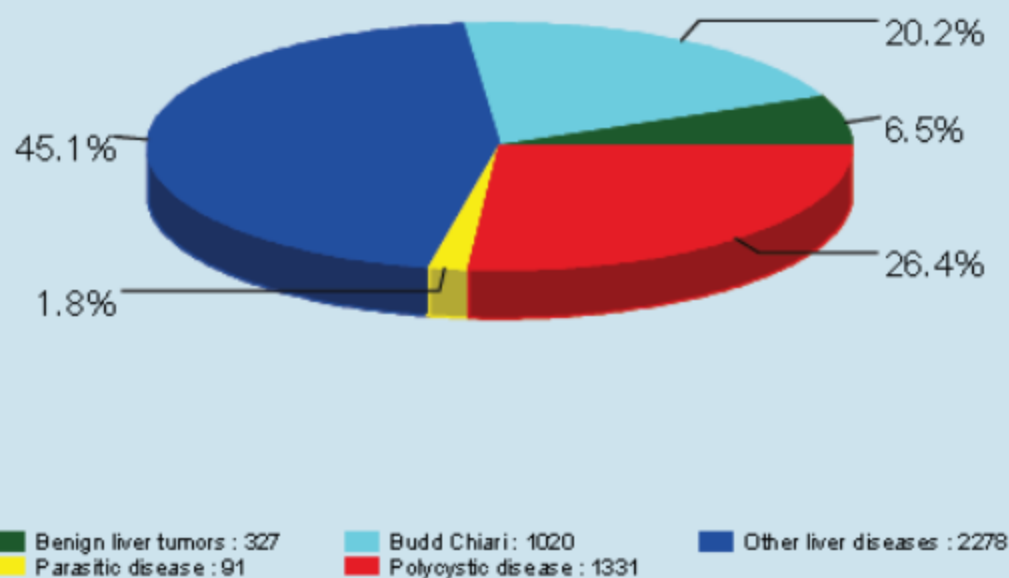
Niet –resectabele levermetastasen coloncarcinoom

- In onderzoek: Alleen levermeta's, >3 mnd chemotherapie, stabiele of partiele respons op <3 lijnen chemo, geen BRAFmutatie, CEA <100 ng/ml of >50% afname tov baseline
- SECA studie (Foss A, Adam R, Dueland S) N=16 OLT for CRC liver meta's
- 94% overleving met mediane follow-up van 25 maanden
- Hagness, Foss et al. Ann Surg 2013: 1, 3, en 5 jaar survival 95%, 68% en 60%
- Recurrence vaak te behandelen
- Na mediane follow-up van 27 maanden (8-60) 33% tumorvrij
- Pre-OLT lever diameter >5.5 cm, CEA>80 ng/ml, wachttijd tussen 1^e chirurgie tot OLT, progressieve ziekte onder chemotherapie waren prognostische factoren
- PHRC, Toronto, Oslo (SECA-II en RAPID trials zijn gaande

Benigne leverRIPs

Other Liver Disease as Primary Disease in Europe

N = 5,047 (1988-2015)

