

Transplantation rénale

Accès à la liste d'attente nationale

Du repérage à l'inscription : critères d'orientation et indications

Octobre 2015

OBJECTIFS

- Favoriser l'accès à la transplantation et réduire les disparités d'accès.
- Favoriser l'accès à la transplantation avec donneur vivant.
- Favoriser les inscriptions préemptives ou précoces.
- Réduire les délais d'inscription.

PARCOURS D'ACCÈS À LA LISTE D'ATTENTE DE GREFFE RÉNALE

Patients potentiellement concernés :

- avec une maladie rénale chronique (MRC) irréversible, évolutive de stade 4, pour lesquels les professionnels anticipent un besoin de suppléance ou un débit de filtration glomérulaire (DFG) $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ dans les 12 à 18 prochains mois ;
- avec une MRC de stade 5, DFG $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, dialysés ou non.

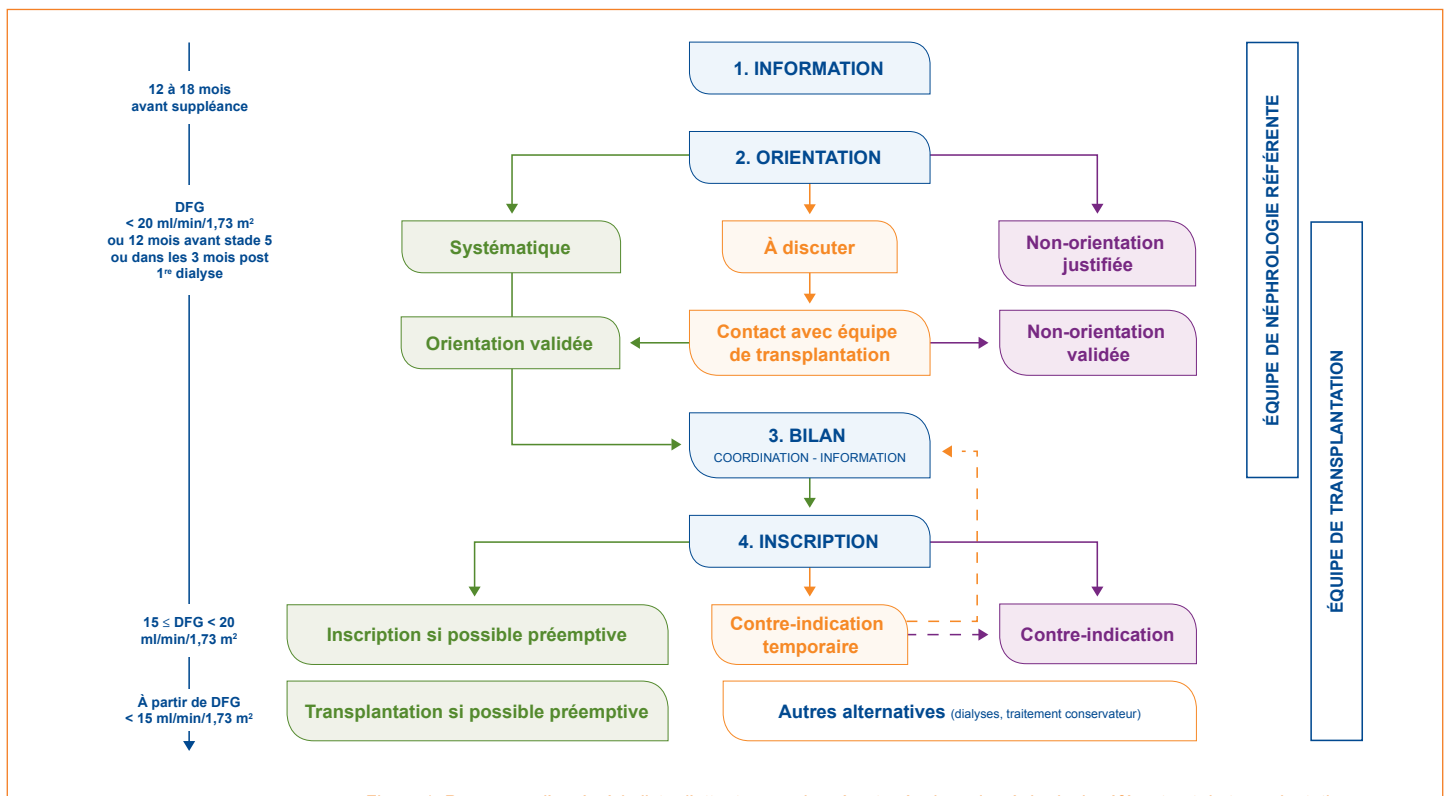


Figure 1. Processus d'accès à la liste d'attente, coordonné entre équipes de néphrologie référente et de transplantation

REPÉRER ET INFORMER

En vue d'une inscription préemptive : 12 à 18 mois avant suppléance

AE	Repérer à l'aide des systèmes d'information à disposition des équipes médicales tous les patients : <ul style="list-style-type: none">avec une MRC évolutive de stade 4, pour lesquels les professionnels anticipent un besoin de suppléance ou un DFG < 20 ml/min/1,73 m² dans les 12 à 18 prochains mois ;avec une MRC de stade 5, DFG < 15 ml/min/1,73 m², non encore dialysés.
B	Informers tous ces patients sur l'ensemble des traitements de suppléance, dont les transplantations avec donneur vivant ou décédé, au moins un an avant le traitement de suppléance, si possible.

En vue d'une inscription précoce après dialyse : dans les 3 mois après 1^{re} dialyse

AE	Identifier tous les patients dialysés non inscrits en s'aidant des systèmes d'information existants.
B	Dans les 3 mois suivant la première dialyse, s'assurer que le patient est informé des possibilités de transplantation rénale, avec donneur vivant ou décédé, et qu'il a compris si celle-ci constitue pour lui une alternative à la dialyse.
AE	Informers sans délai sur l'existence de la transplantation rénale et le déroulement du parcours d'accès à la greffe tout patient non informé, dialysé depuis plus de 3 mois, en l'absence de contre-indication documentée.

Réduire les disparités et les délais d'inscription

B	Être vigilant aux déterminants sociaux indépendants des critères médicaux qui impactent l'accès à la liste d'attente (âge, genre, niveau d'éducation et précarité) et offrir un accès équitable à l'ensemble de la population.
C	S'assurer que tout programme d'éducation thérapeutique ou toutes séances d'information présentant les traitements de suppléance comporte un volet relatif à la transplantation rénale, avec donneur vivant ou décédé.
C	Mettre en place un système de suivi permettant de déterminer les délais d'inscription ; identifier les patients orientés vers un parcours de transplantation et noter les dates de réalisation des principales étapes en vue de suivre leur progression (information, orientation, recherche d'un donneur vivant, début et fin de bilan prétransplantation, inscription ou refus), en association aux programmes d'éducation thérapeutique mis en œuvre avant le traitement de suppléance ou au cours du bilan prétransplantation.
C	Organiser le bilan prétransplantation dans des délais courts. En dehors des situations complexes, il est souhaitable d'avoir le même jour les 3 consultations, néphrologique, chirurgicale et anesthésique, au niveau du centre hospitalier où sera réalisée la transplantation.
AE	Valider l'inscription administrative au plus tard dans le mois suivant l'inscription médicale.

Échanges d'informations avec le patient

AE	Informers le patient sur les bénéfices, risques et contre-indications des différentes options thérapeutiques (transplantation rénale avec donneur vivant ou décédé, dialyses et traitement conservateur) et recueillir ses choix de vie, ses priorités et ses préférences : elles peuvent différer de celles des professionnels de santé (voir fiche « Information à échanger avec le patient »).
-----------	---

ORIENTER ET DÉBUTER LE BILAN

Orientation systématique

B	Après accord du patient, débiter le bilan prétransplantation et/ou orienter vers une équipe de transplantation tout patient de moins de 85 ans, avec une MRC irréversible, de stade 4 évolutive ou de stade 5, dialysé ou non, si sa situation ne figure pas dans les orientations non justifiées ou à discuter.
----------	--

Orientation non justifiée

AE	<p>Il est justifié de ne pas débiter un bilan prétransplantation et de ne pas orienter les patients vers une équipe de transplantation dans les cas où l'espérance de vie est limitée et/ou les comorbidités entraînent un risque anesthésique trop élevé et/ou le bénéfice de la transplantation en termes d'espérance et de qualité de vie n'est pas attendu. Cette non-orientation est recommandée dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">● refus du patient, après avoir vérifié que ce refus ne repose pas sur une information inadéquate ou sur une compréhension incomplète ou erronée de l'information ;● cancer ou hémopathie maligne requérant un traitement et/ou évolutifs, non en rémission ;● comorbidités cardio-vasculaires rendant incompatible l'anesthésie générale nécessitée par l'acte chirurgical de transplantation ou fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 35 % ;● comorbidités respiratoires sévères rendant incompatible l'anesthésie générale nécessitée par l'acte chirurgical de transplantation ; parmi les comorbidités respiratoires sévères peuvent être cités : insuffisance respiratoire chronique sévère avec $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg à l'état basal et/ou oxygénothérapie au long cours, fibrose pulmonaire sévère, syndrome obésité-ventilation avec ventilation mécanique au long cours, hypertension artérielle pulmonaire idiopathique sévère ;● troubles psychiatriques aigus non stabilisés ou troubles psychiatriques chroniques non suivis, nécessitant des soins psychiatriques avant toute inscription sur la liste d'attente (avis d'un psychiatre) ;● dépendance à l'alcool ou addiction aux drogues dures sans projet de sevrage ;● démence avérée évoluée après avis spécialisé ;● obésité morbide définie par un indice de masse corporelle (IMC) > 50 kg/m² (au-delà d'un IMC à 40 kg/m², le recours à la transplantation reste possible dans certaines situations particulières) ;● âge supérieur à 85 ans (au-delà de 85 ans, l'orientation doit rester exceptionnelle) ;● patients pour lesquels le choix du traitement conservateur a été fait.
AE	Critères à réexaminer annuellement par le néphrologue référent en cas de situations pouvant évoluer favorablement, afin de vérifier s'ils sont toujours présents.
AE	En dehors de ces situations, il est recommandé qu'une non-orientation vers une équipe de transplantation soit décidée après échanges avec le patient et avis ou réunion avec un médecin de l'équipe de transplantation.

Orientation à discuter

C	<p>Discuter entre néphrologue référent et équipe de transplantation la pertinence de l'orientation du patient vers un parcours de greffe rénale, avant d'engager un bilan prétransplantation, lorsque le patient présente une situation complexe :</p> <ul style="list-style-type: none">● 2 ou plus de 2 comorbidités ou facteurs de risque suivants : diabète, infarctus du myocarde, maladie vasculaire périphérique, accident vasculaire cérébral, tabagisme, car ces facteurs diminuent significativement la probabilité d'être inscrit ;● un ou plusieurs facteurs de risque de complications post-transplantation connus avant le bilan prétransplantation :<ul style="list-style-type: none">▸ obésité avec IMC compris entre 35 et 50 kg/m²,▸ antécédent de cancer,▸ amylose systémique,▸ perte d'autonomie ou diminution des fonctions cognitives, documentée à l'aide de tests validés,▸ troubles ou maladies psychiatriques stabilisés ou suivis, après avis d'un psychiatre,▸ insuffisance cardiaque,▸ insuffisance respiratoire modérée,▸ insuffisance hépatique,▸ facteurs de risques thromboemboliques,▸ calcifications vasculaires étendues ;● un ou plusieurs facteurs de risque concernant la technique chirurgicale, notamment malformation du tractus génito-urinaire ;● un risque de récurrence de la maladie rénale initiale ;● un antécédent de transplantation rénale ou de toute autre transplantation d'organes ;● une infection chronique (VIH, VHC, VHB).
AE	<p>Différentes formes d'échanges formalisés entre le néphrologue référent et l'équipe de transplantation sont possibles : échange par courrier, téléphone, discussion sur dossiers, réunion de concertation pluridisciplinaire, télé-médecine, consultation du patient auprès de l'équipe de transplantation.</p> <p>Ce contact devrait permettre d'éviter toute perte de chance au patient, c'est-à-dire d'éviter une non-orientation inappropriée, mais aussi de valider la pertinence d'engager le bilan ou encore de hiérarchiser les examens du bilan prétransplantation dans un souci de pertinence des soins.</p>
AE	<p>Pour les patients de plus de 70 ans, une évaluation de l'espérance de vie par un score validé peut être utile à la décision d'engager le bilan prétransplantation en accord avec l'équipe de transplantation.</p>
AE	<p>En cas de doute du patient sur le bénéfice potentiel de la transplantation, lui proposer de rencontrer un membre de l'équipe de transplantation.</p>

BILAN PRÉTRANSPLANTATION

Le bilan commun à tout candidat à la transplantation est partiellement fondé sur des examens réalisés dans le cadre du suivi habituel de la maladie rénale chronique. Il sera complété en fonction des données cliniques, de l'âge et des antécédents ou comorbidités du patient (pour précisions sur les bilans complémentaires fréquents, voir texte et annexes de la recommandation).

Coordination du bilan prétransplantation

AE

Bilan prétransplantation commun à coordonner en tout ou partie par l'équipe de néphrologie référente, selon l'organisation établie localement avec l'équipe de transplantation.

Bilan commun à tout candidat

AE

En cas de situations complexes ou de situations où l'inscription est incertaine, les typages HLA et les sérologies spécifiées seront réalisés après décision d'inscription. Disposer des résultats suivants :

- recueil détaillé des antécédents personnels et familiaux, médicaux, chirurgicaux, obstétricaux, allergiques, transfusionnels, thromboemboliques et hémorragiques ; historique des accès vasculaires ; portage de bactéries multirésistantes si connues ; recueil précis de la néphropathie initiale (analyse de la biopsie rénale si disponible), de son évolution, et évaluation du risque de récurrence ;
- examen physique détaillé et notamment : pouls périphériques, pression artérielle, phénotype et examen cutané, poids, taille, IMC ;
- bilan biologique :
 - groupe sanguin ABO, rhésus, agglutinines irrégulières,
 - NFS plaquettes, TP-INR, TCA, fibrinogène,
 - typage HLA et anticorps anti-HLA (après décision d'inscrire en cas de situations complexes),
 - sérologies : VIH, VHB, VHC, et après décision d'inscription : CMV, EBV, toxoplasmose, VZV, ainsi que syphilis, HTLV1 et autres éventuelles sérologies demandées par l'ABM pour l'inscription,
 - calcium, phosphates, parathormone,
 - ASAT, ALAT, bilirubine totale, PAL, gamma GT,
 - glycémie à jeûn ;
- situation vaccinale et mise à jour des vaccinations selon les recommandations en vigueur avant transplantation rénale (cf. annexe 2 de la recommandation) ;
- imagerie et autres examens complémentaires :
 - radiographie thoracique,
 - ECG 12 dérivations, échographie cardiaque,
 - échographie ou autre examen d'imagerie rénale ;
- consultations au sein de l'équipe de transplantation :
 - consultation néphrologique,
 - consultation chirurgicale,
 - consultation anesthésique,
 - consultation psychologique ou psychiatrique, si disponible ;
- évaluation de la situation sociale du patient.

Recherche d'une coronaropathie chez les candidats à une transplantation rénale

AE

- **Candidats asymptomatiques à faible risque coronarien** : données cliniques de base, examen physique, ECG de repos et radiographie du thorax constituent une évaluation suffisante.
- **Candidats âgés de 50 ans et plus, ou en cas de diabète, ou d'antécédent de maladie cardio-vasculaire personnel ou familial** : recherche d'une coronaropathie recommandée selon arbre décisionnel (annexe 4 de la recommandation). Réaliser d'emblée une échographie de stress dobutamine ou une scintigraphie de stress, dans le cas où la capacité physique du patient ne lui permettra manifestement pas de réaliser un test d'effort maximal rendant impossible son interprétation.
- **Candidats de moins de 50 ans** avec au moins 2 facteurs de risque cardio-vasculaire significatifs, en sus de l'IRC (ancienneté de la dialyse, tabagisme, hypertension artérielle et dyslipidémie) : il est raisonnable de rechercher une coronaropathie.

INSCRIPTION SUR LISTE NATIONALE D'ATTENTE DE GREFFE RÉNALE

Le processus d'inscription sur la liste nationale de greffe rénale comporte 3 étapes :

- inscription sur la liste unique nationale de greffe rénale par une équipe médico-chirurgicale de transplantation autorisée, par voie électronique ;
- confirmation administrative par la direction de l'établissement de santé après avoir vérifié l'identité du patient et les conditions de prise en charge financière de l'opération ;
- confirmation au patient de son inscription sur la liste par le pôle national de répartition des greffons de l'Agence de la biomédecine, après examen du dossier administratif. Cette confirmation place le patient en position d'attente de greffon, sauf si l'inscription a été faite d'emblée en contre-indication temporaire. L'Agence de la biomédecine informe directement le patient de son inscription effective sur la liste nationale d'attente.

Il n'est pas possible de faire une liste exhaustive des situations où le patient peut être inscrit sur liste d'attente de greffe rénale. Seules les situations d'inscriptions spécifiques ou d'inscriptions non justifiées sont ici rapportées.

Inscriptions spécifiques

AE	Inscription préemptive Tenir compte de la pente de dégradation du DFG pour adapter le seuil de DFG à l'inscription. Seuil de DFG recommandé pour une inscription préemptive : $15 \leq \text{DFG} \leq 20$ ml/min/1,73 m ² , afin d'espérer dans le meilleur des cas possibles une greffe préemptive à partir d'un DFG < 15 ml/min/1,73 m ² , notamment en cas de possibilité de donneur vivant.
AE	Inscription avec donneur vivant Respecter les mêmes critères d'inscription sur la liste d'attente de greffe rénale, que la transplantation soit envisagée à partir d'un greffon de donneur vivant ou décédé.
AE	Inscription après mise en place d'un accompagnement spécifique S'assurer qu'un accompagnement médical et social spécifique et un traitement le cas échéant sont mis en place et permettront de faciliter l'observance du traitement et du suivi post-greffe avant d'inscrire les patients dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none">● patient présentant une dépendance à l'alcool ou aux drogues illicites pouvant entraîner un défaut d'observance thérapeutique, avec projet de sevrage ;● patient présentant un trouble psychiatrique ;● patient non autonome, isolé socialement.
AE	Inscription d'emblée en contre-indication temporaire La durée anticipée de la contre-indication temporaire ne devrait pas excéder 1 an, afin de limiter la répétition des bilans prétransplantation. Il est possible d'inscrire le patient sur liste d'attente de greffe rénale en le plaçant d'emblée en contre-indication temporaire dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none">● insuffisance coronarienne non contrôlée ou artériopathie oblitérante en attente de revascularisation ; accident ischémique transitoire (AIT), accident vasculaire cérébral (AVC), syndrome coronarien aigu, de moins de 6 mois ;● cancer ou hémopathie maligne en rémission, dont la durée de contre-indication est à évaluer au cas par cas avec l'oncologue, l'hématologue ou le spécialiste d'organes ;● troubles psychiatriques ou troubles cognitifs sévères nécessitant au préalable une adaptation thérapeutique et/ou des mesures spécifiques d'accompagnement en cours de mise en place ;● dépendance à l'alcool ou aux drogues illicites en cours de sevrage ;● maladies infectieuses nécessitant un traitement de plusieurs mois avant que la transplantation soit possible ;● polykystose rénale en attente de néphrectomie ou embolisation de l'artère rénale.

Non-inscription justifiée

Sont listées ci-dessous les situations particulières le plus fréquemment à l'origine d'une décision médicale de ne pas inscrire le patient sur liste nationale d'attente de greffe rénale isolée, en complément des situations pour lesquelles il a été décidé de ne pas orienter le patient vers un parcours de transplantation. Cette liste n'est pas exhaustive. Certaines de ces situations peuvent faire discuter l'opportunité d'une double greffe simultanée de deux organes différents dont un rein.

AE	<p>Ne pas inscrire les patients sur liste d'attente de greffe rénale isolée après bilan prétransplantation dans les situations cliniques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● insuffisance rénale qui n'est pas progressive et irréversible ; DFG \geq 20 ml/min/1,73 m² ; ● insuffisance coronarienne sévère non revascularisable ; ● insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV et/ou fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %) ; ● séquelles sévères d'accident vasculaire cérébral ; ● maladie vasculaire périphérique sévère non revascularisable ; ● bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec index de BODE \geq 5 ; ● insuffisance respiratoire chronique sévère avec PaO₂ < 60 mmHg et/ou oxygénothérapie au long cours ; ● cancer ou hémopathie maligne requérant un traitement et/ou évolutifs ; ● antécédent de cancer traité, en rémission n'ayant pas atteint le délai de sécurité préconisé en concertation avec l'oncologue, l'hématologue ou le spécialiste d'organes. Ce délai peut être inférieur à 5 ans (inscrire en CIT si le délai préconisé est < 1 an) ; ● VHC ou VHB en cas de contre-indication posée en concertation avec l'infectiologue ou l'hépatologue ; ● VIH si au moins un des critères suivants est présent : <ul style="list-style-type: none"> ▸ non-compliance au traitement, en particulier aux thérapies antirétrovirales hautement actives, ▸ taux de CD4 \leq 200°mm³ dans les 3 derniers mois, ▸ taux d'ARN du VIH détectable dans les 3 derniers mois, ▸ infections opportunistes dans les 6 derniers mois, ▸ signes compatibles avec une leuco-encéphalite multifocale progressive, une cryptosporidie intestinale chronique ou un lymphome ; ● maladies systémiques évolutives ; ● accès vasculaires ne permettant pas la transplantation et non accessibles à une chirurgie de remplacement ; ● troubles psychiatriques en phase aiguë ou troubles cognitifs sévères non contrôlés par le traitement et/ou pouvant être aggravés par la transplantation ; ● cirrhose non virale compliquée ne relevant pas d'une greffe combinée foie-rein.
AE	<p>Discuter et décider en réunion pluridisciplinaire au sein de l'équipe de transplantation tout refus d'inscription fondé sur d'autres critères que ceux cités isolément ci-dessus, notamment du fait de l'association de plusieurs comorbidités ou facteurs de risque, dont les facteurs immunologiques.</p>
AE	<p>Ne pas inscrire sur liste d'attente les patients qui exigeraient d'être transplantés selon des modalités incompatibles avec les règles nationales d'attribution des greffons, après s'être assuré qu'ils les ont bien comprises.</p>

Grade des recommandations

A	B	C	AE
Preuve scientifique établie	Présomption scientifique	Présomption scientifique	Accord d'experts



Ce document présente les points essentiels des recommandations de bonne pratique

« Transplantation rénale : accès à la liste d'attente nationale » – Recommandation pour la pratique clinique.

Ces recommandations et l'argumentaire scientifique sont consultables dans leur intégralité sur www.has-sante.fr

Octobre 2015

Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation

Novembre 2007

OBJECTIF

Assurer une qualité optimale du suivi et de la prise en charge de l'adulte transplanté rénal dans le cadre du suivi partagé entre l'équipe de transplantation et le médecin et les autres professionnels de la santé correspondants amenés à suivre le patient au-delà du troisième mois après la transplantation rénale.

Définir dans ce but :

- l'organisation du suivi partagé en termes de consultations, d'éléments et d'outils de suivi
- les modalités de suivi

ORGANISATION DU SUIVI PARTAGE D'UN PATIENT TRANSPLANTE RENAL

Le projet thérapeutique individuel est à partager par l'ensemble des professionnels de la santé impliqués dans le suivi du patient. Le centre de transplantation a la responsabilité de l'organisation du suivi partagé. Il identifie en son sein pour chaque patient le médecin référent auquel les professionnels en charge du suivi ambulatoire pourront s'adresser. Il assume l'évaluation des activités de transplantation, en relation avec l'Agence de la biomédecine.

Au début du suivi partagé, il est recommandé que le centre de transplantation transmette au médecin correspondant (néphrologue, médecin traitant, etc.) les éléments suivants :

- les antécédents du patient, en particulier néphrologiques
- les caractéristiques de la transplantation
- les données du suivi des trois premiers mois
- les éléments cliniques et biologiques post-transplantation du patient au moment du début du suivi partagé
- les modalités de suivi du patient, les traitements en cours et, avant tout, le type et les modalités d'immunosuppression
- les coordonnées des personnes à contacter dans le centre de transplantation

Ultérieurement, le suivi partagé nécessite un échange des informations (cahier de suivi ou tout autre support) entre les différents intervenants, dont les modalités sont définies par le centre de transplantation.

CIRCONSTANCES JUSTIFIANT UN CONTACT AVEC LE CENTRE DE TRANSPLANTATION OU UN RECOURS A CELUI-CI

Il est recommandé au médecin correspondant de prendre contact avec le médecin référent du centre de transplantation, voire d'adresser le patient à ce centre, dans les circonstances ci-dessous.

Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> ● Fièvre non expliquée par une pathologie infectieuse banale ou non rapidement résolutive (48-72 h) ● Tension ou douleur du transplant ● Hématurie macroscopique ● Oligurie, anurie
Signes biologiques	<ul style="list-style-type: none"> ● Élévation de la créatininémie ≥ 20 % par rapport à sa valeur la plus basse après transplantation ● Anémie, leucopénie ou thrombopénie significatives ● Augmentation significative de la protéinurie
Changements thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> ● Événement justifiant une modification majeure du traitement immunosuppresseur (vomissements empêchant la prise, suspicion d'événement indésirable grave...) ● Reprise d'un traitement par épuration extrarénale ou proposition de réinscription en liste d'attente ● Inclusion du patient dans un essai thérapeutique
Autres circonstances	<ul style="list-style-type: none"> ● Patient non observant (traitement, consultations) ● Indication d'une ponction-biopsie rénale ● Hospitalisation quelle qu'en soit la cause ● Projet de grossesse ou grossesse ● Diabète ● Toute pathologie sévère, notamment cancéreuse ● Décès du patient

CALENDRIER DE SUIVI

La répartition de ces consultations est à définir entre le centre de transplantation et le(s) médecin(s) correspondant(s) qui assure(nt) le suivi partagé.

Une consultation annuelle au minimum doit avoir lieu systématiquement dans le centre de transplantation.

Suivi	4 à 6 mois	7 à 12 mois	Au-delà de 1 an
Examen clinique / Anamnèse	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Ionogramme sanguin : Na, K, Cl, HCO ₃ ⁻ , protides	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Bilan hépatique : ALAT, ASAT, gamma-GT	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Surveillance de la fonction rénale et du transplant			
- Créatinémie et estimation du débit de filtration glomérulaire	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Protéinurie des 24 heures ou rapport protéinurie/créatininurie	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Bandelette urinaire, et ECBU si bandelette positive	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Ponction-biopsie rénale	En cas d'altération inexplicée de la fonction rénale, ou d'apparition ou d'aggravation d'une protéinurie		
Suivi immunologique			
- Recherche d'anticorps anti-HLA (classes I et II)	1 x / an et en cas de rejet, de diminution de l'immunosuppression ou d'événement immunisant		
Surveillance des immunosuppresseurs			
- Effets indésirables des immunosuppresseurs	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Suivi pharmacologique :			
- Immunosuppresseurs à index thérapeutique étroit (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus) : concentration sanguine	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Pour tout immunosuppresseur : concentration sanguine ou plasmatique	En cas d'adaptation posologique ou de risque d'interaction médicamenteuse		
- Observance thérapeutique	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Prévention du risque cardio-vasculaire			
- Pression artérielle	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Anomalies glucidiques : glycémie (à jeun)	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Anomalies lipidiques : bilan lipidique		Tous les 6 mois	
- Obésité : indice de masse corporelle (IMC)	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Suivi cardiologique (ECG, échocardiographie)		1 x / an	
- Homocystéinémie	<i>Dosage non recommandé</i>		
- Fistule artério-veineuse : surveillance de la fonction ventriculaire par échocardiographie	1 x / an en cas de fistule artério-veineuse à débit élevé		
Suivi de la polyglobulie ou de l'anémie			
- Hémogramme	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Autres suivis biologiques			
- Uricémie		1 x / an	
- Magnésémie	En cas de symptômes cliniques ou biologiques évocateurs		
Suivi carcinologique			
- Lymphomes :			
- Chez les patients à risque : signes cliniques	Au moins 1 x / 3 mois		1 x / an
- Chez les patients EBV séronégatifs receveurs d'un transplant EBV séropositif : réplication virale par PCR	Au moins 1 x / 3 mois ou en cas de signes cliniques		En cas de signes cliniques
- Cancers cutanés : examen cutanéomuqueux complet :			
- Chez tous les patients	Avant la transplantation, sinon dans les 6 mois après		1 x / an

Suivi	4 à 6 mois	7 à 12 mois	Au-delà de 1 an
<ul style="list-style-type: none"> - En cas d'antécédent de carcinome spinocellulaire ou de kératoacanthome - En présence d'autres lésions pré-malignes ou malignes <ul style="list-style-type: none"> - Biopsie de lésion verruqueuse cutanée ou muqueuse - Cancers urologiques : <ul style="list-style-type: none"> - Tumeur rénale ou urothéliale : échographie du haut et bas appareil urinaire, tomodensitométrie, cystoscopie si examens précédents négatifs - Tumeur rénale : échographie des reins natifs - Cancers des autres organes solides (prostate, côlon, seins, col de l'utérus) 		<p>1 x / 3 mois</p> <p>1 x / 3 à 6 mois</p> <p>En cas de lésion à caractère inflammatoire</p> <p>En cas d'hématurie macroscopique isolée</p> <p>1 x / an</p> <p>Mêmes règles que pour la population générale</p>	
<p>Suivi osseux</p>			
<ul style="list-style-type: none"> - Ostéopénie et ostéoporose : <ul style="list-style-type: none"> - Mesure de la taille - Interrogatoire : recherche des facteurs de risque de fracture 		<p>1 x / an</p> <p>1 x / an</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Calcémie et phosphatémie 	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
<ul style="list-style-type: none"> - Dosage sérique de vitamine 25(OH)D3 et parathormone - Examen densitométrique osseux 	À 3 mois	À 12 mois	1 x / an
<ul style="list-style-type: none"> - Ostéonécrose : IRM du bassin 		<p>Avant la transplantation et 6 mois après ; si ce dernier est normal, l'examen densitométrique est répété tous les 2 ans, sinon, ou en cas de corticothérapie à fortes doses, il est répété tous les ans</p> <p>Au moindre doute clinique</p>	
<p>Suivi infectieux</p>			
<ul style="list-style-type: none"> - Infection et maladie à cytomégalovirus (CMV) : <ul style="list-style-type: none"> - Réplication virale 			<p>En cas de signes cliniques et biologiques (fièvre, atteinte d'organe, leucopénie, cytolyse hépatique, hypoxie, zona ou herpès extensif)</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Statut sérologique du patient et réplication virale 			<p>En fonction des habitudes et selon les modalités définies par le centre de transplantation</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Infection à parvovirus B19 			<p><i>Pas de sérodiagnostic systématique</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> - Infection à papillomavirus : examen cutanéomuqueux 			1 x / an
<ul style="list-style-type: none"> - Infection à herpes virus humain 8 (HHV8) : examen cutanéomuqueux à la recherche d'une maladie de Kaposi chez les patients transplantés HHV8 séropositif 			1 x / an
<ul style="list-style-type: none"> - Infections à virus Herpes simplex (HSV) et virus varicelle zona (VZV) : traitement et prophylaxie idem population générale, sauf : <ul style="list-style-type: none"> - En cas de lésion extensive ou de localisation méningée d'une infection à HSV ou VZV - Pour les patients transplantés séronégatifs pour le VZV et potentiellement à risque d'un contage 			<p>Traitement parentéral par aciclovir en urgence</p> <p>Prophylaxie par valaciclovir <i>per os</i> (hors AMM)</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Pneumocystose : prophylaxie 			<p>Prophylaxie par cotrimoxazole, ou en cas d'intolérance, par aérosols de pentamidine, pendant au moins 6 mois</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Toxoplasmose 			<p>Diagnostic à évoquer devant une fièvre inexplicquée ou des symptômes neurologiques centraux chez les patients séronégatifs pour le toxoplasme</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Infection à BK virus (BKV) : recherche dans le sang ; si test positif : à confirmer dans les 4 semaines et/ou suivi d'un test quantitatif dans le sang 			<p>- Dépistage systématique pendant les deux premières années post-transplantation (modalités précises non définies)</p> <p>- En cas de lésions évocatrices sur biopsie rénale</p>

Suivi	4 à 6 mois	7 à 12 mois	Au-delà de 1 an
<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite B (VHB) : <ul style="list-style-type: none"> - Dosage plasmatique des anticorps anti-HBs - Recherche des marqueurs de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire - Hépatite C (VHC) : recherche d'une évolution vers une cirrhose ou un cancer, ainsi que les signes d'atteinte rénale et systémique liée au VHC - Infection par le VIH : <ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'infection ano-génitale à papillomavirus - Tuberculose : <ul style="list-style-type: none"> - Radiographie du thorax - Test tuberculinique cutané, ou intradermoréaction à la tuberculine (IDR) - Bilan hépatique - Infections à pneumocoque - Vaccinations 		<p>1 x / 12 mois (rappel ou revaccination si Ac-anti-HBs < 10 mUI/ml)</p> <p>En cas d'hépatite chronique liée au VHB</p>	
		1 x / 12 mois	
		1 x / 6 mois	
	<p>Post-transplantation si non fait avant la transplantation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Test positif si lésion > 5 mm à la 48-72^e heure - Si test négatif, refaire 2 semaines après <p>En cas de prophylaxie par isoniazide (traitement de 6 ou 9 mois) : au moins 1 x / 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis 1 x / mois</p> <p>Vaccination antipneumococcique tous les 3 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccins vivants atténués (polio oral, BCG, varicelle) contre-indiqués - Vaccins inactivés autorisés 		
Suivi urologique et chirurgical			
- Bandelette urinaire, et ECBU si bandelette positive	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
<ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'un obstacle de la voie urinaire ou d'une tumeur du transplant : échographie du transplant - Recherche d'une sténose de l'artère rénale ou d'une obstruction de la voie urinaire : échographie Doppler du transplant - Recherche d'un reflux vésico-urétéral 		1 x / an	
			En cas de dégradation de la fonction rénale ou d'apparition d'une hypertension artérielle
			En présence de pyélonéphrites aiguës récidivantes
Suivi de la fonction sexuelle			
- Évaluation et prise en charge adaptées			À la demande du patient
Contraception et grossesse			
<ul style="list-style-type: none"> - Contraception : <ul style="list-style-type: none"> - Contraception progestative - Contraception œstroprogestative - Dispositifs intra-utérins - Grossesse : information et prise en charge adaptée 		<p>La plus souvent proposée</p> <p>Peut être utilisée (mais rechercher systématiquement les facteurs de risque thromboembolique artériel et veineux)</p> <p>Généralement contre-indiqués</p> <p>Suivi obstétrical effectué en collaboration avec le médecin en charge du suivi de la transplantation</p>	
Suivi de la qualité de vie			Éducation thérapeutique avec suivi multidisciplinaire

(Les examens surlignés sont pratiqués lors de chaque consultation du suivi systématique)



Ce document présente les points essentiels des recommandations professionnelles
« Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation » – Recommandations pour la pratique clinique – novembre 2007.

Ces recommandations et l'argumentaire scientifique sont consultables dans leur intégralité sur www.has-sante.fr

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

GUIDE

Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC)



STSS

Construction du parcours

Validé par le Collège le 1er juillet 2021

Descriptif de la publication

Titre	Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC)
Méthode de travail	Guide méthodologique – Élaboration du guide et des outils parcours de soins pour une maladie chronique
Objectif(s)	expliciter le parcours de soins d'une personne ayant une MRC ; – rendre compte de la pluriprofessionnalité de la prise en charge du MRC ainsi que des principes et modalités de coordination et de coopération entre les professionnels impliqués ; – et mettre à jour le guide parcours précédent
Cibles concernées	Le guide s'adresse avant tout aux patients et aux professionnels impliqués dans la prise en charge générale s'inscrivant dans la durée : médecins généralistes, biologistes, diététiciens, infirmiers, pharmaciens, ... etc. Il concerne également les professionnels intervenant dans des situations spécifiques (néphrologues, infirmiers de pratique avancée, gériatres, cardiologues, diabétologues, kinésithérapeutes, psychologues), notamment dans leur articulation avec les professionnels précités.
Demandeur	Chantier 4 de la STSS « Pertinence et qualité »
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Coordination : Dr Nathalie Poutignat, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Pierre Gabach) ; Secrétariat : Mme Isabelle Le-Puil
Recherche documentaire	De janvier 2012 à mars 2021 Réalisée par Mme Emmanuelle Blondet, avec l'aide de Mme Maud Lefevre (chef du service Documentation – Veille : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs	Membres du groupe de travail
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 1er juillet 2021
Actualisation	L'actualisation des documents sur le parcours de soins sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Synthèse des points critiques du parcours – Messages de pertinence

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Haute Autorité de santé – Service communication information
5, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juillet 2021 – ISBN : – ISBN : 978-2-11-162629-4

Sommaire

Introduction	5
Éléments actualisés par rapport à la version de 2012	8
Définitions	10
1. Dépistage	11
2. Diagnostic	12
2.1. Dans le cadre du suivi d'un patient à risque	12
2.2. En présence de signes d'atteinte rénale	12
2.3. Diagnostic étiologique	12
3. Prise en charge initiale	14
3.1. Évaluation médico-psycho-socio-professionnelle	14
3.1.1. Évaluation du stade de la maladie rénale chronique	14
3.1.2. Évaluation du risque de progression et d'évolution vers un besoin de suppléance	14
3.1.3. Évaluation du risque cardiovasculaire	15
3.1.4. Recherche de complications	15
3.1.5. Évaluation des besoins psycho-socio-professionnels du patient	15
3.1.5.1. Évaluation des besoins psychologiques	15
3.1.5.2. Évaluation des besoins sociaux et professionnels	16
3.1.5.3. Évaluation gériatrique	16
3.1.5.4. Évaluation de la personne aidante	16
3.2. Annonce de la maladie, orientation dans le parcours de soins adapté, élaboration du plan personnalisé de coordination en santé	16
3.2.1. Annonce de la maladie	16
3.2.2. Orientation dans le parcours de soins adapté	17
3.2.3. Élaboration du plan personnalisé de coordination en santé	17
3.3. Prise en charge médico-administrative	17
3.3.1. Maladies professionnelles	17
3.3.2. Admission en affection de longue durée (ALD)	18
4. Traitement	19
4.1. Information du patient, éducation thérapeutique	19
4.1.1. Objectifs	19
4.1.2. Contenu	19
4.1.3. Modalités organisationnelles	19
4.2. Ralentissement de la progression de la MRC	21
4.2.1. Mesures de néphroprotection	21
4.2.1.1. Contrôler l'exposition aux produits néphrotoxiques	21
4.2.1.2. Sécuriser la prise en charge médicamenteuse des médicaments à élimination rénale	21
4.2.1.3. Lutter contre la sédentarité	23
4.2.1.4. Lutter contre la dépendance tabagique	23

4.2.1.5.	Encourager le patient à suivre les conseils diététiques	23
4.2.2.	Contrôle de la pression artérielle, de l'albuminurie	23
4.2.3.	Vaccinations	24
4.3.	Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire	25
4.3.1.	HTA, albuminurie	25
4.3.2.	Anomalies lipidiques	25
4.3.3.	Risque thrombotique	25
4.3.4.	Contrôle glycémique	25
4.4.	Traitement des complications	26
4.4.1.	Anémie	26
4.4.2.	Anomalies du métabolisme osseux	27
4.4.3.	Troubles hydro-électrolytiques	28
4.4.3.1.	Acidose métabolique	28
4.4.3.2.	Hyperkaliémie	29
4.4.4.	Dénutrition	29
4.5.	Traitements de suppléance	30
4.5.1.	Transplantation rénale	30
4.5.1.1.	Spécificités de la transplantation à partir d'un donneur vivant	30
4.5.1.2.	Greffe préemptive	30
4.5.1.3.	Bilan pré-transplantation : indication, contre-indications temporaires ou définitives	31
4.5.1.4.	Inscription sur la liste nationale d'attente de transplantation rénale	31
4.5.2.	Épuration extra-rénale : les différentes techniques de dialyse	31
4.5.2.1.	Hémodialyse	32
4.5.2.2.	Dialyse péritonéale	33
4.6.	Traitement conservateur	34
4.7.	Fin de vie	35
5.	Suivi de la MRC en dehors des complications	36
6.	Organisation des parcours	38
6.1.	Parcours de soins primaires	38
6.2.	Parcours de soins spécialisés en néphrologie	39
6.3.	Parcours multidisciplinaire. Choix du traitement de suppléance ou du traitement conservateur, préparation à la suppléance	40
6.4.	Parcours de soins : MRC chez le sujet âgé	43
6.4.1.	Patients âgés avec un DFG estimé entre 20 et 45 ml/min/1,73 m ²	43
6.4.2.	Patients ayant choisi le traitement conservateur	45
6.5.	Dispositifs et outils de coordination des parcours	46
	Table des annexes	47
	Références bibliographiques	77
	Participants	83
	Abréviations et acronymes	84

Introduction

La maladie rénale chronique (MRC) fait partie des 10 maladies chroniques retenues dans la stratégie de transformation du système de santé (STSS) pour préparer « Ma santé 2022 ». Dans le cadre du chantier 4 de la STSS « Pertinence et qualité », la Caisse nationale d'assurance maladie (Cnam) et la Haute Autorité de santé (HAS) co-pilotent le projet « inscrire la qualité et la pertinence au cœur des organisations et des pratiques ».

Pour y répondre, un travail consacré à la construction d'indicateurs de qualité du parcours et de l'expérience des patients ayant une MRC a été engagé. Il s'appuie notamment sur les points critiques du parcours mentionnés dans le « Guide parcours de soins de patients adultes ayant une MRC », publié en 2012 (1).

Associée à la mise à disposition d'indicateurs, l'actualisation de ce guide est apparue nécessaire dans le cadre de ces travaux.

Contexte

La maladie rénale chronique est une maladie fréquente et grave, à forts enjeux de santé publique :

- on estime que 7 à 10 % de la population française présenterait une atteinte rénale (2). Le dépistage reste insuffisant, la découverte se faisant parfois aux stades évolués de la maladie ;
- le risque d'évolution vers le stade de suppléance nécessitant la dialyse ou une greffe rénale est faible dans l'absolu, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) étant de l'ordre de 1 pour 1 000, mais l'existence d'une maladie rénale chronique augmente le risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité cardiovasculaire ;
- le nombre de patients en traitement de suppléance augmente de manière régulière, environ + 4 % chaque année. Fin 2018, on dénombrait 89 692 malades en traitement de suppléance, 55 % en dialyse et 45 % porteurs d'un greffon rénal fonctionnel (3). L'hypertension et le diabète sont responsables à eux seuls de près d'un cas sur deux. Le coût de prise en charge des patients en traitement de suppléance pour l'assurance maladie est élevé, dépassant 4 Md d'euros, 82 % de ce montant est consacré à la dialyse :
 - concernant l'accès à la liste nationale d'attente de greffe, celui-ci reste encore difficile pour certains malades (sujets âgés, diabétiques, disparité selon le lieu de résidence) et tardif pour ceux qui y accèdent. Une augmentation du taux de patients âgés de moins de 60 ans, déjà en liste d'attente au démarrage de la dialyse, a cependant été observée, témoignant de l'amélioration de la prise en charge précoce par les néphrologues (3),
 - concernant la dialyse, en dépit d'une discrète diminution observée, le démarrage en urgence de la dialyse reste fréquent (30 %), associé à l'absence de suivi néphrologique préalable et à une première dialyse sur cathéter,
 - concernant l'activité de transplantation, selon le rapport d'activité annuel de 2019 de l'Agence de la biomédecine (4), alors que l'activité de transplantation avait augmenté (3 643 transplantations rénales ont été réalisées en 2019), la pénurie de greffons s'était aggravée. Le nombre de candidats en attente sur liste active a ainsi augmenté pour atteindre 8 642 au 1^{er} janvier 2020 avec un allongement de la durée médiane d'attente. 14 % des transplantations ont été réalisées à partir d'un donneur vivant ; 4 % des transplantations ont été réalisées avant le début de dialyse (transplantations préemptives).

Objectifs

L'objectif de ce travail est de :

- mettre à jour le guide actuel (5) ;
- expliciter, selon les situations, les différents parcours de soins :
 - aux stades précoces de la MRC ou pour les formes stables : la prise en charge en médecine de ville coordonnée par le médecin généraliste,
 - aux stades avancés ou pour les formes progressives avec risque d'évolution vers l'IRCT : la prise en charge spécialisée coordonnée par le néphrologue,
 - lorsque l'évolution vers l'IRCT est anticipée dans les deux ans : la prise en charge par une équipe multidisciplinaire coordonnée par un infirmier(ère) de parcours ou de pratique

avancée, pour engager le patient dans une démarche de décision partagée du choix de traitement de suppléance (greffe ou dialyse) ou de traitement conservateur, ainsi que pour préparer au traitement de suppléance lorsque celui-ci a été choisi,

- préciser les particularités de parcours chez les personnes âgées ;
- identifier avec les professionnels les points critiques de ces parcours ;
- à partir des points critiques et des difficultés rencontrées en pratique pour les suivre, identifier avec les professionnels 7 messages les concernant¹, pouvant aussi éventuellement être implémentés dans des logiciels adaptés.

Champ

Comme le guide précédent, les différentes étapes du dépistage, diagnostic, à la prise en charge de la MRC jusqu'à la mise en œuvre du traitement de suppléance ou des traitements palliatifs seront précisées. Les points de prise en charge sociale seront signalés lorsque nécessaires, sans les détailler.

Le guide ne détaille pas les prises en charge hautement spécialisées qui relèvent d'un accès au plateau technique et/ou à des soins hospitaliers, correspondant aux techniques d'épuration extrarénale par dialyse ou bien à la transplantation rénale.

Cible

Le guide s'adresse avant tout aux patients et aux professionnels impliqués dans la prise en charge générale s'inscrivant dans la durée : médecins généralistes, biologistes, diététiciens, infirmiers, pharmaciens, ... etc. Il concerne également les professionnels intervenant dans des situations spécifiques (néphrologues, infirmiers de pratique avancée, gériatres, cardiologues, diabétologues, kinésithérapeutes, psychologues), notamment dans leur articulation avec les professionnels précités.

Méthode

La méthode envisagée est celle du guide : « Guide méthodologique – Élaboration du guide et des outils parcours de soins pour une maladie chronique » HAS avril 2012 (5).

Un guide ne peut pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, les protocoles de soins hospitaliers, ... etc. Il ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Recherche et sélection de la littérature

La revue de littérature a été ciblée sur les parcours de soins des patients ayant une MRC et la recherche limitée aux recommandations internationales de sociétés savantes et agences internationales publiées depuis 2012. Les positions d'experts sur les recommandations KDIGO publiées en 2012 ont également été prises en compte, ces travaux s'appuyant sur les études sélectionnées dans les recommandations KDIGO, avec l'objectif de les compléter par une actualisation de littérature et de les adapter au contexte local.

Au total, 30 recommandations ont été identifiées, leurs caractéristiques méthodologiques sont reportées dans l'annexe 1.

Comme le prévoit aussi la méthode d'élaboration des guides, l'ensemble des travaux réalisés par la HAS ou des avis émis par la HAS (avis portant sur les médicaments, dispositifs médicaux, actes professionnels), publiés depuis 2012 et en lien avec le thème, ont été pris en compte.

Avis des professionnels, des représentants d'usagers

La version actualisée du guide a été soumise à l'avis des experts d'un groupe de travail réunissant l'ensemble des professionnels intervenant dans la prise en charge de la maladie ainsi que les représentants d'usagers (cf. Participants). Quatre réunions ont été réalisées. Les experts ont été sollicités :

- pour répondre aux questions non abordées dans les recommandations ou nécessitant une adaptation au contexte local. Il s'est agi principalement des aspects organisationnels, des modalités de suivi, des particularités de parcours chez les personnes âgées ;

¹ Développés en coproduction avec les professionnels et les usagers du système de santé, ces messages courts « 7 messages clés pour améliorer votre pratique » visent à inciter les professionnels de santé à engager un dialogue avec les patients au sujet des examens, des traitements et des interventions les mieux indiqués et d'identifier ceux qui ne sont pas nécessaires. Ces messages choisis par les professionnels et les usagers sont élaborés à partir de recommandations existantes.

- pour préciser les points critiques du parcours de soins ;
- pour identifier, à partir des points critiques retenus et des difficultés rencontrées en pratique, les « 7 messages clés pour améliorer votre pratique ».

La nouvelle version du guide, les points critiques et messages de pertinence ont été soumis à l'avis d'un groupe de lecture (cf. Participants). Les points critiques et les messages ont été soumis à la cotation du groupe de lecture, ne laissant retenir que les points critiques et messages ayant obtenu un accord fort (c'est-à-dire plus de 80 % des cotations entre 7 et 9). Les avis du groupe de lecture ont été ensuite discutés par le groupe de travail pour rendre une version finalisée du guide.

Validation HAS

- Avis de la commission recommandations, pertinence, parcours et indicateurs (CRPPI)
Les travaux présentés (guide parcours de soins, fiche pertinence, fiche points critiques de parcours) sont considérés comme ayant répondu aux objectifs fixés et respecté le cadrage ainsi que les méthodes de production définies par la HAS.

Si le caractère complet est souligné, un travail complémentaire apparaît nécessaire pour rendre plus opérationnelle la présentation des parcours, en particulier pour la fiche points critiques de parcours. La mise à disposition, à la suite de ce travail, d'une version adaptée à la compréhension des patients serait souhaitable.

La commission CRPPI émet un avis favorable :

- Sur le fond et la forme, pour le guide parcours de soins ;
- Sur le fond pour la fiche points critiques du parcours et, sur la forme, sous réserve des modifications suivantes :
- Reformulations selon le guide (diagnostic, situations de consultation du néphrologue pour la prise en charge de l'étiologie, ajout d'un chapitre traitement)
- Suppression du tableau descriptif des "Parcours" pour le remplacer par un schéma plus explicite et lisible lui conférant un caractère plus opérationnel.
- Sur le fond pour la fiche pertinence "7 Messages pour améliorer votre pratique », et sur la forme, sous réserve du remplacement du thème « Traitement » par un terme plus spécifique à chacun des trois messages, afin d'en éviter la répétition.

Tenant compte de ces remarques, ce parcours de soins STSS de la maladie rénale chronique peut être présenté au Collège de la HAS.

- Adoption par le Collège de la HAS

Le Collège de la HAS a adopté le guide parcours de soins, la synthèse et la fiche pertinence en sa séance du 1er juillet 2021.

Éléments actualisés par rapport à la version de 2012

Chapitre concerné	Modifications réalisées
Définition	
Marqueur d'atteinte rénale	Chapitre ajouté (page 10)
Dépistage	
Dépistage	Mise à jour (page 11) Population à risque : suppression du dépistage à partir de 60 ans Examen de dépistage : ratio albuminurie/créatininurie (A/C) systématique
Diagnostic	
Diagnostic	Inchangé
Prise en charge initiale : évaluation médico-psycho-socio-professionnelle, orientation dans le parcours adapté, élaboration du plan personnalisé de coordination en santé	
Évaluation du stade de la MRC	Inchangé
Évaluation de la progressivité de la MRC, du pronostic d'évolution vers l'IRCT	Mise à jour (page 14) Préconiser l'évaluation graphique pour apprécier la vitesse de diminution du DFG et de l'évolution de l'insuffisance rénale. Dans la mesure du possible, il est souhaitable de l'intégrer aux résultats fournis par le laboratoire. Mention du score KFRE
Évaluation du risque cardiovasculaire	Inchangé
Recherche de complications	Inchangé
Évaluation des besoins psycho-socio-professionnels	Ajouté (pages 15, 16) chapitre commun aux parcours maladie chronique
Annonce du diagnostic	Inchangé
Orientation des patients dans le parcours adapté	Ajouté (page 17) Parcours de soins primaires, parcours de soins spécialisés néphrologie (dont le parcours de soins multidisciplinaire de préparation à la suppléance)
Élaboration du plan personnalisé de coordination en santé	Mise à jour (page 17) chapitre commun aux parcours maladie chronique
Prise en charge initiale : évaluation médico-administrative	
Maladie professionnelle	Ajouté (page 17) chapitre commun aux parcours maladie chronique, complété avec les spécificités MRC
Admission en affection de longue durée (ALD)	Mise à jour
Traitements	
Information du patient Éducation thérapeutique	Mise à jour (pages 19, 20) - Intégration de l'information et accompagnement des patients au stade de pré-suppléance pour la décision partagée du traitement
Ralentissement de la progression de la MRC : - mesures de néphroprotection	Mise à jour (pages 21, 22) - Produits utilisés à des fins de diagnostic - Sécuriser la prise en charge médicamenteuse des médicaments à élimination rénale Ne plus utiliser la formule de Cockcroft et Gault. Ajustement de la posologie des médicaments à partir de la valeur du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par l'équation CKD-EPI, corrigée selon la surface corporelle du patient (résultat en ml/min)
- contrôle de la pression artérielle, de l'albuminurie	Mise à jour (pages 23-24)

Chapitre concerné	Modifications réalisées
Vaccination	seuils d'intervention et objectifs de traitement de l'HTA, de l'albuminurie selon les facteurs de risque ajout de la vaccination contre le pneumocoque, contre le SARS-CoV-2
Contrôle du risque cardiovasculaire	Inchangé
Traitement des complications	Inchangé
Traitement de suppléance	Mise à jour (pages 30 à 34) intégration des travaux de la HAS sur la préparation au traitement de suppléance
Traitement conservateur	Mise à jour (page 34)
Fin de vie	Mise à jour (page 35) chapitre commun aux parcours maladie chronique à partir des travaux de la HAS 2017-2018 : directives anticipées, sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès

Suivi de la MRC en dehors des complications

Suivi biologique	Mise à jour du tableau de suivi selon le stade de la MRC (page 37) suppression des actes non remboursés (suivi vitamine D) modification des fréquences de suivi
------------------	---

Organisation et mise en œuvre des parcours

Parcours de soins primaires – MRC stades précoces (1, 2, 3A) – MRC stables – MRC sans complication	Ajouté (page 38)
Parcours de soins spécialisés néphrologie – MRC stades avancés (4, 5) – MRC stables – MRC avec complication(s) – MRC progressives à risque d'IRCT	Ajouté (page 39,40)
Parcours multidisciplinaire pré-suppléance	Ajouté (pages 41-42)

Parcours sujets âgés ayant une MRC

Personne âgée avec un DFG estimé entre 20 et 45 ml/min/m ²	Ajouté (pages 43,44)
Personne ayant choisi le traitement conservateur	Ajouté (pages 45)
Dispositifs de coordination des parcours	Ajouté (page 46) chapitre commun aux parcours maladie chronique STSS

Définitions

Maladie rénale chronique (MRC), insuffisance rénale chronique (IRC)

La **maladie rénale chronique (MRC)** est définie, indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de 3 mois :

- de marqueurs d'atteinte rénale ;
- et/ou d'une IRC (DFG estimé < 60 ml/min/1,73 m²).

L'**insuffisance rénale chronique (IRC)** est définie par une diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG), qui reflète le fonctionnement rénal. Le débit de filtration glomérulaire est estimé à partir de la créatininémie en utilisant l'équation *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). Le seuil convenu pour définir la baisse du débit de filtration glomérulaire est < 60 ml/min/1,73 m².

Marqueurs d'atteinte rénale

La présence d'une ou plusieurs de ces anomalies traduit une atteinte rénale :

- albuminurie ou protéinurie ;
- hématurie : GR > 10/mm³ ou 10 000/ml (après avoir éliminé une cause urologique) ;
- leucocyturie : GB > 10/mm³ ou 10 000/ml (en l'absence d'infection) ;
- anomalie morphologique à l'échographie rénale : taille et forme des reins, asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille ou gros reins polykystiques.

Albuminurie, protéinurie

Il s'agit de l'excrétion urinaire de protéines, dont l'albumine, et dont la présence traduit une atteinte rénale.

L'ensemble des recommandations (cf. annexe 2) préconisent la recherche d'albuminurie, marqueur précoce d'atteinte rénale plus sensible que la recherche de protéinurie pour détecter une augmentation modérée ou un stade précoce de MRC. L'albuminurie, marqueur de risque cardiovasculaire, est aussi un marqueur pronostique utilisé pour évaluer le risque d'évolution de la MRC.

La mesure s'effectue à partir d'un échantillon d'urine prélevé à toute heure de la journée (préférentiellement les urines du matin). Le résultat transmis est le ratio albuminurie/créatininurie (A/C)².

Trois catégories sont distinguées, conduisant à ne plus utiliser le terme de microalbuminurie :

- A1** : Albuminurie normale : A/C < 3 mg/mmol (30 mg/g) ;
- A2** : Albuminurie modérément augmentée : A/C entre 3 et 30 mg/mmol (30-300 mg/g) ;
- A3** : Albuminurie augmentée : A/C > 30 mg/mmol (> 300 mg/g).

En pratique, l'interprétation des résultats doit tenir compte des situations particulières d'augmentation transitoire de l'excrétion de protéines urinaires (cf. annexe 5).

Certaines situations spécifiques où l'albuminurie est absente requièrent aussi pour le diagnostic de MRC la recherche de protéinurie (cf. annexe 5).

² A ce jour, la nomenclature prévoit un remboursement dans le cadre du suivi thérapeutique du diabète, de l'HTA, de la maladie rénale chronique, et lors de la prise de médicaments néphrotoxiques. En dehors de ces 4 situations, la prise en charge sera partielle sur la base de l'acte protéinurie/créatininurie (P/C)

1. Dépistage

En médecine ambulatoire

Dépistage ciblé sur la population à risque

Le dépistage généralisé de la MRC n'est pas recommandé mais seulement le dépistage ciblé sur la population à risque (cf. recommandations annexe 2).

Facteurs de risque de maladie rénale chronique

Les facteurs de risque retenus pour le dépistage sont (cf. recommandations annexe 2) :

- le diabète ;
- l'hypertension artérielle traitée ou non ;
- la maladie cardiovasculaire athéromateuse ;
- l'insuffisance cardiaque ;
- l'obésité (IMC > 30 ou 35 kg/m²) ;
- les maladies de système ou auto-immunes (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde...) ;
- les affections urologiques (malformation urinaire, infections urinaires récidivantes, etc.) ;
- les antécédents familiaux de maladie rénale avec insuffisance rénale évolutive³ ;
- les antécédents de néphropathie aiguë ;
- les traitements néphrotoxiques antérieurs (médicaments néphrotoxiques, en particulier AINS, chimiothérapie, etc.) ;
- l'exposition aux produits de contraste iodés, radiothérapie ciblant l'aire rénale, etc. ;
- l'exposition à des toxiques professionnels (plomb, cadmium, mercure).

Fréquence et tests de dépistage

Un dépistage annuel de la population à risque est recommandé (avis du groupe de travail) et comporte la prescription d'un dosage sanguin de créatinine et d'un dosage d'albuminurie/créatininurie (A/C).

Le résultat de créatininémie doit être transmis avec l'estimation du DFG selon la formule CKD-EPI. L'examen d'urine est réalisé à partir d'un échantillon d'urine prélevé à toute heure de la journée (préférentiellement les urines du matin). Le dosage de créatinine urinaire est associé à celui de l'albumine.

Le résultat transmis est le ratio albuminurie/créatininurie (A/C) et précise les trois possibilités :

- A1 : résultat normal (< 30 mg/g (3 mg/mmol)) ;
- A2 : albuminurie modérément augmentée (entre 30 et 300 mg/g (entre 3 et 30 mg/mmol)) ;
- A3 : albuminurie augmentée (> 300 mg/g (> 30 mg/mmol)).

En médecine du travail

En médecine du travail, le dépistage de la MRC est parfois réalisé à partir du test de bandelettes urinaires sur échantillon d'urine et porte sur la recherche de marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie, hématurie, leucocyturie.

³ En cas d'antécédent familial, l'avis d'un néphrologue sera sollicité pour préciser les modalités de suivi : consultation avec un néphrologue, etc.

2. Diagnostic

Deux situations cliniques sont distinguées.

2.1. Dans le cadre du suivi d'un patient à risque

L'affirmation du caractère chronique de la maladie rénale est établie lorsque l'un des signes d'atteinte rénale persiste pendant plus de 3 mois :

- diminution du DFG : DFG estimé < 60 ml/min/1,73 m² ;
- protéinurie ou albuminurie ;
- hématurie : GR > 10/mm³ ou 10 000/ml (après avoir éliminé une cause urologique) ;
- leucocyturie : GB > 10/mm³ ou 10 000/ml (en l'absence d'infection) ;
- anomalie morphologique à l'échographie rénale : asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille ou gros reins polykystiques.

Le recours au néphrologue pour confirmer le diagnostic est recommandé en cas de doute sur la nature de la maladie rénale.

2.2. En présence de signes d'atteinte rénale

Il faut apprécier la nécessité ou non d'une prise en charge spécialisée par un néphrologue :

- **immédiate** : glomérulonéphrite rapidement progressive (dégradation rapide de la fonction rénale : syndrome glomérulaire, signes extra-rénaux), insuffisance rénale aiguë (obstacle, toxique, insuffisance rénale fonctionnelle, etc.) ;
- **rapide** : calcul, hydronéphrose, tumeur, hypertension artérielle réfractaire, syndrome néphrotique, œdèmes, hématurie, signes extra-rénaux et généraux, etc.

2.3. Diagnostic étiologique

L'identification de la cause de la maladie rénale permet de mettre en place les traitements adaptés (qui ne sont pas abordés dans le guide) avec l'objectif de ralentir la progression de la maladie, voire dans certains cas de la guérison (ex. : immunosuppresseurs et stéroïdes dans les néphropathies glomérulaires). Elle contribue aussi à évaluer le pronostic d'évolution de la maladie (cf. recommandations annexe 2).

Les éléments d'orientation diagnostique sont donnés par :

- **l'interrogatoire** : recherche d'antécédents d'atteinte rénale et/ou urinaire, antécédents familiaux de MRC, recherche d'une exposition à des produits néphrotoxiques professionnelle (plomb, mercure, cadmium, solvants organiques), médicamenteuse (médicament néphrotoxique ou médicament à risque d'accumulation liée à la MRC avec risque d'effets indésirables), alimentaire⁴ (phytothérapie herbes chinoises) et produits de contraste ;
- **l'examen clinique** : recherche d'œdèmes, appréciation de l'état d'hydratation, reins palpables, signes cliniques extra-rénaux de maladie systémique, obstacle urologique (troubles de la miction, globe vésical, touchers pelviens) ;
- **les examens paracliniques**, prescrits selon le contexte :
 - actes techniques :

⁴ Notamment les herbes chinoises, dont celles à base d'acide aristolochique (cf. liste annexe 7), la vitamine C consommée à haute dose et de manière prolongée, la créatine, les compléments alimentaires hyperprotéinés. D'autres compléments alimentaires ont très occasionnellement été associés à une néphrotoxicité. Il s'agit de compléments alimentaires contenant de l'éphédra, du cranberry (canneberge), de la yohimbine, de la L-lysine, de l'artémisia absinthium (absinthe), de la larrea tridentata et du chrome (source Dori et al. 2014 (6)).

- échographie rénale avec ou sans recherche de résidu post-mictionnel, si elle n'a pas été réalisée pour le diagnostic,
- échographie vésicale, dans le cas d'hématurie, de symptômes urinaires, de recherche d'anomalies du bas appareil, d'un trouble de la vidange vésicale,
- écho-Doppler des artères rénales (recherche de signes de sténose des artères rénales),
- biopsie rénale,
- examens biologiques (non exhaustifs) : mesure du débit de filtration glomérulaire (contrôle du DFG estimé), électrophorèse des protéines sériques, exploration immunologique : complément et fractions C3, C4, recherche d'autoanticorps à visée étiologique : autoanticorps antinucléaires (ANA), anti-membrane basale glomérulaire, anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

La recherche de la cause de la maladie rénale est indispensable et rend le recours au néphrologue nécessaire en cas de doute sur la nature de la maladie rénale ou de nécessité d'examens spécialisés.

3. Prise en charge initiale

3.1. Évaluation médico-psycho-socio-professionnelle

3.1.1. Évaluation du stade de la maladie rénale chronique

Le stade de maladie rénale chronique est défini à partir du DFG estimé (DFGe) et de la présence de marqueurs d'atteinte rénale (tableau 1). Le stade 3 d'insuffisance rénale modérée intègre deux niveaux de sévérité (stade 3A et 3B).

Tableau 1. Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique

Stade	DFGe (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	> 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59 Stade 3B : entre 30 et 44	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

3.1.2. Évaluation du risque de progression et d'évolution vers un besoin de suppléance

La maladie rénale chronique est considérée comme évolutive, avec un risque de progression vers un besoin de suppléance. Cette évolution ne concerne qu'un nombre restreint de patients. Ainsi, pour un patient au stade 4, le risque d'évolution vers le stade nécessitant un besoin de suppléance reste encore plus faible que celui de décéder avant ce stade (19,9 % *versus* 45,7 %) (7).

Plusieurs critères sont pris en compte pour évaluer le risque de progression vers un besoin de suppléance (cf. recommandations annexe 2), il s'agit de :

La diminution du débit de filtration glomérulaire

Elle s'apprécie :

- à partir du déclin annuel, calculé de la manière suivante : DFG année n – DFG année n+1. Il est évalué avec les repères suivants :
 - déclin annuel « physiologique » observé après 40 ans : < 2 ml/min/1,73 m²/an,
 - déclin annuel « modéré » : ≥ 2 et < 5 ml/min/1,73 m²/an,
 - déclin annuel « rapide » : ≥ 5 ml/min/1,73 m²/an ;
- à partir de l'évaluation graphique rendant compte de la vitesse de diminution du DFG et de l'évolution de l'insuffisance rénale. Dans la mesure du possible, il est souhaitable de l'intégrer aux résultats fournis par le laboratoire.

La présence d'albuminurie

La présence et l'importance de l'albuminurie (comme une albuminurie sévère lorsque le ratio A/C est supérieur à 50 mg/mmol (500 mg/g) sont des facteurs de pronostic de progression vers le besoin de suppléance.

L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle non contrôlée (c'est-à-dire lorsque la pression artérielle n'atteint pas l'objectif thérapeutique) est un facteur de progression de la MRC.

L'étiologie de la MRC

Certaines étiologies comportent un risque plus élevé d'évolution de la MRC (comme la polykystose rénale, la néphropathie diabétique mal contrôlée, etc.).

Le score KFRE

Un score pronostic d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, le score *Kidney Fonction Risk Equation* (KFRE) a été validé et mis à disposition⁵. Calculé à partir de 4 variables : l'âge, le sexe, la créatininémie et l'albuminurie (rapport A/C), la valeur du score, en complément du jugement clinique, est recommandé comme apportant une aide à l'orientation des patients vers le parcours de soins adapté (8, 9, 10) :

- score à 5 ans < 3 % : parcours de soins non spécialisés ;
- score à 5 ans > 3 % : parcours de soins spécialisés ;
- score à 2 ans > 10 % : parcours de soins multidisciplinaire.

Les critères à prendre en compte pour orienter le patient vers le néphrologue sont l'étiologie de la MRC, le stade de la MRC, une HTA non contrôlée (objectif thérapeutique non atteint), un déclin rapide du DFG (≥ 5 ml/min/1,73 m² par an), la présence ou persistance d'une albuminurie sévère (> 500 mg/g, 50mg/mmol)

3.1.3. Évaluation du risque cardiovasculaire

Le risque cardiovasculaire est élevé dans le cas de MRC, encore plus élevé en présence d'albuminurie. La recherche d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, de maladie cardiovasculaire, en particulier athéromateuse, est systématique. Les examens biologiques comportent : l'exploration d'anomalies lipidiques, le dosage d'HbA1c chez le diabétique, le dosage de l'uricémie seulement dans le cas de goutte symptomatique.

3.1.4. Recherche de complications

La recherche de complications s'effectue à partir du stade 3 ou 3B (DFG estimé < 60 ou < 45 ml/min/1,73 m²), à partir de l'examen clinique et des examens complémentaires :

- **anémie** : hémogramme avec plaquettes et compte de réticulocytes, VGM, CCHM, TCMH. Il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative, secondaire au défaut de production d'érythropoïétine par le tissu rénal normal. La recherche de carence martiale est systématiquement associée : ferritine sérique puis fer sérique couplé à la transferrine pour le calcul du coefficient de saturation de la transferrine si nécessaire (HAS 2011, bilan carence martiale (11)) ;
- **troubles phosphocalciques** : 25-OH-Vit D (ne pas doser la 1,25 OH vit D), parathormone sérique, calcémie, phosphorémie (hypocalcémie (par carence en vitamine D active (1-25-dihydroxycholécalférol)) par défaut d'hydroxylation rénale en position 1-alpha) ;
- **rétenion hydrosodée, troubles hydroélectrolytiques** : poids, diurèse, signes de rétention hydrosodée, de déshydratation extra-cellulaire, natrémie, kaliémie, chlorémie, bicarbonates (Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻) ;
- **dénutrition** : évaluation du statut nutritionnel (enquête alimentaire, amaigrissement, dosages albuminémie, urémie) ;
- **symptômes du syndrome urémique** (au stade avancé) : fatigue, dyspnée, anorexie, nausées, vomissements, prurit, syndrome des jambes sans repos, crampes nocturnes, nycturie, troubles cognitifs, somnolence, hémorragies, troubles endocriniens, hypertension sévère.

3.1.5. Évaluation des besoins psycho-socio-professionnels du patient

3.1.5.1. Évaluation des besoins psychologiques

En particulier :

- ses attentes, ses motivations au changement ;
- ses capacités à modifier son mode de vie ;

⁵ <http://kidneyfailurerisk.com/>

- les freins psychologiques à une prise en charge efficace (notamment recherche des antécédents psychiatriques, dépression, conduites addictives).

3.1.5.2. Évaluation des besoins sociaux et professionnels

L'intervention des services sociaux et/ou de l'assistance sociale est indiquée chez les personnes âgées et/ou isolées et/ou en situation de précarité ou encore dans le cas d'une prise en charge à domicile.

Elle consiste, à domicile, à prévoir et coordonner :

- les possibilités d'aides individuelles : aide de l'entourage, aide-ménagère, portage des repas, foyers, restaurants ;
- l'intervention des structures ayant un rôle de mise en place des dispositifs, de coordination et d'information :
 - réseaux de soins,
 - centres communaux d'action sociale (CCAS),
 - centres locaux d'information et de coordination (CLIC),
 - dispositif d'appui à la coordination (DAC) ;
- la prise en charge financière de ces aides :
 - l'allocation personnalisée d'autonomie (APA),
 - l'aide sociale départementale,
 - l'aide des caisses de retraite et certaines mutuelles ;
- chez les personnes en activité, ses contraintes professionnelles : l'avis du service de santé au travail peut être sollicité (besoin d'une aide au maintien dans l'emploi, adaptation organisationnelle et ergonomique du poste de travail, accompagnement social, etc.).

3.1.5.3. Évaluation gériatrique

Chez les personnes très âgées, les troubles neurocognitifs, les troubles de la marche ou un risque de dépendance sont recherchés. S'ils sont suspectés, une évaluation gériatrique peut être proposée. Une fiche d'aide au repérage des risques de perte d'autonomie ou son aggravation à domicile et en Ehpad a été élaborée par la HAS et l'ANESM (12).

3.1.5.4. Évaluation de la personne aidante

L'implication de l'entourage peut être particulièrement importante lorsque se pose la question du choix du traitement de suppléance (recherche de donneur vivant, réalisation de la dialyse hors centre ou à domicile) ou de traitement conservateur.

3.2. Annonce de la maladie, orientation dans le parcours de soins adapté, élaboration du plan personnalisé de coordination en santé

3.2.1. Annonce de la maladie

L'annonce du diagnostic tient compte du stade d'évolution de la MRC et de son pronostic d'évolution. Elle comporte plusieurs temps et implique différents professionnels, qui doivent être sensibilisés au repérage de difficultés psychologiques.

Sont abordées :

- **par le médecin traitant** : l'annonce de la maladie rénale chronique en insistant sur l'importance des habitudes de vie, de l'adhésion aux traitements, aux mesures de néphroprotection et au suivi, pour influencer favorablement l'évolution de la maladie (c'est-à-dire ralentir la progression de la maladie et prévenir ou retarder la survenue de ses complications) ;
- **par le néphrologue** : l'annonce de l'évolution possible vers l'IRCT et du besoin de suppléance ;

- **par l'équipe pluridisciplinaire** : l'annonce de la préparation au traitement de suppléance et en premier lieu la détermination du choix du mode de suppléance par le patient.

| Le recours au psychologue peut être proposé.

3.2.2. Orientation dans le parcours de soins adapté

L'orientation du patient dans le parcours de soins est fonction de l'étiologie, du stade de la maladie, de son pronostic d'évolution, de l'âge et de la présence de complication. Une prise en charge graduée selon le stade d'évolution, le pronostic d'évolution vers l'IRCT et le besoin de préparation à la suppléance est préconisée (cf. recommandations annexe 2) :

- parcours de soins primaires :
 - MRC stade 1, 2, 3A (DFG estimé d'au moins 45 ml/min/1,73 m²),
 - MRC stable,
 - MRC sans complication,
 - MRC chez le sujet âgé avec un DFG estimé entre 20 et 45 ml/min/1,73 m² ;
- parcours de soins spécialisés néphrologie :
 - MRC stade 3B, 4, 5 (DFG estimé à moins de 45 ml/min/1,73 m²),
 - MRC progressive,
 - MRC avec complication(s),
 - MRC héréditaire, gammopathie monoclonale,
 - parcours de choix du traitement et de préparation au traitement de suppléance ou au traitement conservateur :
 - anticipation d'un DFG estimé à moins de 20 ml/min/1,73 m² dans les 12 à 18 mois,
 - anticipation d'un besoin de suppléance dans les 12 à 18 mois.

3.2.3. Élaboration du plan personnalisé de coordination en santé

Coconstruit par les professionnels ayant identifié un référent, le plan personnalisé de coordination en santé (PPCS) (13) comporte, en fonction de la clinique et de la situation familiale et sociale du patient :

- la définition des objectifs prioritaires et des actions à mettre en œuvre pour une prise en charge optimale de la MRC, des facteurs de risque et comorbidités associés ;
- la planification de l'intervention éventuelle d'autres professionnels (diabétologue, cardiologue, gériatre, diététicien, etc.) ;
- la mise en place de l'ALD selon les critères médicaux d'admission en vigueur.

Des documents d'information sur la MRC peuvent être remis au patient, via des brochures, sites internet, liste d'associations de patients, en complément des informations orales délivrées lors de la consultation.

Chez les personnes âgées et dans les régions où le programme est disponible, un plan personnalisé de santé adapté aux personnes âgées en risque de perte d'autonomie peut être proposé (14).

3.3. Prise en charge médico-administrative

3.3.1. Maladies professionnelles

L'exposition professionnelle à des produits néphrotoxiques (plomb, mercure, cadmium, silice, solvants organiques...etc.) doit être recherchée. La prise en charge au titre d'une maladie professionnelle indemnisable de certaines maladies rénales est possible (annexe 6).

Après information du patient, à sa demande et avec son accord, tout médecin, notamment le médecin généraliste, le néphrologue ou le médecin du travail, peut réaliser le certificat médical initial concernant la maladie, en vue d'une demande de reconnaissance au titre des maladies professionnelles indemnisables. Il convient de prendre en compte la levée du secret médical car le certificat sur lequel est inscrite la maladie est transmis à l'employeur. Cette démarche est effectuée par le patient qui est libre de la faire ou pas.

La demande peut être faite même si les conditions des tableaux ne sont pas toutes remplies (délai de prise en charge, liste des métiers et travaux exposant ou durée d'exposition). Elle peut l'être également lorsque la maladie rénale n'est pas listée dans un tableau des maladies professionnelles, mais que le lien avec l'activité professionnelle est suspecté par le médecin et que le taux d'incapacité permanente est supérieur à 25 %, ou encore si le patient est décédé à la suite de cette maladie.

Le dossier est transmis par la CPAM au Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP). En cas de reconnaissance en maladie professionnelle, le patient obtient une prise en charge à 100 % au titre de la branche « accident de travail/maladie professionnelle », une indemnisation en fonction des séquelles, un aménagement de poste et une protection de licenciement renforcée.

3.3.2. Admission en affection de longue durée (ALD)

Elle s'effectue :

- avec l'accord du patient
- selon les critères d'admission en vigueur pour l'ALD 19 (décret 2011-77 du 19 janvier 2011)⁶ regroupant la néphropathie chronique grave et le syndrome néphrotique primitif ou idiopathique.

Le décret no 2017-472 du 3 avril 2017 modifie les durées d'exonération de la participation des assurés relevant d'une affection de longue durée :

- pour la néphropathie chronique grave, elle passe de 5 à 10 ans, renouvelable ;
- pour le syndrome néphrotique primitif, elle passe de 2 à 3 ans, renouvelable.

La prolongation de l'ALD se fait principalement à l'initiative du Service Médical. Cependant, le prescripteur peut renouveler la demande à son initiative via le compte ameli.

⁶ Pour la néphropathie chronique grave :

Sont concernées les atteintes glomérulaires, interstitielles, vasculaires, tubulaires ou les maladies héréditaires rénales, évoluant sur le mode chronique, en présence d'au moins un des critères de gravité suivants :

- un débit de filtration glomérulaire (estimé chez l'adulte par la formule de Cockcroft ou le MDRD et chez l'enfant par la formule de Schwartz) inférieur à 60 ml/min, à deux reprises à plus de 3 mois d'intervalle ;
- une protéinurie permanente supérieure, de façon durable à au moins deux examens, à 1 g/24 h/1,73 m² de surface corporelle et qui peut justifier un traitement continu ;
- une hypertension artérielle permanente nécessitant un traitement médicamenteux au long cours (HTA > 130/80 mmHg) ;
- des troubles métaboliques phosphocalciques, acidobasiques, électrolytiques ou une anémie nécessitant un traitement et une surveillance biologique ;
- une uropathie nécessitant des soins et une surveillance continue.

Pour le syndrome néphrotique primitif ou idiopathique :

Sont concernées les formes de syndrome néphrotique primitif ou idiopathique (le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie abondante > 3 g/ j chez l'adulte ou > 50 mg/ kg/ jr chez l'enfant et d'une hypoalbuminémie < 30 g/ l) nécessitant une surveillance médicale, des examens biologiques de contrôle et un traitement médicamenteux au long cours. Toute récurrence ou apparition d'une séquelle tardive grave dont le lien de causalité avec le traitement est établi conduit à la reprise de l'exonération du ticket modérateur.

4. Traitement

4.1. Information du patient, éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) fait partie intégrante de la stratégie thérapeutique. Elle doit être proposée à tous les patients, quel que soit le stade de la maladie rénale.

4.1.1. Objectifs

Associées au traitement, l'information et l'éducation thérapeutique du patient s'inscrivent dans le parcours de soins du patient (annexe 9). Elles lui permettent d'acquérir, de maintenir des compétences dont il a besoin pour :

- améliorer sa santé ;
- atteindre les objectifs des traitements (ralentir la progression de la maladie rénale, prévenir le risque cardiovasculaire, éviter ou retarder les complications et contribuer à leur traitement) ;
- décider de façon partagée le choix du mode de suppléance lorsque l'évolution vers l'IRCT est prévue ;
- améliorer ou préserver sa qualité de vie.

4.1.2. Contenu

L'information à donner au patient et les objectifs de l'éducation thérapeutique (compétence et comportement) sont présentés dans le tableau 2.

Quel que soit le stade de la maladie, l'éducation thérapeutique est personnalisée et comporte l'évaluation des besoins éducatifs, la planification des activités, l'évaluation et le suivi.

Aux stades précoces de la MRC, l'autosurveillance du poids, de la pression artérielle, l'adaptation du mode de vie (activité physique, alimentation) et des mesures de néphroprotection sont des composantes essentielles.

Au stade de pré-suppléance, le patient doit être accompagné dans sa démarche de choix du mode de suppléance (cf. 6.3). L'équipe de néphrologie échange des informations avec le patient sur les modes de suppléance indiqués dans sa situation. Ils répondent à ses questions et préoccupations et s'assurent d'une bonne compréhension du patient. La connaissance du patient peut être complétée et sa réflexion personnelle soutenue par divers moyens :

- l'utilisation, au cours des rencontres avec l'équipe de soins, ou par le patient chez lui, de brochures, d'illustrations, de tableaux comparatifs des modes de suppléance, d'entretiens filmés de professionnels de santé et de patients, des outils digitaux ;
- le partage d'expérience avec d'autres patients via les services proposés par les associations de patients ou au cours de séances d'éducation thérapeutique organisées par l'équipe de néphrologie si le patient y est orienté et y participe.

4.1.3. Modalités organisationnelles

Après une évaluation des besoins éducatifs du patient, l'ETP est mise en œuvre dans le cadre d'un programme personnalisé. Elle peut être réalisée :

- dans le cadre de programmes validés par les agences régionales de santé (dont les programmes cardiovasculaires, diabète) ;
- en dehors de ces programmes, par le médecin généraliste ou par les autres professionnels formés individuellement (notamment diététicien, pharmacien, infirmier, kinésithérapeute, psychologue, médecin du travail, tabacologue, ... etc.) ou encore dans le cadre d'une prise en charge par les réseaux ;
- par les associations de patients (informations, formations complémentaires, aide psychologique, etc.).

Plusieurs formats de mise en œuvre de l'ETP peuvent être proposés au patient pour s'adapter à ses besoins et préférences et peuvent se compléter dans le temps (objectifs, durée, lieu de mise en œuvre, professionnels de santé impliqués, méthodes et ressources pédagogiques).

Tableau 2. Information à donner et compétences attendues

Information à donner	Compétences, comportements attendus
Mesures de néphroprotection	
Médicaments et produits néphrotoxiques Médicaments à élimination rénale	Connaître les médicaments et produits (compléments alimentaires) néphrotoxiques Comprendre l'intérêt d'éviter l'automédication (se renseigner auprès du médecin ou du pharmacien) Connaître les risques d'accumulation et d'effets indésirables des médicaments à élimination rénale
Examens radiologiques comportant injections de produits de contraste iodés, de gadolinium	Connaître les précautions à prendre lors d'examens radiologiques, pour être capable de prévenir les praticiens
Risque professionnel : plomb, mercure, cadmium, solvants organiques... impliquer le médecin du travail	Connaître les précautions à prendre dans le cas d'exposition professionnelle, pour être capable d'en parler avec le médecin du travail
Rôle aggravant du tabac	Comprendre l'importance de l'arrêt du tabac
Modification des facteurs de risque cardiovasculaire	
Risque cardiovasculaire lié au tabac	Comprendre l'importance de l'arrêt du tabac
Risque cardiovasculaire lié à l'alcool	Comprendre l'importance de limiter la consommation d'alcool
Intérêt de l'automesure de la pression artérielle (si HTA) (annexe 4), du poids	Réaliser l'automesure, tenir un carnet de suivi Impliquer pharmacien/infirmier (information, transmission de documents, vérification de la bonne réalisation des mesures)
Éviter le surpoids, l'obésité, la sédentarité	Mettre en œuvre et maintenir des modifications de son mode de vie (équilibre diététique et activité physique)
Conseils pour l'activité physique	
Expliquer le rôle bénéfique de l'activité physique (sur la fonction rénale et le risque cardiovasculaire)	Comprendre les bénéfices de l'exercice physique Avoir une activité physique régulière (30 minutes cinq fois par semaine KDIGO 2012), se fixer des objectifs atteignables
Conseils diététiques	
Équilibre alimentaire Adapter les apports énergétiques afin d'atteindre et de maintenir un IMC < 25 kg/m ²	Savoir en quoi consiste une alimentation équilibrée adaptée à ses besoins nutritionnels et mettre en œuvre les modifications nécessaires pour y parvenir
Apports en eau : ni restreints ni forcés, adaptés à la soif, à la diurèse, à la maladie causale (polykystose rénale, lithiases, infections urinaires)	Savoir gérer l'état d'hydratation : adapter les apports liquidiens en fonction de la diurèse et de situations particulières : œdème, risques de déshydratation (hyperthermie, diarrhées, vomissements, canicule ou forte chaleur)
Sel : connaître les aliments riches en sel, le rôle de l'excès de sel sur la protéinurie et la pression artérielle.	Savoir adapter la restriction sodée Connaître les situations où il convient d'augmenter les apports en sel pour compenser la perte de sel
Protéines : connaître les conséquences de l'excès de protéines. Adapter les apports en protéines en fonction du poids et du stade de l'insuffisance rénale.	Contrôler les apports en protéines (connaître les aliments riches en protéines) et moduler en fonction du risque de dénutrition
Calcium, phosphore, potassium Connaître les conséquences des manques ou des excès de calcium, phosphore et potassium	Connaître les aliments riches en phosphore, en calcium et en potassium (annexe 13) et adapter suivant ses besoins (hyper/hypokaliémie, troubles phosphocalciques)
Protection du capital veineux	
Connaître les précautions à prendre pour protéger les avant-bras de tout prélèvement sanguin	
Signes, symptômes, traitements	
Surveiller et connaître les signes et symptômes de la MRC (savoir réagir, qui prévenir) Connaître et comprendre les techniques de soins, traitements, effets indésirables possibles et la planification des examens de routine (en particulier le suivi biologique de la fonction rénale)	

4.2. Ralentissement de la progression de la MRC

4.2.1. Mesures de néphroprotection

4.2.1.1. Contrôler l'exposition aux produits néphrotoxiques

Exposition professionnelle

L'exposition à des toxiques professionnels à néphrotoxicité potentielle doit être recherchée en impliquant le médecin du travail et son équipe pluridisciplinaire.

Après un arrêt de travail prolongé, une visite de pré-reprise permet d'anticiper un aménagement de poste en vue du retour au travail.

Médicaments néphrotoxiques

Les principaux médicaments néphrotoxiques sont listés (cf. liste annexe 10). Leur utilisation doit faire l'objet d'une évaluation bénéfice/risque chez le patient atteint de maladie rénale chronique. Parmi les médicaments néphrotoxiques, les AINS souvent pris en automédication peuvent également entraîner des effets indésirables graves et des hyperkaliémies sévères.

Produits pharmaceutiques utilisés à des fins diagnostiques

– Examens radiographiques avec injection de produits de contraste (iodés ou gadolinés)

La néphrotoxicité des produits de contraste iodés est bien établie.

Les recommandations européennes de l'ESUR (*European Society of Urogenital Radiology*) (15) et de l'EMA (*European Medicines Agency*) (16) précisent les mesures de précaution et les protocoles à suivre chez les patients à risque (cf. annexe 11).

À noter : ne pas réaliser d'analyse biochimique non urgente, sur des prélèvements sanguins ou urinaires, dans les 24 h suivant l'injection de produit de contraste.

– Coloscopie avec utilisation de solution de phosphate de sodium

Les solutions de phosphate de sodium, utilisées pour les préparations intestinales de coloscopie, exposent les patients MRC (e-DFG < 60 ml/min/1,73 m²) au risque de néphropathie au phosphate⁷ et ne sont pas recommandées (17). Il convient d'utiliser les solutions de polyéthylène glycol.

4.2.1.2. Sécuriser la prise en charge médicamenteuse des médicaments à élimination rénale

De nombreux médicaments, ou leurs métabolites, ont une élimination rénale prédominante, voire quasi exclusive. La maladie rénale chronique entraîne des modifications du métabolisme, de la pharmacocinétique et de la biodisponibilité de nombreux médicaments.

Les principales mesures ou précautions à prendre portent sur :

- l'arrêt, la substitution ou l'ajustement posologique de ces médicaments, qui sont nécessaires afin de prévenir toute accumulation, voire une toxicité médicamenteuse (18 109 109 109 109, 19).

L'adaptation des posologies des médicaments s'effectue selon les principes suivants :

- la formule de Cockcroft-Gault estimant la filtration glomérulaire ne devrait plus être utilisée pour adapter les posologies de médicaments à élimination urinaire : cette estimation sous-estime le DFG lorsqu'on utilise une méthode de dosage standardisé de la créatinine (20). De même, la mesure de la clairance de la créatinine ne reflète pas fidèlement la filtration glomérulaire, notamment lorsque le DFG diminue,
- l'adaptation des posologies doit s'effectuer à partir de la valeur du DFG estimé à partir de l'équation CKD-EPI. Toutefois, bien que complexe à mettre en œuvre, la désindexation de la formule en tenant compte de la surface corporelle du patient est recommandée lorsque celle-ci est éloignée de 1,73 m² (utiliser la formule : DFG estimé x surface corporelle/1,73), (20),

⁷ Les autres facteurs de risque sont : âge > 60 ans, femme, HTA, diabète, insuffisance cardiaque, colite active, déshydratation, hypoparathyroïdisme, traitements médicamenteux néphrotoxiques concomitants.

- dans le cas de prescription de médicament à index thérapeutique étroit (cf. annexe 12) ou de situations cliniques pour lesquelles la mesure de créatinine n'est pas fiable, l'adaptation des posologies devrait s'effectuer en milieu spécialisé à partir du dosage des médicaments ou de la mesure du DFG « vrai » du patient ;
- dans le cas d'épisodes intercurrents sévères : l'interruption partielle ou totale de médicaments. Dans certaines circonstances (diarrhée, vomissements, fièvre, exposition à de fortes chaleurs, activité sportive intense), certains médicaments peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle et doivent être interrompus partiellement ou totalement (médicaments à élimination rénale : agents bloqueurs du système rénine-angiotensine, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), metformine, lithium, digoxine) (17) ;
- lors du choix des traitements, la préférence est donnée si possible aux médicaments dont les voies d'élimination sont connues et non modifiées par la maladie rénale chronique ;
- la réévaluation et l'optimisation des prescriptions médicamenteuses tout au long du parcours du patient et à chaque stade de la maladie. Le parcours du patient atteint de MRC, articulé autour de soins primaires et spécialisés, doit être sécurisé aux différents points de transition entre structures et professionnels, qui majorent le risque médicamenteux. Plusieurs modalités y contribuent⁸ :
 - la conciliation des traitements médicamenteux. Cette démarche, définie en 2015 par la HAS (21)⁹, structure l'organisation de la prise en charge médicamenteuse du patient dans son parcours de soins. Elle a pour objectifs de prévenir et d'intercepter les erreurs médicamenteuses, tout en garantissant la continuité de la prise en charge médicamenteuse du patient dans son parcours. Principalement menée par les établissements de santé et médico-sociaux, cette démarche implique aussi les professionnels de soins de ville, les patients, leur entourage et les aidants (https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante#toc_1_3_1),
 - le recours au bilan de médication et l'élaboration de plan pharmaceutique personnalisé (22)¹⁰ (cf. annexe 8),
 - l'analyse pharmaceutique des prescriptions : l'implication du pharmacien dans l'analyse des prescriptions médicamenteuses, le suivi thérapeutique du patient (observance, effets indésirables, conseils en cas d'épisodes intercurrents sévères – diarrhée, vomissements, etc.) est renforcée par la mise en place du dossier pharmaceutique¹¹. Afin de permettre au pharmacien de mieux informer le patient et remplir son rôle¹², il est recommandé :
 - au prescripteur, de reporter sur l'ordonnance la dernière valeur du DFG estimé (les logiciels médicaux devraient intégrer cette fonctionnalité),
 - au patient, de se présenter à la pharmacie avec ses résultats d'analyses médicales. Le patient doit être informé des dangers d'une toxicité rénale potentielle : en cas de demande d'un médicament non prescrit, de compléments alimentaires (produits de phytothérapie tels que harpagophytum, vitamine C, créatinine et compléments alimentaires

⁸ Des expérimentations sont en cours en particulier dans le cadre de l'article 51 pour favoriser l'articulation ville-hôpital en coordonnant officine de ville et équipes hospitalières dans le but de prévenir la iatrogénie des patients entre la ville et l'hôpital.

⁹ HAS 2015 Conciliation médicamenteuse « La conciliation médicamenteuse est un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluriprofessionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts. »

¹⁰ Avis n° 2017.0082/AC/SA3P du 4 octobre 2017 du Collège de la Haute Autorité de santé, fiche mémo SFPC le bilan de médication disponible sur www.sfpc.eu

¹¹ Pour pouvoir créer un dossier pharmaceutique (DP), le pharmacien doit recueillir le consentement exprès et éclairé du patient. L'article L. 1111-23 du Code de la santé publique précise qu'afin de favoriser la coordination, la qualité, la continuité des soins et la sécurité de la dispensation des médicaments [...], il est créé, pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie, avec son consentement, un dossier pharmaceutique. Article L. 1111-23 du Code de la santé publique – Dossier médical personnel et dossier pharmaceutique. Modifié par la loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 – art. 46. Modifié par la loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 – art. 47.

¹² L'implication du pharmacien dans l'analyse des prescriptions médicamenteuses, le suivi thérapeutique du patient (observance, effets indésirables) est renforcé par la possibilité pour le patient de choisir un pharmacien correspondant (article L. 4011-1 du Code de la santé publique concernant la coopération entre professionnels de santé et décret d'application du 5 avril 2011 relatif au droit de prescription).

hyperprotéinés, herbes chinoises à base d'acide aristolochique) (cf. liste annexe 7), d'aromathérapie, ... etc).

4.2.1.3. Lutter contre la sédentarité

La pratique de l'exercice physique (activité physique adaptée) doit être encouragée, elle réduit le risque cardiovasculaire et la dégradation de la fonction rénale.

4.2.1.4. Lutter contre la dépendance tabagique

Le tabac connu comme facteur de risque cardiovasculaire est, à lui seul, un facteur de risque de dégradation de la fonction rénale. Plusieurs accompagnements sont disponibles pour permettre le sevrage tabagique. Ils sont décrits sur le site ameli.fr. Un suivi personnalisé et gratuit par un tabacologue est possible (tél. : 3989, site www.tabac-info-service.fr).

4.2.1.5. Encourager le patient à suivre les conseils diététiques

L'alimentation doit être variée, équilibrée et adaptée aux goûts (l'adoption d'un régime méditerranéen et l'augmentation des apports en fruits et légumes dans l'alimentation sont recommandées (23)). Elle permet de maintenir un poids idéal (IMC < 25 kg/m²) et assure un statut nutritionnel optimal.

Des consignes sont données pour le contrôle des apports :

- en calories : apports énergétiques entre 25 à 35 kcal/kg/j, à adapter selon l'âge, le niveau d'activité physique, l'IMC, les comorbidités (23) ;
- en sel : limiter les apports en sel au maximum à 6-8 grammes par jour, avec l'objectif de les ramener à moins de 5 grammes par jour (23)*. Connaître les aliments salés (pain, charcuteries, fromages, repérer le sel dans son alimentation ; préférer les produits frais ou surgelés non cuisinés, éviter tous les plats cuisinés, les aliments ultra transformés ;
- en eau : proche 1,5 l/j, ni restreint, ni forcé, adapté à la soif et la diurèse ;
- en protéines : aux stades précoces, limiter les apports à moins de 1 g/kg/j. À partir du stade 3, les objectifs sont plus stricts : restreints entre 0,6 et 0,8 g/kg/j*.

* Ces mesures doivent être adaptées, chez les personnes âgées ou très âgées : un régime hyposodé (cf. < 5 g/j) et restreint en protides peut avoir plus d'effets délétères que bénéfiques.

Selon l'évaluation des besoins, prévoir : consultation diététique (diététicien spécialisé en néphrologie systématique aux stades 4 et 5), tabacologue, programme ETP, accompagnement psychosocial, activité physique adaptée, médecin du travail, prise en charge en réseau.

4.2.2. Contrôle de la pression artérielle, de l'albuminurie

Le contrôle de la pression artérielle et la réduction de l'albuminurie sont essentiels au traitement de la maladie rénale chronique pour réduire le risque cardiovasculaire et ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

Seuils d'intervention, objectifs de traitement

- Analyse des recommandations (cf. recommandations annexe 4)

Le seuil d'intervention thérapeutique habituellement retrouvé dans les recommandations est de 140/90 mm Hg, le niveau d'évidence scientifique est élevé.

Les cibles tensionnelles proposées sont adaptées selon la présence de diabète, d'albuminurie ou selon l'âge et ne sont pas toujours concordantes (variant pour la PAS/PAD de moins de 140/90 mm Hg à moins de 130/80, selon les situations). Les données analysées pour comparer les différentes cibles de traitement selon les sous-populations concernées reposent sur des études de faible niveau de preuve (analyse par sous-groupes, *post hoc*), ce qui explique ces disparités.

L'actualisation des recommandations KDIGO (KDIGO 2021 (24)) reposant principalement sur l'intégration de l'étude SPRINT (soit une étude, une analyse en sous-groupe des patients ayant une MRC) a conduit à « suggérer » d'abaisser le seuil d'intervention de 140 à 120 mm Hg pour la PAS et la cible à atteindre jusqu'à moins de 120 mm Hg, en ne tenant plus compte de la présence de diabète ou d'albuminurie (recommandation de GRADE 2B). Les bénéfices observés avec un objectif

fixé pour la PAS à moins de 120 mm Hg comparé à moins de 140 mm Hg, sur la réduction des événements cardiovasculaires et sur la réduction de la mortalité globale, reposent sur des études de niveau de preuve modéré. Le bénéfice observé sur le retard de progression de l'insuffisance rénale repose sur un niveau de preuve faible (KDIGO 2021(24)).

– Il est proposé de retenir :

- de traiter par IEC ou ARA2 les patients lorsque la pression artérielle systolique (PAS) reste supérieure à 140 mm Hg et/ou lorsque la pression artérielle diastolique (PAD) reste supérieure à 90 mm Hg ;
- de ramener la PAS à moins de 140 mm Hg et la PAD à moins de 90 mm Hg ;
- de poursuivre des objectifs de traitement plus stricts : PAS < 120 mm Hg, en dehors de situations à risque : protéinurie sévère (> 1 g/j) ; âge > 90 ans ; diabète ; stade avancé (DFGe < 20 ml/min/1,73 m²) ; PAD < 50 mm Hg ;
- lorsque la PAS est entre 120 et 139 mm Hg, de traiter par IEC ou ARA2 les patients diabétiques ayant une albuminurie (A2 ou A3) et les patients non diabétiques ayant une albuminurie supérieure à 300 mg /g (30 mg/mmol) (A3).

Les précautions à prendre pour le traitement des personnes âgées sont abordées dans le chapitre 6.4 MRC chez le sujet âgé.

Mesures hygiéno-diététiques

Les interventions sur le mode de vie sont primordiales et systématiquement intégrées à la stratégie thérapeutique (adaptation des apports sodés, protéiques, suppression ou réduction de la consommation d'alcool, réduction du poids, activité physique régulière, arrêt du tabac, adoption d'une alimentation saine et équilibrée).

Traitements pharmacologiques

Lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes pour atteindre les cibles thérapeutiques, le traitement pharmacologique leur est associé. Les traitements inhibiteurs du système rénine-angiotensine sont recommandés comme traitement de première intention. Sauf indications néphrologiques particulières, il ne faut pas associer ARA2 et IEC. L'initiation se fait à faible dose, l'augmentation est progressive, par paliers successifs dans un délai de 1 à 4 semaines, sous contrôle de la pression artérielle, de la fonction rénale et du sodium, potassium plasmatique jusqu'à la dose maximale préconisée si tolérée. Ces modalités s'appliquent aussi lors de modifications posologiques ou d'événements intercurrents (25).

Lorsque les objectifs (réduction de l'albuminurie, normalisation de la pression artérielle) ne sont pas atteints, le traitement est modifié en associant plusieurs classes d'antihypertenseurs : bithérapie, puis trithérapie. L'évidence scientifique de l'intensification des traitements n'est pas clairement établie alors que celle-ci s'accompagne d'une augmentation des coûts et de la iatrogénie (8).

Chez le diabétique : l'incidence de l'hyperkaliémie est augmentée du fait de l'insuffisance rénale et de l'acidose, elle doit être surveillée étroitement en cas de traitement par un IEC. Il faut aussi rechercher une neuropathie autonome (dysautonomie) en présence d'hypotension orthostatique et tenir compte du risque d'hypotension orthostatique chez les patients avec dysautonomie.

En cas d'échec, un avis spécialisé néphrologique (ou cardiologique) est recommandé.

4.2.3. Vaccinations

Le risque infectieux est plus élevé chez les patients ayant une MRC et tout événement infectieux est à risque d'aggraver une insuffisance rénale, quel qu'en soit le stade.

La MRC s'accompagne d'un déficit immunitaire modéré avec une réponse immunitaire atténuée aux vaccinations, qui s'accroît avec la progression de la maladie. Il est recommandé de vacciner précocement et de suivre le calendrier vaccinal (26), en particulier contre :

- la grippe saisonnière : vaccination annuelle de tous les patients, quels que soient le stade d'évolution et le risque de progression ;
- les infections à pneumocoque, quels que soient le stade d'évolution et le risque de progression ;

- les infections au virus SARS-CoV-2 ;
- l'hépatite B : après vérification du statut sérologique, il convient de vacciner :
 - les sujets séronégatifs,
 - les sujets vaccinés mais non protégés (Ac anti-HBs < 10 UI/L).

4.3. Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire

4.3.1. HTA, albuminurie

Cf. 4.2.2.

4.3.2. Anomalies lipidiques

Les mesures de prévention du risque cardiovasculaire des patients ayant une MRC sont identiques à celles de la population à risque élevé sans MRC (le risque cardiovasculaire des patients avec MRC étant élevé) et reposent sur l'application des mesures hygiéno-diététiques, associées selon les situations aux traitements pharmacologiques hypolipémiants. Il est proposé de suivre les recommandations définies pour le traitement des dyslipidémies de population à risque d'évènement cardiovasculaire élevé (27-29). Certaines recommandations abordent le sujet de manière spécifique. Elles ne sont pas concordantes, le traitement par statine est ainsi recommandé :

- pour tous les patients ayant une MRC (30) ;
- chez les patients âgés de plus de 50 ans et seulement en prévention secondaire chez les moins de 50 ans (31, 32) ;
- pour tous les patients, en prévention primaire et secondaire, avec de l'atorvastatine 20 mg et une augmentation de la dose à 40 mg lorsque la réduction du LDL-Cholestérol n'est pas atteinte chez les patients aux stades avancés (stades 4 et 5) (33) ;
- lorsque le LDL-C > 1,9 g/l (34).

Les objectifs de traitements seront précisés dans la recommandation de pratique clinique de la HAS sur le risque cardiovasculaire global en prévention primaire et secondaire : évaluation et prise en charge en médecine de 1er recours.

| Le recours au néphrologue est conseillé lorsque les cibles ne sont pas atteintes.

4.3.3. Risque thrombotique

- Les mesures de prévention du risque cardiovasculaire des patients ayant une MRC sont identiques à celles de la population à risque élevé sans MRC (le risque cardiovasculaire des patients avec MRC étant élevé) (10, 17, 27, 28). La prescription de traitement antiplaquettaire doit tenir compte du risque hémorragique, plus élevé à partir du stade 5 de la MRC (8, 17) ou être réservée en prévention secondaire (35, 36), l'aspirine en prévention primaire chez le diabétique, en l'absence de risque hémorragique (36).

4.3.4. Contrôle glycémique

Les objectifs de contrôle glycémique et traitements seront précisés dans les prochaines recommandations de la HAS en cours d'actualisation.

Dans l'attente de celles-ci, tenant compte des recommandations étrangères (10, 17, 28, 29), il est proposé de retenir comme objectifs :

- HbA1c < 7 % ;
- HbA1c < 7,5 % chez les patients à risque de comorbidité cardiovasculaire ou à risque hypoglycémique ;
- HbA1c entre 7,5 % et 8,5 % chez les patients âgés polyopathologiques.

Surveillance du risque hypoglycémique (autosurveillance, ETP)

Particulièrement dans le cas de traitement par sulfamides, insuline (surtout dans le diabète de type 1). Le risque hypoglycémique est plus élevé à partir du stade 3 du fait de la diminution de la clairance de l'insuline et des antidiabétiques oraux, et de la réduction de la glycogénèse rénale.

Le recours au diabétologue est indiqué pour évaluer l'intérêt du dispositif de mesure continue de la glycémie chez les patients à haut risque d'hypoglycémie, pour lesquels un contrôle très strict de la glycémie est souhaitable European Renal Best Practice Europe 2015 (36).

Surveillance de l'équilibre glycémique par l'HbA1c

L'HbA1c est souvent perturbée en cas d'IRC, en particulier faussement élevée en cas d'acidose, faussement diminuée en cas d'hémolyse ou de carence martiale.

Surveillance des complications du diabète

Les complications du diabète (artériopathies, rétinopathies) sont plus fréquentes dans le cas de néphropathie diabétique conduisant à renforcer les mesures de prévention et surveillance de celles-ci.

Le recours au néphrologue peut être nécessaire au moment du diagnostic, en cas de doute sur l'origine diabétique de la MRC (par exemple en absence de rétinopathie associée, le suivi ophtalmologique du patient doit être contrôlé au moment du diagnostic), ou dans le cas d'évolution inhabituelle faisant évoquer une néphropathie non diabétique (comme une diminution rapide du DFG, une hématurie, des signes généraux).

4.4. Traitement des complications

La comparaison des recommandations est présentée dans l'annexe 3.

4.4.1. Anémie

Il s'agit classiquement d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative, secondaire au défaut de production d'érythropoïétine par le tissu rénal normal. La recherche de carence martiale est systématiquement associée.

Dépistage

Le dépistage se fait par la surveillance de l'hémogramme selon une fréquence dépendant du stade de MRC (cf. Suivi de la MRC en dehors des complications tableau 3 page 38) :

- Hb < 12 g/dL (13,5 g/dL chez l'homme).

Diagnostic et évaluation initiale

Examens systématiques :

- hémogramme avec plaquettes et compte de réticulocytes ;
- VGM, CCHM, TCMH, pourcentage de globules rouges hypochromes ou concentration en Hb des réticulocytes ;
- ferritine sérique : examen de première intention pour la recherche de carence martiale.

Examens non systématiques :

- CRP ;
- fer sérique et transferrine pour le calcul du coefficient de saturation de la transferrine : en deuxième intention pour la recherche de carence martiale ;

- vitamine B12, folates ;
- électrophorèse de l'Hb ;
- électrophorèse des protéines plasmatiques ;
- myélogramme ;
- tests d'hémolyse.

Traitement

Avant d'envisager un traitement par agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE), traiter en priorité :

- une carence martiale, qui devrait être prioritairement traitée par du fer injectable avec un objectif de taux de ferritine > 100 µg/l, ou un coefficient de saturation de la transferrine inférieur à 20 % ou un pourcentage de globules rouges hypochromes inférieur à 6 % ;
- une carence en folates ou en vitamine B12 ;
- un syndrome inflammatoire.

Traitement par ASE

En l'absence de carence en fer ou après correction, le seuil d'intervention pour traiter par ASE est une Hb < 10,0 g/dL. Les traitements par ASE sont contre-indiqués en cas d'HTA non contrôlée.

La cible thérapeutique est une hémoglobinémie entre 10,0 et 12,0 g/dL.

Une supplémentation en fer est systématiquement associée.

La prescription initiale d'ASE est réservée aux médecins hospitaliers ou aux médecins exerçant dans des structures de dialyse hors centre.

Surveillance du traitement ASE :

- renforcement de la surveillance de la pression artérielle pendant la phase d'instauration ;
- élévation de l'Hb < 2 g/dL par mois ;
- diagnostic d'une résistance aux ASE : cible d'hémoglobine non atteinte, ou atteinte de la cible mais nécessitant de maintenir des posologies de 300 UI/kg/semaine par voie sous-cutanée ou 450 UI/kg/semaine par voie IV ;
- bilan des causes de résistance aux ASE.

Transfusions

Les transfusions doivent être évitées (risque d'allo-immunisation). Les seules indications sont :

- les anémies symptomatiques chez les patients ayant un facteur de risque associé ;
- l'aggravation aiguë de l'anémie par perte sanguine (hémorragie, chirurgie) ;
- l'hémolyse ou la résistance à l'érythropoïétine.

Une recherche d'anticorps anti-HLA doit être réalisée 4 semaines après transfusion chez les patients inscrits ou susceptibles de l'être sur la liste d'attente de greffe.

4.4.2. Anomalies du métabolisme osseux

La comparaison des recommandations est présentée dans l'annexe 3.

Dépistage et diagnostic

Le suivi biologique repose sur le bilan phosphocalcique dont la fréquence dépend du stade de la MRC (cf. Suivi de la MRC en dehors des complications tableau 3 page 38).

Actes techniques

Ostéodensitométrie : l'évaluation du risque de fracture n'est pertinente que si les résultats sont utilisés pour décider d'un traitement spécifique. Cet examen ne doit pas être prescrit de manière systématique (8, 37, 38).

Traitements

Les troubles du métabolisme phosphocalcique sont associés à une moins bonne qualité de vie et plus de comorbidités. Le contrôle des troubles du métabolisme phosphocalcique repose avant tout sur l'application de recommandations diététiques. Un traitement pharmacologique se discute si les mesures diététiques ne permettent pas d'atteindre les objectifs.

Une bonne coordination entre néphrologue et diététicien permet d'optimiser le traitement et les apports adéquats.

Traitement de la carence en vitamine D

Le traitement des carences en vitamine D, fréquentes dans le cas de l'insuffisance rénale, commence à partir de 30 ng/l ou 75 nmol/l de 25 (OH) vitamine D, sous contrôle d'un dosage annuel. Les vitamines D3 (cholécalférol) sont utilisées de préférence à la vitamine D2 (ergocalciférol).

Lutte contre l'hyperphosphorémie

Tous les efforts doivent être faits afin de maintenir la phosphatémie dans les valeurs normales (37). Après évaluation des consommations d'aliments sources de phosphate, un régime contrôlé en phosphore par le biais d'une restriction en protéines est institué (cf. annexe 13). L'information sur les aliments au meilleur ratio phosphate/protéine/+-sel est donnée au patient. L'information sur l'origine du phosphate (origine animale, origine végétale ou apporté par les additifs) doit être également fournie au patient en insistant sur l'apport de phosphore inorganique contenus dans les additifs présents dans les sodas, charcuteries, viandes, poissons et tous les aliments ultra transformés.

Lorsque les mesures diététiques sont insuffisantes, il faut leur associer les chélateurs de phosphore : sels de calcium (carbonate de calcium, acétate de calcium), carbonate de lanthane et carbonate de sevelamer. La prise de chélateurs du phosphate (calciques ou non calciques) doit se faire pendant les repas. La prescription des chélateurs est répartie selon les habitudes alimentaires. Le patient doit être sensibilisé sur la prise des chélateurs en fonction de la consommation d'aliments sources de phosphate, ainsi que sur le fait de ne pas dépasser la dose de 1,5 g/j de calcium-élément.

Correction de l'hypocalcémie

Après échec des mesures diététiques, les sels de calcium (carbonate de calcium) sont utilisés de façon fractionnée sur la journée, à distance des repas, en alternance avec les produits laitiers et les eaux riches en calcium.

Lutte contre l'hyperparathyroïdie

Une augmentation légère ou modérée de la PTH témoigne d'une adaptation appropriée de l'organisme en réponse à la baisse de la fonction rénale. Elle ne devrait être traitée que si l'augmentation est persistante et progressive. Le traitement ne devrait jamais être déterminé à partir d'une seule valeur de PTH élevée (37).

Après correction de la carence en vitamine D (le calcitriol et les autres dérivés actifs de la vitamine D sont des options de première ligne acceptables), recours en deuxième intention aux sels de calcium, aux dérivés actifs de la vitamine D (calcifédiol [25-OH-D3], alfacalcidol [1 α -OH-D3] et calcitriol [1,25-(OH)2-D3], calcimimétiques (patient dialysé), chirurgie parathyroïdienne.

Concernant le traitement de l'hyperphosphorémie, l'acétate de calcium fait aussi partie des options de traitement. Rappeler que les apports de calcium-élément ne doivent pas dépasser 1,5 g/j.

Rappeler que la prise de chélateurs du phosphate (calciques ou non calciques) doit se faire pendant les repas, tandis que la correction d'une hypocalcémie nécessite des apports à distance des repas.

4.4.3. Troubles hydro-électrolytiques

4.4.3.1. Acidose métabolique

Diagnostic :

- bicarbonates plasmatiques (HCO₃⁻) < 23 mmol/l.

Traitement :

- alimentation alcalinisante (KDOQI 2020 (23)) ;
- en l'absence de surcharge sodée : 3 à 6 g de bicarbonates de sodium par jour ;
- rechercher et corriger une hyperkaliémie (l'apport de bicarbonates sous forme d'eau de Vichy ou bicarbonates de sodium peut corriger les deux troubles) ;
- en cas d'acidose aiguë sévère (pH < 7,20 et bicarbonate < 10 mmol/l) : hospitalisation en urgence pour perfusion IV de bicarbonates de sodium ou épuration extra-rénale.

Objectif :

- maintien des bicarbonates plasmatiques entre 23 et 27 mmol/l.

4.4.3.2. Hyperkaliémie

Une vigilance particulière doit être portée auprès des diabétiques (hyporéninisme, hypoaldostéronisme), des patients traités par IEC ou ARA II, ou diurétiques épargneurs de potassium, plus à risque d'hyperkaliémie.

Diagnostic :

- kaliémie > 5,5 mmol/l. Attention aux conditions de prélèvements (sans garrot ni contraction musculaire) et à réaliser au laboratoire plutôt qu'à domicile.

Traitement :

- rechercher et corriger les erreurs diététiques (éviter l'excès de pommes de terre et de chocolat, l'avocat, les fruits secs, les oléagineux, les bananes et les sels de régime) et adapter le mode de cuisson (cf. annexe 13) ;
- diminuer les doses, suspendre momentanément, voire arrêter les traitements hyperkaliémifiants (IEC, ARA II, diurétiques épargneurs de potassium). Prescrire des chélateurs du potassium si l'hyperkaliémie persiste ;
- rechercher et corriger une acidose métabolique (l'apport de bicarbonates sous forme d'eau de Vichy ou bicarbonates de sodium peut corriger les deux troubles) ;
- chez la personne âgée, rechercher et corriger à domicile une déshydratation ;
- en cas d'échec ou d'insuffisance des mesures diététiques, et après élimination d'une autre étiologie que l'insuffisance rénale, traiter par résines échangeuses d'ions ;
- hospitaliser en urgence (avec signalement par le médecin généraliste d'une prise en charge adaptée) en cas d'hyperkaliémie supérieure à 6,0 mmol/l.

Objectif :

- kaliémie < 5,5 mmol/l.

4.4.4. Dénutrition

Évaluation clinique :

- évolution du poids, de l'IMC ;
- évaluation de l'état nutritionnel : suivant les questionnaires Self Global Assessment (SGA) ou Mini Nutritional Assessment® (MNA) ; l'évaluation de la masse musculaire par impédancemétrie ou la cinétique de la créatinine (créatinine index) (23) ;
- enquête alimentaire et dépistage des erreurs (relevé alimentaire des 3 jours, rappel des aliments consommés au cours des dernières 24 heures) ;
- recherche des principales causes d'anorexie chez l'IRC.

Marqueurs biologiques :

- albuminémie, marqueur de dénutrition chronique : dénutrition si albuminémie < 35 g/l, à interpréter en fonction de l'état inflammatoire (à partir de la protéine C-réactive).

Traitement :

- correction des erreurs diététiques ;
- correction des facteurs favorisants : acidose métabolique, anorexie, problèmes dentaires ou digestifs, intolérance des traitements, dépression.

Si nécessaire :

- compléments nutritionnels : l'assistance nutritionnelle par voie orale doit être privilégiée, les voies entérale, parentérale à réserver en deuxième intention (9) ;
- suppléments vitamines (vit D, B1, B2, B6, vit C, acide folique, vit E) ;
- prise en charge psychosociale.

| Le concours d'un diététicien est recommandé.

4.5. Traitements de suppléance

Deux traitements de suppléance existent : la transplantation rénale et la dialyse.

En pratique, transplantation rénale et dialyse peuvent se succéder ou se compléter dans le temps.

4.5.1. Transplantation rénale

En l'absence de contre-indication, la transplantation est le traitement de suppléance le plus efficace, plus efficace et moins coûteux que les stratégies de dialyse évaluées, dans toutes les catégories d'âge (39). L'accès à la greffe ne fait pas intervenir la seule limite d'âge. Une intervention chirurgicale, ainsi qu'un traitement immunosuppresseur à vie sont nécessaires et un bilan exhaustif permet de mettre en lumière les contre-indications.

La transplantation rénale peut être réalisée à partir de donneur décédé ou à partir de donneur vivant. Il existe plusieurs parcours possibles d'accès à l'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale, qui correspondent à des situations cliniques différentes. Le patient peut être orienté :

- avant toute dialyse, en vue d'une inscription préemptive, représentant la stratégie recommandée ;
- alors que la dialyse a débuté ;
- alors qu'il est déjà porteur d'un greffon (réinscription préemptive ou patient en dialyse pour greffon non fonctionnel).

Ainsi, au cours d'une vie, un patient avec MRC de stade 5 peut être amené à connaître des périodes où il sera transplanté et d'autres où il sera dialysé.

4.5.1.1. Spécificités de la transplantation à partir d'un donneur vivant

Lorsque le patient est candidat à la transplantation rénale, il est recommandé de discuter systématiquement avec lui des possibilités de greffe à partir de donneur vivant. La transplantation rénale à partir de donneur vivant présente comme avantages par rapport à la transplantation à partir de donneur décédé :

- de raccourcir, voire d'éviter le passage en dialyse (31 % de premières transplantations préemptives contre 14,6 % tous receveurs confondus) ;
- d'augmenter la survie du greffon à long terme ;
- d'augmenter aussi la survie du receveur qui est meilleure après ce type de greffe.

Cette modalité de transplantation concernait 12 % des patients porteurs d'un greffon rénal fonctionnel au 31/12/2018 et 15 % des transplantations réalisées en 2018 l'ont été à partir d'un donneur vivant (40).

La candidature du donneur vivant est soumise à l'autorisation d'un comité « donneur vivant » pour le don de rein composé de trois médecins, un psychologue et une personne qualifiée en sciences humaines et sociales.

Le candidat au don doit exprimer son consentement devant le président du tribunal judiciaire.

4.5.1.2. Greffe préemptive

La greffe préemptive (le plus souvent à partir de donneur vivant) est la stratégie recommandée. Elle peut être envisagée lorsque le DFG estimé est inférieur à 20 ml/min/1,73 m² et lorsqu'une évolution

progressive et irréversible est attendue dans les 6 à 12 mois (17). Elle peut être réalisée lorsque le DFG est inférieur à 15 ml/min/1,73 m². Selon les dernières données du registre REIN, la greffe préemptive représente 4,1 % des premiers traitements de l'insuffisance rénale terminale¹⁰.

Du fait des délais d'attente lorsqu'un don vivant ne peut être envisagé, les patients qui choisissent la transplantation comme traitement de suppléance de première intention (inscription préemptive) peuvent être amenés à être dialysés durant leur période d'attente de greffe.

4.5.1.3. Bilan pré-transplantation : indication, contre-indications temporaires ou définitives

Lorsque volontaires, les patients avec une MRC irréversible, de stade 4 évolutive ou de stade 5 – dialysés ou non – peuvent s'engager dans un parcours d'accès à la transplantation, sauf s'il existe une contre-indication ou des situations complexes liées à des comorbidités. Dans ces situations complexes, il est recommandé que le néphrologue référent ait un contact avec l'équipe de transplantation afin de discuter la pertinence de l'orientation du patient vers un parcours de greffe rénale, avant d'engager un bilan pré-transplantation. Le recours à la transplantation n'est en effet pas envisageable si les comorbidités entraînent un risque trop élevé et/ou si le bénéfice de la transplantation en termes d'espérance et de qualité de vie n'est pas attendu, ou si l'espérance de vie est limitée (du fait d'un âge très avancé, d'une comorbidité sévère ou, le plus fréquemment, par l'association de comorbidités) (41, 42). Le patient impliqué dans une démarche de décision partagée participe au choix du traitement.

Un bilan pré-transplantation de contenu standard (annexe 14) doit être réalisé. Les résultats sont évalués par l'équipe de transplantation qui rend un avis d'indication ou de contre-indication temporaire ou définitive à la transplantation. Le recours à un second avis auprès d'une autre équipe de transplantation est un droit du patient, qui doit en être informé, notamment dans la situation où l'équipe initiale émet un avis négatif.

4.5.1.4. Inscription sur la liste nationale d'attente de transplantation rénale

Pour pouvoir bénéficier d'une transplantation rénale, une demande d'inscription sur la liste nationale doit être effectuée. Cette demande s'effectue après le bilan pré-transplantation, que la transplantation soit envisagée à partir d'un donneur vivant ou décédé. La procédure administrative comporte trois étapes :

1. Inscription sur la liste unique nationale de greffe rénale par une équipe médico-chirurgicale de transplantation autorisée, par voie électronique.
2. Confirmation administrative par la direction de l'établissement de santé après avoir vérifié l'identité du patient et les conditions de prise en charge financière de l'opération.
3. Confirmation par courrier au patient de son inscription sur la liste par le pôle national de répartition des greffons de l'Agence de la biomédecine, après examen du dossier administratif. Cette confirmation place le patient en position d'attente de greffon, sauf si l'inscription a été faite d'emblée en contre-indication temporaire. Chaque changement de statut sur la liste (inscription active ou inactive) devrait faire l'objet d'une information du patient.

4.5.2. Épuration extra-rénale : les différentes techniques de dialyse

Deux techniques d'épuration extra-rénale sont possibles : la dialyse péritonéale et l'hémodialyse. Selon les dernières données du registre REIN (3), 94 % des patients étaient traités par hémodialyse, la dialyse péritonéale restait stable. Il existait de nettes disparités régionales dans l'utilisation des différentes modalités d'hémodialyse. La première modalité de traitement restait l'hémodialyse en centre. En tendance, une augmentation de l'hémodialyse en unité de dialyse médicalisée (+ 5,3 % annuels) et une baisse de l'hémodialyse autonome (autodialyse, hémodialyse à domicile ou en entraînement) étaient observées (- 5,2 % annuels). Par ailleurs, le démarrage en urgence restait très fréquent, malgré une légère diminution au cours du temps, et restait associé à l'absence de suivi néphrologique préalable et à une première dialyse sur cathéter.

Le choix de la dialyse et de ses modalités résulte du dialogue entre l'équipe, le patient et son entourage. Les informations comparatives utiles à transmettre au patient sont récapitulées en annexe 16 (43).

4.5.2.1. Hémodialyse

Modalités

De la plus médicalisée à la plus autonome, les modalités de dialyse se distinguent *par les techniques utilisées et le degré de participation du patient*. Les différentes modalités sont :

- **l'hémodialyse en centre** : réservée au patient dont l'état de santé nécessite la présence permanente d'un médecin au cours de la séance. Le centre se situe au sein d'un établissement de santé permettant l'hospitalisation à temps complet du patient dans des lits de médecine ou éventuellement de chirurgie et dispose d'un service de réanimation et de radiologie. Elle constitue le mode le plus habituel d'hémodialyse, représentant 56,7 % des patients hémodialisés au 31/12/2018 (3) ;
- **l'hémodialyse en unité de dialyse médicalisée (UDM)** : réservée au patient dont l'état de santé nécessite une présence médicale non continue pendant la séance de traitement, ou qui ne peut ou ne souhaite pas être pris en charge à domicile ou en unité d'autodialyse. Au 31/12/2018, cette modalité concernait 25,4 % des patients hémodialisés (3) ;
- **l'hémodialyse en unité d'autodialyse (UAD)** : simple, réservée au patient formé à la technique et en mesure d'assurer lui-même les gestes nécessaires au traitement, ou avec l'assistance d'un(e) infirmier(ère). Au 31/12/2018, cette modalité concernait 16,0 % des patients hémodialisés (3) ;
- **l'hémodialyse à domicile** : réservée au patient formé, en mesure d'assurer couramment tous les gestes nécessaires à son traitement en présence d'une personne de l'entourage qui peut lui prêter assistance. Cette modalité reste peu utilisée, concernant au 31/12/2018 seulement 1,1 % des patients hémodialisés (3).

Le choix de la modalité est fait en concertation avec le patient et s'adapte au mieux à son mode de vie.

Fréquence des séances de dialyse

Les recommandations prévoient au moins 12 heures par semaine en au moins 3 séances. Ces schémas sont prescrits dans 86 % des cas (44). L'adaptation du temps de dialyse peut être envisagée (augmentation/diminution) afin de répondre aux besoins spécifiques du patient.

Hémodialyse quotidienne

Il faut noter l'intérêt de l'hémodialyse quotidienne, qui désigne un programme qui comporte en général six séances par semaine. Il ne s'agit pas d'un programme de dialyse plus important, mais d'un fractionnement plus important du programme (séances plus courtes et débit de dialysat souvent plus faible, mieux supporté). La dialyse quotidienne améliore le contrôle tensionnel, l'hypertrophie ventriculaire gauche, le contrôle de l'anémie, de l'albuminémie, de la phosphorémie et de la qualité de vie. Mais le risque de complication de l'abord vasculaire est plus élevé du fait de la sollicitation plus fréquente de la fistule artério-veineuse. Ces protocoles de dialyse quotidienne restent cependant très marginaux car peu de structures les proposent. Ainsi, au 31/12/2018, cette modalité concernait seulement 0,7 % des patients hémodialisés en France (40). L'hémodialyse à domicile pourrait améliorer cette offre quotidienne.

Hémodialyse longue nocturne

L'hémodialyse nocturne est une autre modalité de dialyse réalisée le plus souvent en centre 3 fois par semaine. L'allongement de la durée de la dialyse offre une amélioration de la tolérance, de l'efficacité, et une meilleure réadaptation socioprofessionnelle. Comme pour l'hémodialyse quotidienne, ces modalités restent très peu développées, concernant seulement 325 patients en 2018.

Abord vasculaire

La fistule artério-veineuse (FAV) peut être native ou prothétique. La création d'une fistule native est privilégiée mais n'est pas toujours réalisable. Dans ce cas, les alternatives sont la mise en place d'un cathéter d'hémodialyse ponctuel ou de longue durée (cathéter d'hémodialyse tunnélisé).

Le moment de création de la fistule est déterminé en fonction de la progressivité de la MRC, des comorbidités et du type d'accès à créer (45, 46). Il faut le prévoir au moins 6 mois avant la date anticipée d'initiation de la dialyse (47, 48).

- **La FAV** est créée chirurgicalement en une ou plusieurs interventions, en connectant une artère et une veine du membre supérieur, sous anesthésie générale ou locorégionale, sur le bras non dominant. Le débit de la veine (superficielle, donc facilement accessible) et son calibre augmentent alors, ce qui permet de la piquer avec les deux aiguilles de dialyse, à chaque séance. L'instauration de l'hémodialyse sur une FAV diminue la morbi-mortalité des patients en comparaison des patients qui reçoivent le traitement via un cathéter. Il faut de 15 jours à 2 à 3 mois pour que la fistule se développe avant de pouvoir l'utiliser pour la dialyse. Il est donc important d'anticiper sa création lorsque l'orientation vers l'hémodialyse devient probable. Une fistule est en général fonctionnelle plusieurs années. Afin d'assurer son fonctionnement, elle nécessite quelques précautions, comme :
 - éviter toute pose de garrot (par exemple pour une mesure de pression artérielle, une mesure automatique de la pression artérielle [MAPA]...), ou pression quelconque sur le bras qui pourrait entraver le débit sanguin (ne pas porter d'objets lourds) ;
 - protéger la FAV lors de certaines activités pour éviter tout choc, tout saignement ou infection ;
 - la FAV peut être utilisée pour les bilans ou perfusions lorsque l'équipe est entraînée (i.e. équipe de néphrologie). Cela permet la préservation du reste du capital veineux.
- **Le cathéter d'hémodialyse** : selon l'état veineux, la FAV n'est pas toujours réalisable (état vasculaire ne la permettant pas ou contre-indication médicale, comme une insuffisance cardiaque). Un cathéter de dialyse peut aussi être utilisé lorsque la FAV n'est pas encore fonctionnelle (dialyse en urgence ou défaillance de l'abord vasculaire). Un cathéter permanent peut être un choix délibéré, notamment dans le grand âge ou *a contrario* chez le sujet jeune ou l'enfant dans l'attente d'une transplantation programmée à partir de donneur vivant. Le cathéter est introduit sous anesthésie locale, le plus souvent dans la veine jugulaire interne, parfois aussi dans une veine fémorale. Un cathéter permanent doit obligatoirement être tunnélisé. L'usage d'un cathéter demande une surveillance attentive des soins et des précautions régulières car il expose à un risque spécifique d'infection. Il doit souvent être remplacé au bout de quelques mois.

4.5.2.2. Dialyse péritonéale

En comparaison avec l'hémodialyse, la dialyse péritonéale permet une certaine préservation de la fonction rénale résiduelle.

En 2018, la dialyse péritonéale représentait 9,8 % des premiers traitements de l'insuffisance rénale terminale, soit 6 % des patients dialysés (40). Alors que l'hémodialyse peut se poursuivre de nombreuses années, la proportion des patients devant interrompre la technique de dialyse péritonéale est d'environ 50 % à 3 ans. Les causes d'abandon de la technique sont avant tout les infections péritonéales, puis les problèmes techniques liés au cathéter, la dialyse inadéquate et la diminution de la capacité de filtration de la membrane péritonéale (49).

- Indications, contre-indications

Il y a des contre-indications à la dialyse péritonéale, les plus importantes sont les suivantes :

- insuffisance respiratoire restrictive sévère, accentuée par la présence de dialysat dans la cavité péritonéale ;
- parois abdominales délabrées, éventrations multiples et non réparables et adhérences post-chirurgicales irréversibles ;
- l'obésité morbide (IMC>46).

Les hernies abdominales nécessitent un traitement préalable à l'instauration de la dialyse péritonéale.

- Modalités

La dialyse péritonéale utilise les capacités de filtration du péritoine pour filtrer le sang. Elle consiste à introduire (infuser) du liquide de dialyse (dialysat) dans la cavité péritonéale, d'attendre que les échanges s'effectuent (stase) à travers la membrane péritonéale, puis de vider (drainer) le dialysat avant de recommencer le cycle. Elle est réalisée de manière quotidienne par le patient lui-même, avec ou sans l'aide d'une tierce personne (aidant, IDE), selon deux modalités :

- soit la **dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA)** dénommée manuelle, effectuée en journée avec une assistance par un infirmier dans 63 %¹⁵ ;
- soit la **dialyse péritonéale automatisée (DPA)** effectuée la nuit, ventre plein la journée (au 31/12/2018, 39 % des patients en dialyse péritonéale utilisaient cette modalité avec pour 20 % d'entre eux une assistance par un infirmier)¹⁵.

Une prise en charge en Ehpad est également possible.

– Cathéter de dialyse péritonéale

Le cathéter de dialyse péritonéale est généralement mis lorsque le moment de débiter la dialyse est décidé : la dialyse péritonéale peut commencer 15 jours après la pose du cathéter (48, 50).

Le cathéter de dialyse péritonéale (cathéter souple dit de Tenckhoff) est le plus souvent placé sous anesthésie générale dans la cavité péritonéale, il peut aussi être placé sous anesthésie loco-régionale ou locale (TAP-bloc).

Initiation de la dialyse

Les études sont contradictoires sur l'association entre initiation précoce de la dialyse et incidence des complications liées à la MRC, ou amélioration de la survie et de la qualité de vie. Les bénéfices de l'initiation précoce de la dialyse, rapportés par certaines études observationnelles, pourraient être en partie effacés par les complications supplémentaires liées à la mise en dialyse précoce (51). L'étude randomisée IDEAL (52) récemment menée chez des patients en stade 5 orientés vers la dialyse a comparé le bénéfice en termes de survie d'une initiation précoce de la dialyse (DFG estimé entre 10 et 14 ml/min/1,73 m²) versus une initiation tardive de celle-ci (DFG estimé entre 5 et 7 ml/min/1,73 m² ou symptômes). La médiane de suivi était de près de quatre ans et aucune différence de mortalité n'a été relevée entre les deux groupes.

Par ailleurs, les difficultés d'estimation du DFG à partir de la créatinine ne permettent pas de définir de seuil d'initiation de la dialyse en l'absence de symptômes. Il est alors recommandé de n'initier la dialyse qu'en présence de symptômes (10, 17, 48, 53, 54) : signes d'urémie, impossibilité de contrôler l'hydratation ou la pression artérielle, aggravation de l'état nutritionnel, lesquels surviennent le plus souvent à partir d'un DFG estimé < 6-10 ml/min/1,73 m² (48, 53).

Chez la personne âgée, le moment optimal pour initier la dialyse en termes de fonction rénale et de symptômes urémiques est moins aisé. Les difficultés sont liées, d'une part, aux méthodes d'estimation du DFG qui sont erronées chez la personne très âgée et, d'autre part, à la symptomatologie urémique proche de celle du syndrome gériatrique.

Chez la personne âgée, la collaboration néphrologue-gériatre est conseillée pour décider du moment de l'initiation de la dialyse.

4.6. Traitement conservateur/palliatif¹³

Le traitement conservateur/palliatif est un processus de soins et de mise en œuvre de traitements centrés sur le patient (et son aidant), qui, dans le cadre d'une décision partagée, ne souhaite pas être traité par la dialyse ou la transplantation rénale. Ce traitement est décidé par le patient, éventuellement aidé de sa personne de confiance et de son entourage, après délivrance d'une information claire et précise sur les différentes options et modalités de traitement de son insuffisance rénale terminale. Le patient est aussi informé qu'il a la possibilité de changer d'avis à tout moment.

Dans ces situations, les avis du gériatre, du psychiatre ou du psychologue sont essentiels.

L'objectif de la prise en charge est de mettre en place à domicile des soins permettant d'améliorer la qualité de vie du patient et de prolonger autant que possible sa vie tout en veillant à son confort et en évitant les hospitalisations (le transfert vers la dialyse en urgence).

¹³ La terminologie traitement conservateur ou traitement palliatif, non consensuelle, fait l'objet de discussion

Le traitement conservateur/palliatif repose sur une prise en charge active, pluridisciplinaire, coordonnée par le néphrologue et le médecin généraliste (cf. 6.4.2 Parcours de soins des patients ayant choisi un traitement conservateur/palliatif).

4.7. Fin de vie

La loi dite loi Leonetti du 22 avril 2005, puis la loi du 2 février 2016 (55) dite Claeys Leonetti, ont encadré la fin de vie des personnes malades :

- absence d'obstination déraisonnable ;
- arrêt ou non-initiation des traitements qui ont comme seul effet le maintien artificiel de la vie, selon la volonté du malade ou s'il est hors d'état d'exprimer sa volonté, à l'issue d'une procédure collégiale ;
- respect de la décision du malade de ne pas recevoir un traitement ;
- sédation profonde et continue provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès, associée à une analgésie et à l'arrêt de l'ensemble des traitements de maintien en vie, dans les situations décrites par la loi.

Le médecin peut hospitaliser ou transférer son patient dans un service spécialisé, faire appel à une équipe mobile ou à un réseau de soins palliatifs, notamment en cas de symptôme réfractaire. La consultation d'un spécialiste en soins palliatifs ou en gériatrie peut aider à prendre la décision d'hospitaliser ou non le patient.

Lorsqu'une personne est hospitalisée pour une exacerbation qui risque d'être terminale, il est nécessaire de s'enquérir :

- de la rédaction antérieure de directives anticipées ;
- en leur absence, des souhaits de la personne (auprès de la personne de confiance ou en son absence de la famille) quant à une réanimation éventuelle, une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès.

La Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP) propose des outils pour aider à la mise en œuvre d'une sédation palliative : les questions (32, 56) à se poser avant de la mettre en place, des fiches repères sur la sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès.

Un [guide](#) pour mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès est disponible sur le site de la HAS (57).

5. Suivi de la MRC en dehors des complications

Le suivi médical et la fréquence des consultations, le suivi biologique sont définis suivant le stade d'évolution de la maladie rénale chronique (cf. tableau 3). Il correspond à un suivi minimal, hors contexte de progression rapide ou de complications, et ne précise pas non plus le suivi spécifique de certaines étiologies. Il doit aussi être adapté aux comorbidités associées et au contexte.

Chez le patient diabétique, une surveillance renforcée est justifiée du fait de l'évolution plus rapide de la MRC ainsi que du risque plus élevé de survenue de complications liées à l'IRC que chez le non-diabétique (le dépistage des complications est recommandé à partir du stade 3A). Par ailleurs, le risque de survenue des complications liées au diabète est aussi plus élevé que chez le patient diabétique sans atteinte rénale.

Tableau 3. Suivi clinique, biologique minimal de la MRC AVANT épuration extra-rénale (EER), en l'absence de complications ou de facteurs de progression rapide

Examens biologiques et fréquence	Stades 1, 2 et 3A (DFGe ¹ ≥ 45)	Stade 3B (DFGe entre 30 et 44)	Stade 4 (DFGe entre 15 et 29)	Stade 5 avant EER (DFGe < 15)
Consultation de suivi	MG au moins 1/an	MG : au moins 1/6 mois Si néphrologue (en alternance avec une IPA ²) : au moins 1/an	MG au moins 1/3 mois Néphrologue IPA ² ou infirmière de parcours, en alternance : au moins 1/6 mois	Une consultation par mois en alternance MG, Néphrologue, IPA ² ou infirmière de parcours Néphrologue : au moins 1/3 mois
EAL ³	1/an	1/an	1/an	1/an
Glycémie (chez non-diabétique)	1/an	1/an	1/an	1/an
Ag HBs (non vacciné) Ac anti-HBs (vacciné) ⁴	-	1/3 ans	1/an	1/an
Créatininémie	1/an	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois	tous les mois
Albuminurie ou protéinurie	1/an	tous les 1 à 6 mois	tous les 3 à 6 mois	selon néphrologue
Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺ , HCO ₃ ⁻ , calcium, phosphore	-	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois	tous les mois
Hémogramme avec compte réticulocytes	-	tous les 6 à 12 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Ferritine sérique ⁵	-	tous les 6 à 12 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Albuminémie	-	1/an	tous les 1 à 6 mois	tous les 1 à 6 mois
Parathormone	-	selon la concentration initiale et la progression	tous les 1 à 6 mois	tous les 3 à 6 mois
Phosphatase alcaline	-	-	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Urée sanguine	-	-	tous les 1 à 3 mois	tous les 1 à 3 mois

1 Débit de filtration glomérulaire estimé à partir de l'équation CKD-EPI et exprimé en ml/min/1,73 m².

2 IPA : infirmière de pratique avancée.

3 EAL : exploration des anomalies lipidiques.

4 Taux cible souhaité : Ac anti-HBs > 10 UI/L.

5 Conditions de prélèvement : les marqueurs du métabolisme du fer doivent être prélevés à distance d'une inflammation aiguë ; en cas de dosages répétés, il est préférable de les réaliser dans le même laboratoire ; le fer sérique et la transferrine doivent être prélevés le matin à jeun. La ferritine sérique est l'examen de première intention de recherche d'une carence en fer. En cas d'anomalie, le couple fer sérique et transferrine nécessaires pour le calcul du coefficient de saturation de la transferrine est réalisé en deuxième intention.

6. Organisation des parcours

6.1. Parcours de soins primaires

Patients concernés :

- MRC au stade précoce : DFG estimé ≥ 45 ml/min/1,73 m² (stades 1, 2, 3A) ;
- MRC stable ;
- MRC sans complication.

Objectifs :

- contrôle de la progression de la MRC ;
- contrôle du risque cardiovasculaire.

Contenu :

- information et éducation du patient (éviction des produits néphrotoxiques, adoption des mesures hygiéno-diététiques) ;
- traitement de l'HTA, de l'albuminurie (IEC, ARA2) ;
- prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, albuminurie, anomalies du bilan lipidique, risque thrombotique, lutte contre le surpoids, le tabagisme) ;
- prévention et dépistage des complications ;
- prise en charge des comorbidités (diabète, ... etc.) ;
- vaccinations ;
- surveillance : fonction rénale, albuminurie.

Coordination

Parcours coordonné par le médecin traitant, ou organisé autour du médecin traitant dans le cadre de l'équipe de soins primaires et de l'équipe des professionnels impliqués dans la prise en charge psychosociale.

Interventions

Équipe de proximité :

- biologiste : transmission des résultats du dosage de créatininémie avec l'estimation du DFG selon la formule CKD-EPI, et avec le graphique d'évolution de celui-ci ; du rapport albuminurie/créatininurie (A/C) selon les trois catégories (A1 normal, A2 modérément augmenté, A3 augmenté) ;
- pharmacien : contrôle des prescriptions, adaptation des posologies, en concertation avec le médecin prescripteur, contrôle de l'automédication ;
- IDE : ETP, aide à l'observance et à la surveillance des traitements.

Autres professionnels :

- tabacologue ;
- enseignant en activités physiques adaptées (STAPS), éducateur sportif ;
- diététicien (évaluation nutritionnelle et suivi) ;
- assistant social.

Spécialistes : demande d'avis ou d'intervention ponctuelle (facilitée par les recours à la téléconsultation, télé-expertise) :

- néphrologue :
 - doute sur la nature de la maladie rénale, confirmation du diagnostic ;
 - doute sur l'évolutivité de la MRC ;
 - difficulté de contrôle de la pression artérielle, de l'albuminurie ;

- bilan et diagnostic étiologique, mise en place du traitement étiologique ;
- urologue :
 - bilan et traitement des MRC d'origine urologique ;
- cardiologue, médecin du sport :
 - contrôle de la pression artérielle, traitement des comorbidités cardiovasculaires, évaluation de l'aptitude à l'activité sportive ;
- diabétologue :
 - difficultés de contrôle glycémique, instauration d'insuline en injections multiples ;
- interniste :
 - réalisation d'un bilan systémique en cas de maladies auto-immunes, syndromes auto-inflammatoires, maladies de surcharge, etc. ;
- médecin du travail : recherche de néphrotoxicité professionnelle des produits manipulés dans l'entreprise et adaptation du poste.

6.2. Parcours de soins spécialisés en néphrologie

Patients concernés :

- MRC à un stade avancé (stades 3B, 4, 5) : DFG estimé < 45 ml/min/1,73 m² ;
- MRC à risque de progression vers le besoin de suppléance ;
- MRC avec complications ;
- MRC héréditaires (polykystose rénale).

Objectifs :

- ralentir la progression de la MRC, retarder l'entrée en suppléance et éviter le démarrage en urgence du traitement de suppléance ;
- prévenir et traiter les complications ;
- préserver le capital veineux ;
- préserver la qualité de vie et l'intégration socioprofessionnelle ;
- informer sur la suppléance : moment du démarrage, technique – dialyse, greffe (donneur vivant).

Contenu

Ajouter au contenu du parcours précédent :

- annonce du pronostic d'évolution vers le besoin de suppléance ;
- prévention, diagnostic et traitement des complications ;
- repérage et traitement des facteurs aggravants potentiellement réversibles et causes de décompensation et hospitalisation (médicaments, troubles hydro-électrolytiques, obstacle sur les voies urinaires, insuffisance cardiaque, etc.) ;
- préservation du capital vasculaire¹⁴ ;
- vaccination hépatite B après vérification du statut sérologique.

Coordination

Ces parcours sont coordonnés par le néphrologue en collaboration avec l'infirmier de pratique avancée ou l'infirmier de parcours (en co-suivi avec le médecin traitant et l'infirmier de pratique avancée).

Interventions

Équipe de néphrologie :

- psychologue : soutien psychologique au moment de l'annonce du pronostic d'évolution, en cas de dénutrition dans un contexte d'isolement et/ou état dépressif ;
- diététicien : en cas de complications, et systématique aux stades 4 et 5 ;

¹⁴ Rappel des mesures de protection (Gombert-Jupille, 2011) (58) :

- éviter les ponctions des veines des bras et des avant-bras, les limiter au strict nécessaire et les faire pratiquer sur les veines du dos de la main ;
- éviter les injections de produits veinotoxiques ;
- préférer la veine jugulaire et/ou la veine fémorale et éviter la veine sous-clavière pour placer les cathéters centraux ;
- éviter les gazométries artérielles radiales et coronarographies par voie radiale.

- assistant social : aide à la mise en place de dispositifs d'aides sociales, à l'accès aux services sociaux.

Équipe de proximité :

- idem parcours de soins primaires.

Autres professionnels :

- idem parcours de soins primaires.

Spécialistes : demande d'avis ou d'intervention ponctuelle (l'accès aux spécialistes peut être facilité par le recours à la téléconsultation, téléexpertise) :

- idem parcours de soins primaires ;
- rhumatologue (traitement ostéoporose).

6.3. Parcours multidisciplinaire. Choix du traitement de suppléance ou du traitement conservateur/palliatif, préparation à la suppléance

Lorsqu'un traitement de suppléance est envisagé, la préparation doit commencer suffisamment tôt, pour permettre au patient de faire un choix éclairé et de commencer le traitement de suppléance dans les meilleures conditions. Il faut prévoir au moins un an entre la consultation d'annonce de mise en place d'un traitement de suppléance et le début effectif de ce traitement (48, 54). Des programmes d'accompagnement des patients leur sont proposés.

Une procédure de préparation accélérée doit être proposée aux patients confrontés à un besoin de suppléance dans les trois mois (54).

Patients concernés

Il s'agit des patients à risque d'évolution vers un besoin de suppléance que le néphrologue anticipe dans les 12 à 18 mois (DFG estimé inférieur à 20 ml/min/1,73 m² dans les 12 à 18 mois à venir).

Objectifs

Les programmes d'accompagnement et de préparation des patients ont pour objectifs de :

- annoncer le besoin de suppléance ;
- proposer les alternatives de traitement possibles pour le patient (les différents traitements de suppléance, le traitement conservateur) ;
- préparer et faciliter le partage de la décision du mode de suppléance avec le patient ;
- préparer le patient à la modalité de suppléance choisie.

Contenu

- Choix du traitement de suppléance

Pour faciliter le partage de la décision du mode de suppléance, la HAS a développé une démarche intitulée : « DÉCIDER ensemble d'un mode de suppléance rénale » (59-61).

Elle comporte plusieurs étapes :

- **l'annonce du besoin de suppléance** :
 - l'annonce de la progression de la maladie rénale et de son évolution progressive vers la perte complète de la fonction rénale constitue le premier temps du dispositif d'annonce (60, 61). Elle est réalisée par le néphrologue,
 - elle est suivie par une consultation paramédicale de reformulation réalisée par un infirmier spécialisé (IPA), chargé de la coordination de cette démarche (cf. dispositif d'annonce (60),
 - elle est complétée par l'évaluation d'aide psychologique et sociale,
 - les différentes alternatives de traitement sont présentées au patient, à son entourage qui réalisent un pré-choix : transplantation (donneur vivant, donneur décédé), dialyse, traitement conservateur ;
- **la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)** :
 - l'objectif de cette réunion est de proposer la ou les orientations les plus adaptées au patient. La RCP peut prendre des formes diverses (les réunions peuvent être

dématérialisées, par exemple audioconférences). Le médecin traitant y est associé. Elle est tracée dans le dossier du patient ;

- **le choix du mode de suppléance :**

- conçue comme un support à la relation, cette démarche permet au patient d'exprimer librement l'ensemble de ses préoccupations et questions, auxquelles l'équipe s'engage à répondre. En particulier, sont abordées les questions relatives (41, 48, 62) :
 - aux capacités du patient et/ou du soignant à effectuer et à ajuster lui-même le traitement,
 - aux ajustements nécessaires au maintien des activités quotidiennes telles que le travail, l'école, les loisirs, les engagements familiaux et les déplacements professionnels ou de loisirs,
 - aux possibilités de maintenir une vie sociale, une vie sexuelle,
 - à l'impact sur l'image corporelle,
 - à l'adaptation à la pratique d'activité physique (avec une FAV dans le cas d'HD, natation et DP, sports de contact et TR),
 - à l'éloignement domicile/centre,
 - à l'aménagement du domicile pour la pratique de la dialyse à domicile.

L'organisation de plusieurs rencontres avec le patient, et éventuellement ses proches, permet de s'adapter à son rythme et au temps nécessaire au choix du mode de suppléance. L'utilisation, au cours des rencontres ou par le patient chez lui, de brochures, d'illustrations, d'informations comparatives sur les modes de suppléance, d'entretiens filmés de professionnels de santé et de patients, le partage d'expérience avec d'autres patients au cours de séances d'éducation thérapeutique organisées par l'équipe de néphrologie complètent la connaissance du patient et soutiennent sa réflexion personnelle (43, 62).

La HAS propose 3 fiches :

- « Écouter, partager des informations et des décisions, délivrer conseils et précautions à prendre » ;
- « Proposer des temps dédiés d'éducation thérapeutique en lien avec la stratégie thérapeutique » ;
- « Écouter, suivre et soutenir le patient tout au long de son parcours ».

- **Préparation au traitement de suppléance**

Les différentes étapes sont :

- pour la préparation à la transplantation rénale :
 - vérification de l'absence de contre-indications à la transplantation rénale (cf. annexe 15) (41)¹⁵,
 - orientation vers l'équipe de transplantation et réalisation du bilan de transplantation (cf. annexe 14) (42),
 - recherche de donneur vivant,
 - inscription à la liste nationale d'attente ;
- pour la préparation à la dialyse :
 - si la transplantation n'est pas souhaitée par le patient ou si une greffe préemptive n'est pas envisageable, ou encore si elle a peu de chances de pouvoir être réalisée avant que le patient n'arrive au stade du traitement de suppléance, les étapes de préparation à la dialyse sont :

¹⁵ Le néphrologue référent évalue si les conditions médicales du patient lui permettent d'être éligible à la réalisation du bilan pré-transplantation en vue d'une inscription sur liste d'attente. En dehors des situations complexes nécessitant une discussion avec l'équipe de transplantation, et des situations dans lesquelles il est justifié de ne pas orienter le patient, il est recommandé, après accord du patient, de débiter le bilan pré-transplantation et/ou d'orienter vers une équipe de transplantation tout patient de moins de 85 ans, avec une MRC irréversible, de stade 4 évolutive ou de stade 5, dialysé ou non.

Selon les situations cliniques et les organisations locales, le patient sera orienté vers l'équipe de transplantation avant ou après avoir réalisé tout ou partie des examens du bilan pré-transplantation. Afin d'éviter de réaliser des bilans inutilement, certaines situations complexes justifient que le bilan ne soit débuté qu'après avis de l'équipe de transplantation (41).

- l'évaluation des besoins en ETP et l'accès aux formations des techniques de dialyse,
- la mise en place d'un abord de dialyse.

Coordination

Lorsque le besoin de suppléance est anticipé, les patients sont orientés par le néphrologue référent, en lien avec le médecin traitant, vers l'équipe de néphrologie référente pour bénéficier d'une prise en charge multidisciplinaire. La coordination en est le plus souvent assurée par un infirmier(ère) de pratique avancée (IPA).

Dans le cas de transplantation, afin de réduire les délais entre le moment où il est décidé d'orienter le patient vers un accès à la greffe rénale et la décision d'inscrire ou non le patient sur liste d'attente, il est recommandé d'organiser le bilan pré-transplantation dans des délais courts. En dehors des situations complexes, il est souhaitable d'avoir le même jour les 3 consultations, néphrologique, chirurgicale et anesthésique, au niveau du centre hospitalier où sera réalisée la transplantation (41). Il est également recommandé que le bilan pré-transplantation commun soit coordonné en tout ou partie par l'équipe de néphrologie référente, selon l'organisation établie localement avec l'équipe de transplantation. Cette organisation tient compte des échanges préalables entre les deux équipes nécessaires en cas de situation complexe repérée (41).

Interventions

Équipe de néphrologie référente :

- néphrologue référent : annonce du besoin de suppléance, partage de la décision, traitement et suivi de la MRC et ses complications ;
- IPA : coordination, aide au choix du mode de suppléance, information et éducation thérapeutique du patient, préparation de la voie d'abord ;
- diététicien : aide au choix du mode de suppléance, adaptation des conseils diététiques ;
- psychologue : soutien psychologique au moment de l'annonce, aide au choix du mode de suppléance, dénutrition dans un contexte d'isolement et/ou état dépressif ;
- assistant social (association des assistants sociaux de néphrologie (ASNEP)) : aide au choix du mode de suppléance, aide à la mise en place de dispositifs d'aides sociales, à l'accès aux services sociaux, coordination avec la médecine du travail, l'assurance maladie.

Réunion de concertation pluridisciplinaire, coordination entre les équipes :

les professionnels impliqués sont – au minimum – ceux en contact avec le patient au cours de son suivi : le néphrologue référent du patient, l'infirmier spécialisé, la diététicienne, le psychologue, l'assistant social. Il est conseillé d'y associer un ou plusieurs autres néphrologues, afin de favoriser une réflexion collégiale, ainsi que l'équipe de transplantation lorsque la transplantation est envisagée au moment du pré-choix (60). L'avis du médecin traitant et des professionnels de soins primaires participant au suivi du patient doit être systématiquement recherché.

Équipe de proximité :

- idem parcours de soins primaires ;
- l'avis du médecin traitant est pris en compte lors de la concertation pluridisciplinaire.

Autres professionnels :

- idem parcours de soins primaires.

Spécialistes (demande d'avis ou d'intervention ponctuelle) :

- **gériatre** : pour l'aide à la décision de suppléance (ou de non-choix de suppléance), du mode de suppléance et, si indiquée, l'aide à déterminer le bon moment pour son instauration (la dialyse ne devrait pas être retardée sur des hésitations des équipes, du patient ou de sa famille) ;
- **médecin du travail** : anticiper le risque de difficultés professionnelles du patient permet de favoriser le maintien à l'emploi et l'adaptation du poste au regard de la prise en charge thérapeutique. Le médecin du travail, l'employeur, l'assurance maladie, l'assistant social se mettent en lien pour favoriser la prise en charge de ces patients.

Associations de patients

Les professionnels de santé peuvent conseiller des sources d'informations fiables (brochures d'information et sites web ou d'associations agréées d'usagers). Le recours aux associations de patients permet d'accéder à des informations, mais aussi à des dispositifs de soutien et de conseil. En outre,

en réunissant des personnes malades et des proches, elles permettent de rompre l'isolement, de favoriser les échanges, l'établissement de relations d'aide et de support mutuel. Ces services sont accessibles soit localement, ou encore à distance, sur internet. Les associations de patients jouent aussi un rôle important de défense des intérêts et des droits des personnes malades et d'amélioration de la qualité de leur prise en charge, dans le cadre de la démocratie sanitaire. Leur fonctionnement repose très largement sur l'engagement volontaire et bénévole de patients ou de proches, qui trouvent dans ces activités une source de satisfaction importante.

6.4. Parcours de soins : MRC chez le sujet âgé

Deux situations sont différenciées :

- MRC chez la personne âgée avec un DFG estimé entre 20 et 45 ml/min/1,73 m² ;
- MRC chez la personne âgée ayant choisi le traitement conservateur.

6.4.1. Patients âgés avec un DFG estimé entre 20 et 45 ml/min/1,73 m²

En l'absence de données validées concernant la prise en charge des sujets âgés de 80 ans ou plus, polyopathologiques, pouvant présenter une fragilité marquée par la présence de syndromes gériatriques (démence, dépendance, dénutrition...), les préconisations du parcours reposent sur des avis d'experts.

Patients concernés : particularités de la MRC chez les patients âgés

La maladie rénale chronique chez le sujet âgé est différente par plusieurs aspects : la rapidité de sa progression souvent plus faible, la capacité de récupération plus limitée à la suite d'une agression aiguë, le retentissement de la maladie souvent moindre, le risque de décès élevé à moyen terme, et la question de la prise en charge de ces patients aux stades évolués de la maladie (traitement conservateur, mise en dialyse, transplantation rénale).

– Fonction rénale, insuffisance rénale aiguë et iatrogénie

L'estimation même de la fonction rénale est questionnable chez le sujet âgé atteint de maladie rénale chronique. En effet, alors que les formules d'estimation deviennent imprécises lorsque la fonction rénale est altérée, aucune d'entre elles n'a été validée pour la population de sujets âgés, notamment des plus de 80 ans (63, 64).

En présence d'une maladie rénale chronique, le déclin du débit de filtration glomérulaire est plus lent chez le sujet âgé que chez le sujet plus jeune, cela quel que soit le stade de la maladie (65). Il est donc ainsi plus difficile de préciser le pronostic de l'IRC d'un patient âgé. Cependant, la présence d'une albuminurie est associée à un risque considérable de progression de la MRC.

Néanmoins, si la perte de fonction rénale apparaît assez lente, les accidents aigus sont fréquents dans cette population, notamment du fait d'événements iatrogènes médicamenteux. Ainsi, la iatrogénie serait responsable dans 10 à 65 % des insuffisances rénales aiguës du sujet âgé survenant à l'hôpital. Pour les insuffisances rénales aiguës dites « ambulatoires », la iatrogénie représenterait 19 à 54 % des étiologies (66). De façon attendue, les diurétiques, les IEC/ARA2, les antihypertenseurs, les antibiotiques et les produits de contraste iodés sont plus souvent impliqués dans la survenue d'insuffisances rénales aiguës en cours d'hospitalisation (67) (68-70). La déprescription doit systématiquement être questionnée chez les sujets âgés (71), notamment lorsqu'ils sont porteurs de plusieurs pathologies.

– Complications liées à la maladie rénale chronique chez le sujet âgé

Il semble que les complications classiques de la maladie rénale chronique soient moins fréquentes et mieux tolérées chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes. Dans une étude du *National Health And Nutrition Examination Survey* (NHANES) basée sur 30 528 sujets, la prévalence des complications à type d'anémie, d'acidose, d'hyperphosphatémie, d'hypoalbuminémie et d'hyperparathyroïdie diminuait avec l'âge. Une autre étude portant sur 3403 patients dialysés âgés de plus de 75 ans a rapporté que cette population présentait des phosphatémies et des taux de parathormone plus faibles que les patients plus jeunes. Leurs apports protidiques estimés étaient également plus faibles (72). Cela traduit une certaine autolimitation des apports alimentaires des patients âgés au fur et à mesure que la MRC progresse.

Objectifs

La lutte contre une iatrogénie, la prévention et correction des facteurs de décompensation sont des objectifs prioritaires.

Contenu

– Contrôle de la pression artérielle

À ce jour, il n'existe pas d'étude randomisée concernant les patients âgés fragiles polyopathologiques permettant d'établir des recommandations de niveau de preuve élevé sur les cibles tensionnelles à atteindre. Selon les recommandations actuelles, il est ainsi proposé : soit de traiter les personnes âgées de 80 ans ou plus lorsque la PAS est supérieure à 150 ou 160 mm Hg avec un objectif de ramener la PAS à moins de 150 ou 160 (25, 27) ; soit simplement d'éviter des chiffres tensionnels trop élevés (risque d'évolution de l'IRC et de décompensation cardiaque) (73) ou trop bas (risques de chute, de décès chez les patients les plus fragiles). Ces objectifs doivent être ajustés selon la tolérance, la présence d'une hypotension artérielle orthostatique, de pathologies associées (par exemple une insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée). Il faut également noter que la fluctuation tensionnelle est plus importante chez les sujets âgés.

Traitements médicamenteux : l'utilisation des IEC, ARA2, diurétiques augmente le risque d'insuffisance rénale aiguë iatrogène et nécessite une surveillance étroite de la fonction rénale et de la kaliémie. Par ailleurs, le bénéfice en termes de néphroprotection est moins évident dans la population des sujets âgés de plus de 80 ans ou polyopathologiques et fragiles. Le rapport bénéfice/risque doit donc être bien évalué avant l'initiation de ces thérapeutiques ou lors du suivi (comme lors de la survenue d'une hyperkaliémie).

– Phosphore

L'hyperphosphorémie est plus rare du fait d'une alimentation et d'un métabolisme moins importants dans le grand âge. Une simple surveillance est recommandée. Actuellement, il n'existe pas d'argument pour garder les mêmes cibles thérapeutiques dans cette population spécifique par rapport à la population générale.

– Potassium

Le risque d'hyperkaliémie est équivalent chez les sujets âgés et est souvent favorisé par la prise d'IEC et/ou de supplémentation potassique (69). La survenue d'un épisode d'hyperkaliémie doit faire systématiquement réévaluer la prescription d'un bloqueur du SRAA.

– Nutrition

Il convient d'éviter au maximum les régimes restrictifs de toute sorte. Les recommandations sur le sel, les protéines, les apports alimentaires en potassium ou en eau doivent être les moins contraignantes possible. En effet, le suivi de recommandations trop restrictives augmente de beaucoup le risque de dénutrition (perte du goût, perte du plaisir), facteur de risque majeur de cascade gériatrique, de complications, d'hospitalisation et de décès chez les sujets âgés polyopathologiques et/ou fragiles.

Coordination

Le parcours est coordonné par le médecin traitant ou organisé autour du médecin traitant dans le cadre de l'équipe de soins primaires et de l'équipe des professionnels impliqués dans la prise en charge psychosociale.

Interventions

Néphrologue : la fréquence du suivi par le néphrologue doit être adaptée au profil gériatrique du patient (robuste/fragile/dépendant) de manière conjointe et rapprochée avec le médecin généraliste.

Gériatre : les situations de recours au gériatre peuvent être le dépistage, le traitement des déficits fonctionnels, de la fragilité, des pathologies associées, la prise en charge d'état confusionnel aigu et/ou l'aggravation d'un syndrome démentiel et, aux stades avancés, l'aide à la décision du traitement de suppléance ou de traitement conservateur (cf. 6.4.2).

Équipe de proximité, autres professionnels : idem parcours de soins primaires.

6.4.2. Patients ayant choisi le traitement conservateur/palliatif

Patients concernés

Le traitement conservateur/palliatif est un processus de soins et de mise en œuvre de traitements centrés sur le patient (et son aidant), qui, dans le cadre d'une décision partagée, ne souhaite pas être traité par la dialyse ou transplantation rénale. Ce traitement est décidé par le patient, éventuellement aidé de sa personne de confiance et de son entourage, après délivrance d'une information claire et précise sur les différentes options et modalités de traitement de son insuffisance rénale terminale. Le patient est aussi informé qu'il a la possibilité de changer d'avis à tout moment.

Objectifs

L'objectif de la prise en charge est de mettre en place à domicile des soins permettant d'améliorer la qualité de vie du patient et de prolonger autant que possible sa vie tout en veillant à son confort et en évitant les hospitalisations. Cet objectif nécessite de prévoir l'organisation des soins et des traitements du patient, en intégrant le médecin traitant à l'élaboration et à la coordination du programme de soins, à partir d'une évaluation initiale et continue, globale et gériatrique, des besoins des patients.

Les objectifs thérapeutiques spécifiques sont de :

- prévenir et traiter de manière active et précoce tout évènement intercurrent qui pourrait aggraver l'insuffisance rénale afin de diminuer le recours à l'hospitalisation et favoriser le maintien à domicile ;
- évaluer la qualité de vie dans ses composantes physiques, psychiques et sociales ;
- apporter un soutien sur l'état nutritionnel ;
- apporter un soutien psychologique et social au patient et à son entourage ;
- prendre en compte les préoccupations spirituelles et culturelles du patient ;
- proposer une activité physique adaptée au patient afin de maintenir son autonomie ;
- permettre la mise en œuvre de téléconsultation aidée par un tiers depuis le domicile du patient par le médecin néphrologue.

Contenu

Le traitement conservateur/palliatif repose sur la mise en œuvre d'une prise en charge active, pluridisciplinaire et coordonnée.

L'évaluation initiale, globale et gériatrique des besoins du patient permet d'établir le programme des soins et des traitements, prévoir son organisation. Il intègre aussi une évaluation continue.

Le projet de soins qui en découle est validé et connu par l'ensemble des acteurs. Cela suppose de :

- organiser et proposer des interventions pluridisciplinaires auprès du patient pour ralentir la progression de la maladie rénale, en limiter les effets indésirables ;
- informer les acteurs du parcours du patient (service hospitalier, Ehpad, SSIAD, professionnels de santé intervenant au domicile du patient, etc.) de l'orientation en traitement conservateur afin de maintenir le projet de traitement conservateur ;
- intégrer le projet de soins dans le dossier médical partagé du patient afin de le partager avec l'ensemble des professionnels de santé participant à sa prise en charge.

Le contenu spécifique comporte :

- les interventions thérapeutiques, y compris l'éducation thérapeutique aux messages adaptés, destinées à ralentir la progression de la maladie rénale et en limiter les effets indésirables ;
- l'optimisation de la volémie du patient et le contrôle de son état d'hydratation ; le contrôle de sa pression artérielle dans des limites adaptées à l'état clinique du patient ;
- le maintien d'un équilibre hydro-électrolytique satisfaisant (contrôle de la kaliémie, de l'état acido-basique) ;
- le maintien de l'état nutritionnel par un régime alimentaire adapté ;
- l'adaptation continue des thérapeutiques médicamenteuses pour éviter les effets indésirables médicamenteux ;
- la gestion et l'optimisation des comorbidités, le maintien de l'autonomie.

Coordination

La coordination du parcours est assurée par le néphrologue et le médecin traitant.

Interventions

Selon les besoins du plan de soins.

6.5. Dispositifs et outils de coordination des parcours

La coordination du parcours pourra être favorisée, selon les territoires, dans le cadre des différents dispositifs (détaillés en annexe 17). Il s'agit :

- pour la coordination de proximité :
 - des maisons de santé pluriprofessionnelles,
 - des centres de santé ;
- pour la coordination à l'échelle des territoires :
 - des communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS) (74)¹⁶ ;
 - les plateformes territoriales d'appui (PTA), les dispositifs d'appui à la coordination (pour l'aide à la gestion des parcours complexes) ;
- des autres dispositifs tels que :
 - les assistants médicaux (75)¹⁷
- des outils développés pour la coordination et le partage d'informations :
 - le dossier médical partagé (DMP),
 - le dossier pharmaceutique et le plan pharmaceutique personnalisé,
 - la messagerie sécurisée par MSSanté ou autre dispositif développé par les ARS. Une fiche (76) a été développée par l'Anap pour faciliter son utilisation,
 - les outils développés dans le cadre du programme e-parcours de « Ma santé 2022 ».

¹⁶ <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038954739&categorieLien=id>

¹⁷ https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038934376

Table des annexes

Annexe 1.	Caractéristiques méthodologiques des recommandations sélectionnées	48
Annexe 2.	Comparaison des recommandations : dépistage, diagnostic, pronostic d'évolution de la MRC, circonstances de recours au néphrologue et aux prises en charge multidisciplinaires	52
Annexe 3.	Comparaison des recommandations. Prise en charge des complications (anémie, troubles phosphocalciques)	55
Annexe 4.	Comparaison des recommandations : seuils d'intervention et objectifs de traitement de l'HTA selon les situations (diabète, albuminurie, personne âgée)	58
Annexe 5.	Albuminurie, protéinurie : situations particulières	59
Annexe 6.	MRC Maladies professionnelles (source inrs.fr)	60
Annexe 7.	Herbes chinoises identifiées à risque de néphrotoxicité	61
Annexe 8.	Bilan de médication et plan pharmaceutique personnalisé	62
Annexe 9.	Éducation thérapeutique du patient	63
Annexe 10.	Principaux médicaments néphrotoxiques et lésions rénales induites	64
Annexe 11.	Néphrotoxicité des produits de contraste (iodés, gadolinés) et mesures de néphroprotection	66
Annexe 12.	Substances à marge thérapeutique étroite pouvant bénéficier de la mention non substituable	68
Annexe 13.	Teneur en potassium et en phosphore des aliments	69
Annexe 14.	Contenu du bilan pré-transplantation	71
Annexe 15.	Situations de non-orientation vers l'équipe de transplantation	72
Annexe 16.	Informations comparatives dialyse péritonéale et hémodialyse (59)	73
Annexe 17.	Dispositifs de coordination des parcours de soins	75

Annexe 1. Caractéristiques méthodologiques des recommandations sélectionnées

Origine (organisme promoteur, pays, année de publication)	Intitulé	Niveaux de preuves et gradation des recommandations	Recherche systématique de la littérature	Groupe de travail	Déclaration des liens d'intérêts	Relecture et validation externe
Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) Chronic kidney disease Work Group 2012 (17)	Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease	Évaluation des niveaux de preuves (niveau A, B, C, D) et gradation des recommandations (grade 1 il est recommandé ; grade 2 il est suggéré ; non gradé)	Oui, non explicitée	Oui	Oui	Oui
Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group 2012 (77)	Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease	Évaluation des niveaux de preuves (niveau A, B, C, D) et gradation des recommandations (grade 1 il est recommandé ; grade 2 il est suggéré ; non gradé)	Oui, non explicitée	Oui	Oui	Oui
Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) 2013 (31)	Clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease	Évaluation des niveaux de preuves (niveau A, B, C, D) et gradation des recommandations (grade 1 il est recommandé ; grade 2 il est suggéré ; non gradé)	Oui, non explicitée	Oui	Oui	Oui
Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) Chronic kidney disease Work Group 2012 (78)	Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease	Évaluation des niveaux de preuves (niveau A, B, C, D) et gradation des recommandations (grade 1 il est recommandé ; grade 2 il est suggéré ; non gradé)	Oui, non explicitée	Oui	Oui	Oui
Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) 2017 (37).	Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD)	Évaluation des niveaux de preuves (niveau A, B, C, D) et gradation des recommandations (grade 1 il est recommandé ; grade 2 il est suggéré ; non gradé)	Oui, non explicitée	Oui	Oui	Oui
Canadian society of nephrology (CSN) 2015 (8)	Commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management	Commentaires	Oui, non explicitée	Oui	Oui	Oui

Origine (organisme promoteur, pays, année de publication)	Intitulé	Niveaux de preuves et gradation des recommandations	Recherche systématique de la littérature	Groupe de travail	Déclaration des liens d'intérêts	Relecture et validation externe
Canadian society of nephrology (CSN) 2014 (79)	Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in CKD	Commentaires	Oui, non explicitée	Oui	Oui	Oui
Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) US 2017 (38)	Commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD)	Commentaires	Oui, non explicitée	Oui	Oui	Non
Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) US 2015 (34)	Commentary on the 2013 KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD	Commentaires	Oui, non explicitée	Oui	Oui	Non
Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) US 2014 (10)	Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD	Commentaires	Oui, non explicitée	Oui	Oui	Non
Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) US 2013 (73)	Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD	Commentaires	Oui, non explicitée	Oui	Oui	Non
Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) US 2015 (53)	KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy : 2015 update	Évaluation des niveaux de preuves (niveau A, B, C, D) et gradation des recommandations (grade 1 il est recommandé ; grade 2 il est suggéré ; non gradé)	Oui, non explicitée	Oui	Oui	Non
British Columbia US 2019 (28)	Chronic Kidney Disease - Identification, evaluation and management of adult Patients	Grade des recommandations et niveau de preuve scientifique non évalués	Non	Oui	Oui	Oui
Veteran association Department of veteran affairs Department of defense (VA/DoD) US 2014 (29)	Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in primary care	Gradation des recommandations : Strong For Strong Against Weak Against	Oui, non explicitée	Oui	Oui	Oui

Origine (organisme promoteur, pays, année de publication)	Intitulé	Niveaux de preuves et gradation des recommandations	Recherche systématique de la littérature	Groupe de travail	Déclaration des liens d'intérêts	Relecture et validation externe
		Weak For				
European Renal Best Practice Europe 2016 (9)	Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m ²)	Évaluation des niveaux de preuves (élevé, modéré, faible, très faible) et gradation des recommandations (niveau A, B, C, D, non gradé)	Oui	Oui	Oui	Oui
European Renal Best Practice Europe 2015 (36)	Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min)	Évaluation des niveaux de preuves (élevé, modéré, faible, très faible) et gradation des recommandations (niveau A, B, C, D, non gradé)	Oui	Oui	Oui	Oui
European Renal Best Practice Europe 2014 (80)	A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Non-dialysis-dependent Chronic Kidney Disease: an endorsement with some caveats for real-life application	Évaluation des niveaux de preuves (élevé, modéré, faible, très faible) et gradation des recommandations (niveau A, B, C, D, non gradé)	Oui	Oui	Oui	Oui
KHA-CARI Australie Nouvelle-Zélande 2014 (32)	Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease	Commentaires	Oui, non explicitée	Non	Oui	Non
KHA-CARI Australie Nouvelle-Zélande 2013 (30)	Guideline: Early chronic kidney disease: Detection, prevention and management	Évaluation des niveaux de preuves	Non	Non	Oui	Non
KHA-CARI Australie Nouvelle-Zélande 2012 (45)	Guideline: Preparation and placement of vascular access	Évaluation des niveaux de preuves	Oui	Non	Oui	Non
Ministry of Health New Zealand 2015 (27)	Managing Chronic Kidney Disease in Primary Care National Consensus Statement	Consensus national	Non	Oui	Non	Non
Renal association UK 2017 (81)	Clinical practice guideline on	Évaluation du niveau de preuve et	Oui	Oui	Oui	Oui

Origine (organisme promoteur, pays, année de publication)	Intitulé	Niveaux de preuves et gradation des recommandations	Recherche systématique de la littérature	Groupe de travail	Déclaration des liens d'intérêts	Relecture et validation externe
	Anaemia of Chronic Kidney Disease	gradation des recommandations				
Renal association UK 2018 (82)	Commentary on the KDIGO Guideline on the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of CKD-MBD	Évaluation du niveau de preuve et gradation des recommandations	Oui	Oui	Oui	Oui
Renal association UK 2015 (46)	Clinical practice guideline Vascular access for haemodialysis	Évaluation du niveau de preuve et gradation des recommandations	Oui	Oui	Oui	Non
Renal association UK 2014 (54)	Planning, initiating and withdrawal of renal replacement therapy	Évaluation du niveau de preuve et gradation des recommandations	Oui	Oui	Oui	Oui
NICE UK 2015 (35)	Anemia management in chronic kidney disease	Évaluation du niveau de preuve	Oui	Oui	Oui	Oui
NICE UK 2015 (83)	Chronic kidney disease in adults: assessment and management	Évaluation du niveau de preuve	Oui	Oui	Oui	Oui
NICE UK 2018 (48)	Renal replacement therapy and conservative management	Évaluation du niveau de preuve	Oui	Oui	Oui	Oui
NICE UK 2013 (84)	Chronic kidney disease (stage 4 or 5): management of hyperphosphataemia.	Évaluation du niveau de preuve	Oui	Oui	Oui	Oui
NICE UK 2016 (33)	Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification	Évaluation du niveau de preuve	Oui	Oui	Oui	Oui

Annexe 2. Comparaison des recommandations : dépistage, diagnostique, pronostic d'évolution de la MRC, circonstances de recours au néphrologue et aux prises en charge multidisciplinaires

Origine (organisme promoteur, pays, année de publication) Intitulé	Dépistage	Albuminurie Protéinurie	Pronostic d'évolution de la MRC	Recours au néphrologue, prise en charge spécialisée multidisciplinaire
Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) Chronic kidney disease Work Group 2013 (17) <i>Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease</i>	Non abordé	Tests recommandés par ordre de préférence (2B) : 1) A/C (de préférence échantillon du matin) 2) P/C (de préférence échantillon du matin) 3) Bandelette réactive lecture automate 4) Bandelette réactive lecture manuelle Trois catégories - A1 normale : < 3 mg/mmol - A2 modérément augmentée : 3-30 mg/mmol - A3 augmentée : > 30 mg/mmol	Progression de la MRC si : - déclin du DFGe entraînant un changement de stade - déclin du DFGe de plus de 25 % par rapport à la valeur initiale Progression rapide si diminution du DFGe > 5 ml/min/1,73 m ² Évaluation du risque de progression à partir de : l'étiologie, la présence d'albuminurie, le stade de MRC, les comorbidités et facteurs de risque associés Utiliser les équations de risque validées (risque d'IRCT, délai d'évolution)	Situations de recours au néphrologue ou aux services spécialisés : - formes progressives - stades 4 ou 5 - MRC héréditaire - IRA, chute rapide du DFGe - albuminurie sévère persistante - hématurie leucocyturie non expliquées - hypertension non contrôlée par au moins 4 agents antihypertenseurs - anomalies persistantes de la kaliémie Planification de la préparation au traitement de suppléance lorsque le risque d'IRCT à 12 mois est estimé entre 10 et 20 %
Canadian society of nephrology (CSN) 2015 (8) <i>Commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management</i>	Le dépistage généralisé n'est pas recommandé mais proposé dans les populations à risque, avec : diabète, HTA, maladie cardiovasculaire, bilan per-opératoire, exposition au risque d'insuffisance rénale aiguë, maladie de système, traitement néphrotoxique, traitement avec ajustement posologique, antécédent de maladie rénale ou antécédents familiaux de maladie rénale, groupe ethnique à risque Tests : DFG ((CKD-EPI) et recherche d'albuminurie Fréquence : non précisée	Idem KDIGO 2013	Le changement de stade ne traduit pas forcément une progressivité Progression rapide si diminution du DFGe > 5 ml/min/1,73 m ² Évaluation du risque de progression à partir de : l'étiologie, la présence d'albuminurie, le stade de MRC, les comorbidités et facteurs de risque associés, le score KFRE	Recours au néphrologue ou aux services spécialisés : - pour les patients au stade 4, le recours n'est pas recommandé dans le cas de formes stables et avec un diagnostic clair ou chez les patients ayant une espérance de vie réduite ou très âgés - albuminurie sévère (pour décision de biopsie osseuse, traitement immunosuppresseur) - doute sur le diagnostic - polykystose rénale - absence de contrôle de la pression artérielle - troubles hydro-électrolytiques sévères - lithiase récidivante non expliquée - baisse ou variation non attendue du DFG

Origine (organisme promoteur, pays, année de publication) Intitulé I	Dépistage	Albuminurie Protéinurie	Pronostic d'évolution de la MRC	Recours au néphrologue, prise en charge spécialisée multidisciplinaire
				L'efficacité des prises en charge multidisciplinaires aux stades avancés n'a pas été prouvée, alors qu'elles exigent d'importantes ressources
Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) US 2014 (10) <i>Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD</i>	Le dépistage généralisé n'est pas recommandé mais proposé dans les populations à risque : diabète, HTA, maladie cardiovasculaire, maladie auto-immune, antécédent de traitement néphrotoxique, antécédent de maladie rénale ou urinaire, ou antécédents familiaux de maladie rénale, petit poids de naissance, groupe ethnique à risque, statut socio-économique défavorisé, âge > 60 ans Tests : DFGe + A/C Fréquence : non précisée	Idem KDIGO 2013	Réserves sur le critère baisse de 25 % par rapport à la valeur initiale (puisqu'interviennent le niveau initial et le délai) Réserves sur l'interprétation nécessaire de variations du DFG (progression de l'IRC ou épisode aigu ?) Évaluation du risque de progression à partir de : l'étiologie, la présence d'albuminurie, le stade de MRC, les comorbidités et facteurs de risque associés, le score KFRE	Idem KDIGO 2013 sauf pour l'albuminurie où le recours au néphrologue est conseillé en cas de doute sur l'étiologie de l'albuminurie ou lorsque l'albuminurie ne diminue pas en dépit de traitement par IEC
British Columbia US 2019 (28) <i>Chronic Kidney Disease - Identification, evaluation and management of adult Patients</i>	Dépistage ciblé sur la population à risque : diabète, HTA, maladie cardiovasculaire, antécédents familiaux de maladie rénale L'âge n'est pas un facteur de risque Tests : DFGe + A/C Fréquence : tous les 1 à 2 ans	Idem KDIGO 2013	Idem KDIGO 2013	Idem KDIGO 2013
Veteran association Department of veteran affairs Department of defense (VA/DoD) US 2014 (29) <i>Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in primary care</i>	Dépistage ciblé sur la population à risque : diabète, HTA, maladie cardiovasculaire, maladie de système (lupus, VIH, myélome multiple...), sujets âgés, groupe ethnique à risque, antécédents familiaux de maladie rénale Tests : DFGe + A/C Fréquence : non précisée	Idem KDIGO 2013	Non précisé	- à partir du stade 3 - détérioration rapide de la fonction rénale inexplicée - complications (anémie, hyperparathyroïdie secondaire...) - albuminurie sévère - lithiase
KHA-CARI Australie Nouvelle-Zélande 2013 (30) <i>Guideline: Early chronic kidney disease: Detection, prevention and management</i>	Ciblé sur la population à risque : obésité, diabète, HTA, tabagisme, maladie cardiovasculaire, âge > 60 ans, groupe ethnique à risque, antécédents familiaux de	A/C	Non précisé	Idem KDIGO 2013 Le recours à la télémédecine est préconisé en cas d'impossibilité de l'organiser autrement

Origine (organisme promoteur, pays, année de publication) Intitulé I	Dépistage	Albuminurie Protéinurie	Pronostic d'évolution de la MRC	Recours au néphrologue, prise en charge spécialisée multidisciplinaire
	maladie rénale (stade 5), statut socio-économique défavorisé Tests : DFG _e + A/C Fréquence : 1 à 2 ans selon le risque			
NICE UK 2014 (83) <i>Chronic kidney disease in adults: assessment and management</i>	Dépistage ciblé sur la population à risque : diabète, HTA, maladie CV, maladie auto-immune, antécédent de maladie rénale ou urinaire, ou antécédents familiaux de maladie rénale, hématurie Ne pas prendre en compte obésité sans autre facteur de risque, âge, sexe, ethnique Tests : DFG _e + A/C Fréquence : non précisée	A/C	- diminution persistante du DFG _e de 25 % ou plus par rapport à la valeur initiale ou changement de stade, au cours des 12 derniers mois - diminution de 15 ml/min/1,73 m ² ou plus du DFG _e persistant depuis 12 mois Répéter les tests dans les 15 jours pour éliminer une IRA, puis dans les 90 jours pour confirmer la baisse du DFG _e	- stade 4 ou 5 avec ou sans diabète - ACR > 30 mg/mol avec hématurie - ACR > 70 mg/mol - diminution du DFG _e de plus de 25 % par rapport à la valeur initiale, ou diminution de 15 ml/min/1,73 m ² ou plus du DFG _e persistant depuis 12 mois - hypertension non contrôlée par au moins 4 agents antihypertenseurs - MRC héréditaire - sténose de l'artère rénale Le recours à la télé-médecine est préconisé en cas d'impossibilité de l'organiser autrement
Ministry of Health New Zealand 2015 (27) <i>Managing Chronic Kidney Disease in Primary Care National Consensus Statement</i>	Dépistage ciblé sur la population à risque : diabète, HTA, IMC > 35, maladie cardiovasculaire, âge > 60 ans, groupe ethnique à risque, antécédents familiaux de maladie rénale, de traitement néphrotoxique Tests : DFG _e + A/C Fréquence : non précisée	A/C	Progression rapide si diminution du DFG _e > 5 ml/min/1,73 m ²	

Annexe 3. Comparaison des recommandations. Prise en charge des complications (anémie, troubles phosphocalciques)

Origine (organisme promoteur, pays, année de publication) Intitulé	Anémie	Troubles minéraux et osseux (TMO)
<p>Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) Chronic kidney disease Work Group 2012 (17) <i>Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease</i></p> <p>Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) Chronic kidney disease Work Group 2012 (78) <i>KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease</i></p> <p>Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) 2017 (37) <i>Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD)</i></p>	<p>Diagnostic : Hb < 13,0 g/dL chez l'homme et 12,0 g/dL chez la femme</p> <p>Bilan biologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hémogramme avec plaquettes, compte de réticulocytes - ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine - Vit B12 et folates <p>Traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - supplémentation en fer (IV) pendant 1 à 3 mois avant traitement par ASE et avec un objectif de saturation de la transferrine jusqu'à 30 % et ferritine sérique jusqu'à 500 mg/l - traitement par ASE non justifié lorsque l'Hb > 10,0 g/dL - ne pas poursuivre le traitement par ASE lorsque l'Hb > 11,5 g/dL - privilégier la voie SC - résistance aux ASE lorsque la dose nécessaire pour maintenir l'Hb doit être augmentée jusqu'à 50 % de la dose efficace jusqu'alors <p>Les traitements adjuvants des ASE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - vitamines, androgènes ne sont pas recommandés - supplémentation en fer (IV) (avec des objectifs moins élevés) - éviter les transfusions, à réserver aux situations aiguës où une correction rapide est nécessaire (angor instable, hémorragie, chirurgie, hémolyse) ou dans le cas de résistance à l'érythropoïétine 	<ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients avec évidence de TMO et/ou à risque d'ostéoporose, il est suggéré d'évaluer le risque de fracture osseuse par une mesure de la densité minérale et osseuse à condition que le résultat puisse éventuellement impacter la stratégie thérapeutique - Le traitement des TMO doit être basé sur l'évaluation régulière simultanée de la phosphatémie, la calcémie et de la PTH. La concentration optimale de PTH sérique n'est pas connue. Cependant, il est suggéré que chez les patients ayant une valeur de PTH qui augmente progressivement ou qui persiste au-dessus de la normale, la première chose à faire est d'évaluer s'il existe des facteurs modifiables tels qu'une hyperphosphatémie, une hypocalcémie ou un déficit en vitamine D - Il est suggéré d'éviter l'hypercalcémie - Les décisions sur la stratégie thérapeutique visant à faire baisser la phosphatémie devraient être basées sur le caractère progressif et persistant de l'hyperphosphatémie - Il est suggéré de diminuer les taux élevés de phosphate pour atteindre des valeurs normales - Il est suggéré de limiter l'apport alimentaire en phosphate dans le traitement de l'hyperphosphatémie soit comme seul traitement soit en association avec d'autres traitements - Il est raisonnable de considérer l'origine du phosphate (par exemple, origine animale, origine végétale ou apporté par les additifs) dans les recommandations alimentaires formulées - Chez les patients traités, il est suggéré de limiter la dose des chélateurs du phosphate à base de calcium - Le calcitriol et les autres dérivés actifs de la vitamine D ne devraient pas être systématiquement prescrits. Il est raisonnable de réserver leur prescription aux patients ayant une augmentation progressive et sévère de la PTH sérique - Il est suggéré que le calcitriol et les analogues de la vitamine D ne soient pas systématiquement utilisés mais réservés aux patients avec hyperparathyroïdie sévère et progressive
<p>Canadian society of nephrology (CSN) 2015 (8) <i>Commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management</i> Canadian Society of Nephrology <i>Commentary on the</i></p>	<p>Idem KDIGO sauf :</p> <p>Initiation du traitement par ASE à partir d'Hb entre 9 et 10,0 g/dL</p> <p>Supplémentation en fer : cibles CST > 20 % et ferritine sérique > 100 mg/l. Pas de seuils limites à ne pas dépasser (comme saturation de la transferrine < 30 %, ferritinémie < 500 mg/l)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de dépistage biologique des troubles minéraux et osseux avant le stade 4 - Les cibles à atteindre pour le phosphate, le calcium ou le taux de PTH ne peuvent être définies - Les données ne sont pas suffisantes pour recommander ou non les chélateurs de phosphore à base de calcium - Il n'est pas utile de doser la vitamine D avant de traiter

Origine (organisme promoteur, pays, année de publication) Intitulé	Anémie	Troubles minéraux et osseux (TMO)
2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD		
Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) US 2017 (38) <i>Commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD)</i>	Idem KDIGO 2017	<ul style="list-style-type: none"> - Idem KDIGO 2017 pour le recours à l'ostéodensitométrie, le traitement de l'hyperphosphatémie - La biopsie osseuse n'est indiquée que si le résultat influence la stratégie thérapeutique - En l'absence de bénéfice démontré du maintien d'une phosphatémie normale et alors qu'il peut exister certains problèmes de sécurité d'emploi avec certains chélateurs du phosphate, le traitement doit viser les hyperphosphatémies franches - Les recommandations de traitement de l'hyper et de l'hypocalcémie ainsi que du traitement de l'hyperparathyroïdie sont moins consensuelles
Veteran association Department of veteran affairs Department of defense (VA/DoD) US 2014 (29) <i>Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in primary care</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic : Hb < 13,0 g/dL chez l'homme et 12,0 g/dL chez la femme - Initiation de la supplémentation en fer par voie orale - Cible CST > 20 % et ferritine sérique > 100 mg/l - Recours au néphrologue pour l'administration de fer IV Initiation du traitement par ASE seulement lorsque l'Hb est inférieure à 10,0 g/dL Cible de traitement par ASE : ne pas dépasser Hb > 11,5 g/dL 	<ul style="list-style-type: none"> - Les traitements par calcitriol ou les analogues de la vitamine D ne sont pas recommandés pour traiter l'hyperparathyroïdie aux stades 3 et 4 (absence de bénéfice rénal, cardiovasculaire ou osseux démontrés) - Le traitement de l'hyperparathyroïdie par calcimimétiques n'est pas recommandé
KHA-CARI Australie Nouvelle-Zélande 2013 (30) <i>Guideline: Early chronic kidney disease: Detection, prevention and management</i>	Non abordé	<ul style="list-style-type: none"> - Suivre les recommandations générales pour la correction des carences en vitamine D - Le traitement par vitamine D est recommandé dans l'hyperparathyroïdie secondaire
<p>NICE UK 2014 (83) <i>Chronic kidney disease in adults: assessment and management</i></p> <p>NICE UK 2015 (35) <i>Anemia management in chronic kidney disease</i></p> <p>NICE UK 2013 (84) <i>Chronic kidney disease (stage 4 or 5):</i></p>	<p>Idem KDIGO sauf :</p> <p>Diagnostic : Hb < 11,0 g/dL</p> <p>Ne pas se limiter à la ferritine sérique et au coefficient de saturation de la transferrine pour évaluer et suivre les traitements d'une carence en fer, par ASE, utiliser le % GR hypochromes (> 6 %) et la concentration en Hb des réticulocytes (< 29 pg)</p> <p>Cible traitement par ASE : Hb entre 10 et 12 g/dL</p> <p>Supplémentation en fer : ne pas dépasser ferritinémie > 800 mg/l). Cible CST > 20 % et ferritine sérique > 100 mg/l</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de dépistage systématique biologique des troubles minéraux et osseux avant le stade 4 - Dépister et traiter l'hyperparathyroïdie - Pas de supplémentation systématique en vitamine D en prévention des TMO - Traitement par dérivés actifs de la vitamine D seulement en seconde intention - Traitement de l'hyperphosphorémie par acétate de calcium en première intention et carbonate de calcium en deuxième intention

Origine (organisme promoteur, pays, année de publication) Intitulé	Anémie	Troubles minéraux et osseux (TMO)
<i>management of hyperphosphataemia.</i>		
Renal association UK 2017 (81) <i>Clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease</i> Renal association UK 2018 (82) <i>Commentary on the KDIGO Guideline on the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of CKD-MBD</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Idem NICE 2015 - Initiation de la supplémentation en fer par voie orale - Arrêter la supplémentation en fer lors d'épisodes infectieux 	<ul style="list-style-type: none"> - Ostéodensitométrie et traitement de l'ostéoporose : favoriser la décision thérapeutique par concertation multidisciplinaire en impliquant les rhumatologues - La biopsie osseuse n'est indiquée que si le résultat influence la stratégie thérapeutique - Considérer simultanément les valeurs de calcium, phosphate et PTH pour décider du traitement - Hypocalcémie : approche individualisée - Hyperphosphorémie : réduire les apports alimentaires. Le recours aux chélateurs de phosphore devrait relever d'une décision multidisciplinaire - Pas de recours systématique au calcitriol, analogues de vitamine D pour traiter l'hyperparathyroïdie

Annexe 4. Comparaison des recommandations : seuils d'intervention et objectifs de traitement de l'HTA selon les situations (diabète, albuminurie, personne âgée)

	Seuils d'intervention PAS/PAD mm Hg	Objectifs de traitement (PAS/PAD mm Hg)			
		Ni diabète ni albuminurie	Diabète	Albuminurie	Personne âgée
KDIGO 2012 (17) KDIGO 2014 (77)	> 140/90	≤ 140/90	≤ 140/90	≤ 130/80	ND
	> 120/80	≤ 120/80 Non applicable si : diabète, protéinurie sévère (> 1 g/j), DFGe < 20 ml/min/1,73 m ² , PAD < 50 mm Hg, âge > 90 ans			
<i>Canadian Society of Nephrology</i> (8)	> 140/90	≤ 140/90	≤ 140/90	≤ 140/90	ND
<i>Canadian Society of Nephrology</i> (79)	> 140/90	≤ 140/90	≤ 130/80	≤ 140/90	ND
KDOQI (10)	> 140/90	≤ 140/90	≤ 140/90	≤ 130/80	ND
European Renal Best Practice (80)	> 140/90	≤ 140/90	≤ 140/90	≤ 130/80	ND
KHA-CARI (30)	> 140/90	≤ 140/90	≤ 130/80	≤ 130/80	ND
Ministry of Health New Zealand (27)	> 140/90 Personne âgée de plus de 70 ou 75 ans : PAS > 150	≤ 140/90	≤ 140/90	≤ 130/80	PAS ≤ 150 chez les plus de 70 ou 75 ans
NICE 2014 (35)	> 140/90	PAS entre 120 et 139 PAD ≤ 90	PAS entre 120 et 129 PAD ≤ 80	A/C > 70 mg/mmol : PAS entre 120 et 129 PAD ≤ 80	
KDOQI, 2013 (73)	> 140/90	≤ 140/90	≤ 140/90	≤ 140/90	Cibles plus élevées après 80 ans
British Columbia US 2019. (28)	> 140/90	≤ 140/90	≤ 130/80	≤ 130/80	ND
<i>Veteran association Department of veteran affairs Department of defense (VA/DoD)</i> (29)	> 140/90	≤ 140/90	≤ 140/90	≤ 140/90	ND
Fiche mémo HAS (25)	≥ 140/90	PAS entre 130 et 139 PAD ≤ 90			PAS ≤ 150 chez les plus de 80 ans

PAS : pression artérielle systolique PAD : pression artérielle diastolique

Annexe 5. Albuminurie, protéinurie : situations particulières

Une augmentation transitoire de l'albuminurie ou de la protéinurie peut être retrouvée dans les situations suivantes :

- infection urinaire ;
- fièvre ;
- insuffisance cardiaque congestive ;
- protéinurie orthostatique ;
- exercice physique intense moins de 24 heures auparavant ;
- menstruations ;
- traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les AINS peuvent aussi provoquer une glomérulopathie ;
- alimentation riche en protéines.

L'excrétion d'albumine dans les urines dans la MRC n'est pas systématique, certaines situations parmi lesquelles l'infection par le VIH, les gammopathies monoclonales, les néphropathies sans albuminurie, requièrent la recherche de protéinurie dans le cadre du diagnostic.

Annexe 6. MRC Maladies professionnelles (source inrs.fr)

RG 1	Affections dues au plomb et à ses composés
RG 2	Maladies professionnelles causées par le mercure et ses composés
RG 11	Intoxication professionnelle par le tétrachlorure de carbone
RG 12	Affections professionnelles provoquées par les hydrocarbures aliphatiques halogénés énumérés ci-après
RG 21	Intoxication professionnelle par l'hydrogène arsénié
RG 61	Maladies professionnelles provoquées par le cadmium et ses composés

Annexe 7. Herbes chinoises identifiées à risque de néphrotoxicité

Liste non exhaustive.

Source Nephrotoxicity and Chinese Herbal Medicine, Yang *et al.* 2018 (85)

Table 1. Chinese herbal medicines known to contain kidney toxicity components (9,10)			
Active Ingredients	Latin Name	English Name	Chinese Name
Aristolochic acid	<i>Aristolochiaceae</i>	Aristolochic	Ma douling
Aristolochic acid	<i>Aristolochia debilis</i> Sieb. et Zucc.	Radix aristolochiae	Qing muxiang
Aristolochic acid	<i>Aristolochia obliqua</i> S. M. Hwang	Fangchi	Guang fangji
Aristolochic acid	<i>Aristolochia manshuriensis</i> Kom	Manshuriensis	Guan mutong
Aristolochic acid	<i>Aristolochia cinnabarina</i> C. Y. Cheng et J. L. Wu	Root of Kaempfer Dutchmans pipe	Zhu shalian
Aristolochic acid	<i>Aristolochia mollissima</i> Hance	Aristolochia	Xun gufeng
Aristolochic acid	<i>Clematis Chinensis</i> Osbeck	Radix clematidis	Wei lingxian
Aristolochic acid	<i>Asarum heterotropoides</i> Fr. Schmidt var. mandshuricum (Maxim.) Kitag	Asarum sieboldii	Xixin
Aristolochic acid	<i>Aristolochia cathartii</i> Hook	Aristolochia	Fangji
Tripterygine	<i>Tripterygium regelii</i> Sprague et Takeda	Tripterygium	Lei gongteng
Calycanthine	<i>Chimonanthus praecox</i> (Linn.) Link	Chimonanthus	La meigen
Tetrandrine	<i>Stephania tetrandra</i> S. Moore	Tetrandra	Fen fangji
Dauricine	<i>Menispermum dauricum</i> DC	Menispermis	Bei dougen
Brucine	<i>Strychnos nux-vomica</i> Linn	Strychnos	Ma qianzi
Strychnine	<i>Strychnos nux-vomica</i> Linn	Strychnos	Ma qianzi
Veratrine	<i>Leucothoe griffithiana</i> C.B. Clarke	Wood veratry	Mu lilu
Aconitine	<i>Aconitum carmichaeli</i> Debx	Aconitum	Wutou
Pyrrrolizidine alkaloids	<i>Senecio scandens</i> Buch-Ham	Groundsel	Qian liguang
Aconitine	<i>Aconitum tanguticum</i> (Maxim.) Stapf	Monkshood	Fuzi
Croton oil	<i>Croton caudatus</i> Geisel. <i>Croton</i>	Croton	Ba dou
Anthraquinone compounds	<i>Cassia obtusifolia</i> L.	Cassia	Jue mingzi
Anthraquinone compounds	<i>Cassia angustifolia</i> Vahi	Folium senne	Fan xieye
Anthraquinone compounds	<i>Rheum officinale</i> Baill	Rhubarb	Da huang
Chamaejasme flavonoids	<i>Euphorbia fischeriana</i> Steud	Stellera chamaejasme	Lang du
Podophyllotoxin	<i>Dysosma versipellis</i> (Hance) M. Cheng ex Ying	Dysosma	Ba jiaolian
Alisol A 24-acetate	<i>Alisma plantago-aquatica</i> Linn	Alisma	Zexie
Brucea alcohol	<i>Brucea mollis</i> Wal	Brucea	Ya danzi
Bakuchiol	<i>Psoralea corylifolia</i> Linn	Psoralen	Bu guzhi
Geniposide	<i>Gardenia jasminoides</i> Ellis	Gardenia	Zhizi
Esculentoside A	<i>Phytolacca acinosa</i> Roxb	Pokeberry foot	Shanglu

Annexe 8. Bilan de médication et plan pharmaceutique personnalisé

Le bilan de médication et le plan pharmaceutique personnalisé (sources : Avis n° 2017.0082/AC/SA3P du 4 octobre 2017 du Collège de la Haute Autorité de santé (22), fiche mémo SFPC le bilan de médication disponible sur www.sfpc.eu)

Le bilan partagé de médication se définit « comme une analyse critique structurée des médicaments du patient dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement ». Il a pour objectifs : de réduire le risque d'effets indésirables liés aux médicaments (EIM), d'apporter des réponses aux interrogations du patient concernant ses traitements et d'améliorer l'observance thérapeutique.

Le bilan partagé de médication s'appuie sur un entretien structuré avec le patient ayant pour objectif de réduire le risque d'iatrogénie, d'améliorer l'adhésion du patient et de réduire les surcoûts de médicaments. Ses objectifs sont donc en lien direct avec la pertinence, l'efficacité et la qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient.

Le bilan de médication peut être conduit en soins primaires ou en milieu hospitalier. Le bilan de médication en pharmacie d'officine s'inscrit avec la conciliation des traitements médicamenteux en établissements de santé et médico-sociaux, dans un parcours de soins ville/hôpital sur la prévention des effets indésirables médicamenteux graves et de leurs conséquences.

Il apparaît désormais en France dans le cadre législatif du référentiel de compétence des pharmaciens d'officine et hospitaliers (CSP article R. 5125-33-5, décret 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur).

Le bilan partagé de médication comporte 4 étapes : la collecte des données, l'évaluation et l'analyse pharmaceutique clinique, la mise en œuvre et le suivi. Il repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluriprofessionnelle, tout particulièrement avec le médecin.

Il s'ensuit la construction d'un plan pharmaceutique personnalisé, c'est-à-dire un projet formalisé de suivi thérapeutique individualisé proposé par le pharmacien, à l'issue du bilan de médication, dans le cadre d'une concertation pluriprofessionnelle, et négocié avec le patient, dans un souci de continuité des soins.

Annexe 9. Éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique est une dimension de la stratégie de prise en charge de la MRC. Elle s'inscrit dans le parcours de soins du patient¹⁸. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. Elle peut être proposée dès l'annonce du diagnostic ou à tout autre moment de l'évolution de la maladie en fonction des besoins éducatifs du patient et de son acceptation.

L'éducation thérapeutique vise à faire acquérir au patient (en lien avec son entourage) des compétences lui permettant de gérer sa maladie, de réaliser lui-même les gestes liés aux soins, de prévenir les complications évitables et de s'adapter à sa situation.

Pour faciliter l'accès à l'ETP, elle peut être réalisée :

- soit par une équipe multiprofessionnelle formée à l'ETP (86)¹⁹, lorsque l'apprentissage des compétences par le patient nécessite l'intervention d'emblée d'autres professionnels de santé ;
- soit par un ou plusieurs professionnels de santé s'ils sont formés à l'ETP, lorsque l'apprentissage des compétences par le patient ne nécessite pas l'intervention d'emblée d'une équipe ou que l'accès à un programme d'ETP est impossible du fait de l'absence d'offre sur le territoire, de l'éloignement du domicile du patient, de l'état de santé du patient.

Elle s'appuie sur les quatre étapes suivantes :

1. Élaborer un diagnostic éducatif

Connaître le patient, identifier ses besoins, ses attentes et sa réceptivité à la proposition de l'ETP.

Appréhender les différents aspects de la vie et de la personnalité du patient, évaluer ses potentialités, prendre en compte ses demandes et son projet.

Appréhender la manière de réagir du patient à sa situation et ses ressources personnelles, sociales, environnementales.

2. Définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage

Formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique.

Négocier avec lui les compétences, afin de planifier un programme individuel.

Les communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise en œuvre et le suivi du patient.

3. Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP individuelles ou collectives ou en alternance

Sélectionner les contenus à proposer lors des séances d'ETP, les méthodes et techniques participatives d'apprentissage.

Réaliser les séances.

4. Réaliser une évaluation des compétences acquises, du déroulement du programme

Faire le point avec le patient sur ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer, ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir, la manière dont il s'adapte à ce qui lui arrive.

Proposer au patient une nouvelle offre d'ETP qui tient compte des données de cette évaluation et des données du suivi de la maladie chronique.

Modalités de mise en œuvre

L'ETP concerne le patient et son entourage.

L'éducation thérapeutique est proposée sous la forme de séances dédiées (collectives ou individuelles).

Elle peut être proposée et réalisée en consultation, lors d'une hospitalisation, en visite à domicile, dans le cadre du programme d'un centre spécifique ou d'un réseau de soins proche du domicile du patient. Elle se déroule avec une alternance de sessions éducatives et de périodes de vie à domicile.

¹⁸ Articles L. 1161-1, L. 1161-2, L. 1161-3, L. 1161-4, L. 1161-5, L. 1161-6 du Code de la santé publique, Éducation thérapeutique du patient.

¹⁹ Décret n° 2010-906 du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient.

Annexe 10. Principaux médicaments néphrotoxiques et lésions rénales induites

(Source Vidal recommandations : https://www.vidal.fr/recommandations/4044/prescription_et_populations_particulieres_medicaments_et_fonction_renale/principaux_medicaments_nephrotoxiques_et_lesions_renales_induites/ consulté le 2 octobre 2010)

Classe, sous-classe ou principe actif	Lésion rénale
Analgésiques (abus chronique)	Insuffisance rénale chronique
Antibiotiques	
aminosides	Nécrose tubulaire aiguë
bêtalactamines	Néphropathie interstitielle aiguë, néphropathie glomérulaire
céphalosporines	Néphropathie interstitielle aiguë
fluoroquinolones	Néphropathie interstitielle aiguë
sulfamides	Néphropathie interstitielle aiguë, obstruction tubulaire
rifampicine	Néphropathie interstitielle aiguë
vancomycine	Néphropathie interstitielle aiguë
Anticancéreux	
5-FU	Néphropathie vasculaire aiguë
anti-VEGF	Néphropathie vasculaire aiguë
bléomycine	Néphropathie vasculaire aiguë
carmustine	Néphropathie interstitielle chronique
cisplatine	Nécrose tubulaire aiguë, insuffisance rénale chronique
gemcitabine	Néphropathie vasculaire aiguë
ifosfamide	Insuffisance rénale chronique
méthotrexate	Obstruction tubulaire
mitomycine	Néphropathie vasculaire aiguë
Antimycotiques : amphotéricine B	Insuffisance rénale fonctionnelle, nécrose tubulaire aiguë
Antiparasitaires	
pentamidine	Nécrose tubulaire aiguë
quinine	Néphropathie vasculaire aiguë
Antirhumatismaux	
AINS (inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou pas)	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie interstitielle aiguë, néphropathie glomérulaire, hypertension artérielle
allopurinol	Néphropathie interstitielle aiguë
bisphosphonates IV (dont acide zolédronique)	Néphropathie glomérulaire
Antiviraux	
aciclovir	Néphropathie interstitielle aiguë, obstruction tubulaire
adéfovir	Nécrose tubulaire aiguë
foscarnet	Nécrose tubulaire aiguë, néphropathie glomérulaire, obstruction tubulaire
ganciclovir	Obstruction tubulaire
ténofovir	Syndrome de Fanconi, insuffisance rénale chronique
Immunosuppresseurs	
ciclosporine	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie vasculaire aiguë, néphropathie interstitielle chronique, insuffisance rénale chronique

Classe, sous-classe ou principe actif Lésion rénale	
interféron	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie vasculaire aiguë, néphropathie glomérulaire
interleukine 2	Insuffisance rénale fonctionnelle
tacrolimus	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie vasculaire aiguë, insuffisance rénale chronique
immunoglobulines	Nécrose tubulaire aiguë
Médicaments du système cardiovasculaire	
bloqueurs du SRA : IEC, ARA II, aliskiren	Insuffisance rénale fonctionnelle, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale chronique, hyperkaliémie
dextran	Nécrose tubulaire aiguë
diurétiques de l'anse et thiazidiques	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie interstitielle aiguë
méthyl dopa	Néphropathie interstitielle aiguë, sclérose rétropéritonéale
Médicaments du système digestif	
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Néphropathie interstitielle aiguë
anti-H2 : cimétidine, ranitidine	Néphropathie interstitielle aiguë
mésalazine	Insuffisance rénale chronique
Médicaments de l'hémostase	
clopidogrel, ticlopidine	Néphropathie vasculaire aiguë
héparine	Embols de cholestérol
streptokinase, ténecteplase	Embols de cholestérol
warfarine	Néphropathie interstitielle aiguë, embols de cholestérol
Médicaments du système endocrinien	
estrogènes	Néphropathie vasculaire aiguë
propylthiouracile	Néphropathie interstitielle aiguë
Médicaments du système nerveux	
carbamazépine	Néphropathie interstitielle aiguë
dérivés de l'ergot	Sclérose rétropéritonéale
lithium	Néphropathie glomérulaire, néphropathie interstitielle chronique, insuffisance rénale chronique
phénytoïne	Néphropathie interstitielle aiguë
acide valproïque	Néphropathie interstitielle aiguë

Annexe 11. Néphrotoxicité des produits de contraste (iodés, gadolinés) et mesures de néphroprotection

Sources ; *European Medicines Agency* EMA 2017 (16) *European Society of Urogenital Radiology* ESUR 2018 (15)

Définition

La néphrotoxicité d'un produit de contraste est définie par une altération de la fonction rénale : augmentation de la créatininémie de plus 1,5 fois ou de 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) survenant dans les deux à trois jours suivant l'injection intravasculaire d'un produit de contraste, en l'absence d'une étiologie alternative (15).

Néphrotoxicité des produits de contraste iodés

La néphrotoxicité des produits de contraste iodés est établie dans le cas d'IRC.