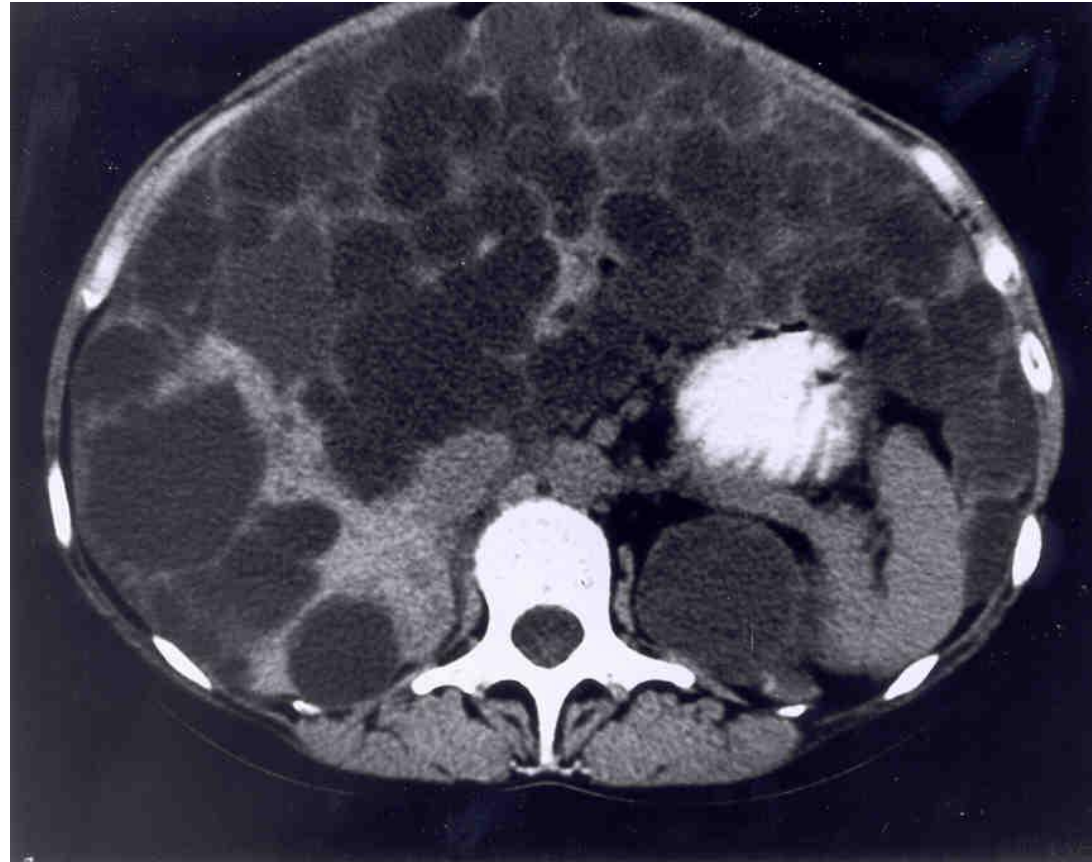


Details of Other liver diseases :

Other liver diseases	2246
Polycystic disease	1331
Budd Chiari	1020
Benign liver tumors	327
Parasitic disease	91
Hepatopulmonary syndrome	18
TPN-induced cholestasis	11
Microangiopathy	1

Quiz

- Vrouw 35 jaar
- Vol gevoel
- Kan maar weinig eten, valt af
- Leverfunctie normaal
- Nierfunctie normaal
- Diagnose?
- Beleid?