Chez les patients avec :

- débit de filtration glomérulaire estimé < 60 ml/min/1,73 m² avant injection intra-artérielle ;
- débit de filtration glomérulaire estimé < 45 ml/min/1,73 m² avant injection intraveineuse ;
- en particulier, en association avec les facteurs de risque associés :
 - néphropathie diabétique,
 - déshydratation,
 - insuffisance cardiaque congestive (grades 3-4 NYHA) avec fonction ventriculaire gauche altérée,
 - infarctus du myocarde récent (< 24 h),
 - ballon de contre-pression aortique,
 - hypotension péri-procédurale,
 - hémocrite bas,
 - âge supérieur à 70 ans,
 - administration concomitante de médicaments néphrotoxiques,
 - insuffisance rénale aiguë ou suspicion d'insuffisance rénale aiguë.

Et aussi en rapport avec les procédures utilisées :

- injection intra-artérielle de produit de contraste ;
- produits de contraste de haute osmolalité ;
- volumes élevés de produit de contraste ;
- plusieurs injections de produit de contraste en quelques jours.

Des précautions doivent être prises pour limiter les risques lorsque les examens avec injection intravasculaire de produit de contraste iodés sont nécessaires :

- envisager une méthode d'imagerie alternative qui n'utilise pas de produit de contraste iodé ;
- disposer du DFGe de moins de 2 semaines pour le stade 3B, de moins de 1 semaine pour les stades 4 ou 5 ;
- interrompre l'administration d'agents néphrotoxiques avant et après la procédure (grade 1C) (à discuter avec le prescripteur) ;
- ne pas utiliser les agents à osmolarité élevée (niveau 1B) ;
- utiliser la plus petite dose possible (non gradé) ;
- expansion volumique : assurer une bonne hydratation salée 12 h avant, durant et 12 h après la procédure (grade 1A) ;
- mesurer le débit de filtration glomérulaire (DFGe) entre 48 et 96 h après la procédure. Ne réintroduire les traitements interférant avec l'hémodynamique glomérulaire (IEC/ARA2/diurétiques) et la metformine qu'après avoir pu constater l'absence d'aggravation de la fonction rénale.

Néphrotoxicité des produits de contraste gadolinés

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a conclu son examen consacré à des agents de contraste à base de gadolinium en confirmant les recommandations de restreindre l'utilisation de certains agents à base de gadolinium linéaires utilisés pour les IRM et de suspendre les autorisations d'autres agents :

- les agents linéaires administrés par voie intraveineuse, acide gadoxétique et acide gadobénique, peuvent continuer à être utilisés pour les scanners hépatiques étant donné qu'ils se retrouvent dans le foie et répondent à un besoin diagnostique important ;
- l'acide gadopentétique injecté par voie intra-articulaire (dans les articulations) peut continuer à être utilisé pour les arthroscanners étant donné que la dose de gadolinium utilisée pour les injections dans les articulations est très faible ;
- tous les autres agents linéaires administrés par voie intraveineuse (gadoloamide, acide gadopentétique et gadoversétamide) doivent être suspendus dans l'Union européenne (UE) ;
- des agents d'une autre classe à base de gadolinium, connus sous le nom d'agents macrocycliques (gadobutrol, acide gadotérique et gadotéridol), sont plus stables et ont une pro-pension plus faible à libérer du gadolinium que les agents linéaires. Ces produits peuvent continuer à être utilisés dans leurs indications actuelles, mais aux doses les plus faibles permettant de rehausser suffisamment la qualité des images et uniquement lorsque les examens sans agent de contraste ne sont pas adaptés.

Ainsi lorsque l'injection est nécessaire, les recommandations suivantes peuvent être appliquées :

- le gadodiamide (Omniscan[®]), le gadopentétate de diméglumine (Magnevist[®]) et le gadoversétamide (Optimark[®]) sont contre-indiqués à l'exception du Magnevist[®] pour une arthroscopie ;
- lorsque le DFG estimé est inférieur à 30 ml/min/1,73 m², si l'examen est indispensable, il sera réalisé avec un sel de gadolinium présentant un risque faible (Gadovist[®], Prohance[®], Dotarem[®]) ou un risque modéré, gadobénate de diméglumine (Multihance[®]), Gadofosveset trisodico (Vasovist[®], Ablavar[®]), Gadoxetate disodium (Primovist[®], Eovist[®]) et avec la plus petite dose (sans jamais dépasser la dose 0,1 mmol/kg ESUR 2012). La réadministration devra être espacée d'au moins 7 jours. Il faut toujours noter dans le dossier du patient le nom et la dose de produit de contraste utilisé ;
- si l'insuffisance rénale est modérée (DFG estimé inférieur à 60 ml/min/1,73 m² et supérieur à 30 ml/min/1,73 m²), il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation de ces produits, mais il paraît raisonnable de limiter le volume administré.

Annexe 12. Substances à marge thérapeutique étroite pouvant bénéficier de la mention non substituable

Source : l'arrêté ministériel du 12 novembre 2019 liste 13 substances pour lesquels le motif « médicament à marge thérapeutique étroite » est applicable et autorise le pharmacien à exclure la substitution :

- Antiépileptiques
 - lamotrigine
 - lévétiracétam
 - prégabaline
 - topiramate
 - valproate de sodium
 - zonisamide

- Immunosuppresseurs
 - azathioprine
 - ciclosporine
 - mycophénolate sodique
 - mycophénolate mofétil

- Hormones thyroïdiennes
 - lévothyroxine

- Médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes
 - buprénorphine

- Antinéoplasiques inhibiteurs des protéines kinases
 - évérolimus

Annexe 13. Teneur en potassium et en phosphore des aliments

Source : *Maladies rénales : guide pratique de nutrition. Chauveau, 2006 (87)*

Le potassium est présent dans quasiment tous les aliments.

Les aliments les plus riches en potassium sont :

- sel de régime (= chlorure de potassium) ;
- fruits oléagineux : cacahuètes, pistaches, noix, noisettes, avocats, etc. et les aliments en contenant (nougat, pâte d'amande, etc.) ;
- fruits secs : abricots, figues, raisins, dattes, bananes, châtaignes... et les aliments en contenant (crème de marron, etc.) ;
- légumes secs : lentilles, haricots blancs, pois chiches, fèves, etc. ;
- certains légumes verts : blettes, champignons, épinards, fenouil, mâche, pissenlit, persil ;
- céréales complètes : pains, farines, pâtes et riz complets ;
- chips, frites industrielles ;
- potages, soupes, bouillons de légumes ;
- jus de fruits ;
- chocolat, cacao et les aliments en contenant ;
- ketchup ;
- aliments déshydratés : café soluble, lait en poudre.

Recommandations pour limiter le potassium dans son alimentation : par jour se limiter à un plat de crudité, un plat de légumes cuits ou de pommes de terre, un fruit cuit et un fruit cru.

Les légumes et les pommes de terre doivent être épluchés, coupés en petits morceaux et être cuits à grande eau. En effet, le potassium est soluble dans les eaux de trempage et de cuisson. L'eau de cuisson ne doit pas être consommée, il est indispensable pour ces aliments d'éviter de pratiquer des cuissons à la vapeur, au micro-ondes, etc., dont le but est de conserver minéraux et vitamines. Les fruits crus seront pelés, car le potassium s'accumule plus particulièrement dans la peau.

Équivalences potassiques

1 plat de légume cuit ou de pommes de terre

= 200 g de légumes verts cuits, maïs, petits pois

= 200 g de pommes de terre bouillies

= 100 à 150 g de légumes secs

1 fruit

= 200 g de pommes, poires, fraises, clémentines...

= 150 g de cerises, oranges, prunes

= 100 g de kiwi, banane, melon, abricot, raisin

Le phosphore est surtout présent dans les aliments riches en protéines.

Les aliments riches en phosphore sont :

- abats : foie, cervelle, rognons, ris de veau et d'agneau ;
- certains poissons : sardine sous toutes ses formes, dorade, hareng ;
- crabe ;
- pigeon, faisan, oie ;
- céréales complètes : pain complet, pâtes complètes, riz complet ;
- fromages : en particulier tous les fromages à pâte dure (gruyère, comté, emmental, beaufort, parmesan, cantal, etc.), crème de gruyère (la Vache qui rit[®], chèvre sec) ;
- fruits oléagineux : amandes, cacahuètes, noisettes, noix, pistaches ;
- légumes secs : haricots blancs, lentilles.

Équivalences en phosphore

Quantité équivalente de phosphore dans :

- = 1 yaourt
- = 200 g de fromage blanc à 20 % de matières grasses
- = 150 g de petit suisse à 40 % de matières grasses
- = 45 g de camembert
- = 20 g de gruyère

En présence d'une hyperphosphorémie, il est indispensable de réaliser une enquête alimentaire. En effet, très fréquemment, le diététicien ne décèlera pas d'erreur alimentaire. Il ne faut pas supprimer systématiquement certains aliments, notamment les produits laitiers, source de calcium et protéines. Pour éviter tout risque de dénutrition, il est nécessaire de donner des équivalences au patient en fonction de sa culture et de ses habitudes.

Annexe 14. Contenu du bilan pré-transplantation

Source : HAS, 2015 (42)

« Il est recommandé de disposer des résultats d'un bilan commun à tout candidat à la transplantation rénale. Ce bilan sera complété en fonction des données cliniques, de l'âge et des antécédents ou comorbidités, ou en cas d'antécédent de transplantation du patient. En cas de situations complexes ou de situations où l'inscription est incertaine, les typages HLA et les sérologies spécifiées seront réalisés après décision d'inscription. Ce bilan commun comprend :

- recueil détaillé des antécédents personnels et familiaux, médicaux, chirurgicaux, obstétricaux, allergiques, transfusionnels, thromboemboliques et hémorragiques ; historique des accès vasculaires ; portage de bactéries multirésistantes si connues ; recueil précis de la néphropathie initiale (analyse de la biopsie rénale si disponible), de son évolution, et évaluation du risque de récurrence ; examen physique détaillé et notamment : pouls périphériques, pression artérielle, phénotype et examen cutané, poids, taille, IMC ;
- bilan biologique :
 - groupe sanguin ABO, rhésus, agglutinines irrégulières,
 - NFS plaquettes, TP-INR, TCA, fibrinogène,
 - typage HLA et anticorps anti-HLA (après décision d'inscrire en cas de situations complexes),
 - sérologies : VIH, VHB, VHC, et après décision d'inscription : CMV, EBV, toxoplasmose, VZV,
 - ainsi que syphilis, HTLV1 et autres éventuelles sérologies demandées par l'Agence de la biomédecine,
 - calcium, phosphates, parathormone,
 - ASAT, ALAT, bilirubine totale, PAL, gamma GT,
 - glycémie à jeun ;
- situation vaccinale et mise à jour des vaccinations selon les recommandations en vigueur avant la transplantation rénale ;
- imagerie et autres examens complémentaires :
 - radiographie thoracique,
 - ECG 12 dérivations, échographie cardiaque,
 - échographie ou autre examen d'imagerie rénale ;
- consultations au sein de l'équipe de transplantation :
 - consultation néphrologique,
 - consultation chirurgicale,
 - consultation anesthésique,
 - consultation psychologique ou psychiatrique, si disponible ;
- évaluation de la situation sociale du patient. »

Annexe 15. Situations de non-orientation vers l'équipe de transplantation

Source : HAS, 2015 (41)

« Il est justifié de ne pas débiter un bilan pré-transplantation et de ne pas orienter les patients vers une équipe de transplantation dans les cas où l'espérance de vie est limitée et/ou les comorbidités entraînent un risque périopératoire trop élevé et/ou le bénéfice de la transplantation en termes d'espérance et de qualité de vie n'est pas attendu. Cette non-orientation est recommandée dans les situations suivantes :

- refus du patient, après avoir vérifié que ce refus ne repose pas sur une information inadéquate ou sur une compréhension incomplète ou erronée de l'information ;
- cancer ou hémopathie maligne requérant un traitement et/ou évolutifs, non en rémission ;
- comorbidités cardio-vasculaires rendant incompatible l'anesthésie générale nécessitée par l'acte chirurgical de transplantation ou FEVG < 35 % ;
- comorbidités respiratoires sévères rendant incompatible l'anesthésie générale nécessitée par l'acte chirurgical de transplantation ; parmi les comorbidités respiratoires sévères peuvent être cités :
 - insuffisance respiratoire chronique sévère avec PaO₂ < 60 mm Hg à l'état basal et/ou oxygénothérapie au long cours,
 - fibrose pulmonaire sévère,
 - syndrome obésité-ventilation avec ventilation mécanique au long cours,
 - hypertension artérielle pulmonaire idiopathique sévère ;
- troubles psychiatriques aigus non stabilisés ou troubles psychiatriques chroniques non suivis, nécessitant des soins psychiatriques avant toute inscription sur la liste d'attente (avis d'un psychiatre) ;
- dépendance à l'alcool ou addiction aux drogues dures sans projet de sevrage ;
- démence avérée évoluée après avis spécialisé ;
- obésité définie par un IMC > 50 kg/m² (au-delà d'un IMC à 40 kg/m², le recours à la transplantation reste possible dans certaines situations particulières) ;
- âge supérieur à 85 ans (au-delà de 85 ans, l'orientation doit rester exceptionnelle) ;
- patients pour lesquels le choix du traitement conservateur a été fait. »

Annexe 16. Informations comparatives dialyse péritonéale et hémodialyse (59)²⁰

Les informations contenues dans ce tableau sont destinées à faciliter les échanges entre le patient et le professionnel de santé.

Questions fréquemment posées	Dialyse péritonéale	Hémodialyse
Comment fonctionne la dialyse ?	<p>Méthode utilisant les capacités de filtration du péritoine (<i>membrane qui enveloppe les organes de la cavité abdominale et le tube digestif</i>). Elle permet des échanges entre le sang et un liquide dénommé dialysat, à l'intérieur du corps.</p> <p>Le dialysat est introduit dans la cavité péritonéale (infusion) au moyen d'un cathéter de dialyse souple et permanent placé par voie chirurgicale dans l'abdomen. Après un temps de contact (stase), le liquide est vidangé (drainage) :</p> <ul style="list-style-type: none"> par gravité et manuellement ; <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> grâce à une machine (cycleur). 	<p>Méthode permettant des échanges à l'extérieur du corps entre le sang et un liquide (dialysat) à travers un filtre artificiel dénommé dialyseur. Elle nécessite une machine (appelée générateur) alimentée par une eau traitée.</p> <p>Ces échanges se font grâce à la mise en place d'une voie d'abord vasculaire permettant le branchement du générateur, comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> une fistule artério-veineuse créée par voie chirurgicale (communication permanente entre une artère et une veine le plus souvent au niveau de l'avant-bras) ; <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> un cathéter tunnelisé dont une des extrémités est placée dans une veine tandis que l'autre ressort sur la peau.
Où mettre en œuvre la technique ?	<p>Le domicile ou le lieu où réside le patient est adapté à la réalisation de la dialyse péritonéale en s'assurant des conditions suffisantes de sécurité et de confort.</p> <p>Un espace de stockage des poches de dialysat et du matériel est nécessaire au domicile. La gestion des commandes et livraisons des consommables est à organiser.</p> <p>C'est l'établissement de santé qui installe au domicile du patient qu'il prend en charge l'équipement nécessaire en cas de pratique de la dialyse automatisée.</p>	<p>L'hémodialyse peut être réalisée à domicile, en unité d'autodialyse, en unité de dialyse médicalisée, ou en centre au sein d'un établissement de santé.</p> <p>Pour l'hémodialyse à domicile, la gestion des commandes et les livraisons des consommables sont à prévoir ainsi qu'un espace de stockage du matériel et un contrôle de l'installation électrique.</p> <p>C'est l'établissement de santé qui installe au domicile un générateur d'hémodialyse et un système produisant l'eau pour l'hémodialyse.</p>
À quelle fréquence ?	<p>Environ 12 à 14 heures par semaine pour les deux techniques, mais réparties différemment.</p> <p>La dialyse péritonéale est nécessaire tous les jours selon des</p>	<p>L'hémodialyse est intermittente, en général 3 fois dans la semaine, durant 3 à 4 heures.</p>

Questions fréquemment posées	Dialyse péritonéale	Hémodialyse
	<p>cycles d'échanges qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> se réalisent en continu avec plusieurs cycles durant la journée OU toutes les nuits ; comportent 3 étapes : infusion – stase – drainage ; sont manuels ou automatisés. 	<ul style="list-style-type: none"> Le nombre de séances peut être plus important en fonction de l'état de santé du patient. Les jours et horaires des séances sont planifiés à l'avance et doivent tenir compte du travail ou des activités du patient. Selon le lieu de réalisation de l'hémodialyse, le temps de transport, de préparation et de désinfection de la machine s'ajoute à la durée de chaque séance.
Qui met en œuvre la technique et comment ?	<p>Dialyse à domicile, manuelle ou automatisée : réalisée par le patient seul ou avec l'aide d'un aidant si la situation du patient le nécessite ou si le patient le demande.</p> <p>Un infirmier libéral forme le patient ou l'aidant et les accompagne pas à pas dans la mise en œuvre de la dialyse péritonéale.</p> <p>L'hygiène est très importante pour éviter toute infection.</p> <p>Les cycles (infusion – stase – drainage) sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> manuels : effectués par le patient ou un aidant ; ou bien automatisés (effectués par une machine appelée cycleur, généralement la nuit). Le cycleur est le plus souvent installé dans la chambre à coucher pour les dialyses de nuit. 	<p>Hémodialyse à domicile : le patient formé à la technique réalise tous les gestes nécessaires à son traitement : pesée, prise de la pression artérielle, préparation du générateur, branchement et débranchement du circuit extra-corporel et mise en route de la désinfection automatisée du générateur en fin de séance. La présence d'une personne de l'entourage est souhaitable, car elle peut prêter assistance au patient, en particulier pour ponctionner la fistule ou intervenir en cas d'urgence.</p> <p>Un médecin néphrologue assure une astreinte 24 h/24 pour répondre à toute urgence médicale des patients traités à domicile.</p> <p>Hémodialyse en unité d'autodialyse dans des locaux distincts ou communs avec les unités de dialyse médicalisée ou avec le centre d'hémodialyse.</p> <p>Une infirmière est présente en permanence. Une équipe de médecins néphrologues répond à toute urgence médicale des patients dialysés 24 h/24.</p>

²⁰ HAS 2017. Maladie rénale chronique : préparation à la suppléance. Informations pour les professionnels de santé et les équipes de soins. Document réalisé pour les expérimentations pilotées par la DGOS sur le parcours de soins des personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique (article 43 de la loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014).

Questions fréquemment posées	Dialyse péritonéale	Hémodialyse
	<p>Exemple de cycles d'échanges diurnes manuels</p> <p>OU</p> <p>Exemple de cycles d'échanges nocturnes automatisés</p>	<p>L'hémodialyse est dite :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « simple » quand le patient formé assure lui-même tous les gestes nécessaires à son traitement comme ceux de l'hémodialyse à domicile ; - ou bien « assistée » quand le patient a besoin d'un infirmier pour certains gestes. La désinfection du générateur est mise en route et contrôlée par l'infirmier. <p>Hémodialyse en unité de dialyse médicalisée : accueil des patients qui nécessitent une présence médicale non continue pendant la séance de traitement ou qui ne peuvent ou ne souhaitent pas être pris en charge à domicile ou en unité d'autodialyse. C'est l'infirmier qui met en œuvre l'hémodialyse.</p> <p>Hémodialyse en centre au sein d'un établissement de santé permettant l'hospitalisation à temps complet du patient : accueil des patients traités par hémodialyse périodique, dont l'état de santé nécessite au cours de la séance la présence permanente d'un médecin.</p> <p>Le centre se situe au sein d'un établissement de santé permettant l'hospitalisation à temps complet du patient.</p> <p>Les unités de dialyse peuvent accueillir des patients en déplacement ou en séjour de vacances à condition de le planifier à l'avance.</p>
Quelle conséquence sur la diurèse ?	Diurèse (quantité d'urines émises par jour) conservée pendant plusieurs mois voire plusieurs années, selon le degré de fonctionnement des reins.	Arrêt progressif de la diurèse en quelques semaines ou mois d'hémodialyse.

Questions fréquemment posées	Dialyse péritonéale	Hémodialyse
Quelles conséquences sur l'alimentation et la quantité de boisson ?	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentation variée et équilibrée en fonction de l'état clinique et des résultats biologiques • Apport en protéines contrôlé en veillant à éviter une dénutrition • Apport en sel, potassium, phosphore : normal ou contrôlé • Apport modéré en sucres d'absorption rapide • Quantité de boisson adaptée à la diurèse 	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentation variée et équilibrée en fonction de l'état clinique et des résultats biologiques • Apport en protéines contrôlé en veillant à éviter une dénutrition • Apport en sel, potassium, phosphore : contrôlé • Quantité de boisson restreinte à 500 ml + l'équivalent de la diurèse quotidienne • Si diurèse nulle, apport hydrique d'environ 750 ml
Quelle activité physique ?	<p>Une activité physique régulière est à encourager : 30 minutes d'activité par jour.</p> <p>L'activité physique ne se limite pas à la marche et au sport, elle recouvre également des activités comme : faire les courses à pied, jardiner, entretenir la maison, faire des exercices d'assouplissement ou de raffermissement même assis sur une chaise.</p>	
Quel coût ?	<p>La maladie rénale chronique est une affection de longue durée (ALD 19). Les soins sont pris en charge à 100 %.</p> <p>La prise en charge des frais de transport est définie dans la demande de prise en charge à 100 % pour les soins et traitements liés à l'affection de longue durée (ALD 19) (www.ameli.fr/).</p>	

Annexe 17. Dispositifs de coordination des parcours de soins

Les maisons de santé pluriprofessionnelles et les centres de santé

Les maisons de santé sont des structures pluriprofessionnelles dotées de la personnalité morale et constituées entre professionnels médicaux, auxiliaires médicaux ou pharmaciens.

Les centres de santé sont soit monoprofessionnels, soit pluriprofessionnels. Les professionnels de santé y sont salariés et les centres de santé sont tenus de pratiquer le tiers payant.

Dans les deux cas, les professionnels élaborent un projet de santé attestant de leur exercice coordonné qu'ils transmettent à l'agence régionale de santé (ARS). Ils sont appelés à conclure avec l'ARS un contrat pluriannuel d'objectifs et de moyens préalablement à tout versement d'une aide financière par l'agence.

Les communautés professionnelles territoriales de santé (74)²¹ (CPTS)

Les CPTS regroupent l'ensemble des acteurs sanitaires et médico-sociaux sur un territoire, c'est-à-dire à la fois les dispositifs de coordination de proximité (ci-dessus) et les acteurs de soins du second recours, et le cas échéant des établissements de santé, des établissements et services médico-sociaux et sociaux.

Les CPTS sont pilotées par les professionnels de santé : ils formalisent un projet de santé afin de se coordonner sur un territoire pour améliorer l'accès, la qualité et l'organisation des soins dans leurs différentes dimensions :

- améliorer l'accès aux soins : faciliter l'accès à un médecin généraliste, améliorer la prise en charge des soins non programmés en ville, développer le recours à la télésanté (télé médecine et télésoin) ;
- améliorer l'organisation de parcours pluriprofessionnels autour du patient : meilleure articulation entre les différents acteurs de santé entre le premier et le second recours par exemple, gestion de l'articulation ville et hôpital au moment de l'entrée et la sortie d'hospitalisation, maintien à domicile des personnes en situations complexes et des personnes âgées ;
- développer des activités de prévention et de dépistage ;
- développer la qualité et la pertinence des soins.

Les assistants médicaux (75)²²

Leurs missions relèvent de trois domaines d'intervention :

- des tâches de nature administrative (accueil du patient, création et gestion du dossier informatique du patient, recueil et enregistrement des informations administratives et médicales, accompagnement de la mise en place de la télé médecine au sein du cabinet, etc.) ;
- des missions en lien avec la préparation et le déroulement de la consultation (aider le patient à l'habillage, au déshabillage, prise de constantes, mise à jour du dossier du patient, préparation et aide à la réalisation d'actes techniques, etc.) ;
- des missions d'organisation et de coordination : notamment avec les autres acteurs intervenant dans la prise en charge des patients (ESP, CPTS, maison de santé pluriprofessionnelle, ou médecins regroupés pratiquant un exercice coordonné).

Le médecin apprécie lui-même les missions qu'il confiera à l'assistant en fonction de ses besoins, du mode d'organisation.

Les plateformes territoriales d'appui

Elles ont été mises en place par les ARS pour organiser les fonctions d'appui dans les territoires en s'appuyant sur les initiatives des professionnels, notamment les professionnels de ville et des communautés professionnelles territoriales de santé, en vue du maintien à domicile.

L'objectif est d'apporter un soutien pour la prise en charge des situations complexes, quels que soient l'âge et la pathologie, à travers trois types de services :

- l'information et l'orientation des professionnels vers les ressources sanitaires, sociales et médico-sociales de leurs territoires pour répondre aux besoins des patients ;

²¹ <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038954739&categorieLien=id>

²² https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038934376

- l'appui à l'organisation des parcours complexes : organisation des admissions en établissement et des sorties, aide à la coordination des interventions des professionnels sanitaires, sociaux et médico-sociaux ;
- le soutien aux pratiques et aux initiatives professionnelles en matière d'organisation et de sécurité des parcours, d'accès aux soins et de coordination (appui opérationnel et logistique).

Outils nécessaires à la coordination et au partage d'informations

Dans le cadre du programme e-parcours (« Ma santé 2022 »), le développement et le déploiement de services numériques sont projetés, notamment :

- le dossier de coordination, qui s'appuie sur le DMP pour la restitution des données médico-cliniques ;
- le plan personnalisé de santé ;
- le carnet de liaison/suivi de l'utilisateur et la gestion des alertes, qui permet de signaler des événements imprévus ;
- le réseau social professionnel, pour échanger des informations en complément du service de messagerie sécurisée de santé ;
- le partage d'agenda ;
- la gestion des orientations en prévision du retour à domicile : ROR (répertoire opérationnel des ressources) et les outils existants comme ViaTrajectoire et le PRADO (programme de retour à domicile).

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Maladie rénale chronique. Guide parcours de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf
2. Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Ruidavets JB, Cotel D, Wagner A, et al. [Assessment and characteristics of chronic renal insufficiency in France]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2012;61(4):239-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2012.03.003>
3. Agence de biomédecine. Registre français de traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique : rapport du Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) 2017. Saint-Denis La Plaine: AB; 2018.
4. Agence de la Biomédecine. Le rapport médical et scientifique. Du prélèvement et de la greffe en France. Saint-Denis La Plaine: AB; 2019. <https://rams.agence-biomedecine.fr/>
5. Haute Autorité de Santé. Élaboration du guide et des outils parcours de soins pour une maladie chronique. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-05/methode_parcours_de_soins_web.pdf
6. Dori O, Humbert A, Burnier M, Teta D. Risques rénaux des compléments alimentaires: une cause ignorée. *Rev Med Suisse* 2014;10(419):498-503.
7. Stengel B. L'insuffisance rénale chronique: une épidémie? *Presse Med* 2011;40(11):1020-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2011.06.020>
8. Canadian Society of Nephrology, Akbari A, Clase CM, Acott P, Battistella M, Bello A, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management. *Am J Kidney Dis* 2015;65(2):177-205. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.10.013>
9. Farrington K, Covic A, Aucella F, Clyne N, de Vos L, Findlay A, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m²). *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(suppl 2):ii1-ii66. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfw356>
10. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;63(5):713-35. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>
11. Haute Autorité de Santé. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/texte_court_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-22-2_135.pdf
12. Haute Autorité de Santé, Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux. Outil de repérage des risques de perte d'autonomie ou de son aggravation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2835142/fr/l-outil-de-reperage-des-risques-de-perte-d-autonomie-ou-de-son-aggravation
13. Haute Autorité de Santé. Modèle de plan personnalisé de coordination en santé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3083915/fr/plan-personnalise-de-coordination-en-sante
14. Haute Autorité de Santé. Mode d'emploi du plan personnalisé de santé (pps) pour les personnes à risque de perte d'autonomie (paerpa). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/pps-version_web_juillet2013.pdf
15. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on contrast agents. Wien: ESUR; 2018. http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf
16. European Medicine Agency. PRAC confirms restrictions on the use of linear gadolinium agents. Benefit-risk balance of

certain linear gadolinium agents no longer favourable. London: EMA; 2017.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-practice-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents_en.pdf

17. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;3(1).

18. Roux-Marson C, Baranski JB, Fafin C, Exterman G, Vigneau C, Couchoud C, et al. Medication burden and inappropriate prescription risk among elderly with advanced chronic kidney disease. *BMC Geriatr* 2020;20(1):87.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12877-020-1485-4>

19. Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function--the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(9):2852-9.

<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq827>

20. European Medicine Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. London: EMA; 2015.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function_en.pdf

21. Haute Autorité de Santé. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé Sécourir la prise en charge médicamenteuse du patient lors de son parcours de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante#toc_1_3_1

22. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2017.0082/AC/SA3Pdu 4 octobre 2017 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux supports d'accompagnement des patients âgés polymédiqués par les pharmaciens d'officine - le bilan de médication, convention entre l'UNCAM et les syndicats d'officinaux ; 2017.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2797383/fr/avis-n2017-0082/ac/sa3p-du-4-octobre-2017-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-aux-supports-d-accompagnement-des-patients-ages-polymediques-par-les-pharmaciens-d-officine-le-bilan-de-medication-convention-entre-l-uncam-et-les-syndicats-d-officinaux

23. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis* 2020;76(3 Suppl 1):S1-S107.

<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>

24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99(3S):S1-S87.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>

25. Haute Autorité de Santé, Société française d'hypertension artérielle. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine; 2016.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta_mel.pdf

26. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2020. Paris: Ministère des solidarités et de la santé,; 2020.

<https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

27. Ministry of Health. Managing chronic kidney disease in primary care national consensus statement. Wellington: Ministry of Health; 2015.

<https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/managing-chronic-kidney-disease-primary-care-mar15-v2.pdf>

28. British Columbia Ministry of Health. Chronic Kidney Disease - identification, evaluation and management of adult patients. Vancouver: BCMH; 2019.

<https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/ckd-full-guideline.pdf>

29. Department of veterans affairs, Department of defense. VA/DoD Clinical practice guideline

for the management of chronic kidney disease in primary care. Washington: VA; DOD; 2014. <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/ckd/VADoDCKDCPGFinal5082142020.pdf>

30. Johnson DW, Atai E, Chan M, Phoon RK, Scott C, Toussaint ND, et al. KHA-CARI guideline: Early chronic kidney disease: detection, prevention and management. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2013;18(5):340-50. <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12052>

31. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(3):259-303.

32. Palmer SC, Strippoli GF, Craig JC. KHA-CARI commentary on the KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2014;19(11):663-6. <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12320>

33. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. London: NICE; 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>

34. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P, Rahman M, Saland JM, Wilson PW, et al. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis* 2015;65(3):354-66. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.10.005>

35. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: managing anaemia. London: NICE; 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng8>

36. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant* 2015;30 :ii1-142. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv100>

37. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2017 clinical practice guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7(1):1-59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>

38. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2017;70(6):737-51. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.07.019>

39. Lenain R, Boucquemont J. Peut-on évaluer l'effet de la transplantation rénale sur l'espérance de vie par rapport à la dialyse à long terme ? Analyse par score de propension dépendant du temps du registre REIN. *Nephrol Ther* 2019;15.

40. Agence de la Biomédecine, Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie (REIN), France REIN, Trans-Forme, Renaloo. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Rapport 2018. Saint-Denis La Plaine: AB; 2020. <https://www.agence-biomedecine.fr/Le-rapport-du-REIN-2018-est-en-ligne>

41. Haute Autorité de Santé. Transplantation rénale. Accès à la liste d'attente nationale. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/rbp_recommandations_greffe_renale_vd_mel.pdf

42. Haute Autorité de Santé. Transplantation rénale. Accès à la liste d'attente nationale. Du repérage à l'inscription : critères d'orientation et indications. Synthèse de la recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/rbp_greffe_renal_fiche_synthese_criteres_v1_pao.pdf

43. Haute Autorité de Santé. Dialyse péritonéale et hémodialyse : informations comparatives. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/tableau_comparatif_modes_supplance_renale.pdf

44. Haute Autorité de Santé. Résultats des indicateurs pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Prise en charge des patients hémodialisés chroniques. Campagne 2017-données 2017. Saint-Denis La Plaine:

- HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/rapport_dialyse_2017.pdf
45. Kidney Health Australia, Caring for Australasians with Renal Impairment, Lopez-Vargas P, Polkinghorne K. Preparation and placement of vascular access ; 2012. http://www.cari.org.au/Dialysis/dialysis%20vascular%20access/Preparation_and_%20placement.pdf
46. UK Renal Association, Kumwenda M, Mitra S, Reid C. Vascular access for haemodialysis. Clinical practice guideline. 2015. <https://renal.org/wp-content/uploads/2017/06/vascular-access.pdf>
47. Haute Autorité de Santé. Checklist du parcours "Maladie rénale chronique - pré-suppléance". Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/check-list_parcours_mrc_pre-suppléance_web.pdf
48. National Institute for Health and Care Excellence. Renal replacement therapy and conservative management. London: NICE; 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng107>
49. Haute Autorité de Santé. Indications et non-indications de la dialyse péritonéale chronique chez l'adulte. Consensus formalisé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007. https://www.has-sante.fr/jcms/c_702927/fr/indications-et-non-indications-de-la-dialyse-peritoneale-chronique-chez-l-adulte
50. Woodrow G, Fan SL, Reid C, Denning J, Pyrah AN. Peritoneal dialysis in adults and children. Clinical practice guideline. Bristol: RA; 2017. <https://renal.org/wp-content/uploads/2017/06/final-peritoneal-dialysis-guideline667ba231181561659443ff000014d4d8.pdf>
51. European Renal Best Practice (ERBP), Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, Jager KJ, Lameire N, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(7):2082-6. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr168>
52. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *The New England journal of medicine* 2010;363(7):609-19. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1000552>
53. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):884-930. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.015>
54. U.K. Renal Association, Warwick G, Mooney A, Russon L, Hardy R. Planning, initiating and withdrawal of renal replacement therapy. Clinical practice guideline. London: RA; 2013. <https://renal.org/wp-content/uploads/2017/06/planning-initiation-finalf506a031181561659443ff000014d4d8.pdf>
55. LOI n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie *Journal Officiel* 2016;3 février.
56. Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. Les questions à se poser avant de mettre en place une sédation en situation palliative [En ligne]: SFAP; 2019. <http://www.sfap.org/actualite/nouvelle-recommandation-sur-la-sedation-en-situation-palliative>
57. Haute Autorité de Santé. Comment mettre en oeuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? Guide du parcours de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/app_164_guide_pds_sedation_web.pdf
58. Gombert-Jupille B. Préservation du capital vasculaire. *Insuffisance rénale chronique. Soins Infirmiers* 2011;10(56):7.
59. Haute Autorité de Santé. Maladie rénale chronique : préparation à la suppléance. Informations pour les professionnels de santé et les équipes de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/informations_pour_les_professionnels_de_sante_et_les_equipes_de_soins.pdf
60. Haute Autorité de Santé. Dispositif d'annonce d'insuffisance rénale avancée et de

décision partagée sur le mode de suppléance. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-10/dispositif_annonce_supplance_web.pdf

61. Haute Autorité de Santé. Patient et équipe de soins. Méthode pour DÉCIDER ensemble d'un mode de suppléance rénale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/v22-decider_ensemble-080317-relecture-lien.pdf

62. Haute Autorité de Santé. Transplantation rénale. Accès à la liste d'attente nationale. Information à échanger avec le patient. Synthèse de la recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/rbp_greffe_renal_fiche_synthese_informations_v1_pao.pdf

63. Pavkov ME, Nelson RG. Estimating GFR in the Elderly-New Approaches to an Old Problem. *Kidney international reports* 2019;4(6):763-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2019.04.006>

64. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. *Int Urol Nephrol* 2017;49(11):1979-88. <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-017-1682-z>

65. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, Tonelli M, Larsen E, Ghali WA, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006;69(12):2155-61. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000270>

66. Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-Induced Kidney Injury in the Elderly. *Drugs Aging* 2017;34(10):729-41. <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-017-0484-4>

67. Schissler MM, Zaidi S, Kumar H, Deo D, Brier ME, McLeish KR. Characteristics and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2013;18(3):183-7. <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12036>

68. Mizokami F, Mizuno T. Acute kidney injury induced by antimicrobial agents in the elderly:

awareness and mitigation strategies. *Drugs Aging* 2015;32(1):1-12.

<http://dx.doi.org/10.1007/s40266-014-0232-y>

69. Robert L, Ficheur G, Gautier S, Servais A, Luyckx M, Soula J, et al. Community-Acquired Acute Kidney Injury Induced By Drugs In Older Patients: A Multifactorial Event. *Clin Interv Aging* 2019;14:2105-13. <http://dx.doi.org/10.2147/cia.S217567>

70. Jennings ELM, Murphy KD, Gallagher P, O'Mahony D. In-hospital adverse drug reactions in older adults; prevalence, presentation and associated drugs-a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2020;49(6):948-58. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afaa188>

71. Triantafylidis LK, Hawley CE, Perry LP, Paik JM. The Role of Deprescribing in Older Adults with Chronic Kidney Disease. *Drugs Aging* 2018;35(11):973-84. <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-018-0593-8>

72. Pelletier S, Roth H, Bouchet JL, Druke T, London G, Fouque D. Mineral and bone disease pattern in elderly haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* : 2010;25(9):3062-70. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq128>

73. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;62(2):201-13. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.03.018>

74. Arrêté du 21 août 2019 portant approbation de l'accord conventionnel interprofessionnel en faveur du développement de l'exercice coordonné et du déploiement des communautés professionnelles territoriales de santé signé le 20 juin 2019. *Journal Officiel* 2019;24 août.

75. Arrêté du 14 août 2019 portant approbation de l'avenant n° 7 à la convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'assurance maladie signée le 25 août 2016. *Journal Officiel* 2019;20 août(192).

76. Agence nationale d'appui à la performance. Fluidifier les parcours patients et les synergies entre acteurs - Démarches et outils. Paris: ANAP; 2019.

<http://ressources.anap.fr/parcours/publication/2476>

77. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2(5):337-405.

78. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2(4).

79. Ruzicka M, Quinn RR, McFarlane P, Hemmelgarn B, Ramesh Prasad GV, Feber J, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis* : 2014;63(6):869-87.

<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.03.003>

80. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, Vanholder R, London G, Cochat P, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application. *Nephrol Dial Transplant* .2014;29(3):490-6.

<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft321>

81. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. Renal association clinical practice guideline on

Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol* 2017;18(1):345.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12882-017-0688-1>

82. Burton J, Goldsmith D, Ruddock N, Shroff R, Wan M. Commentary on the KDIGO Guideline on the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of CKD-MBD [En ligne] 2018. <https://renal.org/wp-content/uploads/2018/06/FINAL-KDIGO-CKD-MBD-commentary-Final-for-publication.pdf>

83. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. London: NICE; 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>

84. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease (stage 4 or 5): management of hyperphosphataemia. London: NICE; 2013.

<https://www.nice.org.uk/guidance/CG157>

85. Yang B, Xie Y, Guo M, Rosner MH, Yang H, Ronco C. Nephrotoxicity and Chinese Herbal Medicine. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1605-11.

<http://dx.doi.org/10.2215/cjn.11571017>

86. Décret n° 2010-906 du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient. *Journal Officiel* 2010;4 août.

87. Chauveau P, Fouque D, Grigaut E. Maladies rénales : guide pratique de nutrition. Lyon; 2006.

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Groupe de travail

Claude ALLARY, représentant usagers RENALOO, Paris
Anne-Claire BENOTEAU, médecin généraliste, Vigneux-de-Bretagne

Jean-Baptiste BEUSCART, gériatre, Lille
Pierre BLAISE, ARS Pays de la Loire, Nantes
Delphine BLANCHARD, représentante usagers RENALOO, Pontcharra

Hélène BRUN-BUDA, Cnam, Paris
Carole CANTAYRE, diététicienne nutritionniste, Nice
Patrick DISDIER, médecin interniste, Marseille
Yolande ESQUIROL, médecin du travail, Toulouse
Philippe GATAULT, néphrologue, Tours
François GLOWACKI, néphrologue, Lille
Hanen GRASBI, infirmière coordinatrice en transplantation rénale, Nice

Delphine JONAS, Cnam, Paris
Sophie MAHUT, médecin généraliste, Les Mureaux
François MOREAU, endocrinologue, Versailles
Myriam PASTURAL, agence de biomédecine
Laurence PIERONI, biochimie et hormonologie, Montpellier

Elise ROCTON, infirmière, Nantes
Clarisse ROUX-MARSON, pharmacienne, Nîmes
Brigitte THEVENIN-LEMOINE, représentante des usagers France Rein, Paris
Ludivine VIDÉLOUP, infirmière coordinatrice de l'insuffisance rénale chronique, Caen
Cécile VIGNEAU, médecin néphrologue, Rennes
Cédric VILLAIN, gériatre, néphrologue, Caen

Participants HAS

Dr Nathalie POUTIGNAT, cheffe de projet, service des bonnes pratiques
Mme Marie ERBAULT, cheffe de projet, service évaluation et outils pour la qualité et la sécurité des soins
Dr Hélène LAZARETH, cheffe de projet, service évaluation et outils pour la qualité et la sécurité des soins
Mme Isabelle LE PUIL, assistante, service des bonnes pratiques
Mme Emmanuelle BLONDET, documentaliste, service documentation-veille
Mme Maud LEFÈVRE, assistante documentaliste, service documentation-veille

Groupe de lecture

Pr Emmanuel ANDRES, médecin interniste, Strasbourg
Dr Clémence BECHADE, néphrologue, Caen
Dr Amaury BEN HENDA, néphrologue, Bois-Bernard
Mme Yvanie CAILLE, représentante des usagers RENALOO, Paris
M. Sébastien CARBONNET, infirmier, Roubaix
Dr Anne-Laure CHANTECLAIR, pharmacienne, Grenoble
M. Michel COULOMB, représentant des usagers France-Rein, Paris
Pr Jean-Paul CRISTOL, biologiste, Montpellier
Mme Marie-Paule DOUSSEAU, diététicienne, Paris*
Mme Valérie GARNIER, pharmacienne, Meynes
Mme Rita GHOUFLE, infirmière, Lunéville
Mme Sandrine JUILLARD, infirmière, Lyon
Mme Céline PLANES, infirmière, Toulouse

* Expert ne souhaitant pas endosser le guide parcours de soins

M. Ronan LE QUERE, représentant des usagers RENALOO
Dr Julien LEGUEN, gériatre, médecine interne, Rennes
Mme Audren LELONG, infirmière, Cannes
Dr Raphael LOZAT, médecin spécialiste en médecine générale, Moissac
Mme Sylvie MERCIER, représentante des usagers RENALOO, Chambéry
Mme Sylvie PARTOUCHE, diététicienne, Paris
Mme Evelyne RIBAL, infirmière, Montpellier
Pr Antoine THIERRY, néphrologue, Poitiers
Mme Brigitte URSINI, infirmière, Lyon
Pr François VRTOVSNIK, néphrologue, Paris

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

A/C	Albuminurie/créatininurie
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de longue durée
ARA II	Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II
ASE	Agent stimulant de l'érythropoïèse
CCHM	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CRP	Protéine C-réactive
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DP	Dialyse péritonéale
DPA	Dialyse péritonéale automatisée
DPCA	Dialyse péritonéale continue ambulatoire
EAL	Exploration des anomalies lipidiques
ECG	Électrocardiogramme
EER	Épuration extra-rénale
ETP	Éducation thérapeutique du patient
GB	Globule blanc
HAS	Haute Autorité de santé
HTA	Hypertension artérielle
HD	Hémodialyse
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IDE	Infirmier diplômé d'État
IDMS	<i>Isotope dilution mass spectrometry</i>
IMC	Indice de masse corporelle
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale
IV	Intraveineux
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LED	Lupus érythémateux disséminé
MAPA	Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MG	Médecin généraliste
MRC	Maladie rénale chronique
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PA	Pression artérielle
PAS	Pression artérielle systolique
PAD	Pression artérielle diastolique
P/C	Protéinurie/créatininurie
UDM	Unité de dialyse médicalisée
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SRA	Système rénine-angiotensine
VGM	Volume globulaire moyen

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr





HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Transplantation rénale

Accès à la liste d'attente nationale

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Recommandations

Octobre 2015

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique. Ce dernier ainsi que les synthèses de la recommandation sont téléchargeables sur www.has-sante.fr.

Grade des recommandations	
A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

L'argumentaire scientifique de cette recommandation est téléchargeable sur www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service Communication – Information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Glossaire.....	4
Préambule	5
Recommandations	8
1. Parcours d'accès à la liste d'attente de greffe rénale : objectifs.....	8
1.1 Favoriser l'accès à la transplantation et réduire les disparités d'accès.....	8
1.2 Favoriser l'accès à la transplantation avec donneur vivant	8
1.3 Favoriser les inscriptions préemptives ou précoces	9
1.4 Réduire les délais d'inscription.....	9
2. Information du patient par le néphrologue référent	10
2.1 Qui et quand informer ?.....	10
2.2 Quelle information délivrer par le néphrologue référent en vue d'une orientation vers un parcours de greffe ?	11
2.3 Comment informer ?.....	12
3. Orientation du patient par le néphrologue référent vers une équipe de transplantation.....	13
3.1 Quand orienter ?.....	13
3.2 Qui ne pas orienter vers une équipe de transplantation ?	14
3.3 Qui orienter de manière systématique ?	16
4. Réalisation du bilan prétransplantation	17
4.1 Contenu du bilan prétransplantation	17
4.2 Coordination entre équipes de dialyse et de transplantation.....	20
5. Information du patient par l'équipe de transplantation.....	21
5.1 Information à délivrer par l'équipe de transplantation en vue d'une inscription sur liste de transplantation	21
5.2 Information à délivrer par l'équipe de transplantation en cas de décision d'inscription sur liste.....	22
5.3 Quels éléments transmettre par l'équipe de transplantation en cas de décision de non-inscription ?.....	22
6. Inscription sur liste nationale d'attente de greffe rénale	23
6.1 Inscription par l'équipe médicale.....	23
6.2 Non-inscription médicalement justifiée à l'issue du bilan pré-transplantation	25
6.3 Inscription administrative.....	27
Propositions d'indicateurs pour la mise en œuvre et le suivi de la recommandation	28
Annexe 1. Cadre réglementaire et opérationnel de l'inscription sur liste nationale d'attente	31
Annexe 2. Vaccinations à envisager au cours du bilan prétransplantation	34
Annexe 3. Dépistage du cancer en population générale en France.....	35
Annexe 4. Recherche d'une coronaropathie pour les candidats à la transplantation rénale - Arbre décisionnel proposé par l'ERBP en 2013	36
Participants.....	37
Remerciements.....	39
Fiche descriptive.....	40

Abréviations et acronymes

ALAT	Alanine aminotransférase
ARN	Acide ribonucléique
ASAT	Aspartate aminotransférase
CIT	Contre-indication temporaire
CMV	Cytomégalovirus
ECG	Électrocardiogramme
DFG	Débit de filtration glomérulaire
EBV	Virus d'Epstein-Barr
ERBP	<i>European Renal Best Practice</i>
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
Gamma GT ...	Gamma glutamyl transpeptidase
HAS	Haute Autorité de santé
HLA	Antigènes des leucocytes humains (<i>human leukocyte antigen</i>)
HTLV1 ...	Virus T-lymphotropique humain (<i>Human T cell Leukemia/lymphoma Virus</i>)
MRC	Maladie rénale chronique
NYHA	Classification fonctionnelle de l'insuffisance cardiaque par la <i>New York Heart Association</i>
NFS	Numération formule sanguine
PAL	Phosphatases alcalines
TCA	Temps de céphaline activée
TP-INR ..	Taux de prothrombine - <i>International Normalized Ratio</i>
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VZV	Virus varicelle-zona

Glossaire

Néphrologue référent. Est néphrologue référent le néphrologue qui assure le suivi régulier du patient en lien avec le médecin traitant. Ce suivi peut être réalisé en cabinet libéral, en structure de dialyse ou dans une équipe hospitalière, avec ou sans unité de transplantation.

Équipe de transplantation. Ensemble des professionnels exerçant dans une unité hospitalière autorisée pour l'activité de greffe. Dans ce texte de recommandation, sont considérés faisant partie de l'« équipe de transplantation » les professionnels qui concourent avec cette équipe à l'activité de greffe, même s'ils sont rattachés administrativement à une autre entité. Par exemple, anesthésiste rattaché à un service d'anesthésie, mais concourant aux transplantations au sein du même établissement que l'unité de transplantation autorisée.

Préambule

Contexte d'élaboration

La maladie rénale chronique (MRC) est définie, indépendamment de sa cause, par la présence pendant plus de 3 mois de marqueurs d'atteintes rénales ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé inférieur à 60 ml/min/1,73 m². Elle est classée en cinq stades de sévérité croissante, le stade 5 (DFG < 15 ml/min/1,73 m²) correspondant au stade à partir duquel un traitement de suppléance de la fonction rénale doit être envisagé, sauf lorsque le choix d'un traitement conservateur a été décidé.

La transplantation rénale¹ et la dialyse constituent les différentes options possibles pour le traitement de suppléance de la maladie rénale chronique de stade 5. Selon le registre épidémiologie et information en néphrologie (REIN), registre français des traitements de suppléance rénale, 76 187 patients avaient un traitement de suppléance en France au 31 décembre 2013 (soit environ 0,1 % des habitants), dont 42 501 (56 %) en dialyse et 33 686 (44 %) porteurs d'un greffon rénal fonctionnel.

Suite aux travaux d'évaluation médico-économique publiés en 2012 et 2014 par la HAS et l'Agence de la biomédecine, la transplantation rénale est considérée, pour les patients pour lesquels la greffe est indiquée, comme le traitement de suppléance le plus efficace, plus efficace et moins coûteux que les autres stratégies de dialyse évaluées, quel que soit l'âge.

Or, son développement est contraint par le manque de disponibilité de greffons, cette situation structurelle s'aggravant puisque le nombre de nouveaux inscrits sur la liste d'attente de greffe augmente régulièrement depuis 2005, alors que le nombre de reins prélevés sur personnes décédées est relativement stable. En 2014 en France, 3 232 greffes rénales ont été réalisées (+ 5,1 % par rapport à 2013). Au 1^{er} janvier 2015, 11 711 patients étaient inscrits sur la liste en attente de greffe de rein (+ 54 % en 5 ans), dont 40 % étaient placés en contre-indication temporaire (27 % en 2009).

Par ailleurs, plusieurs publications scientifiques relayées par les États généraux du rein en 2012 ont montré qu'il existe en France, comme dans de nombreux autres pays, de fortes disparités sur l'accès à la liste d'attente et à la greffe selon l'âge, les comorbidités, le genre et les régions (cf. argumentaire scientifique, paragraphe 2.3).

Enfin, l'Assurance maladie a estimé le montant des dépenses remboursées pour les patients avec MRC de stade 5 à 3,8 milliards d'euros, dont 0,6 milliard attribué aux transplantations rénales et à leur suivi. Ces dépenses étaient en augmentation de 4,4 % entre 2011 et 2013 et une augmentation régulière du nombre de patients pris en charge est constatée.

Dans ce contexte, le ministère des Affaires Sociales et de la Santé a saisi la Haute Autorité de santé par l'intermédiaire de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et la Direction de la sécurité sociale (DSS), afin d'élaborer « *une stratégie commune concernant les critères d'accès au bilan de prétransplantation et à la liste d'attente [permettant] davantage d'équité et de transparence dans l'accès à la greffe* ».

Objectif de la recommandation

Cette recommandation de bonne pratique est l'une des actions qui visent à la réduction des inégalités d'accès à la transplantation rénale en France².

¹ Les termes « greffe » ou « transplantation » sont utilisés comme stricts synonymes dans cette recommandation.

² Pour une description des données de pratiques et des disparités observées, se reporter au chapitre 2 et aux annexes 7 à 11 de l'argumentaire scientifique.

L'objectif d'amélioration des pratiques est une harmonisation entre les différentes régions françaises des pratiques professionnelles d'inscription sur la liste d'attente selon les profils des personnes ayant une maladie rénale chronique de stade 5 et une réduction du délai d'inscription.

Réglementation

En France, les lois de 2004³ et 2011⁴ relatives à la bioéthique ont précisé les conditions d'accès à une transplantation, ainsi que les conditions du don (donneur vivant ou décédé). L'inscription sur la liste de patients étrangers est également réglementée depuis 1994 ainsi que leurs conditions de séjour en cas de maladie grave (Annexe 1).

Pour pouvoir bénéficier d'une transplantation rénale, quel que soit le lieu de résidence de la personne, une inscription préalable sur la liste d'attente nationale gérée par l'Agence de la biomédecine est indispensable, que la transplantation soit envisagée à partir de donneur vivant ou décédé.

Cette inscription nécessite une décision médicale initiale, suivie d'une confirmation administrative, au sein de l'établissement de santé puis de l'Agence de la biomédecine. Le patient ne peut être inscrit que par une seule équipe médicale de transplantation sur la liste nationale d'attente de greffe rénale gérée par l'Agence de la biomédecine (ABM).

Cette recommandation concerne le parcours du patient jusqu'à la décision d'inscription sur cette liste, auquel elle se limite. Elle s'inscrit dans le cadre administratif réglementaire.

Enjeux éthiques

L'enjeu de cette recommandation est de favoriser l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale, étape préalable indispensable pour l'accès à la greffe, en limitant les risques de perte de chances pour le patient, tant par une inscription trop tardive que par une non-orientation vers un centre de transplantation alors qu'une inscription du patient sur liste d'attente pourrait être proposée.

Cet enjeu n'est pas seulement technique, mais aussi éthique du fait du déséquilibre entre le nombre de greffons disponibles et le nombre de personnes pouvant relever d'une indication de transplantation rénale. Les critères d'orientation des patients vers une équipe de transplantation et d'inscription sur liste d'attente font l'objet de débat au niveau international, notamment entre des positions égalitaristes défendant l'égal accès de chacun à la liste dès lors qu'il peut avoir un bénéfice individuel de la greffe comparativement à la dialyse ou des positions utilitaristes défendant un accès à la greffe maximisé au regard de l'ensemble de la population ayant besoin d'un traitement de suppléance du fait de la contrainte liée au manque de greffons disponibles.

Cette recommandation a été rédigée après discussions relatives aux enjeux éthiques soulevés par l'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale, détaillés dans le chapitre 1 de l'argumentaire scientifique.

Les recommandations décrites ci-dessous constituent un cadre commun à l'ensemble des équipes de néphrologie et de transplantation, mais ne sauraient répondre à l'ensemble des questions éthiques soulevées par certaines situations cliniques singulières.

L'enjeu de ces recommandations est d'augmenter au maximum l'accès à la transplantation de toute personne susceptible de tirer un bénéfice individuel substantiel de la transplantation, à partir d'un donneur vivant ou décédé, comparativement à un autre traitement de suppléance rénale ou à un traitement conservateur⁵. Néanmoins, au regard du principe de justice, le contexte de manque

³ Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Journal officiel 2004;7 août 2004 (182).

⁴ Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. Journal officiel 2011;8 juillet 2011.

⁵ Un traitement conservateur peut être poursuivi ou initié chez les patients pour lesquels un traitement de suppléance n'est pas envisagé (contre-indication définitive à la transplantation, contre-indication médicale à la dialyse, refus du patient des techniques de suppléance, choix du patient ou du néphrologue considérant que le bénéfice du traitement de

de greffons disponibles au regard du nombre de patients susceptibles de tirer individuellement un bénéfice de la transplantation entraîne de nombreux questionnements éthiques, et nécessite de trouver un équilibre entre équité, efficacité et utilité.

Du fait du manque d'offre de greffons au regard des candidats à la transplantation, le principe de justice (équité et égalité de traitement) justifie le dispositif de liste d'attente, afin de proposer aux personnes concernées un accès à la transplantation, tenant compte notamment de leur rang d'arrivée sur la liste, au travers du score d'attribution des greffons.

Considérant que le manque de greffons doit être combattu par une politique incitative au don (vivant ou décédé) et non par une restriction des personnes inscrites sur liste d'attente, le manque de greffons ne doit pas en soi limiter le nombre de personnes inscrites (principe d'équité). Toutefois, l'optimisation du bénéfice de la transplantation à une échelle collective (principe d'utilité) ne peut être exclue, notamment en proposant de ne pas inscrire sur liste des patients dont l'espérance de vie post-transplantation est limitée (principe d'efficacité, et son pendant, le principe de manque d'effectivité (*futility*)⁶, en cas d'absence probable d'effets ou de bénéfices).

Par ailleurs, une augmentation de la durée d'attente d'un greffon est possible, si l'accès à la liste d'attente est augmenté. Cette augmentation pourrait toutefois aussi susciter un développement plus important du prélèvement d'organes et un recours accru à des sources de greffons insuffisamment utilisées en France en comparaison avec d'autres pays (greffons provenant de donneurs vivants ou de donneurs décédés après arrêt cardiaque notamment).

Les principes d'autonomie, de bienfaisance et de non-malfaisance sont également importants à prendre en considération lors des décisions d'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale.

Concernant le principe d'autonomie, l'information du patient est essentielle pour lui permettre un choix éclairé quant à l'orientation précoce vers le parcours d'accès à la transplantation, notamment avant la dialyse, ou à défaut au cours de la dialyse. Cette information présente les bénéfices de la transplantation par rapport aux autres traitements, mais également les contraintes et les risques de la transplantation. Cette dernière ne doit pas être présentée comme une guérison mais peut permettre d'apporter une amélioration significative de la qualité et de l'espérance de vie. La capacité du patient à observer un traitement post-transplantation et un suivi médical à vie lui permettant de suivre ces traitements est également à prendre en considération.

Concernant le principe de bienfaisance et celui de non-malfaisance, les gains en termes de survie, mais également de qualité de vie, nécessitent d'être pris en compte dans l'évaluation des bénéfices possibles de la transplantation. Il est essentiel de tenir compte de ce que le patient attend de la transplantation en termes d'amélioration de sa qualité de vie. Par ailleurs, pour les patients pour lesquels la greffe est indiquée, l'efficacité démontrée de la transplantation en termes de survie comparativement à la dialyse nécessite d'être discutée avec le patient au regard du sur-risque de mortalité postopératoire, démontré selon l'âge dans les 3 à 12 mois suivant la transplantation.

suppléance ne sera pas supérieur compte tenu du contexte général du patient, notamment en termes de qualité et quantité de vie). Il a pour but de ralentir voire de stabiliser la progression de l'insuffisance rénale tout en contrôlant les complications liées au syndrome urémique. Il peut permettre de maintenir la survie pendant une période plus ou moins longue.

⁶ Les termes anglais « *futility* » et français « futilité » sont de faux amis et ne recouvrent pas le même sens dans leur acception principale, le terme français ayant une connotation péjorative que ne comporte pas le terme anglais. En effet, le terme « *futility* » est défini comme un traitement qui n'apporte pas de bénéfice (manque d'effectivité et non pas manque de sérieux), comme pourrait le laisser penser la traduction française « futilité ».

Recommandations

1. Parcours d'accès à la liste d'attente de greffe rénale : objectifs

Il existe plusieurs parcours possibles d'accès à l'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale, qui correspondent à des situations cliniques différentes. Le patient peut être orienté :

- avant toute dialyse (orientation en vue d'une inscription préemptive) ;
- alors que la dialyse a débuté ;
- alors qu'il est déjà porteur d'un greffon (réinscription préemptive ou patient en dialyse pour greffon non fonctionnel).

Au cours d'une vie, un patient avec MRC de stade 5 peut être amené à connaître des périodes où il sera transplanté et d'autres où il sera dialysé.

Du fait des délais d'attente d'un greffon lorsqu'un don de vivant ne peut être envisagé, les patients qui choisissent la transplantation comme traitement de suppléance de première intention (inscription préemptive) peuvent être amenés à être dialysés durant leur période d'attente de greffe.

Selon le guide du parcours de soins pour les patients ayant une maladie rénale chronique, lorsque la question de l'orientation éventuelle du patient vers un parcours d'accès à la liste d'attente se pose, le patient devrait déjà être suivi conjointement par son médecin traitant et un néphrologue (néphrologue référent). Dans le cas contraire, le médecin traitant peut initier le parcours vers l'accès à la liste d'attente en orientant le patient vers un néphrologue.

1.1 Favoriser l'accès à la transplantation et réduire les disparités d'accès

B	<p>R1. L'attention des néphrologues est attirée sur le fait qu'à ce jour, il existe des disparités importantes en termes de taux d'inscription selon les régions françaises.</p> <p>Des déterminants sociaux indépendants des critères médicaux (âge, genre, niveau d'éducation, précarité) peuvent impacter le parcours d'accès à la liste d'attente : il est recommandé aux professionnels d'y être vigilants et d'offrir un accès équitable à l'ensemble de la population.</p>
----------	---

1.2 Favoriser l'accès à la transplantation avec donneur vivant

B	<p>R2. Lorsque le patient est candidat à la transplantation rénale, il est recommandé de discuter systématiquement avec lui des possibilités de greffe à partir de donneur vivant.</p>
----------	--

1.3 Favoriser les inscriptions préemptives ou précoces

AE	<p>Patients non dialysés</p> <p>R3. Afin d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une inscription préemptive sur liste d'attente de greffe rénale, il est recommandé de repérer à l'aide des systèmes d'information à disposition des équipes médicales tous les patients présentant une :</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRC évolutive de stade 4, pour lesquels les professionnels anticipent un besoin de suppléance ou un DFG < 20°ml/min/1,73 m² dans les 12 à 18 prochains mois ; • MRC de stade 5, DFG < 15 ml/min/1,73 m², non encore dialysés.
-----------	--

AE	<p>Patients dialysés non inscrits</p> <p>R4. Afin de s'assurer qu'une inscription sur liste d'attente a été envisagée pour chaque patient dialysé, il est recommandé que les équipes médicales s'aident des systèmes d'information existants pour identifier les patients dialysés non inscrits.</p>
-----------	---

1.4 Réduire les délais d'inscription

C	<p>R5. Il est recommandé que les équipes de néphrologie et du registre REIN mettent en place un système de suivi leur permettant de déterminer les délais d'inscription :</p> <ul style="list-style-type: none"> • identifier le nombre de patients orientés vers un parcours de transplantation ; • noter les dates de réalisation des principales étapes du parcours en vue de suivre leur progression (information, orientation, recherche d'un donneur vivant, début et fin de bilan prétransplantation, décision d'inscription ou de non-inscription), <p>en association aux programmes d'éducation thérapeutique mis en œuvre avant le traitement de suppléance ou au cours du bilan prétransplantation.</p>
----------	--

2. Information du patient par le néphrologue référent

Il s'agit de la première étape du parcours du patient, à l'issue de laquelle le patient décidera avec le néphrologue référent s'il souhaite ou non s'engager vers un parcours d'accès à la liste d'attente.

2.1 Qui et quand informer ?

► Au moins 1 an avant le premier traitement de suppléance

B	<p>R6. Au moins 1 an avant le premier traitement de suppléance, il est recommandé d'informer sur l'ensemble des traitements de suppléance, dont les transplantations avec donneur vivant ou décédé, tout patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> avec une MRC évolutive de stade 4, pour lequel les professionnels anticipent un besoin de suppléance ou un DFG < 20°ml/min/1,73 m² dans les 12 à 18 prochains mois ; avec une MRC de stade 5, DFG < 15 ml/min/1,73 m², non encore dialysé.
----------	--

Le moment futur où la MRC atteindra le stade 5 est par définition incertain. Toutefois, la mise en œuvre d'un traitement de suppléance nécessite d'être préparée pour éviter les recours en urgence. Cette anticipation nécessite de prendre en compte les dernières valeurs estimées du DFG, ainsi que d'autres éléments cliniques, notamment l'évolution de la maladie causale, la survenue de maladie intercurrente, l'influence des mesures de néphroprotection et des traitements médicamenteux, et les comorbidités qui modifient l'évolution, marquée par des périodes de stabilisation et de progression.

À titre de repère, est parfois citée l'estimation suivante d'une évolution rapide du DFG : > 5 ml/min/1,73m² par an.

► Dans les 3 mois après la première dialyse

B	<p>R7. Dans les 3 mois suivant la première dialyse, il est recommandé de s'assurer que le patient est informé des possibilités de transplantation rénale, avec donneur vivant ou décédé, et qu'il a compris si celle-ci constitue pour lui une alternative à la dialyse. Cela a pour objectif de lui permettre de manière précoce un choix secondaire éclairé vers la transplantation, en l'absence de contre-indication documentée (cf. liste ci-dessous).</p>
----------	---

► Au-delà de 3 mois de dialyse

AE	<p>R8. Pour tout patient non informé, dialysé depuis plus de 3 mois, il est recommandé de l'informer sans délai sur l'existence de la transplantation rénale et le déroulement du parcours d'accès à la greffe, en l'absence de contre-indication documentée (cf. liste ci-dessous).</p>
-----------	--

► Après transplantation, lors d'une perte de fonction du greffon

AE	<p>R9. Chez un patient transplanté rénal avec nécessité prévisible de retour en dialyse, les mêmes recommandations s'appliquent.</p>
-----------	--

2.2 Quelle information délivrer par le néphrologue référent en vue d'une orientation vers un parcours de greffe ?

C	R10. Il est recommandé que tout programme d'éducation thérapeutique ou toutes séances d'information présentant les traitements de suppléance comporte un volet relatif à la transplantation rénale, avec donneur vivant ou décédé.
AE	R11. Pour tout patient candidat à la transplantation, il est recommandé, avant de débiter le bilan prétransplantation, de l'informer sur l'ensemble des étapes du bilan et ses modalités de réalisation, ainsi que sur celles du bilan en cas de donneur vivant, et de recueillir son consentement. Le recueil du consentement du patient est une obligation réglementaire avant d'engager tout acte médical (article L°1111-4 du Code de la santé publique). La réglementation n'impose pas, en 2015, que le consentement du patient soit écrit, sauf dans le cadre de recherche biomédicale ou pour certains protocoles spécifiques gérés par l'Agence de la biomédecine (en 2015, transplantation avec donneur décédé après arrêt circulatoire).
AE	R12. Il est recommandé de recueillir les choix de vie, les priorités et les préférences du patient : elles peuvent différer de celles des professionnels de santé. Il est par ailleurs recommandé de s'enquérir de l'information préalable qu'il a recueillie et sur laquelle il fonde ses choix.
AE	R13. Il est recommandé que le néphrologue référent et son équipe informent de manière générale et échangent avec le patient sur : <ul style="list-style-type: none"> • les bénéfiques, risques et contre-indications des différentes options (transplantation rénale avec donneur vivant ou décédé, dialyses et traitement conservateur) en termes de : <ul style="list-style-type: none"> ▸ qualité de vie, ▸ espérance de vie, ▸ risques de complications et de décès, ▸ incertitudes et risque d'échec, ▸ contraintes liées au traitement et au suivi ; • les conséquences des différentes options sur : <ul style="list-style-type: none"> ▸ son autonomie dans ses activités habituelles, ▸ son activité professionnelle ou ses études le cas échéant, ▸ ses relations sociales, affectives, sexuelles, ses projets de parentalité, ▸ son état psychologique, ▸ ses ressources financières.
AE	R14. Tout au long du parcours, il est recommandé d'actualiser, en fonction des résultats des examens effectués, les informations données au préalable au patient, afin de discuter avec lui des nouvelles décisions à prendre.

AE	R15. Pour tout patient qui refuse l'orientation vers un parcours de greffe, il est recommandé de l'informer qu'il peut à tout moment changer d'avis.
-----------	--

2.3 Comment informer ?

C	R16. Il est recommandé de proposer à tout patient, dès lors qu'il a été informé des différents traitements de suppléance, de suivre une information structurée multiprofessionnelle, s'inscrivant si possible dans un programme d'éducation thérapeutique. Pour les patients candidats à la greffe, un suivi tout au long du parcours d'accès à la liste d'attente est recommandé.
----------	--

AE	<p>R17. À défaut et dans tous les cas, il est recommandé que l'information soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • délivrée au patient en l'invitant, s'il le souhaite, à être accompagné d'un ou plusieurs de ses proches ; • délivrée oralement et complétée par divers supports écrits, visuels ou numériques ; • adaptée au stade d'évolution de la maladie et à la situation singulière du patient, en sachant que le refus d'avoir des informations détaillées formulé par certains patients ne doit pas être interprété comme un manque d'engagement dans le processus d'accès à la greffe ; • datée et tracée dans le dossier du patient, et les résultats de la discussion avec le patient actualisés au moins une fois par an, en dehors de contre-indication définitive documentée.
-----------	--

C	<p>R18. Il est proposé aux patients de se rapprocher d'associations d'usagers afin d'échanger avec d'autres patients sur leurs expériences, en vue d'éclairer les décisions qu'ils auront à prendre avec les professionnels de santé pour le choix d'un traitement de suppléance.</p> <p>La participation de patients-ressources dans le cadre d'accompagnements individualisés tout au long du parcours d'accès à la greffe n'a pas fait la preuve de son efficacité pour améliorer l'accès à la liste d'attente de greffe rénale. Toutefois, les enquêtes qualitatives réalisées auprès de patients montrent que la connaissance de l'expérience d'autres patients est l'un des facteurs influençant leurs décisions dans le choix du traitement de suppléance.</p>
----------	---

3. Orientation du patient par le néphrologue référent vers une équipe de transplantation

Il s'agit de la deuxième étape qui correspond à la prise de décision de débuter ou non le parcours de prétransplantation rénale.

Au cours de cette étape, le néphrologue référent, évalue selon les recommandations suivantes, si les conditions médicales du patient lui permettent d'être éligible à la réalisation du bilan prétransplantation en vue d'une inscription sur liste d'attente.

Selon les situations cliniques et les organisations locales, le patient sera orienté vers l'équipe de transplantation avant ou après avoir réalisé tout ou partie des examens du bilan prétransplantation (cf. chapitre 4). Afin d'éviter de réaliser des bilans inutilement, certaines situations complexes justifient que le bilan ne soit débuté qu'après avis de l'équipe de transplantation.

La réalisation du bilan prétransplantation et l'orientation précoces vers l'équipe de transplantation n'impliquent pas une inscription systématique. Elles favorisent les chances du patient de recevoir une transplantation rénale préemptive, en particulier pour les patients avec un donneur vivant potentiel, ou de réduire la durée de sa prise en charge en dialyse.

3.1 Quand orienter ?

AE	<p>R19. En l'absence de critère de non-orientation ou d'orientation à discuter (cf. § 3.2), il est recommandé de débuter le bilan prétransplantation et d'orienter vers une équipe de transplantation :</p> <ul style="list-style-type: none">• en vue d'une inscription préemptive, tout patient avec une MRC évolutive et irréversible de stade 5, non encore dialysé ou de stade 4 avec un DFG < 20°ml/min/1,73 m² ou susceptible d'évoluer vers le stade 5 dans les 12 mois ;• tout patient avec une MRC de stade 5 déjà dialysé, si possible dans les 3 mois suivant la mise en dialyse.
-----------	--

3.2 Qui ne pas orienter vers une équipe de transplantation ?

► Non-orientation justifiée

AE	<p>R20. Il est justifié de ne pas débiter un bilan prétransplantation et de ne pas orienter les patients vers une équipe de transplantation dans les cas où l'espérance de vie est limitée et/ou les comorbidités entraînent un risque péri-opératoire trop élevé et/ou le bénéfice de la transplantation en termes d'espérance et de qualité de vie n'est pas attendu. Cette non-orientation est recommandée dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • refus du patient, après avoir vérifié que ce refus ne repose pas sur une information inadéquate ou sur une compréhension incomplète ou erronée de l'information ; • cancer ou hémopathie maligne requérant un traitement et/ou évolutifs, non en rémission ; • comorbidités cardio-vasculaires rendant incompatible l'anesthésie générale nécessitée par l'acte chirurgical de transplantation ou FEVG < 35 % ; • comorbidités respiratoires sévères rendant incompatible l'anesthésie générale nécessitée par l'acte chirurgical de transplantation ; parmi les comorbidités respiratoires sévères peuvent être cités : <ul style="list-style-type: none"> ▶ insuffisance respiratoire chronique sévère avec PaO₂ < 60 mm Hg à l'état basal et/ou oxygénothérapie au long cours, ▶ fibrose pulmonaire sévère, ▶ syndrome obésité-ventilation avec ventilation mécanique au long cours, ▶ hypertension artérielle pulmonaire idiopathique sévère ; • troubles psychiatriques aigus non stabilisés ou troubles psychiatriques chroniques non suivis, nécessitant des soins psychiatriques avant toute inscription sur la liste d'attente (avis d'un psychiatre) ; • dépendance à l'alcool ou addiction aux drogues dures sans projet de sevrage ; • démence avérée évoluée après avis spécialisé ; • obésité définie par un IMC > 50 kg/m² (au-delà d'un IMC à 40 kg/m², le recours à la transplantation reste possible dans certaines situations particulières) ; • âge supérieur à 85 ans (au-delà de 85 ans, l'orientation doit rester exceptionnelle) ; • patients pour lesquels le choix du traitement conservateur a été fait.
AE	<p>R21. Dans le cas de situations pouvant évoluer favorablement, ces critères de non-orientation justifiée nécessitent d'être réexaminés annuellement par le néphrologue référent, afin de vérifier s'ils sont toujours présents.</p>
AE	<p>R22. En dehors de ces situations (R20), il est recommandé qu'une non-orientation vers une équipe de transplantation soit décidée après échanges avec le patient et avis ou réunion avec un médecin de l'équipe de transplantation.</p>

► Orientation à discuter avec l'équipe de transplantation

Du fait de la très forte prévalence des comorbidités associées aux MRC, de nombreux patients vont présenter une situation complexe. Ils ne relèveront ni des situations où il est justifié de ne pas orienter le patient vers un parcours de greffe rénale, ni des situations où il est justifié qu'il soit systématiquement orienté vers ces équipes.

AE	<p>R23. Dans ces situations complexes, il est recommandé que le néphrologue référent ait un contact avec l'équipe de transplantation afin de discuter la pertinence de l'orientation du patient vers un parcours de greffe rénale, avant d'engager un bilan prétransplantation.</p> <p>Ce contact peut être pris selon différentes formes d'échanges formalisés entre le néphrologue référent et l'équipe de transplantation : échange par courrier, téléphone, discussion sur dossiers, réunion de concertation pluridisciplinaire, télémedecine, consultation du patient auprès de l'équipe de transplantation.</p> <p>Ce contact devrait permettre d'éviter toute perte de chances au patient, c'est-à-dire d'éviter une non-orientation inappropriée, mais aussi de valider la pertinence d'engager le bilan ou encore de hiérarchiser les examens du bilan prétransplantation dans un souci de pertinence des soins.</p>
-----------	---

C	<p>R24. Ce contact entre néphrologue référent et équipe de transplantation est recommandé lorsque le patient présente :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 ou plus de 2 comorbidités ou facteurs de risque suivants : diabète, infarctus du myocarde, maladie vasculaire périphérique, accident vasculaire cérébral, tabagisme, car ces facteurs diminuent significativement la probabilité d'être inscrit ; • un ou plusieurs facteurs de risque de complications post-transplantation connus avant le bilan prétransplantation : <ul style="list-style-type: none"> ▸ obésité avec IMC compris entre 35 et 50 kg/m², ▸ antécédent de cancer, ▸ amylose systémique, ▸ perte d'autonomie ou diminution des fonctions cognitives, documentée à l'aide de tests validés, ▸ troubles ou maladies psychiatriques stabilisés ou suivis, après avis d'un psychiatre, ▸ insuffisance cardiaque, ▸ insuffisance respiratoire modérée, ▸ insuffisance hépatique, ▸ facteurs de risque thromboembolique, ▸ calcifications vasculaires étendues ; • un ou plusieurs facteurs de risques concernant la technique chirurgicale, notamment malformation du tractus génito-urinaire ; • un risque de récurrence de la maladie rénale initiale ; • un antécédent de transplantation rénale ou de toute autre transplantation d'organes ; • une infection chronique (VIH, VHC, VHB).
----------	---

AE	<p>R25. Pour les patients de plus de 70 ans, une évaluation de l'espérance de vie par un score validé peut être utile à la décision d'engager le bilan prétransplantation en accord avec l'équipe de transplantation.</p> <p>En 2015, deux scores cliniques, dont un français, ont été validés à partir de modélisations issues de registres prospectifs. Leur pertinence clinique pour l'identification des patients à orienter vers un parcours d'accès à la greffe rénale reste à confirmer (cf. argumentaire § 4.2.1).</p>
-----------	--

AE	<p>R26. En cas de doute du patient sur le bénéfice potentiel de la transplantation, il est recommandé de lui proposer de rencontrer un membre de l'équipe de transplantation.</p>
-----------	---

3.3 Qui orienter de manière systématique ?

B	<p>R27. En dehors des situations complexes nécessitant une discussion avec l'équipe de transplantation et des situations dans lesquelles il est justifié de ne pas orienter le patient (cf. R20 et R24), il est recommandé, après accord du patient, de débiter le bilan prétransplantation et/ou d'orienter vers une équipe de transplantation tout patient de moins de 85 ans, avec une MRC irréversible, de stade 4 évolutive ou de stade 5, dialysé ou non.</p>
----------	---

Les données françaises issues du registre REIN fin 2012 montraient que parmi les patients adultes de moins de 85 ans jamais inscrits sur liste d'attente et dialysés depuis au moins 18 mois, environ 1 800 ne présentaient aucune comorbidité renseignée. Il pourrait s'agir de situations de perte de chances.

4. Réalisation du bilan prétransplantation

Il s'agit de la troisième étape du parcours du patient, au cours de laquelle le patient complétera l'ensemble des examens du bilan prétransplantation et consultera différents membres de l'équipe de transplantation rénale. La décision d'inscription ou de non-inscription sur liste d'attente sera prise à l'issue du bilan prétransplantation.

Objectifs du bilan prétransplantation

Les objectifs du bilan prétransplantation sont nombreux. Il s'agit de :

- s'assurer que la transplantation est techniquement possible ;
- s'assurer que les chances de survie du patient et sa qualité de vie ne sont pas compromises par la transplantation, comparativement aux autres traitements de suppléance ;
- s'assurer que la survie du greffon rénal n'est pas limitée par un décès précoce probable du receveur (bénéfice maximal obtenu d'une ressource limitée) ;
- s'assurer que des comorbidités préexistantes ne seront pas aggravées par la transplantation ou que leurs traitements seront possibles et acceptés par le patient ;
- évaluer le risque immunologique et les obstacles immunologiques à la transplantation ;
- identifier les mesures à prendre pour limiter les complications péri- et postopératoires et adapter les traitements ou suivis pour améliorer les conditions médicales et psychologiques qui pourraient affecter les résultats post-transplantation ;
- informer les patients de manière personnalisée des risques et bénéfices potentiels de la transplantation par rapport aux autres traitements de suppléance ;
- informer le patient des conséquences de la transplantation sur sa situation sociale et financière et s'assurer que sa situation sociale est compatible avec son inscription administrative.

4.1 Contenu du bilan prétransplantation

► Bilan commun à tout candidat

Ce bilan commun est partiellement fondé sur des examens réalisés dans le cadre du suivi habituel de la maladie rénale chronique. Les autres examens peuvent être prescrits par le néphrologue référent ou l'équipe de transplantation, selon leur organisation locale (cf. § 4.2).

AE	<p>R28. Il est recommandé de disposer des résultats de ce bilan commun à tout candidat à la transplantation rénale. En cas de situations complexes (cf. R. 24) ou de situations où l'inscription est incertaine, les typages HLA et les sérologies spécifiées seront réalisés après décision d'inscription.</p> <ul style="list-style-type: none"> • recueil détaillé des antécédents personnels et familiaux, médicaux, chirurgicaux, obstétricaux, allergiques, transfusionnels, thromboemboliques et hémorragiques ; historique des accès vasculaires ; portage de bactéries multirésistantes si connues ; recueil précis de la néphropathie initiale (analyse de la biopsie rénale si disponible), de son évolution, et évaluation du risque de récurrence ; examen physique détaillé et notamment : pouls périphériques, pression artérielle, phénotype et examen cutané, poids, taille, IMC ; • bilan biologique : <ul style="list-style-type: none"> ▸ groupe sanguin ABO, rhésus, agglutinines irrégulières, ▸ NFS plaquettes, TP-INR, TCA, fibrinogène, ▸ typage HLA et anticorps anti-HLA (après décision d'inscrire en cas de situations complexes), ▸ sérologies : VIH, VHB, VHC, et après décision d'inscription : CMV, EBV, toxoplasmose, VZV, ainsi que syphilis, HTLV1 et autres éventuelles sérologies demandées par l'ABM pour l'inscription, ▸ calcium, phosphates, parathormone, ▸ ASAT, ALAT, bilirubine totale, PAL, gamma GT, ▸ glycémie à jeun ; • situation vaccinale et mise à jour des vaccinations selon les recommandations en vigueur avant transplantation rénale (cf. Annexe 2) ; • imagerie et autres examens complémentaires : <ul style="list-style-type: none"> ▸ radiographie thoracique, ▸ ECG 12 dérivations, échographie cardiaque, ▸ échographie ou autre examen d'imagerie rénale ; • consultations au sein de l'équipe de transplantation : <ul style="list-style-type: none"> ▸ consultation néphrologique, ▸ consultation chirurgicale, ▸ consultation anesthésique, ▸ consultation psychologique ou psychiatrique, si disponible, • évaluation de la situation sociale du patient.
-----------	---

► **Bilan complémentaire fréquent**

AE	<p>R29. Ce bilan commun prétransplantation sera complété en fonction des données cliniques, de l'âge et des antécédents ou comorbidités du patient.</p>
-----------	---

AE	<p>R30. Le bilan biologique complémentaire peut notamment comprendre les examens suivants en cas de facteurs de risque spécifiques identifiés (liste non exhaustive) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sérologie BK virus ; • hyperglycémie provoquée orale ; • HbA1c chez les patients diabétiques ; • bilan lipidique.
-----------	---

Bilan complémentaire en cas d'antécédent de transplantation

AE	<p>R31. En cas d'antécédent de transplantation(s), est notamment recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un recueil précis des données immunologiques, chirurgicales, des traitements de fond, des rejets, de l'observance thérapeutique et des complications post-greffe.
-----------	---

Bilan complémentaire en vue d'une recherche de cancer

AE	<p>R32. Selon l'âge, un dépistage oncologique est recommandé selon les recommandations en vigueur dans la population générale (cancer du sein, cancer du col de l'utérus, cancer colorectal ; cf. Annexe 3).</p>
-----------	--

AE	<p>R33. Selon l'âge et les facteurs de risque individuels identifiés, sont notamment recommandées dans le cadre du bilan complémentaire pour les candidats à la transplantation rénale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • a) chez les hommes candidats de plus de 50 ans, recherche d'un cancer de la prostate ; • b) chez les candidats de plus de 60 ans et ceux avec une néphropathie indéterminée et une anémie, recherche d'un myélome multiple ; • c) chez les candidats présentant un risque accru du cancer urothélial, recherche de ce type de cancer ; • d) chez les candidats infectés par le virus de l'hépatite B ou C, recherche d'un carcinome hépatocellulaire.
-----------	---

Bilan complémentaire cardio-vasculaire

AE	<p>R34. Recherche d'une coronaropathie chez les candidats à une transplantation rénale</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Concernant la recherche d'une coronaropathie, les données cliniques de base, un examen physique, un ECG de repos et une radiographie du thorax constituent une évaluation suffisante pour les candidats asymptomatiques à faible risque coronarien. b) Chez les candidats âgés de 50 ans et plus, ou en cas de diabète, ou d'antécédent de maladie cardio-vasculaire personnel ou familial, une recherche de coronaropathie est recommandée (cf. Annexe 4). Dans le cas où la capacité physique du patient ne lui permettra manifestement pas de réaliser un test d'effort maximal rendant impossible son interprétation, il est proposé de réaliser d'emblée une échographie de stress dobutamine ou une scintigraphie de stress. c) Chez les candidats de moins de 50 ans, il est raisonnable de réaliser une recherche de coronaropathie en présence d'au moins 2 facteurs de risque cardio-vasculaire significatifs, en sus de l'insuffisance rénale chronique (ancienneté de la dialyse, tabagisme, hypertension artérielle et dyslipidémie).
-----------	--

Bilan complémentaire respiratoire

AE	R35. En cas de toux chronique ou de dyspnée d'effort sans lien avec les phénomènes de surcharge pulmonaire hémodynamique, une spirométrie peut être proposée.
-----------	---

4.2 Coordination entre équipes de dialyse et de transplantation

C	<p>R36. Afin de réduire les délais entre le moment où il est décidé d'orienter le patient vers un accès à la greffe rénale et la décision d'inscrire ou non le patient sur liste d'attente, il est recommandé d'organiser le bilan prétransplantation dans des délais courts.</p> <p>En dehors des situations complexes, il est souhaitable d'avoir le même jour les 3 consultations, néphrologique, chirurgicale et anesthésique, au niveau du centre hospitalier où sera réalisée la transplantation.</p>
----------	---

AE	R37. Il est recommandé que le bilan prétransplantation commun soit coordonné en tout ou partie par l'équipe de néphrologie référente, selon l'organisation établie localement avec l'équipe de transplantation. Cette organisation tient compte des échanges préalables entre les deux équipes nécessaires en cas de situation complexe repérée (cf. § 3.3).
-----------	--

5. Information du patient par l'équipe de transplantation

Selon l'organisation des équipes et les situations cliniques, l'information délivrée par l'équipe de transplantation peut être réalisée avant de débiter le bilan et/ou après tout ou partie du bilan prétransplantation.

5.1 Information à délivrer par l'équipe de transplantation en vue d'une inscription sur liste de transplantation

AE	<p>R38. Il est recommandé que le patient soit informé par l'équipe de transplantation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de son rapport individuel des bénéfices/risques de la transplantation par rapport à la dialyse ; • d'une estimation de l'attente sur liste, en reconnaissant que cette estimation est incertaine eu égard à l'activité de prélèvement et à la procédure d'attribution des greffons ; • de la décision médicale de l'inscrire ou non sur liste d'attente de greffe rénale après échanges avec lui, au regard des résultats du bilan prétransplantation et des préconisations de l'équipe de transplantation (cf. chapitre 6). <p>La remise par l'équipe de transplantation d'un document d'information écrit ou de références de sites Internet sélectionnés doit être encouragée.</p>
-----------	---

AE	<p>R39. Certains patients peuvent recevoir un greffon selon une procédure dite « dérogatoire » lorsque le rein du donneur est porteur de marqueurs du virus de l'hépatite B ou C. Dans ce cas, la réglementation prévoit que « <i>le patient doit être informé dès son inscription sur la liste nationale des personnes en attente de greffe de l'éventualité de se voir attribuer ce type de greffon</i> ».</p> <p>L'information « <i>doit porter sur les impacts de ce type de greffe, tant sur les bénéfices attendus et les risques encourus que sur les thérapeutiques qui peuvent être proposées et le suivi thérapeutique qui sera engagé. Le patient doit être également informé d'éventuelles prises en charge médicales complémentaires, telles que des mesures spécifiques de suivi postgreffe. Cette information doit être documentée dans le dossier médical du patient</i> ».</p>
-----------	---

AE	<p>R40. Après accord du patient, il est recommandé que l'un des membres de l'équipe de transplantation informe le néphrologue référent de l'inscription ou non du patient sur la liste nationale d'attente de greffe rénale. Préciser, le cas échéant, si l'inscription a placé le patient en position de contre-indication temporaire (CIT).</p>
-----------	---

5.2 Information à délivrer par l'équipe de transplantation en cas de décision d'inscription sur liste

AE	R41. Il est recommandé d'informer le patient qu'il doit recevoir une confirmation de son inscription par l'Agence de la biomédecine. En l'absence de confirmation reçue dans les 30 jours, il est vivement conseillé au patient d'en faire part à l'équipe de néphrologie référente et/ou de transplantation.
-----------	---

AE	R42. En cas d'inscription en contre-indication temporaire (CIT), il est recommandé que le patient et le néphrologue référent soient informés des raisons motivant cette décision et des conditions qui permettront qu'elle soit levée, afin qu'ils puissent reprendre contact le moment venu avec l'équipe de transplantation pour réévaluer la situation du patient.
-----------	---

5.3 Quels éléments transmettre par l'équipe de transplantation en cas de décision de non-inscription ?

► Décision de non-inscription : choix du patient

AE	R43. En cas de refus du patient d'être inscrit après échanges avec l'équipe de transplantation, il est recommandé d'en tracer les raisons au niveau du dossier médical et d'en informer le néphrologue référent afin qu'il puisse réévaluer une fois par an si le patient maintient son refus.
-----------	--

► Décision médicale de non-inscription

Éléments à transmettre au patient

AE	R44. En cas de décision médicale de non-inscription, il est recommandé que les raisons motivant cette décision de l'équipe de transplantation et les conditions dans lesquelles la situation pourrait être réévaluée ultérieurement soient tracées dans le dossier médical et expliquées au patient. Il est souhaitable que cette information soit délivrée par l'équipe de transplantation, mais selon les cas elle peut être délivrée par le néphrologue référent.
-----------	---

Éléments à transmettre aux autres professionnels de santé

AE	R45. Si le patient souhaite demander un second avis auprès d'une autre équipe de transplantation, il est recommandé de transmettre le bilan prétransplantation à l'équipe consultée.
-----------	--

6. Inscription sur liste nationale d'attente de greffe rénale

Le processus d'inscription sur la liste nationale de greffe rénale comporte 3 étapes :

- inscription sur la liste unique nationale de greffe rénale par une équipe médico-chirurgicale de transplantation autorisée, par voie électronique ;
- confirmation administrative par la direction de l'établissement de santé après avoir vérifié l'identité du patient et les conditions de prise en charge financière de l'opération ;
- confirmation au patient de son inscription sur la liste par le pôle national de répartition des greffons de l'Agence de la biomédecine, après examen du dossier administratif. Cette confirmation place le patient en position d'attente de greffon, sauf si l'inscription a été faite d'emblée en contre-indication temporaire. L'Agence de la biomédecine informe directement le patient de son inscription effective sur la liste nationale d'attente.

6.1 Inscription par l'équipe médicale

Il n'est pas possible de faire une liste exhaustive des situations où le patient peut être inscrit sur liste d'attente de greffe rénale. Seules les situations d'inscriptions spécifiques ou d'inscriptions non justifiées sont ici rapportées.

AE	R46. Pour toutes les situations complexes (cf. R24) ou à la demande d'un des membres de l'équipe de transplantation, il est recommandé que les inscriptions sur liste soient discutées en réunion pluridisciplinaire à l'issue du bilan prétransplantation.
-----------	---

AE	<p>R47. Pour une inscription sur liste d'attente de transplantation rénale, il est nécessaire que le patient ait donné son consentement libre et éclairé après une consultation auprès d'un médecin ou chirurgien de l'équipe de transplantation.</p> <p>Le consentement écrit n'est requis que dans le cadre de recherche biomédicale ou pour certains protocoles spécifiques gérés par l'ABM (en 2015, transplantation avec donneur décédé après arrêt circulatoire).</p>
-----------	---

► Inscription préemptive

Une inscription préemptive est une inscription réalisée avant qu'un traitement par dialyse ne devienne nécessaire. Selon les règles d'attribution des greffons en vigueur en juin 2015 en France, elle permet au patient d'acquérir des points pour le score d'attribution des greffons pendant 1 an maximum avant dialyse. La progression des points acquis au titre de la durée d'attente sur liste reprend au démarrage de la dialyse si le patient n'est pas greffé de manière préemptive.

AE	<p>R48. L'objectif d'une inscription préemptive est d'assurer au patient une inscription avant la nécessité d'être dialysé et d'espérer, dans le meilleur des cas possibles, une greffe préemptive à partir d'un DFG < 15°ml/min/1,73 m², notamment en cas de possibilité de donneur vivant.</p> <p>Lorsque l'inscription sur liste d'attente de greffe rénale isolée est envisagée de manière préemptive, il est recommandé d'inscrire les patients éligibles à la greffe, entre 15 et 20 ml/min/1,73 m² de DFG, en tenant compte de la pente de dégradation du DFG pour adapter le seuil de DFG à l'inscription.</p>
-----------	---

► **Inscription avec donneur vivant**

AE	R49. Il est recommandé de respecter les mêmes critères d'inscription sur la liste d'attente de greffe rénale, que la transplantation soit envisagée à partir d'un greffon de donneur vivant ou décédé.
-----------	--

► **Inscription après mise en place d'un accompagnement spécifique**

AE	<p>Mode de vie, environnement social</p> <p>R50. Dans les situations suivantes, il est recommandé, avant d'inscrire les patients, de s'assurer qu'un accompagnement médical et social spécifique et un traitement, le cas échéant, sont mis en place et permettront de faciliter l'observance du traitement et du suivi post-greffe :</p> <ul style="list-style-type: none"> • patient présentant une dépendance à l'alcool ou aux drogues illicites pouvant entraîner un défaut d'observance thérapeutique, avec projet de sevrage ; • patient présentant un trouble psychiatrique ; • patient non autonome, isolé socialement.
-----------	--

► **Inscription d'emblée en contre-indication temporaire**

Dans certaines circonstances décrites ci-dessous, le patient peut être inscrit sur liste d'attente d'emblée en « contre-indication temporaire » (CIT), ce qui signifie qu'il pourra augmenter son score d'attribution des greffons au maximum pendant une année, mais ne pourra pas recevoir de greffon tant que cette CIT est maintenue.

Cette possibilité est laissée à l'appréciation des équipes de transplantation, qui peuvent préférer ne pas inscrire le patient et réévaluer la situation avec lui dans un second temps, notamment lorsque l'évolution clinique est incertaine.

AE	R51. La durée anticipée de la contre-indication temporaire ne devrait pas excéder 1 an, afin de limiter la répétition des bilans prétransplantation.
-----------	--

<p>R52. Il est possible d'inscrire un patient sur liste d'attente de greffe rénale en le plaçant d'emblée en contre-indication temporaire dans les situations suivantes :</p>	
AE	<p><i>Maladies cardio-vasculaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • insuffisance coronarienne non contrôlée ou artériopathie oblitérante en attente de revascularisation ; • Accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral, syndrome coronarien aigu, de moins de 6 mois.
AE	<p><i>Cancer ou hémopathie maligne</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • cancer ou hémopathie maligne en rémission, dont la durée de contre-indication est à évaluer au cas par cas avec l'oncologue, l'hématologue ou le spécialiste d'organes en fonction : <ul style="list-style-type: none"> ▸ du risque de récurrence du cancer, selon sa nature, son stade et son grade histologique, ▸ de l'âge du patient, ▸ et de la présence de comorbidités pouvant affecter la survie du patient.
AE	<p><i>Troubles psychiatriques, troubles cognitifs et addictions</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • troubles psychiatriques ou troubles cognitifs sévères nécessitant au préalable une adaptation thérapeutique et/ou des mesures spécifiques d'accompagnement en cours de mise en place ; • dépendance à l'alcool ou aux drogues illicites en cours de sevrage.
AE	<p><i>Maladies infectieuses</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • maladies infectieuses nécessitant un traitement de plusieurs mois avant que la transplantation soit possible.
AE	<p><i>Polykystose rénale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • polykystose rénale en attente de néphrectomie ou embolisation de l'artère rénale, préalables à la transplantation.

6.2 Non-inscription médicalement justifiée à l'issue du bilan pré-transplantation

Une non-inscription médicalement justifiée à un temps donné peut être réévaluée en fonction de l'évolution clinique du patient.

► Situations médicales particulières

Sont listées ci-dessous les situations médicales particulières le plus fréquemment à l'origine d'une décision médicale de ne pas inscrire le patient sur liste nationale d'attente de greffe rénale isolée, en complément des situations pour lesquelles il a été décidé de ne pas orienter le patient vers un parcours de transplantation (cf. § 3.2). Cette liste n'est pas exhaustive.

Certaines de ces situations peuvent faire discuter l'opportunité d'une double greffe.

<p>R53. Il est recommandé de ne pas inscrire les patients sur liste d'attente de greffe rénale isolée après bilan prétransplantation dans les situations cliniques suivantes :</p>	
AE	<p><i>Nature et stade d'évolution de la maladie rénale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • insuffisance rénale qui n'est pas progressive et irréversible ; • DFG $\geq 20^{\circ}\text{ml/min/1,73 m}^2$.
AE	<p><i>Maladies cardio-vasculaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • insuffisance coronarienne sévère non revascularisable ; • insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV et/ou fraction d'éjection ventriculaire gauche $< 35\%$) ; • séquelles sévères d'accident vasculaire cérébral ; • maladie vasculaire périphérique sévère non revascularisable.
AE	<p><i>Maladie respiratoire chronique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec index de BODE ≥ 5 ; • insuffisance respiratoire chronique sévère avec $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ et/ou oxygénothérapie au long cours.
AE	<p><i>Cancer ou hémopathie maligne</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • cancer ou hémopathie maligne requérant un traitement et/ou évolutifs ; • antécédent de cancer traité, en rémission n'ayant pas atteint le délai de sécurité préconisé en concertation avec l'oncologue, l'hématologue ou le spécialiste d'organes. Ce délai peut être inférieur à 5 ans. Inscrire en CIT si le délai préconisé est < 1 an.
AE	<p><i>Infections</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • VHC ou VHB en cas de contre-indication posée en concertation avec l'infectiologue ou l'hépatologue ; • VIH si au moins un des critères suivants est présent : <ul style="list-style-type: none"> ▸ non-compliance au traitement, en particulier aux thérapies antirétrovirales hautement actives, ▸ taux de CD4 $\leq 200^{\circ}\text{mm}^3$ dans les 3 derniers mois, ▸ taux d'ARN du VIH détectable dans les 3 derniers mois, ▸ infections opportunistes dans les 6 derniers mois, ▸ signes compatibles avec une leuco-encéphalite multifocale progressive, une cryptosporidie intestinale chronique ou un lymphome.
AE	<p><i>Maladies systémiques évolutives</i></p>
AE	<p><i>Geste chirurgical impossible</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • accès vasculaires ne permettant pas la transplantation et non accessibles à une chirurgie de remplacement.

R53 (suite). Il est recommandé de ne pas inscrire les patients sur liste d'attente de greffe rénale isolée après bilan prétransplantation dans les situations cliniques suivantes :	
AE	<p><i>Troubles psychiatriques et troubles cognitifs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> troubles psychiatriques en phase aiguë ou troubles cognitifs sévères non contrôlés par le traitement et/ou pouvant être aggravés par la transplantation.
AE	<p><i>Maladies digestives</i></p> <ul style="list-style-type: none"> cirrhose non virale compliquée ne relevant pas d'une greffe combinée foie-rein.

► **Association de plusieurs comorbidités ou facteurs de risques**

AE	R54. Il est recommandé que toute décision de non-inscription fondée sur d'autres critères que ceux cités isolément ci-dessus, notamment du fait de l'association de plusieurs comorbidités ou facteurs de risque, dont les facteurs immunologiques, soit discutée et décidée en réunion pluridisciplinaire au sein de l'équipe de transplantation.
----	--

► **Refus du patient**

AE	R55. Il est recommandé de ne pas inscrire sur liste d'attente les patients qui exigeraient d'être transplantés selon des modalités incompatibles avec les règles nationales d'attribution des greffons, après s'être assuré qu'ils les ont bien comprises.
----	--

6.3 Inscription administrative

AE	R56. Il est recommandé que l'inscription administrative soit validée au plus tard dans le mois suivant l'inscription médicale.
----	--

Propositions d'indicateurs pour la mise en œuvre et le suivi de la recommandation

1. Indicateurs avec recueil déjà organisé au niveau national

Le recueil de données permettant le calcul des courbes ou indicateurs suivants est déjà organisé. Certains de ces indicateurs sont déjà disponibles dans les rapports de l'Agence de la biomédecine et du registre REIN, soit au niveau national, soit avec déclinaison régionale ou locale.

Sont proposés pour la mise en œuvre et le suivi de la recommandation :

Indicateurs de résultats finaux

Au niveau national :

- courbe de survie des patients transplantés et des patients inscrits dialysés. Des abaques selon les comorbidités les plus fréquentes et les tranches d'âge seraient utiles à l'information des patients ;
- nombre annuel de décès sur liste d'attente.

Au niveau national avec déclinaison selon les centres de transplantation :

- nombre annuel de transplantations ;
- taux annuel de transplantations à partir de donneurs vivants ;
- taux annuel de transplantations préemptives.

Indicateurs de résultats intermédiaires ou de processus

Au niveau national avec déclinaison régionale :

- taux d'inscription préemptive des patients incidents en dialyse dans l'année ;
- taux d'inscription des patients incidents en dialyse dans l'année et délai entre la première dialyse et l'inscription pour les patients dialysés incidents inscrits ;
- taux d'inscription des patients prévalents en dialyse, selon l'âge et les comorbidités les plus fréquentes (diabète, maladie cardio-vasculaire, etc.).

Au niveau national avec déclinaison selon les centres de transplantation :

- délai d'inscription des nouveaux patients inscrits dans l'année depuis leur première dialyse ;
- délai entre inscription médicale, confirmation administrative et validation de l'inscription ;
- proportion de patients hémodialysés ayant une évaluation de l'accès à la transplantation datant de moins d'1 an (indicateur IPAQS).

2. Indicateurs proposés au niveau local

Indicateurs de structures

Ces indicateurs visent à évaluer la capacité du système de santé locorégional à s'organiser pour répondre aux besoins des patients

- La structure ou le professionnel dispose d'un système d'information, informatisé ou non, lui permettant d'identifier sa file active de patients susceptibles de bénéficier d'une inscription sur liste d'attente de greffe rénale (R3-R4) :
 - patients non inscrits sur liste d'attente qui présentent une MRC de stade 4 évolutive c'est-à-dire un DFG < 20 ml/min/1,73^m et une décroissance du débit de filtration glomérulaire (DFG) supérieure à 5 ml/min/1,73 m² par an ;

- ▶ patients non inscrits sur liste d'attente qui présentent une MRC de stade 5 (en dialyse ou non).
- La structure dispose d'un système d'information, informatisé ou non, lui permettant de déterminer les délais d'inscription des patients qu'elle oriente vers un parcours d'accès à la liste d'attente de transplantation rénale (R5).
- La structure propose des séances d'éducation thérapeutique présentant les traitements de suppléance dont la transplantation rénale, ou travaille en partenariat avec une équipe délivrant ces programmes (R10).
- Des documents d'information écrits, visuels ou numériques présentant les différents moyens de suppléance dont la transplantation rénale avec donneur vivant ou décédé sont à disposition de l'équipe pour être remis au patient (R17-R38).
- Les coordonnées d'associations de patients sont à disposition de l'équipe pour être remises au patient (R18).
- La coordination du bilan de prétransplantation commun est définie localement entre l'équipe de néphrologie et l'équipe de transplantation (R37).
- Les modalités d'échanges entre néphrologue et équipe de transplantation sont définies et organisées pour discuter de l'orientation ou non des patients en cas de situation complexe (R22).
- Des réunions de concertation pluridisciplinaire sont organisées au sein des équipes de transplantation pour discuter des inscriptions ou non en cas de situation complexe (R46-R55)

Indicateurs de processus

Ces indicateurs de processus permettent de suivre les soins réellement délivrés au patient.

Ils sont proposés à titre indicatif pour faciliter les démarches d'amélioration des pratiques que des équipes de néphrologie souhaiteraient engager.

Ils peuvent être intégrés dans un audit clinique rétrospectif à partir de dossiers (30 derniers dossiers) ou de manière prospective pour les patients à venir (recueil pour tout nouveau patient entrant dans la structure ou pour les patients consultés pendant une période ciblée).

Ils concernent les patients qui présentent une MRC de stade 4 évolutive c'est-à-dire un DFG $< 20 \text{ ml/min/1,73}^{\circ}\text{m}^2$ et une décroissance du débit de filtration glomérulaire (DFG) supérieure à $5 \text{ ml/min/1,73}^{\circ}\text{m}^2$ par an ou les patients avec une MRC de stade 5 (en dialyse ou non).

Objectif 1. S'assurer que l'information pour l'accès à la transplantation rénale a été délivrée au patient (R6 à R9)

- Le patient est informé sur l'ensemble des traitements de suppléance, dont les transplantations avec donneur vivant ou décédé :
 - ▶ le patient a été informé de manière préemptive ;
 - ▶ le patient a été informé dans les 3 mois suivant sa première dialyse ;
 - ▶ le patient n'a pas été informé et devrait l'être.

Objectif 2. Vérifier la pertinence de l'orientation du patient vers un parcours d'accès à la transplantation rénale (R20 à R27)

- L'orientation du patient dans un parcours de transplantation est documentée :
 - ▶ le patient est orienté dans un parcours de transplantation rénale « de façon simple »,
 - ▶ le patient est orienté dans un parcours de transplantation rénale après concertation avec l'équipe de transplantation.
- La non-orientation du patient est justifiée :

- ▶ le patient n'est pas orienté dans un parcours de transplantation rénale en raison d'une contre-indication formelle documentée ;
- ▶ le patient n'est pas orienté dans un parcours de transplantation rénale après concertation avec l'équipe de transplantation ;
- ▶ le patient n'est pas orienté dans un parcours de transplantation rénale en raison de son refus.
- Le patient n'est pas orienté et le parcours d'accès à la transplantation devrait lui être proposé.

Objectif 3. Suivre la réalisation du bilan prétransplantation rénale (R30 à 36)

- L'agenda des rendez-vous d'examens et de consultations est défini pour le patient :
 - ▶ dans le cadre du bilan prétransplantation commun ;
 - ▶ dans le cadre du dépistage oncologique du bilan prétransplantation ;
 - ▶ dans le cadre de la recherche d'une coronaropathie du bilan prétransplantation.
- Les délais depuis le début du bilan sont suivis.

Objectif 4. Connaître le statut d'inscription sur liste nationale d'attente de transplantation rénale (R46 à R55)

- La date d'inscription sur liste d'attente de transplantation est connue.
- L'inscription en contre-indication temporaire est motivée.
- La non-inscription sur liste d'attente à l'issue du bilan prétransplantation rénale est motivée.

Annexe 1. Cadre réglementaire et opérationnel de l'inscription sur liste nationale d'attente

Cette annexe reprend des éléments de l'argumentaire scientifique où peuvent être retrouvées l'ensemble des références bibliographiques.

Cadre général

En France, la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique a précisé les conditions d'accès à une transplantation, reprises dans le Code de la santé publique⁷.

« Art. L. 1251-1. - *Peuvent seules bénéficier d'une greffe d'organes, de cornée ou d'autres tissus dont la liste est fixée par arrêté, après avis de l'Agence de la biomédecine, les personnes, quel que soit leur lieu de résidence, qui sont inscrites sur une liste nationale.* »

L'Agence de la biomédecine a pour mission « *d'enregistrer l'inscription des patients en attente de greffe sur la liste mentionnée à l'article L. 1251-1, d'assurer la gestion de celle-ci et l'attribution des greffons, qu'ils aient été prélevés en France ou hors du territoire national, ainsi que d'élaborer les règles de répartition et d'attribution des greffons en tenant compte du caractère d'urgence que peuvent revêtir certaines indications, lesquelles règles sont approuvées par arrêté du ministre chargé de la santé* ».

Ainsi, cette inscription comprend 3 étapes :

- inscription sur la liste nationale par une équipe médico-chirurgicale de transplantation autorisée au travers du système informatique Cristal ;
- confirmation administrative par la direction de l'établissement de santé après avoir vérifié l'identité du patient et les conditions de prise en charge financière de l'opération ;
- confirmation de l'inscription sur la liste par le pôle national de répartition des greffons de l'Agence de la biomédecine après examen du dossier administratif, qui met ainsi le patient en position d'attente de greffon.

L'Agence de la biomédecine informe directement le patient de son inscription effective sur la liste nationale d'attente⁸.

L'Agence de la biomédecine précise que l'ensemble de cette procédure prend quelques jours, mais dans les situations d'urgence prévues par les règles d'attribution du greffon, l'inscription ou la mise en priorité d'un malade déjà inscrit peut être réalisée très rapidement 24°h/24, 7°j/7, après demande d'avis au collège d'experts se prononçant pour la mise en position de priorité. Ce collège d'experts est systématiquement sollicité en cas de demande d'inscription en catégorie « super-urgence » pour les patients dont la vie est menacée à très court terme, ainsi que pour toute demande de dérogation aux règles d'attribution dont la dérogation pour groupe sanguin compatible et non identique ou la dérogation pour difficultés particulières d'accès à la transplantation.

Recueil du consentement du patient

Le recueil du consentement « *libre et éclairé* » est une obligation légale en France avant que ne soit pratiqué tout acte médical (article L°1111-4 du Code de la santé publique).

Il n'y a pas de consentement écrit du patient requis légalement dans le cadre de la transplantation rénale, sauf en cas de transplantations effectuées dans le cadre de protocole de recherche biomédicale. De même, il n'y a pas lieu de demander à la personne une confirmation signée de la délivrance de l'information.

⁷ Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.

⁸ Circulaire du 25 avril 1995 Inscription sur la liste nationale d'attente des patients susceptibles de bénéficier d'une greffe.

Il n'y a pas de consentement écrit du patient requis par la réglementation pour les greffes dites « dérogatoires » au droit commun⁹⁻¹⁰, ni pour les bigreffes de rein.

Toutefois, dans le cadre de protocoles spécifiques, notamment celui relatif à la transplantation avec donneur décédé après arrêt circulatoire, l'Agence de la biomédecine exige le consentement écrit du receveur au moment de l'inscription sur liste d'attente de greffe rénale.

Une réglementation spécifique existe concernant les greffes dérogatoires. Les arrêtés prévoient que « *le patient doit être informé dès son inscription sur la liste nationale des personnes en attente de greffe de l'éventualité de se voir attribuer ce type de greffon* »¹¹.

L'information « doit porter sur les impacts de ce type de greffe, tant sur les bénéfices attendus et les risques encourus que sur les thérapeutiques qui peuvent être proposées et le suivi thérapeutique qui sera engagé. Le patient doit être également informé d'éventuelles prises en charge médicales complémentaires, telles que des mesures spécifiques de suivi postgreffe. Cette information doit être documentée dans le dossier médical du patient.

*Le consentement éclairé du patient est requis avant la greffe dans les conditions prévues aux articles L. 1111-4 et suivants du code de la santé publique. Au moment où il lui est proposé un greffon de cette nature, il lui est demandé s'il maintient son consentement. En tout état de cause, le patient a la possibilité de se rétracter à tout moment. »*¹²

Inscription en cas de transplantation avec donneur vivant

En France, les patients souhaitant une transplantation rénale avec donneur vivant doivent également être inscrits sur la liste nationale d'attente¹³. L'article L°1231-1 du Code de la santé publique précise le cercle des donneurs vivants autorisés :

- « *Le prélèvement d'organes sur une personne vivante, qui en fait le don, ne peut être opéré que dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur. Le donneur doit avoir la qualité de père ou mère du receveur.*
- *Par dérogation au premier alinéa, peuvent être autorisés à se prêter à un prélèvement d'organe dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur son conjoint, ses frères ou sœurs, ses fils ou filles, ses grands-parents, ses oncles ou tantes, ses cousins germains et cousines germaines ainsi que le conjoint de son père ou de sa mère. Le donneur peut également être toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur ainsi que toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur.*
- *En cas d'incompatibilité entre la personne ayant exprimé l'intention de don et la personne dans l'intérêt de laquelle le prélèvement peut être opéré en vertu des premier ou deuxième alinéas, rendant impossible la greffe, le donneur et le receveur potentiels peuvent se voir proposer le recours à un don croisé d'organes. »*

Lorsque la transplantation est envisagée avec donneur vivant, l'Assurance maladie prend en charge totalement les frais liés au bilan prétransplantation pour le donneur¹⁴. Aucun texte

⁹ Arrêté du 19 septembre 2011 pris en application des articles R. 1211-14 et R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B.

¹⁰ Arrêté du 13 février 2012 pris en application de l'article R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C.

¹¹ Arrêté du 19 septembre 2011 pris en application des articles R. 1211-14 et R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B.

¹² Arrêté du 19 septembre 2011 pris en application des articles R. 1211-14 et R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B.

¹³ Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.

¹⁴ Articles L322-3 et R322-9 du Code de la Sécurité Sociale.

réglementaire¹⁵ ni guide de l'ABM n'exigent en 2015 que le receveur soit déjà inscrit pour rembourser le bilan du donneur.

Inscription de patients étrangers

La réglementation française prévoit également les conditions sous lesquelles des patients étrangers non résidents en France peuvent être inscrits sur liste d'attente de greffe rénale¹⁶, ainsi que leurs conditions de séjour en cas de maladie grave¹⁷.

Pour être inscrits, « *les patients étrangers non résidents en France doivent être en possession d'une attestation du ministre chargé de la santé de leur pays d'origine certifiant que la greffe ne peut être effectuée dans le pays considéré et mentionnant les raisons de cette impossibilité* ». S'ils satisfont à cette exigence, ils « *sont inscrits sur la liste nationale après avis favorable du directeur de l'établissement de santé [...] qui vérifie notamment que la prise en charge financière de l'intervention est assurée* »¹⁸.

L'obtention d'une carte de séjour temporaire pour raisons de santé nécessite un avis du médecin de l'Agence régionale de santé, établi notamment au regard d'un rapport médical effectué par un médecin agréé ou un praticien hospitalier. « *Cet avis est transmis au préfet [ou au préfet de police à Paris] sous couvert du directeur général de l'agence régionale de santé* », éventuellement complété par ce dernier d'un avis complémentaire motivé en cas de circonstances humanitaires exceptionnelles¹⁹.

¹⁵ Article L. 1211-4 du Code de la santé publique, articles L°322-3 et R°322-9 du Code de la sécurité sociale, circulaire DSS/DH/DGS n° 2000-357 du 30 juin 2000 relative à la prise en charge des frais afférents au prélèvement ou au recueil d'organes, de tissus ou de cellules y compris les gamètes issus du corps humain à des fins thérapeutiques.

¹⁶ Arrêté du 24 novembre 1994 relatif à la gestion de la liste nationale des patients susceptibles de bénéficier d'une greffe en application de l'article L. 673-8 du Code de la santé publique.

¹⁷ Arrêté du 9 novembre 2011 relatif aux conditions d'établissement et de transmission des avis rendus par les agences régionales de santé en application de l'article R. 313-22 du Code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile en vue de la délivrance d'un titre de séjour pour raison de santé. Paris : ministère de l'Intérieur de l'Outre-mer, des Collectivités territoriales et de l'Immigration; 2011.

¹⁸ Arrêté du 24 novembre 1994 relatif à la gestion de la liste nationale des patients susceptibles de bénéficier d'une greffe en application de l'article L. 673-8 du Code de la santé publique.

¹⁹ Arrêté du 9 novembre 2011 relatif aux conditions d'établissement et de transmission des avis rendus par les agences régionales de santé en application de l'article R. 313-22 du Code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile en vue de la délivrance d'un titre de séjour pour raison de santé.

Annexe 2. Vaccinations à envisager au cours du bilan prétransplantation

Tableau 1. Vaccinations recommandées le plus tôt possible avant la greffe par le Haut Conseil de la santé publique

Au moment du bilan pré-transplantation	Vaccins recommandés comme dans la population générale ²⁰	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins contre-indiqués pour les patients en attente de greffe
Vaccinations à mettre à jour le plus précocement possible au cours de la maladie rénale pour une meilleure immunogénicité	<ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus (chez la jeune fille jusqu'à 19 ans révolus) • Fièvre jaune (sujets voyageant ou résidant dans une zone endémique) 	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière (vaccin inactivé) • Pneumocoque (vaccin polysidique conjugué suivi du vaccin non conjugué) • Hépatite B après vérification de la réponse vaccinale • Hépatite A après vérification de la réponse vaccinale • Rougeole – Oreillons – Rubéole (ROR) • Varicelle (patients sans antécédents ou doute) 	<ul style="list-style-type: none"> • BCG <p>Pour les autres vaccins vivants pas de contre-indication en l'absence de traitement immunosuppresseur</p> <p>Vaccination à réaliser : minimum de 2 à 4 semaines avant la greffe</p>

²⁰ Voir calendrier vaccinal, mis à jour sur le site du ministère de la Santé : <http://www.sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal.html>

Annexe 3. Dépistage du cancer en population générale en France

Programme de dépistage du cancer organisé sur le plan national en France

Cancer du sein

Pour les femmes de 50 à 74 ans sans autre facteur de risque que l'âge, dépistage par un examen clinique des seins et une mammographie tous les 2 ans.

Cancer colorectal

Pour les hommes et les femmes âgés de 50 à 74 ans à risque moyen de cancer colorectal, asymptomatiques, dépistage par une méthode immunologique quantitative de recherche de sang dans les selles sur prélèvement unique, tous les 2 ans.

Le risque moyen de cancer colorectal est défini par les critères suivants :

- homme ou femme de 50 à 74 ans n'ayant pas fait de test de recherche de sang occulte dans les selles depuis 2 ans ;
- n'appartenant pas aux sujets à risque élevé ou très élevé de cancer colorectal (antécédent personnel ou familial de cancer colorectal ou d'adénome ; maladie inflammatoire chronique, polypose adénomateuse familiale, syndrome de Lynch) ;
- n'ayant pas fait de coloscopie dans les 5 ans qui précèdent.

Autre dépistage de cancer recommandé en population générale par la HAS

Cancer du col de l'utérus

Pour les femmes de 25 à 65 ans asymptomatiques ayant ou ayant eu une activité sexuelle, dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) tous les 3 ans (après 2 FCU normaux réalisés à 1 an d'intervalle). Ce dépistage ne remet pas en cause le bien-fondé d'un examen clinique gynécologique régulier.

Annexe 4. Recherche d'une coronaropathie pour les candidats à la transplantation rénale - Arbre décisionnel proposé par l'ERBP en 2013

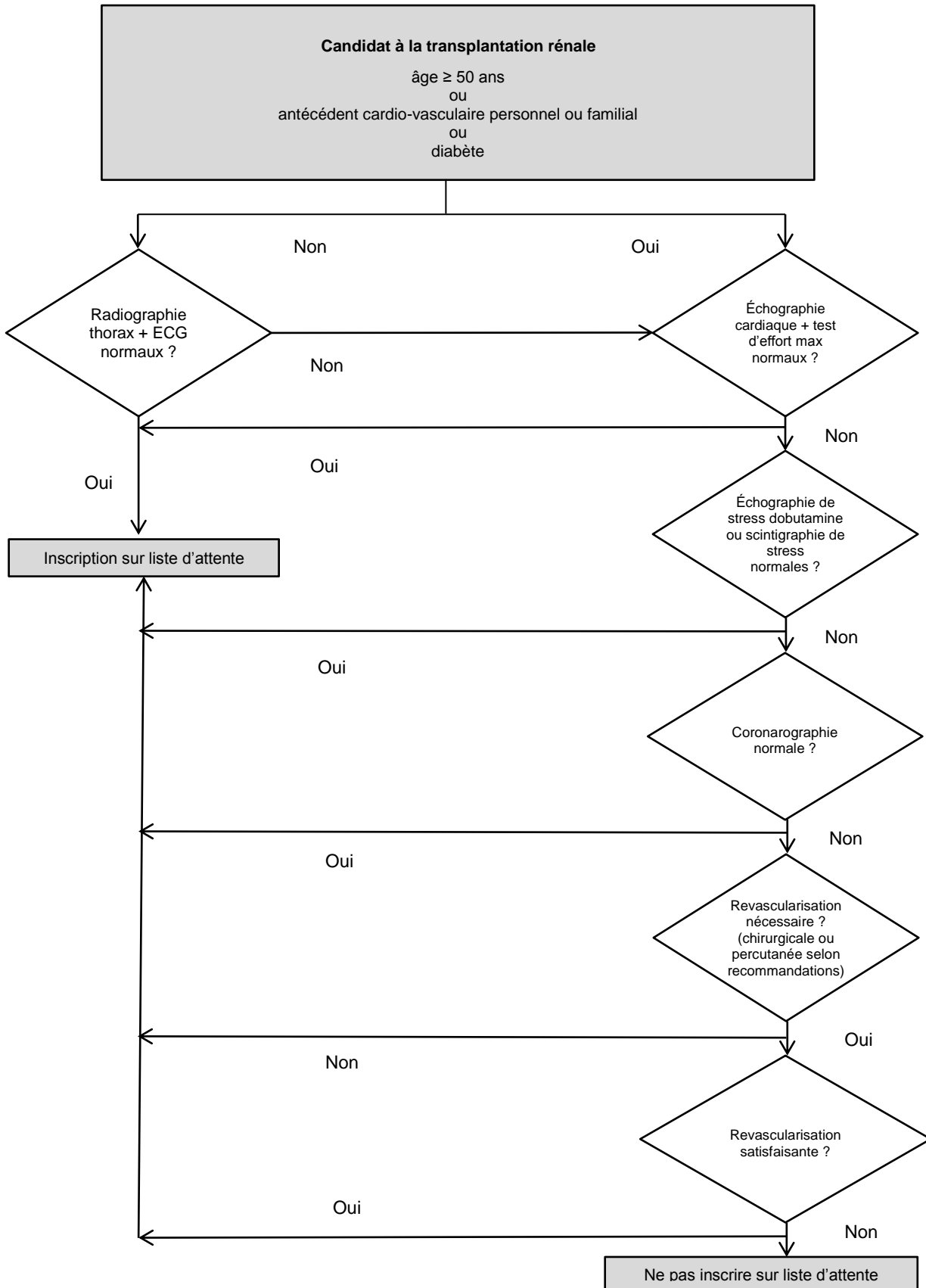


Figure 2. Arbre décisionnel pour la recherche d'une coronaropathie d'après les recommandations de l' *European Renal Best Practice 2013*[®], avec l'autorisation d' *Oxford University Press*.

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail et de lecture.

Institutions

Agence de la biomédecine (ABM)*

Sociétés savantes et organisations professionnelles

Association française des infirmières de dialyse, transplantation et néphrologie (AFIDTN)*

Association française d'urologie (AFU)*

Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques (AIRG)*

Collège de la médecine générale (CMG)*

Collège français des anesthésistes-réanimateurs (CFAR)

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)

Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie

Comité consultatif national d'éthique

Conseil national professionnel de cardiologie

Conseil national professionnel de gériatrie*

Fédération française de pneumologie

Fédération française de psychiatrie*

Fédération nationale des Collèges de gynécologie médicale*

Société de néphrologie (SFN)*

Société de néphrologie pédiatrique*

Société française de cardiologie

Société française de gériatrie et gérontologie*

Société française de santé publique*

Société Française des anesthésistes-réanimateurs (SFAR)*

Société francophone de dialyse (SFD)*

Société francophone de transplantation (SFT)*

Société francophone du diabète

Associations de patients ou d'usagers

Association Renaloo*

Association des malades d'un syndrome néphrotique

Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux (FNAIR)*

Ligue Rein et Santé (LRS)*

(*) Ces organismes ont proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

► Groupe de travail

Pr Denis Glotz, néphrologue - transplantation, Paris - Président du groupe de travail

Pr Bruno Moulin, néphrologue - transplantation - dialyse, Strasbourg - Président du groupe de travail

Dr Myriam Pastural-Thaumat, néphrologue, Lyon - Chargée de projet

Mme Joëlle André-Vert, Saint-Denis - Chef de projet HAS

Dr Franck Bourdon, néphrologue, Lille

Dr Julien Branchereau, chirurgien urologue - transplantation, Nantes

Pr Matthias Buchler, néphrologue - immunologie clinique - transplantation, Tours

Mme Yvanie Caillé, représentante de patients, Paris

Pr François Chapuis, santé publique – éthique - recherche clinique, Lyon

Dr Charles Chazot, néphrologue, Sainte-Foy-lès-Lyon

Pr Anne Danion, psychiatre, Strasbourg
Dr Pierre-Yves Durand, néphrologue, Vannes
Dr Laurence Escaravage, anesthésiste-réanimateur, Clermont-Ferrand
Mme Catherine Fournier, infirmière coordinatrice, Paris
Dr Florentine Garaix, pédiatre - néphrologue, Marseille
Pr Maryvonne Hourmant, néphrologue - transplantation, Nantes
Pr Bruno Hurault-de-Ligny, néphrologue - transplantation, Caen

► Groupe de lecture

Pr Éric Alamartine, néphrologue - transplantation, Saint-Étienne
Dr François Babinet, néphrologue, Le Mans
Dr Stéphane Bahrami, médecin de santé publique, Garches
Dr Maxime Balois, médecin généraliste, Roncq
Mme Marie-Françoise Baraton, représentante de patients, Charentilly
Dr Pierre Bataille, néphrologue, Boulogne-sur-Mer
Dr Cyrille Bergerot, cardiologue, Bron
Dr Jean-Philippe Bertocchio, néphrologue, Paris
Dr Jean-Baptiste Beuscart, néphrologue - gériatrie, Lille
Dr Pascal Bindi, néphrologue, Verdun
Pr Serge Briançon, médecin de santé publique, Nancy
Pr Philippe Brunet, néphrologue, Marseille
Dr Agnès Caillette-Beaudoin, néphrologue, Vienne
Mme Alice Casagrande, directrice formation et vie associative, Paris
Dr Elisabeth Cassuto, néphrologue - transplantation, Nice
Dr Cindy Castrale, néphrologue, Caen
Dr François Chantrel, néphrologue, Mulhouse
Dr Philippe Chauveau, néphrologue, Bordeaux
Dr Gaëlle Cheisson, anesthésiste-réanimateur, Le Kremlin-Bicêtre
Dr Cécile Courivaud, néphrologue, Besançon
Mme Eléonore Daux-Fernandez, psychologue, Lyon

M. Alain Ingouf, représentant de patients, Tourlaville
Dr Christian Jacquelinet, représentant Agence de la biomédecine, La Plaine-Saint-Denis
M. Gérard Labat, représentant de patients, Paris
Dr Marie-Alice Macher, représentante Agence de la biomédecine, La Plaine-Saint-Denis
Dr Marie-France Mamzer, néphrologue - éthique, Paris
M. Alain Trouillet, représentant de patients, Le Mans
Dr Laurence Vrigneaud, néphrologue, Valenciennes

Pr Marie Essig, néphrologue - transplantation, Limoges
Dr Isabelle Etienne, néphrologue - transplantation, Rouen
Pr Luc Frimat, néphrologue - transplantation, Vandœuvre-lès-Nancy
Mme Sophie Grangette, infirmière coordinatrice, Lyon
Dr Hélène Heckenroth, gynécologue-obstétricien, Marseille
Pr Anne Elisabeth Heng, néphrologue - transplantation, Clermont-Ferrand
Dr Christian Hiesse, néphrologue - transplantation, Suresnes
Dr Olivier Imhoff, néphrologue, Strasbourg
Mme Catherine Jagu, représentante de patients, Maintenon
Dr Bénédicte Janbon, néphrologue - transplantation, Grenoble
Mme Valérie Joigneau, infirmière, Tours
Dr Marie-Christine Kayal-Becq, anesthésiste-réanimateur, Paris
Pr Laurence Kessler, diabétologue, Strasbourg
Dr Marc Kribs, néphrologue, Haguenau
Pr Paul Landais, médecin de santé publique, Nîmes
Pr Maurice Laville, néphrologue, Lyon
Pr Eric Lechevallier, chirurgien urologue, Marseille
Pr Christophe Legendre, néphrologue - transplantation, Paris
Dr Fannie Leroy, néphrologue, La Rochelle

M. Christian Magnin-Feysot, représentant de patients, Besançon

Dr Bruno Malzac, anesthésiste-réanimateur, Nice

Dr Lucile Mercadal, néphrologue, Paris

Dr Marie-France Mercier, anesthésiste-réanimateur, Marseille

Dr Sylvie Mercier, représentante de patients, Chambéry

Pr Pierre Merville, néphrologue - transplantation, Bordeaux

Dr Valérie Moal, néphrologue - transplantation, Marseille

Pr Emmanuel Morelon, néphrologue - transplantation, Lyon

Pr Georges Mourad, néphrologue - dialyse - transplantation, Montpellier

Pr Christiane Mousson, néphrologue - transplantation, Dijon

Pr Christian Noël, néphrologue - transplantation, Lille

Dr Robert Novo, pédiatre - néphrologue, Lille

Dr Victor Panescu, néphrologue, Nancy

Pr Marie-Noëlle Peraldi, néphrologue - transplantation, Paris

Dr François Philit, pneumologue, Lyon

Mme Irène Pierorazio, infirmière coordinatrice, Valenciennes

Mme Chantal Raimbault, psychologue, Tours

Pr Muriel Rainfray, gériatre, Bordeaux

Dr Sophie Reffet, diabétologue, Lyon

Pr Eric Rondeau, néphrologue - transplantation, Paris

Pr Lionel Rostaing, néphrologue - transplantation, Toulouse

Mme Ginette Rousseau, représentante de patients, Paris

Dr Laurent Salomon, chirurgien urologue, Créteil

Dr Isabelle Secret-Bobolakis, psychiatre, Marne la Vallée

Dr David Smadja, éthicien maître de conférences en science politique, Marne La Vallée

Dr Philippe Sporer, néphrologue, Périgueux

Dr Paul Stroumza, néphrologue, Marseille

Pr Jean-François Subra, néphrologue - transplantation, Angers

Dr Alain Tenaillon, représentant de patients, Paris

Pr Fabien Thaveau, chirurgien vasculaire, Strasbourg

Pr Antoine Thierry, néphrologue - transplantation, Poitiers

Dr Rodolphe Thuret, chirurgien urologue, Montpellier

Dr Michel Tolani, néphrologue, Compiègne

Dr Florence Vende, néphrologue, La Roche-sur-Yon

Pr Cécile Vigneau, néphrologue, Rennes

Mme Valérie Voigneau, infirmière coordinatrice, Tours

Remerciements

La HAS remercie l'ensemble des participants pour leur contribution à l'élaboration de la recommandation, ainsi que l'équipe de l'espace éthique de Lyon et David Smadja pour l'aide qu'ils ont apportée à l'analyse de la littérature éthique.

Fiche descriptive

Titre	Transplantation rénale : accès à la liste d'attente nationale
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Harmoniser les pratiques professionnelles d'inscription sur la liste d'attente de greffe rénale sur l'ensemble du territoire français • Réduire les inégalités et les délais d'inscription
Patients ou usagers concernés	Adultes (≥ 18 ans) avec maladie rénale chronique de stade 4 évolutive ou de stade 5, déjà dialysés ou non.
Professionnel(s) concerné(s)	Néphrologues quel que soit leur mode d'exercice, chirurgiens transplantateurs urologues ou non, anesthésistes-réanimateurs et tout autre professionnel sollicité dans le cadre de l'accès à l'inscription sur liste d'attente de greffe rénale.
Demandeur	Ministère des Affaires sociales et de la Santé (Direction générale de l'offre de soins et Direction de la sécurité sociale).
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles.
Financement	Fonds publics.
Pilotage du projet	Coordination : Mme Joëlle André-Vert, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Michel Laurence). Secrétariat : Mme Laëtitia Gourbail.
Recherche documentaire	De janvier 2003 à juin 2015 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2 de l'argumentaire scientifique). Réalisée par Mme Mireille Cecchin, avec l'aide de Mme Maud Lefèvre (chef du service documentation – veille : Mme Frédérique Pagès).
Auteurs de l'argumentaire	Dr Myriam Pastural-Thaumat, néphrologue, Lyon, et Mme Joëlle André-Vert, chef de projet, Saint-Denis.
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (coprésidents : Pr Denis Glotz, néphrologue, Paris, et Pr Bruno Moulin, néphrologue, Strasbourg), groupe de lecture : cf. liste des participants.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur www.has-sante.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Adoption par le Collège de la HAS en octobre 2015.
Actualisation	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Argumentaire scientifique et synthèses de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur www.has-sante.fr .

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

(Conférence de consensus organisée avec la participation de l'Anaes)

Conférence de consensus

Indications de la transplantation hépatique

19 et 20 janvier 2005
Lyon (Palais des congrès)

TEXTE DES RECOMMANDATIONS
(version courte)



PROMOTEURS

Association française de chirurgie hépato-biliaire et de transplantation hépatique
Association française pour l'étude du foie

COPROMOTEUR

Établissement français des greffes

ASSOCIÉS

Académie de chirurgie
Académie de médecine
Association française de chirurgie
Association nationale de prévention en alcoologie et addictologie
Collège national universitaire des enseignants en addictologie
Société de pathologie infectieuse de langue française
Société de réanimation de langue française
Société française d'alcoologie
Société française d'anesthésie et de réanimation
Société française de chirurgie digestive
Société française de pathologie
Société francophone de transplantation
Société nationale française de gastro-entérologie
Société nationale française de médecine interne

COMITÉ D'ORGANISATION

- K. BOUDJEMA, président : chirurgien, Rennes
D. SAMUEL, secrétaire : hépatologue, Villejuif
- C. BALABAUD : hépatologue, Bordeaux
J. BELGHITI : chirurgien, Clichy
H. BISMUTH : chirurgien, Villejuif
Y. CALMUS : hépatologue, Paris
O. CHAZOUILLÈRES : hépatologue, Paris
D. CHERQUI : chirurgien, Créteil
L. CHICHE : chirurgien, Caen
- S. COHEN : médecin au département médical et scientifique, Établissement français des greffes, Paris
- P. DOSQUET : méthodologie Anaes, Saint-Denis La Plaine
C. DUVOUX : hépatologue, Créteil
- C. JACQUELINET : médecin au département médical et scientifique, Établissement français des greffes, Paris
- B. LAUNOIS : chirurgien, Rennes
C. LÉTOUBLON : chirurgien, Grenoble
M. MESSNER : hépatologue, Rennes
GP. PAGEAUX : hépatologue, Montpellier
- C. PAINDAVOINE : méthodologie Anaes, Saint-Denis La Plaine
C. PARTENSKY : chirurgien, Lyon
D. SICARD : médecin interniste, Paris

JURY

- D. SICARD, président : médecin interniste, Paris
- A. BENYAMINA : psychiatre addictologue, Villejuif
A. BIOSSE DUPLAN : chargé de mission santé, UFC Que Choisir, Paris
JP. BRONOWICKI : hépato-gastro-entérologue, Vandœuvre-lès-Nancy
C. DANET : infirmière de greffe, Villejuif
D. GENDREL : pédiatre, Paris
M. HOURMANT : néphrologue, Nantes
F. LAZORTHES : chirurgien, Toulouse
G. LE LOUP : médecin généraliste, Amiens
JL. NANCY : philosophe, Strasbourg
EA. PARIENTE : hépato-gastro-entérologue, Pau
C. PETITNICOLAS : journaliste, Paris
H. ROUSSET : médecin interniste, Pierre-Bénite
- B. TIREL : directeur d'hôpital, professeur à l'École nationale de la santé publique, Rennes
- G. TORPIER : association Transhépate, Lille

EXPERTS

- R. ADAM : chirurgien, Villejuif
D. AZOULAY : chirurgien, Villejuif
M. BERENGUER : hépatologue, Valencia
H. BISMUTH : chirurgien, Villejuif
O. BOILLOT : chirurgien, Lyon
K. BOUDJEMA : chirurgien, Rennes
Y. CALMUS : hépatologue, Paris
C. CAMBY : directrice générale, Établissement français des greffes, Paris
L. CHICHE : chirurgien, Caen
PA. CLAVIEN : chirurgien, Zürich
JC. DUCLOS-VALLÉE : hépatologue, Villejuif
F. DURAND : hépatologue, Clichy
C. DUVOUX : hépatologue, Créteil
J. EMOND : chirurgien, New York
A. HADENGUE : hépatologue, Genève
YP. LE TREUT : chirurgien, Marseille
J. LERUT : chirurgien, Bruxelles
P. MAJNO : chirurgien, Genève
P. MATHURIN : hépatologue, Lille
JP. MIGUET : hépatologue, Besançon
GP. PAGEAUX : hépatologue, Montpellier
X. ROGIERS : chirurgien, Hambourg
D. SAMUEL : hépatologue, Villejuif
A. SAUVANET : chirurgien, Clichy
O. SOUBRANE : chirurgien, Paris
C. TRÉPO : hépatologue, Lyon
P. VINCENEUX : médecin interniste, Colombes

GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE

- T. ASSELAH : hépatologue, Clichy
PH. BERNARD : hépatologue, Bordeaux
M. BISMUTH : hépatologue, Montpellier
P. COMPAGNON : chirurgien, Rennes
T. DECAËNS : hépatologue, Paris
S. DHARANCY : hépatologue, Lille
J. DUMORTIER : hépatologue, Lyon
É. JACQUET : chirurgien, Montpellier
É. KIMMOUN : hépatologue, Villejuif
A. LAURENT : chirurgien, Créteil
Y. LE DERF : chirurgien, Lyon
V. LEROY : hépatologue, Grenoble
R. LORHO : hépatologue, Rennes

QUESTIONS POSÉES

- Question 1. Comment optimiser la prise en charge des patients transplantés pour hépatite virale ?
- Question 2. Dans quels cas la cirrhose alcoolique est-elle une indication de transplantation hépatique ?
- Question 3. Quels cancers du foie peut-on traiter par la transplantation hépatique ?
- Question 4. Quelle est la place du donneur vivant en transplantation hépatique ?
- Question 5. Quelles sont les extensions à l'indication de transplantation hépatique ?

ABRÉVIATIONS

CHC	carcinome hépato-cellulaire
HAART	<i>highly active anti-retroviral therapy</i>
IFN	interféron
IFNp	interféron pégylé
Ig anti-HBs	immunoglobulines anti-HBs
TH	transplantation hépatique
THDC	transplantation hépatique par donneur cadavérique
THDV	transplantation hépatique par donneur vivant
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

Pour l'organisation de cette conférence de consensus, l'Association française de chirurgie hépato-biliaire et de transplantation hépatique et l'Association française pour l'étude du foie ont reçu une subvention éducationnelle de :

Établissement français des greffes, Fujisawa, Novartis, Roche, Ferring, Genzyme, GlaxoSmithKline, Johnsson & Johnsson, Schering-Plough

AVANT-PROPOS

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes).

Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le jury de la conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de la Haute Autorité de santé.

Introduction

Après les phases de maturation de la décennie 84/93 et de perfectionnement de la décennie 93/03, cette conférence de consensus s'intéresse à l'élargissement des indications de la transplantation hépatique (TH), impliquant une réflexion sur son organisation générale et sur la place du donneur vivant.

Expansion et/ou optimisation des ressources existantes ?

Le contraste est fort en effet entre :

- la rareté persistante de l'offre d'organes prélevés et la demande croissante, favorisée par les progrès des dépistages, de l'imagerie et l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques virales et/ou tumorales du foie ;
- l'approche thérapeutique selon des programmes prédéfinis et l'approche individuelle d'une personne malade ;
- la tentation constante d'élargissement des indications et la nécessité de se fonder sur des preuves de niveau élevé.

Face à la rareté des dons, le recours de plus en plus banalisé à cette thérapeutique justifie que les indications soient fondées sur :

- des connaissances épidémiologiques plus précises : le nombre de patients à transplanter et les besoins réels de greffons ne sont pas connus ;
- une meilleure expression des résultats de la TH, qui devrait permettre de mieux comparer les différentes indications et stratégies thérapeutiques quant à l'efficacité et aux données économiques ;
- une meilleure coordination des centres français entre eux et avec les centres européens, les difficultés actuelles d'utilisation des foies partagés (*split*) en étant l'illustration frappante ;
- une meilleure organisation afin de réduire les hétérogénéités de l'accès aux soins et les délais sur liste d'attente trop disparates ;
- un renforcement dans toutes les régions françaises d'une politique dynamique de prélèvements sur les personnes en état de mort encéphalique, qui devrait pallier les disparités régionales actuelles. Cette politique doit se fonder sur une motivation des équipes de prélèvement, une amélioration de l'information et l'éducation de la population générale vis-à-vis du don d'organes.

La réflexion sur les indications de la TH ne peut ignorer :

- l'incidence croissante attendue des hépatites C et des carcinomes hépato-cellulaires (CHC), essentiellement liée aux progrès des dépistages et des outils diagnostiques ;
- les effets néfastes attendus de la diminution nette des vaccinations contre l'hépatite B des enfants et nourrissons en France ;
- l'indifférence sociale et médicale vis-à-vis de la dépendance à l'alcool, ainsi que les carences de sa prise en charge psychologique, sociale et médicale encore trop connotée de jugements moralisateurs ;

- l'insuffisance des politiques de prévention primaire des risques infectieux liés à l'usage parentéral de drogues ;
- l'augmentation des besoins de TH liés au vieillissement de la population ;
- l'augmentation des hépatites B et C observées chez des personnes immigrées.

La prise en charge des maladies chroniques du foie liées à l'alcool ou aux hépatites, d'évolution longue et souvent fluctuante, nécessite une collaboration précoce entre médecins généralistes et hépatologues, de façon à mieux connaître les besoins et coordonner une prise en charge adaptée bien avant la discussion éventuelle du recours à la TH. Cette démarche conjointe autour du patient doit permettre une amélioration et une homogénéisation des résultats thérapeutiques.

Les conférences de consensus de 1983 et 1993, qui abordaient déjà ces questions, recommandaient aussi une évaluation des soins et des pratiques, en privilégiant l'existence de centres de TH peu nombreux et à activité importante, source d'amélioration de la compétence des équipes. Ces recommandations ont été peu suivies d'effet, en particulier en France où le nombre des centres, dont certains ont une activité faible, a augmenté.

Question 1.

Comment optimiser la prise en charge des patients transplantés pour hépatite virale ?

En cas d'hépatite virale, la TH doit être envisagée en cas d'hépatite fulminante, de cirrhose décompensée et/ou de CHC.

Les hépatites virales représentent actuellement 20 % des indications de TH en France, soit environ 200 à 250 TH par an (sans compter les TH pour CHC ; cf. *question 3*). En l'absence de données épidémiologiques précises, on ne sait cependant pas quel pourcentage des malades atteignant l'insuffisance hépatique terminale et/ou le CHC sont actuellement proposés à la TH.

Les progrès et limites de la TH pour hépatite virale dépendent aujourd'hui principalement de ceux des traitements antiviraux dans le contrôle de la virémie.

I. Quels traitements proposer pour réduire le risque de récurrence de la maladie virale B sur le greffon ?

Le bien-fondé de l'indication de TH pour hépatite B n'est aujourd'hui plus discuté, et la survie à moyen et long terme est parmi les meilleures (75 % à 5 ans, 63 % à 10 ans dans le registre européen) (grade¹ C). Le principal problème est la prévention de la récurrence sur le greffon, dont le risque (de l'ordre de 80 % avant l'instauration de mesures préventives) croît avec la charge virale prétransplantation.

I.1. Avant la transplantation

Il faut essayer de réduire la virémie au moins au-dessous de 10^5 copies/ml, en utilisant la lamivudine ou l'adéfovir (l'interféron est contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée) chez tous les malades ayant une virémie détectable (avis d'experts). Si la virémie est $= 10^5$ copies/ml, la TH est à discuter.

La lamivudine ou l'adéfovir peuvent améliorer la fonction hépatique et faire revenir certains malades en dehors des indications de TH, mais avec un risque d'échappement par induction de résistance virale, plus important avec la lamivudine qu'avec l'adéfovir (grade C).

Le traitement antiviral B doit être discuté avant son institution avec une équipe de TH chez tout malade cirrhotique potentiellement transplantable. L'utilisation trop précoce de

¹ Voir *annexe 1*.

traitements antiviraux au long cours, et notamment de l'adéfovir, doit être limitée chez des malades ayant des lésions hépatiques peu sévères pour ne pas induire de résistance virale avant la TH.

I.2. Pendant et après la transplantation

L'administration systématique de fortes doses d'immunoglobulines anti-HBs (Ig anti-HBs) diminue le risque de récurrence (définie par la réapparition de l'antigène HBs) (grade C). Ce risque reste cependant élevé chez les malades ayant une virémie $> 10^5$ copies/ml avant la TH. Il justifie l'adjonction d'un antiviral ; cette prophylaxie est indiscutable en cas de réplication virale et à discuter en l'absence de réplication (grade C).

La thérapie par Ig anti-HBs et antiviraux ne doit pas être interrompue tout au long de la vie, sauf lorsqu'une séroconversion spontanée anti-HBs peut être suspectée quand le titre des anticorps anti-HBs ne diminue pas entre 2 injections d'Ig anti-HBs.

L'arrêt ou la diminution des Ig anti-HBs sous couvert de la poursuite d'un antiviral ne devrait pas être proposé en dehors d'essais randomisés de taille et de durée suffisantes, dont le jury recommande la mise en œuvre rapide en raison du coût très élevé du traitement à vie par les Ig anti-HBs.

II. Quels traitements proposer pour réduire le risque de récurrence de la maladie virale C sur le greffon ?

Le bien-fondé de l'indication de la TH pour hépatite C n'est pas remis en cause par la dégradation aujourd'hui certaine des résultats à moyen et long terme, par rapport à un passé récent plus favorable à la TH dans cette indication. Ces résultats sont liés à :

- la réinfection plus ou moins précoce du greffon par le VHC ;
- l'évolution accélérée vers la cirrhose (10 à 40 % à 5 ans), avec ensuite un risque de décompensation très important (40 % 1 an après le diagnostic), avec une augmentation de la mortalité de 10 à 20 % après 5-10 ans de suivi par rapport aux autres indications de la TH. La survie à 5 ans dans le registre européen est de 62 % en cas de cirrhose et de 89 % en l'absence de cirrhose ;
- l'âge croissant des patients et des donneurs.

II.1. Avant la transplantation hépatique

L'éradication du VHC doit être recherchée, notamment chez les malades qui n'ont pas reçu antérieurement un traitement antiviral optimal.

La TH est indiquée même chez les sujets qui restent viraux après antiviraux. Il n'y a pas de limite maximale du nombre de copies accepté pour faire une TH. Mais, les malades qui ont une charge virale $> 10^6$ copies/ml ont une survie du greffon et une survie propre inférieures comparativement à ceux qui ont une charge virale $< 10^6$ copies/ml. Il n'y a pas de limitation des indications de TH en fonction du génotype viral.

II.2. Après la transplantation hépatique

Une évaluation histologique régulière du foie est indispensable.

La période optimale du traitement de la récurrence virale C semble se situer après 1 an (avis d'experts), lorsque apparaissent des lésions au moins égales à A1F1, prédictives d'un risque élevé d'évolution vers la cirrhose (grade C). Bien qu'une augmentation du risque de rejet n'ait pas été observée avec le traitement antiviral, il est prudent de ne pas trop diminuer l'immunosuppression pendant le traitement de la récurrence virale C (avis d'experts).

Avec l'association d'interféron pégylé (IFNp) et de ribavirine (à posologie optimale tout en s'aidant de facteurs de croissance), une réponse virologique (virémie nulle par PCR) durable est observée chez environ un tiers des malades (grade C). Le traitement antiviral doit être poursuivi si possible au moins 6 mois après la négativation de la recherche du VHC par

PCR. S'il n'y a pas de négativation, le traitement est arrêté. Le bénéfice éventuel de l'adjonction d'amantadine n'a pas été évalué après la TH.

Une dégradation progressive des résultats de la TH pour hépatite virale C a été observés au cours des 3 dernières décennies, sans que la cause en soit connue avec certitude. Il est possible qu'elle soit liée à l'âge plus élevé des donneurs, à l'utilisation des donneurs vivants et au renforcement des traitements immunosuppresseurs. Il est actuellement recommandé d'éviter les bolus de corticoïdes, l'anti-OKT3, de ne diminuer que lentement la corticothérapie et d'utiliser un traitement immunosuppresseur limité à un anticalcineurine (avis d'experts).

La réduction des cofacteurs aggravant l'évolution cirrhogène (consommation d'alcool, de tabac, syndrome métabolique) est toujours nécessaire (avis d'experts).

III. Peut-on proposer la transplantation hépatique chez les malades co-infectés par le VIH ?

Les maladies virales B et C du foie sont devenues la première cause de décès chez les malades infectés par le VIH. La prévention, le dépistage et le traitement des hépatites virales B et C sont impératifs chez tous ces malades.

III.1. Traitement des co-infections

L'évolution lésionnelle de l'hépatite B peut être ralentie par des antiviraux anti-VHB (interféron, lamivudine, adéfovir, ténofovir), avec des chances d'obtenir une réponse virale durable plus faibles que chez les malades non co-infectés. L'utilisation des antiviraux anti-VHB doit être raisonnée et discutée entre infectiologues et hépatologues, pour ne pas, en fonction des stades d'évolution des 2 infections, hypothéquer leur avenir.

La guérison de l'hépatite C peut être obtenue avec une bithérapie associant INFp et ribavirine chez environ 1/3 des malades traités (grade B). L'épidémiologie actuelle comme l'évolution cirrhogène des hépatites virales, nettement plus rapide chez les malades infectés par le VIH (grade C), font du recours éventuel à la TH une question majeure chez le sujet co-infecté.

III.2. Transplantation hépatique chez les malades co-infectés

On ne dispose actuellement que de courtes séries de TH totalisant environ 200 malades. Les TH ont été essentiellement réalisées pour cirrhose décompensée, chez des malades très sélectionnés, dont l'infection VIH était contrôlée par la HAART. Le recul est faible, généralement 2-3 ans.

En cas d'hépatite B ou C, la survie à court terme en cas de co-infection n'apparaît pas être plus mauvaise qu'en l'absence de co-infection VIH (grade C).

En cas de co-infection VIH-VHC, la charge virale C et surtout la vitesse de progression de la fibrose sont très supérieures à celles observées chez les malades non co-infectés. Le traitement de l'hépatite C est plus difficile et a une efficacité plus limitée qu'en l'absence de co-infection. Des complications spécifiques (cytopathies mitochondriales notamment) doivent être prévenues et dépistées. Le traitement immunosuppresseur doit être très rigoureusement adapté en raison d'interactions médicamenteuses majeures avec les antiprotéases.

En résumé, la TH chez des malades infectés par le VIH apparaît faisable (grade C) chez des malades hautement sélectionnés ayant notamment une infection VIH stable, dans les mêmes indications que chez les malades indemnes d'infection VIH, aux conditions d'une organisation particulière des services transplantateurs, d'un accompagnement renforcé et d'une évaluation prospective rigoureuse (avis d'experts). La lourdeur particulière du traitement, impliquant une observance plus difficile, et du suivi laisse présager une réinsertion sociale encore plus difficile que chez les malades non co-infectés.

Question 2.

Dans quels cas la cirrhose alcoolique est-elle une indication de transplantation hépatique ?

La cirrhose alcoolique est en France la première cause de TH (270 sur 850 TH réalisées en 2003). La survie selon le registre européen est de 83 % à 1 an, 72 % à 5 ans, 59 % à 10 ans.

Malgré ces résultats, une controverse persiste sur l'indication de la TH dans la cirrhose alcoolique du fait du risque de récurrence de l'intoxication alcoolique après la greffe et à propos de la durée d'abstinence avant la greffe. Cependant, les recommandations existantes vont toutes dans le même sens :

- la cirrhose alcoolique est une indication de la TH au même titre que les autres cirrhoses ;
- la prise en charge de la maladie alcoolique doit être assurée par une équipe pluridisciplinaire.

En dehors du CHC, l'indication de la TH reste limitée aux cirrhoses compliquées (classe C de Child-Pugh) (grade B). Elle n'est pas recommandée en cas de classe B de Child-Pugh.

L'inscription des malades en liste d'attente de TH est possible à 2 conditions :

- un bilan prégreffe particulièrement attentif à la recherche des lésions liées à une toxicité alcoolique, voire alcoolo-tabagique, extra-hépatique, tels les cancers et états pré-cancéreux ORL, bronchiques, œsophagiens, une pathologie cardiovasculaire et respiratoire ;
- une prise en charge alcoologique aussi précoce que possible par une équipe spécialisée. Celle-ci peut aider au sevrage alcoolique, qui peut permettre une amélioration fonctionnelle hépatique suffisante pour faire sortir le malade des critères d'indication d'une TH.

Le sevrage est indispensable et la période prégreffe doit être utilisée pour forger la motivation à l'arrêt de l'alcool. Cet arrêt engage le patient dans une démarche de soins alcoologiques susceptible de le protéger de la rechute en post-greffe. La durée de 6 mois d'abstinence avant TH (grade B) ne doit plus être une règle intangible et ne doit pas être considérée comme une condition à elle seule de l'accès à la TH.

La prévention de la rechute de l'alcoolisme avant et après la TH doit être une préoccupation constante pluridisciplinaire, qui a été trop longtemps négligée. Il existe des éléments d'orientation prédictifs d'une rechute comme la précocité du début de l'intoxication, des antécédents familiaux et des conditions socio-économiques difficiles (grade B). Un épisode de réalcoolisation ne préjuge pas d'une rechute : l'intervention d'un psychiatre, d'un psychologue ou d'un addictologue est recommandée pour évaluer cet événement et éviter la rechute.

La comorbidité hépatite C-alcool (30-40 % des malades alcooliques) ne constitue pas une contre-indication de la TH. La TH associe alors les contraintes de soins et de suivi liées à la fois au VHC et à l'intoxication alcoolique. Une prise en charge alcoologique est recommandée, d'autant plus que l'alcool est un facteur reconnu d'évolution cirrhogène des hépatites C.

La consommation concomitante d'alcool et de tabac nécessite une attention particulière car les patients abstinents en matière d'alcool peuvent majorer leur consommation tabagique. Il est alors recommandé de proposer une substitution nicotinique.

En résumé :

- la cirrhose alcoolique est une bonne indication de TH ;

- un encadrement alcoologique systématique est fortement recommandé, car la période avant la greffe doit permettre la mise en place d'un projet de soins alcoologique ;
- la période post-greffe de cirrhose alcoologique doit, dans le cadre d'une alliance thérapeutique, mobiliser l'attention de l'ensemble de l'équipe de suivi au même titre que les autres formes de cirrhoses. La participation à cette période d'une équipe alcoologique est fortement recommandée ;
- le regard de la société et des professionnels de santé sur la cirrhose alcoologique doit changer. Le patient cirrhotique alcoologique candidat à la TH doit être considéré comme souffrant d'une double pathologie, à la fois alcoologique et hépatique, et devrait en conséquence bénéficier systématiquement d'une double prise en charge spécialisée.

Question 3.

Quels cancers du foie peut-on traiter par transplantation hépatique ?

I. Le carcinome hépatocellulaire

Le CHC représente 15 % des indications de TH en Europe. La TH est contre-indiquée en cas de métastases, d'adénopathies, d'envahissement vasculaire.

La réalisation d'une biopsie hépatique n'est pas contre-indiquée chez les candidats à la TH sous réserve de protection du trajet pariétal et d'une sélection attentive des indications (avis d'experts) :

- tumeur unique de petite taille : sous réserve de difficulté d'interprétation liée à la taille de l'échantillon tumoral et aux variations inter-observateurs, elle peut préciser la nature d'un petit nodule isolé et diminuer ainsi les faux positifs ;
- tumeur plus volumineuse : elle permet de rechercher des critères (mauvaise différenciation, invasion microvasculaire) qui pourraient être de mauvais pronostic. Ils n'ont de valeur que s'ils sont présents et amènent alors certaines équipes à discuter l'indication de la TH, mais cette attitude est controversée. Le jury suggère des études spécifiques sur cette question.

Les CHC formés d'une tumeur unique de moins de 5 centimètres ou de 2 à 3 nodules de moins de 3 cm (« critères de Milan ») représentent l'indication la mieux validée de TH (grade B).

Bien que la TH soit le traitement le plus efficace à long terme, le CHC unique de moins de 2 cm (TNM1) ne doit plus être considéré comme une indication systématique de TH en dehors de la cirrhose Child-Pugh C (avis d'experts). Les raisons sont l'existence d'alternatives thérapeutiques (notamment la TH de rattrapage immédiat), le risque de faux positifs, la rareté des greffons contrastant avec l'augmentation prévisible de cette situation.

En France, 28 % des CHC transplantés dépassent les « critères de Milan ». Les tumeurs définies par les critères UCSF (un nodule < 6,5 cm de diamètre, ou plusieurs nodules dont le plus volumineux est < 4,5 cm et dont la somme des diamètres n'excède pas 8 cm) auraient une survie de 50 % à 5 ans. Le jury recommande une évaluation pour confirmer cette survie et préciser les facteurs pronostiques, notamment histologiques et biologiques. Il est essentiel, compte tenu de la pénurie actuelle de greffons, de faire de telles TH uniquement dans le cadre d'études.

Bien qu'un traitement d'attente soit habituellement prescrit, aucun n'a fait la preuve de son efficacité réelle. Il est indispensable de les évaluer.

II. Autres cancers

La place de la TH dans la prise en charge des tumeurs malignes autres que le CHC est incertaine en raison de la multiplicité des étiologies, de l'hétérogénéité des stades de prise en charge et de l'insuffisance méthodologique des données de la littérature.

Une survie d'au moins 50 % à 5 ans autorise la TH de rares patients porteurs d'hépatoblastome, d'hémangio-endothéliome épithélioïde ou de métastases de tumeur carcinoïde (grade C).

Les mauvais résultats des TH pour métastases de cancer colorectal, tumeur endocrine pancréatique, cholangiocarcinome périphérique contre-indiquent ces indications. Soit ces tumeurs sont résecables et ne relèvent pas de la TH, soit elles sont inextirpables par hépatéctomie partielle, donc évoluées, et la TH a de mauvais résultats.

Le cholangiocarcinome hilair semble faire parti de ce dernier groupe : le taux élevé de récurrence et la fréquence des complications septiques, associé à la pénurie de greffons a contre-indiqué cette indication pour la majorité des équipes. Une publication récente de la Mayo Clinic repose la question ; mais elle a concerné un groupe hypersélectionné (2 % des patients), a associé un traitement adjuvant lourd et n'a porté que sur 28 cas.

Question 4.

Quelle est la place du donneur vivant en transplantation hépatique ?

I. La transplantation hépatique à partir d'un donneur vivant

La TH à partir d'un donneur vivant (THDV) s'est développée ces dernières années pour répondre à des exigences culturelles (impossibilité de prélèvement dans certains pays liée à l'image du corps) ou à des exigences contextuelles (rareté et délai prolongé d'accès aux greffons incompatible avec la survie de certains patients).

?En Europe, les THDV représentaient 2,7 % des greffes et en France 5 % en 2003. Globalement, un centre sur 2 est concerné et en France 12 sur 24, avec ces 3 dernières années, 40 greffes annuelles en moyenne au plan national.

Du fait de l'hétérogénéité des situations, de l'amélioration des techniques et de la progression des expériences, il n'est pas possible d'avoir un avis définitif sur les résultats de la THDV, mais l'intérêt de cette procédure est acquis avec des survies qui semblent comparables aux TH à partir de donneurs cadavériques (THDC) chez l'adulte et probablement meilleures chez l'enfant.

Il n'y a pas d'indications spécifiques à la THDV et le jury, préoccupé par une mortalité du donneur de 0,27 % en Europe (0,46 % en cas de prélèvement de foie droit qui est celui utilisé pour la TH chez l'adulte) et une morbidité élevée (27 %), suggère que cette activité soit limitée à certains centres ayant une expérience suffisante et régulière.

?Les contre-indications, en dehors de celles communes à la THDC, sont représentées essentiellement par un volume hépatique fonctionnel inadéquat, à la fois pour le donneur et le receveur, et par certaines particularités anatomiques.

Chez le donneur, on doit s'assurer de l'intégrité hépatique (absence de fibrose et de stéatose), de l'absence de comorbidités, de fragilité psychologique et de troubles psychiatriques invalidants. Ceci impose un bilan très rigoureux sur le plan médical et des entretiens successifs permettant une information complète et bien comprise, de façon à obtenir un consentement éclairé et en toute liberté, dans le respect des dispositions prévues par la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004.

?Le jury insiste sur l'obligation absolue de prévoir pour le donneur un suivi médical, psychologique et social à long terme. La tenue d'un registre par l'Établissement français des greffes, prévue par la loi, est conforme à ce souhait et permettra une estimation à long terme des risques encourus, information qui n'est pas disponible à ce jour. Pour des cas exceptionnels de complications chez le donneur, la solidarité nationale doit être mobilisée.

?La THDV est une solution de recours qui ne doit pas conduire, dans l'état actuel des connaissances, à un élargissement des indications, même si le jury a bien perçu l'extension souhaitée par certains dans le cadre du CHC.

?La THDV est une procédure qui devrait se stabiliser, si l'on se donne les moyens en personnel et en matériel de faire appel à d'autres techniques à développer ou à initier.

Ainsi, deux modalités (*split* et *domino*), pour lesquelles le jury regrette que l'on ne puisse à ce jour avoir une évaluation suffisante, nécessitent une meilleure coordination et coopération entre les centres avec une rationalisation des moyens et devraient être étendues. La technique de prélèvement sur cœur arrêté, à l'instar d'autres pays européens, doit être rapidement initiée en France.

Enfin, le jury souhaite insister sur le point le plus important de sa réflexion, à savoir la nécessité de se donner les moyens d'une information et d'une éducation du public et des médecins, ciblées sur l'utilisation optimale des possibilités de prélèvements cadavériques, qui restent manifestement sous-exploitées.

II. Quels sont les moyens chirurgicaux autres que le donneur vivant pour pallier le manque de greffons hépatiques ?

?La *bipartition du foie (split)* nécessite des équipes chirurgicales très entraînées et maîtrisant parfaitement cette technique. Elle nécessite encore plus une organisation sophistiquée autour de l'acte opératoire et la collaboration de plusieurs équipes habituées à travailler ensemble. Le receveur du foie gauche, quand il ne s'agit pas d'un enfant, doit être soigneusement sélectionné, particulièrement en fonction du poids.

?La *transplantation séquentielle (ou domino)* est représentée actuellement par la polyneuropathie amyloïde familiale, où la TH est devenue le traitement de choix, et pour laquelle le foie explanté ne provoque pas de symptomatologie pendant au moins 10 ans. Une surveillance attentive est requise, car le recul à moyen et long terme est insuffisant.

?L'utilisation de *foies marginaux* ne peut être acceptée en routine, mais peut rendre des services chez des receveurs en danger immédiat.

?Le *prélèvement sur donneur à cœur arrêté* n'est pas autorisé actuellement en France. Il nécessite des procédures contraignantes et des équipements importants rapidement mobilisables. Malgré ces difficultés, le jury recommande que cette procédure soit initiée rapidement en France.

Question 5.

Quelles sont les extensions à l'indication de transplantation hépatique ?

I. Comment tenir compte de l'âge en transplantation hépatique ?

Donneurs et receveurs ont vieilli. Ainsi en 2003, 15 % des malades greffés avaient plus de 60 ans, 4 % plus de 65 ans et ils étaient principalement transplantés pour cirrhose (69 %) et cancer (20 %). L'âge des malades arrivés au stade de la TH pour hépatite C est en augmentation constante.

?L'utilisation de greffons provenant de donneurs de plus de 60 ans ne semble pas délétère, sauf peut-être en cas de TH pour hépatite C.

?En l'absence de comorbidité affirmée après un bilan particulièrement développé (notamment aux plans cardiovasculaire et oncologique), il est légitime d'accepter de transplanter jusqu'à l'âge de 70 ans (à l'exception des malades hospitalisés en unité de soins intensifs). L'augmentation de la morbidité post-greffe, liée principalement au traitement immunosuppresseur, explique probablement la surmortalité d'environ 10 % par rapport aux malades de moins de 60 ans observée dans la décennie suivant la TH.

?Les indications ne doivent pas différer de celles admises pour les malades plus jeunes.

II. Retransplantation hépatique

Dix pour cent des TH en France sont de retransplantations.

?Celles-ci s'imposent en cas de non-fonctionnement ou de dysfonctionnement du greffon en super urgence ou en urgence. Globalement le résultat est inférieur de 20 % à celui d'une TH primaire.

?Les TH tardives ou « électives », généralement pour récurrence de la maladie initiale, imposent aux équipes un choix entre transplantation primaire et retransplantation, ce qui justifie de définir, de manière souple, les contre-indications à la retransplantation.

La décision de retransplantation repose d'abord sur l'analyse détaillée des souhaits du patient lui-même et doit intégrer l'âge et les possibilités thérapeutiques sur le ou les facteurs étiologiques. C'est particulièrement le cas pour l'infection du greffon par le virus de l'hépatite C, où les résultats des retransplantations sont incomplètement connus et où les indications doivent être analysées au cas par cas.

III. Indications des greffes multi-organes

Elles représentent 5% des THDC, essentiellement greffes foie-rein, et font l'objet d'une priorité régionale attribuée aux greffes multiples.

La question de l'effet protecteur de la TH sur la greffe rénale sur le plan immunitaire reste une constatation dont l'explication n'est pas claire.

Si l'indication de greffe foie-rein est incontestable dans une affection comme l'hyperoxalurie primitive de type I ou la polykystose hépato-rénale, la question se pose des doubles greffes dans les cirrhoses. L'indication dans le cas de la cirrhose alcoolique associée à une néphropathie chronique pré-terminale n'est pas clairement définie. Dans le cadre des cirrhoses virales, la survie globale, lorsqu'elle est comparée à la THDC isolée, ne semble pas différente.

Le syndrome hépato-rénal n'est pas une indication du fait de la réversibilité de l'atteinte rénale après TH isolée.

La question a été débattue du caractère prioritaire accordé aux receveurs des doubles greffes. Son caractère systématique a été critiqué au profit d'une discussion au cas par cas.

Quant aux greffes foie-cœur, foie-poumon ou foie-intestin, le manque de données nécessaires pour évaluer correctement leurs indications nécessite une collaboration internationale et leur soumission systématique à un registre exhaustif avant de proposer des recommandations.

Conclusion

La rareté des dons d'organes et la croissance des indications ne doivent pas orienter exclusivement la recherche vers les solutions qui substituent à la THDC des techniques toujours plus complexes ou contraignantes.

L'humanité constitue désormais, grâce aux (ou à cause) des propositions médico-chirurgicales de plus en plus audacieuses, un réseau interactif permanent ; celui-ci doit encourager l'inscription des dons provenant de personnes en état de mort cérébrale dans l'univers culturel quotidien. Il ne s'agit pas seulement de générosité et de compassion, mais d'un véritable enjeu de solidarité écologique interhumaine.

La pénurie, mieux nommée rareté des organes transplantables, n'est pas une situation à laquelle on doit se résigner. Des exemples français et européens montrent l'efficacité d'initiatives régionales ou nationales pour maximiser les dons.

À ce prix seulement l'élargissement des indications pourra être discuté. Le recours au donneur vivant, au donneur à cœur arrêté, au partage des foies pourra certes améliorer la situation, mais ne remplacera jamais le pool des greffons disponibles non exploités. Un effort majeur doit être déployé dans ce domaine, sans hésiter à affronter les obstacles culturels contemporains, au premier rang desquels figure ce paradoxe d'une société individualiste simultanément demandeuse de réparation et hostile au prélèvement du corps.

Annexe 1. Échelle de gradation des recommandations utilisées par l’Anaes pour les études thérapeutiques.

Tableau. Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p style="text-align: center;">A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>
<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte 	<p style="text-align: center;">B</p> <p>Présomption scientifique</p>
<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études cas -témoins 	<p style="text-align: center;">C</p>
<p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas 	<p>Faible niveau de preuve</p>

Les versions longue et courte des recommandations sont disponibles sur demande écrite auprès de :

Haute Autorité de santé
Service communication

2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
ou consultable sur le site de la HAS : www.has-sante.fr - rubrique « Publications »

EAU Guidelines on Renal Transplantation

A. Breda (Chair), K. Budde, A. Figueiredo, E. Lledó García,
J. Olsburgh (Vice-chair), H. Regele
Guidelines Associates: R. Boissier, V. Hevia,
O. Rodríguez Faba, R.H. Zakri
Guidelines Office: E.J. Smith

TABLE OF CONTENTS

PAGE

Inhoud

1.	INTRODUCTION	4
1.1	Aim and objectives	4
1.2	Panel Composition	4
1.3	Available publications	4
1.4	Publication history	4
2.	METHODS	4
2.1	Introduction	4
2.2	Review and future goals	5
3.	THE GUIDELINE	5
3.1	Organ retrieval and transplantation surgery	5
3.1.1	Living-donor nephrectomy	5
3.1.2	Organ preservation	6
3.1.2.1	Kidney storage solutions and cold storage	6
3.1.2.2	Duration of organ preservation	7
3.1.2.3	Methods of kidney preservation: static and dynamic preservation	7
3.1.3	Donor Kidney biopsies	9
3.1.3.1	Procurement Biopsies	9
3.1.3.1.1	Background and prognostic value	9
3.1.3.2	Type and size of biopsy	10
3.1.3.3	Summary of evidence and recommendations	10
3.1.3.4	Implantation biopsies	10
3.1.4	Living and deceased donor implantation surgery	11
3.1.4.1	Anaesthetic and peri-operative aspects	11
3.1.4.2	Immediate pre-op haemodialysis	11
3.1.4.3	Operating on patients taking anti-platelet and anti-coagulation agents	11
3.1.4.4	What measures should be taken to prevent venous thrombosis including deep vein thrombosis during and after renal transplant?	11
3.1.4.5	Is there a role for peri-operative antibiotics in renal transplantation?	12
3.1.4.6	Is there a role for specific fluid regimes during renal transplantation and central venous pressure measurement in kidney transplant recipients?	12
3.1.4.7	Is there a role for dopaminergic drugs, furosemide or mannitol in renal transplantation?	13
3.1.5	Surgical approaches for first, second, third and further transplants	13
3.1.5.1	Single kidney transplant - living and deceased donors	14
3.1.5.2	Robot-assisted kidney transplant surgery	16
3.1.5.3	Dual kidney transplants	16
3.1.5.4	Ureteric implantation in normal urinary tract	16
3.1.5.5	Transplantation/ureteric implantation in abnormal urogenital tract	18
3.1.6	Donor complications	18
3.1.6.1	Long-term complications	18
3.1.7	Recipient complications	19
3.1.7.1	General complications	19
3.1.7.2	Haemorrhage	19
3.1.7.3	Arterial thrombosis	19
3.1.7.4	Venous thrombosis	20
3.1.7.5	Transplant renal artery stenosis.	20
3.1.7.6	Arteriovenous fistulae and pseudo-aneurysms after renal biopsy	21
3.1.7.7	Lymphocele	21
3.1.7.8	Urinary leak	21
3.1.7.9	Ureteral stenosis	22
3.1.7.10	Haematuria	22
3.1.7.11	Reflux and acute pyelonephritis	22
3.1.7.12	Kidney stones	23
3.1.7.13	Wound infection	23

3.1.7.14	Incisional hernia	23
3.1.8	Urological malignancy and renal transplantation	23
3.1.8.1	Malignancy prior to renal transplantation	23
3.1.8.1.1	In the recipient	23
3.1.8.1.2	In the potential donor kidney	24
3.1.8.2	Malignancy after renal transplantation	25
3.1.9	Matching of donors and recipients	25
3.1.10	Immunosuppression after kidney transplantation	26
3.1.10.1	Calcineurin inhibitors	27
3.1.10.2	Mycophenolates	28
3.1.10.3	Azathioprine	29
3.1.10.4	Steroids	29
3.1.10.5	Inhibitors of the mammalian target of rapamycin	29
3.1.10.6	Induction with Interleukin-2 receptor antibodies	30
3.1.10.7	T-cell depleting induction therapy	31
3.1.10.8	Belatacept	31
3.1.11	Immunological complications	31
3.1.11.1	Hyper-acute rejection	32
3.1.11.2	Treatment of T-cell mediated acute rejection	33
3.1.11.3	Treatment of antibody mediated rejection (ABMR)	33
3.1.12	Follow-up after transplantation	34
3.1.12.1	Chronic allograft dysfunction/interstitial fibrosis and tubular atrophy	34
4.	REFERENCES	35
5.	CONFLICT OF INTEREST	55
6.	CITATION INFORMATION	55

1. INTRODUCTION

1.1 Aim and objectives

The European Association of Urology (EAU) Renal Transplantation Guidelines aim to provide a comprehensive overview of the medical and technical aspects relating to renal transplantation. It must be emphasised that clinical guidelines present the best evidence available to the experts but following guideline recommendations will not necessarily result in the best outcome. Guidelines can never replace clinical expertise when making treatment decisions for individual patients, but rather help to focus decisions - also taking personal values and preferences/individual circumstances of patients into account. Guidelines are not mandates and do not purport to be a legal standard of care.

1.2 Panel Composition

The EAU Renal Transplantation Guidelines panel consists of an international multidisciplinary group of urological surgeons, a nephrologist and a pathologist. All experts involved in the production of this document have submitted potential conflict of interest statements which can be viewed on the EAU website: <http://www.uroweb.org/guideline/renal-transplantation/>.

1.3 Available publications

A quick reference document, the Pocket Guidelines, is available in print and as an app for iOS and Android devices. These are abridged versions which may require consultation together with the full text version. All are available through the EAU website: <http://www.uroweb.org/guideline/renal-transplantation/>.

1.4 Publication history

The EAU published the first Renal Transplantation Guidelines in 2003 with updates in 2004 and 2009. A comprehensive update of the 2009 document was published in 2017. This 2021 document is a full update of the 2017 Renal Transplantation Guidelines. The next update of the Renal Transplantation Guidelines will be published in 2023.

2. METHODS

2.1 Introduction

For the 2021 Renal Transplantation Guidelines, new and relevant evidence was identified, collated and appraised through a structured assessment of the literature. Broad and comprehensive literature searches, covering the Renal Transplantation Guidelines were performed, covering a time frame between May 31st 2018 and 1st April 2020. A total of 1,202 unique records were identified, retrieved and screened for relevance. Databases searched included Medline, EMBASE, and the Cochrane Libraries. Detailed search strategies are available online: <http://www.uroweb.org/guideline/renal-transplantation/>.

For each recommendation within the guidelines there is an accompanying online strength rating form, the bases of which is a modified GRADE methodology [1, 2]. Each strength rating form addresses a number of key elements namely:

1. the overall quality of the evidence which exists for the recommendation, references used in this text are graded according to a classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence [3];
2. the magnitude of the effect (individual or combined effects);
3. the certainty of the results (precision, consistency, heterogeneity and other statistical or study related factors);
4. the balance between desirable and undesirable outcomes;
5. the impact of patient values and preferences on the intervention;
6. the certainty of those patient values and preferences.

These key elements are the basis which panels use to define the strength rating of each recommendation. The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak' [4]. The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

Additional information can be found in the general Methodology section of this print, and online at the EAU website; <http://www.uroweb.org/guideline/>. A list of associations endorsing the EAU Guidelines can also be viewed online at the above address.

2.2 Review and future goals

This document was subject to independent peer review prior to publication in 2017. Publications ensuing from systematic reviews have all been peer reviewed.

The results of ongoing systematic reviews will be included in the 2022 update of the Renal Transplantation Guidelines. Ongoing systematic reviews include:

1. What is the best treatment for symptomatic obstructive benign prostatic enlargement in renal transplantation patients [5]?
2. For patients with kidney graft stones, does surgical treatment provide better stone free rates than external shock wave lithotripsy [6]?

3. THE GUIDELINE

3.1 Organ retrieval and transplantation surgery

3.1.1 *Living-donor nephrectomy*

The endoscopic (laparoscopic) approach is the preferred technique for living-donor nephrectomy in established kidney transplant programmes [7]. Nevertheless, open surgery, preferably by a mini-incision approach, can still be considered a valid option, despite increased pain in the post-operative period [8].

Endoscopic living-donor nephrectomy (ELDN) includes:

- Pure or hand-assisted transperitoneal laparoscopy;
- Pure or hand-assisted retroperitoneal approach;
- Laparo-Endoscopic Single Site Surgery (LESS);
- Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery-assisted (NOTES);
- Laparo-Endoscopic Single Site Surgery and robotic-assisted transperitoneal or retroperitoneal approach.

There is strong evidence in support of laparoscopic living-donor nephrectomy (LLDN), including several systematic reviews and meta-analysis, which have compared its safety and efficacy to open donor nephrectomy. Laparoscopic living-donor nephrectomy is associated with similar rates of graft function and rejection, urological complications and patient and graft survival. However, measures related to analgesic requirements, pain, hospital stay, and time to return to work are significantly better for laparoscopic procedures [9-12].

Standard LLDN is usually done through 5 and 12 mm ports, but has also been done with 3 or 3.5 mm ports [13]. According to a recent meta-analysis, hand-assisted LLDN is associated with shorter operative time and warm ischaemia, but equivalent safety and overall results [14]. Laparoscopic living-donor nephrectomy can also be performed with robotic assistance, with equivalent results according to a systematic review [15]. However, the numbers are still low and recent studies, including a meta-analysis, have reported higher complication rates for this approach [16, 17].

Laparo-endoscopic single site surgery nephrectomy allows the surgeon to work through a single incision (usually the umbilicus) with a multi-entry port. The same or a separate incision is then used for kidney withdrawal. Several retrospective and at least three prospective randomised trials demonstrated equivalent safety and results, with a trend towards less pain and better cosmetic results [18, 19]. However, LESS is considered a more technically demanding procedure when compared with classic LLDN and its role is yet to be defined.

Natural orifice transluminal endoscopic surgery-assisted transvaginal nephrectomy avoids the abdominal incision needed for kidney extraction, aimed at minimising scarring and pain. Initial reports suggest that this approach is safe, however experience with this technique is still highly limited [20].

Right LLDN has been considered more difficult, yielding inferior results. However, both left and right LLDN can be performed with equivalent safety and efficacy according to large retrospective studies, systematic reviews and meta-analysis [21, 22].

Laparoscopic living-donor nephrectomy has brought attention to potential failures of different devices such as, endoscopic staplers and locking and non-locking clips, used to secure the renal hilum [21]. There is no scientific evidence that one device is safer than another for securing the renal artery [23-25]. However, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the manufacturers of locking clips have issued a contraindication against their use in securing the artery during LLDN.

Summary of evidence	LE
Laparoscopic living-donor nephrectomy is associated with similar rates of graft function and rejection, urological complications and patient and graft survival to open nephrectomy.	1a
Measures related to analgesic requirements, pain, hospital stay, and time to return to work are significantly better for laparoscopic procedures.	1a

Recommendations	Strength rating
Offer pure or hand-assisted laparoscopic/retroperitoneoscopic surgery as the preferential technique for living-donor nephrectomy.	Strong
Perform open living-donor nephrectomy in centres where endoscopic techniques are not implemented.	Strong
Perform laparo-endoscopic single site surgery, robotic and natural orifice transluminal endoscopic surgery-assisted living-donor nephrectomy in highly-specialised centres only.	Strong

3.1.2 Organ preservation

In kidneys donated after cardiac death (DCD) evidence suggests that warm ischemia contributes to worse graft outcome. Donor haemodynamic parameters (systolic blood pressure, oxygen saturation and shock index: heart rate divided by systolic blood pressure) may be predictors of delayed graft function (DGF) and graft failure; however, further studies are required to validate this [26]. The duration of asystolic warm ischaemia during procurement in DCD donors is associated with increased risk of graft failure. Overall five year graft failure (including primary graft non-function) was associated with longer asystolic warm ischaemia times [27]. Extraction time (beginning with aortic cross-clamp and ending with placement of the kidneys on ice), is an important factor for DGF. Incidents of DGF were 27.8% and 60% at up to 60 minutes and 120 minutes extraction time, respectively [28].

A retrospective study of 64,024 living donor kidney transplants found that cold ischaemia time (CIT), human leukocyte antigen (HLA) mismatch, donor age, panel reactive antibody, recipient diabetes, donor and recipient body mass index (BMI), recipient race and gender, right nephrectomy, open nephrectomy, dialysis status, ABO incompatibility, and previous transplants were independent predictors of DGF in living donor kidney transplants [29]. Five-year graft survival among living donor kidney transplant recipients with DGF was significantly lower than in those without DGF. Delayed graft function increased the risk of graft failure by more than two-fold [29].

3.1.2.1 Kidney storage solutions and cold storage

There are two main sources for kidney graft injury: ischaemia (warm and cold), and reperfusion injury. The aims of modern kidney storage solutions include: control of cell-swelling during hypothermic ischaemia; maintenance of intra- and extra-cellular electrolyte gradient during ischaemia; buffering of acidosis; provision of energy reserve; and minimisation of oxidative reperfusion injury. There is no agreement on which of the mechanisms is most important for post-ischaemic renal graft function [30]. No storage solution seems to combine all mechanisms. Previously, Euro-Collins was widely used, but is no longer recommended.

Presently, University of Wisconsin (UW), and histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution are equally effective and are standard for multi-organ or single kidney harvesting procedures. The characteristics of HTK are its low viscosity, low potassium concentration and low cost. University of Wisconsin solution has been the standard static cold preservation solution for the procurement of liver, kidney, pancreas, and intestine [31]. University of Wisconsin, HTK, and Celsior solutions have provided similar allograft outcomes in most clinical trials; however, some differences have become apparent in recent studies and registry reports [32, 33]. Marshall's hypertonic citrate solution (MHCS) is also suitable for use in the preservation of human kidneys before transplantation [34]. In experimental studies of kidney preservation, HTK and UW retained a greater capacity to preserve endothelial structure and pH buffering function during warm ischaemia in comparison to MHCS and Celsior, especially in uncontrolled DCD donors [35]. In the absence of a cost-utility analysis, the results of the meta-analysis from the randomised controlled trials (RCTs) comparing UW with Celsior and MHSC in standard cadaver donors, indicate that these cold storage solutions are equivalent [36].

For living donors, in whom immediate kidney transplantation is planned, perfusion with crystalloid solution is sufficient. Kidneys coming from DCD donors, especially those uncontrolled, are high-risk marginal organs due to prolonged warm ischaemia periods, and require specific measures in order to diminish the rate of non-function or DGF. More than 60% of kidney grafts currently come from Expanded Criteria Donors (ECD) (any donor aged > 65 years and/or donor aged > 55 years with any of the following: acute renal dysfunction, stroke or arterial hypertension) [37].

Summary of evidence	LE
University of Wisconsin and HTK solution are equally effective and are standard for multi-organ or single kidney harvesting procedures.	1b
A meta-analysis of RCTs indicated that UW and Celsior solution are equivalent in standard cadaver donors.	1a

Recommendations	Strength rating
Use either University of Wisconsin or histidine tryptophane ketoglutarate preservation solutions for cold storage.	Strong
Use Celsior or Marshall's solution for cold storage if University of Wisconsin or histidine tryptophane ketoglutarate solutions are not available.	Strong

3.1.2.2 Duration of organ preservation

Cold ischaemia time should be as short as possible. Kidneys from ECDs after brain death (DBD) and DCD donors are more sensitive to ischaemia than standard criteria donors. Kidneys from DBD donors should ideally be transplanted within a 18 to 21 hour time period; there is no significant influence on graft survival within a 18 hour CIT [36, 38, 39]. Kidneys from DCD donors should ideally be transplanted within 12 hours [40], whilst kidneys from ECDs should ideally be transplanted within 12 to 15 hours [41, 42].

3.1.2.3 Methods of kidney preservation: static and dynamic preservation

Whichever method is used, cold storage is critical. The use of cold preservation as a therapeutic window to deliver pharmacological or gene therapy treatments could, from an investigational point of view, improve both short- and long-term graft outcomes [43]. Cooling reduces the metabolic rate of biological tissue minimising continuous cellular processes that lead to depletion of ATP and accumulation of metabolic products. Reperfusion with oxygenated blood invokes ischaemia-reperfusion injury. Hypothermic perfusion does not enable normal cellular metabolic function or prevent depletion of energy stores [44]; however, it prevents the deleterious effects of simple cooling, especially in the setting of prolonged warm-ischaemic time in uncontrolled DCD donors. Two meta-analyses suggest that hypothermic machine perfusion (HMP) reduces DGF compared with static cold storage [45, 46]. Outcomes for primary non-function (PNF) are less clear, but one meta-analysis limited to high quality studies suggests a reduction in PNF rates with HMP [46]. A Cochrane systematic review and meta-analysis showed that HMP reduced the risk of DGF when compared to static cold storage (CS) for kidneys from both DCD and DBD donors [47].

The increased demand for organs has led to the increased use of "higher risk" kidney grafts. Kidneys from DCD donors or grafts coming from ECDs are more susceptible to preservation injury and have a higher risk of unfavourable outcomes [48, 49].

Dynamic, instead of static, preservation could allow for organ optimisation, offering a platform for viability assessment, active organ repair and resuscitation. *Ex situ* machine perfusion and *in situ* regional perfusion in the donor are emerging as potential tools to preserve vulnerable grafts. Preclinical findings have driven clinical organ preservation research that investigates dynamic preservation, in various modes (continuous, pre-implantation) and temperatures (hypo-, sub-, or normothermic) [44].

There are several methods of kidney preservation including:

- Initial flushing with cold preservation solution followed by ice storage. However, the limitations of static CS in preserving marginal organs such as ECD kidneys has led to the increased use of dynamic methods.
- Current dynamic preservation strategies entering clinical practice and the different modalities of their use are: HMP, hypothermic regional perfusion, normothermic machine perfusion, normothermic regional perfusion, sub-normothermic machine perfusion and sub-normothermic regional perfusion [44].
- Continuous pulsatile HMP seems to be a good preservation method for marginal organs, either initially or after a period of simple CS (shipping of suboptimal kidneys) [50].

- Some evidence shows that hypothermic dynamic preservation should be controlled by pressure and not flow, using low pressures to avoid pressure-related injury. The perfusion solutions used are specific, and are qualitatively different to CS solutions [33].
- Nonoxygenated HMP of the kidney at low perfusion pressures (20-30 mmHg) has been shown to reduce DGF [45]. The largest RCT comparing simple CS with HMP of deceased donor kidneys showed an overall reduced risk of DGF and a survival benefit, most pronounced in ECD kidneys [51]. Hypothermic machine perfusion of kidneys from type III DCD donors decreased DGF with no impact on graft survival [48].
- Hypothermic machine-perfusion reduces the risk of DGF in standard criteria DBD donor kidneys regardless of CIT [52].
- Increased vascular resistance and high perfusate injury marker concentrations are risk factors for DGF; however, they do not justify discarding the kidney. The flow perfusion value seems to be an indicator of graft viability in uncontrolled DCD donors, particularly donors with a high creatinine level [53]. However, research is required to identify a strong and reliable measure for predicting kidney viability from machine perfusion [36]. Perfusion parameters (renal flow and renal vascular resistance) have low predictive values and should not be used as the sole criterion to assess viability of kidney grafts [54].
- The effect of oxygenated HMP was investigated in an RCT initiated by the Consortium on Organ Preservation in Europe on type III DCD kidneys and ECD kidneys [44]. Graft loss was significantly lower after oxygenated HMP compared to HMP [55]. No significant differences between the two groups were shown for DGF, PNF and patient death. No difference in eGFR at one year was observed between HMPO vs. HMP; however, sensitivity analysis, accounting for all-cause graft failure, showed a higher eGFR in oxygenated HMP [55].
- A short period of normothermic machine perfusion (NMP) immediately prior to implantation has been shown to improve kidney graft function, replenish ATP and reduce injury in experimental models [56, 57].
- A retrospective study of normothermic regional perfusion (NRP) in uncontrolled DCD donors concluded that NRP appears to decrease graft failure when used as a preconditioning technique with subsequent HMP preservation in these donors [58].
- Active research is being developed on preservation of prolonged warm-ischaemically damaged human kidneys (types I and II DCD) by *in situ* normothermic extracorporeal hemoperfusion with oxygenation and leukocyte depletion before procurement [59]. Oxygen carriage is achieved by using blood depleted of leukocytes. Potential advantages of this preservation technique are reduction in ischaemia-reperfusion injury as well as the possibility of assessing organ viability.
- Currently there is one registered ongoing RCT on pre-implantation NMP using an oxygenated, sanguineous normothermic perfusion solution (<http://www.isrctn.com/ISRCTN15821205>). However, kidney function can be evaluated during NMP by assessing macroscopic appearance of blood perfusion, renal blood flow and urine output [60].
- Continuous subnormothermic machine perfusion and controlled oxygenated rewarming has demonstrated improved creatinine clearance and preservation of structural integrity compared with continuous oxygenated HMP in a research setting [61].

Summary of evidence	LE
A meta-analysis of RCTs comparing CS with HMP of deceased donor kidneys showed a reduced risk of DGF for HMP.	1a
Hypothermic dynamic preservation should be controlled by pressure and not flow, using low pressures to avoid pressure-related injury.	2a
Perfusion parameters (renal flow and renal vascular resistance) have low predictive values and should not be used as the sole criterion to assess viability of kidney grafts.	2b

Recommendations	Strength rating
Minimise ischaemia times.	Strong
Use hypothermic machine-perfusion (where available) in deceased donor kidneys to reduce delayed graft function.	Strong
Hypothermic machine-perfusion may be used in standard criteria deceased donor kidneys.	Strong
Use low pressure values in hypothermic machine perfusion preservation.	Strong
Hypothermic machine-perfusion must be continuous and controlled by pressure and not flow.	Strong
Do not discard grafts based only on increased vascular resistance and high perfusate injury marker concentrations during hypothermic machine perfusion preservation.	Weak

3.1.3 Donor Kidney biopsies

Donor kidney biopsies can serve different purposes including:

- histological assessment of organ quality prior to transplantation (often referred to as procurement or harvest biopsies);
- histological analysis of focal lesions, especially if there is a suspicion of neoplasia;
- detection of donor derived lesions as reference for subsequent post-transplant biopsies (often referred to as baseline, zero-time or implantation biopsies).

3.1.3.1 Procurement Biopsies

3.1.3.1.1 Background and prognostic value

Procurement biopsies are used for the detection of tissue injury to aid the decision of whether or not a deceased donor kidney is suitable for transplantation. These biopsies are most commonly performed in donors with clinical suspicion of chronic kidney injury (ECDs) [62].

Kidney discard in Europe is rarely based on histology findings, as procurement biopsies are not regularly performed for graft allocation in the Eurotransplant region [62]. However, since biopsy findings are the most frequent cause for discarding donor organs in the United States [63-65], their prognostic value has been analysed in numerous studies. A recently published systematic review of studies on donor kidney biopsies revealed a lack of prospective studies and marked heterogeneity regarding the type of lesions being assessed, their scoring, the definitions of post-transplant outcomes and the statistical methods employed [66]. Therefore, the published evidence suggests that the use of procurement biopsies for deciding on suitability for transplantation of donor kidneys may have some important limitations including the following [62, 66, 67]:

- *There is no consistent association between histological lesions observed in donor kidney biopsies and post-transplant outcomes.*

The concept of procurement biopsies in elderly donors was introduced by a study from Gaber *et al.*, in 1995. This study observed significantly worse outcomes in recipients of kidneys with > 20% globally sclerotic glomeruli [68]. However, subsequent studies yielded highly variable results and it cannot be concluded that glomerulosclerosis is independently associated with graft outcomes [66]. A similar variability was also observed for other potentially relevant lesions like arterial injury, interstitial fibrosis and tubular atrophy with each showing predictive value in some studies, but not in others [66].

- *There is no agreement on prognostically relevant lesions and how they should be scored.*

Specific grading systems for donor kidney biopsies have not yet been developed. Lesion scoring in pre-transplant biopsies is mostly based on the Banff consensus for post-transplant renal allograft pathology, which is supported by the 2007 Banff Conference report [69].

Many attempts have been made to use composite semi-quantitative scoring systems to express the global extent of tissue injury in donor kidney biopsies. These scoring systems are mostly based on simple addition of the Banff scores for individual lesions, most commonly glomerulosclerosis, arteriolar hyalinosis, arterial intimal fibrosis, interstitial fibrosis and tubular atrophy and rarely include clinical parameters like donor age [70], serum creatinine values and donor hypertension [71].

A limited number of histological scoring systems are based on modelling analysis [70-74]. Only the Maryland Aggregate Pathology Index (MAPI) [74] scoring system and the Leuven donor risk score [70], use graft failure as their endpoint and have been independently validated in a second cohort. Other studies used surrogate clinical endpoints like DGF [72] and estimated glomerular filtration rate (eGFR) at three months [73] to calculate histological models. In addition, these models were not validated in independent cohorts. The variation in how the components are weighted to achieve the composite score and the different endpoints used may explain the conflicting conclusions in the literature [62, 66, 67].

- *Due to the time constraints of organ allocation procurement biopsies are mostly read on frozen sections by on-call pathologists, which might affect the diagnostic reliability of reported findings.*

This may have substantial impact on the diagnostic reliability of the procedure since frozen sections are prone to morphological artefacts that can impair the detection and scoring of potentially important lesions such as arteriolar hyalinosis and interstitial fibrosis [75, 76]. There is strong evidence that dedicated renal pathologists should examine formalin-fixed paraffin-embedded core-needle biopsies. Paraffin histology employing special stains is technically superior to frozen sections since morphological details are better preserved on paraffin sections than on frozen sections and potentially confounding artefacts can be avoided. Rapid processing of tissue for paraffin histology is technically feasible, but the respective protocols are not universally implemented and are not available on a 24/7 basis in most departments. Another source of variability is the professional experience of the pathologist in charge. Procurement biopsies are commonly read by the on-call general

pathologist who frequently has no specific training in renal pathology. A recent study specifically addressing this issue found that the on-call pathologists tended to overestimate chronic injury in biopsies [77].

3.1.3.2 Type and size of biopsy

Many transplant centres obtain wedge biopsies of donor kidneys rather than needle biopsies due to the presumed higher risk of bleeding complications with the latter. Wedge biopsies sample the cortex superficially whereas needle biopsies reach deeper aspects of the cortex. Needle biopsies also allow sampling from different areas of the kidney. Submit 14 or 16 G needle biopsies as obtaining adequate biopsies with 18 G needles requires multiple cores [78]. Several studies comparing wedge with needle biopsies concluded that needle biopsies perform much better in the evaluation of vascular lesions because interlobular arteries are rarely sampled in wedge biopsies. Both methods were comparable for glomerular or tubulointerstitial lesions [79-82]. It was also demonstrated that glomerulosclerosis is significantly more pronounced in the subcapsular zone compared with deeper areas of the cortex [83]. The problem of insufficient sampling of arteries and over representation of (subcapsular) glomerular scars in wedge biopsies, can only be avoided if particular attention is paid to the correct performance of the biopsy, with a minimal depth of 5 mm [84]. The predictive value of glomerulosclerosis increases significantly with higher numbers of glomeruli in the wedge biopsy, with ideally at least 25 glomeruli required for evaluation [81]. There is limited evidence regarding complication rates in pre-implantation biopsies.

Use of a skin punch biopsy device might be an attractive alternative. Skin punch biopsies measure 3 mm in diameter. They have a shorter length than needle biopsies therefore avoiding injury to large calibre arteries at the corticomedullary junction whilst still sampling tissue from deeper areas of the cortex [85].

3.1.3.3 Summary of evidence and recommendations

Summary of evidence	LE
Individual histologic lesions like glomerulosclerosis, arterial luminal narrowing or tubulointerstitial injury observed in donor kidney biopsies have limited prognostic value for long-term allograft survival.	3
Composite histological scoring systems provide a more comprehensive measure of overall organ damage. However, published scoring systems still lack independent validation and robust thresholds.	3
Size of the biopsy is of critical importance for its diagnostic value. An adequate biopsy reaches beyond the immediate subcapsular area (≥ 5 mm) and contains ≥ 25 glomeruli and ≥ 1 artery. Needle biopsies, wedge biopsies or specimens obtained with a skin punch biopsy device will result in equally adequate biopsies if sampling is properly performed. Obtaining adequate biopsies with 18 G needles is difficult and requires multiple cores.	3

Recommendations	Strength rating
Do not base decisions on the acceptance of a donor organ on histological findings alone, since this might lead to an unnecessary high rate of discarded grafts. Interpret histology in context with clinical parameters of donor and recipient including perfusion parameters where available.	Strong
Use paraffin histology for histomorphology as it is superior to frozen sections; however, its diagnostic value has to be balanced against a potential delay of transplantation.	Strong
Procurement biopsies should be read by a renal pathologist or a general pathologist with specific training in kidney pathology.	Strong

3.1.3.4 Implantation biopsies

Implantation biopsies are used to provide baseline information on donor kidney injury for comparison with subsequent post-transplant kidney biopsies. Baseline biopsies can be essential for clear distinction between pre-existing damage and acquired lesions. They are particularly valuable in cases of thrombotic microangiopathy, arteriolar hyalinosis or acute tubular injury. In contrast to procurement biopsies that are obtained at the time of organ harvesting, implantation biopsies are usually taken before implantation in order to cover potential effects of CIT. Their diagnostic contribution has not been formally quantified in the literature which might be due to the difficulties of measuring the value of implantation biopsies for improving diagnoses. Despite the lack of formal studies investigating their value it seems very reasonable to perform implantation biopsies in deceased donor kidneys.

3.1.4 **Living and deceased donor implantation surgery**

3.1.4.1 *Anaesthetic and peri-operative aspects*

Good communication between nephrologists, anaesthetists and surgeons is required for optimal anaesthetic and peri-operative care of the renal transplant patient. Anaesthetic care of the living kidney donor [86] and renal transplant recipient [87] have been reviewed and recent guidelines from the European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA) [88] are cross referenced.

3.1.4.2 *Immediate pre-op haemodialysis*

Routine use of haemodialysis immediately prior to renal transplantation is not indicated [88]. Hyperkalaemia is the most common indication for haemodialysis pre-operatively. The risks of haemodialysis compared with medical therapy must be considered along with the risks of intra-operative fluid overload, electrolyte and acid-base disturbances, particularly where a deceased donor kidney is transplanted with a significant risk of DGF. Pre-operative haemodialysis may initiate a pro-inflammatory state, delay surgery, increase the CIT and increase the risk of DGF [89].

Summary of evidence	LE
Pre-operative haemodialysis has the potential to delay transplantation, increase CIT and increase the risk of DGF.	2

Recommendation	Strength rating
Use dialysis or conservative measures to manage fluid and electrolyte imbalance prior to transplant surgery taking into consideration the likelihood of immediate graft function.	Weak

3.1.4.3 *Operating on patients taking anti-platelet and anti-coagulation agents*

Many patients active on the transplant waiting list have vascular disease and/or a pro-thrombotic condition that should be risk-assessed prior to transplantation. Dual anti-platelet therapy is commonly given to patients with coronary artery stents for six to twelve months; peri-operative management plans for these patients should be discussed with a cardiologist so that the risks of withdrawal of the anti-platelet agent can be fully considered. Options for reversal of anti-coagulation and post-operative anti-coagulation should be discussed with a haematologist prior to patient listing.

Some patients will be active on a transplant waiting list whilst continuing to take anti-platelet and/or anti-coagulation agents. The indication for anti-platelet or anti-coagulation agents should be clearly documented for each individual. Potential increased risk of peri-operative bleeding needs to be weighed against potential harm from arterial or venous thrombosis. In accordance with the American College of Chest Physicians and the European Society of Cardiology guidelines [90, 91], the literature suggests that continuing anti-platelet therapy with aspirin, ticlopidine or clopidogrel does not confer a significantly greater risk of peri/post-operative complications [92], however, the number of patients studied was low. If needed, the effect of anti-platelet agents can be reduced with intra-operative platelet infusions.

Summary of evidence	LE
A retrospective single-centre case-control study in patients undergoing kidney transplantation concluded that continuing anti-platelet therapy with aspirin, ticlopidine or clopidogrel does not confer a significantly greater risk of peri/post-operative complications.	3

Recommendations	Strength rating
Consider continuing anti-platelet therapy in patients on the transplant waiting list.	Weak
Discuss patients who take anti-platelet and anti-coagulation agents prior to transplant surgery with relevant cardiologist/haematologist/nephrologist.	Weak

3.1.4.4 *What measures should be taken to prevent venous thrombosis including deep vein thrombosis during and after renal transplant?*

Peri-operative administration of short-acting anti-coagulation agents reduces peri-operative risk of venous thrombosis (including in ileo-femoral and renal veins); however, due to associated increased blood loss administration requires knowledge of individual patient risk factors. None of the current major thrombosis prevention guidelines directly address thromboprophylaxis in the renal transplant peri-operative period. A small

RCT [93] showed no difference in early post-operative graft loss or thromboembolic complications with or without prophylactic anti-coagulation. Those administered prophylactic anti-coagulation had significantly lower haemoglobin whilst those administered prophylactic unfractionated heparin had prolonged lymph drainage. Based on this study, routine pharmacological prophylaxis is not recommended in low-risk living donor recipients. Mechanical measures to decrease ileo-femoral deep vein thrombosis (DVT) can be used where there is no contraindication due to peripheral vascular disease particularly where there are concerns about bleeding risks with pharmacological prophylaxis.

Summary of evidence	LE
A small RCT (n=75) showed no difference in early post-operative graft loss or thromboembolic complications with or without prophylactic anti-coagulation.	1b

Recommendation	Strength rating
Do not routinely give post-operative prophylactic unfractionated or low-molecular-weight heparin to low-risk living donor transplant recipients.	Weak

3.1.4.5 *Is there a role for peri-operative antibiotics in renal transplantation?*

Prophylactic peri-operative antibiotics are generally used in renal transplant surgery but the optimal antibiotic regimen is not known and increasing antibiotic resistance may hamper their effectiveness in this setting. A multicentre, prospective RCT showed no difference at one month in surgical site, bacterial, fungal or viral infection between those receiving a single dose broad spectrum antibiotic at induction of anaesthesia compared to those receiving antibiotic 12 hourly for 3-5 days [94]. A retrospective comparison of peri-operative intravenous cefazolin prophylaxis compared to no antibiotic showed no difference in infectious complications (surgical site, urinary tract, bacteraemia or central catheter-related infection) in the first month after renal transplantation [95].

Summary of evidence	LE
A multicentre, prospective RCT showed that the incidents of surgical site infection and urinary tract infection were similar in those receiving a single dose broad spectrum antibiotic at induction of anaesthesia and those receiving antibiotics 12 hourly for 3-5 days.	1b

Recommendation	Strength rating
Use single-dose, rather than multi-dose, peri-operative prophylactic antibiotics in routine renal transplant recipients.	Strong

3.1.4.6 *Is there a role for specific fluid regimes during renal transplantation and central venous pressure measurement in kidney transplant recipients?*

Careful peri- and post-operative fluid balance is essential for optimal renal graft function. There is no evidence determining if crystalloids or colloids are better for intravenous fluid management during renal transplant surgery, however colloids may be immunogenic. If normal saline (0.9%) is used, monitoring for metabolic acidosis is recommended in the peri-operative period. A prospective double-blind RCT compared normal saline to lactated Ringer's solution as intra-operative intravenous fluid therapy. Serum creatinine at day three post-surgery did not differ between the two groups. However, Ringer's lactate caused less hyperkalaemia and metabolic acidosis than normal saline. Balanced solutions may be the optimal and safer option for intra-operative intravenous fluid therapy [96].

Central venous pressure (CVP) measurement helps anaesthetists guide fluid management. A small prospective non-blinded RCT compared two normal (0.9%) saline regimens: constant infusion (10-12 mL/kg⁻¹/h⁻¹ from start of surgery until reperfusion) and CVP-based infusion (target CVP appropriate to stage of operation) [97]. Central venous pressure directed infusion produced a more stable haemodynamic profile, better diuresis and early graft function. Directed hydration may decrease DGF rates and CVP measurement may help optimise early graft function.

Summary of evidence	LE
A small (n=51) prospective RCT found that use of Ringer's lactate solution was associated with less hyperkalaemia and acidosis compared with normal saline in patients undergoing kidney transplantation.	1b
A small (n=40) prospective RCT comparing constant infusion vs. CVP found that CVP produced a more stable haemodynamic profile, better diuresis and early graft function.	1b

Recommendations	Strength rating
Optimise pre-, peri- and post-operative hydration to improve renal graft function.	Strong
Use balanced crystalloid solutions for intra-operative intravenous fluid therapy.	Weak
Use target directed intra-operative hydration to decrease delayed graft function rates and optimise early graft function.	Strong

3.1.4.7 *Is there a role for dopaminergic drugs, furosemide or mannitol in renal transplantation?*

Low-dose dopamine (LDD) has been used in renal transplantation due to a perceived improvement in urine output and early graft function. Use of LDD in kidney donors is outside of the scope of this section. Conflicting results prevent a consensus statement on routine use of LDD in transplant recipients. A small (n=20) prospective randomised cross-over study in deceased donor renal transplantation suggested significant improvements in urine output and creatinine clearance in the first nine hours post-surgery without adverse events [98]. By contrast, a retrospective comparison of LDD in the first twelve hours post-deceased donor renal transplantation showed no difference in diuresis or kidney function, but those administered LDD (n=57) had increased heart rates, longer intensive therapy unit stay and higher six-month mortality than those not treated with LDD (n=48) [99].

Considerable variation exists in the use of diuretics during renal transplant recipient surgery and there is little evidence to suggest any benefit from their use [100]. No evidence on the use of mannitol during renal transplant recipient surgery was found during the panel's literature search. Use of mannitol in kidney donors is outside the scope of this section.

Summary of evidence	LE
A retrospective comparative study of LDD treated vs. non-treated renal transplantation patients concluded that LDD administration did not improve kidney function in the first twelve hours post renal transplantation, but did result in increased heart rates, longer intensive therapy unit stay and higher six-month mortality in those receiving LDD.	2b

Recommendation	Strength rating
Do not routinely use low-dose dopaminergic agents in the early post-operative period.	Weak

3.1.5 ***Surgical approaches for first, second, third and further transplants***

Transplant (bench/back-table) preparation is a crucial step in the transplantation process. The kidney must be inspected whilst on a sterile ice slush, removing peri-nephric fat when possible to permit inspection of the quality of the organ and to exclude exophytic renal tumours. Biopsy of the kidney on the back-table may be performed to help in the multifactorial decision-making process regarding the quality and usage of the kidney for both single and/or dual transplantation. Suspicious parenchymal lesions also require biopsy. Techniques for intra-operative kidney biopsy are discussed in section 3.1.3.

The number, quality and integrity of renal vessels and ureter(s) should be established and lymphatics at the renal hilum ligated. The quality of the intima of the donor renal artery should be evaluated. Branches of the renal artery not going to the kidney or ureter(s) should be tied.

In deceased donor kidney transplantation the quality of the aortic patch should be determined. If severe atheroma of the patch, ostium or distal renal artery is seen then the aortic patch and/or distal renal artery can be removed to provide a better quality donor renal artery for implantation. Back table reconstruction of multiple donor arteries is discussed in section 3.1.5.1. The length of the renal vein should be evaluated. Renal vein branches should be secured/tied.

For a deceased donor right kidney, lengthening the renal vein on the back table may be performed if needed with donor inferior vena cava (IVC) [101]. Techniques for lengthening a short living donor right renal vein from donor gonadal vein or recipient saphenous vein require pre-operative planning and specific consent (discussed in section 3.1.5.1).

The length, quality and number of the ureter(s) should be established. The peri-pelvic and proximal peri-ureteral tissue in the 'golden triangle' should be preserved.

Recommendation	Strength rating
Assess the utility (including inspection) of the kidney for transplantation before commencement of immunosuppression and induction of anaesthesia for deceased donor kidney transplantation.	Strong

3.1.5.1 Single kidney transplant - living and deceased donors

The standard surgical approach for first or second single kidney transplant (SKT) operations remains open kidney transplant (OKT). Emerging surgical technologies using minimal access surgical approaches have been developed and the different surgical approaches (minimally invasive open, laparoscopic and robot-assisted) were compared in a systematic review [102].

An extra-peritoneal approach to either iliac fossa should be used as the operative approach in most first or second SKT operations. There is no evidence to prefer placement of a left or right kidney into either iliac fossa [103]. Peri-iliac vessel lymphatics should be ligated to try and prevent post-operative lymphocele. Appropriate segments of iliac artery and vein should be mobilised to facilitate appropriate tension-free vascular anastomoses and the final positioning of the transplanted kidney. There is evidence supporting the benefits of cooling the kidney surface during implantation [104].

Recommendations	Strength rating
Choose either iliac fossa for placement of a first or second single kidney transplant.	Weak
Ligate peri-iliac vessel lymphatics (lymphostasis) to reduce post-operative lymphocele.	Weak

A variety of techniques have been described to help with the anastomosis of a short renal vein. This is most commonly encountered with a right kidney, especially from a living donor. To achieve equivalent outcomes with right kidneys appropriate surgical technical manoeuvres may be needed to optimise right kidney implantation.