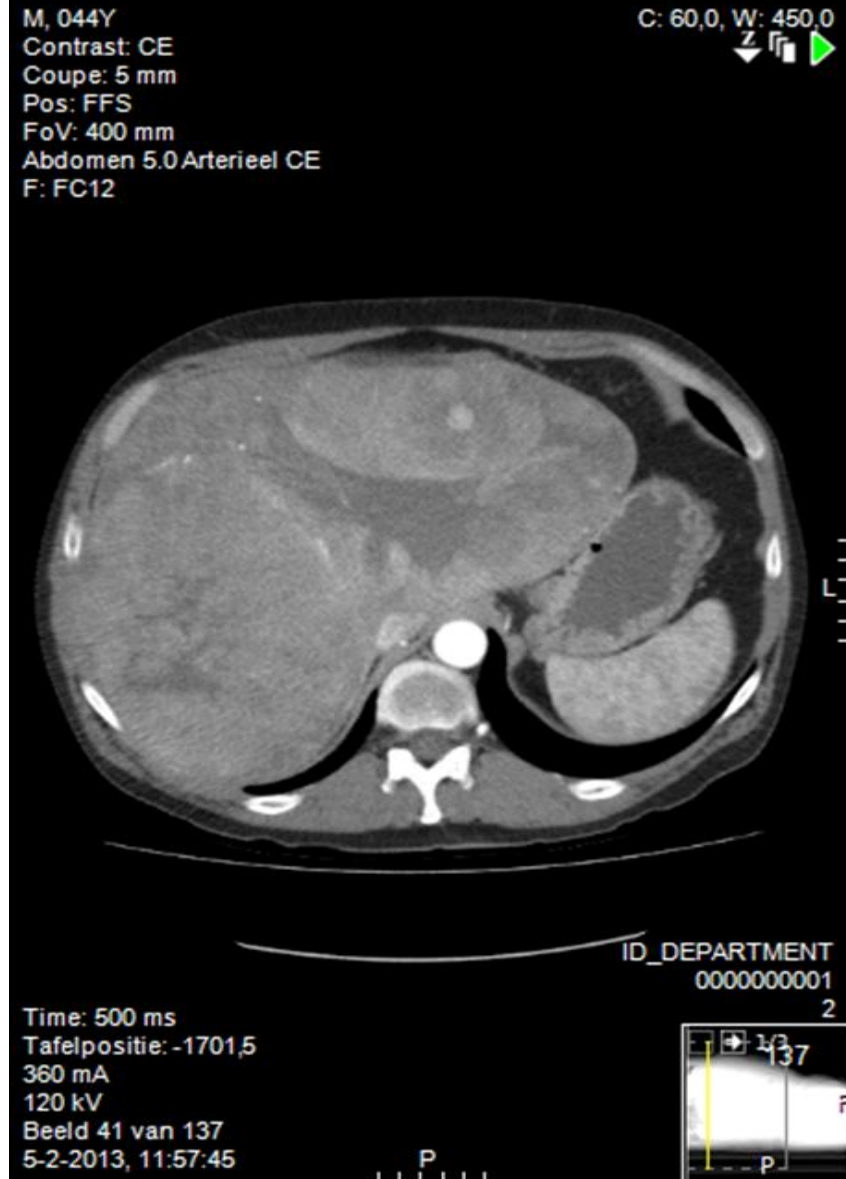


Polycysteuze leverziekte

- Met niercysten (ADPKD), hypertensie, nierfalen
- Zonder niercysten (PCLD)
- Vrijwel nooit leverfalen, wel mechanische problemen
- Vele malen dd kleine porties eten, gewichtsverlies
- Geen oestrogenen, Octreotide helpt soms iets
- Kwaliteit van leven goed na LTx (+/- NTx)
- Afwegen tegen risico's OLT vs van Fenestratie/resectie/scleroseren

Irresectabel adenoom

- Risico OLT versus risico HCC/ bloeding
- In dit geval OLT
- PA: adenoom met
- goed-gedifferentieerd HCC



Budd-Chiari syndroom

- Vrouw 23 jaar
- Plotseling , Varicesbloeding, Leverfalen
- Lab: INR 3.5, bili 150, ASAT en ALAT x5, AF en GGT x3, Serologie negatief
- Echo: hepatomegalie, geen levervenen te zien, regeneratienoduli, Lobus caudatus hypertrofie
- Onderzoek thrombofilie
- Diuretica, ontstollen
- PTA, stent, thrombolyse
- TIPS
- Levertransplantatie
- EASL clinical practice guidelines
- vascular liver diseases



Metabole (lever)ziekten

Metabole leverziekten bij volwassenen

Vaker

- Hemochromatose (primair/ secundair)
- Ziekte van Wilson
- Alfa-1 antitrypsine deficientie (LUMC= ERN centrum)