A number of studies suggest marginally worse outcomes with use of the right compared to left kidney. Two large registry studies demonstrate a slightly higher risk of early graft failure using right compared to left kidneys from living donors [105-107]. A registry study of 2,450 paired kidneys, donated after cardiac death, observed with right kidneys: more early surgical complications; an increased risk in DGF (Odds Ratio [OD] 1.46); and inferior one year graft survival (OD 1.62), but not at subsequent time points [105]. However, surgical techniques used to compensate for a right kidney, anastomosis time and surgeon experience were not recorded. A recent registry study of 87,112 deceased-donor kidney recipient pairs reported a modest increase in DGF (adjusted OD 1.15) and all-cause graft failure (adjusted hazard ratio 1.07), within the first six months, associated with use of the right kidney, but there was no association with recipient mortality [108]. Furthermore, data from cohort studies [101, 103] and one registry study [104] suggest equivalent outcomes with either left or right deceased donor kidneys. Meta-analysis of data from one RCT and fourteen cohort studies suggested equivalent graft outcomes [109]. Overall, these findings do not support declining an organ for kidney transplantation based on laterality of kidney offered.

Techniques to manage a short renal vein can be addressed in the donor and/or recipient. Ligation of internal iliac vein(s) may be necessary to elevate the iliac vein and avoid tension on the renal vein anastomosis [103]. Transposition of the iliac artery and vein may enhance the position for the venous anastomosis [110]. The right renal vein may be lengthened. With deceased donor kidneys this is usually done with donor IVC [111]. In living donors, lengthening of the renal vein may be achieved with donor gonadal vein retrieved at donor nephrectomy [112] or with recipient saphenous vein [113], although both require specific consent and in general the other aforementioned techniques are preferred.

Summary of evidence	LE
Prospective cohort studies demonstrated that: <ul style="list-style-type: none"> transposition of the recipient iliac vein is an appropriate technical solution to compensate for the short length of the renal vein in right kidney LDN (n=43); the living donor right kidney renal vein can be successfully lengthened using donor gonadal vein (n=17) or recipient saphenous vein (n=19). 	3

Recommendation	Strength rating
Assess the length of the donor renal vein and if it is short consider one of a variety of surgical techniques to optimise the venous anastomosis.	Weak

A history suggesting previous iliac or femoral vein thrombosis should initiate pre-operative imaging to establish patency of one iliac vein and the IVC. An intra-operative finding of an unexpected iliac vein and/or vena cava thrombosis may lead to abandonment of implantation. With pre-operative planning, native renal (orthotopic) or superior mesenteric vein or gonadal vein collaterals can be used.

The external or common iliac arteries are equally good for arterial anastomosis. The internal iliac artery is more frequently affected by atherosclerosis than the external or common iliac arteries. End-to-side anastomosis of donor renal artery to recipient external and/or common iliac artery is recommended in general over an end-to-end anastomosis to the internal iliac artery. The only RCT comparing these techniques suggests no difference [114]; however, the study was limited by small numbers and a high (8%) overall renal artery thrombosis rate.

The sites of the vascular anastomosis should be chosen carefully according to the length of the renal artery and vein to avoid kinking of the vessels when the kidney is placed into its final location, usually in the iliac fossa. The site of the arterial anastomosis should avoid atheromatous plaques in the iliac artery to decrease the risk of iliac artery dissection. The intima of the donor and recipient arteries should be checked prior to commencing the arterial anastomosis to ensure that there is no intimal rupture/flap. If this is found it must be repaired prior to, or as part of, the arterial anastomosis.

A Carrel patch is usually maintained on a deceased donor renal artery although it can be removed if there is either severe ostial atheroma/stenosis (with good quality proximal renal artery) or if the length of the renal artery is too long for the appropriate implantation site on the iliac artery (which is more common with the right renal artery).

Multiple renal arteries supplying a deceased donor kidney can be maintained on a Carrel patch (of appropriate length) and implanted as a single anastomosis. In living donor transplantation, multiple renal arteries require a variety of strategies to achieve optimum re-perfusion [100]. Two arteries can be implanted separately or to achieve a single anastomosis: a very small second artery (especially if supplying the upper pole) may be sacrificed; the two arteries may be joined together (as a trouser graft); or the smaller artery can be anastomosed onto the side of the main artery (end-to-side anastomoses). A lower polar artery may be re-vascularised via anastomosis to the inferior epigastric artery [115]. In living donor transplantation where three or more donor arteries exist, consideration should be given to alternate kidney donors. In circumstances using a living donor kidney with three or more donor arteries, strategies include a combination of the above techniques or, after appropriate consent, use an explanted (recipient's own) internal iliac artery graft [116] or saphenous vein graft [117].

In cases where an iliac artery prosthetic replacement has previously been carried out because of severe symptomatic iliac atheroma, the renal artery should be implanted into the prosthesis. Administration of systemic heparin should be considered prior to clamping of a vascular prosthesis [118].

A variety of sutures and suturing techniques for the vascular anastomosis are described, but in general practice, a 5/0 and 6/0 non-absorbable mono-filament polypropylene suture(s) are used for the renal vein and renal artery anastomosis. Despite this, there is no evidence to recommend one suturing technique over another to prevent, for example, transplant artery stenosis. Use of an expanded polytetrafluoroethylene suture compared to standard polypropylene suture may reduce blood loss due to a better needle/thread ratio [119].

In third or further transplants the surgical approach must be planned pre-operatively so that appropriate arterial inflow and venous outflow exists with adequate space to implant the new kidney [120, 121]. Nephrectomy of an old transplant kidney may be required prior to transplantation or at the time of transplantation [120]. Mobilisation of the common or internal iliac artery, internal iliac vein or IVC may be required. An intra-peritoneal approach (via the iliac fossa or midline) may be required [122]. Rarely orthotopic transplantation is needed [120, 123].

Evidence suggests that minimising the anastomosis time and/or rewarming time results in reduced DGF [124]. The effect on long term graft function is uncertain, but may also be impacted by short anastomosis time [125].

Summary of evidence	LE
A small RCT (n=38) comparing end-to-end anastomosis to the internal iliac artery vs. end-to-side anastomosis to the external iliac artery found that both techniques showed similar results in the post-operative period and at three-years follow-up.	1b
Cohort studies have demonstrated third or further transplants are a valid therapeutic option with reasonable short- and long-term patient and graft survival.	3

Recommendations	Strength rating
Use the external or common iliac arteries for an end-to-side arterial anastomosis to donor renal artery.	Weak
Use an end-to-end anastomosis to the internal iliac artery as an alternative to external or common iliac arteries.	Weak
Check the intima of the donor and recipient arteries prior to commencing the arterial anastomosis to ensure that there is no intimal rupture/flap. If this is found it must be repaired prior to/as part of the arterial anastomosis.	Strong
Pre-operatively plan the surgical approach in third or further transplants, to ensure that appropriate arterial inflow and venous outflow exists with adequate space to implant the new kidney.	Strong

3.1.5.2 Robot-assisted kidney transplant surgery

Robot-assisted kidney transplant (RAKT) surgery using living donor kidneys has been evaluated in multi-centre prospective non-randomised studies (using IDEAL consortium principles) [126]. Single-centre prospective non-randomised studies are on-going addressing RAKT with use of deceased donor kidneys. Both trans- and extra-peritoneal approaches for RAKT are described. Potential advantages of RAKT may exist (decreased post-operative pain, incision length and lymphocele rate). Potential issues with RAKT are the exclusion of recipients with severe atherosclerosis or third (or further) kidney transplants, a higher than expected rate of DGF and a small number of reported early arterial thromboses despite carefully selected cases [127]. The learning curve for RAKT has been reported to be 35 cases for experienced surgeons in a retrospective multicentre series of 187 patients undergoing RAKT [128]. Complication and DGF rates decreased significantly and plateaued after the first 20 cases. The rate of Clavien-Dindo grade III/IV complications was 14% during the first ten RAKTs, but only 3% after this [128]. The rate of arterial graft thrombosis (1.6%) was comparable with that for open kidney transplant (0.5 - 3.5%) [128]. A ten year single-centre retrospective analysis of 239 obese RAKT patients concluded that RAKT can be safely performed in obese patients with minimal risk of developing a surgical site infection [129]. A graft failure rate of 7.1% was reported during follow-up mostly due to acute rejection. Patient and graft survival was 95% and 93% at three years, respectively [129]. Evidence is too premature to recommend RAKT outside of appropriately mentored prospective studies.

3.1.5.3 Dual kidney transplants

Dual kidney transplant (DKT) is performed when the quality of a single deceased donor kidney is thought to be insufficient for appropriate long-term graft function and that the outcome with both kidneys would be better. A variety of surgical techniques have been described to implant the pair of donor kidneys [130]. These include unilateral extra-peritoneal (UEP) or intra-peritoneal (UIP) and bilateral extra-peritoneal (BEP) or intra-peritoneal (BIP) that can be via a midline [131] or two lateral incisions.

The aim of a unilateral approach is to leave the contralateral iliac fossa intact for future transplantation in the event of graft loss and to reduce CIT for the second kidney transplant [132]. The unilateral approach may require mobilisation and division of the internal iliac vein to facilitate the two renal veins to iliac vein anastomoses. Modifications of the unilateral technique include single renal artery and vein anastomoses (with bench reconstruction) to further reduce CIT for the second kidney [133-135]. Dual kidney transplant takes longer and has higher blood loss than SKT regardless of the technique used. Data suggest shorter operative time and hospital stay with UEP compared to BEP [136], but other data suggest similar outcomes from all DKT techniques. No RCT exists to recommend one technique for all patients or situations.

En-bloc retrieval is performed when kidneys are retrieved from children weighing < 15 kg. Depending on the size of the donor kidney and size and weight of the adult recipient(s), *en-bloc* transplantation of the two kidneys may be performed or, if appropriate, the aorta and IVC patch may be divided for SKT [137].

3.1.5.4 Ureteric implantation in normal urinary tract

Ureteric anastomotic techniques described for renal transplant recipients with no underlying urological abnormality include: extra (Lich-Gregoir) or intra (Leadbetter-Politano) vesical uretero-neo-cystotomy and uretero-ureterostomy using native ureter. A meta-analysis [138] of two RCTs and 24 observational studies

favoured the extra-vesical Lich-Gregoir technique to an intravesical approach leading to reduced overall complications (specifically urine leak, stricture and post-operative haematuria). Fewer urinary tract infections (UTIs) were observed with the extravascular approach when compared with the intra-vesical technique in one RCT [139]. Pyelo- or uretero-ureterostomy to the ipsilateral native ureter has been described as a primary technique in recipients with non-refluxing native ureters [140]. A meta-analysis suggested ureteric stricture, obstruction, and stone formation were more common after uretero-ureterostomy whereas vesicoureteral reflux and UTIs were more common after uretero-neo-cystostomy [141].

The donor ureter should be kept as short as possible with peri-ureteric fat preserved to ensure adequate ureteric blood supply. The location on the bladder to position an extra-vesical anastomosis was shown in one small RCT to be advantageous at the posterior bladder rather than anterior position to facilitate future endoscopic manipulation if needed, and reported less hydronephrosis post stent removal [142]. In cases where donor ureter has been damaged at retrieval then pyelo-native-ureterostomy or pyelo-neo-cystostomy can be performed. Mono-filament absorbable sutures should be used for the urinary anastomosis to prevent stone formation around the suture material [143].

Summary of evidence	LE
A meta-analysis of two RCTs and 24 observational studies favoured the extra-vesical Lich-Gregoir technique for reduced overall complications.	1a
A multi-centre prospective comparison study found the incidence of overall complications was similar for pyelo- and uretero-ureteral anastomosis and that for both procedures no graft was lost due to urological complications.	2b

Recommendations	Strength rating
Perform Lich-Gregoir-like extra-vesical ureteric anastomosis technique to minimise urinary tract complications in renal transplant recipients with normal urological anatomy.	Strong
Pyelo/uretero-ureteral anastomosis is an alternative especially for a very short or poorly vascularised transplant ureter.	Strong

Transplant ureteric anastomosis can be performed with or without a ureteric stent. If a stent is placed a second procedure is generally required for removal. A Cochrane review [144] concluded that stents are recommended to reduce major urological complications, especially urinary leak. The optimal timing for stent removal has yet to be defined [145]. A meta-analysis of five RCTS including 568 kidney transplantation patients showed a significant reduction in UTIs for early (≤ 7 days) vs. late removal (≥ 14 days) [146]. No significant differences were observed between the two groups in relation to post-operative complications such as ureteral stricture, ureteral obstruction, and ureteral leakage [146]. A second meta-analysis including 3,612 patients also reported a significant reduction in UTIs with early stent removal (< 3 weeks) vs. late removal (> 3 weeks) [147]. No significant differences were observed between the two groups regarding the incidents of ureteral stenosis and ureteral leakage [147].

Most commonly, stents are removed with local anaesthetic flexible cystoscopy unless there is a need to combine with another procedure warranting general anaesthetic. Various techniques to reduce the morbidity of a second procedure involve tying the stent to the catheter or use of percutaneous stents [148].

Recommendation	Strength rating
Use transplant ureteric stents prophylactically to prevent major urinary complications.	Strong

Duplex ureters are not infrequently identified at organ retrieval/kidney benching or during work-up for LDN [149, 150]. Duplex ureters can be anastomosed together and then joined to the bladder as one unit (double pant) or kept as two separate anastomoses. This also applies to the two single ureters in DKT in adults or with *en-bloc* transplantation from paediatric donors. The arguments for two separate ureteric anastomoses to the bladder are that an already tenuous blood supply may be further compromised with added suturing and handling, and if there is an issue with one ureter the other should remain unaffected. The advantages to forming one single (two ureter) anastomosis to the bladder are that only one cystostomy is needed; it may be faster and complications may be reduced. There is a lack of high-quality evidence relating to duplex ureters.

Recommendation	Strength rating
Use the same surgical principals for single ureters to manage duplex ureters and anastomose them either separately or combined.	Strong

3.1.5.5 *Transplantation/ureteric implantation in abnormal urogenital tract*

The following points should be considered when performing kidney transplantation in the abnormal urogenital tract:

- In patients with an ileal conduit, a kidney transplant may be placed upside down to align the ureter to the conduit and avoid a redundant ureter [151].
- The technique used to implant transplant ureter(s) into an ileal conduit is the same as the method used with native ureter(s) (Bricker; Wallace).
- In bladder augmentation or continent pouches, ureters should be implanted with a tunnel technique or extra-vesically (Lich-Gregoir). The latter is favoured in most patients.
- In patients with a Mitrofanoff catheterisable stoma or continent ileo-caecal pouch with catheterisable stoma, consideration should be given to the positioning of the catheterisable stoma (umbilical or iliac fossa - usually right-side) with clear communication with the transplant surgeons so that the position of any future transplant kidney is not compromised. If an intra-peritoneal placement of a future kidney transplant is likely, then placement of a Mitrofanoff exiting in the iliac fossa is preferable at the umbilicus. If a future kidney transplant is likely in the right iliac fossa then placement of a Mitrofanoff exiting at the umbilicus or left iliac fossa may be preferable.

3.1.6 **Donor complications**

Living-donor nephrectomy, like any other intervention, is potentially associated with complications and mortality. However, the fact that the operation is performed on a healthy individual amplifies the relevance of any complications. Potential complications should be included in the process of informed consent.

Reported surgical mortality is 0.01% to 0.03% with no apparent alteration due to changes in surgical techniques or donor selection in recent years [152, 153]. According to a recent systematic review (190 studies) and meta-analysis (41 studies) on complications in minimally invasive LDN, reporting on a total of 32,308 LDNs, intra-operative complications occur in 2.2% (the most common being bleeding in 1.5% and injury to other organs in 0.8%) and post-operative complications occur in 7% (infectious complications in 2.6% and bleeding in 1%) [152]. Conversion to open surgery was reported in 1.1%, half due to bleeding and half due to injury to other organs. Surgical re-interventions occurred in 0.6%; the majority due to bleeding or to evacuate a haematoma [152]. A low trigger for conversion or re-operation should be observed in order to minimise the risk of serious complications.

A recent review looked for complications in 14,964 LDNs performed in the U.S. from 2008-2012 and found an overall peri-operative complication rate of 16.8%, gastrointestinal (4.4%), bleeding (3.0%), respiratory (2.5%), surgical/anaesthesia-related injuries (2.4%), and “other” complications (6.6%). Among the sample, 2.4% required intensive care and in-hospital mortality was 0.007% [16].

Major Clavien Classification of Surgical Complications grade IV or higher affected 2.5% of donors. Risk factors for Clavien grade IV or higher events included obesity (adjusted odds ratio [aOR] 1.55, $p = 0.0005$), pre-donation haematologic (aOR 2.78, $p = 0.0002$), psychiatric conditions (aOR 1.45, $p = 0.04$) and robotic nephrectomy (aOR 2.07, $p = 0.002$). An annual centre volume > 50 (aOR 0.55, $p < 0.0001$) was associated with lower risk [16].

3.1.6.1 *Long-term complications*

Long-term complications are mostly related to the single-kidney condition. Renal function in living donors decreases after donation before improving for many years; however, in the long run it shows signs of slight deterioration [154-156]. There is a steady increase in the incidence of proteinuria; hypertension post-transplant having been shown as the main cause of increased albumin excretion [157].

The overall incidence of end-stage renal disease (ESRD) (0.4-1.1%) does not differ from the general population [154, 155, 158, 159]. According to a recent large retrospective study, the majority of ESRD developing after living kidney donation is due to new-onset disease that would have affected both kidneys [160]. However, there are some identified risk factors for deterioration of renal function after donation. According to a recent study that evaluated 119,769 live kidney donors in the United States, obese (BMI > 30) living kidney donors have a 1.9-fold higher risk for ESRD compared to their non-obese counterparts [161]. Long-term risk of death is no higher than for an age- and co-morbidity-matched population [153, 158].

Health related quality of life (HRQoL), including mental condition, remains on average better than the general population after donation [158, 159, 162]. However, some donors experience significant deterioration in their perceived QoL [162]. While global HRQoL is comparable or superior to population normative data, some factors identifiable around time of donation including longer recovery, financial stressors, younger age, higher BMI, lower education, smoking and higher expectations prior to donation, may identify donors more likely to develop poor HRQoL, providing an opportunity for intervention [158, 159, 162]. It is paramount that a careful

risk–benefit assessment is done and that proper information is given to the prospective donor, this should also include recommendations on health-promoting behaviour post-donation [163].

Summary of evidence	LE
A systematic review and meta-analysis on complications in minimally invasive LDN concluded that the techniques used for minimally invasive LDN are safe and associated with low complication rates.	1a
Survival rates and risk of end-stage renal disease are similar to those in the general population whilst donors HRQoL remains on average better than the general population.	2b

Recommendations	Strength rating
Restrict living donor nephrectomy to specialised centres.	Strong
Offer long-term follow-up to all living kidney donors.	Strong

3.1.7 Recipient complications

3.1.7.1 General complications

Surgical complications during and after kidney transplantation may expose the recipient to an increased risk of morbidity and mortality. The incidence and management of such complications is therefore of primary importance [138, 145, 164-176]. We herein describe in detail the most common surgical complications in renal transplantation.

3.1.7.2 Haemorrhage

Haematomas are usually a minor complication in renal transplantation. Their incidence is reported to be between 0.2-25% [177, 178]. Small and asymptomatic haematomas do not usually require any intervention. In case of larger haematomas, clinical signs and symptoms due to external pressure with graft dysfunction and/or thrombotic graft vessel complications can be present. These cases may be treated by percutaneous drainage under computed tomography (CT) or ultrasound (US) guidance or may require surgical treatment [177].

3.1.7.3 Arterial thrombosis

Transplant renal artery thrombosis is a rare complication with a prevalence ranging from 0.5-3.5% [179]. Usually, it is a consequence of a technical error during the anastomosis although other causes may be related to both the donor and recipient's artery condition (i.e. atherosclerosis), intimal rupture during kidney harvesting, acute rejection episodes, external compression by haematoma or lymphocele, hypercoagulable state, severe hypotension, and toxicity of immunosuppressive agents (cyclosporine or sirolimus) [180]. The clinical manifestations are acute reduction of urine output and the elevation of renal function tests, often resulting in graft loss [177]. The diagnosis is obtained with eco-colour-Doppler [177]. Surgical exploration is usually recommended to evaluate the status of the graft. In the rare event the graft appears salvageable, a thrombectomy must be performed. In this situation, the iliac artery is clamped and an arteriotomy vs. a dissection of the vascular anastomosis must be performed in order to remove the clot. The graft can be flushed *in-situ* and re-vascularised [177]. Unfortunately, in the majority of the situations, the graft is not perfused and therefore an allograft nephrectomy must be performed [177, 181]. Alternatively, thrombolytic agent administration through a catheter directly into the transplant renal artery can be an efficient treatment, after the first ten to fourteen post-transplantation days [177].

Summary of evidence	LE
The diagnosis of renal artery thrombosis depends on eco-colour-Doppler followed by surgical exploration to assess the status of the graft.	2b
Thrombectomy in the case of a viable graft and allograft nephrectomy in the case a non-viable graft are the treatment options for renal artery thrombosis.	2b

Recommendations	Strength rating
Perform ultrasound-colour-Doppler in case of suspected graft thrombosis.	Strong
Perform surgical exploration in case of ultrasound finding of poor graft perfusion.	Strong
Perform a surgical thrombectomy in case of a salvageable graft if arterial thrombosis is confirmed intra-operatively.	Weak
Perform an allograft nephrectomy in case of a non-viable graft.	Strong

3.1.7.4 Venous thrombosis

Transplant renal vein thrombosis is an early complication (prevalence 0.5-4%) and one of the most important causes of graft loss during the first post-operative month [182]. The aetiology includes technical errors and/or difficulties during surgery [177] and the hypercoagulable state of the recipient [183, 184]. Colour-Doppler-flow-ultrasonography shows absence of venous flow with an abnormal arterial signal (usually a plateau-like reversed diastolic flow). Furthermore, it is common to see an enlargement of the graft due to venous congestion [185]. Surgical exploration is usually recommended despite the fact that the majority of the cases will result in graft loss. In those cases where the venous thrombosis has not resulted in kidney loss at surgical exploration, a venotomy with surgical thrombectomy after clamping the iliac vein can be performed. Alternatively, an explantation and subsequent re-implantation can be considered [177]. Thrombolytic agents can also be used; however, their results have not been satisfactory [177, 186, 187].

Summary of evidence	LE
The diagnosis of renal vein thrombosis depends on colour-Doppler-flow-ultrasonography followed by surgical exploration to assess the status of the graft.	2b
Thrombectomy in the case of a viable graft and allograft nephrectomy in the case a non-viable graft are the treatment options for renal vein thrombosis.	2b

Recommendations	Strength rating
Perform ultrasound-colour-Doppler in case of suspected graft thrombosis.	Strong
Perform surgical exploration in case of ultrasound finding of poor graft perfusion.	Weak
If venous thrombosis is confirmed intra-operatively, perform a surgical thrombectomy in case of a salvageable graft or an allograft nephrectomy in case of a non-viable graft.	Weak
Do not routinely use pharmacologic prophylaxis to prevent transplant renal vein thrombosis.	Strong

3.1.7.5 Transplant renal artery stenosis.

The incidence of transplant renal artery stenosis is 1-25% [188, 189]. Risk factors include small calibre and atherosclerosis of the donor artery, trauma to donor artery at procurement, absence of arterial patch, suturing technique (interrupted vs. continuous), and damage to the iliac artery during transplantation [190, 191]. It is more common at the site of the anastomosis [190, 191]. It can be suspected in case of arterial hypertension refractory to medical treatment and/or an increase in serum creatinine without hydronephrosis or urinary infection. The diagnosis is performed by US-colour-Doppler, showing a peak systolic velocity (PSV) of > 200 cm/s in the graft renal artery [190]. In cases of doubt a magnetic resonance angiogram or a CT angiogram can be performed [192]. It is important to determine whether the stenosis is haemodynamically significant or not. Usually, a stenosis of over 50% is considered a risk for kidney impairment [193]. In case of mild stenosis (< 50%) and absence of symptoms with no deterioration of the allograft, management is normally conservative; although, a strict follow-up with US-colour-Doppler and clinical parameters has to be adopted due to the possible risk of graft failure [190]. In cases of clinically significant stenosis and/or > 50% on US-colour-Doppler, a confirmatory angiogram should be performed. If confirmed and a decision to treat is taken, treatments include percutaneous transluminal angioplasty/stent or surgical intervention. Interventional radiology is typically the first choice although patients considered unsuitable for radiological angioplasty due to recent transplant, multiple, long and narrow stenosis, or after failure of angioplasty may benefit from surgical treatment [190, 191].

Summary of evidence	LE
Suspect transplant renal artery stenosis in case of refractory arterial hypertension and/or increasing serum creatinine without hydronephrosis/infection.	3
The diagnosis for transplant renal artery stenosis is by US-colour-Doppler, showing a peak systolic velocity of > 200 cm/s in the graft renal artery.	2a
Interventional radiology is the first-line treatment option for transplant renal artery stenosis; however, in patients considered unsuitable for radiological angioplasty surgical treatment may be considered.	3

Recommendations	Strength rating
Perform ultrasound-colour-Doppler to diagnose an arterial stenosis, in case of undetermined results on ultrasound consider a magnetic resonance or computed tomography angiogram.	Strong

Perform percutaneous transluminal angioplasty/stent, if feasible, as first-line treatment for an arterial stenosis.	Strong
Offer surgical treatment in case of recent transplant, multiple, long and narrow stenosis, or after failure of angioplasty.	Strong

3.1.7.6 Arteriovenous fistulae and pseudo-aneurysms after renal biopsy

Percutaneous biopsy may result in arteriovenous (AV) fistulae and/or intra-renal pseudo-aneurysms in 1-18% of cases [194]. The aetiology of the AV fistula is related to the simultaneous injury of adjacent arterial and venous branches. A pseudo-aneurysm occurs when only the arterial branch is damaged. Both conditions are diagnosed with US-colour-Doppler [177]. The majority of AV fistulae are asymptomatic, resolving in one to two years spontaneously, whilst approximately 30% of them persist and become symptomatic. Typically, the symptoms are hypertension, haematuria, and graft dysfunction due to shunting between arterial and venous vessels. There is an increased risk of spontaneous rupture in case of enlarging pseudo-aneurysms. For both AV fistulae and pseudo-aneurysm, angiographic selective or super selective embolisation represents the treatment of choice [195]. Partial or radical allograft nephrectomy is currently considered the last option [177].

Recommendations	Strength rating
Perform a ultrasound-colour-Doppler if a arteriovenous fistulae or pseudo-aneurysm is suspected.	Strong
Perform angiographic embolisation as first-line treatment in symptomatic cases of arteriovenous fistulae or pseudo-aneurysm.	Strong

3.1.7.7 Lymphocele

Lymphocele is a relatively common (1-26%) complication [196]. There is a significant aetiological association with diabetes, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors (i.e. sirolimus) therapy, and acute rejection [197]. For large and symptomatic lymphocele, laparoscopic fenestration is associated with the lowest overall recurrence (8%) and complication (14%) rate compared to open surgery and aspiration therapy [198]. Placement of a percutaneous drain (i.e. Pig-Tail) is an option with a success rate as high as 50% [163]. Percutaneous aspiration can be performed although the recurrence rate can be as high as 95% [198], with an increased risk of local infection (6-17%) [198]. Furthermore, sclerosant agents such as ethanol, fibrin sealant, gentamicin, or octreotide reduce the recurrence rate compared to simple aspiration [198, 199].

Recommendations	Strength rating
Perform percutaneous drainage placement as first-line treatment for large and symptomatic lymphocele.	Strong
Perform fenestration when percutaneous treatments fail.	Strong

3.1.7.8 Urinary leak

Urinary leakage occurs in 0-9.3% of cases [200]. Anastomotic urine leaks can be ureteral or vesical [201]. Ureteral necrosis and/or suture failure are the most important causes [202, 203]. Non-technical risk factors include recipient age, number of renal arteries, site of arterial anastomosis, occurrence of acute rejection episodes, bladder problems, and immunosuppressive regimen [204]. Urinary leak can be suspected by the urine output and the creatinine level in the drain fluid [202]. In order to decrease the risk of ureteral necrosis, it is important to preserve vascularisation of the distal ureter [202]. Furthermore, the routine use of a JJ-stent is recommended [203, 205]. The management of urinary leak depends on the location (renal pelvis, proximal or distal ureter, and bladder), the time of appearance and the volume of the leak. For early and low volume urine leaks the treatment may be conservative (i.e. urethral catheter, percutaneous nephrostomy and JJ-stent) [206]. In case of failure of the conservative management, or massive leak, surgical repair must be undertaken. Ureteral re-implantation directly to the bladder or to the native ureter provide similar results [141, 206].

Summary of evidence	LE
Suspect urinary leakage based on the urine output and the creatinine level in the drain fluid.	3
For early and low volume urine leaks conservative management may be considered.	3
Surgical repair should be undertaken when conservative management fails or massive urine leak occurs.	2b

Recommendations	Strength rating
Manage urine leak by JJ-stent and bladder catheter and/or percutaneous nephrostomy tube.	Strong
Perform surgical repair in cases of failure of conservative management.	Strong

3.1.7.9 Ureteral stenosis

Ureteral stenosis is a common complication in recipients, with an incidence of 0.6-10.5% [207]. Early stenosis (within three months of surgery) is usually caused by surgical technique or compromised ureteral blood supply during surgery. Late stenosis (after > six months) is provoked by infection, fibrosis, progressive vascular disease and/or rejection [202, 208]. Clinically significant ureteral stricture should be considered when persistent hydronephrosis on US occurs in association with impaired renal function. The first approach in the management of stricture is the placement of a percutaneous nephrostomy tube with an antegrade pyelogram [207]. The following treatment options depend mainly on the timing, recoverable kidney function, anatomy of the stricture, patient body habitus/comorbidities, and surgeon preference. Strictures < 3 cm in length may be treated endoscopically either with percutaneous balloon dilation or antegrade flexible ureteroscopy and holmium laser incision. In this scenario the success rate approaches 50%; although, maximum success is obtained for strictures < 1 cm [209-211]. In case of a recurrence after a primary endourological approach and/or stricture > 3 cm in length, surgical reconstruction should be performed [208] including direct ureteral re-implantation, pyelo-vesical re-implantation (with or without psoas hitch and/or Boari Flap) or in cases with a normal native ureter, uretero-ureterostomy [212, 213]. Long-term graft and patient survival are not significantly affected [214].

Summary of evidence	LE
Clinically significant ureteral stricture should be considered when persistent hydronephrosis on US occurs in association with impaired renal function.	3
The first approach in the management of a stricture is the placement of a percutaneous nephrostomy tube with an antegrade pyelogram.	2b
Strictures < 3 cm in length may be treated endoscopically.	3
For strictures > 3 cm in length or those which have reoccurred following a primary endourological approach surgical reconstruction should be performed.	2b

Recommendations	Strength rating
In case of ureteral stricture, place a nephrostomy tube for both kidney decompression and stricture diagnosis via an antegrade pyelogram.	Strong
Manage strictures < 3 cm in length either with surgical reconstruction or endoscopically (percutaneous balloon dilation or antegrade flexible ureteroscopy and holmium laser incision).	Strong
Treat late stricture recurrence and/or stricture > 3 cm in length with surgical reconstruction in appropriate recipients.	Strong

3.1.7.10 Haematuria

The incidence of haematuria ranges from 1-34% [200]. According to the literature, the Lich-Gregoire technique provides the lowest incidence of haematuria. Furthermore, meticulous haemostasis during re-implantation results in minimal bleeding [138, 200, 201]. Bladder irrigation is the first-line treatment. Some cases require cystoscopy with evacuation of clots and/or fulguration of bleeding sites [200].

3.1.7.11 Reflux and acute pyelonephritis

The frequency of vesicoureteral reflux is between 1-86% [200, 215]. Acute graft pyelonephritis occurs in 13% of graft recipients. Patients with lower tract urinary infections and cytomegalovirus (CMV) infection present a higher risk of acute graft pyelonephritis [216]. Endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer may be the first approach for treatment of vesicoureteral reflux associated with acute pyelonephritis, with a success rate ranging from 57.9% after the first injection to 78.9% after the second injection [217]. Ureteral re-implantation or pyelo-ureterostomy with the native ureter is a viable second treatment option [212].

Recommendation	Strength rating
Use an endoscopic approach as first-line treatment for symptomatic reflux.	Weak

3.1.7.12 Kidney stones

Urolithiasis occurs in 0.2-1.7% of recipients [218, 219]. The most frequent causes are hyperfiltration, renal tubular acidosis, recurrent UTIs, hypocitraturia, hyperuricaemia, hyperuricemia, excessive alkaline urine, persistent tertiary hyperparathyroidism and ureteral strictures [220, 221]. Another risk factor can be urinary anastomosis, with the lowest stone rate using Lich-Gregoir technique [219]. The most frequent clinical signs are fever, increased serum creatinine level, decreased urine output, and haematuria. Pain is usually not referred to due to impaired innervation. A US examination usually provides the diagnosis although a CT of the kidneys, ureters and bladder may be needed to confirm the location and size of the stone [220]. The management depends on the location and size of the stone, and the presence of obstruction. In case of obstructive stones first-line treatment includes placement of a nephrostomy tube, or in some occasions a JJ-stent [222]. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) is usually considered the first approach for stones < 15 mm with stone-free rates varying between 40 and 80% depending on the location of the stone [222]. Ureteroscopy, including antegrade and retrograde approaches, can be considered for stones < 20 mm, with a success rate of up to 67% [140, 219, 223]. For larger stones (> 20 mm), percutaneous nephrolithotomy (PNL) can be offered with high overall effective stone-free rates. In cases of large impacted stones, uretero-ureteral anastomosis, pyelo-ureteral anastomosis, or uretero-vesical re-implantation may provide excellent results for both stone and ureteral obstruction [219].

Summary of evidence	LE
Extracorporeal shockwave lithotripsy should be considered as the first-line treatment option for stones < 15 mm.	2b
Antegrade/retrograde ureteroscopy and PNL may be considered as treatment options as they provide high stone-free rates.	2b
For larger stones (> 20 mm), PNL can be offered with a high overall effective stone-free rate.	2b

Recommendations	Strength rating
Evaluate the causes of urolithiasis in the recipient.	Strong
Treat ureteral obstruction due to a stone with a percutaneous nephrostomy tube or JJ-stent placement.	Strong
Perform shockwave lithotripsy or antegrade/retrograde ureteroscopy for stones < 15 mm.	Strong
Perform percutaneous nephrolithotomy for stones > 20 mm.	Weak

3.1.7.13 Wound infection

Wound infections occur in about 4% of cases. Risk factors include recipients > 60 years, high BMI, anaemia, hypo-albuminemia, long surgical times (> 200 min) [224]. Bacteria commonly involved are *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas* [212]. Subcutaneous sutures, pre-dialysis transplantation, sealing or ligation of lymphatic trunks, prophylactic fenestration, reducing corticosteroid load, and avoiding sirolimus/everolimus therapy can decrease wound complication rates [224].

3.1.7.14 Incisional hernia

Incisional hernia occurs in approximately 4% of open kidney transplantations. Risk factors include age, obesity, diabetes, haematoma, rejection, re-operation through the same transplant incision and use of m-TOR inhibitors. Mesh infection is a risk factor for incisional hernia recurrence [225]. Open and laparoscopic repair approaches are safe and effective [225].

3.1.8 Urological malignancy and renal transplantation

The following section is limited to a synopsis of three systematic reviews conducted by the EAU Renal Transplantation Panel.

3.1.8.1 Malignancy prior to renal transplantation

3.1.8.1.1 In the recipient

Standard procedure for transplant candidates includes systematic screening for the presence of any active/latent cancer or a past history of cancer. In candidates with a previous history of urological cancer, it can be challenging to decide if patients are suitable for transplantation and, if so, how long the waiting period prior to transplantation should be. To date, the waiting period has been primarily based on the Cincinnati Registry, which takes into account the type of tumour and the time between its treatment and kidney transplantation. However, the Cincinnati Registry has potential drawbacks as it does not consider the epidemiology of tumours

or that diagnostic and therapeutic procedures/tests have changed over time and that prognostic tools have improved. Additionally, treatment and the staging of the disease are not defined.

According to a recent systematic review the risk of tumour recurrence was similar between transplantation (n=786) and dialysis (n=1,733) populations for renal cell carcinoma (RCC) and prostate cancer (PCa). This was especially true for low grade/stage PCa, for which the risk of recurrence was low and consistent with nomograms [226]. For low stage/grade RCC the recurrence rate was significant for both dialysis and renal transplantation; however, recurrences were actually contralateral RCC with no impact on patient or graft survival [226].

Testicular cancer had a low risk of recurrence but case reports highlighted the possibility of late recurrence even for stage I tumours [226].

For urothelial carcinoma, studies were mainly related to upper urinary tract carcinomas in the context of aristolochic acid nephropathy for which the rate of synchronous bilateral tumour was 10-16% and the rate of contralateral recurrence was 31-39% [226].

These findings imply that a kidney transplant candidate with a history of appropriately treated low stage/grade PCa (PSA \leq 10, Gleason score \leq 6 and T1/T2a) or low grade T1 RCC could be listed for renal transplantation without any additional delay compared to a cancer-free patient. However, as the level of evidence was low, more studies are needed to standardise waiting periods before renal transplantation.

Summary of evidence	LE
Renal Cell Carcinoma	
The recurrence rates for transplanted vs. dialysed patients at <1, 1–5, and > 5 years were 0–8% vs. 0%, 0–27% vs. 0–9% and 0–41% vs. 0–48%, respectively.	2b
Overall five year survival rates for transplantation vs. dialysed patients were 80–100% vs. 76–100%, respectively.	
Prostate Cancer	
The recurrence rates for transplantation patients at <1 and > 5 years were 0–9% and 4–20%, respectively.	2b
Overall, 1–5 year survival rates for transplantation patients ranged from 62% to 100%.	

Recommendation	Strength rating
List for renal transplantation patients with a history of appropriately treated low stage/grade renal cell carcinoma or prostate cancer without additional delay.	Weak

3.1.8.1.2 In the potential donor kidney

In the general population, RCC constitutes 3% of all malignancies, with the incidence being highest in patients aged > 60 years. The current increasing age of donors may lead to a higher number of incidental RCCs found in donor kidneys and could theoretically decrease the number of kidneys suitable for transplantation. The main surgical approach to these kidneys is *ex vivo* tumour excision on the back-table with an oncological margin, frozen section biopsy, bench surgery renorrhaphy, and finally transplantation in the conventional fashion [227].

A recent systematic review assessed the effectiveness and harms of using kidneys with small renal tumours, from deceased or living donors, as a source for renal transplantation and it reported that five year overall and graft survival rates were 92% and 95.6%, respectively [227]. Tumour excision was performed *ex vivo* in all cases except for two (107/109 patients), and the vast majority of excised tumours were RCCs (88/109 patients), with clear-cell subtype the most common [227]. This systematic review, although with low-level evidence, suggested that kidneys with small renal masses are an acceptable source for renal transplantation and do not compromise oncological outcomes with similar functional outcomes to other donor kidneys.

Summary of evidence	LE
Tumour excision was performed <i>ex-vivo</i> in all cases except for two (107/109 patients).	2b
Overall survival rates at one, three and five years were 97.7%, 95.4%, and 92%, respectively.	
Mean graft survival rates at one, three and five years were 99.2%, 95%, and 95.6%, respectively.	

Recommendation	Strength rating
Do not discard a kidney for potential transplantation on the basis of a small renal mass alone.	Weak

3.1.8.2 Malignancy after renal transplantation

Cancer development after kidney transplant has become a major problem as it is one of the main causes of death in this population. Urological cancers, have an increased incidence after kidney transplantation partly due to the increasing age of recipients and their prolonged survival after transplantation.

Treatment of localised PCa following kidney transplantation is challenging due the presence of the kidney graft in the pelvic cavity close to the prostate. Two systematic reviews reported that oncological outcomes following PCa treatment in kidney transplant recipients are comparable to the non-transplanted population [228, 229] and surgery (radical prostatectomy), carried out in tertiary high-volume referral centres was the treatment choice in 75 to 85% of patients [228, 229]. Marra *et al.* reported cancer-specific survival rates of 96.8% for surgery, 88.2% for radiotherapy with androgen deprivation therapy and 100% for brachytherapy at mean follow-up of 24 months [229]. Hevia *et al.* reported five year cancer-specific survival of 97.5% for surgery, 87.5% for external beam radiation and 94.4% for brachytherapy [228].

Summary of evidence	LE
Surgery (radical prostatectomy) was the most frequently performed treatment for localised PCa after kidney transplant.	2b
Overall oncological outcomes following PCa treatment in kidney transplant recipients were comparable to the non-transplanted population.	2b

Recommendations	Strength rating
Be aware of the presence of a kidney transplant in the pelvis and the possibility of subsequent transplants when planning treatment for prostate cancer.	Strong
Refer kidney transplant patients with prostate cancer to an integrated transplant urology centre.	Strong

3.1.9 Matching of donors and recipients

Histocompatibility antigens show remarkable polymorphism and human leukocyte antigen (HLA) matching is still very important in kidney transplantation as transplant outcome correlates with the number of HLA mismatches [230-233]. Human leukocyte antigen incompatibility can result in proliferation and activation of the recipient's CD4+ and CD8+ T-cells with concomitant activation of B-cell allo-antibody production. This may lead to cellular and humoral graft rejection. Matching should concentrate on HLA antigens, which impact outcome. Human leukocyte antigens A, B, C as well as DR must be determined in all potential recipients and donors according to current guidelines and national allocation rules [230-235]. Additionally, it is recommended to determine HLA-DQ antigens of donor and recipient. Furthermore, HLA-DP antigen characterisation may be performed, especially for sensitised recipients [230-235].

All patients registered for renal transplantation must have their serum screened for anti-HLA antibodies, which are particularly common after pregnancy, previous transplant, transplant rejection, and blood transfusions [230-235]. Thorough pre-transplant testing for HLA antibodies must be performed according to current recommendations [230-235]. Sera from potential organ recipients should be screened for HLA-specific antibodies every three months or as stipulated by the national and/or international organ exchange organisations [230-235]. In addition, screening for HLA-specific antibodies should be carried out at two and four weeks after every immunising event, e.g. blood transfusion, transplantation, pregnancy, and graft explantation [230-235]. Highly sensitised patients should have prioritised access to special allocation programmes [232, 233, 235], such as the acceptable mismatch (AM) programme of Eurotransplant [236]. A careful analysis of HLA antibody specificities must be carried out to avoid unacceptable HLA antigens and to determine acceptable HLA antigens in potential donors, who are expected to give a negative cross-match result. The definition of unacceptable HLA antigens should be implemented according to local allocation rules and international recommendations [230-234, 237]. The information on unacceptable HLA antigens should be highlighted with the patient's details in the database of the national kidney-sharing programme, preventing the unnecessary transport of kidneys to recipients with high antibody sensitivity.

To avoid hyper-acute rejection (HAR), adequate (e.g. CDC, virtual) cross-match tests must be performed before each kidney and combined kidney/pancreas transplantation in accordance with national and international recommendations [230-233, 235].

Laboratories which provide HLA-testing, HLA antibody testing and cross-matching for transplant centres must have valid accreditation to ensure accuracy and reliability [224, 225, 230-232]. They must follow the standards of national and international organisations, such as the European Federation for Immunogenetics [235].

Previously, compatibility for ABO blood group antigens and HLA antigens was of critical importance in kidney transplantation. This may change in the future, e.g. in the new U.S. allocation system A2 and A2B donors are transplanted into B recipients [233]. To avoid an increasing imbalance between demand and supply in deceased donor kidney transplantation in O recipients, ABO identity is demanded by several organ allocation organisations with a few exceptions, e.g. as in zero HLA-A+B+DR-mismatch kidneys [233, 234]. With the introduction of antibody elimination methods, potent immunosuppression and novel agents (e.g. anti B-cell drugs), successful ABO-incompatible living donor transplantations, with good long-term outcomes are possible [238, 239]. However, higher costs and infection rates have been described.

Even the barrier of a positive cross-match due to preformed HLA antibodies is under discussion with newer “desensitisation” techniques available in cases with available living donors [240, 241]. Success rates are lower, antibody-mediated rejections are frequent, but survival may be better compared to waiting list survival on dialysis. While this is a rapidly evolving field, further research is needed to define standard protocols. Until then such “desensitisation” protocols are experimental and patients undergoing “desensitisation” should be treated in specialised centres, where outcomes are documented. Patients should be informed adequately of the risks and limitations and alternative strategies (e.g. acceptable mismatch programmes, cross-over transplantation and donor chains) should be discussed.

Summary of evidence	LE
Human leukocyte antigen matching is very important in kidney transplantation as transplant outcome correlates with the number of HLA mismatches. Matching should concentrate on HLA antigens, which impact outcome.	3
In accordance with national and international recommendations adequate (e.g. CDC, virtual) cross-match tests must be performed before each kidney and combined kidney/pancreas transplantation to avoid hyper-acute rejection.	3

Recommendations	Strength rating
Determine the ABO blood group and the human leukocyte antigen A, B, C and DR phenotypes for all candidates awaiting kidney transplantation.	Strong
Test both the donor and recipient for human leukocyte antigen DQ. Human leukocyte antigen DP testing may be performed for sensitised patients.	Strong
Perform thorough testing for HLA antibodies before transplantation.	Strong
Perform adequate cross-match tests to avoid hyper-acute rejection, before each kidney and combined kidney/pancreas transplantation.	Strong

3.1.10 **Immunosuppression after kidney transplantation**

The principle underlying successful immunosuppression is ‘the balance of survival’. Practitioners must prescribe a dosage of drug high enough to suppress rejection without endangering the recipient’s health. Increased understanding of immune rejection has led to the development of safe modern immune suppression agents [242, 243], which suppress sensitised lymphocyte activity against a transplant. Immunosuppression is particularly important during the initial post-transplant period when there is a high incidence of early post-transplant rejection.

In later post-operative stages, ‘graft adaptation’ occurs, resulting in the very low rejection rates seen in maintenance patients. Rejection prophylaxis should therefore be reduced over time by steroid tapering and gradual lowering of calcineurin inhibitor (CNI) [242-244].

Non-specific side effects of immunosuppression include a higher risk of malignancy and infection, particularly opportunistic infections [242-244]. All immunosuppressants also have dose-dependent specific side effects. Current immunosuppressive protocols aim to reduce drug-specific side effects using a synergistic regimen. A truly synergistic regimen allows profound dose reductions of immunosuppressive drugs; therefore, reducing side effects whilst still maintaining efficacy due to the synergistic effects of the immunosuppressants.

The currently recommended standard initial immunosuppression regime provides excellent efficacy with good tolerability [242-245]. It is given to most patients and consists of:

- calcineurin inhibitors (preferably tacrolimus, alternatively cyclosporine);
- mycophenolate (MMF or enteric-coated mycophenolate sodium [EC-MPS]);
- steroids (prednisolone or methylprednisolone);
- induction therapy (preferably basiliximab in low and standard risk patients and anti-thymocyte globulin [ATG] in high-risk patients).

This multidrug regimen reflects the current standard of care for the majority of transplant recipients worldwide [242-244] and may be modified according to local needs and immunological risk. This standard regimen is likely to change as new immunosuppressive drugs and new treatment regimens are developed [242-244]. In addition, any initial drug regimen will need to be tailored to the individual needs of a patient as suggested by the appearance of side effects, lack of efficacy or protocol-driven requirements.

Recommendation	Strength rating
Perform initial rejection prophylaxis with a combination therapy of a calcineurin inhibitor (preferably tacrolimus), mycophenolate, steroids and an induction agent (either basiliximab or anti-thymocyte globulin).	Strong

3.1.10.1 Calcineurin inhibitors

Both cyclosporine and tacrolimus have significant side effects that are hazardous to the graft and patient [242-249]. Most importantly, both are nephrotoxic [250, 251], and long-term use is an important cause of chronic allograft dysfunction [252], eventually leading to graft loss or severe chronic kidney disease in recipients of non-renal organs. Both CNIs are considered to be ‘critical-dose’ drugs, so that any deviations from exposure can lead to severe toxicity or failure of efficacy. Due to their narrow therapeutic window and the potential for drug-to-drug interaction, CNIs should be monitored using trough levels, which provide a reasonable estimate for exposure [249].

Meta-analysis of tacrolimus and cyclosporine has demonstrated similar outcomes with respect to overall patient and graft survival [242-248, 253, 254]. Tacrolimus provided better rejection prophylaxis and was associated with better graft survival, when censored for death in some analyses. Renal function was favourable for tacrolimus treated patients, in a number of trials [254-259]. Therefore, both CNIs can be used for the effective prevention of acute rejection, but due to higher efficacy tacrolimus is recommended by current guidelines as first-line CNI [243].

For both CNIs several different formulations are available [249, 260-268]. Tacrolimus once-daily dosing seems to be preferred by patients and is associated with better adherence and lower pharmacokinetic variability [249, 269, 270]. Precautions (e.g. close surveillance and determination of drug levels) should be instituted after conversion from one formulation to another [268, 271-275]. In case of specific side effects of a CNI (e.g. hirsutism, alopecia, gingival hyperplasia, diabetes, polyoma nephropathy) conversion to another CNI can be a successful strategy to reduce side effects [242-244, 276]. Due to differences in the efficacy and safety profile, the choice of CNI should include the individual risks and benefits for each patient.

Despite their side effects, CNIs have been a cornerstone of modern immunosuppressive regimens for more than thirty years as they have resulted in an exemplary improvement in kidney graft survival [242, 243]. Future protocols aim to minimise or even eliminate CNIs [244, 247, 249, 277-280]. However, until such strategies provide superior outcomes, CNIs remain the standard of care [242, 243, 281]. For severe CNI-related side effects, CNI withdrawal, replacement, or profound reduction may be needed [242, 244, 247, 277, 278]. Special attention should be paid to maintenance patients, who may need less CNIs than previously thought [242, 244, 249, 278, 279, 282].

Summary of evidence	LE
Meta-analysis of tacrolimus and cyclosporine has demonstrated similar outcomes with respect to overall patient and graft survival; however, tacrolimus provided better rejection prophylaxis.	1a
Due to differences in the efficacy and safety profile, the choice of CNI should take into account the immunological risk, characteristics, concomitant immunosuppression, and socio-economic factors of the recipient.	1

Recommendations	Strength rating
Use calcineurin inhibitors for rejection prophylaxis as they represent current best practice pending publication of long-term results using newer agents.	Strong
Use tacrolimus as first-line calcineurin inhibitor due to its higher efficacy.	Strong
Monitor blood-levels of both cyclosporine and tacrolimus to allow appropriate dose adjustment of calcineurin inhibitors.	Strong

3.1.10.2 Mycophenolates (MPA)

The mycophenolates, MMF and EC-MPS, are based on mycophenolic acid, which inhibits inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) [283-287]. This is the rate-limiting step for the synthesis of guanosine monophosphate in the *de novo* purine pathway. As the function and proliferation of lymphocytes is more dependent on *de novo* purine nucleotide synthesis compared to other cell types, IMPDH inhibitors may provide more specific lymphocyte-targeted immunosuppression. The co-administration of MPA with prednisolone and CNI has resulted in a profound reduction of biopsy-proven rejections [242, 245, 283-287]. Mycophenolic acid is not nephrotoxic; however, it inhibits bone marrow function and may cause CMV infections and gastrointestinal side effects, particularly diarrhoea [242, 245, 283-287]. There is also a higher incidence of polyoma nephropathy, especially when mycophenolate is combined with tacrolimus [288].

Both MPA formulations are equally effective with an almost identical safety profile [240, 278, 281, 283-286], though some prospective studies suggest a better gastrointestinal side-effect profile for EC-MPS in patients who have suffered from MMF-related gastrointestinal complaints, although firm evidence from prospective randomised studies is lacking [283-287, 289].

Mycophenolic acid is recommended by guidelines [243]. Standard doses in combination with cyclosporine are MMF 1 g or EC-MPS 720 mg twice daily, although higher initial doses have been suggested [242, 243, 283-287]. Despite its frequent use with tacrolimus, there is insufficient evidence to support the optimal dosage for this combination [242, 283, 285, 286, 290]. Tacrolimus has no influence on MPA exposure and leads to approximately 30% higher MPA exposure compared to cyclosporine. Most transplant centres use the same starting dose as in cyclosporine-treated patients, however dose reductions are frequent, especially because of gastrointestinal side effects. Weak evidence suggests that MPA dose reductions are associated with inferior outcomes, especially in cyclosporine treated patients [284-286, 291, 292]. Due to the high incidence of side effects, some centres perform a protocol-driven MPA dose reduction in tacrolimus treated patients [283, 285]. Regular monitoring for polyoma (BK virus) is recommended in patients given MPA combined with tacrolimus [242, 288].

Due to a higher incidence of CMV disease with MPA [287], either CMV prophylaxis or a pre-emptive strategy with regular screening for CMV viraemia should be instituted [242, 293]. Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral medications (e.g. valganciclovir) should be used routinely in CMV positive recipients and in CMV negative recipients of CMV positive organ transplants, because prophylaxis has recently been shown to reduce CMV disease, CMV-associated mortality in solid organ transplant recipients, and leads to better long-term graft survival in kidney allograft recipients.

The benefit for MPA drug monitoring is uncertain and currently not recommended for the majority of patients [283, 285, 286, 294].

In maintenance patients, the potency of MPA can be used for successful steroid withdrawal in most patients [295] or for substantial dose reductions of nephrotoxic CNIs, which may lead to better renal function [242-245, 247, 278, 296]. Although there have been several studies of the potential for CNI-free protocols with MPA and steroids, complete CNI avoidance or withdrawal over the first three years has been associated with a substantially increased rejection risk and even worse outcomes in prospective randomised studies [242, 244, 278]. In contrast, CNI withdrawal under MPA and steroids appeared to be safe in long-term maintenance patients beyond five years post-transplant and resulted in improved renal function [242, 244, 247, 278, 296, 297].

Summary of evidence	LE
The co-administration of MPA with prednisolone and CNI has resulted in a profound reduction of biopsy-proven rejections.	1
Both MPA formulations, MMF and EC-MPS, are equally effective with an almost identical safety profile.	1
Due to a higher incidence of CMV disease with MPA either CMV prophylaxis or a pre-emptive strategy with regular screening for CMV viraemia should be instituted.	1

Recommendation	Strength rating
Administer mycophenolate as part of the initial immunosuppressive regimen.	Strong

3.1.10.3 Azathioprine

Mycophenolate is now routinely used as a primary therapy in place of azathioprine in most units worldwide. In comparison to azathioprine, MPA reduced rejection rates significantly in prospective randomised trials [242, 243, 245, 283-287]. Although a large, prospective study found that azathioprine may give acceptable results in a low-risk population [298], azathioprine is usually reserved for patients who cannot tolerate MPA [242, 243, 283, 284, 286]. When added to dual therapy with cyclosporine and steroids, a meta-analysis found no significant benefit for azathioprine with respect to major outcome parameters [299].

Recommendation	Strength rating
Azathioprine may be used in a low-risk population as an immunosuppressive drug, especially for those intolerant to mycophenolate formulations.	Weak

3.1.10.4 Steroids

Steroids have a large number of side effects [242-244, 295], especially with long-term use. Most practitioners still consider steroids (either prednisolone or methylprednisolone) to be a fundamental adjunct to primary immunosuppression, even though successful steroid withdrawal has been achieved in the vast majority of patients in many prospective, randomised trials [242, 244, 245, 295, 300, 301]. The risk of steroid withdrawal depends on the use of concomitant immunosuppressive medication, immunological risk, ethnicity, and time after transplantation. Although the risk of rejection diminishes over time, potential benefits may be less prominent after a prolonged steroid treatment period [242-245, 295]. Recent studies suggest similar efficacy but less diabetes after early steroid withdrawal or steroid minimisation in low-risk patients treated with tacrolimus, MPA and induction (either basiliximab or ATG) [302, 303].

Recommendations	Strength rating
Initial steroid therapy should be part of immunosuppression in the peri-operative and early post-transplant period.	Strong
Consider steroid withdrawal in standard immunological risk patients on combination therapy with calcineurin inhibitors and mycophenolic acid after the early post-transplant period.	Weak

3.1.10.5 Inhibitors of the mammalian target of rapamycin (m-TOR)

The immunosuppressants, sirolimus and everolimus, inhibit the mammalian target of rapamycin and suppress lymphocyte proliferation and differentiation [242, 277, 304-306]. They inhibit multiple intracellular pathways and block cytokine signals for T-cell proliferation. Similar effects are seen on B-cells, endothelial cells, fibroblasts, and tumour cells. Inhibitors of m-TOR are as effective as MPA when combined with CNIs in preventing rejection [242, 245, 277, 304-307]. However, m-TOR inhibitors exhibit dose-dependent bone marrow toxicity [242, 277, 304-306]. Other potential side effects include hyperlipidaemia, oedema, development of lymphoceles, wound healing problems, pneumonitis, proteinuria, and impaired fertility. The extensive side effect profile is responsible for inferior tolerability compared to MPA and potential differences in outcome in early years, when higher doses were used [308-313].

To date, no prospective comparative studies have been carried out on the m-TOR inhibitors sirolimus and everolimus [314]. Both m-TOR inhibitors have an almost identical side effect profile and mainly differ in their pharmacokinetic properties [242, 277, 304-306, 315]. Sirolimus has a half-life of about 60 hours, is given once a day and is licensed for prophylaxis in kidney recipients only. Everolimus has a half-life of about 24 hours, is licensed for kidney, liver and heart recipients and is given twice a day. Everolimus is licensed for use with cyclosporine and can be given simultaneously with cyclosporine, while sirolimus should be given four hours after cyclosporine. The pharmacological drug-drug interaction with cyclosporine is far less relevant for tacrolimus, resulting in the need for a higher starting dose of m-TOR inhibitors in combination with tacrolimus [258, 316, 317]. Sirolimus is also licensed in combination therapy with steroids for cyclosporine withdrawal from combination therapy with cyclosporine.

Therapeutic monitoring of trough levels is recommended because of the narrow therapeutic window and the risk of drug-to-drug interactions [242, 277, 304-306, 315].

When combined with CNIs, antimicrobial prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia should be administered for one year following transplantation, e.g. low-dose cotrimoxazole [242, 304-306]. Most importantly, combination therapy with CNIs aggravates CNI-induced nephrotoxicity, although m-TOR inhibitors themselves are non-nephrotoxic [242]. Several studies suggest less favourable outcomes and increased drug discontinuations due to adverse events for this combination, especially if CNIs are maintained at standard dosages [242, 245, 247, 258, 307, 309, 310, 318-323]. Calcineurin inhibitor dosage should therefore be substantially reduced in combination therapy with m-TOR inhibitors, which seems to have no impact on efficacy, due to the highly synergistic potential of this combination therapy [277, 304-306, 312, 315].

Several studies suggest m-TOR inhibitors cannot replace CNIs in the initial phase after transplantation due to lower efficacy and a less favourable side effect profile, particularly wound healing problems and lymphoceles [240, 242, 243, 274, 298, 299, 304, 306, 314]. Other trials suggest that m-TOR inhibitors may replace CNI at later stages, e.g. three months after transplantation, with improvements in renal function, predominately in cyclosporine treated patients [242, 244, 245, 247, 256, 277, 304-306, 309, 310, 312, 324-326]. It is unclear if there is a real benefit in comparison to patients on tacrolimus and MPA [256, 325]. However, there is an increased risk of rejection and development of HLA antibodies [242, 244, 256, 277, 327], which may be offset by the benefit of the non-nephrotoxic immunosuppression. Patients treated with m-TOR inhibitors develop less leucopenia and opportunistic viral infections, especially less CMV infections compared to MPA [258, 309, 312, 322-324, 328].

Proteinuria and poor renal function at conversion are associated with inferior outcomes [242, 244, 277, 304-306]. Conversion from CNIs is not advisable in patients with proteinuria > 800 mg/day, and a cautious and individual approach should be followed in patients with GFR < 30 mL/min.

Due to an anti-proliferative effect and a lower incidence of malignancy in m-TOR inhibitor treated patients, conversion from CNIs to m-TOR inhibitors may be beneficial for patients, who develop malignancy after transplantation, or who are at a high risk for the development of post-transplant malignancy or skin cancer [242, 244, 277, 304-306, 311-313, 329-332]. Several studies and case reports have suggested that patients with Kaposi sarcoma under CNI therapy benefit from conversion to an m-TOR inhibitor [330].

In summary, m-TOR inhibitors are not recommended as initial immunosuppressive therapy due to their side effect profile and higher discontinuation rates [243]. However, m-TOR inhibitors are a well-studied alternative treatment option.

Summary of evidence	LE
Combination therapy with CNIs aggravates CNI-induced nephrotoxicity. Therefore, CNI dosage should be substantially reduced in combination therapy with m-TOR inhibitors, which seems to have no impact on efficacy, due to the highly synergistic potential of this combination therapy.	1
Take into consideration impaired wound healing and prophylactic surgical measures when m-TOR inhibitors are used as part of the initial immunosuppressive regimen or when patients treated with m-TOR inhibitors undergo major surgery.	1
When combined with CNIs, antimicrobial prophylaxis for <i>P. jirovecii</i> pneumonia should be administered for one year following transplantation.	1
Conversion from CNIs is not advisable in patients with proteinuria > 800 mg/day, and a cautious and individual approach should be followed in patients with GFR < 30 mL/min.	1

Recommendations	Strength rating
The m-TOR inhibitors may be used to prevent rejection in patients who are intolerant to standard therapy.	Weak
Significantly reduce calcineurin inhibitor dosage in a combination regimen with m-TOR inhibitors to prevent aggravated nephrotoxicity.	Strong
Do not convert patients with proteinuria and poor renal function to m-TOR inhibitors.	Strong
Monitor blood-levels of both sirolimus and everolimus to allow for appropriate dose adjustment.	Strong

3.1.10.6 Induction with Interleukin-2 receptor antibodies

Basiliximab, a high-affinity anti-interleukin-2 (IL-2) receptor monoclonal antibody is approved for rejection prophylaxis following organ transplantation [242, 243, 245, 333-337]. Basiliximab is given before

transplantation and on day four post-transplant. The drug is safe, and IL-2 receptor antibodies have been shown in RCTs to reduce the prevalence of acute cellular rejection by approximately 40% [242, 243, 245, 333-335]. Meta-analyses [245, 333-335] have confirmed the efficacy, although no positive effect on patient or graft survival could be demonstrated, large retrospective cohort studies and recent large prospective studies suggest such a benefit [242, 243, 338, 339]. Several large controlled trials support the efficacy and safety of quadruple therapy with tacrolimus, mycophenolate and steroids. Interleukin-2 receptor antibodies may allow early steroid withdrawal [295], although higher rejection rates were described in some studies. Most importantly, IL-2 receptor antibodies allow a substantial reduction in CNIs or steroids, while maintaining excellent efficacy and renal function [242-245, 302, 333-335]. Therefore, this regimen is proposed as first-line immunosuppression in patients with low to normal immunological risk [243, 339].

Recommendation	Strength rating
Use interleukin-2 receptor antibodies for induction in patients with normal immunological risk in order to reduce incidence of acute rejection.	Weak

3.1.10.7 T-cell depleting induction therapy

Prophylactic immunosuppression regimens in many countries, particularly the U.S., use potent T-cell depleting 'induction' treatments [242, 243, 245, 333, 338, 340-343]. Most frequently, ATG is used for prevention of rejection in immunological high-risk patients, as supported by meta-analysis [339], and recommended by guidelines [243, 344]. In addition, these potent biological agents are used for the treatment of severe, steroid resistant rejection episodes [340, 343].

Use of T-cell depleting antibodies in immunological low-risk patients has not been associated with improved long-term outcomes but with an increased risk of severe opportunistic infections and malignancy, particularly post-transplant lymphoproliferative disease [242, 243, 245, 333, 339-341]. Some centres use these agents to provide effective rejection prophylaxis in order to facilitate steroid withdrawal [302, 338, 342].

Recommendation	Strength rating
T-cell depleting antibodies may be used for induction therapy in immunologically high-risk patients.	Weak

3.1.10.8 Belatacept

Belatacept is a fusion protein, which effectively blocks the CD28 co-stimulatory pathway and thereby prevents T-cell activation [277, 345, 346]. Belatacept is intravenously administered and indicated for use as part of a CNI-free regimen together with basiliximab induction, MPA, and corticosteroids. Long-term data from three randomised studies of *de novo* kidney transplant recipients demonstrated better renal function vs. cyclosporine-based immunosuppression, although rates and grades of acute rejection were higher for belatacept in the first year post-transplant [242, 245, 257, 277, 345-351]. In patients receiving a standard deceased or living donor kidney, better graft survival was observed, while similar graft survival rates were found with ECDs. Interestingly, belatacept-treated patients had better preserved histology and developed less donor specific antibodies (DSA) compared to cyclosporine [352]. The long-term safety profile of belatacept treated patients was similar to cyclosporine controls, less belatacept treated patients developed metabolic complications or discontinued treatment due to adverse events [350, 351, 353, 354]. In addition, the option of converting patients (either stable patients or due to CNI or m-TOR associated toxicity) was explored with promising initial results [348, 355-357]. Specific safety signals include a higher rate of post-transplant lymphoproliferative disorder (especially in Epstein-Barr virus (EBV) negative patients), more herpes infections, and tuberculosis in patients from endemic areas [277, 345, 346]. Belatacept was approved in the U.S. and in Europe for EBV positive patients, but is not yet available in many countries. Additional studies are ongoing to fully explore the value of this compound.

Recommendation	Strength rating
Belatacept may be used for immunosuppressive therapy in immunologically low-risk patients, who have a positive Epstein-Barr virus serology.	Weak

3.1.11 Immunological complications

Immunological rejection is a common cause of early and late transplant dysfunction [243, 358-362]. There is great variation in the timing and severity of rejection episodes and how they respond to treatment. Today two

main types of immunological reactions are distinguished, T-cell mediated rejections (TCMR) and antibody-mediated rejections (ABMR) [243, 358-360]. Antibody-mediated rejection and TCMR may be diagnosed together, called mixed acute rejection. Antibody-mediated rejection may occur as hyperacute rejection (HAR), active rejection or chronic rejection. Chronic ABMR is considered as one of the leading causes of late graft loss.

The ultimate standard for the diagnosis of rejection is transplant biopsy [243], because it is impossible to differentiate acute rejection solely on clinical indicators from other causes of renal dysfunction (e.g. acute tubular necrosis, infection, disease recurrence or CNI nephrotoxicity). Therefore, all rejections should be verified by renal biopsy and biopsies should be classified according to the most recent Banff criteria [363], which are the basis for prognosis and treatment [241, 358, 361]. Renal transplant biopsy should be conducted preferably under US control, using an automated needle biopsy system (e.g. Tru-Cut biopsy gun) [243, 358] with a 16 G needle to assure specimen adequacy. The biopsy procedure is considered safe but complications such as bleeding and AV fistulas may occur [243, 364, 365]. The reported risk of major complications (including substantial bleeding, macroscopic haematuria with ureteric obstruction, peritonitis or graft loss) is approximately 1%. Most important contraindications are anti-coagulant therapy including anti-platelet agents and uncontrolled hypertension.

Summary of evidence	LE
There must be routine access to US-guided biopsy of the transplant and sufficient expertise in the hospital pathology department to allow a rapid and clear-cut diagnosis of rejection or other type of allograft dysfunction.	2
Steroid treatment for rejection may start before the renal biopsy is performed.	2

Recommendations	Strength rating
Monitor transplant recipients for signs of acute rejection, particularly during the first six months post-transplant.	Strong
Take regular blood samples in addition to regular monitoring of urine output and ultrasound examinations in order to detect graft dysfunction during hospitalisation.	Strong
Immediately rule out other potential causes of graft dysfunction in cases of suspected acute rejection. An ultrasound of the kidney transplant should be performed.	Strong
Perform a renal biopsy, graded according to the most recent Banff criteria, in patients with suspected acute rejection episodes.	Strong
Only if contraindications to renal biopsy are present, can 'blind' steroid bolus therapy be given.	Strong
Test patients who suffer acute rejection as soon as possible for anti-HLA antibodies against the graft.	Strong
Reassess the immunosuppressive therapy of all patients with rejection, including patient adherence to the medication, which is of particular importance in late rejections.	Strong

3.1.11.1 Hyper-acute rejection

Hyper-acute rejection is the most dramatic and destructive immunological attack on the graft [230, 243, 358, 359]. It results from circulating, complement-fixing IgG antibodies, specifically reactive against incompatible donor antigen, which engages with and destroys the vascular endothelium within minutes or hours after vascularisation. It occurs in ABO-incompatible grafts due to the presence of high titres of pre-existing iso-antibodies against blood group antigens. In ABO-matched grafts, HAR is mediated by anti-donor HLA IgG antibodies. With the development of the cross-match test before transplantation, HAR has become an extremely uncommon complication [230]. Imaging and histology reveals generalised infarction of the graft, which has to be treated by graft nephrectomy. Therefore, prevention is crucial, either by avoidance of high iso-antibodies against incompatible blood group antigens in case of an ABO-incompatible renal transplant and/or by performing a regular cross-match before transplantation (see section 3.1.9).

Recommendation	Strength rating
Prevent hyper-acute rejection by adequate ABO blood group and HLA matching of donor and recipients.	Strong

3.1.11.2 Treatment of T-cell mediated acute rejection

As only a few randomised trials have investigated different treatment options for this clinical problem, therapy is mainly based on empirical experience rather than on clinical evidence [243, 343, 358, 366]. Parenteral methylprednisolone (500 mg to 1 g) should be given intravenously as one pulse per day for three days. Anuria or a steep rise in the serum creatinine may indicate steroid-refractory rejection and the need for another three day course of pulsed methylprednisolone therapy [243, 358]. In addition, baseline immunosuppression should be optimised to ensure adequate drug exposure [243, 358, 366]. In severe rejection, a conversion from cyclosporine to tacrolimus and/or from azathioprine to MPA is recommended [243, 358].

T-cell depleting biological agents, such as ATG may be given in severe steroid-refractory cases [243, 340, 343, 358, 366]. If biological agents are used, other immunological suppression should be adapted and daily T-cell monitoring should be considered to minimise the dose of the biological agent [340]. Before immunosuppression is intensified, especially before the use of T-cell depleting agents, the prognosis of the graft should be critically assessed against the risks of the aggravated immunosuppression. The patient should be counselled adequately.

Recommendations	Strength rating
Use steroid bolus therapy as first-line treatment for T-cell mediated rejection in addition to ensuring adequate baseline immunosuppression.	Strong
In severe or steroid-resistant rejection, use intensified immunosuppression, high-dose steroid treatment, and eventually T-cell depleting agents.	Strong

3.1.11.3 Treatment of antibody mediated rejection (ABMR)

Treatment of ABMR relies mainly on retrospective studies and empirical treatment guidelines [367]. Consensus is that it is important to classify the clinical and histological phenotype of the rejection in order to make adequate treatment decisions [367]. Important clinical factors are time of rejection (early acute < 30 days post-transplant vs. late), preformed vs. *de novo* donor-specific antibodies (DSA), and histology (active vs. chronic rejection).

For active ABMR due to pre-existing DSA treatment with a steroid bolus (at least three days of 500 mg/day) in combination with intravenous immunoglobulin (IVIG) and plasmapheresis or immune-adsorption is recommended. Intravenous immunoglobulin (IVIG) [243, 358, 368-373] may modulate and/or suppress antibody production. Intravenous immunoglobulin alone seems insufficient for effective treatment and IVIG is used today in a multimodal regimen. Dosages vary widely from 0.2-2.0 g/kg bodyweight, and no comparative studies (e.g. on the dose or optimal concomitant immunosuppression) have been published. Retrospective and prospective case series clearly suggest efficacy of antibody removal using plasmapheresis or immune-adsorption columns [243, 358, 368-373], although details of the procedures vary widely. Adjunctive therapies such as complement inhibitors, rituximab or splenectomy might be considered in severe early acute cases. Despite controversial data on the utility of anti-CD20 antibody [243, 343, 358, 368-373], rituximab may also be considered as adjunctive therapy in late active ABMR according to expert consensus. Although T-cell depleting agents such as ATG appear to have limited value they are frequently used during mixed acute rejection [241]. However, retrospective series suggests aggravated toxicity, when rituximab is combined with ATG [374], or steroids [343]. Furthermore, many centres will optimise maintenance therapy with MPA and steroids and sufficient tacrolimus trough levels should be achieved [243, 358, 368-370, 373].

Chronic acute mixed rejection due to pre-existent DSA has no specific treatment recommendations except for optimisation of maintenance therapy and eventually IVIG as an adjunctive treatment with a low level of evidence. In patients presenting with *de novo* DSA optimisation of maintenance, immunosuppression is recommended and non-adherence should be addressed and managed accordingly. If histology shows active ABMR plasmapheresis, rituximab and IVIG can be considered as potential adjunctive agents without good evidence from clinical trials. If biopsy demonstrates pure chronic ABMR no special treatment is recommended due to lack of convincing data, except for IVIG as potential treatment option without firm evidence. Treatment for chronic ABMR appears to be less successful [358, 368, 370].

In summary, several regimens have proven some efficacy in ABMR. However, except for a beneficial effect of early antibody removal, the lack of firm evidence does not permit evidence-based recommendations for treatment. As a consequence, prevention of ABMR by adequate pre-transplant screening, regular DSA monitoring, avoidance of suboptimal immunosuppression and reinforcement of adherence are crucial [230, 358, 372, 375].

Recommendation	Strength rating
Treatment of antibody mediated rejection should include antibody elimination.	Strong

3.1.12 **Follow-up after transplantation**

Long-term graft function is of critical importance for the success of a transplant [243, 244]. Therefore, regular long-term follow-up by experienced transplant physicians is essential in order to detect complications or graft dysfunction early and reassure adherence to the immunosuppressive regimen. Complications of immunosuppression occur frequently including specific complications of the different drugs as well as over immunosuppression (namely opportunistic infections and malignancy) [243, 244]. The risk of cancer and cardiac disease is several-fold higher in transplanted patients than in the general population. Cancer is a cause of significant morbidity and mortality in the transplanted population [243, 376, 377]. Cardiovascular disease is the most frequent cause of death in renal allograft recipients [243, 378, 379]. Other important long-term problems are non-adherence, the development of anti-HLA antibodies, recurrence of the original disease and CNI associated nephrotoxicity [243, 244].

3.1.12.1 *Chronic allograft dysfunction/interstitial fibrosis and tubular atrophy*

Many patients lose their grafts due to chronic allograft dysfunction [243, 244, 380]. Histology will usually reveal a chronic process of interstitial fibrosis and tubular atrophy (IF/TA) [381]. Some patients will have immunological chronic ABMR [382], as discussed in section 3.1.11.3. Interstitial fibrosis and tubular atrophy takes months or years to develop and is heralded by proteinuria and hypertension, with a simultaneous or delayed rise in serum creatinine level over months [243, 380, 381]. It is likely that IF/TA is more common in patients who have had early attacks of acute rejection or infection. The main differential diagnosis is chronic nephrotoxicity [383], which is common in patients receiving CNIs, and pre-existing and/or aggravated chronic kidney damage from a marginal donor kidney [243, 380, 381].

Diagnosis is by renal biopsy [243, 380]. In patients diagnosed early, particularly if there is evidence for CNI toxicity, disease progression may be slowed by conversion to a CNI-free regimen [201-203, 263, 264]. Conversion to m-TOR inhibitors is an option for patients without significant proteinuria (< 800 mg/day), but moderate renal function [242-244]. Alternatively, successful conversion to a mycophenolate based regimen has been described, especially in patients beyond the first three years post-transplant [242, 244, 278]. If there is intolerance to m-TOR inhibitors or MPA, conversion to belatacept or an azathioprine-based regimen may be successful, though the higher risk of rejection warrants close surveillance [357]. If the risk of rejection seems too high, another option is substantial reduction of CNI under the protection of MPA [244, 278].

In patients with proteinuria, intervention with an angiotensin converting enzyme inhibitor, or angiotensin II receptor blocker [243, 380] together with tight blood pressure control may slow down renal progression. Other supportive measures include the treatment of hypertension, hyperlipidaemia, diabetes, anaemia, acidosis, and bone disease [243]. However, ultimately, the patient will require another transplant (if fit enough to go on the transplant waiting list) or dialysis therapy.

Summary of evidence	LE
Regular long-term follow-up by experienced transplant physicians is essential in order to detect complications or graft dysfunction early and reassure adherence to the immunosuppressive regimen.	4
Annual screening should include a dermatological examination, cardiovascular history and exam, tumour screening (including a nodal examination, faecal occult screening, chest x-ray, gynaecological and urological examination), and an abdominal US, including US of the native and transplanted kidney. If appropriate, further diagnostic tests should be prompted to treat or slow down the progression of any identified complication.	4
In patients diagnosed early with IF/TA, particularly if there is evidence for CNI toxicity, disease progression may be slowed by conversion to a CNI-free regimen. If the risk of rejection seems too high, another option is substantial reduction of CNI under the protection of MPA.	1
Supportive measures should aim to adequately treat the consequences of chronic kidney disease (e.g. anaemia, acidosis, bone disease).	4

Recommendations	Strength rating
Provide lifelong regular post-transplant follow-up by an experienced and trained transplant specialist at least every six to twelve months.	Strong
Advise patients on appropriate lifestyle changes, potential complications, and the importance of adherence to their immunosuppressive regimen.	Strong

Regularly monitor (approximately every four to eight weeks) serum creatinine, estimated glomerular filtration rate, blood pressure, urinary protein excretion, immunosuppression and complications after renal transplantation. Changes in these parameters over time should trigger further diagnostic work-up including renal biopsy, a search for infectious causes and anti-HLA antibodies.	Strong
Perform an ultrasound of the graft, in case of graft dysfunction, to rule out obstruction and renal artery stenosis.	Strong
In patients with interstitial fibrosis and tubular atrophy undergoing calcineurin inhibitor (CNI) therapy and/or with histological signs suggestive for CNI toxicity (e.g. arteriolar hyalinosis, striped fibrosis) consider CNI reduction or withdrawal.	Strong
Initiate appropriate medical treatment, e.g. tight control of hypertension, diabetes, proteinuria, cardiac risk factors, infections, and other complications according to current guidelines.	Strong

4. REFERENCES

- Guyatt, G.H., *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948>
- Guyatt, G.H., *et al.* What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631>
- Phillips B, *et al.* Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- Guyatt, G.H., *et al.* Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413>
- Boissier, R., *et al.* Benefits and harms of benign prostatic obstruction treatments in renal transplanted patients. PROSPERO, 2019. CRD42019136477.
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019136477
- Boissier, R., *et al.* Effectiveness of interventions on nephrolithiasis in transplanted kidney. PROSPERO, 2019. CRD42019136474.
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019136474
- Lennerling, A., *et al.* Living organ donation practices in Europe - results from an online survey. *Transpl Int*, 2013. 26: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23198985>
- Antcliffe, D., *et al.* A meta-analysis of mini-open versus standard open and laparoscopic living donor nephrectomy. *Transpl Int*, 2009. 22: 463.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19175543>
- Greco, F., *et al.* Laparoscopic living-donor nephrectomy: analysis of the existing literature. *Eur Urol*, 2010. 58: 498.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19175543>
- Wilson, C.H., *et al.* Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD006124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071829>
- Yuan, H., *et al.* The safety and efficacy of laparoscopic donor nephrectomy for renal transplantation: an updated meta-analysis. *Transplant Proc*, 2013. 45: 65.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23375276>
- Serrano, O.K., *et al.* Evolution of Living Donor Nephrectomy at a Single Center: Long-Term Outcomes with 4 Different Techniques in Greater Than 4000 Donors over 50 Years. *Transplantation*, 2016. 100: 1299.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27136265>
- Breda, A., *et al.* Mini-laparoscopic live donor nephrectomy with the use of 3-mm instruments and laparoscope. *World J Urol*, 2015. 33: 707.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182807>

14. Elmaraezy, A., *et al.* Should hand-assisted retroperitoneoscopic nephrectomy replace the standard laparoscopic technique for living donor nephrectomy? A meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 2017. 40: 83.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216391>
15. Creta, M., *et al.* Donor and Recipient Outcomes following Robotic-Assisted Laparoscopic Living Donor Nephrectomy: A Systematic Review. *Biomed Res Int*, 2019. 2019: 1729138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143770/>
16. Lentine, K.L., *et al.* Perioperative Complications After Living Kidney Donation: A National Study. *Am J Transplant*, 2016. 16: 1848.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26700551>
17. Wang, H., *et al.* Robot-assisted laparoscopic vs laparoscopic donor nephrectomy in renal transplantation: A meta-analysis. *Clin Transplant*, 2019. 33: e13451.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30461073/>
18. Autorino, R., *et al.* Laparoendoscopic single-site (LESS) vs laparoscopic living-donor nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2015. 115: 206.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24588876>
19. Gupta, A., *et al.* Laparoendoscopic single-site donor nephrectomy (LESS-DN) versus standard laparoscopic donor nephrectomy [Systematic Review]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 6: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27230690>
20. Alcaraz, A., *et al.* Feasibility of transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery-assisted living donor nephrectomy: is kidney vaginal delivery the approach of the future? *Eur Urol*, 2011. 59: 1019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21458151>
21. Liu, N., *et al.* Maximizing the donor pool: left versus right laparoscopic live donor nephrectomy--systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 1511.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27230690/24595603>
22. Khalil, A., *et al.* Trends and outcomes in right vs. left living donor nephrectomy: An analysis of the OPTN/UNOS database of donor and recipient outcomes - should we be doing more right-sided nephrectomies? *Clinical Transplantation*, 2016. 30: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589133>
23. Hsi, R.S., *et al.* Analysis of techniques to secure the renal hilum during laparoscopic donor nephrectomy: review of the FDA database. *Urology*, 2009. 74: 142.
24. Hsi, R.S., *et al.* Mechanisms of hemostatic failure during laparoscopic nephrectomy: review of Food and Drug Administration database. *Urology*, 2007. 70: 888.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19406458>
25. Ponsky, L., *et al.* The Hem-o-lok clip is safe for laparoscopic nephrectomy: a multi-institutional review. *Urology*, 2008. 71: 593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295866>
26. Allen, M.B., *et al.* Donor hemodynamics as a predictor of outcomes after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Am J Transplant*, 2016. 16: 181.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361242>
27. Heylen, L., *et al.* The duration of asystolic ischemia determines the risk of graft failure after circulatory-dead donor kidney transplantation: A Eurotransplant cohort study. *Am J Transplant*, 2018. 18: 881.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28980391>
28. Osband, A.J., *et al.* Extraction Time of Kidneys from Deceased Donors and Impact on Outcomes. *Am J of Transplant*, 2016. 16: 700.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414911>
29. Redfield, R.R., *et al.* Predictors and outcomes of delayed graft function after living-donor kidney transplantation. *Transpl Int*, 2016. 29: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26432507>
30. Irish, W.D., *et al.* A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant*, 2010. 10: 2279.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20883559>
31. de Boer, J., *et al.* Eurotransplant randomized multicenter kidney graft preservation study comparing HTK with UW and Euro-Collins. *Transpl Int*, 1999. 12: 447.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654357>
32. Parsons, R.F., *et al.* Preservation solutions for static cold storage of abdominal allografts: which is best? *Curr Opin Organ Transplant*, 2014. 19: 100.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24553501>

33. Tillou, X., *et al.* Comparison of UW and Celsior: long-term results in kidney transplantation. *Ann Transplant*, 2013. 18: 146.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23792514>
34. Barnett, D., Black, D. W., Buckley, B., Campbell, D., Clarke, P.,. Machine perfusion systems and cold static storage of kidneys from deceased donors. NICE Guidelines. Technology appraisal guidance 2009.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta165>
35. Kay, M.D., *et al.* Comparison of preservation solutions in an experimental model of organ cooling in kidney transplantation. *Br J Surg*, 2009. 96: 1215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19787767>
36. Bond, M., *et al.* The effectiveness and cost-effectiveness of methods of storing donated kidneys from deceased donors: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*, 2009. 13: iii.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19674537>
37. Lledo-Garcia, E., *et al.* Spanish consensus document for acceptance and rejection of kidneys from expanded criteria donors. *Clin Transplant*, 2014. 28: 1155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25109314>
38. Johnston, T.D., *et al.* Sensitivity of expanded-criteria donor kidneys to cold ischaemia time. *Clin Transplant*, 2004. 18 Suppl 12: 28.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217404>
39. Peters-Sengers, H., *et al.* Impact of Cold Ischemia Time on Outcomes of Deceased Donor Kidney Transplantation: An Analysis of a National Registry. *Transplant Direct*, 2019. 5: e448.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31165083/>
40. Summers, D.M., *et al.* Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. *Lancet*, 2010. 376: 1303.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727576>
41. Aubert, O., *et al.* Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *BMJ*, 2015. 351: h3557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26232393>
42. Kayler, L.K., *et al.* Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. *Am J Transplant*, 2011. 11: 2647.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906257>
43. Chatauret, N., *et al.* Preservation strategies to reduce ischemic injury in kidney transplantation: pharmacological and genetic approaches. *Curr Opin Organ Transplant*, 2011. 16: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415820>
44. Jochmans, I., *et al.* Past, Present, and Future of Dynamic Kidney and Liver Preservation and Resuscitation. *Am J Transplant*, 2016. 16: 2545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946212>
45. O'Callaghan, J.M., *et al.* Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. *Br J Surg*, 2013. 100: 991.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23754643>
46. Martinez Arcos, L., *et al.* Functional Results of Renal Preservation in Hypothermic Pulsatile Machine Perfusion Versus Cold Preservation: Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Transplant Proc*, 2018. 50: 24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29407316/>
47. Tingle, S.J., *et al.* Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 3: CD011671.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875082>
48. Jochmans, I., *et al.* Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Surg*, 2010. 252: 756.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21037431>
49. Reznik, O.N., *et al.* Machine perfusion as a tool to select kidneys recovered from uncontrolled donors after cardiac death. *Transplant Proc*, 2008. 40: 1023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18555105>
50. Jochmans, I., *et al.* Hypothermic machine perfusion of kidneys retrieved from standard and high-risk donors. *Transpl Int*, 2015. 28: 665.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25630347>
51. Treckmann, J., *et al.* Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. *Transpl Int*, 2011. 24: 548.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21332580>

52. Gill, J., *et al.* Pulsatile perfusion reduces the risk of delayed graft function in deceased donor kidney transplants, irrespective of donor type and cold ischemic time. *Transplantation*, 2014. 97: 668.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24637865>
53. Matsuno, N., *et al.* Machine perfusion preservation for kidney grafts with a high creatinine from uncontrolled donation after cardiac death. *Transplant Proc*, 2010. 42: 155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172304>
54. Jochmans, I., *et al.* Graft quality assessment in kidney transplantation: not an exact science yet! *Curr Opin Organ Transplant*, 2011. 16: 174.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383549>
55. Jochmans, I., *et al.* Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion of Kidneys Donated after Circulatory Death: An International Randomised Controlled Trial [abstract]. *Am J Transplant*, 2019. 19.
<https://atcmeetingabstracts.com/abstract/oxygenated-hypothermic-machine-perfusion-of-kidneys-donated-after-circulatory-death-an-international-randomised-controlled-trial/>
56. Hosgood, S.A., *et al.* Normothermic machine perfusion of the kidney: better conditioning and repair? *Transpl Int*, 2015. 28: 657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24629095>
57. Reddy, S.P., *et al.* Normothermic perfusion: a mini-review. *Transplantation*, 2009. 87: 631.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19295304>
58. Antoine, C., *et al.* Kidney Transplant From Uncontrolled Donation After Circulatory Death: Contribution of Normothermic Regional Perfusion. *Transplantation*, 2020. 104: 130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30985577>
59. Reznik, O., *et al.* Kidney from uncontrolled donors after cardiac death with one hour warm ischemic time: resuscitation by extracorporeal normothermic abdominal perfusion “in situ” by leukocytes-free oxygenated blood. *Clin Transplant*, 2011. 25: 511.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20973824>
60. Hosgood, S.A., *et al.* Ex vivo normothermic perfusion for quality assessment of marginal donor kidney transplants. *Br J Surg*, 2015. 102: 1433.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26313559>
61. Hoyer, D.P., *et al.* Subnormothermic machine perfusion for preservation of porcine kidneys in a donation after circulatory death model. *Transpl Int*, 2014. 27: 1097.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24963744>
62. Naesens, M. Zero-Time Renal Transplant Biopsies: A Comprehensive Review. *Transplantation*, 2016. 100: 1425.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26599490>
63. Kasiske, B.L., *et al.* The role of procurement biopsies in acceptance decisions for kidneys retrieved for transplant. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014. 9: 562.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24558053>
64. Marrero, W.J., *et al.* Predictors of Deceased Donor Kidney Discard in the United States. *Transplantation*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27163541>
65. Sung, R.S., *et al.* Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion. *Am J Transplant*, 2008. 8: 783.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294347>
66. Wang, C.J., *et al.* The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. *Am J Transplant*, 2015. 15: 1903.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772854>
67. Hopfer, H., *et al.* Assessment of donor biopsies. *Curr Opin Organ Transplant*, 2013. 18: 306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23492644>
68. Gaber, L.W., *et al.* Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation*, 1995. 60: 334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7652761>
69. Solez, K., *et al.* Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*, 2008. 8: 753.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294345>
70. De Vusser, K., *et al.* The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol*, 2013. 24: 1913.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23949799>
71. Anglicheau, D., *et al.* A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant*, 2008. 8: 2325.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18785957>

72. Balaz, P., *et al.* Identification of expanded-criteria donor kidney grafts at lower risk of delayed graft function. *Transplantation*, 2013. 96: 633.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23912171>
73. Lopes, J.A., *et al.* Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach. *Kidney Int*, 2005. 67: 1595.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15780116>
74. Munivenkatappa, R.B., *et al.* The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant*, 2008. 8: 2316.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801024>
75. Liapis, H., *et al.* Banff Histopathological Consensus Criteria for Preimplantation Kidney Biopsies. *Am J Transplant*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27333454>
76. Haas, M. Donor kidney biopsies: pathology matters, and so does the pathologist. *Kidney Int*, 2014. 85: 1016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24786876>
77. Azancot, M.A., *et al.* The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. *Kidney Int*, 2014. 85: 1161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24284518>
78. Peters, B., *et al.* Sixteen Gauge biopsy needles are better and safer than 18 Gauge in native and transplant kidney biopsies. *Acta Radiol*, 2017. 58: 240.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055922>
79. Haas, M., *et al.* Arteriosclerosis in kidneys from healthy live donors: comparison of wedge and needle core perioperative biopsies. *Arch Pathol Lab Med*, 2008. 132: 37.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18181671>
80. Mazzucco, G., *et al.* The reliability of pre-transplant donor renal biopsies (PTDB) in predicting the kidney state. A comparative single-centre study on 154 untransplanted kidneys. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25: 3401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20356979>
81. Wang, H.J., *et al.* On the influence of sample size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy. *Nephrol Dial Transplant*, 1998. 13: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9481734>
82. Yushkov, Y., *et al.* Optimized technique in needle biopsy protocol shown to be of greater sensitivity and accuracy compared to wedge biopsy. *Transplant Proc*, 2010. 42: 2493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20832530>
83. Muruve, N.A., *et al.* Are wedge biopsies of cadaveric kidneys obtained at procurement reliable? *Transplantation*, 2000. 69: 2384.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10868645>
84. Randhawa, P. Role of donor kidney biopsies in renal transplantation. *Transplantation*, 2001. 71: 1361.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11391219>
85. Bago-Horvath, Z., *et al.* The cutting (w)edge--comparative evaluation of renal baseline biopsies obtained by two different methods. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. 27: 3241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22492825>
86. Jankovic, Z. Anaesthesia for living-donor renal transplant. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 2008. 19: 175.
https://www.researchgate.net/publication/270283251_Jankovic_Z_Anaesthesia_for_living-donor_renal_transplant_Curr_Anaesth_Crit_Care_2008_19_3_175-80
87. Karmarkar, S., *et al.* Kidney Transplantation. *Anaesthesia And Intensive Care Medicine* 2009. 10.5.
[https://www.anaesthesiajournal.co.uk/article/S1472-0299\(12\)00070-7/abstract](https://www.anaesthesiajournal.co.uk/article/S1472-0299(12)00070-7/abstract)
88. Abramowicz, D., *et al.* European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*, 2015. 30: 1790.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25007790>
89. Van Loo, A.A., *et al.* Pretransplantation hemodialysis strategy influences early renal graft function. *J Am Soc Nephrol*, 1998. 9: 473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9513911>
90. Task Force for Preoperative Cardiac Risk, A., *et al.* Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J*, 2009. 30: 2769.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24126879>

91. Douketis, J.D., *et al.* Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315266>
92. Benahmed, A., *et al.* Ticlopidine and clopidogrel, sometimes combined with aspirin, only minimally increase the surgical risk in renal transplantation: A case-control study. Nephrol Dial Transplant, 2014. 29: 463.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275542>
93. Osman, Y., *et al.* Necessity of Routine Postoperative Heparinization in Non-Risky Live-Donor Renal Transplantation: Results of a Prospective Randomized Trial. Urology, 2007. 69: 647.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17445644>
94. Orlando, G., *et al.* One-shot versus multidose perioperative antibiotic prophylaxis after kidney transplantation: a randomized, controlled clinical trial. Surgery, 2015. 157: 104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304836>
95. Choi, S.U., *et al.* Clinical significance of prophylactic antibiotics in renal transplantation. Transplant Proc, 2013. 45: 1392.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726580>
96. O'Malley, C.M., *et al.* A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. Anesth Analg, 2005. 100: 1518.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15845718>
97. Othman, M.M., *et al.* The impact of timing of maximal crystalloid hydration on early graft function during kidney transplantation. Anesth Analg, 2010. 110: 1440.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20418304>
98. Dalton, R.S., *et al.* Physiologic impact of low-dose dopamine on renal function in the early post renal transplant period. Transplantation, 2005. 79: 1561.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15940046>
99. Ciapetti, M., *et al.* Low-dose dopamine in kidney transplantation. Transplant Proc, 2009. 41: 4165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20005360>
100. Hanif, F., *et al.* Outcome of renal transplantation with and without intra-operative diuretics. Int J Surg, 2011. 9: 460.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21600319>
101. Valeriani, G., *et al.* Bench surgery in right kidney transplantation. Transplant Proc, 2010. 42: 1120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20534239>
102. Wagenaar, S., *et al.* Minimally Invasive, Laparoscopic, and Robotic-assisted Techniques Versus Open Techniques for Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262412>
103. Chedid, M.F., *et al.* Living donor kidney transplantation using laparoscopically procured multiple renal artery kidneys and right kidneys. J Am Coll Surg, 2013. 217: 144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23791283>
104. Kaminska, D., *et al.* The influence of warm ischemia elimination on kidney injury during transplantation - clinical and molecular study. Sci Rep, 2016. 6: 36118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27808277>
105. Ozdemir-van Brunschot, D.M., *et al.* Is the Reluctance for the Implantation of Right Donor Kidneys Justified? World J Surg, 2016. 40: 471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319261>
106. Khalil, A., *et al.* Trends and outcomes in right vs. left living donor nephrectomy: an analysis of the OPTN/UNOS database of donor and recipient outcomes--should we be doing more right-sided nephrectomies? Clin Transplant, 2016. 30: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589133>
107. Hsu, J.W., *et al.* Increased early graft failure in right-sided living donor nephrectomy. Transplantation, 2011. 91: 108.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21441855>
108. Kulkarni, S., *et al.* Outcomes From Right Versus Left Deceased-Donor Kidney Transplants: A US National Cohort Study. Am J Kidney Dis, 2020. 75: 725.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812448/>
109. Wang, K., *et al.* Right Versus Left Laparoscopic Living-Donor Nephrectomy: A Meta-Analysis. Exp Clin Transplant, 2015. 13: 214.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26086831>

110. Ciudin, A., *et al.* Transposition of iliac vessels in implantation of right living donor kidneys. *Transplant Proc*, 2012. 44: 2945.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23195003>
111. Phelan, P.J., *et al.* Left versus right deceased donor renal allograft outcome. *Transpl Int*, 2009. 22: 1159.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19891044>
112. Feng, J.Y., *et al.* Renal vein lengthening using gonadal vein reduces surgical difficulty in living-donor kidney transplantation. *World J Surg*, 2012. 36: 468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21882021>
113. Nghiem, D.D. Use of spiral vein graft in living donor renal transplantation. *Clin Transplant*, 2008. 22: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18673376>
114. Matheus, W.E., *et al.* Kidney transplant anastomosis: internal or external iliac artery? *Urol J*, 2009. 6: 260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20027554>
115. El-Sherbiny, M., *et al.* The use of the inferior epigastric artery for accessory lower polar artery revascularization in live donor renal transplantation. *Int Urol Nephrol*, 2008. 40: 283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17721826>
116. Firmin, L.C., *et al.* The use of explanted internal iliac artery grafts in renal transplants with multiple arteries. *Transplantation*, 2010. 89: 766.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20308866>
117. Oertl, A.J., *et al.* Saphenous vein interposition as a salvage technique for complex vascular situations during renal transplantation. *Transplant Proc*, 2007. 39: 140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17275492>
118. Tozzi, M., *et al.* Treatment of aortoiliac occlusive or dilatative disease concomitant with kidney transplantation: how and when? *Int J Surg*, 2013. 11 Suppl 1: S115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24380542>
119. Franchin, M., *et al.* ePTFE suture is an effective tool for vascular anastomosis in kidney transplantation. *Ital J Vasc Endovasc Surg*, 2015. 22: 61.
https://www.researchgate.net/publication/285219004_ePTFE_suture_is_an_effective_tool_for_vascular_anastomosis_in_kidney_transplantation
120. Izquierdo, L., *et al.* Third and fourth kidney transplant: still a reasonable option. *Transplant Proc*, 2010. 42: 2498.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20832531>
121. Blanco, M., *et al.* Third kidney transplantation: a permanent medical-surgical challenge. *Transplant Proc*, 2009. 41: 2366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19715921>
122. Nourbala, M.H., *et al.* Our experience with third renal transplantation: results, surgical techniques and complications. *Int J Urol*, 2007. 14: 1057.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18036037>
123. Musquera, M., *et al.* Orthotopic kidney transplantation: an alternative surgical technique in selected patients. *Eur Urol*, 2010. 58: 927.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888120>
124. Heylen, L., *et al.* The Impact of Anastomosis Time During Kidney Transplantation on Graft Loss: A Eurotransplant Cohort Study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2017. 17: 724.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27593738>
125. Weissenbacher, A., *et al.* The faster the better: anastomosis time influences patient survival after deceased donor kidney transplantation. *Transpl Int*, 2015. 28: 535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25557890>
126. McCulloch, P., *et al.* IDEAL framework for surgical innovation 1: the idea and development stages. *BMJ*, 2013. 346: f3012.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23778427>
127. Breda, A., *et al.* Robot-assisted Kidney Transplantation: The European Experience [Figure presented]. *Eur Urol*, 2018. 73: 273.
[https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(17\)30721-2/pdf](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(17)30721-2/pdf)
128. Gallioli, A., *et al.* Learning Curve in Robot-assisted Kidney Transplantation: Results from the European Robotic Urological Society Working Group. *Eur Urol*, 2020.
[https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(19\)30947-9/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(19)30947-9/fulltext)

129. Tzvetanov, I.G., *et al.* Robotic kidney transplantation in the obese patient: 10-year experience from a single center. *Am J Transplant*, 2020. 20: 430.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31571369>
130. Basu, A., *et al.* Adult dual kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 2007. 12: 379.
https://journals.lww.com/co-transplantation/Abstract/2007/08000/Adult_dual_kidney_transplantation.10.aspx
131. Haider, H.H., *et al.* Dual kidney transplantation using midline extraperitoneal approach: description of a technique. *Transplant Proc*, 2007. 39: 1118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17524907>
132. Ekser, B., *et al.* Technical aspects of unilateral dual kidney transplantation from expanded criteria donors: experience of 100 patients. *Am J Transplant*, 2010. 10: 2000.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20636454>
133. Nghiem, D.D. Simultaneous double adult kidney transplantation using single arterial and venous anastomoses. *Urology*, 2006. 67: 1076.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16581114>
134. Veroux, P., *et al.* Two-as-one monolateral dual kidney transplantation. *Urology*, 2011. 77: 227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399490>
135. Salehipour, M., *et al.* En-bloc Transplantation: an Eligible Technique for Unilateral Dual Kidney Transplantation. *Int J Organ Transplant Med*, 2012. 3: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25013633>
136. Rigotti, P., *et al.* A single-center experience with 200 dual kidney transplantations. *Clin Transplant*, 2014. 28: 1433.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25297945>
137. Al-Shraideh, Y., *et al.* Single vs dual (en bloc) kidney transplants from donors \leq 5 years of age: A single center experience. *World J Transplant*, 2016. 6: 239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27011923>
138. Alberts, V.P., *et al.* Ureterovesical anastomotic techniques for kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*, 2014. 27: 593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24606191>
139. Slagt, I.K., *et al.* A randomized controlled trial comparing intravesical to extravesical ureteroneocystostomy in living donor kidney transplantation recipients. *Kidney Int*, 2014. 85: 471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24284515>
140. Timsit, M.O., *et al.* Should routine pyeloureterostomy be advocated in adult kidney transplantation? A prospective study of 283 recipients. *J Urol*, 2010. 184: 2043.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850818>
141. Suttle, T., *et al.* Comparison of urologic complications between ureteroneocystostomy and ureteroureterostomy in renal transplant: A meta-analysis. *Exp Clin Transplant*, 2016. 14: 276.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26925612>
142. Dadkhah, F., *et al.* Modified ureteroneocystostomy in kidney transplantation to facilitate endoscopic management of subsequent urological complications. *Int Urol Nephrol*, 2010. 42: 285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19760513>
143. Kehinde, E.O., *et al.* Complications associated with using nonabsorbable sutures for ureteroneocystostomy in renal transplant operations. *Transplant Proc*, 2000. 32: 1917.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11119999>
144. Wilson, C.H., *et al.* Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: CD004925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771708>
145. Tavakoli, A., *et al.* Impact of stents on urological complications and health care expenditure in renal transplant recipients: results of a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, 2007. 177: 2260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509336>
146. Cai, J.F., *et al.* Meta-analysis of Early Versus Late Ureteric Stent Removal After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*, 2018. 50: 3411.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30577214>
147. Visser, I.J., *et al.* Timing of Ureteric Stent Removal and Occurrence of Urological Complications after Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 2019. 8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30577214>
148. Patel, P., *et al.* Prophylactic Ureteric Stents in Renal Transplant Recipients: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Early Versus Late Removal. *Am J Transplant*, 2017. 17: 2129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188678>

149. Heidari, M., *et al.* Transplantation of kidneys with duplicated ureters. *Scand J Urol Nephrol*, 2010. 44: 337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20653492>
150. Alberts, V.P., *et al.* Duplicated ureters and renal transplantation: a case-control study and review of the literature. *Transplant Proc*, 2013. 45: 3239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24182792>
151. Surange, R.S., *et al.* Kidney transplantation into an ileal conduit: a single center experience of 59 cases. *J Urol*, 2003. 170: 1727.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532763>
152. Kortram, K., *et al.* Perioperative Events and Complications in Minimally Invasive Live Donor Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27428715>
153. Segev, D.L., *et al.* Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA*, 2010. 303: 959.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20215610>
154. Chu, K.H., *et al.* Long-term outcomes of living kidney donors: a single centre experience of 29 years. *Nephrology (Carlton)*, 2012. 17: 85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21919999>
155. Fehrman-Ekholm, I., *et al.* Post-nephrectomy development of renal function in living kidney donors: a cross-sectional retrospective study. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26: 2377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21459783>
156. Li, S.S., *et al.* A meta-analysis of renal outcomes in living kidney donors. [Review]. *Medicine*, 2016. 95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27310964>
157. Thiel, G.T., *et al.* Investigating kidney donation as a risk factor for hypertension and microalbuminuria: findings from the Swiss prospective follow-up of living kidney donors. *BMJ Open*, 2016. 6: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006347>
158. Ibrahim, H.N., *et al.* Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*, 2009. 360: 459.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006347>
159. Li, S.S., *et al.* A meta-analysis of renal outcomes in living kidney donors. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e3847.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27310964>
160. Matas, A.J., *et al.* Causes and timing of end-stage renal disease after living kidney donation. *Am J Transplant*, 2018. 18: 1140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29369517>
161. Locke, J.E., *et al.* Obesity increases the risk of end-stage renal disease among living kidney donors. *Kidney Int*, 2017. 91: 699.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041626>
162. Gross, C.R., *et al.* Health-related quality of life in kidney donors from the last five decades: results from the RELIVE study. *Am J Transplant*, 2013. 13: 2924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24011252>
163. Maggiore, U., *et al.* Long-term risks of kidney living donation: Review and position paper by the ERA-EDTA DESCARTES working group. *Nephrol Dial Transplant*, 2017. 32: 216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28186535>
164. Lorenz, E.C., *et al.* The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Kidney Int*, 2010. 78: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20877371>
165. Ariza-Heredia, E.J., *et al.* Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant*, 2013. 18: 195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23792521>
166. Chang, C.Y., *et al.* Urological manifestations of BK polyomavirus in renal transplant recipients. *Can J Urol*, 2005. 12: 2829.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16274519>
167. Hwang, J.K., *et al.* Comparative analysis of ABO-incompatible living donor kidney transplantation with ABO-compatible grafts: a single-center experience in Korea. *Transplant Proc*, 2013. 45: 2931.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24157006>
168. Habicht, A., *et al.* Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients--a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26: 4124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21622990>

169. Sorto, R., *et al.* Risk factors for urinary tract infections during the first year after kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2010. 42: 280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172330>
170. Thrasher, J.B., *et al.* Extravesical versus Leadbetter-Politano ureteroneocystostomy: a comparison of urological complications in 320 renal transplants. *J Urol*, 1990. 144: 1105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2231880>
171. Mangus, R.S., *et al.* Stented versus nonstented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a metaanalysis. *Am J Transplant*, 2004. 4: 1889.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15476491>
172. Wilson, C.H., *et al.* Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005: CD004925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16235385>
173. Osman, Y., *et al.* Routine insertion of ureteral stent in live-donor renal transplantation: is it worthwhile? *Urology*, 2005. 65: 867.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15882713>
174. Georgiev, P., *et al.* Routine stenting reduces urologic complications as compared with stenting "on demand" in adult kidney transplantation. *Urology*, 2007. 70: 893.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17919691>
175. Akoh, J.A., *et al.* Effect of ureteric stents on urological infection and graft function following renal transplantation. *World J Transplant*, 2013. 3: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24175202>
176. Fayek, S.A., *et al.* Ureteral stents are associated with reduced risk of ureteral complications after kidney transplantation: a large single center experience. *Transplantation*, 2012. 93: 304.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22179401>
177. Dimitroulis, D., *et al.* Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature. *Transplant Proc*, 2009. 41: 1609.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19545690>
178. Pawlicki, J., *et al.* Risk factors for early hemorrhagic and thrombotic complications after kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2011. 43: 3013.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
179. Rouviere, O., *et al.* Acute thrombosis of renal transplant artery: graft salvage by means of intra-arterial fibrinolysis. *Transplantation*, 2002. 73: 403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11884937>
180. Domagala, P., *et al.* Complications of transplantation of kidneys from expanded-criteria donors. *Transplant Proc*, 2009. 41: 2970.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19857652>
181. Ammi, M., *et al.* Evaluation of the Vascular Surgical Complications of Renal Transplantation. *Annals of Vascular Surgery*, 2016. 33: 23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26995525>
182. Giustacchini, P., *et al.* Renal vein thrombosis after renal transplantation: an important cause of graft loss. *Transplant Proc*, 2002. 34: 2126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12270338>
183. Wuthrich, R.P. Factor V Leiden mutation: potential thrombogenic role in renal vein, dialysis graft and transplant vascular thrombosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2001. 10: 409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342806>
184. Parajuli, S., *et al.* Hypercoagulability in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*, 2016. 100: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26413991>
185. Granata, A., *et al.* Renal transplant vascular complications: the role of Doppler ultrasound. *J Ultrasound*, 2015. 18: 101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26191097>
186. Hogan, J.L., *et al.* Late-onset renal vein thrombosis: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*, 2015. 6C: 73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25528029>
187. Musso, D., *et al.* Symptomatic Venous Thromboembolism and Major Bleeding After Renal Transplantation: Should We Use Pharmacologic Thromboprophylaxis? *Transplantation Proceedings*, 2016. 48: 2773.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27788816>
188. Hurst, F.P., *et al.* Incidence, predictors and outcomes of transplant renal artery stenosis after kidney transplantation: analysis of USRDS. *Am J Nephrol*, 2009. 30: 459.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19776559>

189. Willicombe, M., *et al.* Postanastomotic transplant renal artery stenosis: association with de novo class II donor-specific antibodies. *Am J Transplant*, 2014. 14: 133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24354873>
190. Ghazanfar, A., *et al.* Management of transplant renal artery stenosis and its impact on long-term allograft survival: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26: 336.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20601365>
191. Seratnaehai, A., *et al.* Management of transplant renal artery stenosis. *Angiology*, 2011. 62: 219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682611>
192. Rountas, C., *et al.* Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital subtraction angiography. *Ren Fail*, 2007. 29: 295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17497443>
193. Fervenza, F.C., *et al.* Renal artery stenosis in kidney transplants. *Am J Kidney Dis*, 1998. 31: 142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9428466>
194. Bach, D., *et al.* Percutaneous renal biopsy: three years of experience with the biopsy gun in 761 cases--a survey of results and complications. *Int Urol Nephrol*, 1999. 31: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10408297>
195. Loffroy, R., *et al.* Management of post-biopsy renal allograft arteriovenous fistulas with selective arterial embolization: immediate and long-term outcomes. *Clin Radiol*, 2008. 63: 657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18455557>
196. Atray, N.K., *et al.* Post transplant lymphocele: a single centre experience. *Clin Transplant*, 2004. 18 Suppl 12: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217407>
197. Ulrich, F., *et al.* Symptomatic lymphoceles after kidney transplantation - multivariate analysis of risk factors and outcome after laparoscopic fenestration. *Clin Transplant*, 2010. 24: 273.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19719727>
198. Lucewicz, A., *et al.* Management of primary symptomatic lymphocele after kidney transplantation: a systematic review. *Transplantation*, 2011. 92: 663.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849931>
199. Capocasale, E., *et al.* Octreotide in the treatment of lymphorrhea after renal transplantation: a preliminary experience. *Transplant Proc*, 2006. 38: 1047.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16757259>
200. Kayler, L., *et al.* Kidney transplant ureteroneocystostomy techniques and complications: review of the literature. *Transplant Proc*, 2010. 42: 1413.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620446>
201. Secin, F.P., *et al.* Comparing Taguchi and Lich-Gregoir ureterovesical reimplantation techniques for kidney transplants. *J Urol*, 2002. 168: 926.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187192>
202. Dinckan, A., *et al.* Early and late urological complications corrected surgically following renal transplantation. *Transpl Int*, 2007. 20: 702.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17511829>
203. Kumar, A., *et al.* Evaluation of the urological complications of living related renal transplantation at a single center during the last 10 years: impact of the Double-J* stent. *J Urol*, 2000. 164: 657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953120>
204. Mazzucchi, E., *et al.* Primary reconstruction is a good option in the treatment of urinary fistula after kidney transplantation. *Int Braz J Urol*, 2006. 32: 398.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16953905>
205. Davari, H.R., *et al.* Urological complications in 980 consecutive patients with renal transplantation. *Int J Urol*, 2006. 13: 1271.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17010003>
206. Sabnis, R.B., *et al.* The development and current status of minimally invasive surgery to manage urological complications after renal transplantation. *Indian J Urol*, 2016. 32: 186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27555675>
207. Breda, A., *et al.* Incidence of ureteral strictures after laparoscopic donor nephrectomy. *J Urol*, 2006. 176: 1065.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890691>
208. Helfand, B.T., *et al.* Reconstruction of late-onset transplant ureteral stricture disease. *BJU Int*, 2011. 107: 982.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20825404>

209. Kaskarelis, I., *et al.* Ureteral complications in renal transplant recipients successfully treated with interventional radiology. *Transplant Proc*, 2008. 40: 3170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19010224>
210. Gabr, A.H., *et al.* Ureteral complications after hand-assisted laparoscopic living donor nephrectomy. *Transplantation*, 2014. 97: 788.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24305639>
211. Kristo, B., *et al.* Treatment of renal transplant ureterovesical anastomotic strictures using antegrade balloon dilation with or without holmium:YAG laser endoureterotomy. *Urology*, 2003. 62: 831.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14624903>
212. Nie, Z., *et al.* Comparison of urological complications with primary ureteroureterostomy versus conventional ureteroneocystostomy. *Clin Transplant*, 2010. 24: 615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19925475>
213. Chaykovska, L., *et al.* Kidney transplantation into urinary conduits with ureteroureterostomy between transplant and native ureter: single-center experience. *Urology*, 2009. 73: 380.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19022489>
214. Kumar, S., *et al.* Long-term graft and patient survival after balloon dilation of ureteric stenosis after renal transplant: A 23-year retrospective matched cohort study. *Radiology*, 2016. 281: 301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27018575>
215. Jung, G.O., *et al.* Clinical significance of posttransplantation vesicoureteral reflux during short-term period after kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2008. 40: 2339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18790229>
216. Giral, M., *et al.* Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int*, 2002. 61: 1880.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11967040>
217. Pichler, R., *et al.* Endoscopic application of dextranomer/hyaluronic acid copolymer in the treatment of vesico-ureteric reflux after renal transplantation. *BJU Int*, 2011. 107: 1967.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21059169>
218. Abbott, K.C., *et al.* Hospitalized nephrolithiasis after renal transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 2003. 3: 465.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12694070>
219. Verrier, C., *et al.* Decrease in and management of urolithiasis after kidney transplantation. *J Urol*, 2012. 187: 1651.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425102>
220. Oliveira, M., *et al.* Percutaneous nephrolithotomy in renal transplants: a safe approach with a high stone-free rate. *Int Urol Nephrol*, 2011. 43: 329.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20848196>
221. Silva, A., *et al.* Risk factors for urinary tract infection after renal transplantation and its impact on graft function in children and young adults. *J Urol*, 2010. 184: 1462.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727542>
222. Challacombe, B., *et al.* Multimodal management of urolithiasis in renal transplantation. *BJU Int*, 2005. 96: 385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16042735>
223. Basiri, A., *et al.* Ureteroscopic management of urological complications after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol*, 2006. 40: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452057>
224. Roine, E., *et al.* Targeting risk factors for impaired wound healing and wound complications after kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2010. 42: 2542.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20832540>
225. Yannam, G.R., *et al.* Experience of laparoscopic incisional hernia repair in kidney and/or pancreas transplant recipients. *Am J Transplant*, 2011. 11: 279.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21272235>
226. Boissier, R., *et al.* The Risk of Tumour Recurrence in Patients Undergoing Renal Transplantation for End-stage Renal Disease after Previous Treatment for a Urological Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2018. 73: 94.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803033>
227. Hevia, V., *et al.* Effectiveness and Harms of Using Kidneys with Small Renal Tumors from Deceased or Living Donors as a Source of Renal Transplantation: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433988>

228. Hevia, V., *et al.* Management of Localised Prostate Cancer in Kidney Transplant Patients: A Systematic Review from the EAU Guidelines on Renal Transplantation Panel. *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29921544>
229. Marra, G., *et al.* Prostate cancer treatment in renal transplant recipients: a systematic review. *BJU Int*, 2018. 121: 327.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28921938>
230. Tait, B.D., *et al.* Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*, 2013. 95: 19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23238534>
231. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant*, 2013. 28 Suppl 2: ii1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24026881>
232. Poulton, K., *et al.* British Transplantation Society. Guidelines for the detection of clinically relevant antibodies in allotransplantation. 2014.
https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/06_BTS_BSHI_Antibodies-1.pdf
233. UNOS. United Network For Organ Sharing Website:
<https://www.unos.org/>
234. Heidt, S., *et al.* Eurotransplant Manual version 3.1 Chapter 10 Histocompatibility. 2015.
<https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/01/H10-Histocompatibility.pdf>
235. European Federation for Immunogenetics, EFI Standards for Histocompatibility and Immunogenetics Testing Version 6.3. 2015.
<https://efi-web.org/committees/standards-committee>
236. De Meester, J., *et al.* Renal transplantation of highly sensitised patients via prioritised renal allocation programs. Shorter waiting time and above-average graft survival. *Nephron*, 2002. 92: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187093>
237. Susal, C., *et al.* Algorithms for the determination of unacceptable HLA antigen mismatches in kidney transplant recipients. *Tissue Antigens*, 2013. 82: 83.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23718733>
238. Bohmig, G.A., *et al.* Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*, 2015. 11: 732.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324199>
239. Zschiedrich, S., *et al.* An update on ABO-incompatible kidney transplantation. *Transpl Int*, 2015. 28: 387.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387763>
240. Higgins, R.M., *et al.* Antibody-incompatible kidney transplantation in 2015 and beyond. *Nephrol Dial Transplant*, 2015. 30: 1972.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500804>
241. Wongsaroj, P., *et al.* Modern approaches to incompatible kidney transplantation. *World J Nephrol*, 2015. 4: 354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26167458>
242. Bamoulid, J., *et al.* Immunosuppression and Results in Renal Transplantation. *European Urology Supplements*, 2016. 15: 415.
[https://www.eu-openscience.europeanurology.com/article/S1569-9056\(16\)30082-3/fulltext](https://www.eu-openscience.europeanurology.com/article/S1569-9056(16)30082-3/fulltext)
243. Kidney Disease Improving Global Outcomes Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2009. 9 Suppl 3: S1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845597>
244. Bamoulid, J., *et al.* The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. *Transpl Int*, 2015. 28: 891.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752992>
245. Jones-Hughes, T., *et al.* Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*, 2016. 20: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27578428>
246. Leas, B.F., *et al.*, Calcineurin Inhibitors for Renal Transplant. 2016: Rockville (MD): AHRQ.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK356377>
247. Sawinski, D., *et al.* Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant*, 2016. 16: 2117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26990455>

248. Webster, A.C., *et al.* Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*, 2005. 331: 810.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157605>
249. Brunet, M., *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2019. 41: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31045868/>
250. Ekberg, H., *et al.* Relationship of tacrolimus exposure and mycophenolate mofetil dose with renal function after renal transplantation. *Transplantation*, 2011. 92: 82.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21562449>
251. Xia, T., *et al.* Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*, 2018. 12: 417.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535503>
252. Gallagher, M., *et al.* Cyclosporine withdrawal improves long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation*, 2009. 87: 1877.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19543068>
253. Liu, J.Y., *et al.* Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: A meta-analysis and economics evaluation. *Am J Ther*, 2016. 23: e810.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25299636>
254. Opelz, G., *et al.* Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation*, 2009. 87: 795.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19300179>
255. Cheung, C.Y., *et al.* Long-term graft function with tacrolimus and cyclosporine in renal transplantation: Paired kidney analysis. *Nephrology*, 2009. 14: 758.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025685>
256. de Fijter, J.W., *et al.* Early Conversion From Calcineurin Inhibitor- to Everolimus-Based Therapy Following Kidney Transplantation: Results of the Randomized ELEVATE Trial. *Am J Transplant*, 2017. 17: 1853.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28027625>
257. Goring, S.M., *et al.* A network meta-analysis of the efficacy of belatacept, cyclosporine and tacrolimus for immunosuppression therapy in adult renal transplant recipients. *Cur Med Res Opin*, 2014. 30: 1473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628478>
258. Pascual, J., *et al.* Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol: JASN*, 2018. 29: 1979.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752413>
259. Basso, G., *et al.* The effect of anti-thymocyte globulin and everolimus on the kinetics of cytomegalovirus viral load in seropositive kidney transplant recipients without prophylaxis. *Transpl Infect Dis*, 2018. 20: e12919.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tid.12919>
260. Bloom, R.D., *et al.* A randomized, crossover pharmacokinetic study comparing generic tacrolimus vs. the reference formulation in subpopulations of kidney transplant patients. *Clin Transplant*, 2013. 27: E685.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24118450>
261. Glander, P., *et al.* Bioavailability and costs of once-daily and twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation. *Clin Transplant*, 2018: e13311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29888809>
262. Guirado, L., *et al.* Medium-Term Renal Function in a Large Cohort of Stable Kidney Transplant Recipients Converted From Twice-Daily to Once-Daily Tacrolimus. *Transplant Dir*, 2015. 1: e24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500226>
263. Melilli, E., *et al.* De novo use of a generic formulation of tacrolimus versus reference tacrolimus in kidney transplantation: Evaluation of the clinical results, histology in protocol biopsies, and immunological monitoring. *Transplant Int*, 2015. 28: 1283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26088437>
264. Robertsen, I., *et al.* Use of generic tacrolimus in elderly renal transplant recipients: Precaution is needed. *Transplantation*, 2015. 99: 528.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25148382>
265. Rostaing, L., *et al.* Novel once-daily extended-release tacrolimus versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplant recipients: Two-year results of phase 3, double-blind, randomized trial. *Am J Kidney Dis*, 2016. 67: 648.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26717860>

266. Saengram, W., *et al.* Extended release versus immediate release tacrolimus in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018; 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29961086>
267. Silva, H.T., *et al.* Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extended-release/MMF, tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2014. 97: 636.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24521771>
268. Kahn, J., *et al.* Immunosuppression with generic tacrolimus in liver and kidney transplantation-systematic review and meta-analysis on biopsy-proven acute rejection and bioequivalence. *Transplant Int*, 2020. 33: 356.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154701/pdf/TRI-33-356.pdf>
269. Lehner, L.J., *et al.* Evaluation of adherence and tolerability of prolonged-release tacrolimus (Advagraf™) in kidney transplant patients in Germany: A multicenter, noninterventional study. *Clin Transplant*, 2018. 32: e13142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29052906>
270. Paterson, T.S.E., *et al.* Impact of Once- Versus Twice-Daily Tacrolimus Dosing on Medication Adherence in Stable Renal Transplant Recipients: A Canadian Single-Center Randomized Controlled Trial. *Can J Kidney Health*, 2019. 6.
<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2054358119867993>
271. Caillard, S., *et al.* Advagraf((R)) , a once-daily prolonged release tacrolimus formulation, in kidney transplantation: literature review and guidelines from a panel of experts. *Transpl Int*, 2016. 29: 860.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373896>
272. McCormack, P.L. Extended-release tacrolimus: a review of its use in de novo kidney transplantation. *Drugs*, 2014. 74: 2053.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25352392>
273. Molnar, A.O., *et al.* Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2015. 350: h3163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26101226>
274. Staatz, C.E., *et al.* Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet*, 2015. 54: 993.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26038096>
275. van Gelder, T., *et al.* European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl Int*, 2011. 24: 1135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22032583>
276. Wissing, K.M., *et al.* Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant*, 2018. 18: 1726.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337426>
277. Diekmann, F. Immunosuppressive minimization with mTOR inhibitors and belatacept. *Transpl Int*, 2015. 28: 921.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25959589>
278. Kamar, N., *et al.* Calcineurin inhibitor-sparing regimens based on mycophenolic acid after kidney transplantation. *Transpl Int*, 2015. 28: 928.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25557802>
279. Park, S., *et al.* Reduced Tacrolimus Trough Level Is Reflected by Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Changes in Stable Renal Transplantation Recipients: Results of the OPTIMUM Phase 3 Randomized Controlled Study. *Ann Transplantn*, 2018. 23: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891834>
280. Sharif, A., *et al.* Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation., *J Am Soc Nephrol* 2011. 22: 2107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
281. Snanoudj, R., *et al.* Immunological risks of minimization strategies. *Transpl Int*, 2015. 28: 901.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25809144>
282. Etienne, I., *et al.* A 50% reduction in cyclosporine exposure in stable renal transplant recipients: Renal function benefits. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25: 3096.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299336>
283. Budde, K., *et al.* Enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opin Drug Saf*, 2010. 9: 981.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20795786>

284. Cooper, M., *et al.* Enteric-coated mycophenolate sodium immunosuppression in renal transplant patients: efficacy and dosing. *Transplant Rev (Orlando)*, 2012. 26: 233.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863029>
285. Staatz, C.E., *et al.* Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Arch Toxicol*, 2014. 88: 1351.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24792322>
286. van Gelder, T., *et al.* Mycophenolate revisited. *Transpl Int*, 2015. 28: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758949>
287. Wagner, M., *et al.* Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD007746.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633102>
288. Hirsch, H.H., *et al.* European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation. *Clin Microbiol Infect*, 2014. 20 Suppl 7: 74.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24476010>
289. Langone, A.J., *et al.* Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: A multicenter, double-blind, randomized study. *Transplantation*, 2011. 91: 470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21245794>
290. Doria, C., *et al.* Association of mycophenolic acid dose with efficacy and safety events in kidney transplant patients receiving tacrolimus: An analysis of the Mycophenolic acid Observational REnal transplant registry. *Clin Transplant*, 2012. 26: E602.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23121178>
291. Langone, A., *et al.* Does reduction in mycophenolic acid dose compromise efficacy regardless of tacrolimus exposure level? An analysis of prospective data from the Mycophenolic Renal Transplant (MORE) Registry. *Clin Transplant*, 2013. 27: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22861144>
292. Su, V.C.H., *et al.* Impact of mycophenolate mofetil dose reduction on allograft outcomes in kidney transplant recipients on tacrolimus-based regimens: A systematic review. *Ann Pharmacother*, 2011. 45: 248.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21304036>
293. Kotton, C.N., *et al.* Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*, 2013. 96: 333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896556>
294. Le Meur, Y., *et al.* Therapeutic drug monitoring of mycophenolates in kidney transplantation: report of The Transplantation Society consensus meeting. *Transplant Rev (Orlando)*, 2011. 25: 58.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21454067>
295. Haller, M.C., *et al.* Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016: CD005632.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27546100>
296. Meier-Kriesche, H.U., *et al.* Mycophenolate mofetil initiation in renal transplant patients at different times posttransplantation: The TranCept switch study. *Transplantation*, 2011. 91: 984.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21464796>
297. Mathis, A.S., *et al.* Calcineurin inhibitor sparing strategies in renal transplantation, part one: Late sparing strategies. *World J Transplant*, 2014. 4: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25032096>
298. Remuzzi, G., *et al.* Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol*, 2007. 18: 1973.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17460145>
299. Kunz, R., *et al.* Maintenance therapy with triple versus double immunosuppressive regimen in renal transplantation: a meta-analysis. *Transplantation*, 1997. 63: 386.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9039928>
300. Le Meur, Y., *et al.* Early steroid withdrawal and optimization of mycophenolic acid exposure in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation*, 2011. 92: 1244.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22067312>
301. Suszynski, T.M., *et al.* Prospective randomized trial of maintenance immunosuppression with rapid discontinuation of prednisone in adult kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2013. 13: 961.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432755>

302. Thomusch, O., *et al.* Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 388: 3006.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871759>
303. Torres, A., *et al.* Randomized Controlled Trial Assessing the Impact of Tacrolimus Versus Cyclosporine on the Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Kidney Int Reports*, 2018. 3: 1304.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224662/pdf/main.pdf>
304. Halleck, F., *et al.* An evaluation of sirolimus in renal transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012. 8: 1337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22928953>
305. Ventura-Aguiar, P., *et al.* Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. *Expert Opin Drug Saf*, 2016. 15: 303.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26667069>
306. Witzke, O., *et al.* Everolimus immunosuppression in kidney transplantation: What is the optimal strategy? *Transplant Rev (Orlando)*, 2016. 30: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26603484>
307. Montero, N., *et al.* Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Combined with Calcineurin Inhibitors as Initial Immunosuppression in Renal Transplantation: A Meta-analysis. *Transplantation*, 2019. 103: 2031.
https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2019/10000/Mammalian_Target_of_Rapamycin_Inhibitors_Combined.16.aspx
308. Badve, S.V., *et al.* Mammalian target of rapamycin inhibitors and clinical outcomes in adult kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016. 11: 1845.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27445164>
309. Lim, W.H., *et al.* A systematic review of conversion from calcineurin inhibitor to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2014. 14: 2106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088685>
310. Liu, J., *et al.* Efficacy and safety of everolimus for maintenance immunosuppression of kidney transplantation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*, 2017. 12: e0170246.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28107397>
311. Knoll, G.A., *et al.* Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*, 2014. 349: g6679.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25422259>
312. Xie, X., *et al.* mTOR inhibitor versus mycophenolic acid as the primary immunosuppression regime combined with calcineurin inhibitor for kidney transplant recipients: a meta-analysis. *BMC Nephrol*, 2015. 16: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26126806>
313. Wolf, S., *et al.* Effects of mTOR-Is on malignancy and survival following renal transplantation: A systematic review and meta-analysis of randomized trials with a minimum follow-up of 24 months. *PLoS One*, 2018. 13: e0194975.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29659588>
314. Hahn, D., *et al.* Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 2019: CD004290.
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004290.pub3/full>
315. Shipkova, M., *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. *Ther Drug Monit*, 2016. 38: 143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26982492>
316. Rostaing, L., *et al.* The pharmacokinetics of everolimus in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus: An analysis from the randomized ASSET study. *Ann Transplant*, 2014. 19: 337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25017487>
317. Shihab, F., *et al.* Association of Clinical Events With Everolimus Exposure in Kidney Transplant Patients Receiving Low Doses of Tacrolimus. *Am J Transplant*, 2017. 17: 2363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28141897>
318. Kumar, J., *et al.* Systematic review on role of mammalian target of rapamycin inhibitors as an alternative to calcineurin inhibitors in renal transplant: Challenges and window to excel. *Exp Clin Transplant*, 2017. 15: 241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27915965>

319. Qazi, Y., *et al.* Efficacy and Safety of Everolimus Plus Low-Dose Tacrolimus Versus Mycophenolate Mofetil Plus Standard-Dose Tacrolimus in De Novo Renal Transplant Recipients: 12-Month Data. *Am J Transplant*, 2017. 17: 1358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27775865>
320. Rummo, O.O., *et al.* ADHERE: randomized controlled trial comparing renal function in de novo kidney transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus plus mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplant Int*, 2017. 30: 83.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27754567>
321. Berger, S.P., *et al.* Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study. *Am J Transplant*, 2019. 19: 3018.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.15480>
322. Sommerer, C., *et al.* An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. *Kidney Int*, 2019. 96: 231.
[https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(19\)30193-0/pdf](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(19)30193-0/pdf)
323. Tedesco-Silva, H., *et al.* Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation*, 2019. 103: 1953.
https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2019/09000/Safety_of_Everolimus_With_Reduced_Calcineurin.36.aspx
324. He, L., *et al.* Efficacy and safety of everolimus plus lowdose calcineurin inhibitor vs. mycophenolate mofetil plus standard-dose calcineurin inhibitor in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nephrol*, 2018. 89: 336.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292693>
325. Liu, J.Y., *et al.* Sirolimus versus tacrolimus as primary immunosuppressant after renal transplantation: A meta-analysis and economics evaluation. *Am J Ther*, 2016. 23: e1720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25569597>
326. Zhao, D.Q., *et al.* Sirolimus-based immunosuppressive regimens in renal transplantation: A systemic review. *Transplant Proc*, 2016. 48: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26915834>
327. Liefeldt, L., *et al.* Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2012. 12: 1192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22300538>
328. Wolf, S., *et al.* Infections after kidney transplantation: A comparison of mTOR-Is and CNIs as basic immunosuppressants. A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*, 2020.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tid.13267>
329. Halleck, F., *et al.* Transplantation: Sirolimus for secondary SCC prevention in renal transplantation. *Nat Rev Nephrol*, 2012. 8: 687.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23026948>
330. Ponticelli, C., *et al.* Skin cancer in kidney transplant recipients. *J Nephrol*, 2014. 27: 385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24809813>
331. Cheung, C.Y., *et al.* Conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplant recipients with de novo cancers. *Oncotarget*, 2017. 8: 44833.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28160552>
332. Opelz, G., *et al.* Immunosuppression with mammalian target of rapamycin inhibitor and incidence of post-transplant cancer in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 2016. 31: 1360.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27190384>
333. Liu, Y., *et al.* Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc*, 2010. 42: 1667.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620496>
334. Sun, Z.J., *et al.* Efficacy and Safety of Basiliximab Versus Daclizumab in Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. *Transplant Proc*, 2015. 47: 2439.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26518947>
335. Webster, A.C., *et al.* Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD003897.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091551>

336. Lim, W., *et al.* Effect of interleukin-2 receptor antibody therapy on acute rejection risk and severity, long-term renal function, infection and malignancy-related mortality in renal transplant recipients. *Transplant Int*, 2010. 23: 1207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20536789>
337. McKeage, K., *et al.* Basiliximab: A review of its use as induction therapy in renal transplantation. *BioDrugs*, 2010. 24: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20055533>
338. Hellemans, R., *et al.* Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant*, 2017. 17: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27223882>
339. Ali, H., *et al.* Rabbit anti-thymocyte globulin (rATG) versus IL-2 receptor antagonist induction therapies in tacrolimus-based immunosuppression era: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2020.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-020-02418-w>
340. Bamouid, J., *et al.* Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. *Nephrol Dial Transplant*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27798202>
341. Malvezzi, P., *et al.* Induction by anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: a review of the literature and current usage. *J Nephropathol*, 2015. 4: 110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457257>
342. Hill, P., *et al.* Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2017. 2017: CD004759.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28073178>
343. Webster, A.C., *et al.* Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2017. 2017: CD004756.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731207>
344. Gill, J., *et al.* Induction immunosuppressive therapy in the elderly kidney transplant recipient in the United States. *Clinical Journal of the Am Soc Nephrol*, 2011. 6: 1168.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21511836>
345. Grinyo, J.M., *et al.* Belatacept utilization recommendations: an expert position. *Expert Opin Drug Saf*, 2013. 12: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206310>
346. Wojciechowski, D., *et al.* Current status of costimulatory blockade in renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016. 25: 583.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27517137>
347. Durrbach, A., *et al.* Long-Term Outcomes in Belatacept- Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study. *Am J Transplant*, 2016. 16: 3192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27130868>
348. Vincenti, F., *et al.* Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*, 2016. 374: 333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27355541>
349. De Graav, G.N., *et al.* A Randomized Controlled Clinical Trial Comparing Belatacept with Tacrolimus after de Novo Kidney Transplantation. *Transplantation*, 2017. 101: 2571.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403127>
350. Masson, P., *et al.* Belatacept for kidney transplant recipients. *The Cochrane database Syst Rev*, 2014. 11: CD010699.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25416857>
351. Talawila, N., *et al.* Does belatacept improve outcomes for kidney transplant recipients? A systematic review. *Transplant Int*, 2015. 28: 1251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25965549>
352. Bray, R.A., *et al.* De novo donor-specific antibodies in belatacept-treated vs cyclosporine-treated kidney-transplant recipients: Post hoc analyses of the randomized phase III BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Am J Transplant*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509295>
353. Grannas, G., *et al.* Ten years experience with belatacept-based immunosuppression after kidney transplantation. *J Clin Med Res*, 2014. 6: 98.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578751>
354. Schwarz, C., *et al.* Long-term outcome of belatacept therapy in de novo kidney transplant recipients - A case-match analysis. *Transplant Int*, 2015. 28: 820.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25703346>

355. Elhamahmi, D.A., *et al.* Early Conversion to Belatacept in Kidney Transplant Recipients with Low Glomerular Filtration Rate. *Transplantation*, 2018. 102: 478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077658>
356. Grinyo, J.M., *et al.* Safety and Efficacy Outcomes 3 Years After Switching to Belatacept From a Calcineurin Inhibitor in Kidney Transplant Recipients: Results From a Phase 2 Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*, 2017. 69: 587.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27889299>
357. Darres, A., *et al.* Conversion to Belatacept in Maintenance Kidney Transplant Patients: A Retrospective Multicenter European Study. *Transplantation*, 2018. 102: 1545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29570163>
358. Bamoulid, J., *et al.* Advances in pharmacotherapy to treat kidney transplant rejection. *Expert Opin Pharmacother*, 2015. 16: 1627.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26159444>
359. Broecker, V., *et al.* The significance of histological diagnosis in renal allograft biopsies in 2014. *Transpl Int*, 2015. 28: 136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25205033>
360. Halloran, P.F., *et al.* Molecular assessment of disease states in kidney transplant biopsy samples. *Nat Rev Nephrol*, 2016. 12: 534.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27345248>
361. Lentine, K.L., *et al.* The implications of acute rejection for allograft survival in contemporary U.S. kidney transplantation. *Transplantation*, 2012. 94: 369.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22836133>
362. Clayton, P.A., *et al.* Long-term outcomes after acute rejection in kidney transplant recipients: An Anzdata analysis. *J Am Soc Nephrol*, 2019. 30: 1697.
<https://jasn.asnjournals.org/content/30/9/1697.abstract>
363. Loupy, A., *et al.* The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*, 2020. 20: 2318.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32463180>
364. Morgan, T.A., *et al.* Complications of Ultrasound-Guided Renal Transplant Biopsies. *Am J Transplant*, 2016. 16: 1298.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26601796>
365. Redfield, R.R., *et al.* Nature, timing, and severity of complications from ultrasound-guided percutaneous renal transplant biopsy. *Transpl Int*, 2016. 29: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284692>
366. Bouatou, Y., *et al.* Response to treatment and long-term outcomes in kidney transplant recipients with acute T cell-mediated rejection. *Am J Transplant*, 2019. 19: 1972.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.15299>
367. Schinstock, C.A., *et al.* Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: the 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31895348>
368. Amore, A. Antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant*, 2015. 20: 536.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284692>
369. Burton, S.A., *et al.* Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. *Clin Transplant*, 2015. 29: 118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25430052>
370. Haririan, A. Current status of the evaluation and management of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015. 24: 576.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406806>
371. Sautenet, B., *et al.* One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Transplantation*, 2016. 100: 391.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26555944>
372. Loupy, A., *et al.* Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med*, 2018. 379: 1150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231232>
373. Wan, S.S., *et al.* The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*, 2018. 102: 557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29315141>

374. Kamar, N., *et al.* Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. *Am J Transplant*, 2010. 10: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19656128>
375. Velidedeoglu, E., *et al.* Summary of 2017 FDA Public Workshop: Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. *Transplantation*, 2018. 102: e257.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29470345>
376. Farrugia, D., *et al.* Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int*, 2014. 85: 1395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24257690>
377. Piselli, P., *et al.* Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer*, 2013. 49: 336.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23062667>
378. Jardine, A.G., *et al.* Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet*, 2011. 378: 1419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22000138>
379. Liefeldt, L., *et al.* Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int*, 2010. 23: 1191.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21059108>
380. Nankivell, B.J., *et al.* Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet*, 2011. 378: 1428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22000139>
381. Boor, P., *et al.* Renal allograft fibrosis: biology and therapeutic targets. *Am J Transplant*, 2015. 15: 863.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691290>
382. Westall, G.P., *et al.* Antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant*, 2015. 20: 492.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26262460>
383. Chapman, J.R. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. *Am J Transplant*, 2011. 11: 693.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21446974>

5. CONFLICT OF INTEREST

All members of the EAU Renal Transplantation Guidelines Panel have provided disclosure statements on all relationships that they have that might be perceived to be a potential source of a conflict of interest. This information is publically accessible through the EAU website: <http://www.uroweb.org/guidelines/>. These Guidelines were developed with the financial support of the EAU. No external sources of funding and support have been involved. The EAU is a non-profit organisation, and funding is limited to administrative assistance, travel and meeting expenses. No honoraria or other reimbursements have been provided.

6. CITATION INFORMATION

The format in which to cite the EAU Guidelines will vary depending on the style guide of the journal in which the citation appears. Accordingly, the number of authors or whether, for instance, to include the publisher, location, or an ISBN number may vary.

The compilation of the complete Guidelines should be referenced as:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam March 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

If a publisher and/or location is required, include:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

References to individual guidelines should be structured in the following way:

Contributors' names. Title of resource. Publication type. ISBN. Publisher and publisher location, year.



EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

Introduction

The first human orthotopic liver transplantation (LT) in Europe was performed by Sir Roy Calne in Cambridge in 1968 [1], only one year after the first successful human liver transplantation reported by Thomas Starzl in the United States [2]. Since then LT has evolved rapidly, becoming the standard therapy for acute and chronic liver failure of all aetiologies, with more than 80,000 procedures performed to date. Survival rates have improved significantly in the last 25 years, achieving rates of 96% and 71% at 1 and 10 years after LT respectively [3].

This great success is mostly attributable to several advances such as the introduction of new immunosuppressive agents and preservation solutions, to the improvements in surgical techniques and to the early diagnosis and management of complications after LT [4]. As a consequence of these achievements, indications for LT have been expanded resulting in a growing demand for transplantable grafts and in a dramatic organ shortage. Therefore, one of the main ongoing challenges the transplant community is facing is to expand the donor pool in order to minimize the rate of patient death on the waiting list [5]. On the other hand, liver transplanted patients are surviving longer after the operation and long-term outcomes are becoming the main concern for clinicians, who have to deal with direct and indirect side effects of immunosuppressive therapy.

This Clinical Practice Guideline (CPG) has been developed to assist physicians and other healthcare providers during the evaluation process of candidates for LT and to help them in the correct management of patients after LT.

The evidence and recommendations in these guidelines have been graded according to the Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) system [6]. The strength of recommendations reflects the quality of underlying evidence. The principles of the GRADE system have been enunciated. The GRADE system offers two grades of recommendation: strong (1) or weak (2) (Table 1). The CPGs thus consider the quality of evidence: the higher the quality of evidence, the more likely a strong recommendation is warranted; the greater

the variability in values and preferences, or the greater the uncertainty, the more likely a weaker recommendation is warranted.

The candidate to liver transplantation

Indications to liver transplantation

LT should be considered in any patient with end-stage liver disease, in whom the LT would extend life expectancy beyond what the natural history of underlying liver disease would predict or in whom LT is likely to improve the quality of life (QoL). Patients should be selected if expected survival in the absence of transplantation is one year or less, or if the patient had an unacceptable QoL because of liver disease. A detailed medical evaluation is performed to ensure the feasibility of LT.

LT is indicated in patients with end-stage liver disease, in patients with the development of hepatocellular carcinoma (HCC) and in patients with acute liver failure. The most common indication to LT for end-stage liver disease in adults is cirrhosis. Patients should be referred to transplant centres when major complications of cirrhosis, such as variceal haemorrhage, ascites, hepatorenal syndrome and encephalopathy occur.

Conversely, acute liver failure represents an urgent indication to LT [7]. Viruses (especially hepatitis viruses A and B), drugs (acetaminophen), and toxic agents are the most common causes of acute liver failure, with the proportions varying between countries. Seronegative hepatitis is also an important cause of LT for acute liver failure, being the most common indication for LT in acute liver failure in the UK [8]. Prognosis is essentially determined by neurological status, but is also rapidly affected by damage to other organs. LT has revolutionized the prognosis of acute liver failure, causing survival to increase from 10–20% (all causes combined) to 75–80% at 1 year and 70% at 5 years. Indications for LT in Europe are summarized in Fig. 1.

In recent years, an extension of indications has been observed, but in contrast, the transplant community is currently facing organ shortages. Actually, limited organ availability and an increasing demand for organ transplantation has extended transplant waiting times and thus increased morbidity and mortality for potential recipients on these waiting lists. This has led to increased pressure on organ allocation programs. Since a successful outcome requires optimal patient selection and timing, the issue of which patients to list for LT and when to transplant cirrhotic patients has generated great interest as well as considerable controversy.

Received 8 October 2015; accepted 8 October 2015

[☆] Contributors. Coordinator: Patrizia Burra; Panel members: Andrew Burroughs¹, Ivo Graziadei, Jacques Pirenne, Juan Carlos Valdecasas, Paolo Muiesan, Didier Samuel, Xavier Forns.¹ Andrew Burroughs passed away during the preparation of this chapter. We would like to acknowledge Giacomo Germani and Emmanuel Tsochatzis, who contributed to its completion.

^{*} Correspondence: EASL Office, 7 Rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland.

E-mail address: easloffice@easloffice.eu.



ELSEVIER

Clinical Practice Guidelines

Table 1. GRADE system used in EASL Clinical Practice Guidelines [6].

Grade evidence	
I	Randomized, controlled trials
II-1	Controlled trials without randomization
II-2	Cohort or case-control analytic studies
II-3	Multiple time series, dramatic uncontrolled experiments
III	Opinions of respected authorities, descriptive epidemiology

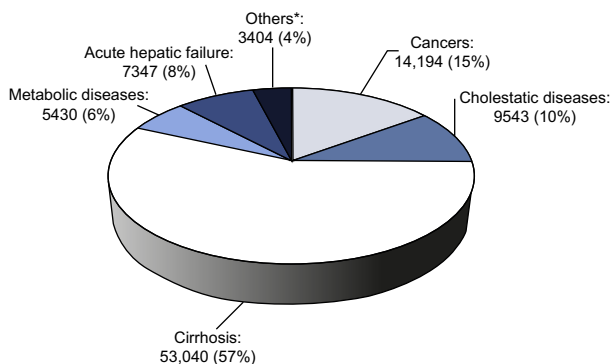


Fig. 1. Primary diseases leading to liver transplantation in Europe (01/1988-12/2011) [40]. *Others: Budd-Chiari: 792, Bening liver tumours or polycystic diseases: 1228, Parasitic diseases: 80, Other liver diseases: 1304.

Score and prognostic factors for end-stage liver disease

The timing of LT is crucial since patients who should be transplanted for end-stage liver disease need to undergo surgery before life-threatening systemic complications occur. They should not be transplanted too early since the advantage of transplant might be unbalanced by the risk of surgery and immunosuppression for all life.

Priority on the waiting list was based in the past by the waiting time, and severity of liver disease. The Child-Pugh-Turcotte classification and since 2002 also the model of end-stage liver disease (MELD) score (based on objective measures such as creatinine, bilirubin and international normalized ratio) are used for patient priority [9]. The MELD was developed to determine the short-term prognosis for patients undergoing TIPS after gastrointestinal bleeding [10], and then proposed for predicting 3-month mortality in patients with end-stage liver disease.

In patients with MELD ≤ 14 , 1-year survival was lower with rather than without transplantation [11]. Consequently, a MELD score ≥ 15 is recommended to list patients with end-stage liver disease. However, it does not provide a prediction of mortality following LT except for those patients with very high MELD scores over 35 [12].

In very sick patients with MELD >30 the risk of mortality and morbidity after transplantation should be addressed.

MELD does not reflect the impact of complications such as refractory ascites and recurrent encephalopathy in the risk of mortality without transplantation.

In fact, there are several exceptions to MELD, including pulmonary complications of cirrhosis, hepatic encephalopathy, amiloidosis, primary hyperoxaluria, etc. (Table 2). In these cases, extra points could be attributed to patients in order to give them priority to transplantation [13].

Serum sodium (MELD-Na), serum sodium and age (integrated MELD) scores have been proposed to improve the predictive value of MELD [14]. Delta MELD (Δ MELD), meaning the change of MELD over time, might also be a better predictor of mortality [15,16].

Another exception to MELD is HCC. Waiting list time-dependent points can be added to laboratory MELD to give priority to patients with HCC. Additional points can be added depending on the type of tumour (size, number of nodules, alpha fetoprotein [AFP] level, waiting time, response to downstaging procedures).

MELD score is driving the allocation of grafts in many countries in Europe. However, the final decision for allocation is frequently based on multiple parameters besides MELD including the match with the donor, but also local/regional priorities.

Recommendations:

- Evaluation for LT should be considered when a major complication of cirrhosis occurs (**Grade II-2**)
- MELD score is good to predict short-term pre-transplant mortality risk (**Grade II-1**)
- MELD is based on objective laboratory tests and can be used in organ allocation (**Grade II-1**)
- As the MELD has several limitations, patients with liver diseases requiring LT, whose severity is not described by the MELD, should be recognised. A different priority needs to be given to these patients by experts (**Grade II-3/III**)
- HCC is a particular MELD exception that requires extra points to get access to the transplant. These points have to be standardized in each country and have to take into account size, number of nodules, AFP levels, recurrence after downstaging therapy (**Grade II-1**)

Management of patients with liver cirrhosis (without HCC)

The management of a patient in the waiting list aims at eliminating not only contraindications of surgery, but also contraindications to taking long-term immunosuppressive treatment. This assessment is not uniform and should be discussed in each transplant centre. Contraindications to LT are dynamic, changing over time and may vary among liver transplant centres, depending on their local expertise.

Evaluating and selecting a good recipient for LT thus requires the collaboration of several specialists, who account for all comorbidities. The final decision should be made, within each expert centre, among a multidisciplinary group of staff including transplant hepatologist, transplant surgeon,

Table 2. Exceptions to MELD score.

Manifestations of cirrhosis
Refractory ascites
Recurrent gastrointestinal bleeding
Recurrent encephalopathy or chronic encephalopathy
Hepatopulmonary syndrome
Portopulmonary hypertension
Intractable pruritus resistant to medical therapies
Miscellaneous liver diseases
Budd-Chiari syndrome
Familial amyloidotic polyneuropathy
Cystic fibrosis
Hereditary haemorrhagic telangiectasia
Polycystic liver disease
Primary oxaluria
Recurrent cholangitis
Uncommon metabolic disease
Malignancy
Cholangiocarcinoma
Hepatocellular carcinoma
Uncommon liver tumours
Other

anaesthetist, intensivists, cardiologist, etc., that considers the benefit and risk for each recipient.

Hepatitis B virus (HBV)-related liver disease

The indication of decompensated HBV cirrhosis is declining probably due to the outcome of HBV vaccination and advent of oral antiviral agents. The indication for transplantation is similar to other causes of cirrhosis. In addition, it is essential to know the precise HBV status of the patient and in particular the existence of HBV replication. Whatever the level of HBV DNA, if detectable, antiviral treatment with entecavir or tenofovir should be started as soon as possible [17]. The need for an antiviral treatment with nucleot(s)ide analogues (NUCs) has two objectives: 1) the improvement of liver function; and 2) to decrease the risk of HBV recurrence after transplantation since viral replication level at the time of LT is correlated with the risk of HBV recurrence. Positive HBV DNA at the time of LT seems to influence the rate of death due to HBV recurrence in HBV/HCC patients [18].

Since interferon (IFN) is contraindicated in patients with decompensated cirrhosis, the only choice for these patients is treatment with NUCs. Lamivudine first and adefovir [19] have been widely used to treat hepatitis B in patients awaiting LT. However, tenofovir and entecavir are currently the first-line drugs in patients with chronic hepatitis B, which have a greater potency and higher barriers to resistance [17]. In case of previous resistance to lamivudine, tenofovir is the drug of choice; in case of resistance to adefovir the switch to entecavir is preferred (or tenofovir). The efficacy and safety of these drugs in patients with advanced liver disease have been assessed in different series, showing good efficacy in reducing levels of HBV DNA and a good safety profile [20–22]. Lactic acidosis has been reported in some patients with MELD score >20, particularly when treated with entecavir [23]. Clinical and laboratory follow-up of patients with these characteristics is warranted. It is important to note that the

dose of all NUCs needs to be adjusted in patients with low creatinine clearance (<50 ml/min). Importantly, about one third of patients who initiate therapy have improvements in liver function, which in some cases might result in patient delisting [19,24].

Cases of severe HBV reactivation should be considered specifically: the treatment with NUCs is an emergency. In 25% of cases, despite effective antiviral treatment, there is a deterioration of liver function and death may occur during the first 6 months of treatment. There is no specific prognosis factor identified to predict those patients who will recover without LT or who will die without LT.

Patients with fulminant or severe hepatitis may benefit from NUCs treatment. Available data are based on study using mainly lamivudine [25], but as for chronic hepatitis, entecavir or tenofovir should be used.

In patients with HBV/hepatitis D virus (HDV) coinfection, HBV replication can be suppressed, but HDV replication cannot be treated at the decompensated stage. In case of deterioration of liver disease despite effective anti-HBV therapy, HDV might be the cause of the deterioration and HDV RNA in serum should be evaluated. The presence of HDV replication is not a contraindication to transplantation, since HBV prophylaxis after transplantation will prevent symptomatic HDV reinfection of the graft [26].

Recommendations:

- NUCs with high genetic barrier (entecavir and tenofovir) are the first choice treatment for HBV decompensated cirrhosis as they can achieve undetectable HBV DNA and improve hepatic function, maybe avoiding LT (**Grade II-2**)
- Severe HBV reactivation requires a prompt treatment with NUCs (**Grade I**)
- As there are no predictive factors for the evolution towards liver failure, patients should be rapidly evaluated for LT despite antiviral treatment (**Grade III**)
- Viral replication, HCC, hepatitis B immunoglobulin monoprohylaxis (vs. combined prophylaxis) are risk factors for HBV recurrence post-transplantation (**Grade II-2/3**)
- Patients with fulminant or severe hepatitis may benefit from NUC treatment. Entecavir or tenofovir should be used in these patients (**Grade II-3**)
- In patients with liver function deterioration in spite of anti-HBV therapy, active HDV infection should be ruled out. HDV replication is not a contraindication for LT (**Grade II-1/2**)

Hepatitis C virus (HCV)-related liver disease

HCV decompensated cirrhosis is frequently associated with a persistent HCV replication and an increased level of alanine aminotransferase. Until recently there was almost no possibility to treat

Clinical Practice Guidelines

patients with decompensated liver disease with antiviral therapy. To date this strategy has been proven to be suboptimal when using IFN-based therapies, especially regarding safety and tolerability [27,28]. The advent of IFN-free antiviral therapy has modified this approach [29]. Importantly, recent data has shown that the clearance of HCV RNA from serum and sustained virological response (SVR) is associated with an improvement in liver function in some patients with decompensated liver cirrhosis [30] (and some individuals can be delisted). We do not know which variables are associated with liver function improvement after viral clearance and if there is a limit (“too advanced liver disease”) after which improvement is not possible. This will be an important issue to address in the coming years also in patients with hepatocellular carcinoma in whom the priority to LT is not only liver disease but the risk of tumour progression and in these cases antiviral therapy would improve liver function, but would not change the priority based on tumour staging.

The presence of HCV replication at time of transplantation is not a contraindication for the procedure, but antiviral treatment will be necessary after transplantation.

The primary goal of antiviral treatment while on the waiting list is to prevent HCV infection of the new liver, which is universal in patients with detectable HCV RNA at the time of transplantation. A potential second aim would be to improve liver function in those patients clearing HCV (which might, in some cases, avoid the need for LT).

IFN-based regimens. Current IFN-based treatments are far from optimal in patients with advanced cirrhosis and should be only considered in those settings where IFN-free regimens are not available and in patients with compensated cirrhosis (and HCC). Peginterferon (PegIFN) plus ribavirin (RBV) administered on the waiting list can prevent graft infection in patients who achieve viral clearance (undetectable HCV RNA) at the time of LT. Rates of SVR are low in genotype 1-infected patients (~20%) and acceptable (~50%) in those infected with genotypes 2 and 3 [31,32]. Apart from genotype, variables associated with higher response rates are *IL28B* CC genotype and treatment duration (>16 weeks). IFN-based therapies are contraindicated in patients with advanced liver disease (Child-Pugh B and C, MELD >18) since they are associated with a high incidence of serious adverse events (particularly bacterial infections) [31,32].

The combination of PegIFN, RBV and first generation protease inhibitors boceprevir and telaprevir improved the efficacy of IFN-based therapies in genotype 1 patients. Unfortunately, response rates are low in cirrhotic patients, particularly in those who are previous null responders (a common situation in patients awaiting LT) [33]. Importantly, this regimen was associated with a relatively high incidence of severe adverse events (SAEs) in “real-life” cirrhotic patients (45.2% and 32.7% for telaprevir and boceprevir, respectively) [34]. Variables independently associated with the occurrence of SAEs (infections, clinical decompensation) were a low platelet count (<100,000/ml, as a marker of portal hypertension) and low albumin levels (<35 g/L, as a marker of impaired liver function). Thus, these drugs should not be used any more in patients awaiting LT.

Alternative drugs that can be used in combination with PegIFN and RBV are the protease inhibitor simeprevir (genotypes

1 and 4), the NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir or the NS5A inhibitor daclatasvir. Data regarding the use of these drugs are available in compensated cirrhotic patients (mostly naïve patients); the higher SVR rates were obtained with the combination of PegIFN, RBV and sofosbuvir [35].

IFN-free regimens. In November 2013, the first data on the safety and efficacy of an all-oral IFN-free regimen (sofosbuvir plus RBV) in patients with compensated cirrhosis and HCC awaiting LT were reported. In this phase II open-label study, 61 patients infected with genotypes 1 or 4 received up to 48 weeks of treatment while on the waiting list (median duration 17 weeks) [36]; 46 of them were transplanted. The per-protocol efficacy was assessed in 43 patients with a HCV RNA level <25 IU/ml at the time of transplantation. Among them, 30 (70%) had post-transplantation SVR12, meaning no recurrence of infection. The duration of undetectable HCV RNA pre-transplant was the best predictor of response (undetectable HCV RNA for more than 30 continuous days). This proof of concept study demonstrated that an IFN-free regimen administered for a few weeks before transplantation prevented HCV graft infection in a majority of treated patients. Safety and tolerance of this regimen was good: the most frequently reported adverse events were mild and only one patient discontinued treatment due to anaemia attributed to RBV.

Data using other IFN-free combinations are available from clinical trials and real-life cohorts in patients with compensated and decompensated cirrhosis (not specifically awaiting LT). The combination of sofosbuvir and ledipasvir with RBV for 12 or 24 weeks was assessed in genotype 1 and 4 patients with compensated (Child-Pugh A) or decompensated (Child-Pugh B and C, up to 12 points) cirrhosis [30]. In Child-Pugh A patients, data from this study show SVR12 rates above 95%, both in treatment-naïve and treatment-experienced individuals, independent of treatment duration. In patients with decompensated cirrhosis, preliminary analysis showed SVR12 rates above 85% both in Child-Pugh B and C patients, independent of treatment duration. At week 4 post-treatment, the MELD scores had improved by 1 to 8 points in two thirds of decompensated cirrhotic patients. The safety profile of this combination was good and most serious adverse events, including death, were unrelated to the study drugs. Data on the efficacy and safety of the combination of ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir with RBV in compensated cirrhotic patients infected with genotype 1 have shown SVR12 rates around 95% [37], with slightly lower efficacy (around 85–90%) in those individuals with lower platelet counts (<100,000 cells/ml) and low albumin levels (<35 g/dl). Thus, this combination can be considered in individuals with compensated cirrhosis and HCC who are on the waiting list. The combination of sofosbuvir and simeprevir, with or without RBV, has been assessed in large real-life cohorts including a significant number of patients with cirrhosis [38]. In patients with HCV genotype 1 infection and compensated cirrhosis, the SVR4 rates were in the order of 90%. Preliminary data in 81 genotype 1-infected patients with decompensated cirrhosis showed an SVR4 rate of 75%, with a good safety profile. The combination of sofosbuvir, daclatasvir and RBV has also shown a high efficacy in phase II studies including a small number of patients with compensated cirrhosis, and can be used in all genotypes [39].

Recommendations:

- To reduce the risk of HCV recurrence LT candidates should be treated before transplant (**Grade I**)
 - The achievement of negative HCV viral load can improve liver function either before (**Grade II**) or after transplant (**Grade II**)
 - New IFN-free antiviral therapies are better tolerated and are a promising option for decompensated cirrhosis (**Grade I**). Sofosbuvir, ledipasvir and daclatasvir can be used in patients with decompensated liver disease (simeprevir in patients with Child-Pugh B)* (**Grade II**)
 - Patients that could not be treated before LT need to be treated afterwards (**Grade III**)
- * Pending EMA evaluation

Alcoholic liver disease

Alcoholic liver disease is one of the most common indications of LT in Western countries [40]. LT for alcoholic cirrhosis has a favourable outcome, similar to other aetiology of end-stage liver disease [41]. Several centres developed an evaluation process based on medical and psychiatric criteria to better determine patients that would mostly benefit from the procedure. Alcohol abstinence of at least 6 months, in order to evaluate the need and timing of LT and obtain a better control of alcoholism, is usually required. This interval is neither a consensus nor an absolute requirement. The risk of recidivism is estimated between 15 to 40% depending on the series and how recurrence of alcoholism is defined. The risk of recurrence of alcohol consumption seems related to the duration of follow-up after LT, to the duration of abstinence before transplantation; however, this remains controversial [42]. The interest of the 6-month abstinence rule is double: a) abstinence can lead to significant improvement of liver function avoiding the need for transplantation; and b) this period of abstinence is an opportunity to assess the patient compliance. However, there are strong limitations to this rule: a) the duration of abstinence prior transplantation was not found to be related to the risk of recidivism in many studies; b) the improvement in liver function occurred mainly during the first three months of abstinence; c) during this period some patients with no risk of recidivism will die; d) several authors consider that the risk of recidivism is more related to psychosocial factors than to the duration of abstinence and these factors can be evaluated prior to transplantation. Therefore several groups have advocated breaking this 6-month abstinence rule [43]. Acute alcoholic hepatitis (AAH) has been considered an absolute contraindication to LT on the grounds that patients with this disorder have been drinking recently and that a period of abstinence will allow many to recover. Unfortunately, many patients die during this time interval. Patients who do not recover within the first three month abstinence are unlikely to survive [44]. If the AAH is severe, defined by a Maddrey's score over 32, treatment with steroids can improve the outcome [45]. The Lille score allows an evaluation at day 7 after therapy introduction, if it is over 0.45, the expected survival is below 30% at 6 months [46].

Consequently, LT centres face a dilemma when caring for a patient with alcohol abuse who has developed severe alcoholic hepatitis and whose condition deteriorates despite adherence to abstinence, nutritional support, steroids, and standard medical

support [47]. In a recent multicentre French study, patients with a first episode of severe AAH resistant to steroids, a favourable psychosocial environment and a favourable addiction disease consultation, have been transplanted resulting with a dramatic improvement in survival in comparison to their spontaneous expected survival; a low rate of recidivism at 2 years was also reported [48]. This study needs confirmation before achieving a consensus on the indication of LT in relation with abstinence duration. In all cases it emphasises the importance of psychosocial management of these patients to ensure long-term success of LT.

Recommendations:

- A period of 6 months abstinence before the transplant could improve liver function avoiding unnecessary LT and could also improve compliance (**Grade II-3**)
- A psychiatric and psycho-sociological evaluation and support pre- and post-LT is required for patients with alcoholic liver disease in the need of LT (**Grade III**)
- LT can be offered to patients with acute alcoholic hepatitis non-responsive to steroids therapy. Nevertheless the procedure should be done in highly selected patients (**Grade II-2**)

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH)

In the setting of the metabolic or insulin resistance syndrome, NAFLD and NASH are becoming increasingly common medical problems in the developed world. Patients with histological necrotic-inflammatory changes and/or fibrosis may progress to end-stage liver disease and require LT. NAFLD and NASH are increasingly recognised as an indication to LT at the stage of cirrhosis and liver failure [49]. Some patients may have both NAFLD linked to metabolic syndrome and chronic alcohol consumption acting as a cofactor for cirrhosis development. One specific point that should be carefully evaluated is the presence of comorbid factors linked to metabolic syndrome, which might increase the risk of complications during a surgical procedure [50]. In particular obesity, hypertension, diabetes and dyslipidemia required a specific work-up in the pre-transplant phase or screening and should be addressed in the post-transplant setting as they might exacerbate [51]. It is likely that many potential LT candidates with NASH are excluded from LT due to comorbid conditions related to metabolic syndrome. In particular, morbid obesity might be a limiting factor to transplantation as it increases infection complications, as well as the length of stay in the intensive care unit (ICU) and hospital [52]. Indication to LT in obese patients with a body mass index (BMI) over 35 should be discussed within a multidisciplinary team including dietician, psychologist, hepatologist, anesthetist and surgeon.

Recommendation:

- Comorbidities such as obesity, hypertension, diabetes and dyslipidaemia need to be assessed and controlled both in the pre- and post-transplant setting as they increase morbidity (**Grade III**)

Clinical Practice Guidelines

Primary biliary cholangitis (PBC)

The advent of ursodeoxycholic acid as a recognised treatment of PBC has deeply modified the natural history of the disease, improved survival and the number of candidates to LT has dramatically decreased over the last decades. Nevertheless its efficacy in the long-term has yet to be determined [53].

The indication to LT should be given when the expected survival is less than one year, in the case of patients with decompensated cirrhosis at any stage and in the case of complicated portal hypertension. Uncontrolled and intolerable pruritus refractory to all medical therapies including MARS, even if isolated, represents an indication to LT, which provides a significant improvement in the QoL [54].

Recommendation:

- In PBC patients, indication to LT should be given for decompensated liver disease, complicated portal hypertension and for uncontrolled and intolerable pruritus refractory to all medical therapies (**Grade II-3**)

Primary sclerosing cholangitis (PSC)

Specific indications to LT for patients with PSC are long-standing severe jaundice, repeated episodes of cholangitis not controlled by antibiotics, secondary biliary cirrhosis with complications of portal hypertension or decompensation and liver failure. The risk of cholangiocarcinoma is increased in these patients with a prevalence over 10–15% after a 10-year disease course [55]. In some cases, discovery of cholangiocarcinoma is detected only during the surgical procedure, in other cases, cholangiocarcinoma is highly suspected on the progression of cholestasis, and increased level of carbohydrate antigen 19–9 (a tumour marker) but not found during surgery. On single centre studies when patients were transplanted for PSC, explant pathology showed an incidence of 10–20% unsuspected cholangiocarcinoma. Thus the diagnosis of cholangiocarcinoma on PSC might be difficult or impossible before the pathological analyses of the biliary and liver explant. A suspicion of cholangiocarcinoma on PSC might be an indication to LT; however, it can be a contraindication if it is at an advanced stage. Patients transplanted with an unsuspected cholangiocarcinoma have usually a high risk of recurrent cholangiocarcinoma and poor long-term prognosis [56]. Chronic inflammatory bowel disease (IBD) is frequently associated with PSC. IBD can be quiescent at time of LT and is not a contraindication to LT. Active IBD should be controlled before LT. Colon cancer should be searched for in patients with ulcerative colitis. Medical treatment of IBD and IBD surveillance is necessary after LT [57].

Recommendations:

- In PSC patients, indication to LT should be given for decompensated liver disease, complicated portal hypertension and repeated episodes of cholangitis (**Grade II-3**)
- PSC is a risk factor for cholangiocarcinoma, thus cholangiocarcinoma should be excluded by radiological and biological markers before LT (**Grade III**)
- Patients with PSC and ulcerative colitis should undergo colonoscopy annually before and after LT due to the higher risk of developing colon cancer (**Grade II-3**)

Autoimmune hepatitis (AIH)

AIH is more common in young woman, but may also affect older women, and in some few cases also men. The clinical presentation of the disease is variable; classically it presents as active chronic hepatitis, but may also present as established cirrhosis and in some rare cases as a fulminant course without chronic hepatic disease. A main characteristic of this disease is a good response to immunosuppressive treatment including steroids [58]. LT is indicated in AIH in case of end-stage liver disease, or in case of acute liver failure, when immunosuppressive treatment is usually ineffective and potentially deleterious because the risk of sepsis [59].

Recommendation:

- LT is indicated in patients with decompensated cirrhosis due to autoimmune hepatitis not responding to medical therapy and in cases of fulminant autoimmune hepatitis (**Grade II-3**)

Genetic diseases

Genetic diseases represent a heterogeneous group of disorders, which affects 10 out of 1000 births. They could manifest as predominant liver parenchymal damage (genetic cholestatic disorders, Wilson's disease, hereditary haemochromatosis, tyrosinemia, alpha-1-antitrypsin deficiency) or they could be liver-based genetic disorders characterized by architecturally near-normal liver (urea cycle disorders, Crigler-Najjar syndrome, familial amyloid neuropathy, primary hyperoxaluria type 1, atypical haemolytic uremic syndrome-1). For the first group, hepatic complications are the main indications to LT while in the second extrahepatic manifestations are the main cause of morbidity and mortality while liver function is preserved [60].

Wilson's disease. Liver disease can manifest as acute liver failure, accompanied by haemolysis and kidney failure, or subacute or chronic liver failure, which can progress to end-stage liver disease. Treatments are copper-chelating agents (penicillamine, trientine, tetrathiomolybdate) or zinc salts (through the block of intestinal copper absorption) [61]. LT is indicated in the acute setting or in case of progression of the disease to end-stage liver disease. In case of disease progression under therapy, non-compliance and incorrect drug dosage should be ruled out. In patients with neurological symptoms LT can improve brain damage with a complete recovery in 57–77% of cases [62,63]. Nevertheless long-standing neurological disease is unlikely to improve, a severe worsening has been also reported in these patients with lower survival compared to patients with liver disease only. Therefore a neuropsychiatric evaluation is mandatory in LT candidates with neuropsychiatric symptoms.

Hereditary haemochromatosis (HH). Overall only 1% of patients with HH undergo LT for hepatic decompensation. The risk of developing HCC is increased compared with patients affected by other causes of cirrhosis [64]. Therefore another potential indication of LT is the development of HCC on cirrhosis due to HH.

Therapeutic phlebotomy is the general treatment for HH, which is safe and effective [65]. Phlebotomies are recommended if serum ferritin is >1000 ng/ml, usually started at 500 ml/week, and continued until reaching normalized iron store levels (serum

ferritin <50 ng/ml) with concomitant follow-up of haematocrit (<20% change between phlebotomies).

Iron overload affects primarily the liver, but it can also lead to multiple organ damage; heart, pancreas, gonads, skin, and joints. Clinical manifestations are cirrhosis, cardiomyopathy, diabetes, arthritis, hypogonadism, and skin pigmentation. LT candidates should undergo extensive cardiac work-up taking into account the risk of cardiomyopathy. The outcome after LT for HH is good with 1- and 5-year survival rates of 80.7% and 74% respectively, the main causes of death after LT are infections (45%) and cardiac complications (22%) [66].

Primary hyperoxaluria type 1 (PH1). PH1 is an autosomal recessive disease that has been associated with an enzymatic defect of alanine-glyoxylate aminotransferase, resulting in less conversion of glyoxylate into glycine. The increased glyoxylate on its turn is converted into oxalate, which forms insoluble calcium salts that accumulate in the kidney and other organs [67]. The prevalence of PH1 ranges from one to three in 1,000,000. The natural history of PH1 is characterized by the decline of renal function as a result of progressive nephrolithiasis/nephrocalcinosis, with progression to end-stage renal disease (ESRD) and/or complications of systemic oxalosis [68]. Early diagnosis of PH1 and initiation of therapy may prevent renal failure. Pyridoxine (vitamin B6) stimulates the conversion pathway of glyoxylate to glycine, reducing the conversion to oxalate.

Approximately 10–30% of individuals with PH1 respond to treatment with pyridoxine. Isolated kidney transplantation restores oxalate excretion to normal, but is associated with a high rate of recurrence and in many cases early graft loss. Pre-emptive LT before ESRD and systemic oxalosis is a possible approach as replacing the liver corrects the metabolic defect and prevents kidney failure. Another possibility is the combined liver-kidney transplantation. The optimal approach and the timing of the transplant is still controversial [69,70].

Familial amyloid polyneuropathy (FAP). FAP is a progressive degenerative disorder of autosomal dominant inheritance. It is caused by the mutation of the transthyretin (*TTR*), one of the prealbumins, which is most commonly due to a single amino acid substitution of valine to methionine at position 30 (Val30Met). Plasma *TTR* is predominantly synthesized by the liver and mutated forms of *TTR* are the precursor protein of amyloid fibre and amorphous aggregates in patients' tissues. It is characterized by extracellular amyloid tissue accumulation. The clinical manifestations are mainly represented by progressive peripheral and autonomic polyneuropathy associated with sensory loss, motor weakness, and autonomic dysfunction. Liver tissue of *TTR*-FAP patients has normal structure and function, except for the production of amyloidogenic variant *TTR*. LT must be proposed to the symptomatic patients as early as possible as transplanted patients have significantly prolonged survival compared with the non-transplanted ones [71]. The outcome is generally favourable for those with an early onset of the disease [72]. Outcome after LT in patients with FAP not related to Val30Met mutation are inferior compared with patients transplanted for FAP related to Val30Met mutations [72]. In these patients, overall survival at 5 years is reported to be above 80% [71,73,74].

If the disease is in an advanced stage, LT does not improve the symptoms [75]. The pre-transplant work-up should take into account the cardiomyopathy due to *TTR* fibril deposit, which could impair the post-LT outcome [76]. Owing to the fact that the mutation is in the liver, but without liver injury, LT is often done as domino transplantation. The explanted liver of the FAP

patient will then be transplanted into another patient with end-stage liver disease. The patient receives a FAP liver with the production of the mutant *TTR* protein, but the process of amyloid deposition is slow.

Domino LT has mainly been used in patients with a shorter life expectancy or higher chance of recurrence of liver disease. So far some cases of *de novo* polyneuropathy have been reported 7 to 9 years after domino LT with proven amyloid deposits [77]. Nevertheless amyloid polyneuropathy acquired after a domino LT can be reversible after liver retransplantation [78].

Recommendations:

- LT is indicated in both genetic diseases with parenchymal liver damage and liver-based genetic disorders with prevalent extrahepatic manifestations (**Grade II-3**)
- If the genetic defect affects other organs, the indication to LT is less evident and should be discussed in an expert centre (**Grade III**)
- The indication of LT in patients with Wilson's disease should be made in cases of acute liver failure or end-stage liver disease. LT can improve neurological symptoms but they can also worsen after the procedure. The neurological assessment before the transplant is mandatory (**Grade III**)
- Hereditary haemochromatosis can be an indication of LT, especially if complicated by HCC. Cardiac evaluation before LT needs to be accurate considering the cardiomyopathy associated with iron overload (**Grade III**)
- Timing and approach to transplant for primary hyperoxaluria type 1 are still controversial. In kidney transplant the disease can recur, one possibility is combined liver-kidney or liver transplant before kidney failure (**Grade III**)
- Liver transplant for patient with familial amyloid polyneuropathy should be proposed as soon as symptoms appear. LT outcome is good if the patients are transplanted with no advanced disease manifestations. LT is often done with a domino technique. FAP liver recipients can develop polyneuropathy symptoms in a shorter time compared to FAP patients. Nevertheless symptoms can be reversed by liver retransplantation (**Grade III**)

Management of patients with liver cirrhosis and hepatic malignancies

Hepatocellular carcinoma

HCC is the most common primary malignancy of the liver. LT is a suitable therapeutic option for early, unresectable HCC particularly in the setting of chronic liver disease. When Milan criteria (solitary HCC with diameter <5 cm or up to 3 nodules with diameter <3 cm) are applied for patient selection excellent results after LT can be achieved, with a 5-year survival exceeding 70%

Clinical Practice Guidelines

[79]. More recently, Yao *et al.* [80] have shown that patients with one nodule <6.5 cm in diameter or with several nodules with the largest <4.5 cm in diameter and the total sum of all diameters <8 cm, named as UCSF criteria, have a recurrence-free survival not significantly different from patients within the Milan criteria. Other criteria have been described including poor prognosis criteria such as AFP over 500 ng/ml or an increase of 15 ng/ml/month [81]. Recently Duvoux *et al.* [82] have described a new model called “AFP model” which takes into account the number, the size of nodules, and the AFP level. A patient with an AFP score ≤ 2 has a little risk of recurrence after the transplant with a 5-year survival of 70%. This can allow patients who are outside the Milan criteria to undergo transplantation resulting in a very good outcome. However, the Milan criteria remain the benchmark for the selection of HCC patients for LT and the basis for comparison with other proposed criteria. Considering the role of downstaging, LT after successful downstaging should achieve a 5-year survival comparable to that of HCC patients who meet the criteria for LT without requiring downstaging [83]. Moreover, since the drop-out rate from transplant waiting list is about 15–30% because of HCC progression, downstaging and bridging treatment should be offered to all patients with an estimating waiting time for transplant over 6 months [84,85].

HCC arising in a non-cirrhotic patient is rare and Milan criteria are not applicable to evaluate the suitability for LT. In general, non-cirrhotic patients with non-resectable HCC and patients who were treated by resection and have intrahepatic recurrence of HCC may be considered as appropriate candidates for LT if the absence of macrovascular invasion and extrahepatic spread has been shown. A recent analysis of the European Liver Transplant Registry (ELTR) showed 5-year survival rates at 50–70% in well-selected patients. Important determinants of poor outcome are macrovascular invasion, lymph node involvement, and time interval of <12 months when LT is used as rescue therapy for intrahepatic recurrence after a previous partial liver resection [86].

Cholangiocarcinoma

Cholangiocarcinoma is the second most common cancer among the primary hepatic neoplasms, accounting for 5 to 20% of liver malignancies. LT for cholangiocarcinoma remains a controversial issue due to a high risk of recurrence [87]. A protocol combining neoadjuvant chemoradiation and LT was first used in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma [88]. Results have confirmed that this approach leads to significantly lower recurrence rates and higher long-term survival rates than other existing treatment modalities [89]. For the extrahepatic cholangiocarcinoma the treatment of choice is surgical resection, LT can be effective for perihilar cholangiocarcinoma with 65% rate of disease-free 5-year survival in highly selected patients [90]. Despite this, protocols to treat patients with cholangiocarcinoma are not widespread and are available at only a handful of transplant programs.

Other hepatic malignancies

Other hepatic malignancies, without metastatic spread outside the liver, are successfully treated by LT, as fibrolamellar carcinoma and epithelioid haemangioendothelioma. The results of the largest reported transplant series in the treatment of haemangioendothelioma showed excellent results with disease-free survival rates at 1, 5, and 10 years post-LT of 90%, 82%, and 64% [91].

Hepatic metastases

Classically, metastatic tumours of the liver have been considered a poor indication for LT, although some centres performed this procedure in parallel with other therapies, such as chemotherapy and radiotherapy. In metastases from neuroendocrine tumours, LT could be indicated for patients with symptoms related to massive hepatomegaly, hormone production, unavailability of effective therapeutic alternatives, diffuse metastases of the liver, slow growing tumour and patients with no extrahepatic disease [92]. Main advantages of LT in this setting would be a significant improvement of the QoL in many patients with a palliative therapeutic alternative and a possible cure in some cases. Other causes of liver metastasis are currently considered as contraindication to LT.

LT for colorectal cancer unresectable metastases is still controversial. A single centre study from Norway reports a 5-year survival of 60% with no long-term disease-free survival [93]. These results should be viewed with caution; moreover, organ use in this respect during a period of donor shortage is highly questionable.

There is an ongoing European randomized controlled trial (RCT) to explore whether LT in selected patients with liver metastases from colorectal cancer can obtain significant life extension and better health related QoL compared to patients receiving surgical resection (NCT01479608).

Recommendations:

- LT for HCC patients meeting Milan criteria has an excellent outcome. An expansion of these criteria is acceptable if the recurrence-free survival is comparable. All new models should be compared to the Milan model (**Grade I**)
- LT is usually not recommended for cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular/cholangiocarcinoma since results are quite poor from the published data. LT for perihilar cholangiocarcinoma could be offered in centres with clinical research protocols employing adjuvant or neoadjuvant therapy (**Grade II-3**)
- LT can be offered to patients with fibrolamellar carcinoma and epithelioid hemangioendothelioma (**Grade II-3**)
- Liver metastasis from non-liver tumours, such as neuroendocrine might be considered for LT in very selected patients and only in trained liver transplant centres with experience in such indication for LT (**Grade II-3**)
- Liver metastasis from colorectal cancer is usually a contraindication to LT and might be proposed in very selected patients within research trials and only in trained liver transplant centres with experience in such indication to LT (**Grade II-3**)

Management of comorbidities

All potential candidates of LT should undergo an extensive work-up before their registration on the waiting list. Usually there is no formal age limit of potential LT recipient, but patients over 65 years of age need a multidisciplinary evaluation to exclude comorbidities. LT has been successfully performed in patients older than 70 years, although they have an increased risk of

cardiovascular complications [94]. The trend in LT is an increase rate of recipients older than 65 years as the results are comparable to those for younger patients. The trend of increasing age of transplant candidates is related both to the changing demographics, with an aging society, but also to changing epidemiology of liver disease. Some teams consider that the physiologic age is more important than the chronologic age [95,96]. The final decision for listing a patient aged 65–70 or older than 70 years should be taken after a thorough multidisciplinary discussion.

Cardiovascular function

In patients with cirrhosis, increased cardiac output has been described. Moreover, the presence of a latent cardiac dysfunction, which includes a combination of reduced cardiac contractility with systolic and diastolic dysfunction and electrophysiological abnormalities are noticed. This syndrome is termed cirrhotic cardiomyopathy [97].

Although cardiac evaluation is very prominent in the assessment process, there is no ideal way to assess it and a lot of resources are being wasted in attempting to do so. Traditional cardiovascular risk factors are related to coronary artery disease (CAD) in patients with liver disease, and they might be used as indicators for careful preoperative evaluation of coronary risk [98]. Electrocardiogram and transthoracic echocardiography should be performed in all liver transplant candidates to rule out underlying heart disease. If the patient has multiple cardiovascular risk factors, and is older than 50 years, a cardiopulmonary exercise test should be done in order to uncover asymptomatic ischaemic heart disease. Aerobic capacity is markedly impaired in many patients with chronic liver disease. In patients undergoing LT, the anaerobic threshold measured during cardiopulmonary exercise testing is related to post-operative hospitalization and survival [99]. If coronary disease is suspected during the evaluation in high risk patients, coronary angiography should be performed.

When CAD is treated effectively before LT, survival after LT is not significantly different between patients with and without obstructive CAD [100]. To date there are no multicentre studies examining the impact of CAD on LT outcome.

Recommendations:

- Patients with an indication to LT should undergo an extensive work-up before their inscription onto the waiting list (**Grade III**)
- No age limit of potential LT recipients are established, considering the good outcome of elderly patients. A multidisciplinary evaluation should always be performed in elderly patients to exclude comorbidities (**Grade III**)
- Electrocardiogram and transthoracic echocardiography should be performed in all liver transplant candidates (**Grade II-3**)
- In patients with multiple cardiovascular risk factors, and in patients older than 50 years, a cardiopulmonary exercise test should be done. If the target heart rate is not achieved during a standard exercise test a pharmacological stress test is the test of choice (**Grade II-3**)

Respiratory function

To evaluate the respiratory function, lung function tests and a chest X-ray are recommended in all candidate patients to LT. When hepatopulmonary syndrome (HPS) or portopulmonary hypertension (PPHTN) are suspected, further investigations should be performed [101].

HPS is found in 10–17% of patients with cirrhosis and is characterized by intrapulmonary vascular dilatations especially in the basal parts of the lung. It results in hypoxemia and oxygenotherapy could be required. Because it could reverse HPS through closure of the shunts, LT is the only curative treatment. HPS can be diagnosed by calculating the alveolar-arterial oxygen gradient and by performing a contrast echocardiography [102]. The severity of HPS is not related to the severity of liver disease and can be an isolated indication for LT. It is important to properly assess the severity of HPS, since patients with PaO₂ <50 mmHg and no reversibility to 100% oxygen may have a risk of irreversible respiratory failure in the post-transplant period and a high risk of perioperative mortality [103]. It should also be remembered that in most patients with HPS, there is a deterioration of the respiratory function in the first days after LT due to the surgical procedure itself, and that improvement and reversibility of HPS may take months [104].

PPHTN occurs in 2–8% of the patients with cirrhosis. An imbalance between vasodilating and vasoconstrictive agents may be responsible for misguided angiogenesis and pulmonary hypertension [105]. The diagnosis of PPHTN is suspected when systolic pulmonary artery pressure is higher than 30 mmHg on echocardiography and should be confirmed by right heart catheterization. Moderate (mean pulmonary artery pressure [MPAP] ≥35 mmHg) and severe PPHTN (MPAP ≥45 mmHg) are associated with increased mortality after LT. In a series of 12 patients with MPAP between 34 and 60 mmHg who underwent LT, five died, all within one month post-LT [106]. The pre-LT management of patients with PPHTN requires early diagnosis and therapy with pulmonary vasodilators. Recently, pharmacological treatments such as epoprostenol (prostacycline), or prostacyclin analogues (iloprost, treprostinil), or endothelin receptor antagonist, or phosphodiesterase inhibitor type 5 (sildenafil) have been shown to improve pulmonary haemodynamics. Some cases of transplantation in patients treated with these agents have been reported to be efficacious; however, long-term results are pending [107]. Therefore LT could be considered in patients with PPHTN responding to medical therapy with pulmonary vasodilators and with MPAP ≤35 mmHg.

Careful perioperative attention to avoid right ventricular failure from acutely elevated pulmonary artery pressure or sudden increase in right ventricular preload is key to the management of PPHTN. With increased surgical and anaesthetic expertise, patients with PPHTN can be considered for LT [108].

Recommendations:

- Respiratory function needs to be assessed; in particular the presence and stage of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension should be evaluated (**Grade II-3**)
- Hepatopulmonary syndrome is an indication to LT (**Grade II-2/3**)
- LT should be considered in patients with PPHTN responding to medical therapy with pulmonary vasodilators and with MPAP ≤35 mmHg (**Grade II-2/3**)

Clinical Practice Guidelines

Renal function

Cirrhotic patients with renal failure have a 7-fold increased risk of death, with 50% of patients dying within one month [109], therefore the assessment of renal function is essential when evaluating a patient for LT. The hepatorenal syndrome, usually a reversible cause of renal failure, has to be differentiated from other causes of acute kidney injury, such as sepsis, hypovolemia and parenchymal renal disease.

Acute kidney injury is defined as a reduction in kidney function manifested by an absolute rise of serum creatinine of at least 0.3 mg/dl or the equivalent to a percentage increase of 50% (1.5-fold) from baseline, occurring within 48 h. Chronic kidney disease is defined as an estimated glomerular filtration rate (GFR) of <60 ml/min, calculated using the Modification of Diet in Renal Disease 6 (MDRD6) formula, [110] for more than three months.

The evaluation of renal clearance can be difficult in patients with cirrhosis [111], therefore performing inulin or other exogenous marker's clearance and renal biopsies might help in decision-making.

Patients with end-stage liver disease and with GFR less than 30 ml/min, or hepatorenal syndrome requiring renal replacement therapy more than 8–12 weeks, and patients with renal biopsy revealing more than 30% fibrosis and glomerulosclerosis would benefit from receiving both liver and kidney grafts [112]. There is a debate regarding the need for combined liver-kidney transplantation in patients with creatinine clearance between 30 ml/min and 60 ml/min. It should be balanced between the risk of deterioration of renal function after LT alone as a consequence of surgery and of drug toxicity, and the shortage of kidney grafts.

Recommendations:

- Hepatorenal syndrome is not a contraindication to LT (**Grade II-2**)
- Chronic kidney disease might be severe and irreversible requiring combined liver-kidney transplant (**Grade II-2**)

Nutritional assessment

Liver cirrhosis is associated with malnutrition, and cachexia is present in nearly 70% of patients with end-stage liver disease [113]. Malnutrition is associated with lower survival rate after LT, patients with BMI <18.5 are the group at highest risk of poor outcome [114]. The general condition and nutritional status are sometimes difficult to assess in patients with end-stage liver disease. The clinical and biological parameters classically used (BMI, prealbumin, etc.) may not apply in cases of severe hepatic insufficiency. Several authors have recently pointed out the role of sarcopenia assessed by a CT scan evaluation of the transversal psoas muscle thickness on the post-transplant morbidity and mortality [115]. More studies are needed to develop specific nutritional scores in cirrhosis. Nutrition intervention prior to transplantation may play an important role, nevertheless it is extremely difficult to achieve. To date, studies have been unable to identify a nutritional intervention that offers convincing benefits [116], and no nutritional protocol in cirrhotic patients waiting for LT has been established [117]. Considering patients with high BMI, outcomes after LT seem to be worse in patients with a BMI >40 compared

with normal weight patients [114]. Moreover, diabetes mellitus is often present in obese patients and in patients with features of metabolic syndrome. Therefore, they are at higher risk of developing post-transplant diabetes mellitus and of cardiovascular events. Pre-transplant diabetes and dyslipidaemia should be managed as in the general population.

Evaluation of bone abnormalities

Osteoporosis is a common complication among patients with cirrhosis and most particularly in those with chronic cholestasis disease [118]. Bone densitometry could predict the risk of pathological fracture and prevention could be initiated. Female gender, lower BMI, and tobacco consumption are major risk factors for bone disease in cirrhotic patients. Bone densitometry must be included in the LT evaluation of all patients [119].

Recommendations:

- The nutritional status is hard to assess in a cirrhotic patient. The thickness and the area of psoas muscle have been correlated with worse outcome (**Grade II-2**)
- Improvement of nutritional status is indicated but no protocols have been approved so far (**Grade III**)
- As osteoporosis is associated with cirrhosis, densitometry should be part of liver transplant work-up (**Grade III**)

Immunological evaluation

The role of the donor-specific human leukocyte antigen alloantibodies (DSA) on acute and chronic antibodies-mediated rejection and also on different histological damage such as fibrosis, disease recurrence, biliary complications etc. has been recently raised. The correlation between the cut-off of DSA and liver damage, and moreover, the LT outcome, is still not clear [120]. DSA is an important tool but more research needs to be done in order to understand their usefulness.

Recommendation:

- The presence of donor-specific alloantibodies has been associated with acute and chronic antibodies-mediated rejection and with several histological damages. The best test and use of anti-DSA is still under study (**Grade III**)

Infection screening

Patients with cirrhosis are prone to develop infections that could result in the development of multiple organ failure and death [121]. A screening of latent infections is required in order to treat a potentially lethal infection before LT and to prevent an exacerbation after LT under immunosuppressive regimens. A correct evaluation of the presence of acute or chronic infections in the recipient is crucial. The infectious screening in liver transplant recipients should be graduated in different levels as follows: a) first level to be performed in all LT candidates; b) second level to be performed only in patients eligible to LT at the time of listing;

and c) third level to be performed in patients with risk factors or who are from a geographic area with specific endemic infections [122].

The first level of screening consists of screening for human immunodeficiency virus (HIV) 1 and 2 antibodies, HBV serology, HCV antibodies, HAV antibodies, cytomegalovirus (CMV) and completing a chest X-ray [122].

The second level of screening consist of screening for: *Mycobacterium tuberculosis* (history + PPD-Mantoux + IFN-Gamma Release Assays), Epstein-Barr virus (EBV), human herpes virus 8 (HHV-8), varicella zoster virus (VZV), herpes simplex virus 1 (HSV-1), herpes simplex virus 2 (HSV-2), urine culture, parasitological exam and stool culture (*Strongyloides stercoralis* serology, *Toxoplasma gondii* IgG, *Treponema pallidum* serology), immunoenzymatic assay with venereal disease research laboratory (VDRL), *Staphylococcus aureus* nasal/axillary swab, and dentist review [122].

The third level screening should be performed to a subset of patients according to the clinical history, comorbidities and to endemic diseases and local epidemiology [122].

Regarding vaccination, it is important to make sure that transplant candidates are immunised against HAV and HBV, varicella, *Pneumococcus*, influenza and tetanus.

Infections exposure that require monitoring. Dust exposure requires monitoring for aspergillosis. Recipients living in West Nile virus (WNV) endemic areas require specific monitoring with WNV serology and PCR.

Exposure to infections that require routine intervention. A chest radiograph should be performed to essentially search for indirect signs of bacterial or fungal lung infection, including tuberculosis. Some teams recommend conducting a skin test. The search for the tubercle bacillus is not systematic in the absence of other risk factors and with a normal chest radiograph.

Patients with positive PPD test results should be considered for prophylactic therapy with isoniazid, according to standard guidelines, after a careful evaluation to exclude active disease that would require combination therapy [122].

Serological screening and secondary prophylaxis for coccidiodomycosis in transplant recipients have been recommended for transplant candidates and recipients in areas where these diseases are endemic.

Infections that delay LT. Chronic oedema and increased bacterial translocation predispose cirrhotic patients to develop soft tissue infections, which represent nearly 11% of infections [123] and which can be caused by both Gram-positive (*S. aureus*, *Streptococci*) and Gram-negative bacteria (*Klebsiella* spp.). Cellulitis is the most frequent skin infection in cirrhotic patients and it has a recurrence rate of 20% [124].

Infections that contraindicate LT. In cirrhotic patients, bacteremia can occur spontaneously or as consequences of skin, lung or urinary infections. Although transient bacteremia, associated with therapeutic invasive procedures such as transarterial chemoembolization (TACE) and percutaneous sclerotherapy is relatively common, the risk of a relevant clinical impact does not warrant antibiotic prophylaxis [125].

Pneumonia is the third leading cause of infections in patients with cirrhosis [126,127], with an increased risk of bacteremia

compared with the general population [128]. Community-acquired pneumonia is often caused by *S. pneumonia* and *H. influenza* [129]. Pneumococcal vaccination is recommended in patients with cirrhosis.

Candidemia represent a frequent infection in patients with chronic liver disease and in particular in patients with PSC, identified in up to 44% of bile samples in PSC patients, especially those with dominant strictures [130,131].

The presence of invasive fungal infection, such as aspergillosis, represents a contraindication to LT and the recipient should be treated at least until there is radiographic, clinical and microbiologic resolution [132].

HIV infection has been considered as a contraindication for LT before the era of antiretroviral therapies. This was due to the poor spontaneous prognosis of HIV infection. The advent of highly active antiretroviral drugs has been a therapeutic breakthrough, and the prognosis has been dramatically improved. The progression of chronic HBV and HCV seems more rapid in coinfecting patients, and a high number of patients will develop life-threatening liver cirrhosis. Patients with a controlled HIV disease, absence of AIDS related event, and CD4 over 100–150/mm³ can be considered for transplantation. While HBV/HIV coinfection is considered as a good indication for transplantation, the indication for transplantation in patients with HCV/HIV coinfection is more controversial due to the severity of HCV recurrence in these coinfecting patients [133]. In a recent prospective, multicentre study patient and graft survival after LT were evaluated in 89 HCV/HIV-coinfecting patients and were compared with 235 HCV-monoinfected liver transplanted patients, along with all US transplant recipients who were 65 years old or older. Among the HCV/HIV patients, older donor age, renal dysfunction requiring combined kidney-liver transplantation, and a BMI <21 kg/m² were independent predictors of graft loss [134]. The use of highly efficacious IFN-free regimens to treat HCV infection (both before and after LT) will most likely change the outcomes of these patients and HCV/HIV coinfection will become a standard indication for LT.

Recommendations:

- A screening for bacterial, fungal and viral infections is mandatory before LT. The presence of an active infection contraindicates the procedure (**Grade III**)
- CMV donor/recipient status determines time of prophylaxis (**Grade II-3**)

Anatomical evaluation

The surgeon must be warned about the type of vascularization of the recipient regarding the hepatic artery and the main portal system. The presence of portacaval shunts, which should be suture-ligated during surgery or arcuate ligament are routinely searched. It has replaced hepatic arteriography, which is indicated in cases of variant anatomy or previous hepatic surgery.

In the past, portal vein thrombosis (PVT) was considered an absolute contraindication for LT. As a result of improvements in medical care, surgical techniques and radiological interventions, PVT by itself can represent an indication for LT. Several studies showed that surgical thrombectomy, thromboendovenectomy

Clinical Practice Guidelines

with venous reconstruction, interposition of vein graft, portocaval hemitransposition, and radiological endovascular interventions can resolve venous obstruction in liver transplant recipients. Interestingly, PVT patients' survival rates at 1- and 5-years after LT are equal [135]. An isolated thrombosis of the portal vein is not a surgical contraindication, an anticoagulant is used to prevent thrombus extension; however, in some case a thrombosis of the whole portal system (including portal vein, superior mesenteric vein, splenic vein) can be a contraindication to LT.

Evaluation of the biliary tree anatomy is particularly important in patients who will receive living donor LT, and it can be achieved non-invasively with magnetic resonance tomography or magnetic resonance cholangiopancreatography or invasively with endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

An overall surgical and anaesthesia consultations are mandatory at the end of the evaluation process to assess operational and post-operational risks.

Recommendations:

- Recipient anatomical evaluation is mandatory with a three-phase intravenous contrast CT scan (**Grade II-3**)
- The presence of portal vein thrombosis is not a contraindication to LT; nevertheless if the thrombosis extends to the whole porto-mesenteric system (Yerdel Stage IV), LT might not be feasible (**Grade II-3**)

Screening for neoplastic lesions

A past history of cancer already treated should not disqualify candidates for LT. In accordance, the survival and the risk of recurrence at 1-, 5-, and 10-years under a long-term immunosuppressive treatment should be estimated, case by case, with an oncologist. Common practice is to consider the patient suitable for LT if the risk of recurrence is estimated to be less than 10%. Moreover, usually an interval time of 5 years free-of-recurrence is often required to exclude potential recurrence, but this may vary considerably with the type of malignancy. However, to date no consistent data have been published on the optimal management of patients candidated to LT and with a previous extrahepatic malignancy.

Screening for neoplastic lesions should always be performed, when evaluating a patient for LT, taking into account age, gender, alcohol consumption and smoking status of the recipient.

Colorectal cancer screening is mandatory for candidates older than 50 years. If a colonoscopy under general anaesthesia is too risky, CT colonography may be an alternative, although its usefulness in cirrhotic patients with ascites has never been demonstrated. The search for pulmonary neoplasia, ear-nose-throat, stomatology, oesophageal and bladder is mandatory in cases of alcohol and smoking addiction. An ear-nose-throat examination associated with a nasofibroscope, an examination of the oral cavity, and upper gastrointestinal endoscopy are recommended. Upper gastrointestinal endoscopy is commonly performed in all candidates, for both cancer screening and evaluation of the presence of oesophageal or gastric varices.

Women should have regular gynaecological care including Pap smear and mammogram if needed. Screening for prostate disease should be done according to the urologist indication.

An examination of the skin is important, taking into account that non-melanotic skin cancers rarely contraindicates LT. A special screening for hepatic malignancy is based on preoperative baseline metastatic work-up which includes bone scan and chest CT. Recently, positron emission tomography (PET) scan also tends to be included because of the usefulness to find otherwise undetected neoplastic lesions [136].

Recommendations:

- A screening for neoplastic lesions should be part of LT work-up (**Grade III**)
- The search for pulmonary neoplasia, ear-nose-throat, stomatology, oesophageal and bladder is indicated in cases of alcohol and smoking addiction (**Grade II-3**)
- History of a treated cancer is not an absolute contraindication to LT. A 5-year interval seems to be a reasonable time between curative cancer treatment and LT, depending on type and stage of previously treated cancer (**Grade III**)

Social assessment, psychiatric and addiction

It is important to assess social network, psychiatric illness and addiction in order to evaluate adherence of the recipient. In case of hepatic encephalopathy, neuropsychological testing, CT brain scan or NMR and electroencephalography could help to determine reversibility of neuropsychiatric conditions. Active drug or alcohol abuse is considered to be a contraindication to LT for many reasons: the risk of recidivism, the risk of non-compliance and the risk of injury to the graft.

Stably abstinent, methadone-maintained, opiate-dependent patients are generally good candidates for LT and show low relapse rates [137]. However, there are no conclusive evidence showing that patients with end-stage liver failure using methadone have poorer outcomes after transplantation compared with patients not using methadone. Moreover, nearly one third of liver transplant centres in the US require patients to be weaned off of methadone before they can become eligible for LT [138].

Current methods in toxicology screening can provide a positive result when screening for cannabinoids up to two months after the patient's last use. Patients who tested positive for marijuana had similar survival rates compared to those with negative test results. Whether patients who regularly use marijuana should be excluded from the waiting list remains a controversial issue [139,140]. In a recent survey among 102 adult liver transplant centres in the US, 46.7% of centres considered the daily consumption of marijuana as an absolute contraindication, whereas 43% a relative contraindication and 10.3% as no contraindication [141].

When patients with polysubstance abuse disorders undergo LT the rate of recidivism is nearly 27%, but this does not seem to influence post-transplant survival [142].

Pre- and post-transplant smoking rates are high and cause significant morbidity and mortality due to cardiovascular events [143], increased incidence of hepatic artery thrombosis [144] and increased incidence of malignancies such as oropharyngeal [145]. Therefore smoking cessation should be mandatory in all transplant candidates.

Recommendations:

- Social, psychological and, when indicated, psychiatric evaluation should be performed to evaluate adherence of the recipient, and potential risk factors for non-adherence after LT (**Grade III**)
- Stably abstinent, methadone-maintained opiate-dependent patients should not be excluded from evaluation for LT (**Grade II-2**)
- Smoking cessation should be mandatory in all transplant candidates (**Grade III**)

Organ donation

Organ donation

Consent systems

In the EU, organs cannot be procured without the consent of donors and/or their relatives. However, the establishment of consent differs between Member States. National provisions usually foresee that citizens (donors or relatives) can “opt-in” (explicit consent) or “opt-out” for donation (presumed consent). Mixed solutions also exist, with or without central databases that register the wishes expressed by citizens. The ACTOR study found that most European countries have “opt-out”, i.e. presumed consent systems, according to which no explicit consent is required for a person to become a potential donor. In practice, and in the absence of such explicit consent, most laws require the deceased’s next of kin to consent to post-mortem organ removal. Though to date the majority of European countries have transplant laws based on the presumed consent principle, the practical application of national legislation particularly, with regard to the role of next of kin in objecting or consenting to organ donation, varies substantially between countries, regions, hospitals, and even individual requestors and thus may impact on ultimate efficiency of national laws. Regardless of the consent system, the opinion of relatives or “next of kin” is almost always asked and respected in almost all European countries.

A combination of legislation, potential of medically suitable donors, investments in health care and infrastructure, education, public attitudes, culture and religion may all play a role in determining the number of deceased organ donors in a country or region. Donation figures within the Eurotransplant area, however, seem to show a rather direct effect of legislative measures: donation rates per million population are nearly twice as high in Austria and Belgium (presumed consent) compared to those in Germany and the Netherlands [146].

Deceased and living donation

It is also the Member States’ decision on whether they organise their transplant systems based purely on deceased donation or

whether they also encourage living donation. While deceased donation is highly developed in several Southern European countries, some Northern European countries are more advanced in the area of living donation.

Brain death and circulatory death. A further distinction can also be made between different types of deceased donation that are allowed and organised within a country. Donation after brain death (DBD) is the most common type of deceased donation, while donation after circulatory death (DCD) is increasingly used as an additional source of organs for transplantation. These two kinds of deceased donation raise different ethical concerns and require different organisational set-ups.

Bilateral and multilateral agreements. Some countries have chosen to take part in multilateral “European organ exchange organisations”, such as Eurotransplant (Austria, Belgium, Croatia, Germany, Hungary, Luxembourg, the Netherlands and Slovenia) or Scandiatransplant (Sweden, Finland, Denmark, Norway and Iceland), and manage waiting lists and allocation criteria (at least partially) together. The recently created Southern Alliance for Transplantation foresees a similar collaboration. Bilateral organ exchange agreements have been set up by some countries, e.g. just focusing on the exchange of a specific type of organ with a neighbouring country. Examples include:

- Italy and Malta 2008–2010: 20 organs (kidney, heart, liver, split liver) from Malta were transplanted in Italy.
- Spain and Portugal 2009: 41 organs offered to Spain from Portugal.

Such organ exchanges need, for being fully operational, to be supported by a wide set of organisational and practical agreements, aimed also at ensuring compliance with Article 3(2) c) of the EU Charter of Fundamental rights and excluding any risk of organ trafficking.

Waiting lists. The management of waiting lists is a national competence (which can partially be delegated to and co-managed with a “European Organ Exchange Organisation”). It includes the definition of criteria to place patients on the list or exclude patients from a waiting list. The lists are usually specific to the types of organ and transplant needed (kidney, liver, lung, heart, pancreas, small bowel, combined transplants) and are also specific for paediatric transplants.

Indirect effect of legislation on transplantation. Some legislation has had an indirect but significant effect on LT, for example the law restricting over-the-counter paracetamol pack sizes, introduced in the UK in September 1998. This was because of the large number of people taking paracetamol overdoses, and increasing numbers of deaths and liver transplants due to paracetamol induced hepatotoxicity. Such legislation was introduced following recommendations by the UK government agency currently known as Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, and restricted pack sizes of paracetamol to a maximum of 32 tablets in pharmacies and to 16 tablets for non-pharmacy sales.

These measures were followed by persistent significant reductions in deaths due to paracetamol overdose, with some

Clinical Practice Guidelines

indication of fewer registrations for transplantation at liver units during the 11 years after the legislation [147].

A similar but much amplified effect may be expected in the future as a consequence of legislation on the funding of new direct-acting antiviral agents (DAA) against hepatitis C. Newer DAA with simplified dosing regimens and/or minimal toxicity which, when used in combination, have the potential to lead to viral eradication in most if not all HCV patients who undergo treatment. This is an area of vertiginously rapid basic sciences and clinical development, but the costs of DAA are currently prohibitive for funding of treatment on a large-scale. The implication of near-eradication of HCV in Europe in the next decades is that of a significant reduction of patients needing a liver transplant for HCV and HCC in the future.

Organ allocation

Liver allocation in Europe

Data from LT activity in Europe is collected by the ELTR [40], which is a service of the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA), with the following objectives:

- Registry of all LT procedures in Europe.
- Link between European liver transplant centres.
- Scientific use and publications.

Between 1968 and December 2012, the ELTR has collected data regarding 112,554 liver transplant procedures performed in 153 centres from 27 European countries.

Within Europe the LT activity and organ donation rates vary in the different countries and regions reflecting different organ allocation systems and organisations. Further differences in legislation, organ donation rates, indications for LT, and traditions in the practice of medicine exist in different countries and regions of Europe.

There are no uniform rules or systems for organ allocation in Europe or within the European Union. There are several organ exchange organisations for different countries and geographical areas, including:

- Organización Nacional de Trasplantes (ONT) in Spain.
- NHS Blood & Transplant (NHSBT) for the United Kingdom and Ireland.
- Scandiatransplant (Sweden, Norway, Finland, Denmark, and Iceland).
- Eurotransplant (Austria, Belgium, Croatia, Germany, Hungary, Luxembourg, the Netherlands and Slovenia) for a total population of over 112 million.
- Centro Nazionale Trapianti (CNT) in Italy.
- Agence de la biomédecine in France.

Most organisations have similar rules with an urgent priority group that includes acute hepatic failure and early retransplantation following primary-non-function (PNF) as well as hepatic artery or PVT. There are also similarities in allocation for children and rules to favour splitting of the best liver grafts. There are, however, important differences as well. Organ allocation can be patient-directed, as is the case in the US and some European countries, or centre-directed, which is the case of other European countries including the UK, Spain and Scandiatransplant. There is

an increasing collaboration between the organ procurement organisations.

ONT – Spain. Liver transplant activity started in Spain in 1984 and has a mean activity of more than a 1000 liver transplants performed yearly [148]. There are 25 liver transplant teams, four of which are paediatric. The ONT provides essential support for organ procurement, allocation support, and management of waiting list at a national level [149]. Spain has one of the highest organ donation rates in the world thanks to the outstanding donor detection and organ procurement organisation, which is often referred to as the Spanish model. In 2013, deceased donor organ donation rate reached 35.12 donors per million population [148]. The ONT has set a large-scale, comprehensive strategy to achieve and sustain an important improvement in donation and transplantation in Spain [150].

Liver allocation in Spain is centre-oriented as all available organs are referred to the national coordinating office.

National priority is given to liver emergencies. Livers are allocated sequentially to the hospital, city or region in the effort to reduce cold ischaemia time. The decision about the donor-recipient matching is made by the transplant team of the accepting unit with the aid of consensus guidelines developed with the support of the Spanish Liver Transplant Society [151–153].

Emergency LT in Spain is considered in two situations: 1) acute liver failure in the absence of any previous liver disease; or 2) retransplantation within seven days after transplantation (up to 30 days in paediatric recipients).

Clearance of candidates from the liver transplant waiting list in Spain has not changed in the last five years with a waiting list ranging from 103 to 124 days.

NHSBT – United Kingdom. An organ donation taskforce was recently set up in the UK to improve the poor donation rates. The taskforce recommendations were implemented, which were followed by an increase in the number of DBD of 7% over the last 4 years. Since 2007, the numbers of DCD have rapidly increased by 118%. The total number of deceased organ donors reached a record total of 1320 in 2013. Of these, 780 were DBD and 540 were DCD [154].

In 2013, 871 liver transplants were performed. There are seven transplant units in the UK. Three of which also have a paediatric liver transplant program. In April 2014 there were 512 patients registered on the liver transplant waiting list. Currently, on average, adult patients wait 142 days for a liver transplant while paediatric patients wait on average 78 days.

The key players in regulating organ donation, allocation and transplantation in the UK include NHSBT, a special health authority of the National Health Service (NHS) and the Human Tissue Authority (HTA). The latter is an independent watchdog that protects public confidence by licensing and inspecting organisations that store and use tissue for transplantation and other purposes. Liver allocation in the UK is centre-oriented, though there is a plan to change the system to a patient-oriented, national allocation scheme. Donor zones are allocated to each centre based on the number of new registrations of prospective candidates to match the scale of the centre's waiting list. If the organ is declined, it will be offered, according to a rotation system, to the second in line centre through the liver allocation sequence.

The allocation priority at each centre is decided by a multidisciplinary meeting, which includes liver transplant professionals, following a UKELD-based prioritisation system.