Minder vaak

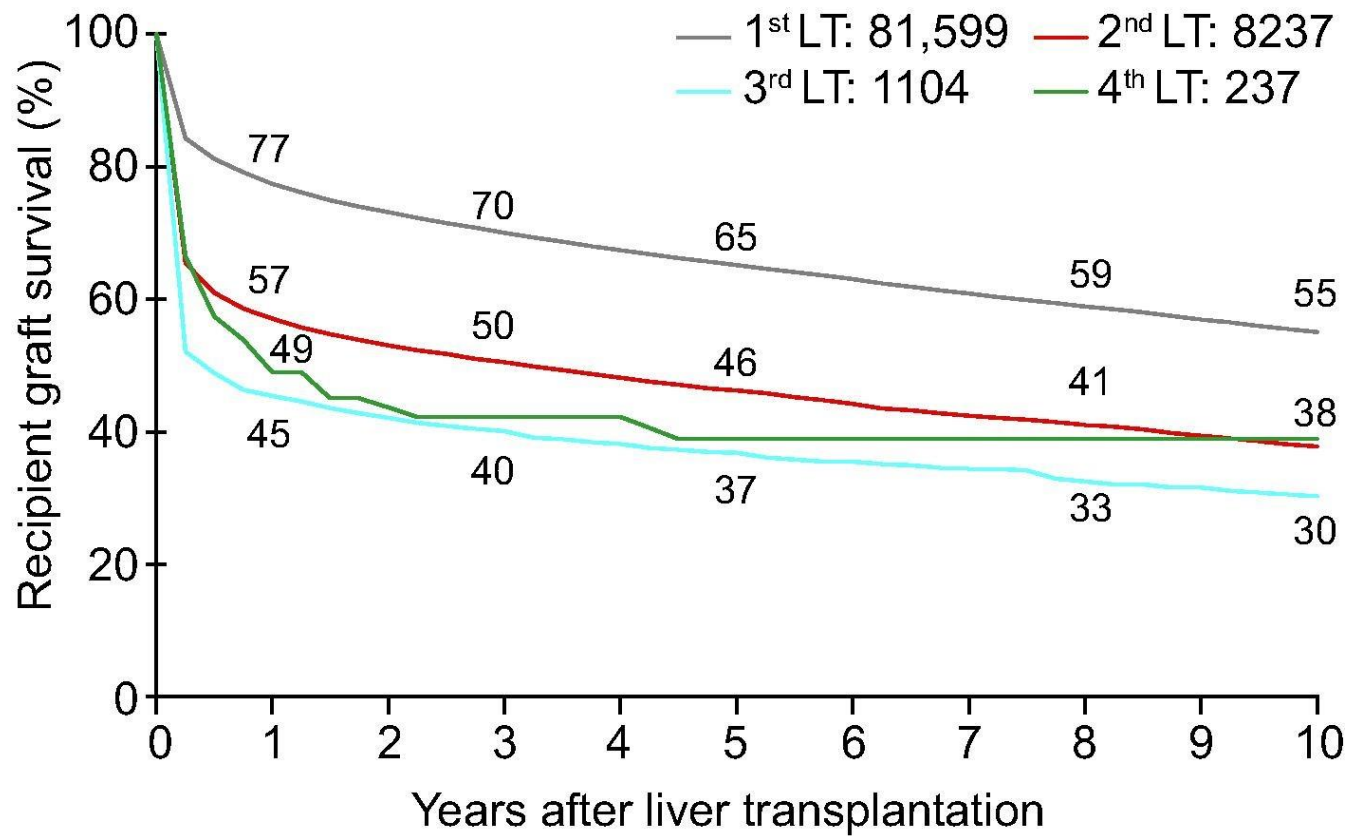
- Primaire hyperoxalurie type 1 (eerst lever, dan nier)
- Cystische fibrose (mucoviscoidose) (met long? pancreas? infecties)
- Crigler-Najjar
- Ernstige BRIC 1 en 2, PFIC3
- TTR amyloidose
- Bij kinderen diverse metabole ziekten

Retransplantatie

Indicaties voor re-OLT

- Primaire Non-Functie (PNF)
- Arteria Hepatica Thrombose (HAT) met galwegstricturen/levernecrose
- Vena Portae- of levervene thrombose met leverfalen
- Small-for-size (zelden reOLT nodig)
- Onbehandelbare galwegstricturen (mn NAS/ITBL)
- Terugkeer van ziekte (HCV, PSC, etc)

1-jaars overleving bij vroege (HU) reOLT is 50%, late retx 80% (bij NAS)



A graphic featuring a yellow triangle pointing right, a green circle, and a blue arrow pointing right. The text 'HPB Today 2017' is in white on the yellow triangle, 'Get updated!' is in blue with a white outline to the right, and '8 september LUMC Leiden' is in blue below the arrow.

HPB Today
2017

Get updated!

8 september
LUMC Leiden