There are nine categories of patients suitable for listing on the super urgent national list and these are divided into paracetamol overdose and non-paracetamol overdose [155].

In summary for adult (age >16 years or weight >35 kg) and paediatric (age <16 years or weight <35 kg) liver donors the sequence for allocating liver grafts is similar and as follows:

- Super urgent list.
- Combined liver and small bowel adult recipients.
- Patients with hepatoblastoma.
- Designated zonal retrieval centre.
- Other designated UK and Ireland liver transplant centres.
- Designated zonal retrieval centres for adults.

Scandiatransplant. Scandiatransplant is a collaboration of all organ transplant centres in the Nordic countries—Sweden, Norway, Finland, Denmark and Iceland. There are currently five liver transplant centres within Scandiatransplant (two in Sweden and one in each other Nordic country except for Iceland). In 2013, out of a total of 421 actual deceased donors, 362 liver transplants were performed in the Scandiatransplant network [156,157].

There is no common waiting list in Scandinavia. Centre-oriented allocation is used and each transplant centre has its own waiting list and the right to transplant livers procured from a defined geographical area. The MELD score and/or the Child-Pugh scores are used in conjunction with clinical and non-clinical parameters (e.g. waiting time) to select patients to be transplanted.

Patients with acute hepatic failure (urgent call status) have priority to receive a liver from the next available deceased donor in the Scandiatransplant region for 72 h. The high urgent status is based solely on the diagnosis and clinical status. All livers that were received on urgent call status or as a kind request have to be paid back to the sending centre within a 6-month period.

High urgent status also applies for patients in need of an acute retransplantation within 14 days of the transplant due to PNF, hepatic artery or PVT.

Paediatric LTs represent 5% of all LTs performed in Scandinavia. In 2011, a common waiting list for paediatric patients in need of a left lateral segment liver graft was established in order to improve organ availability for children.

DCD donation is not practiced among the Scandiatransplant countries with the exception of Norway.

Eurotransplant. Eurotransplant is responsible for the allocation of donor organs in eight European countries: Austria, Belgium, Croatia, Germany, Hungary, Luxembourg, the Netherlands and Slovenia. This international collaborative framework includes all donor and transplant hospitals and tissue-typing laboratories. In Eurotransplant, allocation is governed by the different national laws on transplantation, resulting in a standard allocation algorithm; the Eurotransplant Liver Allocation System (ELAS) based on medical and logistical criteria with modifications according to the different national laws [158].

The allocation system for LT in Eurotransplant was changed in 2006 for elective recipients from a waiting time based allocation to an urgency-based system using the MELD scoring.

Patient-oriented allocation according to MELD is effective in four Eurotransplant countries (Germany, Belgium, the Netherlands, and Luxembourg), whereas a centre-oriented allocation system is effective in Austria, Slovenia and Croatia. On the Eurotransplant matching list all patients have to be registered with a lab MELD which must be updated by the transplant centres at scheduled intervals. Patients whose disease severity is not adequately reflected by lab MELD can be requested for an exceptional MELD. Some diseases have been identified as standard exceptions and are comprised in a country-specific list.

Besides allocation in elective recipients, some urgency categories within Eurotransplant are given priority based on their respective medical urgency:

1. High urgency, which is the highest priority internationally.
2. Approved combined organ, which is a multiorgan liver transplant with exception of liver-kidney.

Urgency status is granted only after approval by Eurotransplant, and patients in these categories are ranked by the time they have spent in their current urgency [159]. A pay-back system ensures that the donor centre is re-offered the next available liver of the same blood group.

In contrast to adult recipients ranked by their calculated MELD, paediatric recipients are automatically assigned an initial paediatric MELD equivalent depending on age that is upgraded each 90 days until transplantation.

In conclusion different systems are used, ranging from centre-oriented to patient-oriented. Some systems are constructed using rigorous rules based on points and scores, whereas others are based on the clinical judgment of the responsible transplant surgeon. The current diversity makes it unlikely that we will manage to produce a uniform organ allocation system in Europe in the near future.

Extended criteria donors

The success of LT has resulted in a growing demand for transplantable grafts. The discrepancy between supply and demand and the increased morbidity and mortality of patients on the waiting list has led to a search for alternatives to the standard pool of organs from DBD. In the past 20 years the paediatric waiting lists have been successfully reduced due to the introduction of segmental LT including reduced/split LT and living donor LT (LDLT). These techniques have only marginally increased the organ pool for adults in the Western world. The most immediate source of organs capable of expanding the donor pool is that of extended criteria donors (ECD) also called marginal donors. These, although not universally defined, include a wide range of donors with unfavourable characteristics, historically associated with poorer graft and patient survival. These include advanced age, steatosis, hypernatremia, DCD and others. DCD is associated with severe ischaemia-reperfusion injury, which is responsible for PNF or delayed graft function and biliary ischaemia. However, if carefully selected and matched with appropriate recipients, livers from DCD donors can be used safely and effectively [160].

Scores have been developed to quantify the risk of graft failure of ECD donors, including the donor risk index (DRI), and more recently the Balance of Risk score (BAR score) (see chapters Donor risk index and Balance of risk score).

Clinical Practice Guidelines

Protocols have been developed for the selection of ECD and DCD livers to allow a safer utilisation and an effective expansion of the donor pool.

Definition of ECD donors

The ECD graft represents an organ with unfavourable characteristics associated with suboptimal post-transplant outcomes that fall into two main risk categories: poor graft function and potential for disease transmission. Within the poor graft function category it is possible to differentiate two groups, the DCDs and the non-DCDs.

The Eurotransplant definition refers to the category of graft dysfunction [161]. According to this definition the following criteria defines a liver donor marginal:

- Donor age >65 years.
- ICU stay with ventilation >7 days.
- BMI >30.
- Steatosis of the liver >40%.
- Serum sodium >165 mmol/L.
- Transaminases: ALT >105 U/L, AST >90 U/L.
- Serum bilirubin >3 mg/dl.

DCD

In recent years, renewed interest in DCD has emerged as a strategy to increase the number of viable grafts, and to decrease the mortality on the waiting list. According to the setting in which circulatory death occurs, DCD can be classified using the Maastricht criteria [162,163] (Table 3). In Europe, the United Kingdom, the Netherlands, Spain, Belgium, and France have the highest DCD activity. DCD is based on the type III category in most countries; type II DCD is predominant in Spain and in France. DCD may be also divided into two main categories: controlled (CDCD) and uncontrolled (UDCD). The ethics, assessment, logistics, techniques of retrieval, and outcomes of transplant are very different with controlled and uncontrolled liver DCD.

Controlled donors (Maastricht type III) are generally victims of a catastrophic brain injury of diverse aetiology, deemed incompatible with meaningful recovery, but whose condition does not meet formal criteria for brain death and whose cardiopulmonary function ceases before organs are retrieved. The procedure of withdrawal of life support therapy (WLST) is planned by the medical team in agreement with the family of the injured patient. It is important to emphasise that this decision precedes, and is independent from the one to donate. In category III, circulatory arrest is induced by WLST and occurs either in the ICU or in the operating room. In type IV, a brain dead donor suffers an unpredicted cardiac arrest prior to the donation procedure or the latter is delayed after cardiac arrest if the family wishes so for religious or cultural reasons.

CDCD occurs in the presence of organ retrieval teams and limits the ischaemic injury associated with death. The process of dying in type III DCD; however, may be associated with a prolonged agonal period of hypotension and/or hypoxia, which are ultimately responsible for ischaemic injury that may prevent organ donation, or be accountable for graft dysfunction or non-function of the transplanted organ. In this respect it is crucial that we recognise that there is a total lack of arterial and portal blood flow through the liver long before the time of cardio-circulatory arrest [164].

Table 3. Categories of donation after circulatory death (modified from [162,163]).

Category	Description
Category I	Dead on arrival. Tissue (corneas, heart valves, skin, bone, etc.) can be recovered from category I donors or any individuals who die in a hospital in a manner not suitable for solid organ recovery. Since there are no immediate time constraints to minimize tissue injury, there is no requirement for a precisely timed approach to tissue recovery.
Category II	Unsuccessful resuscitation (CPR). These are patients who suffer a witnessed cardiac arrest outside the hospital and undergo unsuccessful cardiopulmonary resuscitation (CPR). When CPR fails in a medically suitable organ donor, uncontrolled organ donation is an option.
Category III	Awaiting cardiac arrest following withdrawal of care. With the permission of the donor or donor family, organs may be recovered after death is declared from patients with irreversible brain injury or respiratory failure in whom treatment is withdrawn. Death is declared after a predetermined period, usually 5 min, of circulatory arrest.
Category IV	Cardiac arrest after brain death. Rarely, a consented brain dead donor has a cardiac arrest before scheduled organ recovery. Such category IV donors should either proceed as for a normal multiorgan retrieval - if this has already started - or should be managed as a category III donor as appropriate to the circumstances of cardiac arrest.
Category V	Cardiac arrest in a hospital patient. Newly added in 2000, this category is made up of category II donors that originate in-hospital. The distinction allows for improved tracking of the outcomes.

UDCD occurs following the unanticipated cardiac arrest of a patient; due to logistical reasons and the associated degree of ischaemic injury only deaths occurring at a centre with established organ retrieval teams and pathways are suitable for donation of liver grafts (category II). It is possible to overcome some of these logistical challenges by directing intensive medical care resources outside of the hospital. In Madrid and Barcelona a network of mobile ICU teams are tasked to patients in out-of-hospital cardiac arrest. The subsequent effect is that this also maximises rates of UDCD.

Several groups have reported excellent results with the use of CDCD grafts for LT. In this sense, 1- and 3-year graft survivals are 80% and 70%. Regarding the development of intrahepatic biliary strictures also defined as ischaemic-type biliary lesions (ITBL) or ischaemic cholangiopathy (IC), groups with specific expertise including King's College Hospital in London have reported less than a 3% rate of ITBL. It is important to remark that this is not only a reliable graft source for the adult population; in the paediatric population, where graft scarcity is even greater than among adults, CDCD grafts achieve excellent results. Results from the UDCD programs are excellent as well. With a median follow-up between 20 and 34 months, Spanish groups have reported graft and patient survivals between 70% and 87.5% with rates of PNF and ITBL around 10%. Grafts obtained from DCD are not optimal; graft and patient survival comparisons with standard DBD generally show a lower performance. On an intention-to-treat basis though DCD may compare better with DBD grafts as there may

be an advantage with an earlier transplant accepting a DCD liver rather than deteriorating and possibly dying, waiting for a DBD organ.

Moreover, recipients of DCD grafts show mortality rates comparable to other well-established, accepted risk predictors such as advanced age, hepatitis C or HCC, in recipients and older donor age. As recently suggested, combining DCD grafts with these risk factors must be carefully considered as it may create an unacceptable risk. For this reason, physicians should not shy away from using DCD grafts. Perhaps the optimal environment for a DCD graft is a low risk recipient. Malignancy seems to be a good indication as the risk of dropping out of the HCC criteria on the waiting list may outweigh that of receiving a graft from a DCD. In conclusion, both controlled and uncontrolled programs have a huge potential to clearly expand the pool of donors for the adult and paediatric populations. Future advances in the fields of *in situ* donor recirculation and *ex situ* perfusion will surely not only add but also rescue grafts. The process to obtain a valid consent is probably the most important legal requirement associated with DCD programs. In this sense, legislation can be based on either the opting out (presumed consent) or the opting in (explicit consent) principle. From an ethical point of view, two problems may arise in UDCD and CDCD programs. In the first group, there is an urgent need to start preservation to ensure organ viability. This commonly happens when the family is not present. In an opt-out system, the next of kin have the right to object to organ donation, even when the deceased themselves have not declined the option. In an opt-in system, the family can decide whether to donate when the deceased has not made a choice. From a legal point of view, this means that when the next of kin are not available to consent or to object, there is no legal basis to start manoeuvres, and the organs would be lost. An optimal example of a legal pathway to gain sufficient time for proper consent and to avoid unnecessary conflicts may be the one proposed by Dutch legislation: "The necessary measures to maintain the organ in a suitable condition for transplantation may be taken after death, so long as the procedure for obtaining the necessary consent in accordance with this law has not been completed".

In the CDCD group, the ethical conflict will emerge in the context of decisions regarding WLST or ending of resuscitation efforts. Teams should ensure that there are no conflicts of interest; thus, transplant team members cannot be involved in decisions related to patient prognosis, withdrawal of ventilatory or organ perfusion support or determination of death.

Non-DCD

Older donors, usually deceased from cerebrovascular disease, are generally affected by a number of medical comorbidities including, diabetes, hypertension, previous history of malignancy and obesity. The latter, now pandemic in the Western world, is responsible for steatotic transformation of a large proportion of potential donor livers.

Older donor age. Utilisation of livers from older donors represents a logical means to expand the donor pool. In the non-transplant setting, the liver's physiologic function remains well preserved throughout life, likely a result of its unique regenerative capacity. However, patients transplanted with livers from older donors are at increased risk of developing graft failure and mortality due to an increased vulnerability to ischaemia/reperfusion and a

diminished regenerative ability of older livers [165]. A further mechanism could be the increased burden of comorbidities in older donors such as, hypertension, diabetes, dyslipidaemia and obesity, which may lead to atherosclerotic vessels and steatotic grafts. Several studies have shown that older donor livers are associated with PNF [166], hepatic artery thrombosis [167] and ischaemia-reperfusion injury.

Although increasing donor age adversely affects survival after LT [168], liver grafts have been used from selected deceased donors older than 70 years. While there are reports of excellent short-term results, long-term follow-up with septuagenarian and octogenarian deceased donors showed no differences in long-term patient or graft survival between hepatitis C negative recipients of livers from older compared with younger donors. In contrast, the 7-year survival for HCV positive recipients of older donor livers was less than half that of HCV negative recipients. Transplantation of livers from septuagenarian and octogenarian donors can achieve excellent long-term patient and graft survival for selected HCV negative patients [169].

There is consistent evidence of an interaction between older donor age and positive recipient HCV status that predisposes patients to fibrosing cholestatic hepatitis, post-transplant infections, graft failure and mortality [170].

Liver grafts from donors with diabetes. A retrospective analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients database (2004–2008) (25,413 patients) showed that recipients from diabetes mellitus donors experienced worse 1- and 5-year graft survival than recipients from non-diabetes mellitus donors and this was particularly lower for recipients from donors with diabetes mellitus duration >5 years. However, in patients without HCV infection, using diabetes mellitus donors was not independently associated with worse post-transplantation graft survival. Matching these diabetes mellitus donors to recipients without HCV may be safe [171].

Steatotic liver grafts. Hepatic steatosis is defined as the accumulation of droplets of fat in the hepatocytes and is associated with a range of post-transplant complications and poor graft function in particular. The key to this dysfunction is the ischaemia-reperfusion injury. The reported incidence of steatosis in the liver graft is between 9–26% among the liver donor population [172].

Steatosis is classified as mild (10–30%), moderate (30–60%), or severe (>60%) [173], but it is believed that steatosis will disappear after LT. There are two patterns of hepatic steatosis, microvesicular and macrovesicular. Microvesicular steatosis refers to the accumulation of tiny lipid droplets measuring <1 mm giving a foamy appearance of the cytoplasm and it is associated with rare conditions including drug toxicity, acute fatty liver in pregnancy and Reye disease. Macrovesicular steatosis is defined by the presence of small to large droplets that may end up occupying the whole cytoplasm; it is typically associated with alcohol, obesity and diabetes. Small fat droplets seem not to be involved with poor graft function. The volume of large droplet macrosteatosis in the liver graft is closely linked to its suitability for transplantation.

Mild macrosteatosis (<30% volume) is considered suitable for transplantation. Livers with moderate macrovesicular steatosis (30–60%) may result in acceptable outcomes in select

Clinical Practice Guidelines

donor-recipient combinations. Severe macrosteatosis (>60%) is linked with unacceptable risks of graft failure, acute kidney injury, biliary complications and mortality [174,175].

Low-grade macrosteatotic liver grafts ($\leq 30\%$ macrosteatosis) resulted in a 5-year graft survival rate of 60% or more up to BAR 18, comparable to non-steatotic grafts [176]. Microsteatotic or $\leq 30\%$ macrosteatotic liver grafts can be used safely up to BAR score of 18 or less, but liver grafts with more than 30% macrosteatosis should be used with risk adjustment, that is, up to BAR score of 9 or less. Microvesicular steatosis does not preclude the use of grafts.

Current developments of extracorporeal normothermic machine perfusion devices may allow in the near future to assess moderately and severely steatotic grafts prior to implantation, furthermore it is foreseeable that normothermic machine perfusion-based defatting protocols may be developed to allow further expansion of the donor pool.

HBcAb positive donor grafts. One of the current efforts to overcome the organ shortage is based on the use of grafts from anti-HBc core antigen (anti-HBc) positive donors. These grafts are common in countries with high prevalence of HBV infection, such as Asia and the Mediterranean countries. This is despite the risk of HBV transmission to the recipient after LT [177].

HBcAb positive donor grafts have better outcomes when transplanted into HBsAg positive than HBsAg negative recipients. These findings suggest that donor HBcAb positivity requires more stringent allocation strategies.

Anti-HBc positive liver donors frequently have occult HBV infection, i.e. persistent liver and/or serum HBV DNA without serologic evidence of active HBV infection so that viral replication may increase with the use of post-transplant immunosuppression and in particular with corticosteroids. The liver grafts from anti-HBc positive donors are currently the main sources of *de novo* HBV infection after LT [178]. Many centres now use grafts from anti-HBc positive donors for HBsAg negative recipients. Since the probability of such *de novo* HBV infection is substantially lower in anti-HBc and/or anti-HBs positive compared to HBV naïve recipients (15% vs. 48%), it is reasonable to recommend that liver grafts from anti-HBc positive donors should be preferentially directed to HBV-exposed liver transplant candidates. The presence of anti-HBs seems to protect from *de novo* HBV infection and both anti-HBc and anti-HBs positive recipients can safely receive anti-HBc positive liver grafts without any post-transplant HBV prophylaxis (probability of *de novo* HBV infection <2%). Pre-transplant vaccination alone does not appear to be an effective strategy, as *de novo* HBV infection after LT developed in 10% of successfully vaccinated recipients without any post-transplant prophylaxis. However, HBV vaccination should be offered to all naïve HBV patients early in the course of non-HBV chronic liver disease (i.e. in the pre-cirrhotic stage), even though additional anti-HBV prophylaxis will be needed in cases of LT with grafts from anti-HBc positive donors.

If *de novo* post-LT HBV infection develops, antiviral treatment is needed and it is reasonable to think that the efficacy of treatment is similar to that of post-transplant HBV recurrence. Given the poor resistance profile of long-term lamivudine monotherapy and the low potency of adefovir, both entecavir and tenofovir may be the agents of choice at present, despite the current lack of data.

In summary, liver grafts from anti-HBc positive donors can be safely used, preferentially in HBsAg positive or anti-HBc/anti-HBs positive recipients. HBsAg negative recipients should receive prophylaxis with lamivudine, while both anti-HBc and anti-HBs positive recipients may need no prophylaxis at all [179,180].

Lastly, a series of eight cases of LT using grafts from deceased HBsAg positive in HBsAg positive recipients showed that it is feasible, and may provide further expansion of the pool of organ donors with appropriate antiviral management and monitoring [181].

HCV positive donors. Chronic donor shortages, made it necessary to consider HCV positive donors as an alternative organ source. While the use of HCV antibody-positive grafts in recipients with HCV infection is a common practice and is generally considered safe [182,183], LT of HCV positive grafts in HCV negative recipients is avoided. The transplantation of HCV positive donor livers into HCV positive recipients has not been associated with greater disease progression or graft loss [184] and has shown similar graft and patient survival to HCV positive recipients who received HCV negative livers. Superinfection with a different donor genotype from that of the recipient may occur with all genotypes. HCV positive donors (whose genotype may not be known at the time of procurement) are often avoided for candidates with non-type 1 infection, since there is a reduced ability to treat type 1 genotype superinfection. However, the newer generation DAAs may change the recommendation in the future [185,186].

The use of HCV antibody-positive grafts in recipients with HIV and HCV co-infections has been associated with poorer graft and patient survival [134,187]. Optimal strategies for donor and recipient selection have not been fully defined in this population to date.

It is important to note that stored fresh arterial and venous grafts from HCV- and HBV-infected donors used for different types of vascular reconstruction during LT, were recently found to be the route of transmission of infection from donor to uninfected recipients [188]. In order to avoid these problems the HTA in England has set rules and a registry to avoid wastage of these vessels, the American Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) policy was amended to preclude their storage for use in recipients other than the recipients of the corresponding organ [189].

Donors with previous or current malignancy. Livers from a donor with previous history of malignancy can be used in selected situations, as donor tumour transmission through LT has been rare. Between 1965 and 2003, thirty-eight such cases have been reported by the Israel Penn International Transplant Tumour Registry.

Transmission of donor-related malignancy by organ transplantation may occur and is often a fatal complication in immunosuppressed transplant recipients. Acceptance of livers from donors with a current or past history of cancer is a challenging decision for both surgeons and patients.

Primary intracranial malignancy have generally a low risk of spread outside the central nervous system, hence the relatively low risk of transmission to transplant recipients [190].

However, case reports describe transmission of malignancy has occurred from donors with primary malignancy of the central

nervous system. These cases are typical of donors with high-grade malignant tumours and who have undergone debulking surgery, radiotherapy and ventricular-systemic shunt interventions that compromise the blood brain barrier. Advice from the Council of Europe in 1997 stated that while the use of organs from donors with low-grade primary malignancy was safe, organs from potential donors with high-grade malignant tumours of the central nervous system, especially where the integrity of the blood brain barrier is compromised, should no longer be considered safe for transplantation. In 2003 a monothematic ASTS meeting issued recommendations about the use of organs from donors with a history of malignancy. Glioblastoma multiforme, along with melanoma, choriocarcinoma and lung cancer were considered absolute contraindications to liver donation [191].

A retrospective analysis of UK registry data has shown that none of the 448 recipients of organs from 177 donors with primary intracranial malignancy developed a transmitted tumour. Among donors with high-grade tumours, there were 23 grade IV gliomas (glioblastoma multiforme) and nine medulloblastomas. Despite the reassuring study there remains a small but definite risk of transmitting cancer from donors with primary intracranial malignancy. The surgeon should be aware of all the relevant donor information, including tumour histology and treatment, including radiotherapy and surgery. At the time of organ retrieval a thorough examination of the thoracic and abdominal cavities for metastatic tumour should be undertaken.

In terms of non-central nervous system tumours, as previously mentioned, melanoma, choriocarcinoma and lung cancer constitute absolute contraindications to donation. More common tumours such as colorectal and breast cancers are absolute contraindications to donation if in advanced stage (CRC >T3 or breast cancer >T1c). Organ donation needs careful consideration depending on the exact tumour stage and the disease-free interval.

Finally, it is paramount to counsel potential recipients regarding the small but definite risk of transmission of malignancy, as well as their chance of survival if they choose to remain on the waiting list.

Use of liver grafts from infected donors. Organ transplantation is not without risk of microbial infections, since in contrast to the US CDC principle of 'zero' risk, the European philosophy is that risk cannot be eliminated, but must be put in a clinical context (Table 4). In general, a risk classification has been used to evaluate the safety and the acceptability of donors according to the type of infection.

Unacceptable risk. This classification includes absolute contraindication. An example of a donor with unacceptable infections is the positivity for HIV-1 or HIV-2. Despite the important progress in the treatment of this infection, which have led to a significant increase in the survival and to an important improvement in the QoL of patients with HIV, the absence of definitive therapies makes this infection an absolute contraindication for accepting a donor.

The same principle has to be applied to all the systemic infections due to micro-organisms, such as multidrug-resistant bacterial infections or WNV, for whom a practical therapeutic option does not exist. Donors with proven WNV infections of the central nervous system should not be considered eligible because of the

Table 4. Organ-donor-derived infectious transmissions (Adapted from [513]).

Expected
Cytomegalovirus
Epstein-Barr virus
HBV
HCV
<i>Toxoplasma gondii</i>
BK polyomavirus
Unexpected
Viruses
Adenovirus
Herpes simplex virus
HIV
HBV
HCV
Hepatitis E virus
Human T-cell lymphotropic virus 1 and 2
Influenza A/B
Lymphocytic choriomeningitis virus
Parvovirus B19
Rabies
West Nile virus
Fungi
<i>Aspergillus spp.</i>
<i>Candida spp.</i>
<i>Coccidioides immitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>
<i>Zygomycetes (Mucor)</i>
Bacteria*
Gram-negative: <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Legionella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>Serratia</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Veillonella</i>
Gram-positive: <i>Brucella</i> , <i>Enterococcus</i> (for example, vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i>), <i>Staphylococcus spp.</i> (for example, methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>), <i>Listeria</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Nocardia spp.</i>
<i>Rickettsia rickettsii</i> (Rocky Mountain Spotted Fever)
<i>Treponema pallidum</i> (Syphilis)
<i>Borrelia</i> (Lyme disease)
Parasites
<i>Babesia microti</i>
<i>Balamuthia mandrillaris</i>
<i>Malaria spp.</i>
<i>Naegleria fowleri</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>Schistosoma spp.</i>
<i>Strongyloides stercoralis</i>

*Including multi-drug resistant gram-negative infections.

risk of recipient transmission [192]. The detection of IgM occurs approximately 4 days after viremia, and seroconversion to IgG occurs at approximately 8 days. Nonetheless, WNV serum IgM may persist for up to 500 days after acute infection. Thus, neither the presence of WNV serum IgM nor its absence is sufficient to exclude active infection; donor screening requires the use of nucleic acid test to identify acutely infected donors [193]. Transmission from infected donors to transplant recipients has not occurred in every instance, and pre-existing immunity in recipients may limit transmission. Once an infection occurs, symptomatic disease is more common among

Clinical Practice Guidelines

immunocompromised patients, and significant persistent neurological morbidity or mortality may ensue. There are no proven treatments for WNV at this time.

In general, encephalitis, particularly with fever, without a documented source is typically associated with viral infectious disease transmission. In many instances of transmission, encephalitis is not initially suspected in the donor. Therefore, most experts believe that donors with clinical encephalitis without a proven cause should likely be avoided [194].

Donors with evidence of active tuberculosis should not be considered as organ donors; if donors with untreated latent *Mycobacterium tuberculosis* infections are used, the recipients should be treated following the recently published guidelines [195]. Isoniazid seems to be effective and its hepatotoxicity occurs in 6% of treated recipients. Donor-derived tuberculosis infections usually become symptomatic less than 3 months after transplantation. It is important to note that symptoms, particularly in liver recipients, may be atypical and include fever, sepsis, and elevated liver enzymes. If recognised early, recipient with active tuberculosis have a better chance of survival [196].

Increased, but acceptable risk. This classification includes cases where transmissible organisms or diseases are identified during the evaluation process of the donor, but organ utilisation is justified by the specific health situation of the recipient or the severity of their clinical condition. Specifically, this category includes those cases in which the risk of death of the recipient without transplantation is higher compared with the risk of transplantation [197]. An example is the use of HCV or HBsAg positive donors in HCV or HBV negative recipients.

Although the transmission of syphilis from an infected donor has been rarely reported, the prophylactic treatment of recipients who receive organs from donors with positive syphilis serology generally prevents transmission. Typically, recipients are treated for late latent syphilis (i.e., 3 doses of intramuscular penicillin G benzathine (2.4 million units) [198]. Donors with a positive non-treponemal serology (i.e., rapid plasma reagin or VDRL test) should have confirmatory testing performed even if these results become available after transplantation because the rate of false positivity among organ donors is high [199]. Confirmed positive syphilis serology is considered a marker for risk behaviours that place the donor at an increased risk for HIV, HBV, and HCV, as stated by the US Public Health Service guidelines.

Calculated risk. This classification includes all cases where, even in the presence of transmissible diseases, transplantation is allowed for recipients with the same disease or with a protective serological status; this risk applies also to donors with documented bacteremia and/or bacterial meningitis provided that the donor was on targeted antimicrobial treatment for a minimum duration of 24–48 h [197]. Donors with HCV or HBV infection belong to this category (see previous sections).

The transmission of bacterial infections is frequently mitigated by the common use of perioperative antibiotics. Much has been learned about the risk of bacterial infections in donors: donors with select bacterial infections can be safely used as long as appropriate therapy is provided to both the donor before procurement and the recipient after transplantation. Available information suggests that organs from a donor with a bacteremia who has received active antibacterial treatment for at least 48 h can be

safely used as long as the same effective antibiotic therapy is continued in the recipients [200]. Although the ideal duration of antimicrobial therapy in the recipient has not been prospectively studied, most experts recommend treating the recipient with active therapy directed against the cultured bacteria for at least 14 days [200,201]. The donor should be assessed for disseminated foci of infection because this may represent a higher risk of transmission, which is especially high if the organ to be retrieved has evidence of involvement. The strongest data come from donors with documented bacterial meningitis who received effective antimicrobial therapy for at least 24 to 48 h: the risk of transmission was exceptionally low with the active treatment of the donor and the recipient. Infection at sites other than the liver or the biliary tree (e.g., sputum and urine), without demonstration of disseminated infections, do not typically require treatment of recipients. Bacteremia with virulent organisms such as *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in particular, may result in early post-transplant sepsis or mycotic aneurysm formation at the site of allograft vascular anastomoses. The standard of care is to administer longer courses of therapy in the recipient (e.g., two weeks) if the donor is known to have been bacteremic with a virulent organism [202].

EBV is of particular concern because of its association with post-transplant lymphoproliferative disorder, especially in the paediatric population. Donor and recipient screening should be performed, and there should be consideration of pre-emptive monitoring in high risk situations (i.e. D+/R–). A concomitant reduction in immunosuppression is a mainstay of treatment. Early graft dysfunction should prompt an evaluation for hepatic involvement of post-transplant lymphoproliferative disorder; later presentations of post-transplant lymphoproliferative disorder are more likely to present with disseminated disease.

Livers from donors who are seropositive for the parasite *T. cruzi*, responsible for Chagas disease, can be considered for transplantation [203]. *T. cruzi* can remain asymptomatic for a prolonged period of time after infection. Symptoms include fever, often associated to a painful, erythematous rash. Recipients whose donors have proven *T. cruzi* seropositivity should be screened regularly after transplantation for parasitemia and, if found positive, should undergo treatment [204]. Donors with proven Naegleria meningoencephalitis, can be used with a low risk of transmission [205].

Non-assessable risk. This classification includes cases where the evaluation process does not allow an appropriate risk assessment for transmissible diseases [197]. Organs from donors infected with highly resistant bacteria (i.e., vancomycin-resistant *Enterococcus*, *Acinetobacter baumannii*, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumonia*) have rarely been used safely and such offers should be discussed with an experienced infectious diseases physician, given the high risk of graft loss and mortality in case of transmission of infection to the recipient [198].

Turning to fungal infections, the most commonly transmitted from donors to recipients include *Candida* species, endemic mycoses (particularly *Coccidioides immitis*), and *Cryptococcus*. When transmitted, these mycoses are associated with significant morbidity in addition to frequent graft and/or recipient loss. Contamination of the organ during procurement and preservation appears to occur more commonly than transmissions of infection. Positive cultures for *Candida* species of the preservation fluid

should prompt for treatment. Most centres include azole antifungals in their post-transplant prophylaxis regimen. Appropriate dosing and close monitoring of drug levels is necessary as azoles interact with calcineurin inhibitors (CNIs) and mammalian target of rapamycin inhibitors [206].

Standard risk. This classification includes cases where the evaluation process did not identify a transmissible disease [197].

Recommendations:

- Utilisation of livers from older donors is associated with increased risk of mortality and graft loss, especially in HCV-related patients. However, in selected patients excellent results can be achieved (**Grade II-2**)
- Utilisation of livers from donors with diabetes mellitus might represent a good option only in HCV negative recipients (**Grade II-3**)
- Grafts with microsteatosis or mild macrosteatosis are considered suitable for transplantation. Livers with moderate macrovesicular steatosis may result in acceptable outcomes in select donor-recipient combinations. Grafts with severe macrosteatosis should not be used as they are associated with increased risks of graft loss and mortality (**Grade II-2**)
- Liver grafts from anti-HBc positive donors should be preferentially directed to HBV-exposed liver transplant candidates. Prophylaxis of HBV recurrence in patients who received a liver from an anti-HBc positive donor should be initiated immediately after LT if recipients do not have anti-HBs. Lamivudine monotherapy is the best cost-effective treatment (**Grade II-2**)
- The use of anti-HCV positive grafts in recipients with HCV infection is generally considered safe, whereas it should be avoided in HCV negative recipients (**Grade II-2**)
- Livers from a donor with previous history of malignancy can be used in selected situations according to tumour site and its stage (**Grade II-3**)
- Donors with select bacterial infections can be safely used as long as appropriate therapy is provided to both the donor before procurement and the recipient after transplantation. Livers from donors with isolated fungal infections should be routinely used. Grafts from donors with viral or parasitic disease should be used according to the type of infection and to the severity of recipient liver disease (**Grade II-3**)

Donor risk index

Feng *et al.* [207] developed, in 2006, a DRI with the aim to quantify the effect of specific donor characteristics on the risk of post-transplant graft failure. The value of such information is heightened by the life-saving and life-threatening potential of every decision to either accept or reject a particular opportunity for transplantation. The characteristics of the donor that independently predict and significantly increase risk of graft failure are 5: age (>40 years), race (African American vs. White),

cause of death (cardiovascular accidents, others, DCD), partial/split liver graft and height (per 10 cm decrease). Two independent transplant factors, cold ischaemia time and donor location respect to recipient location, are also significantly associated with increased risk of graft loss. To note, a limitation of the DRI is that it does not include liver steatosis.

Balance of risk score

The BAR score was calculated on 37,255 patients in the UNOS (United Network for Organ Sharing) database and identifies the six strongest predictors of post-transplantation patient survival [208]. Partial transplants (split and living donor LT), DCD and combined liver transplants were excluded to reduce confounding variables. Six strongest predictors of post-transplant survival included: recipient MELD score, cold ischaemia time, recipient and donor age, previous transplantation, and dependence from life support prior to transplantation. With increasing BAR points, patient survival decreases. However, while mortality is linearly increasing with higher MELD or SOFT scores, mortality remains stable in the BAR up to 16, and then increases exponentially at BAR 18.

The BAR seems appropriate to define the threshold when the risk of LT is too high. This threshold was determined at 18 BAR score points, being the sum of several independent risk factors. Interestingly, high MELD situations can be balanced in BAR system by accepting only a low donor and recipient age and short cold ischaemia. In regards to steatosis, liver grafts with microsteatosis or 30% or less macrosteatosis could be used safely up to a BAR score of 18 or less, but liver grafts more than 30% macrosteatotic should be used with risk adjustment, that is, up to BAR score of nine or less [176].

Liver transplantation

Different types of liver transplantation

The shortage of available grafts and the large number of indications for LT have led to the research for alternative strategies in order to obtain organs for as many patients as possible [209]. In Europe and the US, the most common type of LT is the so-called “conventional” or “standard”, that uses whole liver grafts [40,209]. However, in Asian countries, where deceased donation is scarce, the most common type of transplantation is partial grafts from living donors [210].

Conventional or “Standard” liver transplantation – Whole liver grafts

The liver graft is implanted in the right upper quadrant, in the place formerly occupied by the diseased liver. The surgical technique differs according to whether or not the recipient’s inferior vena cava (IVC) is preserved. In most European countries, the piggy-back technique is used, which involves the preservation of the native IVC [211,212]. Anastomosis of the donor’s suprahepatic IVC to the recipient’s three hepatic veins is performed (Fig. 2), as well as reconstruction of the portal vein, hepatic artery and biliary tree, using duct-to-duct anastomosis between the donor’s main biliary tract and the recipient’s one [213]. When the recipient’s IVC cannot be preserved, this surgical procedure involves vascular reconstruction with end-to-end anastomoses between the donor’s IVC and the recipient infra- and suprahepatic IVC.

Clinical Practice Guidelines

Classification depending on donor type

Brain dead donor. This is a graft donation from a donor who is brain dead.

Donation after cardiac death. This is a graft donation from a donor who has suffered an irreversible cardiac arrest.

Domino liver transplantation. The most common indication for this type of procedure is FAP or Corino de Andrade's Disease. Since the disease involves extrahepatic organs and the liver function is otherwise absolutely normal, the FAP patient liver is given to another patient while he receives a deceased organ (domino effect) [214]. One of the necessary conditions for recipients of FAP domino liver grafts is that they are older than 55 years, to minimize the risk of developing the disease. There are a number of important technical aspects regarding this procedure. One of them is that preservation of the IVC in the FAP patient involves a graft that has three separate suprahepatic veins that require bench surgery for their reconstruction. In the FAP donor, the entire hepatectomy is performed while preserving the blood supply, although the absence of portal hypertension makes it less complex [215].

Partial graft transplantation

Partial liver grafts are used at times. It may be necessary to provide partial support for metabolic needs due to a specific or complete metabolic deficiency. In the latter case, one of the major preconditions is that the volume of the graft must be sufficient in order to have the capacity to sustain life in the patient immediately after transplantation. It is well-established the importance of the correlation between the weight of the patient and of the graft, as defined by the graft to recipient weight ratio. This ratio should be of at least 0.8% that is for a patient who weighs 80 kg a minimum graft weight of 640 g is needed. This is a problem associated with adult living donor liver patients and is usually solved by using the right lobe for transplantation [216].

Auxiliary liver transplantation. Auxiliary transplantation essentially provides an alternative in two situations. The first is in the cases of patients with acute liver failure in whom a partial graft is used to provide support to the patient's diseased liver while it recovers [217]. Once the native liver returns to normal function, the graft is removed and immunosuppression is withdrawn. The second case is for patients with functional congenital or metabolic disorders affecting a normal liver. Implanting a partial graft while preserving the native liver allows correction of the metabolic disorder while avoiding a full liver transplant [218]. The best results are obtained in young patients with acute liver failure, mainly viral or autoimmune [219]. Poorer outcomes are obtained in Budd-Chiari syndrome and Wilson's disease [220], while acute hepatitis B is a controversial indication, for the risk of graft reinfection [221]. Auxiliary LT may be performed orthotopically or heterotopically.

Split LT. This alternative involves dividing a liver in two parts and depends on who the intended recipients are. If those sharing the graft are an adult and a child, the liver will be divided into a right lobe that includes also the segment IV and a partial left graft that includes segments II and III (Fig. 3) [222–224]. Whereas, if the liver is to be divided between two adults, it will be split in two,

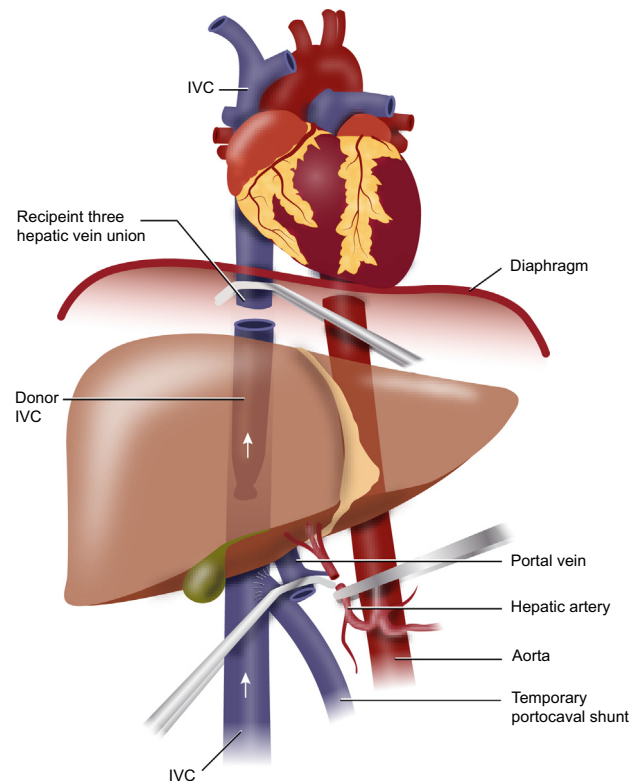


Fig. 2. Liver transplantation with piggy-back technique. Anastomosis of the recipient three hepatic vein union with the donor inferior vena cava (IVC).

the right lobe (segments V to VIII) and the left lobe (segments I to IV). The major determinant for this type of transplant is, above all, the size of the recipient left lobe, since normally this lobe has a weight of about 450 g, which only allows it to be implanted in patients with low weight (50–55 kg) [225,226].

Living donor LT. The impossibility of transplanting a child with a donor organ of the appropriate size led to the development of a number of alternatives, one of which is the use of segments II and III of an adult donor for transplantation into a child [227]. In Asian countries, where the LT with deceased grafts is negligible [210], the use of LDLT gradually expanded, culminating with the procedure of adult patients receiving right lobe grafts from living donors [228]. Tanaka showed that the procedure was feasible for the recipient from a clinical point of view and safe for the donor [228]. Although LDLT was highly boosted in Asian countries, in the US and Western Europe the practice is still limited, barely exceeding 5% of the number of transplants [40].

In children, living donation has led to a reduction in waiting list mortality. With the improvement of the surgical technique, many paediatric patients are now transplanted adult split liver grafts. The establishment of a single transplantation list, together with the prioritisation under the MELD system, makes it very difficult to perform this procedure, which is limited to highly committed groups [229].

In adults, living donation generally uses the donor's right liver lobe, which comprises of segments V to VIII. Right hepatectomy requires meticulous dissection on which the right hepatic artery, right portal vein, right bile duct and right suprahepatic vein are

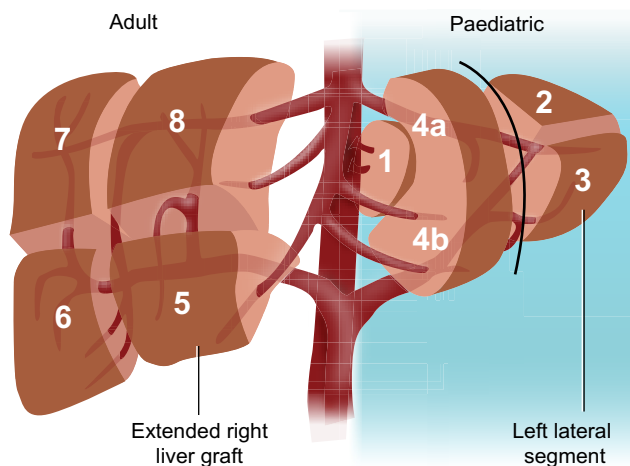


Fig. 3. Split liver transplantation – adult and child as recipients.

isolated. The minimum size of the graft (Fig. 4) must be of at least 0.8% in order to ensure the viability of the patient and the graft [216]. Aside from the technical difficulties in the donor hepatectomy, there is a significant morbidity that affects 38% of donors and a mortality rate estimated to be around 0.18% [3]. Furthermore, the recipient procedure is also challenging, due to the size of the anastomoses, especially of the artery and bile duct that are of 3 to 4 mm in diameter. Nevertheless, outcomes are good and at present they are similar to those obtained with whole grafts from deceased donors [3].

Donor hepatectomy entails morbidity and mortality risks [230]. Approximately one third of the patients experience some kind of complication, the majority of which are type I or II according to the Clavien-Dindo classification system [231]. Biliary fistulas are the most common complication and are usually managed conservatively. Some donors need to be rehospitalized and even to undergo further surgery [230,232].

The overall complication rate, as well as Clavien II and IIIa complication rate of right lobe donors is significantly higher

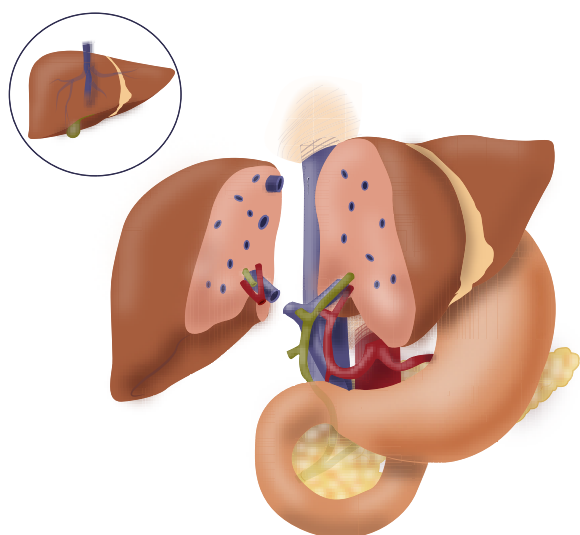


Fig. 4. Adult living donor liver transplantation.

when compared with that of left lobe donors. Furthermore, left lobe donors seem to present a more rapid normalization of levels of serum bilirubin and prothrombin time [233].

Finally, although the donor mortality is very low, the idea that a healthy individual may die because of an organ donation is something that has had a definite impact on the Western world mindset. The ELTR data has been audited and includes all of the most serious complications. At present, this registry believes the risk of death to be around of 0.18% (Table 5) [3], although the incidence of donor death is generally considered to be under-reported [234].

Graft and patient survival in Europe

Since 1988 outcomes of LT have been very good, and have gradually improved over the last several years. Europe keeps a registry that allows continuous monitoring of transplantation activity and outcomes [40]. The large number of indications is a consequence of these good results, and for that reason, although the transplantation activity has increased exponentially, we face a shortage of organs that forces us to develop new alternatives.

At present, after nearly 100,000 transplants, the chances of surviving one year are close to 90% and the 5-year survival rate is around 70% [3]. HCV is the most important determinant with regard to long-term survival. Table 6 shows the probability of survival in relation to different indications. Life expectancy of transplanted patients is excellent, limited mostly by recurrent disease such as HCV or HCC [235], and the occurrence of side effects associated with immunosuppression such as the onset of diabetes, chronic renal failure, hyperlipidaemia, atherosclerosis, or *de novo* malignancy [236]. At present, the most important objective is to reduce these long-term issues though a modification of immunosuppression, especially considering that there are no new treatments with lower toxicity on the horizon. The possibility at present of an effective treatment for HCV means that 10 years from now there will probably be a decrease in the number of indications due to HCV-related complications (cirrhosis, HCC, etc.) [237].

Surgical complications

Although complications from surgery following LT have been significantly reduced, they continue to have a major impact during the post-operative course, and determining the prognosis, not only in the short, but also in the long-term.

Vascular complications

Arterial complications. There is a relatively low incidence of hepatic artery thrombosis, between 1 and 7%. The most common presentation is graft dysfunction, which can change dramatically the graft survival, reported to be as low as 27.4% at 5 years [238]. About 50% of cases are treated with re-intervention and revascularization, while the remainder require retransplantation [239]. The most serious long-term consequence is the occurrence of ischaemic biliary lesions or IC, which in the majority of cases could raise the issue of retransplantation.

Venous complications. Outflow obstruction by IVC anastomosis stenosis following LT is a rare but serious complication, with a reported incidence of 1–6% and generally related to intimal hyperplasia or fibrosis at the anastomotic site [240]. Preservation

Clinical Practice Guidelines

Table 5. Living donor liver transplantation vs. deceased liver transplantation: complications and mortality (1991–2009) – European Liver Transplant Registry [40].

	Living donor liver transplantation
Total number	3622
Adult LDLT (%)	65%
Donor mortality rate	0.18%
5-year graft survival	69%
Children	78%
Adult	63%
Causes of graft loss	
Technical complications	26%
Infection	18%
Rejection	8%
Tumour recurrence	12%
General complications	20%
Non-tumour disease recurrence	4%

of the IVC (piggy-back technique) has drastically reduced the occurrence of complications secondary to anastomotic stenosis [240]. Endovascular techniques are the preferred method of treatment [241].

The utilisation of the piggy-back technique and the consequent need for anastomosis of the three hepatic veins initially resulted in outflow problems in the post-operative course, occurring in up to 30% of the patients. This complication has become very rare by performing anastomosis between the union of the three hepatic veins of the recipient and the IVC of the graft [242].

PVT is not uncommon in patients undergoing LT with an incidence between 2.1% and 26% [243]. It may cause problems in paediatric transplantation as a result of hypoplasia due to biliary atresia. On the other hand, in patients with previous partial or complete PVT, LT is associated with a higher surgical complexity. Surgical alternatives including portocaval transposition, renoportal anastomosis, mesentericoportal anastomosis, multivisceral transplantation. However, they are associated with higher morbidity and mortality [243]. In this type of recipient patient, the rate of re-thrombosis is usually higher and may reach 13%. Therefore, short-term anticoagulation is generally recommended [243].

Biliary tract complications

Leakage. Biliary leakage is a rare problem, which depending on what the cause is, often has a relatively easy solution, ranging from performance of an ERCP and sphincterotomy, to the temporary placement of a prosthesis. Incidence is around 5% [244]. In cases of partial grafts, the leak is sometimes on the raw surface of the split liver and is caused by tubules whose flow progressively decreases. Very rarely the embolization of these tubules or the reoperation are required [245].

Ischaemic bile duct injuries. Ischaemic bile duct injuries may have different causes: ABO incompatibility, artery thrombosis, ischaemia/reperfusion injury etc. It is also one of the most common complication in LT with livers from DCD donors, being described in 15–37% of the patients who are receiving a DCD graft [246]. One other cause is the recurrence of PSC, which has been described in 20–30% of transplanted patients [247,157]. They are characterized by intrahepatic strictures and primarily affect

Table 6. Overall result in liver transplantation by indication (European Registry 1998–2012) [40].

Primary indication of liver transplantation	Number of patients	Percentage within the group	5-year survival (%)	10-year survival (%)
Chronic liver diseases	66,808		74	64
Alcoholic related cirrhosis		27.6	74	60
Virus C related cirrhosis		18.9	65	53
Virus B related cirrhosis		7.2	75	69
Virus D related cirrhosis		2.3	89	85
Primary biliary cirrhosis		7.5	80	72
Malignant tumours	15,197		60	47
Hepatocellular carcinoma		86.5	63	49
Cholangiocarcinoma		2.8	31	23
Metastases		3.9	49	31
Acute liver diseases	7585		64	59
Metabolic diseases	5699		79	71
Benign tumours	1317		83	76

their confluence, producing a beaded appearance along with stenosis and dilatation along the entire biliary tract. Usual symptoms are cholestasis with intractable pruritus, repeated episodes of cholangitis of hepatic abscesses. Replantation is the treatment [248].

Anastomotic type. Anastomotic stenosis has a reported incidence of 4–9% [249]. In contrast to non-anastomotic stenosis, the underlying causes for anastomotic strictures are linked with a suboptimal surgical technique (with resulting fibrosis or ischaemia) or with bile leak [250]. The majority of which are presented in the first year after LT, although incidence continues to increase even after this period [250]. The first diagnostic tool that can be used is magnetic resonance cholangiography, which has a sensitivity and specificity close to 90% [251], but lacks therapeutic ability. The conventional treatment is endoscopic treatment (ERCP) with balloon dilatation and use of prothesis with an overall success rate of 70–100% [249]. The role of percutaneous transhepatic cholangiography is reserved for cases of endoscopic treatment failure or with complicated hepatico-jejunostomies, with a success rate of 50–75% [252]. In cases without response to such therapies, a hepatico-jejunostomy must be performed.

Associated to partial grafts. Anastomotic stenosis is one of the major problems of partial liver grafts. One of the most important related factors seems to be the presence of bile leak [253]. The underlying process is not known, although it has been suggested that it may be related with the local inflammatory effect of the bile or with the poor local vascularity. There are studies, which associate the size of the duct-to-duct anastomosis with the presence of stenosis [254]. The incidence can reach 50% of the recipients (some groups have reported a rate of less than 5%), and although it does not seem to affect long-term survival, it does

affect QoL [249]. The success rate of endoscopic treatments is statistically lower than in anastomotic stenosis after whole graft LT, reaching 60–75% [255]. Therefore, interventional radiology plays an important role in its treatment, through dilatation or stent insertion. About 50% of patients require reoperation and the duct-to-duct anastomosis ends up becoming a hepatico-jejunostomy [245].

Recommendations:

- The preservation of the inferior vena cava by piggy-back technique is recommended during LT whenever it is possible. The use of this technique is associated with greater hemodynamic stability during surgery (**Grade II-3**)
- The domino transplant can be used for patients with familial amyloid polyneuropathy, as long as recipients are older than 55 years in order to reduce the risk of developing the disease (**Grade II-3**)
- Auxiliary transplantation may be indicated in patients with acute liver failure or functional, congenital or metabolic disorders affecting a normal liver. The advantage of this type of transplantation would be the possibility of removing the graft and withdrawing the immunosuppression once the native liver returns to its normal function (**Grade II-3**)
- Because of the low number of available organs in paediatric LT, the use of split LT is an acceptable option, as long as the liver graft volume is sufficient. In this case the child receives a graft that includes segments II and III (**Grade II-2**)
- In adult LT, the use of the split LT may be an alternative giving the organ shortage, but the left liver graft recipients must have a low weight. The use of the left lobe of the graft is associated with worse outcomes (**Grade II-2**)
- Giving the organ shortage, adult LDLT is recommended in the case in which there is an available donor, as long as the estimated volume of the graft is at least 0.8% of the weight of the recipient (**Grade III**)
- It is necessary to prevent hepatic artery thrombosis during LT and post-operative period. The occurrence of this complication requires retransplantation in 50% of cases (**Grade III**)
- Portal vein thrombosis prior to LT usually does not represent an absolute contraindication. In cases of extensive thrombosis a non-anatomical portal revascularization technique such as a renopoortal anastomosis can be performed (**Grade II-3**)
- If a biliary anastomosis leakage in the post-transplantation period is diagnosed, initial ERCP with sphincterotomy is recommended. If the leakage persists, a temporary biliary stent can be used (**Grade II-3**)
- In patients with impaired coagulation, a temporary packing of 48 hours may be necessary (**Grade III**)
- In advanced cases of ischaemic cholangiopathy, the final treatment is retransplantation (**Grade II-3**)
- In cases of stenosis of the biliary anastomosis without improvement after conservative treatment, it is recommended to perform a hepatico-jejunostomy (**Grade II-3**)
- In partial grafts recipients with bile duct anastomosis stenosis or leakage, interventional radiology plays an important role (dilatation, stent insertion), but 50% of patients eventually require a hepatico-jejunostomy (**Grade III**)

Retransplantation

After LT, graft loss still occurs in 7–10% of adults [256] and liver retransplantation is the only suitable therapy for this type of patient [257]. The main causes have to be divided in early (hepatic artery thrombosis or primary graft non-function) and late (IC, chronic rejection or recurrence of the primary liver disease). The timing of retransplantation represents a key point in both patient and graft survival. Patients with a retransplantation interval less than 30 days display lower survival rates when compared to those with later retransplantation [258]. Retransplantation carries a high morbidity and mortality compared with LT, with statistically lower survival rates [256]. One-, five- and 10-year patient survival rates after retransplantation were 61%, 53.7%, and 50.1%, respectively. These percentages were significantly less than those after LT during the same period: 82.3%, 72.1%, and 66.9%. In some centres patients could receive three, four, or more transplants.

At present, multiple elective retransplants are becomingly rare and whether the indications for elective retransplantation

should be the same as for chronic liver disease is still an open issue.

Timing for retransplantation

There is no consensus among transplant physicians to define specific retransplantation survival outcomes below which retransplantation is to be avoided. Only the MELD scoring system for organ allocation provides an objective stratification of retransplantation candidates based on severity of illness.

A reduction in short-term survival to less than 60% was observed in all retransplantation patients with a MELD score over 25 [259]. While mortality was increased in all groups with a concomitant rise in MELD score, patients with a score over 30 had a survival rate from 20% to 40%. While retransplantation may exhibit survival rates similar to primary transplant in select patients, it is more likely to be successful in healthier recipients with a lower MELD score.

The effect of allograft quality is exceedingly recognised as one of the important parameters that determine success of transplantation in general and retransplantation in particular. More studies are needed to clearly define parameters but older donors and long cold ischaemia time (>8 h) seem to be critical factors.

HCV used to be considered as an independent risk factor for higher mortality rate. Nevertheless, several studies tend to show that reasonable survival can be achieved following retransplantation and no significant survival differences are observed between HCV positive, cryptogenic, cholestatic, or alcoholic liver disease patients when adjusted for age and MELD scores [260–262].

Clinical Practice Guidelines

These data suggests that the selection of the recipient should integrate the severity of the illness, the interval time since the primary LT and the graft quality more than the cause of retransplantation.

Recommendations:

- Retransplantation has inferior outcome compared with the first transplant, nevertheless it should be considered in cases of acute or chronic graft failure (**Grade II-2**)
- A patient candidate for retransplantation should undergo a liver work-up as for the first transplant (**Grade III**)
- HCV recurrence is not a contraindication for retransplantation (**Grade II-3**)

Immunosuppression

Standard regimens

The liver is considered a privileged organ in terms of immunological interactions. Spontaneous resolution of severe acute rejection episodes has been described in patients after LT, and these findings have switched the clinician's aim in using immunosuppression from a complete suppression of acute rejection to a reduction of immunosuppression-related side effects particularly renal toxicity. Therefore long-term outcome for patients is becoming the main concern for clinicians, as long-term direct and indirect side effects of immunosuppressive therapy are a major cause of morbidity and mortality. New immunosuppressive protocols have been adopted using combination of drugs with different modes of action, but this has not necessarily resulted in lower immunopotency despite lower doses of each drug. Moreover, new agents with promising results are entering clinical practice.

CNIs are the principal choice for immunosuppression after LT both in Europe and in the US, with nearly 97% of liver transplanted patients discharged from the hospital on CNIs [263]. Both cyclosporine (CsA) and tacrolimus (Tac) bind to cytoplasmic receptors (cyclophilin and FK-binding protein 12, respectively), and the resulting complexes inactivate calcineurin, a pivotal enzyme in T cell receptor signalling. Calcineurin inhibition prevents *IL2* gene transcription, thereby inhibiting T cell IL production.

Among CNIs, Tac is the drug of choice in almost 90% of liver transplanted patients, resulting in a significant increase in its use since 1998 to date.

The best evidence for comparison of the two CNIs is derived from a meta-analysis [264,265] including 3813 patients, which shows immunosuppression with Tac reduces mortality at 1- and 3-years post-transplant, reduced graft loss, reduced rejection and steroid-resistant rejection.

A prolonged-release formulation of Tac has been developed to provide once-daily dosing, with similar efficacy and safety to the twice-daily formulation [266,267]. This formulation seems to have also a positive impact on adherence to immunosuppressive therapy [268].

Azathioprine (AZA) and mycophenolate mofetil (MMF) are the two antimetabolites used in LT. AZA is a prodrug of 6-mercaptopurine that inhibits inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) and reduces purine synthesis, affecting T and B lymphocyte proliferation [269]. Mycophenolic acid is the active metabolite of MMF and is a selective, non-competitive inhibitor of IMPDH. It is used for both treatment and prevention of rejection in combination with CNI [270].

Their use has constantly increased in the last two decades, due to the clinical need to reduce CNI doses in order to minimize side effects such as nephrotoxicity. Since its introduction MMF has progressively become the most used antimetabolite agent, replacing AZA. However, the evidence for a significant benefit in terms of preventing acute cellular rejection using MMF rather than AZA is very poor.

Only two randomized controlled trials (RCTs) directly compared MMF with AZA [270,271], with one update [272], and no difference was found between MMF and AZA in terms of patient and graft survival [270].

An enteric-coated formulation of mycophenolate sodium (EC-MPS) has been developed to reduce the gastrointestinal side effects by delaying mycophenolic acid (MPA, the active metabolite of MMF) release until the small intestine. Bioequivalence has been shown in renal transplantation for both pharmacokinetics [273–275] and a RCT [276]. In LT EC-MPS use is limited [277,278].

Sirolimus (SRL) and everolimus (EVR) are inhibitors of the mammalian target of rapamycin (mTOR). Their immunosuppressive activity is related to the blockade of IL-2 and IL-15 induction of proliferation of T and B lymphocytes.

SRL was first approved for renal transplantation; however, a black box warning was placed on its use in LT after two multicentre trials (Wyeth 211 and 220) found that SRL was associated with increased incidence of early hepatic artery thrombosis, and with excess mortality and graft loss after LT. However, since 2000, several studies have been performed on *de novo* mTOR inhibitor use after LT showing either a reduced or a similar incidence of hepatic artery thrombosis in patients receiving SRL compared to controls [279–281]. SRL is a promising alternative that may be equivalent to CNI in preventing graft rejection. The adverse effects of SRL include dose-dependent hyperlipidaemia, thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, with the absence of neurotoxicity, nephrotoxicity and diabetogenesis, but it has adverse effects on wound healing [282]. Further studies are needed to assess the value of SRL as the primary immunosuppressor after LT, either as a single agent or in combination with other agents.

There has been a gradual, but constant, increase in the use of induction agents, particularly in the last ten years. This has been done to reduce immunosuppression toxicity by minimizing CNIs and steroid use. This has paralleled the introduction of the MELD allocation system, which has resulted in more patients with renal impairment undergoing LT and a greater risk of renal toxicity.

Among induction agents, IL-2 receptor (CD25) monoclonal antibodies (daclizumab and basiliximab) have been the ones mostly used. They are chimeric and humanized antibodies that act on a receptorial subunit, expressed only on activated T lymphocytes, and selectively inhibit their proliferation. Daclizumab has been recently removed from the market, because of diminishing demand.

In a sub-analysis of the basiliximab registration trial no difference was found in death/acute rejection/graft loss between

patients receiving basiliximab (52.8%) compared to placebo (44.1%) (both in association with CsA and steroids). When HCV negative patients were evaluated separately, patients treated with basiliximab had a significantly lower incidence of acute rejection at 6 months compared to placebo [283].

These data were confirmed in a recent literature review including 18 studies showing that liver transplanted patients, receiving IL-2R antagonists, experienced lower albumin creatinine ratio at 12 months or later, less steroid-resistant acute rejection, less renal dysfunction, when associated with reduced or delayed, and less incidence of post-transplant diabetes mellitus. No difference was found in patient and graft survival [284]. However, these agents should always be used in combination with CNIs to avoid high incidence of acute rejection, as shown in some studies [285,286].

The other group of induction agents is represented by anti-thymocyte (ATG) and anti-lymphocyte (ALG) polyclonal antibodies. These are heterologous preparations consisting of an infusion of rabbit- or equine-derived antibodies against human T cells. In two retrospective studies [287,288], a three-day induction with ATG in combination with standard CNI dosage was associated with better renal function, but no difference in terms of post-transplant survival. In one study [288] the rate of albumin creatinine ratio was lower in the ATG group.

Between 2000 and 2010, the Food and Drug Administration approved several generic formulations of CNIs (both CsA and Tac) and antimetabolites (both MMF and AZA). Despite the indisputable economic benefits provided by generic drugs, concerns still persist on their use in clinical practice [289–291].

The general consensus in the transplant community is that immunosuppressive drugs should be classified as critical-dose drugs, and such generic drugs should be subjected to different standards for approval [292].

Current opinion among the transplant community is that the use of generic immunosuppressive therapy is safe compared with branded drugs; however, precautions have to be taken [293]. It is mandatory to be aware of the lack of proven bioequivalence between different generic compounds, and that stringent therapeutic drug monitoring is in place during the initial switch phase [294]. Additional studies are needed to assess the true impact of generic immunosuppression.

Recommendations:

- CNI-based immunosuppression is still the cornerstone of immunosuppressive regimens in LT. Tac results in better long-term graft and patient survival than CyA including HCV patients (**Grade I**)
- To date there is no evidence that combination of MMF with CNI improves graft or patient survival compared to CNI and steroids or AZA (**Grade I**)
- Induction agents are safe when used together with CNIs, allowing a reduction of CNI dose especially in patients with pre-transplant renal impairment (**Grade I**)
- Some concern still remains for the high costs of IL-2R agents and their potential negative influence on tolerance (**Grade III**)

Regimens for specific categories of recipients (with renal failure, HCV positive, at risk of infections, at risk of metabolic syndrome, with de novo tumours, etc.)

Immunosuppression in patients with renal impairment

Chronic renal dysfunction, defined as a GFR of ≤ 29 ml/min/1.73 m² of body-surface area or the development of ESRD, occurs approximately in 18% of liver transplant recipients by five years post-transplant [295]. The most important risk factor for the development of nephrotoxicity is the use of CNIs. CNI-induced nephrotoxicity has a component of reversible renal vasoconstriction. Eventually, tubulointerstitial chronic fibrosis and irreversible change can develop [296].

In patients with renal dysfunction the administration of induction agents and in particular IL-2R antibody can be used together with delayed introduction of CNIs [297–299].

Three multicentre, RCTs [297–299] evaluated the use of IL-2R antibodies as part of a CNI-sparing strategy in patients with kidney dysfunction after LT. In these studies IL-2R antibodies were given in association with MMF followed by delayed introduction of Tac at standard dose [299] or at reduced dose [298]. Patients receiving IL-2R antibodies with delayed and low dose Tac plus MMF and steroids had significant GFR preservation in one study [298], and a significant improvement in the GFR at 1 and at 6 months after LT compared with the control group in another [299]. Conversely an open, randomized, multicentre trial did not find any benefit in terms of renal function using immunosuppressive protocols based on daclizumab induction with delayed Tac [297].

The association of MMF with CNI reduction (at least 50%) or CNI withdrawal is associated with a significant improvement in renal function and a low risk of biopsy-proven acute rejection [300–305]. The combination of MMF with CNI withdrawal [306–310], despite the improvement of renal function in nearly 60%–80% of patients, is associated with a significantly increased risk of acute rejection (between 3% and 30%) [311], too high for current standards.

Only three studies have explored the role of AZA in association with CNI reduction or withdrawal [312–314] showing an improvement in renal function, but again this increased the risk of rejection in some cases [314]. To date no RCTs have been performed directly comparing MMF and AZA with respect to renal function [315].

SRL has been used in liver recipients with renal dysfunction, in order to reduce or stop CNI use. However, the role of mTOR inhibitors in patients with CNI-induced renal impairment is controversial.

In a recent meta-analysis, based on 11 studies (including three RCTs), SRL was not associated with an improvement in renal function at 1 year with a statistically significant increase in infection, rash, mouth ulcers, and discontinuation of therapy [316].

A large prospective, open-label, randomized trial evaluated conversion from CNI to SRL-based immunosuppression for preservation of renal function in LT patients. Overall, 607 patients were randomized early after transplant (within 24 h) and converted from CNI to SRL (n = 393) or CNI continuation for up to 6 years (n = 214). Changes in baseline-adjusted mean Cockcroft–Gault GFR at 12 months were not significant between the two groups [317]. In a more recent prospective, open-label, multicentre study, patients were randomized 4 to 12 weeks after transplantation to receive SRL plus MMF (n = 148) or CNI plus MMF (n = 145). Immunosuppression based on SRL plus MMF

Clinical Practice Guidelines

was associated with a significantly greater renal function improvement from baseline with a mean percentage change in GFR compared with CNI plus MMF [318].

Data on EVR in combination with CNI withdrawal or reduction are encouraging but not completely conclusive.

The application of an immunosuppressive protocol with EVR and the withdrawal of CNIs has been associated with an initial improvement of renal function tests without an increase in the risk of rejection [319]. However, in a prospective, randomized, multicentre study the mean change in creatinine clearance from baseline to 6 months was similar between patients treated with EVR in association with CNI reduction or discontinuation groups and patients using CNI at standard dose [320].

Further RCTs confirmed that early EVR-based CNI-free immunosuppression is feasible following LT, and patients benefit from sustained preservation of renal function vs. patients on CNI for at least 3 years [321,322]. In a 24-month prospective, randomized, multicentre, open-label study the adjusted change in estimated GFR from randomization to month 24 was superior with EVR plus reduced Tac vs. Tac control ($p < 0.001$). However, the randomization to Tac elimination was stopped prematurely due to a significantly higher rate of treated biopsy-proven acute rejection [323,324].

Recommendations:

- IL-2R antibodies with delayed and low dose Tac plus MMF and steroids is safe and significantly improves renal function after LT (**Grade I**)
- MMF monotherapy should not be used due to the significantly high incidence of acute cellular rejection (**Grade I**)
- MMF in combination with CNI reduction of at least 50% is associated with significant improvement in renal function and it has a low risk of acute rejection (**Grade I**)
- To date no RCTs have been performed directly comparing MMF and AZA with respect to renal function (**Grade III**)
- Conversion to SRL can be done safely and provide adequate immunosuppression without increased incidence of rejection, graft loss or infection in liver transplant recipients (**Grade I**)
- Early EVR-based CNI-free immunosuppression seems to improve renal function after LT; however, this can be responsible for an increased incidence of acute rejection (**Grade I**)
- RCTs with longer follow-up are needed. Moreover, some concerns still persist on the safety of these immunosuppressive protocols (**Grade III**)

Immunosuppression in HCV liver transplanted patients

Immunosuppression for HCV patients represents a fine balance between suppressing immunity and maintaining optimal host viral responses. However, the use of highly efficacious IFN-free regimens to cure HCV infection will most likely be unnecessary to individualize immunosuppressive therapy in this setting.

CsA has been shown to have a suppressive effect on the HCV replicon RNA level and HCV protein expression in a HCV sub-genomic replicon cell culture system [325]. However, there is still controversy about the effect of CsA on HCV replication *in vivo*, in the setting of clinical organ transplantation.

A meta-analysis including five RCTs did not find any significant differences in terms of mortality, graft survival, biopsy-proven acute rejection, corticoreistant acute rejection or fibrosis cholestatic hepatitis between Tac-based vs. CsA-based immunosuppression in HCV liver transplant recipients [326].

Considering the potential influence of CsA on the efficacy of antiviral therapy in transplant recipients, several studies explored this field with controversial results. In the only randomized controlled study available to date the antiviral effect of CsA during therapy with PegIFN α -2a and RBV in liver transplant recipients with HCV recurrence (Ishak Fibrosis Stage = 2) was assessed. In patients who switched from Tac to CsA, SVR was higher than in patients on Tac receiving PegIFN/RBV therapy, but the difference was not statistically significant [327].

Although the data on the increase of HCV viral loads due to steroid boluses are convincing [328,329], the effects of steroid maintenance are still controversial. The link between steroid therapy and viral replication after LT in HCV recipients prompted many centres to advocate steroid therapy withdrawal. However, robust data are limited as to the efficacy of this approach. A rapid reduction in the dose of steroid dosage may be harmful for HCV recurrence [330].

Short-term maintenance with steroids (<6 months) with slow tapering has been shown to be associated with less fibrosis progression [331–333].

Considering steroid-free immunosuppressive regimens, three prospective, randomized studies did not find a significant difference with regard to liver fibrosis and viral loads when steroid maintenance was compared with steroid-free regimens in HCV liver transplanted patients [334–336]. These data were confirmed in a meta-analysis. However, HCV recurrence was assessed heterogeneously and data on fibrosis progression and on steroids dose and withdrawal were not reported. Moreover, no individual trial reached statistical significance [337].

When MMF and AZA are compared with respect to their potential impact on HCV recurrence after LT, there is little evidence supporting the use of MMF over AZA, and indeed AZA appears better. In a recent review of the literature 70% of the studies found that severity of HCV recurrence was decreased using AZA, whereas only three studies showed similar severity in HCV recurrence whether AZA was used or not. No study showed that AZA was associated with increased severity of recurrent HCV. Conversely six out of 17 studies, which used MMF, showed an increased severity of HCV recurrence, whereas nine out of 17 showed no effect [315].

Wiesner *et al.* [270] directly compared MMF and AZA in HCV positive liver transplanted patients. A significant reduction in the incidence of acute hepatic allograft rejection or graft loss in the MMF group compared with the AZA group was seen at 6 months after LT. The incidence of HCV recurrence, defined histologically and in the presence of HCV RNA, was 18.5% in the MMF group and 29.1% in the AZA group at 6 months after LT, but no long-term data is available.

Recently Kornberg *et al.* [338] performed a prospective study revealing that in patients treated with MMF, recurrent disease was diagnosed earlier than in the AZA group, but they experienced less severe allograft fibrosis at diagnosis. However, the

stage of fibrosis significantly increased in the MMF group during 6-months of antiviral treatment compared to the AZA group.

The anti-fibrogenic properties of mTOR inhibitors have been shown in animal models of liver disease where fibrosis progression was attenuated with a low dose of SRL, with SRL and EVR being associated with significantly less fibrosis progression and portal hypertension than treatment with CNIs [339]. Moreover, mTOR inhibitors may affect HCV progression by reducing HCV replication [340]. *In vivo* data are scarce and mainly based on retrospective studies showing that SRL reduces the incidence of advanced fibrosis (stage ≥ 2) both at 1- and 2-years after LT in HCV transplanted patients receiving *de novo* SRL compared to a control group [341]. Very few data are available on EVR and HCV recurrence after LT [320,342].

Considering ATG, in a randomized study comparing thymoglobulin induction plus Tac monotherapy vs. Tac plus steroids without induction HCV recurrence was similar in the two groups, but the mean time to histologic recurrence was shorter in the thymoglobulin group [343]. ATG during the induction phase was associated with a lower frequency of recurrence of HCV in patients undergoing LT. This, however, did not affect the 1- and 2-year survival and the frequency of acute rejection, infections, or neoplasms [344].

No significant difference with regard to liver fibrosis and viral loads were found in HCV liver transplanted patients treated with induction therapy based on daclizumab/basiliximab [283,334,336].

A cross-sectional study evaluated the use of alemtuzumab (anti-CD52) in liver transplanted recipients. HCV positive patients did significantly worse than those who were HCV negative, both in the induction and the control group. Moreover, increased HCV viral replication was worse with alemtuzumab, but there was no data on histological recurrence [345].

Recommendations:

- It is not possible to conclude that there is a meaningful clinical difference between the CNIs with respect to the course of HCV recurrence after LT (**Grade I**)
- A rapid decrease in steroid immunosuppression could determine in some patients a worse graft evolution (**Grade I**)
- The 'protective role' of slow steroid withdrawal shown in several studies also requires further investigation (**Grade III**)
- There is still controversy regarding the best anti-proliferative agent for HCV recipients. Observational studies suggest that maintenance of AZA is associated with less fibrosis progression compared to MMF (**Grade II-1**)
- Only properly designed RCT will confirm if mTOR inhibitors are useful in HCV transplant recipients. There are very few HCV specific data on EVR (**Grade III**)
- OKT3 and alemtuzumab are associated with severe HCV recurrence (**Grade I**)
- Data for IL-2R antagonists are contradictory, most studies showing no harm, but some showing worse recurrence (**Grade I**)

Immunosuppression in patients with HCC

The immunosuppression plays a central role in the increased risk of cancer after LT, including the recurrence of HCC.

In vitro studies and animal models have shown that CNIs increase the production of TGF- β in a dose-dependent fashion, promoting tumour cell invasiveness and resistance to apoptosis. *In vitro* data also showed that CsA can induce an invasive phenotype in adenocarcinoma cells through a TGF- β -mediated mechanism [346]. Moreover, in rats with HCC, treatment with CsA was associated with reduced survival and increased metastasis [347].

In retrospective studies a dose-dependent relationship between CNIs and recurrence of HCC after LT was found [348,349].

When CsA is compared to Tac in terms of HCC, recurrence data are not conclusive, and is based on a retrospective study. There are some evidence that CsA is associated with increased 5-year disease-free survival [350] and reduced recurrence rate [351], but these data were not confirmed in subsequent studies [348].

The studies evaluating the role of immunosuppression on HCC recurrence showed no influence of MMF [348,351]. No data are available on the influence of AZA on HCC recurrence after LT.

mTOR inhibitors in LT have a potential anticancer effect. This is due to their inhibitory effect on cancer stem cell self-renewal, on cancer cell growth/proliferation and on tumour angiogenesis. These properties could make mTOR inhibitors the potential immunosuppression of choice in patients transplanted for HCC. To date several studies have been performed to test the impact of SRL on HCC recurrence and on patient survival after LT, however no RCTs have been published. Although most of these studies showed beneficial effect in using SRL, the available evidence is based on clinical reports and retrospective studies.

Two recent meta-analysis [352,353] demonstrated lower HCC recurrence and lower overall mortality in patients treated with SRL.

The results from the only prospective, multicentre, randomized, open-label trial (SILVER trial) showed that SRL improves recurrence-free survival and overall survival in the first 3 to 5 years in low risk patients with HCC within Milan criteria [354,355].

Considering there are no randomized controlled studies on EVR this suggests a protective effect against HCC recurrence. Data from phase I and phase I/II clinical studies suggest that EVR monotherapy may stabilize advanced HCC progression [356,357].

Recommendations:

- To date there is evidence that SRL does not improve long-term recurrence-free survival beyond 5 years (**Grade I**)
- The benefit of SRL is evident in 3–5 years in patients with HCC within Milan criteria (**Grade I**)

Immunosuppression in patients with *de novo* tumours

The risk of *de novo* malignancy should be considered similarly in clinical practice with Tac or CsA-based immunosuppressive regimens. In only one single centre study patients treated with CsA had an increased risk of malignancy compared with Tac treated patients [358]. However, the lower rejection rates detected in CsA group suggests higher immunosuppressive potency with CsA in this series. The risk of malignancy related to CNI in clinical

Clinical Practice Guidelines

practice may come from the dosage rather than the type of CNi used, as shown in a RCT performed in kidney transplant recipients [359].

To date there is no evidence suggesting a link between the use of MMF and *de novo* malignancy after LT. Data on MMF and *de novo* malignancies are available only in renal transplanted [309] and heart transplanted patients [360]. In heart transplanted patients the use of MMF had a protective effect against *de novo* malignancy.

There are no published RCTs evaluating the effect of mTOR inhibitors in preventing *de novo* malignancy after LT. The available evidence is based on clinical reports and retrospective studies, thus making it difficult to extract solid conclusions. There are reports of improved outcome of lymphoproliferative disorders and Kaposi sarcoma after switching to an mTOR inhibitor [361]. Despite this, many transplant centres frequently add or convert to an mTOR inhibitor when there are risk factors for malignancy after LT, or even when a tumour has been diagnosed.

Recommendations:

- Risk of *de novo* malignancy should be considered similar in clinical practice with Tac or CsA-based immunosuppressive regimens (**Grade II-2**)
- The risk of malignancy related to CNi in clinical practice may come from the dosage rather than the type of CNi used (**Grade I**)
- No evidence suggesting a link between the use of MMF and *de novo* malignancy after LT (**Grade III**)
- There are no published RCTs evaluating the effect of mTOR inhibitors in preventing nor treating *de novo* malignancy after LT (**Grade III**)

Total withdrawal of immunosuppression

The main aspiration of transplant clinicians is the acceptance of the graft by the recipient without any long-term pharmacological help [362–364]. Long-term survivors following LT are often systematically and excessively immunosuppressed. Consequently, drug weaning is a strategy which should be considered providing it is done gradually under careful physician surveillance. Several studies have explored the possibility to completely withdraw immunosuppression in liver transplant recipients [365–375]. In these studies, the complete withdrawal of immunosuppression was achieved in nearly 20% of patients, on average. However, the incidence of acute rejection was significantly high with percentages ranging between 12% and 76.4%. Moreover, in two cases, chronic rejection led to graft loss among patients undergoing immunosuppression weaning protocols [369,373].

Patients achieving immunosuppression withdrawal experienced a reduced infection rate, less medication requirement to treat comorbidities [376] and an improvement in creatinine, glucose and uric acid serum levels [377] compared with patients who failed immunosuppressive drug withdrawal.

Despite these promising results, most of the studies exploring immunosuppression withdrawal are based on retrospective

analysis, small sample size and on single centre experience. Moreover, the lacking of a specific and well-defined protocol of immunosuppression withdrawal and patient monitoring, make these data not applicable to general clinical practice [378].

More recently the first two prospective multicentre trials of immunosuppression withdrawal in paediatric and adult patients have been performed [368,379]. In the paediatric multicentre study, 20 stable paediatric recipients of parental living donor liver transplants underwent immunosuppression withdrawal at a median age of 8 years and 6 months. Immunosuppression withdrawal was achieved gradually over a minimum of 36 weeks, and patients were followed-up for a median of 32.9 months. Of 20 paediatric patients, 12 maintained normal allograft function for a median of 35.7 months after discontinuing immunosuppression therapy. Of interest, patients with operational tolerance initiated immunosuppression withdrawal later after transplantation compared with patients without operational tolerance [368]. In the adult trial, stable liver recipients at least 3 years after transplantation were included. Among the 98 recipients evaluated, 41 successfully discontinued all immunosuppressive drugs, whereas 57 experienced acute rejection. Tolerance was associated with time since transplantation, recipient age and male gender. No benefits in terms of renal function, diabetes and hypertension were seen in patients who underwent immunosuppression withdrawal [379].

Recommendation:

- Intended immunosuppression withdrawal is still experimental and can only be considered in the setting of rigorous clinical trials under strict conditions and with intensive follow-up (**Grade III**)

Medical complications

Early post-transplant and long-term follow-up

The majority of deaths occur within the early post-liver transplant period. The causes of death and graft loss vary according to the time period from LT. Infections, intra- and perioperative surgical complications account for almost 60% of deaths or graft losses in the first operative year, whereas *de novo* malignancies and cardiovascular diseases are the major reasons for deaths thereafter.

Recurrence of the underlying liver disease, in particular hepatitis C infection, is a significant growing cause of late allograft dysfunction. The prevalence of acute and chronic rejection has been constantly declining over the previous years, mainly due to new potent immunosuppressive regimens. Approximately 15–30% of LT recipients develop one or more episodes of acute cellular rejection, which can be successfully treated with increased immunosuppression in almost all patients. In contrast, chronic (ductopenic) rejection can be effectively treated only in early cases and may lead to graft loss. However, the rate of graft loss due to ductopenic rejection has significantly decreased to less than 2%. Therefore, acute or chronic rejections are uncommon complications leading to allograft dysfunction or death.

Management of HCV recurrence

Hepatitis C recurrence is universal after LT in patients with detectable HCV RNA [380]. Progression of hepatitis C is accelerated after LT and HCV-infected recipients have a reduced graft and patient survival when compared to HCV negative recipients [381]. Around one third of HCV-infected LT recipients will suffer an aggressive HCV recurrence after LT and are at risk of clinical decompensation and graft loss [28,382]. Follow-up of patients with recurrent hepatitis C is usually performed with protocol liver biopsies, which are used to assess the degree of necroinflammation and the fibrosis stage, as well as to exclude other potential causes of graft damage (rejection, drug toxicity). Early identification of patients with progressive hepatitis C is crucial and liver biopsy, hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurement or transient elastography (TE) performed one year after LT have shown an excellent ability to identify “rapid fibrosers” [383–385]. Indeed, the presence of significant fibrosis (F ≥2 METAVIR), portal hypertension (HVPG ≥6 mmHg) or high TE values (>8.6 kPa) one year after LT are excellent predictors of graft loss. These patients should be considered for early antiviral therapy. TE can be repeated over time to assess fibrosis progression without the need to use an invasive test.

Recommendation:

- Follow-up of recurrent hepatitis C after LT should include a regular assessment of graft damage. Liver biopsy, HVPG measurement or TE are useful tools to assess graft damage and should be part of the follow-up protocol of these patients (**Grade II-2**)

HCV treatment after LT

When eradication of HCV is not feasible before LT, the graft becomes infected universally and immediately after the procedure. HCV infection after LT is characterized by an accelerated fibrotic progression towards chronic hepatitis and cirrhosis. Fibrosis is the main consequence of an imbalanced repair process occurring in the liver in response to the viral injury.

Antiviral therapy after the graft becomes infected can be initiated at early stages (pre-emptive therapy) or once liver damage has already been established [386]. During the first months following LT, patients are still under strong immunosuppression, at risk of opportunistic infections or surgical complications and undergoing treatment with multiple drugs. Several trials assessing pre-emptive therapies with PegIFN and RBV in early phases after LT reported very poor efficacies and poor tolerability due to the presence of renal impairment, infections and cytopenia. To date, the most common and classical approach to treat hepatitis C after LT has been to start antiviral therapy once histological damage is confirmed [27,28]. Overall SVR rates with PegIFN plus RBV have been shown to be low (30–40%) after transplantation, mainly explained by the high rates of treatment discontinuation (20–38%), dose drug reductions (66–73%) and poor tolerance observed in these patients. Liver transplant recipients are prone to haematological toxicity (particularly anaemia). Although the risk of rejection is not high, it has been reported to occur in ~5% of IFN-treated patients. Different series

have evaluated the safety and efficacy of triple therapy with first generation protease inhibitors (telaprevir or boceprevir) in over 300 HCV-infected liver transplant recipients [387–389]. Most of these patients had already significant fibrosis in the graft (≥F2) or fibrosing cholestatic hepatitis at time of treatment initiation and around half of them were already treatment-experienced after LT. Overall, reported SVR12 rates ranged between 48% and 59%. Nevertheless, the rate of SAEs leading to treatment discontinuation (13–26%) was high; anaemia was the most frequent adverse event and the use of erythropoietin and the need for RBV dose reduction were almost universal. Only one prospective study has evaluated the safety and efficacy of triple therapy with telaprevir in genotype 1-infected patients with less severe recurrence: final results suggest a good safety profile and improved efficacy, with an SVR12 of 72% (53 of 74 patients) [390]. Since telaprevir and boceprevir are substrates and inhibitors of the CYP3A4 system (as well as P-glycoprotein transporter), patients need significant adjustments of CsA and Tac doses; drug levels need to be monitored closely when treatment is initiated as well as when the protein inhibitors are interrupted [391].

Currently, all HCV-infected liver transplant patients should undergo treatment with IFN-free regimens, if available.

The safety and efficacy of sofosbuvir plus RBV administered for 24 weeks was investigated in a phase II pilot single-arm study in 40 patients (naïve or treatment-experienced) with hepatitis C recurrence at least 6 months after LT [392]. Patients with decompensated cirrhosis were excluded. SVR24 was reached in 70%. Despite the small sample size the safety profile was good and most reported side effects were mild. Similarly, a compassionate use program of sofosbuvir plus RBV in patients with severe hepatitis C recurrence after LT was initiated in 2013. Results from the first 104 patients (including some with fibrosing cholestatic hepatitis) were reported recently [393] and indicated SVR12 rates higher than 50%. More importantly, patients' clinical condition was considered to improve significantly (reduction or disappearance of clinical decompensation, significant amelioration of liver function) in around 2/3 individuals. Both viral clearance and clinical improvement were significantly higher in individuals with early severe recurrence (diagnosed during the first year after LT) than in those with advanced cirrhosis years after LT. These results can be considered excellent taking into account the poor outcomes of the disease.

The safety and efficacy of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, dasabuvir and RBV was assessed in 34 genotype 1-infected liver transplant recipients. Patients were treatment naïve and had mild fibrosis. Safety was good and SVR12 rates were very high (97%). Due to the interactions of paritaprevir/ritonavir with Tac and CyA, changes in immunosuppression were necessary during antiviral therapy [394].

Data from a clinical trial assessing the efficacy and safety of the fixed-dose combination of sofosbuvir and ledipasvir with RBV for 12 or 24 weeks were recently published [395]. The study included treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 1 or 4 infection, with all fibrosis stages (F0 to F4) including patients with Child-Pugh B and C decompensated cirrhosis [395]. The SVR rates were 97% (108/111) in F0-F3 patients, 96% (49/51) in Child-Pugh A patients, and 84% (37/44) in Child-Pugh B patients. There were no differences in efficacy between 12 and 24 weeks of therapy and the combination had

Clinical Practice Guidelines

an excellent safety profile. MELD scores at week 4 post-treatment improved in the majority of Child-Pugh A and B patients who achieved viral clearance.

Data from real-life cohorts with a combination of sofosbuvir and simeprevir with or without RBV for 12 weeks were recently reported. SVR12 was achieved in 91% (60/66) of patients infected with genotype 1, most of whom were treatment-experienced with one third having advanced fibrosis or cirrhosis [396]. In the TARGET real-life cohort study, in which most patients were treatment-experienced and more than half had cirrhosis, the combination of sofosbuvir and simeprevir yielded a 90% (61/68) SVR4 rate [397].

The impact of HCV clearance in the transplant setting is high due to the accelerated course of the disease. The latter is particularly relevant in individuals with advanced liver disease: liver fibrosis can regress, HVG values improve and at the end patient survival is better compared to non-responders or non-treated individuals [398,399]. Although these data are derived from IFN-based treated cohorts, they are most likely applicable for all treatments, regardless of the type of antiviral regimen used. This is further supported by data from the sofosbuvir compassionate program discussed above.

The development of direct-acting antivirals is the beginning of a new era for treatment of HCV patients.

Recommendations:

- Antiviral therapy is recommended for all patients with hepatitis C recurrence; treatment should be initiated early in those with significant graft damage ($F \geq 2$). SVR is associated with improved outcomes in these patients (**Grade II-1**)
- Treatment with PegIFN and RBV has a low efficacy (SVR ~35%) and is no longer recommended in this setting (**Grade II-2**). The addition of a first generation protein inhibitor (boceprevir, telaprevir) for genotype 1-infected patients increases efficacy but also side effects and is no longer recommended in LT recipients (**Grade II-2**)
- Sofosbuvir/ledipasvir plus RBV and sofosbuvir plus simeprevir (with or without RBV) are safe and achieve high SVR rates in genotype 1- and 4-infected LT recipients, including cirrhotic patients. Sofosbuvir alone or in combination with ledipasvir has also shown to be safe and efficacious in severe forms of recurrence (i.e., fibrosing cholestatic hepatitis) (**Grade II-1**). In naive patients with mild recurrence, the combination of ABT450/r, ombitasvir, dasabuvir and RBV has shown high efficacy, but cyclosporine and Tac adjustments are necessary due to drug-drug interactions (**Grade II-1**)
- Other IFN-free regimens are being evaluated in clinical trials (**Grade III**)
- More data on drug pharmacokinetics and drug-drug interaction studies are required in LT recipients (**Grade III**)

Prevention and treatment of HBV recurrence

Before the use of the hepatitis B immunoglobulin (HBIG) in the early 1990s, more than 75%–80% of liver grafts became infected in HBV-infected patients. The risk for graft infection was high (~70%) among individuals with HBV-related cirrhosis, intermediate (~40%) among those with HDV-related cirrhosis, and low (<20%) among patients with acute liver failure. High levels of HBV DNA at the time of LT is the most important determinant of hepatitis B recurrence [400].

In the last two decades, the availability of HBIG and NUCs have changed the prognosis for patients with HBV infection who underwent LT, by reducing recurrence of infection. Patients undergoing LT for HBV-related cirrhosis have currently excellent long-term outcomes, with 5-year survival rates equal to or greater than 80% [18,401]. These figures are comparable or even superior to those of individuals who received LT for other chronic liver diseases.

Preventing HBV recurrence after LT

Samuel *et al.* [400] reported a large reduction in graft infection (from 75% to 33%) and an increase in 3-year survival (from 54% to 83%) among patients given long-term therapy with parenteral HBIG, starting at the time of LT. HBIG probably acts through several different mechanisms, such as binding to circulating virions, blocking the HBV receptor in hepatocytes, and promoting lysis of infected cells by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. However, monotherapy with HBIG still resulted in unacceptable rates of hepatitis B recurrence in individuals with detectable levels of HBV DNA at the time of LT. Thus, the current strategy to prevent recurrence of HBV infection after LT includes a combination of HBIG and NUCs (usually lamivudine), with a success rate higher than 90% [402–404]. Among more than 2162 patients treated with variable HBIG regimens and lamivudine, HBV infection recurred in only 143 patients (6.6%) during a follow-up period of 6–83 months [402]. Moreover, a meta-analysis of six studies found that combining HBIG and lamivudine (compared to only HBIG) reduced HBV recurrence and HBV-related death more than 10-fold [405]. The optimal strategy for patients who have developed lamivudine resistance is not well-established, but tenofovir is used in this situation. In the setting of LT, nephrotoxicity should be always considered and renal function should be carefully monitored because of the concomitant use of CNIs.

Due to the high cost of HBIG, several studies have assessed the efficacy of lower doses of HBIG, intramuscular or subcutaneous injections, or even HBIG withdrawal in selected patients. All these minimized prophylactic strategies, in combination with NUCs, have effectively prevented recurrence. Gane *et al.* [406] reported a recurrence rate of only 4% 5-years after patients were given intramuscular injections of HBIG (400–800 IU/month) in combination with lamivudine. Importantly, this approach reduced costs by as much as 90%, compared with the high-dose intravenous HBIG regimens. A short course of HBIG plus lamivudine, followed by lamivudine monotherapy, was effective in patients with undetectable levels of HBV DNA at the time of transplantation [407]. Thus, withdrawal of HBIG, with NUCs appears to be a feasible approach for HBeAg-negative patients who undergo LT with undetectable levels of HBV DNA.

As NUCs therapies have become more efficacious, the question whether HBIG is needed at all has been debated. The largest study published recently by Fung *et al.* [408] using prophylaxis with NUCs (no HBIG) would suggest that this is a feasible strategy: the rate virological relapse in 176 patients treated with entecavir at 3 years was 0%. Preliminary safety and efficacy data with tenofovir and emtricitabine with or without HBIG have also been reported [409]. Some of these patients treated only with NUCs may have reappearance of HBsAg in the absence of detectable HBV DNA or ALT elevation. This opens the problem of deciding if what we want is prevention of graft infection (which would necessitate the use of HBIG) or just to control recurrent infection (in this case HBIG is probably not necessary) [409]. Since specific prophylaxis for HDV reinfection is not available, the most effective strategy to prevent HDV reinfection is the standard HBV prophylaxis with HBIG and antiviral therapy.

Recommendations:

- Combination of HBIG and NUCs is an effective strategy to prevent HBV recurrence in most HBV-infected patients undergoing LT (**Grade I**)
- Patients with undetectable HBV DNA at the time of LT and no history of resistance to NUCs are the best candidates to use low dose HBIG or a short course of HBIG (1-3 months) followed by NUC monotherapy (**Grade I**)
- Monotherapy with entecavir or tenofovir appears to be efficacious in controlling infection recurrence, but is probably not sufficient to prevent HBV graft infection (**Grade II-2**)

Treatment of HBV recurrence after LT

Recurrence is characterized by reappearance of HBsAg in serum and quantifiable levels of DNA; it is frequently associated with clinical evidence of recurrent disease. The aim of therapy is to control HBV replication over time, to prevent graft loss. Entecavir might be a better choice for individuals with renal failure. Tenofovir is the best alternative for patients with lamivudine resistance [17].

Recommendation:

- Treatment of HBV recurrence should be initiated promptly with entecavir or tenofovir (**Grade II-3**)

Prophylaxis in patients receiving livers from anti-HBc positive donors

Cholongitas *et al.* [179] reviewed 38 studies on the use of livers from anti-HBc positive donors in 788 HBsAg negative recipients. The probability of *de novo* HBV infection of recipients who did not receive immunoprophylaxis was as high as 47.8% in seronegative patients (anti-HBc negative and anti-HBs negative) and 15.2% in patients with serologic markers of past infection (anti-HBs

and/or anti-HBc positive); HBV infection was particularly low (1.5%) in anti-HBc and anti-HBs positive recipients. Post-transplant immunoprophylaxis against HBV significantly reduced the probability of *de novo* infection, from 28% (no prophylaxis) to 8.2% (prophylaxis).

Different post-LT prophylaxis strategies (HBIG only, lamivudine only, a combination of HBIG and lamivudine, and/or HBV vaccination) have been tested in patients who received livers from anti-HBc positive donors. However, lamivudine monotherapy is the best cost-effective treatment due to the low rates of graft infection (<3%). HBIG should not be used in HBsAg negative patients, who received a liver from an anti-HBc positive donor.

Recommendations:

- Prophylaxis of HBV recurrence in patients who received a liver from an anti-HBc positive donor should be initiated immediately after LT if recipients do not have anti-HBs (**Grade II-2**)
- Lamivudine monotherapy is the best cost-effective treatment. HBIG should not be used in patients HBsAg negative, who received a liver from an anti-HBc positive donor (**Grade II-2**)

Management of patients transplanted for alcoholic liver disease

Post-transplant outcomes for patients undergoing LT for alcoholic liver disease are good, similar to individuals transplanted for other forms of liver disease [410]. The natural history of alcoholism is often a relapsing-remitting pattern of alcohol use, which means that a thorough assessment of the disease before indication of a LT and a follow-up after the procedure are crucial to achieve success. Due to the lack of a generally accepted definition of alcohol relapse the recurrent rates are highly variable ranging between 10–50% [411,412], which is, as expected, significantly lower compared to non-transplanted population. Most of these studies defined relapse as any alcohol use regardless of alcohol amount. It has shown that the majority of patients remain abstinent or consume only small amounts of alcohol following LT [413]. Long-term studies have demonstrated that occasional or moderately heavy drinking does not impact graft function or patient survival. Nearly 10–20% of relapsers will have a harmful drinking pattern [414]. Despite differences in the literature, most studies suggest that harmful drinking after LT is associated with a decreased survival [411,415,416]. Lower survival in recidivists is very clear in studies with 10 years of follow-up [42,415]; however, in studies with 5 years of follow-up this difference is less evident [417,418]. Therefore, all patients with a positive history of alcoholic liver disease should be encouraged to remain completely abstinent from alcohol post-LT and to enter psychiatric therapy or counselling if they relapse into regular alcohol consumption in the post-operative course.

Since patients with alcoholic liver disease are very frequently heavy smokers, it is important to remember that higher incidence of oropharyngeal neoplasms: a complete examination of the oral

Clinical Practice Guidelines

tract should be performed before transplantation and also periodically after transplantation.

Recommendations:

- All patients with a prior diagnosis of alcoholic liver disease should be encouraged to remain abstinent from alcohol after LT (**Grade II-2**)
- In the case of relapse into regular alcohol consumption patients should enter psychiatric treatment or counselling (**Grade II-3**)
- Specialist follow-up is relevant to assess alcohol abuse after LT, since harmful drinking, though not very frequent, is associated with decreased patient survival (**Grade II-2**)

Recurrence of non-alcoholic fatty liver disease

NAFLD and NASH, either *de novo* or recurrent, are commonly seen after LT [419,420]. BMI prior and following LT, diabetes mellitus, arterial hypertension and hyperlipidaemia are the major risk factors for post-LT NAFLD/NASH. New onset or recurrent NAFLD/NASH may present with elevated serum transaminases and/or typical features on ultrasound; however, in order to distinguish NAFLD/NASH from other causes of elevated liver tests a liver biopsy may be required.

So far, there is no evidence that recurrent NASH may lead to significant fibrosis or even liver cirrhosis; however, most of these studies are limited by short follow-up periods [421]. No specific recommendations regarding prevention and treatment of recurrent NASH can be made, except to avoid excessive weight gain and to control diabetes and dyslipidaemia.

Although there are no strong data suggesting a specific immunosuppressive strategy for patients undergoing LT for NASH cirrhosis, minimizing corticosteroids seems to be prudent.

Recommendations:

- Liver biopsy may be required to confirm recurrent or *de novo* NAFLD/NASH and to exclude other causes of elevated biochemical liver tests (**Grade III**)
- No specific recommendation regarding prevention and treatment of NAFLD and NASH in LT recipients can be made, except to avoid excessive weight gain and to control diabetes, dyslipidaemia and arterial hypertension (**Grade III**)

Recurrence of cholestatic liver disease

Recurrent AIH, PBC and PSC vary between 10–50%; however, the impact on graft function and patient survival is minimal [422,423]. Nevertheless, a recent study has shown that recurrent PSC may lead to graft loss in up to 25% of patients with recurrent

disease [157]. In addition, the rate of recurrent PSC seems to be increased in living donor LT [424].

Recommendations:

- Recurrent autoimmune and cholestatic liver disease should be confirmed by liver biopsy and/or cholangiography (PSC) (**Grade II-3**)
- There is no evidence for prophylactic use of ursodeoxycholic acid in patients transplanted for PBC and PSC (**Grade III**)

Management of HCC recurrence

Literature on the management of recurrent HCC after transplantation is very scarce. Most efforts have been placed in a good selection of candidates for transplantation in order to minimize HCC recurrence. The latter is associated with a ominous prognosis since therapeutic options at time of diagnosis are usually very low: HCC recurrence occurs in 8–20% of recipients and is usually seen during the first 2 years after LT, with a median survival lower than 1 year [83].

One of the main research topics in patients undergoing LT due to HCC is the effect of immunosuppression on HCC recurrence. There are no RCTs available to demonstrate that stronger immunosuppression is associated with a higher risk of recurrence. Regarding the potential impact of mTOR inhibitors on HCC recurrence, this is still a matter of debate. mTOR inhibitors have gained popularity in the transplantation context because of their low nephrotoxicity and potential anti-tumour effect. The mTOR pathway is a key regulator of cellular proliferation and angiogenesis implicated in carcinogenesis. SRL and EVR have been approved by the Food and Drug Administration for treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of first-line treatment (sunitinib or sorafenib). Nevertheless, the only solid data showing an impact of mTOR inhibitors on HCC growth are based on preclinical models [425]. Clinical data suggesting a potential benefit rely on uncontrolled pilot and retrospective analyses [83,425,426]. Currently, mTOR inhibitors are being assessed in several clinical trials for the treatment of advanced HCC, and as adjuvant therapy in HCC patients after LT and TACE. Results of these trials will emerge in the coming years [425].

A large RCT in non-transplant patients demonstrated that systemic treatment with the multikinase inhibitor sorafenib prolonged survival in patients with advanced HCC [427]. Since most HCC recurrences after LT are associated with systemic tumour dissemination, a few retrospective cohort studies, isolated case reports and a small case-control study have assessed the safety and efficacy of sorafenib in this setting [428,429]. Although the data suggest that sorafenib might be associated with a benefit in survival with an acceptable safety profile, a recommendation on its use cannot be established with the current data.

A different situation arises in patients who have progressed to liver cirrhosis over the years, in most cases due to hepatitis C recurrence. In the latter situation, *de novo* HCC may occur

and treatment should probably follow the same algorithms used for immunocompetent patients: liver resection, radiofrequency ablation or TACE (when technically possible) and even retransplantation may be indicated in selected cases.

Recommendations:

- To date there is evidence that SRL does not improve long-term recurrence-free survival beyond 5 years (**Grade I**)
- The benefit of SRL is evident in 3–5 years in patients with HCC within Milan criteria (**Grade I**)
- Treatment of HCC recurrence after LT should be individualized. There are no data supporting the use of sorafenib in cases of disseminated recurrence (**Grade III**)

Management of renal dysfunction

The majority of patients who survive the first six months after LT then present with impaired kidney function. Between 30–80% of patients develop chronic kidney disease stage 3–4 with a cumulative risk of ESRD requiring maintenance dialysis or even renal transplantation of 5–9% within the first 10 years post-LT [295,430]. The number of patients with renal failure after LT has recently further increased due to the implantation of MELD based allograft allocation and the need to use marginal grafts.

Chronic renal failure is a very important issue regarding the management of LT patients. Renal impairment may be present already before LT, may develop or be aggravated during LT and/or occur in the early and late post-operative course. The aetiology of impaired kidney function following LT is multifactorial, including (long-term) exposure to CNI-based immunosuppressive regimens, preoperative kidney dysfunction (hepatorenal syndrome, pre-existing kidney diseases), perioperative acute kidney injury and hypertension, diabetes mellitus, atherosclerosis pre- and/or post-LT. CNIs are considered to be responsible for >70% of cases of ESRD after LT [430]. Acute kidney injury as well as chronic renal disease are associated with a statistically significant increased risk of mortality in the early and late post-LT course [295,431].

Therefore, a continuous screening for and sufficient treatment of potential risk factors as well as a regular monitoring of renal function and adjustment of the immunosuppression is mandatory. There is currently no guideline regarding the place of renal biopsy in the setting of kidney injury after LT [311]. Studies have been conducted with the aim either to prevent or to reduce CNI associated renal failure by using CNI-free immunosuppressive regimens or by early CNI minimization [310,321,432]. However, until now CNI-free regimens have been associated with a high rate of acute cellular rejection.

Recommendations:

- Continuous monitoring of renal function in LT recipients for the detection and management of chronic kidney disease, including sufficient treatment of potential risk factors is mandatory and should be started immediately after LT (**Grade II-2**)
- Reduction or withdrawal of CNI associated immunosuppression or alternative CNI-free protocols should be considered as soon as possible in patients with impaired renal function (**Grade I**)
- Kidney transplantation should be considered the optimal treatment for LT patients with end-stage renal disease (**Grade II-3**)

Prevention and treatment of infections

Infectious complications are a major cause of morbidity and mortality following transplantation and indeed, around 2/3 transplanted individuals will develop an infection after transplantation. Prevention of infections and an aggressive diagnostic strategy are cornerstones in solid organ transplant programs.

Antimicrobial prophylaxis has decreased the incidence and severity of post-transplant infections and has contributed to increased patient survival [433]. From a simplistic point of view one can divide the type of infections occurring after LT in three different timelines [434]: 1) first month after the procedure, where nosocomial infections mostly related to surgery and post-operative care are common; 2) 2–6 months after transplantation, when immunosuppression is at its maximum and opportunistic infections and reactivation of latent infections are the major cause of morbidity; and 3) later than 6 months after the procedure, when community-acquired infections are the major source of problems.

Bacterial infections

Bacterial pathogens are the most common causes of infection after LT. Gram-negative bacteria, such as *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* are the most common in a majority of series. Bacterial infections involve mainly the surgical site, the abdominal cavity, the urinary tract and the bloodstream. Although surgical site infections are associated with an increase in morbidity rate, intra-abdominal infections are associated with increased mortality and graft loss [435].

Viral infections

CMV. CMV infection remains the most significant opportunistic infection in liver transplant recipients. An adequate prophylactic strategy has been shown to significantly reduce its incidence but it still produces relevant morbidity. The most common clinical syndromes are viremia, bone marrow suppression and involvement of the gastrointestinal tract (i.e. colitis) and the liver (hepatitis) [436,437].

Clinical Practice Guidelines

The use of CMV-seropositive donors in CMV-seronegative recipients increases the risk of developing CMV infection as well as past acute rejection episodes and the use of intense immunosuppression.

Treatment with ganciclovir or valganciclovir should be implemented in patients with persistent or increasing viremia (CMV infection), and in all individuals in whom CMV infection evolves into CMV disease. The detection of viremia by CMV-PCR during the first months after LT is essential for early diagnosis of this common infection [433,436,437]. Intravenous ganciclovir or oral valganciclovir is the treatment of choice in patients with mild disease, whereas intravenous ganciclovir should be used in patients with more severe infections [436,437].

EBV. Patients with EBV seropositivity before LT, and patients treated with aggressive immunosuppressive regimens (i.e. anti-lymphocyte globulin) are at higher risk of developing post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) [438]. PTLD should always be suspected in liver transplanted patients, especially those at high risk, presenting with fever, weight loss, night sweats, even in the absence of lymphadenopathy. Radiographic analysis should be performed as EBV viremia is not a diagnostic for EBV-associated PTLD [439].

The first step in treating patients with PTLD is reducing the immunosuppressive therapy. Additional therapies including rituximab, chemotherapy, radiation and surgery may be necessary if no response is achieved by immunosuppression reduction. The multidisciplinary assessment, including oncologist, should always be performed.

HEV. Despite the prevalence of HEV infection in Central European, liver transplant recipients is low, it can result in graft hepatitis and graft dysfunction after LT. Therefore screening for HEV RNA should be part of the diagnostic work-up of patients who are evaluated for LT.

Fungal infections

Over the last two decades, the overall incidence of invasive fungal infections remained unchanged; however, a significant decline in the incidence of invasive candidiasis and an insignificant increase in invasive aspergillosis has been shown [440]. Identified risk factors for invasive fungal infections are: a decrease in the length of transplant operation, intraoperative transfusion requirements, cold ischaemic time, use of roux-en-Y biliary anastomosis, PVT, biopsy-proven rejection episodes, retransplantation and renal replacement therapy [440–442].

Diagnosis of invasive fungal infections is difficult since blood cultures are relatively insensitive. Other tests have a variable accuracy: beta-d-glucan (for *Candida*) and galactomannan testing (for *Aspergillus*) have inconsistent accuracy, whereas serum and cerebrospinal cryptococcal antigen testing is highly reliable [437]. Antifungal therapy relies not only on an adequate election of the drug but also on a reduction in immunosuppression.

Candida species. Fungemia or peritonitis due to *Candida albicans* and non-albicans *Candida* species (e.g. *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) are leading causes of early invasive infection after LT.

Oral prophylaxis against *Candida* species is recommended during the first months, as it reduces mortality due to fungal infection. At present, fluconazole is the most commonly used antifungal agent [443].

Aspergillus. Infection with *Aspergillus* species may be activated in individual colonized pre-transplantation or as a result of new environmental or nosocomial exposures. The lungs are the primary site of infection, and dissemination commonly involves the central nervous system. Clinical signs of central nervous system infection necessitate radiologic and cerebrospinal fluid evaluations.

Prophylaxis against *Aspergillus* is only recommended in certain high risk situations: prolonged use of corticosteroids before transplantation (such as AIH), acute renal failure requiring hemodialysis, acute liver failure, retransplantation, high transfusion rate during surgery, early re-exploration after LT and maintained renal failure after LT. If the risk of infection is moderate inhaled amphotericin B is the treatment of choice, but if the risk is high (3 or more risk factors) micafungin is indicated [437].

Pneumocystis jirovecii. *Pneumocystis* pneumonia is rare during trimethoprim-sulphamethoxazole (TMP-SMX) prophylaxis [444]. Prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* is mainly accomplished by 6–12 months of cotrimoxazol (dapsone or pentamidine can be used if sulfonamide allergy) [437,444]. The clinical presentation is insidious with shortness of breath occurring early but with relatively subtle findings by chest radiography. TMP-SMX is the agent of choice but may provoke renal toxicity. Corticosteroids are useful as adjunctive therapy to both reduce pulmonary inflammation and reduce post-infection fibrosis.

Mycobacteria

Active tuberculosis can be diagnosed in 0.47–2.3% of liver transplanted patients, and mostly in the first 12 months after LT [445,446]. Fever, night sweats and weight loss are common symptoms; however, since extrapulmonary tuberculosis are present more frequently in liver transplanted patients compared to the general population, atypical presentations can occur.

Treatment of latent tuberculosis is relevant since diagnosis of this infection in transplant patients is not always easy and has a high mortality rate. Treatment with isoniazid for 9 months (supplemented with vitamin B6) is the standard therapy and should be indicated in the following situations: PPD positive skin test, history of untreated tuberculosis, chest radiography findings compatible with tuberculosis.

Treatment of active tuberculosis in liver transplant recipients is not standardized and it is not based on RCTs [447]. Moreover, active tuberculosis therapy is complicated by the interactions between antituberculous and immunosuppressive drugs, and by the potential hepatotoxicity associated with first-line tuberculosis treatment [445]. Therefore, in cases of non-severe tuberculosis, treatment should include isoniazid and ethambutol avoiding rifamycins. Levofloxacin can replace isoniazid if its use is not possible. Patients with severe tuberculosis should be treated with rifamycin during the initial and maintenance phases.

Recommendations:

- CMV prophylaxis for at least 3 months should be used in patients at a higher risk of developing CMV infection (**Grade II-2**)
- PTLTD should always be suspected in liver transplanted patients, especially those at high risk, presenting with fever, weight loss, night sweats, and even in the absence of lymphadenopathy (**Grade III**)
- Oral prophylaxis against *Candida* species is recommended during the first months, as it reduces mortality due to fungal infection (**Grade II-3**)
- Prophylaxis against *Aspergillus* is only recommended in high risk situations (**Grade II-3**)
- Prophylaxis against *P. jirovecii* with trimethoprim-sulphamethoxazole should be given to all liver transplanted patients for 6-12 months (**Grade II-2**)
- Treatment of *P. jirovecii* infection consists of trimethoprim-sulphamethoxazole. Corticosteroids are useful as adjunctive therapy to both reduce pulmonary inflammation and reduce post-infection fibrosis (**Grade II-3**)
- Patients undergoing treatment for tuberculosis should be monitored for potential hepatotoxicity and for acute rejection (**Grade II-3**)

Prevention and treatment of diabetes, hypertension, cardiovascular disease (metabolic syndrome), bone disease and de novo tumours

Metabolic syndrome

Metabolic syndrome is a mounting challenge in the management of LT recipients. The clinical features of metabolic syndrome, in particular insulin-resistant (type 2) diabetes mellitus, obesity, dyslipidaemia and arterial hypertension, either alone or in combination contribute to late post-operative morbidity and mortality. The prevalence of metabolic syndrome lies between 50–60% in the LT population [420]. Diabetes mellitus is diagnosed in 10–64% of LT patients, obesity (BMI >30 kg/m²) in 24–64%, dyslipidaemia in 40–66% and arterial hypertension in 40–85% [437].

Due to the high prevalence of metabolic syndrome and its different clinical features, LT recipients have a significantly increased risk of cardiovascular events and mortality compared to an age and gender-matched general population [448]. Based on several publications this elevated risk of cardiovascular diseases ranges from around 10% at five years to up to 25% at 10 years [448,449]. Therefore, cardiovascular disease accounts for almost a quarter of deaths in the long-term follow-up after LT [449,450].

Numerous publications have shown that the currently issued immunosuppressive regimens cause both an exacerbation of pre-existing systemic and metabolic disorders and *de novo* post-LT arterial hypertension, hyperlipidaemia, diabetes and obesity [449].

Therefore, a continuous cardiovascular risk stratification and an aggressive management of the metabolic syndrome, in

particular, the rapid detection and treatment of metabolic disorders, as well as modification of risk factors including tailoring the immunosuppressive regimen are mandatory in order to avoid cardiovascular morbidity and mortality.

In patients treated with 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, potential interactions with CNIs should always be considered, due to the fact that both statins and CNIs are metabolized by cytochrome P450-3A4. This can result in increased statin concentrations, with an increased risk of developing rhabdomyolysis. Therefore statins should always be started at a lower dose and gradually titrate upwards, and patients should be followed-up closely to detect any potential side effects.

Hydrophilic statins such as fluvastatin and pravastatin are preferred as they are not metabolized by cytochrome P450-3A4 and they may cause less metabolic interactions.

Recommendations:

- As LT recipients have an increased risk for cardiovascular diseases, efficacious and prompt treatment of modifiable risk factors in the form of lifestyle changes, pharmacological therapies and modifications of the immunosuppression is imperative to prevent serious cardiovascular complications (**Grade III**)
- Various pharmacological therapies must be initiated as soon as possible to control arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes and obesity (**Grade II-3**)
- A healthy diet and regular exercise programs represent additional effective management options (**Grade III**)

Bone disease

Patients with end-stage liver disease present with decreased bone density compared with age-matched control population. Bone loss accelerates in the first 6 months after LT, independently of the pre-transplant bone mineral density, and it is associated with increased risk of fractures causing pronounced morbidity and reduced QoL [451,452]. The first 6–12 months after LT, bone loss reverses and there is a gain in bone density.

Among risk factors for developing post-transplant bone disease the most important is a low bone mineral density before LT [453,454]. This can be caused, in general, by malnutrition and physical inactivity, by malabsorption of vitamin D in cholestatic liver disease, steroid use in patients with AIH and direct toxicity in alcoholic patients [455]. Post-LT immunosuppression regimen, in particular steroids, female sex, older age, lower BMI and renal dysfunction represent risk factors for low bone mineral density and an increased incidence of fractures.

Therefore, a regular measurement of bone mineral density is recommended pre- and post-LT. In the case of osteopenia and low bone mineral density, calcium and vitamin D supplementation and, if tolerable preoperative, a weight-bearing exercise should be started. Bisphosphonate therapy must be considered for patients with osteoporosis and/or recurrent fractures.

Clinical Practice Guidelines

Recommendations:

- Bone mineral density screening should be performed yearly for patients with pre-existing osteoporosis and osteopenia and every 2-3 years in patients with normal bone mineral density. Thereafter, screening depends on the progression of changes in bone mineral density and on risk factors (**Grade II-3**)
- LT patients with osteopenia should perform regular weight-bearing exercise and receive calcium and vitamin D supplementation (**Grade II-3**)
- Bisphosphonate therapy should be considered in patients with osteoporosis or recurrent fractures (**Grade II-2**)

De novo malignancies

Besides cardiovascular diseases *de novo* malignancies are the leading cause of mortality following the first post-LT year. Observational studies have shown a 2–3-fold elevated risk of solid organ cancers and a 30-fold or higher increase in the rate of lymphoproliferative malignancies compared to the general population [450,456,457]. Several papers have reported an incidence of *de novo* cancers ranging from 3% to 26%, mainly dependent on follow-up duration, with a continuous rise in risk up to 19% and 34% at 10 and 15 years, respectively, following LT [450,456,457].

The major cause of *de novo* malignancies in the post-LT course is related to the loss of immunovigilance induced by immunosuppressive agents, as well as other risk factors associated with carcinogenesis, such as viral infections with oncogenic potential (e.g. EBV, human papilloma virus), PSC, smoking and alcohol abuse. In general, an increased frequency is not detected in many of the common cancers in the absence of identified risk factors.

Skin cancer is the most common *de novo* malignancy in patients who underwent LT [458]. Among these, non-melanoma skin cancers such as squamous and basal cell carcinomas are more frequent than melanomas. Their incidence is 20-fold higher in liver transplant recipients compared to age and sex-matched population, and generally tend to be more aggressive, recurring and metastasizing more frequently than in non-transplant population [459]. Major risk factors for developing non-melanoma skin cancers after LT include: older age, chronic sun exposure and sunburn, fair skin, and a history of skin cancer [460].

Patients with alcoholic cirrhosis are of particularly increased risk for the development of cancer in the upper gastrointestinal, oropharyngeal-laryngeal, as well as lung cancers [450,461]. A positive smoking history both pre- and post-LT further increases the risk of head/neck and pulmonary *de novo* malignancies in these patients underscoring the importance of discontinuing smoking in LT candidates and recipients [462].

Patients with EBV seropositivity before LT, and patients treated with more aggressive immunosuppressive regimens (i.e. anti-lymphocyte globulin) are at a higher risk of developing PTLT. Therefore PTLT should always be suspected in liver transplanted recipients, especially those at high risk, who present with fever, weight loss and night sweats, even in the absence of lymphadenopathy.

Significantly higher rates of colorectal cancer have been demonstrated for patients with PSC and inflammatory bowel disease in the post-LT course [450]. Therefore, annual screening colonoscopies are recommended in these patients [463].

The development of *de novo* solid organ cancers has a major impact on the outcome of LT due to a poor prognosis in the majority of patients with *de novo* neoplasia. The probability of survival for LT recipients after the diagnosis of *de novo* cancers mainly depends on tumour location, type and stage. In general, the outcome is worse compared to the general population with the same malignant diseases. One recent study showed a median survival lower than 3 years after the diagnosis of *de novo* cancer [457].

Many known risk factors for *de novo* malignancies cannot be modified, such as age and underlying liver disease. Therefore, regular cancer surveillance programs have been proposed by several groups; however, none of these recommendations are based on scientific evidence [463]. A recent paper has shown improvements of both cancer detection rates and non-cutaneous cancer patient survival after applying a strict surveillance protocol to all LT recipients [457]. More data, however, are needed to define the optimal surveillance protocol after LT with individualized emphasis laid on patients' particular risk profiles.

Recommendations:

- Cancer screening protocols are warranted after LT, especially in populations at increased risk, in order to detect *de novo* tumours at an early and potentially curative stage (**Grade II-2**)
- Patients transplanted for alcoholic liver disease should undergo a more intensive surveillance protocol for the detection of upper gastrointestinal, oropharyngeal-laryngeal as well as lung cancers (**Grade II-3**)
- Patients transplanted for PSC with associated inflammatory bowel disease should undergo annual colonoscopy (**Grade II-3**)

Lifestyle in the long-term follow-up

Quality of life

The goal of transplantation is not only to ensure a patient's survival, but also to offer the patient the same state of health that he or she enjoyed before the disease and achieve a balance between the functional efficacy of the graft and the patient's psychological and physical integrity. This is the reason that a change has taken place in the evaluation of medical interventions in the field of organ transplantation, just as in other medical fields [464,465].

Previously used parameters, such as clinical judgment, biochemical and instrumental tests, and survival rates, have been integrated with new indicators that evaluate the relationship between the costs (both human and economic) and benefits of any intervention in terms of QoL [466,467].

Unfortunately, the measurement of QoL in liver transplant recipients has not been rigorously studied and is not standardized as reported by a recent review of instruments used to assess QoL after LT. More than 50 different instruments are available for assessing QoL in liver transplant candidates or recipients, and among these, generic health assessment questionnaires are the most widely used [468].

Several studies have assessed QoL during the first few years after LT and have shown encouraging results; however, studies of the long-term evaluation of the QoL after LT are less optimistic.

Somatization, depression, and anxiety usually improve during the first year after transplantation, but they worsen again during the long-term follow-up, especially at 1 and 2 years. This is mainly due to the fact that in the early post-transplant, patients experience the perception of a new life, whereas in the long-term side effects of medication, especially of immunosuppression, can develop. Conversely, mental functioning, physical functioning and life satisfaction scores improve significantly during the first year after transplantation, and this improvement persist over time [469]. Another factor that can influence long-term QoL after LT is the aetiology of liver disease. Considering HCV liver transplanted patients, histological abnormalities, commonly seen at post-transplant protocol biopsies, have been considered a potential cause of anxiety in patients at 1 to 2 years after transplant. Although a specific correlation between HCV recurrence after LT and a decrease in the physical domain of QoL has never been shown, patients with HCV recurrence can show significantly greater levels of depression, anxiety, phobic anxiety, and paranoid ideation in comparison with HCV negative patients [470].

Considering patients transplanted for alcoholic liver disease, no differences in returning to society with active and productive lives have been compared with non-alcohol-related liver transplanted recipients [471].

Interestingly, a recent study found that patients who underwent transplantation for autoimmune disease had decreased QoL in the physical, social/role function, personal function, and general health perception domains [472].

QoL has been considered at 10 and 30 years after LT, and patients' perception of their QoL was generally good, being reduced only in older individuals who can develop a reduction in their ability to carry out physical activity in comparison with the general population [473].

As far as gender is concerned, data on the different QoL after LT in male and female recipients are still controversial [474]. Usually no difference in terms of post-transplant QoL between male and female patients is seen, but a study reported a higher degree of overall QoL in male compared with female recipients [475].

Recommendation:

- Quality of life after LT should always be considered as an outcome measure (**Grade II-2**)

Adherence

It is widely reported that the effectiveness of any treatment depends not only on the correct choice of therapy, but also, and

considerably, on active cooperation by the patient [476]. Adherence can be defined as the extent to which a person's behaviour corresponds with the agreed recommendations from a healthcare provider [477–479]. In patients before and after transplantation, adherence to medical prescriptions and immunosuppressive therapy in particular is crucial to prevent medical complications that negatively influence graft function and patient survival and increase costs. Across all types of transplantation, average non-adherence rates ranged from 1 to 4 cases per 100 patients per year for substance use (tobacco, alcohol, illicit drugs), to 19 to 25 cases per 100 patients per year for non-adherence to immunosuppressants, diet, exercise, and other healthcare requirements. Demographics, social support, and perceived health showed little correlation with non-adherence, whereas pre-transplant substance use predicted post-transplant use [480]. Assessing patient adherence to medical regimens and lifestyle recommendations is the first step towards understanding the reasons for poor adherence or non-adherence [481,482].

Although poor adherence is a common phenomenon among liver transplant patients, the literature on the topic is still scarce. Most of these studies have been based on small numbers of patients and have assessed adherence with different methods; this has often prevented any comparisons of the results.

Non-adherence rates range between 20% and 50% in published studies. Among a sample of organ transplanted patients a non-adherence to immunosuppressive therapy, to correct lifestyle, and to general medical prescriptions of 38%, 39%, and 13% respectively has been reported. Non-adherent patients to immunosuppressive therapy and to general medical prescriptions displayed a longer interval from transplantation compared with adherent patients. In addition, non-adherent patients to the correct lifestyle, the rates of men and of patients with disability pension were significantly higher compared to adherent patients [483].

The alarming picture emerging from these studies is that poor adherence is an issue for nearly one of every two liver transplant patients, and this coincides with substantial increases in the rates of graft loss and death. This phenomenon seems to particularly affect young liver transplant recipients, who are more prone to this behaviour for several reasons. Healthcare providers dealing with liver transplant patients, therefore, need to be properly trained to address non-adherence and be able to use all available means to improve their patients' adherence. Patient education alone is apparently not enough to ensure adherence, so multidisciplinary measures developed by professional educators, supported by psychologists, and coordinated by physicians are warranted [484].

Adherence in adolescents

The outcome of LT is usually reported in terms of graft and patient survival, medical and surgical complications, and QoL, but when it comes to transplanted adolescents such conventional parameters are unable to give a full account of their life with a new liver, and their transition from adolescence to adulthood is a time when they are particularly vulnerable.

Adolescents with liver transplants have excellent survival rates, over 80% of them surviving more than 10 years. Graft loss is most often associated with complications such as chronic rejection, hepatic artery thrombosis, and biliary complications. CNIs may have various side effects, including hypertension and

Clinical Practice Guidelines

nephrotoxicity. Liver transplanted adolescents are also exposed to viral infections, among which the EBV is very common and associated with the onset of PTLT. Growth retardation may also be an issue in some liver transplant recipients. Future studies will determine the best way to assess the functional immune status of adolescents with a transplanted liver with a view to ensuring the best treatment to induce tolerance without the complications of excessive immunosuppression. Schooling may be disrupted due to adolescent transplant recipients' poor adherence. Non-adherence is associated with a poor medical outcome. Both physical and psychosocial functioning is reportedly lower among young liver transplant recipients than in the general population [485].

Schooling. Liver transplant adolescents are at a higher risk for developing cognitive deficits compared to the age-matched normal population [486,487].

Schooling may be negatively affected by poor adherence to prescribed medication. In a recent study, when data on adherence were pooled together, it emerged that at least 3 in 4 adolescent liver transplant recipients were non-adherent on at least one measure of adherence. It was clear that the group of non-adherent recipients experienced more severe limitations on their school activities and their mental health suffered more; they also had a worse perception of their health and a lower self-esteem and family cohesion [488].

School performance is an important aspect of functional outcomes in the adolescent population. An interesting longitudinal survey on school attendance, performance, and educational outcomes (including the need for targeted educational programs) was recently published [489]. This retrospective study had been performed on 823 liver transplant recipients whose median age at the time of their transplant surgery ranged from 0.05 to 17.8 years. These 823 cases came from 39 liver transplant centres in the US. A third of the children and adolescents had missed more than 10 days of school a year, and absences were higher for older recipients and for shorter times elapsing since LT. More than a third of the sample needed extra teaching and one in five had repeated a school year. The type of immunosuppression taken 6 months after the transplant, the occurrence of CMV infection and the teaching services used before the transplant were the main factors associated with the need for special support. The most striking predictor was the pre-transplant need for extra teaching (OR 22.46), suggesting that most neurocognitive impairments seen after transplantation originated beforehand [488].

An editorial on this topic published in the same journal as the survey emphasised that the article looked at functional outcomes, as well as surgical and biological results, in survivors of paediatric LT, and congratulated the authors on their contribution to moving the field towards a broader approach to outcome assessment [490].

A multicentre study on cognitive and academic outcomes was recently performed in 5–7 year-old children two years after their transplantation: it confirmed that these young liver transplant recipients performed significantly below test norms in terms of their IQ and achievement measures, and 26% had mild-to-moderate IQ delay, whereas the normally expected rate is 14%. Four percent had severe mental delays and learning difficulties [487].

Recommendations:

- Physical and psychosocial functions after LT should be properly assessed in adolescent liver transplant recipients as they are typically lower compared to the general population (**Grade II-2**)
- Adherence to medical prescriptions and particularly to immunosuppressive therapy should always be evaluated after LT. Special attention should be posed on immunosuppression-related physical side effects as they represent the major reason for non-adherence among adolescent recipients (**Grade II-2**)
- A specific structured support should be planned in transplanted children and adolescents concerning schooling (**Grade II-2**)
- Multidisciplinary measures developed by professional educators, supported by psychologists, and coordinated by physicians are warranted to improve adherence before and after LT (**Grade III**)

Employment

The percentage of liver transplant recipients who return to work after transplantation ranges from 26% to 57%, with the rates differing with the length of the follow-up period considered. Employed patients have a significantly better QoL than those who are unemployed [491].

Among working-aged patients, employment rates were highest in the PSC (56%) group and lowest in the acute liver failure (39%) and PBC (29%) groups. In age-adjusted logistic regression, patients with PSC or alcoholic cirrhosis were 2.4- and 2.5-fold more likely to resume work after LT than patients with PBC [492].

The opposite was reported from the UNOS database, where the authors found that patients with alcoholic liver disease had a significantly lower rate of employment than patients with other aetiologies of liver disease [493].

Recommendation:

- Even though no clear correlation has been found between aetiology of liver disease and returning to work after LT, special attention should be devoted to patients transplanted for alcoholic liver disease, as they seem to be at higher risk of unemployment (**Grade II-2**)

Sexual function and pregnancy

Successful LT leads to improvements in sex hormone disturbances in both men and women, but immunosuppressive drugs may interfere with hormone metabolism [494].

A significant improvement of sexual function after transplantation has been shown in a meta-analysis based on seven studies. When sexual activity was evaluated in female liver transplant

subjects, 70% of sexually active patients reported satisfaction with their sexual health [495].

However, recent studies described less favourable data. In one of the studies, 23% of men and 26% of women reported decreased libido, and 33% of men and 26% of women reported difficulty in reaching orgasm with intercourse [496]. In the other study, 40% of the patients who underwent LT reported a decreased frequency of sexual intercourse, and among men, partial and complete erectile dysfunction was reported by 20.6% and 34.3%, respectively [497].

Male population

Usually the proportion of sexually inactive men decreases after transplantation, but erectile dysfunction may remain unchanged. Cardiovascular disease, diabetes, alcohol abuse, antidepressants, and angiotensin II receptor blockers were associated with erectile dysfunction after LT [498]. When the erectile dysfunction was compared between pre- and post-LT, the percentage for severe erectile dysfunction was significantly greater in patients with cirrhosis vs. liver transplant patients (43% vs. 22%, $p < 0.04$). Moreover, a worse International Index Erectile Function score was seen in patients with cirrhosis vs. patients who underwent transplantation (14.3 vs. 19.5, $p < 0.04$). Sexual dysfunction correlated with old age ($p < 0.03$), whereas after transplantation, it was greater in patients with depression ($p < 0.02$). Therefore sexual dysfunction, despite improvement, was still present after LT, with depression being the major risk factor [499]. The role of immunosuppression on erectile function has been studied; however, data concerning the impact of different drugs on erectile function and fertility are still lacking and mainly reported in kidney transplant recipients. Laboratory studies on rats and primates seem to demonstrate a direct link between SRL and decreased spermatogenesis [500], but in a recent cross-sectional study, despite lower total testosterone levels and higher follicle stimulating hormone and luteinizing hormone levels, no significant difference in sexual scores was found between patients treated with SRL and a control group [501].

Female population

The prevalence of sexual dysfunction was reported from a single centre analysis, to be broadly similar for patients who underwent transplantation and patients with cirrhosis (65% vs. 60%). After transplantation, sexual dysfunction was correlated with depression ($p < 0.01$) and reduced QoL ($p = 0.02$) [499]. Women achieve normal menstrual function and fertility a few months after transplantation. In the year before transplantation, 42% of women reported regular menstrual cycles, 28% reported irregular and unpredictable bleeding, and 30% reported amenorrhea, whereas after transplantation, 48% experienced regular menses, 26% experienced irregular bleeding, and 26% experienced amenorrhea [502]. When liver transplant recipients are of reproductive age, they must be counselled about the possibility of pregnancy and the use of contraception, and pregnancy should be avoided for the first 6 to 12 months after transplantation, although some centres advocate waiting 24 months [499]. Barrier contraception seem to be the safest option for these patients [503]. Pregnancy is often successful after LT, despite the potentially toxic effects of immunosuppressive drug therapy. Acute cellular rejection may occur in pregnant liver transplant recipients, but no difference is generally reported in comparison with non-pregnant recipients. The treatment is usually based on an increase in

immunosuppression or on the use of intravenous boluses of steroids [503]. Liver transplant recipients with recurrent hepatitis C nonetheless appear to be at risk of worse graft function in the event of pregnancy, and antiviral drugs are generally contraindicated in pregnancy because of their teratogenic effects. The use of immunosuppressive drugs should be maintained during pregnancy since CNIs, azathioprine and steroids have not been found to be teratogenic. MMF has been reported to cause malformations in animal models and is not recommended in pregnancy in humans. mTOR inhibitors have been reported to affect spermiogenesis in males. Immunosuppressive drug concentrations should be carefully monitored [503]. The US Food and Drug Administration categorizes the safety of drugs in pregnancy on the basis of available evidence as reported in Table 7 [504]. Fetal loss, prematurity, and low birth weight have been reported in women who have undergone transplantation, and maternal risks include hypertension, preeclampsia, gestational diabetes, and graft dysfunction. The rate of caesarean section is considerably higher in post-LT patients. It is crucial for post-transplant patients who conceive, to be managed by centres with multidisciplinary care teams including a liver transplant hepatologist and surgeon, an obstetrician, and a paediatrician [499]. After delivery, most transplant physicians advise against breastfeeding because of concerns over the safety of neonatal exposure to immunosuppressive drugs [499].

Recommendations:

- LT patients of reproductive age should always be counselled about the possibility of pregnancy and the use of contraception (**Grade III**)
- Pregnancy should be avoided for the first 12 months after transplantation, although some centres advocate waiting 24 months (**Grade II-3**)
- Immunosuppression should be maintained during pregnancy. Steroids, CNIs and azathioprine have not been reported to be teratogenic (**Grade II-3**)
- Mycophenolate mofetil and azathioprine are usually not recommended (**Grade II-3**)
- mTOR inhibitors may affect spermatogenesis in male recipients (**Grade II-2**)
- More studies should be designed to investigate the role of immunosuppression on sexual dysfunction, in both male and female recipients (**Grade III**)

Physical activity and weight control

After transplantation patients have an improved functional capacity and can perform tasks independently [505]. The use of a structured exercise program increased exercise capacity and fitness for the first six months after transplant followed by a plateau [506], and exercise performance remains lower than in age-matched controls [506,507]. Only a quarter of patients were found to be physically active after transplant [508].

There are little data regarding nutritional composition and caloric intake after transplantation and up to two-thirds of

Clinical Practice Guidelines

Table 7. US Food and Drug Administration pregnancy categories for commonly used immunosuppressive drugs in liver transplantation [504].

Drug	Pregnancy category*
Corticosteroids	B
Basiliximab	B
Cyclosporine	C
Tacrolimus	C
Sirolimus	C
Mycophenolate mofetil	D
Azathioprine	D

*FDA category definition: A = controlled studies show no risk: adequate, well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate risk to the fetus; B = no evidence of risk in humans: either animal findings show risk (but human findings do not) or, if no adequate human studies have been performed, animal findings are negative; C = risk cannot be ruled out: human studies are lacking and animal studies are either positive for fetal risk or lacking as well. However, potential benefits may justify the potential risk; D = positive evidence of risk: investigational or postmarketing data show risk to the fetus. Nevertheless, potential benefits may outweigh the risk; X = contraindicated in pregnancy: studies in animals or humans or investigational or postmarketing reports have shown fetal risk that outweighs any possible benefit to the patient.

subjects were found to have more than the recommended energy intake [509].

The influence of LT on physical fitness during the first post-operative year was studied in 23 men with a mean age of 45.1 years and 15 women with a mean age of 44.6 years. Preoperative maximal oxygen uptake during graded ergometer bicycling, isokinetic knee extension/flexion moments, and functional performance was measured. Preoperative fitness and strength was 40 to 50% less than expected in the age-matched general population. All post-LT patients underwent a supervised exercise program for 8 to 24 weeks. Follow-up data showed a significant increase in all tested physical performance parameters after LT. Six months post-transplant, patients' maximal oxygen uptake had increased by 43%; knee strength 60 to 100%; and functional performance 22 to 27%. One year post-surgery, general health was improved and perceived as excellent or good in all patients. All patients were independent in activities of daily living, and the level of physical activity increased after LT. No further improvement in either physical performance parameters or self-assessed parameters was seen beyond 6 months after transplantation. In conclusion, these findings indicate that LT combined with a supervised post-transplant exercise program improves physical fitness, muscle strength, and functional performance [506]. There are no data regarding the impact of an exercise program on the prevalence of the metabolic syndrome or singular components after transplant [510], but no specific recommendations regarding the prevention or treatment of NAFLD or NASH in liver transplant recipients can be made other than general recommendations to avoid excessive gain in body weight and control hypertension and diabetes [437]. A single randomized trial evaluated the effects of exercise and dietary counselling after LT, it reported an improvement in cardiorespiratory fitness in the intervention group, but no changes were noted in body composition or muscle strength [507]. Exercise training is effective in improving the cardiovascular risk profiles of non-transplanted patients, but the health benefits and potential harms of routine exercise training after solid organ transplantation are unclear. A systematic review of all RCTs comparing the outcomes of exercise training programs in solid organ recipients against standard care was published. In total, 15 eligible RCTs involving

643 patients were included. Among non-heart transplant recipients, no significant improvements in exercise capacity or cardiovascular risk factors such as incidence of new onset diabetes after transplantation were observed, but all effect estimates were very imprecise. Therefore the authors concluded that exercise training is a promising but unproven intervention for improving the cardiovascular outcomes of solid organ transplant recipients. Existing trials are small, of relatively short duration, and focus on surrogate outcomes therefore large-scale RCTs are required [511].

In another study, the authors reported that those that were physically active had less hypertension and decreased BMI [508]. Obesity is common after LT. A study performed on 597 patients reported that the median weight gain at 1 and 3 years was 5.1 and 9.5 kg above dry weight pre-transplant. By 1 and 3 years, 24% and 31% had become obese (defined as a BMI >30 kg/m²). There was no significant difference in weight gain between the sexes, those who were obese before transplantation or those who received corticosteroids for >3 months. Weight gain was significantly greater in patients aged >50 years and those transplanted for chronic liver disease compared with fulminant liver failure. A pre-transplant BMI >30 was a strong indicator that the patient would still have a BMI >30 at 3 years. There was no effect of the type of immunosuppression on weight gain, therefore confirming that it seems to be unrelated to any specific immunosuppressive drug. The greatest weight gain occurs after the first 6 months and intervention with dietary advice at this point could be implemented to minimize the long-term morbidity and mortality risks associated with obesity [512].

Recommendation:

- Physical activity in liver transplant recipients should be proposed as part of their therapeutic regimens (**Grade III**)

Conflict of interest

Patrizia Burra: has received clinical study support, and sponsored lectures as well as being advisor Astellas, Novartis, Kedrion, Grifols, Biotest, Gilead, Alfa-Wassermann; Andrew Burroughs was a consultant for Norgine. Xavier Forns has received grants and research support from Roche, MSD and Jansen, he has also been a consultant for MSD, Gilead and Jansen as well as completing sponsored lectures for Jansen. Paolo Muiesan is a consultant for Novartis. Didier Samuel has received grants or research support from Astellas, Novartis, Roche and LFB, as well as being a consultant or advisor for Astellas, Novartis, Gilead, LFB, Biotest, Roche, BMS and MSD. Jacques Pirenne, Ivo Graziadei and Juan Carlos Valdecasas have no conflict of interest to declare.

Acknowledgments

We would like to thank the reviewers of this guidelines for their time and critical reviewing; John O'Grady and Wolf Beckstein.

References

- Calne RY, Williams R, Dawson JL, Ansell ID, Evans DB, Flute PT, et al. Liver transplantation in man. II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients. *Br Med J* 1968;4:541-546.

- [2] Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Brettschneider L. Homotransplantation of the liver. *Transplantation*. 1967;5:790–803.
- [3] Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675–688.
- [4] Dutkowski P, De Rougemont O, Mullhaupt B, Clavien PA. Current and future trends in liver transplantation in Europe. *Gastroenterology* 2010;138:802–809, e1–e4.
- [5] Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira ML, Mullhaupt B, Clavien PA. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology* 2015;148:307–323.
- [6] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [7] Lee WM, Squires Jr RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401–1415.
- [8] Bernal W. Changing patterns of causation and the use of transplantation in the United Kingdom. *Semin Liver Dis* 2003;23:227–237.
- [9] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91–96.
- [10] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864–871.
- [11] Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307–313.
- [12] Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl* 2006;12:440–447.
- [13] Freeman Jr RB, Gish RC, Harper A, Davis GL, Vierling J, Lieblein L, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl* 2006;12:S128–S136.
- [14] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018–1026.
- [15] Huo TI, Wu JC, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol* 2005;42:826–832.
- [16] Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:12–18.
- [17] EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–242.
- [18] Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol* 2013;58:287–296.
- [19] Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007;13:349–360.
- [20] Liaw YF, Raptoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91–100.
- [21] Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62–72.
- [22] Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176–182.
- [23] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001–2006.
- [24] Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM, Kazim SN, Kaul R, Agarwal SR, et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:308–312.
- [25] Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006;13:256–263.
- [26] Roche B, Samuel D. Liver transplantation in delta virus infection. *Semin Liver Dis* 2012;32:245–255.
- [27] Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008;49:274–287.
- [28] Crespo G, Marino Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology* 2012;142:1373–1383, e1.
- [29] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014;146:1176–1192.
- [30] Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.
- [31] Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, Ramirez S, Perez-del-Pulgar S, Garcia-Valdecasas JC, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. *J Hepatol* 2009;50:719–728.
- [32] Everson GT, Terrault NA, Lok AS, Rodrigo del R, Brown Jr RS, Saab S, et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2013;57:1752–1762.
- [33] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417–2428.
- [34] Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multi-centre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890. *J Hepatol* 2013;59:434–441.
- [35] Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. *J Hepatol* 2014;61:S120–S131.
- [36] Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault N, Brown RS, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148:100–107.
- [37] Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–1982.
- [38] Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliard ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology* 2014;60:219A.
- [39] Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211–221.
- [40] <<http://www.eltr.org>>.
- [41] Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010;10:138–148.
- [42] Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nussler NC. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:197–205.
- [43] Yates WR, Martin M, LaBrecque D, Hillebrand D, Voigt M, Pfab D. A model to examine the validity of the 6-month abstinence criterion for liver transplantation. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:513–517.
- [44] Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, Degott C, Bedossa P, Erlinger S, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996;110:1847–1853.
- [45] Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255–260.
- [46] Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348–1354.
- [47] O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51:307–328.
- [48] Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790–1800.
- [49] Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249–1253.

Clinical Practice Guidelines

- [50] Charlton M. Evolving aspects of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:251–258.
- [51] Dare AJ, Plank LD, Phillips AR, Gane EJ, Harrison B, Orr D, et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:281–290.
- [52] Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS, Pollard SG, Toogood GJ, Attia MA, et al. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transpl* 2013;19:551–562.
- [53] Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Bezafibrate for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD009145.
- [54] Carbone M, Neuberger J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:446–454.
- [55] Boberg KM, Lind GE. Primary sclerosing cholangitis and malignancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:753–764.
- [56] Ringe B, Weimann A, Lamesch P, Nashan B, Pichlmayr R. Liver transplantation as an option in patients with cholangiocellular and bile duct carcinoma. *Cancer Treat Res* 1994;69:259–275.
- [57] Singh S, Loftus Jr EV, Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1417–1425.
- [58] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193–2213.
- [59] Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996–1003.
- [60] Fagiuoli S, Daina E, D'Antiga L, Colledan M, Remuzzi G. Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation. *J Hepatol* 2013;59:595–612.
- [61] EASL Clinical Practice Guidelines. Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56:671–685.
- [62] Lui CC, Chen CL, Cheng YF, Lee TY. Recovery of neurological deficits in a case of Wilson's disease after liver transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:3324–3325.
- [63] Medici V, Mirante VG, Fassati LR, Pompili M, Forti D, Del Gaudio M, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: the burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005;11:1056–1063.
- [64] Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313:1256–1262.
- [65] Powell LW. Hemochromatosis: the impact of early diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 1996;110:1304–1307.
- [66] Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, Bass NM, Weinstein J, Schilsky ML, et al. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. *Gastroenterology* 2005;129:494–503.
- [67] Bobrowski AE, Langman CB. The primary hyperoxalurias. *Semin Nephrol* 2008;28:152–162.
- [68] Watts RW. The clinical spectrum of the primary hyperoxalurias and their treatment. *J Nephrol* 1998;11:4–7.
- [69] Cochat P, Fargue S, Harambat J. Primary hyperoxaluria type 1: strategy for organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:590–593.
- [70] Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009;75:1264–1271.
- [71] Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, Misumi Y, Hirahara T, Ueda M, et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2012;78:637–643.
- [72] Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004;77:64–71.
- [73] Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086–1097.
- [74] Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon BG, Friman S, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl* 2009;15:1229–1235.
- [75] Ohya Y, Okamoto S, Tasaki M, Ueda M, Jono H, Obayashi K, et al. Manifestations of transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of Japanese patients after liver transplantation. *Surg Today* 2011;41:1211–1218.
- [76] Gustafsson S, Ihse E, Henein MY, Westermarck P, Lindqvist P, Suhr OB. Amyloid fibril composition as a predictor of development of cardiomyopathy after liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Transplantation* 2012;93:1017–1023.
- [77] Adams D, Lacroix C, Antonini T, Lozeron P, Denier C, Kreib AM, et al. Symptomatic and proven de novo amyloid polyneuropathy in familial amyloid polyneuropathy domino liver recipients. *Amyloid* 2011;18:174–177.
- [78] Antonini TM, Lozeron P, Lacroix C, Mincheva Z, Durrbach A, Slama M, et al. Reversibility of acquired amyloid polyneuropathy after liver retransplantation. *Am J Transplant* 2013;13:2734–2738.
- [79] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–699.
- [80] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394–1403.
- [81] Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010;10:129–137.
- [82] Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986–994, e3; quiz e14–e15.
- [83] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11–e22.
- [84] Aloia TA, Adam R, Samuel D, Azoulay D, Castaing D. A decision analysis model identifies the interval of efficacy for transarterial chemoembolization (TACE) in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1328–1332.
- [85] Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50:123–128.
- [86] Mergental H, Porte RJ. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in patients without liver cirrhosis. *Transpl Int* 2010;23:662–667.
- [87] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014;60:1268–1289.
- [88] Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int* 2010;23:692–697.
- [89] Rana A, Hong JC. Orthotopic liver transplantation in combination with neoadjuvant therapy: a new paradigm in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:258–265.
- [90] Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012;143:88–98, e3; quiz e14.
- [91] Lerut JP, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klempnauer J, Mirza D, et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2007;246:949–957, Discussion 57.
- [92] Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int* 2008;21:1107–1117.
- [93] Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jorgensen PF, Fosby B, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2013;257:800–806.
- [94] Aduen JF, Sujay B, Dickson RC, Heckman MG, Hewitt WR, Stapelfeldt WH, et al. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc* 2009;84:973–978.
- [95] Cross TJ, Antoniadis CG, Muesan P, Al-Chalabi T, Aluvihare V, Agarwal K, et al. Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: an evaluation of long-term outcomes and survival. *Liver Transpl* 2007;13:1382–1388.
- [96] Garcia CE, Garcia RF, Mayer AD, Neuberger J. Liver transplantation in patients over sixty years of age. *Transplantation* 2001;72:679–684.
- [97] Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53:179–190.
- [98] An J, Shim JH, Kim SO, Lee D, Kim KM, Lim YS, et al. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registry-based matched case-control study. *Circulation* 2014;130:1353–1362.
- [99] Bernal W, Martin-Mateos R, Lipcsey M, Tallis C, Woodsford K, McPhail MJ, et al. Aerobic capacity during cardiopulmonary exercise testing and survival with and without liver transplantation for patients with chronic liver disease. *Liver Transpl* 2014;20:54–62.
- [100] Wray C, Scovotti JC, Tobis J, Niemans CU, Planinsic R, Walia A, et al. Liver transplantation outcome in patients with angiographically proven coronary artery disease: a multi-institutional study. *Am J Transplant* 2013;13:184–191.

[101] Umeda N, Kamath PS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Hepatol Res* 2009;39:1020–1022.

[102] Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:260–264.

[103] Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192–197.

[104] Pastor CM, Schiffer E. Therapy Insight: hepatopulmonary syndrome and orthotopic liver transplantation. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:614–621.

[105] Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1258–1264.

[106] Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008;8:2445–2453.

[107] Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461–1468.

[108] Fix OK, Bass NM, De Marco T, Merriman RB. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transpl* 2007;13:875–885.

[109] Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012;56:810–818.

[110] Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702–709.

[111] Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:605–613.

[112] Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008;8:2243–2251.

[113] Cruz Jr RJ, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, Fontes P, et al. Objective radiologic assessment of body composition in patients with end-stage liver disease: going beyond the BMI. *Transplantation* 2013;95:617–622.

[114] Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF, Deckert A, Carithers Jr RL, Reyes JD, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl* 2009;15:968–977.

[115] Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouenan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol* 2014;60:1151–1157.

[116] Langer G, Grossmann K, Fleischer S, Berg A, Grothues D, Wienke A, et al. Nutritional interventions for liver-transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD007605.

[117] Ferreira LG, Anastacio LR, Correia MI. The impact of nutrition on cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:554–561.

[118] Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S, Boleslawski E, Declerck N, Canva V, et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Joint Bone Spine* 2011;78:387–391.

[119] Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutierrez Domingo I, Garcia Jimenez R, Sousa Martin JM, Ferrer Rios MT, et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:1496–1498.

[120] O'Leary JG, Demetris AJ, Friedman LS, Gebel HM, Halloran PF, Kirk AD, et al. The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:779–787.

[121] Gustot T, Durand F, Lebrech D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022–2033.

[122] Fagioli S, Colli A, Bruno R, Craxi A, Gaeta GB, Grossi P, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AIFS consensus conference. *J Hepatol* 2014;60:1075–1089.

[123] Liu BM, Chung KJ, Chen CH, Kung CT, Ko SF, Liu PP, et al. Risk factors for the outcome of cirrhotic patients with soft tissue infections. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:312–316.

[124] Lin MN, Tsai CC, Hung TH, Tsai CC. The risk of cellulitis in cirrhotic patients: a nationwide population-based study in taiwan. *Gut Liver* 2012;6:482–485.

[125] Cheruvattath R, Balan V. Infections in Patients With End-stage Liver Disease. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:403–411.

[126] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26–42.

[127] Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353–358.

[128] Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menendez R, Carratala J, Ruiz-Gonzalez A, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2009;49:409–416.

[129] Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730–1754.

[130] Lenz P, Conrad B, Kucharzik T, Hilker E, Fegeler W, Ullerich H, et al. Prevalence, associations, and trends of biliary-tract candidiasis: a prospective observational study. *Gastrointest Endosc* 2009;70:480–487.

[131] Kulaksiz H, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Sauer P, Geiss H, Stiehl A. Biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:711–716.

[132] Fischer SA, Avery RK. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:S7–S18.

[133] Samuel D, Weber R, Stock P, Duclos-Vallee JC, Terrault N. Are HIV-infected patients candidates for liver transplantation? *J Hepatol* 2008;48:697–707.

[134] Terrault NA, Roland ME, Schiano T, Dove L, Wong MT, Poordad F, et al. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl* 2012;18:716–726.

[135] Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012;57:203–212.

[136] Asman Y, Evenson AR, Even-Sapir E, Shibolet O. [¹⁸F]fludeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography as a prognostic tool before liver transplantation, resection, and loco-ablative therapies for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2015;21:572–580.

[137] Lucey MR, Weinrieb RM. Alcohol and substance abuse. *Semin Liver Dis* 2009;29:66–73.

[138] Jiao M, Greanya ED, Haque M, Yoshida EM, Soos JG. Methadone maintenance therapy in liver transplantation. *Prog Transplant* 2010;20:209–214, Quiz 15.

[139] Weinrieb RM, Lucey MR. Treatment of addictive behaviors in liver transplant patients. *Liver Transpl* 2007;13:S79–S82.

[140] Coffman KL. The debate about marijuana usage in transplant candidates: recent medical evidence on marijuana health effects. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:189–195.

[141] Secunda K, Gordon EJ, Sohn MW, Shinkunas LA, Kaldjian LC, Voigt MD, et al. National survey of provider opinions on controversial characteristics of liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2013;19:395–403.

[142] Nickels M, Jain A, Sharma R, Orloff M, Tsoulfas G, Kashyap R, et al. Polysubstance abuse in liver transplant patients and its impact on survival outcome. *Exp Clin Transplant* 2007;5:680–685.

[143] Leithead JA, Ferguson JW, Hayes PC. Smoking-related morbidity and mortality following liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1159–1164.

[144] Pungpapong S, Manzarbeitia C, Ortiz J, Reich DJ, Araya V, Rothstein KD, et al. Cigarette smoking is associated with an increased incidence of vascular complications after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:582–587.

[145] van der Heide F, Dijkstra G, Porte RJ, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Smoking behavior in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009;15:648–655.

[146] Roels L, Rahmel A. The European experience. *Transpl Int* 2011;24:350–367.

[147] Hawton K, Bergen H, Simkin S, Dodd S, Pocock P, Bernal W, et al. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. *BMJ* 2013;346:f403.

[148] <<http://www.ont.es/Documents/Datos2014.pdf>>.

[149] Matesanz R. Organ procurement in Spain. *Lancet* 1992;340:733.

[150] Matesanz R, Marazuela R, Dominguez-Gil B, Coll E, Mahillo B, de la Rosa G. The 40 donors per million population plan: an action plan for improvement of organ donation and transplantation in Spain. *Transplant Proc* 2009;41:3453–3456.

[151] Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:82–91.

[152] Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. Waiting lists, liver transplantation and quality indicators. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32:702–716.

[153] III Consensus Meeting of the Spanish Society of Liver Transplantation. Hepatitis C, living-donor liver transplantation, quality of liver grafts and of liver transplantation programs. *Cir Esp* 2011;89:487–504.

[154] <http://www.organdonation.nhs.uk/statistics/downloads/annual_stats.pdf>.

[155] <http://www.odt.nhs.uk/pdf/liver_allocation_policy.pdf>.

[156] <http://www.scandiarttransplant.org/data/sctp_figures_2013_4Q.pdf>.

Clinical Practice Guidelines

- [157] Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:1–15.
- [158] De Meester J, Persijn GG, Wujciak T, Opelz G, Vanrenterghem Y. The new Eurotransplant Kidney Allocation System: report one year after implementation. *Eurotransplant International Foundation. Transplantation* 1998;66:1154–1159.
- [159] Neuberger J, Ubel PA. Finding a place for public preferences in liver allocation decisions. *Transplantation* 2000;70:1411–1413.
- [160] Muiesan P, Giralda R, Jassem W, Melendez HV, O'Grady J, Bowles M, et al. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heartbeating donors: a viable source of grafts. *Ann Surg* 2005;242:732–738.
- [161] *Eurotransplant Manual. 5th Ed. 2010. 18.*
- [162] Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995;27:2893–2894.
- [163] Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements. *Transplantation* 2014;97:258–264.
- [164] Hernandez-Alejandro R, Caumartin Y, Chent C, Levstik MA, Quan D, Muirhead N, et al. Kidney and liver transplants from donors after cardiac death: initial experience at the London Health Sciences Centre. *Can J Surg* 2010;53:93–102.
- [165] Schmucker DL, Sanchez H. Liver regeneration and aging: a current perspective. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2011;2011:526379.
- [166] Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation—a multivariate analysis. *Transplantation* 1993;55:807–813.
- [167] Park Y, Hirose R, Coatney JL, Ferrell L, Behrends M, Roberts JP, et al. Ischemia-reperfusion injury is more severe in older versus young rat livers. *J Surg Res* 2007;137:96–102.
- [168] <<http://www.eltr.org/Donor-data.html>>.
- [169] Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB (Oxford)* 2014;16:852–858.
- [170] Uemura T, Nikkel LE, Hollenbeak CS, Ramprasad V, Schaefer E, Kadry Z. How can we utilize livers from advanced aged donors for liver transplantation for hepatitis C? *Transpl Int* 2012;25:671–679.
- [171] Zheng J, Xiang J, Zhou J, Li Z, Hu Z, Lo CM, et al. Liver grafts for transplantation from donors with diabetes: an analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *PLoS One* 2014;9:e98104.
- [172] Karayalcin K, Mirza DF, Harrison RF, Da Silva RF, Hubscher SG, Mayer AD, et al. The role of dynamic and morphological studies in the assessment of potential liver donors. *Transplantation* 1994;57:1323–1327.
- [173] D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ, et al. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991;51:157–163.
- [174] Deroose JP, Kazemier G, Zondervan P, Ijzermans JN, Metselaar HJ, Alwayn IP. Hepatic steatosis is not always a contraindication for cadaveric liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2011;13:417–425.
- [175] Verran D, Kusyk T, Painter D, Fisher J, Koorey D, Strasser S, et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:500–505.
- [176] Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K, Oberkofler CE, Adam R, Burroughs AK, et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. *Ann Surg* 2012;256:861–868, Discussion 8–9.
- [177] Angelico M, Nardi A, Marianelli T, Caccamo L, Romagnoli R, Tisone G, et al. Hepatitis B-core antibody positive donors in liver transplantation and their impact on graft survival: evidence from the Liver Match cohort study. *J Hepatol* 2013;58:715–723.
- [178] Joya-Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, Gray E, Chesky A, Demetris AJ, et al. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation* 2002;73:1598–1602.
- [179] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272–279.
- [180] Yu S, Yu J, Zhang W, Cheng L, Ye Y, Geng L, et al. Safe use of liver grafts from hepatitis B surface antigen positive donors in liver transplantation. *J Hepatol* 2014;61:809–815.
- [181] Choi Y, Choi JY, Yi NJ, Lee K, Mori S, Hong G, et al. Liver transplantation for HBsAg-positive recipients using grafts from HBsAg-positive deceased donors. *Transpl Int* 2013;26:1173–1183.
- [182] Alvaro E, Abradelo M, Fuertes A, Manrique A, Colina F, Alegre C, et al. Liver transplantation from anti-hepatitis C virus-positive donors: our experience. *Transplant Proc* 2012;44:1475–1478.
- [183] Saab S, Chang AJ, Comulada S, Geevarghese SK, Anselmo RD, Durazo F, et al. Outcomes of hepatitis C- and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:1053–1061.
- [184] Northup PG, Argo CK, Nguyen DT, McBride MA, Kumer SC, Schmitt TM, et al. Liver allografts from hepatitis C positive donors can offer good outcomes in hepatitis C positive recipients: a US National Transplant Registry analysis. *Transpl Int* 2010;23:1038–1044.
- [185] Coilly A, Furlan V, Roche B, Barau C, Noel C, Bonhomme-Favre L, et al. Practical management of boceprevir and immunosuppressive therapy in liver transplant recipients with hepatitis C virus recurrence. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5728–5734.
- [186] Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radenne S, et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol* 2014;60:78–86.
- [187] Miro JM, Montejó M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Agüero F, et al. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant* 2012;12:1866–1876.
- [188] Potential transmission of viral hepatitis through use of stored blood vessels as conduits in organ transplantation—Pennsylvania, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:172–174.
- [189] <http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy_17.pdf>.
- [190] Watson CJ, Roberts R, Wright KA, Greenberg DC, Rous BA, Brown CH, et al. How safe is it to transplant organs from deceased donors with primary intracranial malignancy? An analysis of UK Registry data. *Am J Transplant* 2010;10:1437–1444.
- [191] Feng S, Buell JF, Chari RS, DiMaio JM, Hanto DW. Tumors and transplantation: the 2003 Third Annual ASTS State-of-the-Art Winter Symposium. *Am J Transplant* 2003;3:1481–1487.
- [192] Kusne S, Smilack J. Transmission of West Nile virus by organ transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:239–241.
- [193] Nett RJ, Kuehnert MJ, Ison MG, Orłowski JP, Fischer M, Staples JE. Current practices and evaluation of screening solid organ donors for West Nile virus. *Transpl Infect Dis* 2012;14:268–277.
- [194] <http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/Guidance_DTAC_CNS_Infections.pdf>.
- [195] Morris MI, Daly JS, Blumberg E, Kumar D, Sester M, Schluger N, et al. Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: a donor-derived infections consensus conference report. *Am J Transplant* 2012;12:2288–2300.
- [196] Holty JE, Gould MK, Meinke L, Keeffe EB, Ruoss SJ. Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Liver Transpl* 2009;15:894–906.
- [197] Ison MG, Grossi P. Donor-derived infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:22–30.
- [198] Sifri CD, Ison MG. Highly resistant bacteria and donor-derived infections: treading in uncharted territory. *Transpl Infect Dis* 2012;14:223–228.
- [199] Theodoropoulos N, Jaramillo A, Penugonda S, Wasik C, Brooks K, Carrera JD, et al. Comparison of syphilis screening tests in deceased organ donors. <https://idsa.confex.com/idsa/2012/webprogram/Handout/id472/POSTER64_521.pdf>. Accessed March, 2013.
- [200] Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Serra R, Lepore M, Fop F, et al. Bacterial and fungal-positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1253–1259.
- [201] Gonzalez-Segura C, Pascual M, Garcia Huete L, Canizares R, Torras J, Corral L, et al. Donors with positive blood culture: could they transmit infections to the recipients? *Transplant Proc* 2005;37:3664–3666.
- [202] Fischer SA, Lu K. Screening of donor and recipient in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:9–21.
- [203] Altclas JD, Barcan L, Nagel C, Lattes R, Riarte A. Organ transplantation and Chagas disease. *JAMA* 2008;299:1134. Author reply-5.
- [204] Chin-Hong PV, Schwartz BS, Bern C, Montgomery SP, Kontak S, Kubak B, et al. Screening and treatment of chagas disease in organ transplant recipients in the United States: recommendations from the chagas in transplant working group. *Am J Transplant* 2011;11:672–680.
- [205] Bennett WM, Nespral JF, Rosson MW, McEvoy KM. Use of organs for transplantation from a donor with primary meningoencephalitis due to *Naegleria fowleri*. *Am J Transplant* 2008;8:1334–1335.
- [206] Singh N, Huprikar S, Burdette SD, Morris MI, Blair JE, Wheat LJ. Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, infectious diseases community of practice. *Am J Transplant* 2012;12:2414–2428.

- [207] Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783–790.
- [208] Dutkowsky P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhon MA, Schadde E, Mullhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg* 2011;254:745–753, Discussion 53.
- [209] OPTN/SRTR 2011 Annual data report: liver. <<http://optn.transplant.hrsa.gov/data/annualreport.asp>>." [Online]. Available: <http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/pdf/03_liver_12.pdf>.
- [210] Tanaka K, Ogura Y, Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, Furukawa H. Living donor liver transplantation: Eastern experiences. *HPB (Oxford)* 2004;6:88–94.
- [211] Gonzalez FX, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Pacheco JL, Cugat E, Fuster J, et al. Vena cava vascular reconstruction during orthotopic liver transplantation: a comparative study. *Liver Transpl Surg* 1998;4:133–140.
- [212] Parrilla P, Sanchez-Bueno F, Figueras J, Jaurrieta E, Mir J, Margarit C, et al. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1,112 liver transplants. *Transplantation* 1999;67:1214–1217.
- [213] Figueras J, Llado L, Ramos E, Jaurrieta E, Rafecas A, Fabregat J, et al. Temporary portocaval shunt during liver transplantation with vena cava preservation. Results of a prospective randomized study. *Liver Transpl* 2001;7:904–911.
- [214] Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant* 2007;7:2597–2604.
- [215] Pacheco-Moreira LF, de Oliveira ME, Balbi E, da Silva AC, Miecznikowski R, de Faria LJ, et al. A new technical option for domino liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:632–633.
- [216] Moon JI, Kwon CH, Joh JW, Jung GO, Choi GS, Park JB, et al. Safety of small-for-size grafts in adult-to-adult living donor liver transplantation using the right lobe. *Liver Transpl* 2010;16:864–869.
- [217] Lodge JP, Dasgupta D, Prasad KR, Attia M, Toogood GJ, Davies M, et al. Emergency subtotal hepatectomy: a new concept for acetaminophen-induced acute liver failure: temporary hepatic support by auxiliary orthotopic liver transplantation enables long-term success. *Ann Surg* 2008;247:238–249.
- [218] Rela M, Muiesan P, Vilca-Melendez H, Dhawan A, Baker A, Mieli-Vergani G, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for Crigler-Najjar syndrome type I. *Ann Surg* 1999;229:565–569.
- [219] Brandsaeter B, Hockerstedt K, Friman S, Ericzon BG, Kirkegaard P, Isoniemi H, et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation—12 years experience in the nordic countries. *Liver Transpl* 2002;8:1055–1062.
- [220] Liou IW, Larson AM. Role of liver transplantation in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008;28:201–209.
- [221] van Hoek B, de Boer J, Boudjema K, Williams R, Corsmit O, Terpstra OT. Auxiliary versus orthotopic liver transplantation for acute liver failure. EURALT Study Group. European Auxiliary Liver Transplant Registry. *J Hepatol* 1999;30:699–705.
- [222] Broering DC, Schulte am Esch J, Fischer L, Rogiers X. Split liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2004;6:76–82.
- [223] Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)—a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir* 1988;373:127–130.
- [224] Rogiers X, Malago M, Gawad KA, Kuhlencordt R, Froschle G, Sturm E, et al. One year of experience with extended application and modified techniques of split liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:1059–1061.
- [225] Lee WC, Chan KM, Chou HS, Wu TJ, Lee CF, Soong RS, et al. Feasibility of split liver transplantation for 2 adults in the model of end-stage liver disease era. *Ann Surg* 2013;258:306–311.
- [226] Vagefi PA, Parekh J, Ascher NL, Roberts JP, Freise CE. Outcomes with split liver transplantation in 106 recipients: the University of California, San Francisco, experience from 1993 to 2010. *Arch Surg* 2011;146:1052–1059.
- [227] Singer PA, Siegler M, Whittington PF, Lantos JD, Emond JC, Thistlethwaite JR, et al. Ethics of liver transplantation with living donors. *N Engl J Med* 1989;321:620–622.
- [228] Yamaoka Y, Washida M, Honda K, Tanaka K, Mori K, Shimahara Y, et al. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. *Transplantation* 1994;57:1127–1130.
- [229] Wilms C, Walter J, Kaptein M, Mueller L, Lenk C, Sterneck M, et al. Long-term outcome of split liver transplantation using right extended grafts in adulthood: a matched pair analysis. *Ann Surg* 2006;244:865–872, Discussion 72–73.
- [230] Hwang S, Lee SG, Lee YJ, Sung KB, Park KM, Kim KH, et al. Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. *Liver Transpl* 2006;12:920–927.
- [231] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–213.
- [232] Abecassis MM, Fisher RA, Olthoff KM, Freise CE, Rodrigo DR, Samstein B, et al. Complications of living donor hepatic lobectomy—a comprehensive report. *Am J Transplant* 2012;12:1208–1217.
- [233] Iwasaki J, Iida T, Mizumoto M, Uemura T, Yagi S, Hori T, et al. Donor morbidity in right and left hemiliver living donor liver transplantation: the impact of graft selection and surgical innovation on donor safety. *Transpl Int* 2014;27:1205–1213.
- [234] Cheah YL, Simpson MA, Pomposelli JJ, Pomfret EA. Incidence of death and potentially life-threatening near-miss events in living donor hepatic lobectomy: a world-wide survey. *Liver Transpl* 2013;19:499–506.
- [235] Samonakis DN, Germani G, Burroughs AK. Immunosuppression and HCV recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2012;56:973–983.
- [236] Pillai AA, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009;15:4225–4233.
- [237] Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013;58:1918–1929.
- [238] Mourad MM, Liossis C, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, Muiesan P, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:713–723.
- [239] Rull R, Garcia Valdecasas JC, Grande L, Fuster J, Lacy AM, Gonzalez FX, et al. Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2001;14:129–134.
- [240] Lee JM, Ko GY, Sung KB, Gwon DI, Yoon HK, Lee SG. Long-term efficacy of stent placement for treating inferior vena cava stenosis following liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:513–519.
- [241] Guimaraes M, Uflacker R, Schonholz C, Hannegan C, Selby JB. Stent migration complicating treatment of inferior vena cava stenosis after orthotopic liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1247–1252.
- [242] Audet M, Piardi T, Panaro F, Cag M, Habibeh H, Gheza F, et al. Four hundred and twenty-three consecutive adults piggy-back liver transplantations with the three suprahepatic veins: was the portal systemic shunt required? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:591–596.
- [243] Bhangui P, Lim C, Salloum C, Andreani P, Sebbagh M, Hoti E, et al. Caval inflow to the graft for liver transplantation in patients with diffuse portal vein thrombosis: a 12-year experience. *Ann Surg* 2011;254:1008–1016.
- [244] Londono MC, Balderramo D, Cardenas A. Management of biliary complications after orthotopic liver transplantation: the role of endoscopy. *World J Gastroenterol* 2008;14:493–497.
- [245] Sanchez Cabus S, Calatayud D, Garcia-Roca R, Ferrer J, Marti J, Navasa M, et al. The biliary complications in live donor liver transplant do not affect the long-term results. *Cir Esp* 2013;91:17–24.
- [246] Selck FW, Grossman EB, Ratner LE, Renz JF. Utilization, outcomes, and retransplantation of liver allografts from donation after cardiac death: implications for further expansion of the deceased-donor pool. *Ann Surg* 2008;248:599–607.
- [247] Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology* 1999;29:1050–1056.
- [248] Nishida S, Nakamura N, Kadono J, Komokata T, Sakata R, Madariaga JR, et al. Intrahepatic biliary strictures after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:511–516.
- [249] Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl* 2008;14:759–769.
- [250] Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl* 2006;12:726–735.
- [251] Linhares MM, Gonzalez AM, Goldman SM, Coelho RD, Sato NY, Moura RM, et al. Magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:947–948.
- [252] Sung RS, Campbell Jr DA, Rudich SM, Punch JD, Shieck VL, Armstrong JM, et al. Long-term follow-up of percutaneous transhepatic balloon cholangioplasty in the management of biliary strictures after liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:110–115.

Clinical Practice Guidelines

- [253] Shah SA, Grant DR, McGilvray ID, Greig PD, Selzner M, Lilly LB, et al. Biliary strictures in 130 consecutive right lobe living donor liver transplant recipients: results of a Western center. *Am J Transplant* 2007;7:161–167.
- [254] Hwang S, Lee SG, Sung KB, Park KM, Kim KH, Ahn CS, et al. Long-term incidence, risk factors, and management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:831–838.
- [255] Tashiro H, Itamoto T, Sasaki T, Ohdan H, Fudaba Y, Amano H, et al. Biliary complications after duct-to-duct biliary reconstruction in living-donor liver transplantation: causes and treatment. *World J Surg* 2007;31:2222–2229.
- [256] Yoo PS, Umman V, Rodriguez-Davalos MI, Emre SH. Retransplantation of the liver: review of current literature for decision making and technical considerations. *Transplant Proc* 2013;45:854–859.
- [257] Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transpl* 2007;13:248–257.
- [258] Chen GH, Fu BS, Cai CJ, Lu MQ, Yang Y, Yi SH, et al. A single-center experience of retransplantation for liver transplant recipients with a failing graft. *Transplant Proc* 2008;40:1485–1487.
- [259] Watt KD, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? *Liver Transpl* 2003;9:1019–1024.
- [260] Ghabril M, Dickson R, Wiesner R. Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of Hepatitis C infection. *Am J Transplant* 2008;8:404–411.
- [261] Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology* 1999;29:365–370.
- [262] Yao FY, Saab S, Bass NM, Hirose R, Ly D, Terrault N, et al. Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. *Hepatology* 2004;39:230–238.
- [263] Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17:S1–S9.
- [264] McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1578–1585.
- [265] O'Grady JG, Hardy P, Burroughs AK, Elbourne D. Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin (TMC) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. *Am J Transplant* 2007;7:137–141.
- [266] Dumortier J, Guillaud O, Boillot O. Conversion from twice daily tacrolimus to once daily tacrolimus in long-term stable liver transplant recipients: a single-center experience with 394 patients. *Liver Transpl* 2013;19:529–533.
- [267] Trunecka P, Boillot O, Seehofer D, Pinna AD, Fischer L, Ericzon BG, et al. Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2313–2323.
- [268] Beckebaum S, Jacob S, Sweid D, Sotiropoulos GC, Saner F, Kaiser G, et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transpl Int* 2011;24:666–675.
- [269] Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1699–1708.
- [270] Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A, Punch J, et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:442–450.
- [271] Sterneck M, Fischer L, Gahlemann C, Gundlach M, Rogiers X, Broelsch C. Mycophenolate mofetil for prevention of liver allograft rejection: initial results of a controlled clinical trial. *Ann Transplant* 2000;5:43–46.
- [272] Fischer L, Sterneck M, Gahlemann CG, Malago M, Rogiers X, Broelsch CE. A prospective study comparing safety and efficacy of mycophenolate mofetil versus azathioprine in primary liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2000;32:2125–2127.
- [273] Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant* 2004;4:237–243.
- [274] Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Roth D, Sageshima J, Kupin W, et al. Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplant recipients given tacrolimus and daclizumab/thymoglobulin: one year follow-up. *Transplantation* 2008;86:67–74.
- [275] Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:231–236.
- [276] Johnston A, He X, Holt DW. Bioequivalence of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of three studies in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2006;82:1413–1418.
- [277] Cantisani GP, Zanotelli ML, Gleisner AL, de Mello Brandao A, Marroni CA. Enteric-coated mycophenolate sodium experience in liver transplant patients. *Transplant Proc* 2006;38:932–933.
- [278] Miras M, Carballo F, Egea J, Martinez C, Alvarez-Lopez MR, Sanchez-Bueno F, et al. Clinical evolution in the first 3 months of patients after liver transplantation in maintenance phase converted from mycophenolate mofetil to mycophenolate sodium due to gastrointestinal complications. *Transplant Proc* 2007;39:2314–2317.
- [279] Dunkelberg JC, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Kugelmas M, Steinberg T, et al. Sirolimus as primary immunosuppression in liver transplantation is not associated with hepatic artery or wound complications. *Liver Transpl* 2003;9:463–468.
- [280] McAlister VC, Peltekian KM, Malatjalian DA, Colohan S, MacDonald S, Bitter-Suermann H, et al. Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus. *Liver Transpl* 2001;7:701–708.
- [281] McKenna GJ, Trotter JF. Sirolimus—it doesn't deserve its bad Rap(a). *J Hepatol* 2012;56:285–287.
- [282] Murgia MG, Jordan S, Kahan BD. The side effect profile of sirolimus: a phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. *Kidney Int* 1996;49:209–216.
- [283] Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, Salizzoni M, Rimola A, Abeywickrama K, et al. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl* 2002;8:132–142.
- [284] Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, Tsui TY, Lorf T, Obed A. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Hepatology* 2011;54:541–554.
- [285] Calmus Y, Scheele JR, Gonzalez-Pinto I, Jaurieta EJ, Klar E, Pageaux GP, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002;8:123–131.
- [286] Hirose R, Roberts JP, Quan D, Osorio RW, Freise C, Ascher NL, et al. Experience with daclizumab in liver transplantation: renal transplant dosing without calcineurin inhibitors is insufficient to prevent acute rejection in liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:307–311.
- [287] Bajjoka I, Hsaiky L, Brown K, Abouljoud M. Preserving renal function in liver transplant recipients with rabbit anti-thymocyte globulin and delayed initiation of calcineurin inhibitors. *Liver Transpl* 2008;14:66–72.
- [288] Soliman T, Hetz H, Burghuber C, Gyori G, Silberhumer G, Steininger R, et al. Short-term versus long-term induction therapy with antithymocyte globulin in orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2007;20:447–452.
- [289] Klintmalm GB. Immunosuppression, generic drugs and the FDA. *Am J Transplant* 2011;11:1765–1766.
- [290] Trofe-Clark J, Gabardi S, McDevitt-Potter L, Alloway RR. Immunosuppression, generic drugs and the FDA. *Am J Transplant* 2012;12:792–793. Author reply 4.
- [291] Latran, Latran M. Response to Klintmalm on the use of generic immunosuppression. *Am J Transplant* 2012;12:791. Author reply 4.
- [292] Alloway RR, Isaacs R, Lake K, Hoyer P, First R, Helderman H, et al. Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *Am J Transplant* 2003;3:1211–1215.
- [293] Taube D, Jones G, O'Beirne J, Wennberg L, Connor A, Rasmussen A, et al. Generic tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Transplant* 2014;28:623–632.
- [294] Ensor CR, Trofe-Clark J, Gabardi S, McDevitt-Potter LM, Shullo MA. Generic maintenance immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2011;31:1111–1129.
- [295] Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931–940.
- [296] de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 2000;35:333–346.
- [297] Calmus Y, Kamar N, Gugenheim J, Duvoux C, Ducerf C, Wolf P, et al. Assessing renal function with daclizumab induction and delayed tacrolimus introduction in liver transplant recipients. *Transplantation* 2010;89:1504–1510.

- [298] Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant* 2009;9:327–336.
- [299] Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, Kneteman NM, Marleau D, Cantarovich M, et al. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl* 2005;11:1064–1072.
- [300] Biselli M, Vitale G, Gramenzi A, Riili A, Berardi S, Camma C, et al. Two yr mycophenolate mofetil plus low-dose calcineurin inhibitor for renal dysfunction after liver transplant. *Clin Transplant* 2009;23:191–198.
- [301] Cicinnati VR, Yu Z, Klein CG, Sotiropoulos GC, Saner F, Malago M, et al. Clinical trial: switch to combined mycophenolate mofetil and minimal dose calcineurin inhibitor in stable liver transplant patients—assessment of renal and allograft function, cardiovascular risk factors and immune monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1195–1208.
- [302] Creput C, Blandin F, Deroure B, Roche B, Saliba F, Charpentier B, et al. Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1004–1010.
- [303] Koch RO, Graziadei IW, Schulz F, Nachbaur K, Konigsrainer A, Margreiter R, et al. Long-term efficacy and safety of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction. *Transpl Int* 2004;17:518–524.
- [304] Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y, Duvoux C, Vanlemmens C, Hardgwissen J, et al. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1755–1760.
- [305] Reich DJ, Clavien PA, Hodge EE. Mycophenolate mofetil for renal dysfunction in liver transplant recipients on cyclosporine or tacrolimus: randomized, prospective, multicenter pilot study results. *Transplantation* 2005;80:18–25.
- [306] Dharancy S, Iannelli A, Hulin A, Declerck N, Schneck AS, Mathurin P, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy for severe side effects of calcineurin inhibitors following liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:610–613.
- [307] Moreno Planas JM, Cuervas-Mons Martinez V, Rubio Gonzalez E, Gomez Cruz A, Lopez-Monclus J, Sanchez-Turrión V, et al. Mycophenolate mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1650–1655.
- [308] Raimondo ML, Dagher L, Papatheodoridis GV, Rolando N, Patch DW, Davidson BR, et al. Long-term mycophenolate mofetil monotherapy in combination with calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Transplantation* 2003;75:186–190.
- [309] Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2005;5:2954–2960.
- [310] Schlitt HJ, Barkmann A, Boker KH, Schmidt HH, Emmanouilidis N, Rosenau J, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet* 2001;357:587–591.
- [311] Duvoux C, Pageaux GP. Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. *J Hepatol* 2011;54:1041–1054.
- [312] Chang BS, Hong WS, Lee E, Yeo SM, Bang IS, Chung YH, et al. Ultrastructural observations on morphological changes in hair during 25 years of weathering. *Forensic Sci Int* 2005;151:193–200.
- [313] Hong M, Angus PW, Jones RM, Vaughan RB, Gow PJ. Predictors of improvement in renal function after calcineurin inhibitor withdrawal for post-liver transplant renal dysfunction. *Clin Transplant* 2005;19:193–198.
- [314] Sandborn WJ, Hay JE, Porayko MK, Gores GJ, Steers JL, Krom RA, et al. Cyclosporine withdrawal for nephrotoxicity in liver transplant recipients does not result in sustained improvement in kidney function and causes cellular and ductopenic rejection. *Hepatology* 1994;19:925–932.
- [315] Germani G, Pleguezuelo M, Villamil F, Vaghjiani S, Tsochatzis E, Andreana L, et al. Azathioprine in liver transplantation: a reevaluation of its use and a comparison with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2009;9:1725–1731.
- [316] Asrani SK, Leise MD, West CP, Murad MH, Pedersen RA, Erwin PJ, et al. Use of sirolimus in liver transplant recipients with renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2010;52:1360–1370.
- [317] Abdelmalek MF, Humar A, Stickel F, Andreone P, Pascher A, Barroso E, et al. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial. *Am J Transplant* 2012;12:694–705.
- [318] Teperman L, Moonka D, Sebastian A, Sher L, Marotta P, Marsh C, et al. Calcineurin inhibitor-free mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial. *Liver Transpl* 2013;19:675–689.
- [319] Castroagudin JF, Molina E, Romero R, Otero E, Tome S, Varo E. Improvement of renal function after the switch from a calcineurin inhibitor to everolimus in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction. *Liver Transpl* 2009;15:1792–1797.
- [320] De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl* 2009;15:1262–1269.
- [321] Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation—PROTECT. *Am J Transplant* 2012;12:1855–1865.
- [322] Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A, et al. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:701–710.
- [323] De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2012;12:3008–3020.
- [324] Saliba F, De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013;13:1734–1745.
- [325] Wataishi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimotohno K. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003;38:1282–1288.
- [326] Berenguer M, Royuela A, Zamora J. Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transpl* 2007;13:21–29.
- [327] Firpi RJ, Soldevila-Pico C, Morelli GG, Cabrera R, Levy C, Clark VC, et al. The use of cyclosporine for recurrent hepatitis C after liver transplant: a randomized pilot study. *Dig Dis Sci* 2010;55:196–203.
- [328] Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Greenberg HB, Wright TL. Hepatitis C virus and the host: an imbalance induced by immunosuppression? *Hepatology* 2000;32:433–435.
- [329] Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830–836.
- [330] Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Benlloch S, et al. Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. *J Hepatol* 2006;44:717–722.
- [331] Samonakis DN, Triantos CK, Thalheimer U, Quaglia A, Leandro G, Teixeira R, et al. Immunosuppression and donor age with respect to severity of HCV recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:386–395.
- [332] Vivarelli M, Burra P, La Barba G, Canova D, Senzolo M, Cucchetti A, et al. Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: a prospective study. *J Hepatol* 2007;47:793–798.
- [333] Manousou P, Cholongitas E, Samonakis D, Tsochatzis E, Corbani A, Dhillon AP, et al. Reduced fibrosis in recurrent HCV with tacrolimus, azathioprine and steroids versus tacrolimus: randomised trial long term outcomes. *Gut* 2014;63:1005–1013.
- [334] Filipponi F, Callea F, Salizzoni M, Grazi GL, Fassati LR, Rossi M, et al. Double-blind comparison of hepatitis C histological recurrence Rate in HCV+ Liver transplant recipients given basiliximab + steroids or basiliximab + placebo, in addition to cyclosporine and azathioprine. *Transplantation* 2004;78:1488–1495.
- [335] Kato T, Gaynor JJ, Yoshida H, Montalvano M, Takahashi H, Pyrsopoulos N, et al. Randomized trial of steroid-free induction versus corticosteroid maintenance among orthotopic liver transplant recipients with hepatitis C virus: impact on hepatic fibrosis progression at one year. *Transplantation* 2007;84:829–835.
- [336] Klintmalm GB, Davis GL, Teperman L, Netto GJ, Washburn K, Rudich SM, et al. A randomized, multicenter study comparing steroid-free immunosuppression and standard immunosuppression for liver transplant recipients with chronic hepatitis C. *Liver Transpl* 2011;17:1394–1403.

Clinical Practice Guidelines

- [337] Segev DL, Sozio SM, Shin EJ, Nazarian SM, Nathan H, Thuluvath PJ, et al. Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl* 2008;14:512–525.
- [338] Kornberg A, Kupper B, Tannapfel A, Hommann M, Scheele J. Impact of mycophenolate mofetil versus azathioprine on early recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Int Immunopharmacol* 2005;5:107–115.
- [339] Patsenker E, Schneider V, Ledermann M, Saegesser H, Dorn C, Hellerbrand C, et al. Potent antifibrotic activity of mTOR inhibitors sirolimus and everolimus but not of cyclosporine A and tacrolimus in experimental liver fibrosis. *J Hepatol* 2011;55:388–398.
- [340] Mannova P, Beretta L. Activation of the N-Ras-PI3K-Akt-mTOR pathway by hepatitis C virus: control of cell survival and viral replication. *J Virol* 2005;79:8742–8749.
- [341] McKenna GJ, Trotter JF, Klintmalm E, Onaca N, Ruiz R, Jennings LW, et al. Limiting hepatitis C virus progression in liver transplant recipients using sirolimus-based immunosuppression. *Am J Transplant* 2011;11:2379–2387.
- [342] De Simone P, Carrai P, Precisi A, Petruccioli S, Baldoni L, Balzano E, et al. Conversion to everolimus monotherapy in maintenance liver transplantation: feasibility, safety, and impact on renal function. *Transpl Int* 2009;22:279–286.
- [343] De Ruvo N, Cucchetti A, Lauro A, Masetti M, Cautero N, Di Benedetto F, et al. Preliminary results of a “prope” tolerogenic regimen with thymoglobulin pretreatment and hepatitis C virus recurrence in liver transplantation. *Transplantation* 2005;80:8–12.
- [344] Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Olivera-Martinez MA, Grant WJ, Mercer DF, Baojiang C, Langnas A, et al. Impact of anti-thymocyte globulin during immunosuppression induction in patients with hepatitis C after liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2014;59:2804–2812.
- [345] Marcos A, Eghtesad B, Fung JJ, Fontes P, Patel K, Devera M, et al. Use of alemtuzumab and tacrolimus monotherapy for cadaveric liver transplantation: with particular reference to hepatitis C virus. *Transplantation* 2004;78:966–971.
- [346] Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999;397:530–534.
- [347] Freise CE, Ferrell L, Liu T, Ascher NL, Roberts JP. Effect of systemic cyclosporine on tumor recurrence after liver transplantation in a model of hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 1999;67:510–513.
- [348] Rodriguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, Garcia-Caparrós C, O’Beirne J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:1193–1199.
- [349] Vivarelli M, Bellusci R, Cucchetti A, Cavrini G, De Ruvo N, Aden AA, et al. Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: better patient selection or lower immunosuppression? *Transplantation* 2002;74:1746–1751.
- [350] Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study of 412 patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:7319–7325.
- [351] Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaoli M, Del Gaudio M, Lauro A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg* 2008;248:857–862.
- [352] Liang W, Wang D, Ling X, Kao AA, Kong Y, Shang Y, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:62–69.
- [353] Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:411–419.
- [354] Schnitzbauer AA, Zuelke C, Graeb C, Rochon J, Bilbao I, Burra P, et al. A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus-containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2010;10:190.
- [355] Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2016;100:116–125.
- [356] Shiah HS, Chen CY, Dai CY, Hsiao CF, Lin YJ, Su WC, et al. Randomised clinical trial: comparison of two everolimus dosing schedules in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:62–73.
- [357] Zhu AX, Abrams TA, Micksad R, Blaszkowsky LS, Meyerhardt JA, Zheng H, et al. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011;117:5094–5102.
- [358] Tjon AS, Sint Nicolaas J, Kwekkeboom J, de Man RA, Kazemier G, Tilanus HW, et al. Increased incidence of early de novo cancer in liver graft recipients treated with cyclosporine: an association with C2 monitoring and recipient age. *Liver Transpl* 2010;16:837–846.
- [359] Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blanche G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998;351:623–628.
- [360] O’Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1186–1191.
- [361] Lebbe C, Euvrard S, Barrou B, Pouteil-Noble C, Garnier JL, Glotz D, et al. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi’s sarcoma. *Am J Transplant* 2006;6:2164–2168.
- [362] Calne R, Friend P, Moffatt S, Bradley A, Hale G, Firth J, et al. Prope tolerance, perioperative campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet* 1998;351:1701–1702.
- [363] Starzl TE. Acquired immunologic tolerance: with particular reference to transplantation. *Immunol Res* 2007;38:6–41.
- [364] Starzl TE. Immunosuppressive therapy and tolerance of organ allografts. *N Engl J Med* 2008;358:407–411.
- [365] Assy N, Adams PC, Myers P, Simon V, Minuk GY, Wall W, et al. Randomized controlled trial of total immunosuppression withdrawal in liver transplant recipients: role of ursodeoxycholic acid. *Transplantation* 2007;83:1571–1576.
- [366] Devlin J, Doherty D, Thomson L, Wong T, Donaldson P, Portmann B, et al. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology* 1998;27:926–933.
- [367] Eason JD, Cohen AJ, Nair S, Alcantera T, Loss GE. Tolerance: is it worth the risk? *Transplantation* 2005;79:1157–1159.
- [368] Feng S, Ekong UD, Lobritto SJ, Demetris AJ, Roberts JP, Rosenthal P, et al. Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. *JAMA* 2012;307:283–293.
- [369] Girlanda R, Rela M, Williams R, O’Grady JG, Heaton ND. Long-term outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:1708–1709.
- [370] Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR, Demetris AJ, Flynn B, Irish W, et al. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation* 1997;63:243–249.
- [371] Oike F, Yokoi A, Nishimura E, Ogura Y, Fujimoto Y, Kasahara M, et al. Complete withdrawal of immunosuppression in living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:1521.
- [372] Pons JA, Yelamos J, Ramirez P, Oliver-Bonet M, Sanchez A, Rodriguez-Gago M, et al. Endothelial cell chimerism does not influence allograft tolerance in liver transplant patients after withdrawal of immunosuppression. *Transplantation* 2003;75:1045–1047.
- [373] Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Kiuchi T, Fujita S, et al. Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. *Transplantation* 2001;72:449–454.
- [374] Tisone G, Orlando G, Cardillo A, Palmieri G, Manzia TM, Baiocchi L, et al. Complete weaning off immunosuppression in HCV liver transplant recipients is feasible and favourably impacts on the progression of disease recurrence. *J Hepatol* 2006;44:702–709.
- [375] Tryphonopoulos P, Tzakis AG, Weppler D, Garcia-Morales R, Kato T, Madariaga JR, et al. The role of donor bone marrow infusions in withdrawal of immunosuppression in adult liver allotransplantation. *Am J Transplant* 2005;5:608–613.
- [376] Orlando G, Manzia T, Baiocchi L, Sanchez-Fueyo A, Angelico M, Tisone G. The Tor Vergata weaning off immunosuppression protocol in stable HCV liver transplant patients: the updated follow up at 78 months. *Transpl Immunol* 2008;20:43–47.
- [377] Pons JA, Ramirez P, Revilla-Nuin B, Pascual D, Baroja-Mazo A, Robles R, et al. Immunosuppression withdrawal improves long-term metabolic parameters, cardiovascular risk factors and renal function in liver transplant patients. *Clin Transplant* 2009;23:329–336.
- [378] Londono MC, Rimola A, O’Grady J, Sanchez-Fueyo A. Immunosuppression minimization vs. complete drug withdrawal in liver transplantation. *J Hepatol* 2013;59:872–879.
- [379] Benitez C, Londono MC, Miquel R, Manzia TM, Abrales JG, Lozano JJ, et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug with-

drawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology* 2013;58:1824–1835.

[380] Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680–687.

[381] Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889–896.

[382] Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32:673–684.

[383] Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:492–499.

[384] Carrion JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2010;51:23–34.

[385] Crespo G, Lens S, Gambato M, Carrion JA, Marino Z, Londono MC, et al. Liver stiffness 1 year after transplantation predicts clinical outcomes in patients with recurrent hepatitis C. *Am J Transplant* 2014;14:375–383.

[386] Terrault NA. Hepatitis C therapy before and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:S58–S66.

[387] Brown KA, Fontana RJ, Russo MW, Levitsky J, Yoshida EM, Vargas HE, et al. Twice-daily telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in genotype 1 HCV liver transplant recipients: interim week 16 safety and efficacy results of the prospective, multicenter REFRESH study. *Hepatology* 2013;58:209A.

[388] Coilly A, Dumortier J, Botta-Fridlund D, Latournerie M, Leroy V, Pageaux GP, et al. Sustained virological response after protease inhibitor-based therapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation: a multicentric european experience. *Hepatology* 2013;58:316A.

[389] Faisal N, Renner EL, Bilodeau M, Yoshida EM, Wong P, Ma MM, et al. Protease inhibitor-based triple therapy is highly effective in liver transplant recipients with genotype 1 hepatitis C recurrence: a Canadian multicentre experience. *Hepatology* 2013;58:238A.

[390] Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. *J Hepatol* 2014;61:S120–S131.

[391] Coilly A, Roche B, Duclos-Vallee JC, Samuel D. Management of HCV transplant patients with triple therapy. *Liver Int* 2014;34:46–52.

[392] Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown Jr RS, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148:108–117.

[393] Forns X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2015;61:1485–1494.

[394] Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown Jr RS, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014;371:2375–2382.

[395] Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.

[396] Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology* 2014;60:220A.

[397] Brown RS, Reddy KR, O’Leary JG, Kuo A, Morelli G, Stravitz RT, et al. Safety and efficacy of new DAA-based therapy for hepatitis C post-transplant: interval results from the HCV-TARGET longitudinal, observational study. *Hepatology* 2014;60:1269A.

[398] Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679–687.

[399] Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, Garcia-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007;132:1746–1756.

[400] Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329:1842–1847.

[401] Samuel D. Liver transplantation and hepatitis B virus infection: the situation seems to be under control, but the virus is still there. *J Hepatol* 2001;34:943–945.

[402] Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, Papatheodoridis GV. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2011;17:1176–1190.

[403] Dumortier J, Chevallier P, Scoazec JY, Berger F, Boillot O. Combined lamivudine and hepatitis B immunoglobulin for the prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation: long-term results. *Am J Transplant* 2003;3:999–1002.

[404] Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998;28:585–589.

[405] Loomba R, Rowley AK, Wesley R, Smith KG, Liang TJ, Pucino F, et al. Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:696–700.

[406] Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007;132:931–937.

[407] Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, Gonzalez A, Miras M, et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIG) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;38:811–817.

[408] Fung J, Chan SC, Cheung C, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2013;108:942–948.

[409] Terrault N. Prophylaxis in HBV-infected liver transplant patients: end of the HBIG era? *Am J Gastroenterol* 2013;108:949–951.

[410] Lucey MR, Schaubel DE, Guidinger MK, Tome S, Merion RM. Effect of alcoholic liver disease and hepatitis C infection on waiting list and posttransplant mortality and transplant survival benefit. *Hepatology* 2009;50:400–406.

[411] Faure S, Herrero A, Jung B, Duny Y, Daures JP, Mura T, et al. Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. *J Hepatol* 2012;57:306–312.

[412] Vaillant GE. A 60-year follow-up of alcoholic men. *Addiction* 2003;98:1043–1051.

[413] DiMartini A, Crone C, Dew MA. Alcohol and substance use in liver transplant patients. *Clin Liver Dis* 2011;15:727–751.

[414] DiMartini A, Dew MA, Chaiffetz D, Fitzgerald MG, Devera ME, Fontes P. Early trajectories of depressive symptoms after liver transplantation for alcoholic liver disease predicts long-term survival. *Am J Transplant* 2011;11:1287–1295.

[415] Cuadrado A, Fabrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2005;11:420–426.

[416] Rice JP, Lucey MR. Should length of sobriety be a major determinant in liver transplant selection? *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:259–264.

[417] Dumortier J, Guillaud O, Adham M, Boucaud C, Delafosse B, Bouffard Y, et al. Negative impact of de novo malignancies rather than alcohol relapse on survival after liver transplantation for alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis of 305 patients in a single center. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1032–1041.

[418] Tandon P, Goodman KJ, Ma MM, Wong WW, Mason AL, Meeberg G, et al. A shorter duration of pre-transplant abstinence predicts problem drinking after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1700–1706.

[419] Patil DT, Yerian LM. Evolution of nonalcoholic fatty liver disease recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:1147–1153.

[420] Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol* 2010;53:199–206.

[421] Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:394–402, e1.

[422] El-Masry M, Puig CA, Saab S. Recurrence of non-viral liver disease after orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2011;31:291–302.

[423] Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:575–581.

Clinical Practice Guidelines

- [424] Graziadei IW. Live donor liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: is disease recurrence increased? *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:301–305.
- [425] Matter MS, Decaens T, Andersen JB, Thorgeirsson SS. Targeting the mTOR pathway in hepatocellular carcinoma: current state and future trends. *J Hepatol* 2014;60:855–865.
- [426] Chen K, Man K, Metselaar HJ, Janssen HL, Peppelenbosch MP, Pan Q. Rationale of personalized immunosuppressive medication for hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:261–269.
- [427] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
- [428] Sposito C, Mariani L, Germini A, Flores Reyes M, Bongini M, Grossi G, et al. Comparative efficacy of sorafenib versus best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a case-control study. *J Hepatol* 2013;59:59–66.
- [429] Yoon DH, Ryoo BY, Ryu MH, Lee SG, Hwang S, Suh DJ, et al. Sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:768–773.
- [430] Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001;72:1934–1939.
- [431] Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wade H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006;6:2651–2659.
- [432] Rodriguez-Peralvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Reducing early exposure to calcineurin inhibitors: the key factor for a successful renal sparing strategy. *Am J Transplant* 2013;13:239.
- [433] Gavalda J, Vidal E, Lumbre C. Infection prevention in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:27–33.
- [434] Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:2058–2070.
- [435] Safdar N, Said A, Lucey MR, Knechtle SJ, D'Alessandro A, Musat A, et al. Infected bilomas in liver transplant recipients: clinical features, optimal management, and risk factors for mortality. *Clin Infect Dis* 2004;39:517–525.
- [436] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96:333–360.
- [437] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:3–26.
- [438] Burra P, Buda A, Livi U, Rigotti P, Zanus G, Calabrese F, et al. Occurrence of post-transplant lymphoproliferative disorders among over thousand adult recipients: any role for hepatitis C infection? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1065–1070.
- [439] Allen U, Preiksaitis J. Epstein-barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S87–S96.
- [440] Singh N, Wagener MM, Marino IR, Gayowski T. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices. *Transplantation* 2002;73:63–67.
- [441] Osawa M, Ito Y, Hirai T, Isozumi R, Takakura S, Fujimoto Y, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2007;13:566–570.
- [442] Patel R, Portela D, Badley AD, Harmsen WS, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, et al. Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:926–934.
- [443] Eschenauer GA, Lam SW, Carver PL. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009;15:842–858.
- [444] Martin SI, Fishman JA. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S227–S233.
- [445] Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009;48:1657–1665.
- [446] Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;40:581–587.
- [447] Yehia BR, Blumberg EA. *Mycobacterium tuberculosis* infection in liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:1129–1135.
- [448] Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, Lopez R, Post A, Costa MA. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transpl* 2012;18:1140–1146.
- [449] Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver Int* 2010;30:948–957.
- [450] Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology* 2009;137:2010–2017.
- [451] Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 2007;46:1198–1207.
- [452] Millonig G, Graziadei IW, Eichler D, Pfeiffer KP, Finkenstedt G, Muehlechner P, et al. Alendronate in combination with calcium and vitamin D prevents bone loss after orthotopic liver transplantation: a prospective single-center study. *Liver Transpl* 2005;11:960–966.
- [453] Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet* 2001;357:342–347.
- [454] Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int* 2001;12:484–492.
- [455] Sethi A, Stravitz RT. Review article: medical management of the liver transplant recipient – a primer for non-transplant doctors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:229–245.
- [456] Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni Jr JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891–1901.
- [457] Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K, Mark W, et al. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:2355–2361.
- [458] Penn I. Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg* 1996;2:52–59.
- [459] Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681–1691.
- [460] Herrero JJ, Espana A, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Alvarez-Cienfuegos J, et al. Nonmelanoma skin cancer after liver transplantation. Study of risk factors. *Liver Transpl* 2005;11:1100–1106.
- [461] Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int* 2010;30:1247–1258.
- [462] Herrero JJ, Pardo F, D'Avola D, Alegre F, Rotellar F, Inarrairaegui M, et al. Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract carcinomas after liver transplantation: the effect of smoking withdrawal. *Liver Transpl* 2011;17:402–408.
- [463] Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl* 2012;18:1277–1289.
- [464] Bergner M. Quality of life, health status, and clinical research. *Med Care* 1989;27:S148–S156.
- [465] Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA* 1995;273:59–65.
- [466] Kanwal F, Hays RD, Kilbourne AM, Dulai GS, Gralnek IM. Are physician-derived disease severity indices associated with health-related quality of life in patients with end-stage liver disease? *Am J Gastroenterol* 2004;99:1726–1732.
- [467] Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996;334:835–840.
- [468] Jay CL, Butt Z, Ladner DP, Skaro AI, Abecassis MM. A review of quality of life instruments used in liver transplantation. *J Hepatol* 2009;51:949–959.
- [469] Bona MD, Rupolo G, Ponton P, Iemmolo RM, Boccagni P, Destro C, et al. The effect of recurrence of HCV infection of life after liver transplantation. *Transpl Int* 1998;11:S475–S479.
- [470] De Bona M, Ponton P, Ermani M, Iemmolo RM, Feltrin A, Boccagni P, et al. The impact of liver disease and medical complications on quality of life and psychological distress before and after liver transplantation. *J Hepatol* 2000;33:609–615.
- [471] Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Societal reintegration after liver transplantation: findings in alcohol-related and non-alcohol-related transplant recipients. *Ann Surg* 2004;239:93–98.
- [472] Ruppert K, Kuo S, DiMartini A, Balan V. In a 12-year study, sustainability of quality of life benefits after liver transplantation varies with pretransplantation diagnosis. *Gastroenterology* 2010;139:1619–1629, 29 e1–e4.

- [473] Desai R, Jamieson NV, Gimson AE, Watson CJ, Gibbs P, Bradley JA, et al. Quality of life up to 30 years following liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1473–1479.
- [474] Burra P, De Martin E, Gitto S, Villa E. Influence of age and gender before and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:122–134.
- [475] Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Liver transplantation and health-related quality of life: scoring differences between men and women. *Liver Transpl* 2004;10:88–96.
- [476] Bunzel B, Laederach-Hofmann K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance? A literature overview. *Transplantation* 2000;70:711–716.
- [477] McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002;288:2868–2879.
- [478] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–497.
- [479] Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2003.
- [480] Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation* 2007;83:858–873.
- [481] Cramer J, Rosenheck R, Kirk G, Krol W, Krystal J. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. *Value Health* 2003;6:566–573.
- [482] Rodriguez A, Diaz M, Colon A, Santiago-Delpin EA. Psychosocial profile of noncompliant transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23:1807–1809.
- [483] Germani G, Lazzaro S, Gnoato F, Senzolo M, Borella V, Rupolo G, et al. Nonadherent behaviors after solid organ transplantation. *Transplant Proc* 2011;43:318–323.
- [484] Burra P, Germani G, Gnoato F, Lazzaro S, Russo FP, Cillo U, et al. Adherence in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17:760–770.
- [485] Burra P. The adolescent and liver transplantation. *J Hepatol* 2012;56:714–722.
- [486] Gilmour S, Adkins R, Liddell GA, Jhangri G, Robertson CM. Assessment of psychoeducational outcomes after pediatric liver transplant. *Am J Transplant* 2009;9:294–300.
- [487] Sorensen LG, Neighbors K, Martz K, Zelko F, Bucuvalas JC, Alonso EM. Cognitive and academic outcomes after pediatric liver transplantation: Functional Outcomes Group (FOG) results. *Am J Transplant* 2011;11:303–311.
- [488] Fredericks EM, Magee JC, Opiari-Arrigan L, Shieck V, Well A, Lopez MJ. Adherence and health-related quality of life in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008;12:289–299.
- [489] Gilmour SM, Sorensen LG, Anand R, Yin W, Alonso EM. School outcomes in children registered in the studies for pediatric liver transplant (SPLIT) consortium. *Liver Transpl* 2010;16:1041–1048.
- [490] Shemesh E. Beyond graft survival and into the classroom: should school performance become a new posttransplant outcome measure? *Liver Transpl* 2010;16:1013–1015.
- [491] Bownik H, Saab S. Health-related quality of life after liver transplantation for adult recipients. *Liver Transpl* 2009;15:S42–S49.
- [492] Aberg F, Hockerstedt K, Roine RP, Sintonen H, Isoniemi H. Influence of liver-disease etiology on long-term quality of life and employment after liver transplantation. *Clin Transplant* 2012;26:729–735.
- [493] Huda A, Newcomer R, Harrington C, Blegen MG, Keeffe EB. High rate of unemployment after liver transplantation: analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Liver Transpl* 2012;18:89–99.
- [494] Burra P, Germani G, Masier A, De Martin E, Gambato M, Salonia A, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? *Transplantation* 2010;89:1425–1429.
- [495] Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK. Health-related quality of life after liver transplantation: a meta-analysis. *Liver Transpl Surg* 1999;5:318–331.
- [496] Ho JK, Ko HH, Schaeffer DF, Erb SR, Wong C, Buczkowski AK, et al. Sexual health after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1478–1484.
- [497] Sorrell JH, Brown JR. Sexual functioning in patients with end-stage liver disease before and after transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1473–1477.
- [498] Huyghe E, Kamar N, Wagner F, Yeung SJ, Capietto AH, El-Kahwaji L, et al. Erectile dysfunction in liver transplant patients. *Am J Transplant* 2008;8:2580–2589.
- [499] Burra P. Sexual dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:S50–S56.
- [500] Johnson EM, Zimmerman J, Duderstadt K, Chambers J, Sorenson AL, Granger DK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety, tolerance, and preliminary pharmacokinetics of ascending single doses of orally administered sirolimus (rapamycin) in stable renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1996;28:987.
- [501] Lee S, Coco M, Greenstein SM, Schechner RS, Tellis VA, Glicklich DG. The effect of sirolimus on sex hormone levels of male renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2005;19:162–167.
- [502] Mass K, Quint EH, Punch MR, Merion RM. Gynecological and reproductive function after liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:476–479.
- [503] McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:1592–1599.
- [504] <<http://www.fda.gov>>.
- [505] Robinson LR, Switala J, Tarter RE, Nicholas JJ. Functional outcome after liver transplantation: a preliminary report. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:426–427.
- [506] Beyer N, Aadahl M, Strange B, Kirkegaard P, Hansen BA, Mohr T, et al. Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999;5:301–309.
- [507] Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Paul SM, Dodd MJ, et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:1896–1905.
- [508] Painter P, Krasnoff J, Paul SM, Ascher NL. Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:213–219.
- [509] Roske AE, Plauth M. Liver transplantation, body composition, and substrate utilization: does organ transplantation normalize the metabolic situation of the patient? *Nutrition* 1999;15:504–505.
- [510] Kallwitz ER. Metabolic syndrome after liver transplantation: preventable illness or common consequence? *World J Gastroenterol* 2012;18:3627–3634.
- [511] Didsbury M, McGee RG, Tong A, Craig JC, Chapman JR, Chadban S, et al. Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2013;95:679–687.
- [512] Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int* 2005;18:461–466.
- [513] Fishman JA, Grossi PA. Donor-derived infection—the challenge for transplant safety. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:663–672.

International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients

Michael Charlton, MD,¹ Josh Levitsky, MD,² Bashar Aqel, MD,³ John O'Grady, MD,⁴ Julie Hemibach, MD,⁵ Mary Rinella, MD,² John Fung, MD,¹ Marwan Ghabril, MD,⁶ Ray Thomason, MD,⁷ Patrizia Burra, MD,⁸ Ester Coelho Little, MD,⁹ Marina Berenguer, MD,¹⁰ Abraham Shaked, MD,¹¹ James Trotter, MD,¹² John Roberts, MD,¹³ Manuel Rodriguez-Davalos, MD,¹⁴ Mohamed Rela, MBBS,⁴ Elizabeth Pomfret, MD,¹⁵ Caroline Heyrend, PharmD,¹⁴ Juan Gallegos-Orozco, MD,⁷ and Faouzi Saliba, MD¹⁶

Abstract: Effective immunosuppression management is central to achieving optimal outcomes in liver transplant recipients. Current immunosuppression regimens and agents are highly effective in minimizing graft loss due to acute and chronic rejection but can also produce a substantial array of toxicities. The utilization of immunosuppression varies widely, contributing to the wide disparities in posttransplant outcomes reported between transplant centers. The International Liver Transplantation Society (ILTS) convened a consensus conference, comprised of a global panel of expert hepatologists, transplant surgeons, nephrologists, and pharmacologists to review the literature and experience pertaining to immunosuppression management to develop guidelines on key aspects of immunosuppression. The consensus findings and recommendations of the ILTS Consensus guidelines on immunosuppression in liver transplant recipients are presented in this article.

(*Transplantation* 2018;102: 727–743)

The steady improvement in patient and graft survival rates after liver transplantation (LT) has been related to many factors, including improved efficacy of immunosuppression (IS). Effective IS management is central to achieving

optimal outcomes in liver transplant recipients. The advent of more specific, potent IS agents has, while greatly reducing graft losses through acute and chronic rejection, been associated with an increasing burden of toxicities. Although dosing

Received 21 December 2017. Revision received 23 January 2018.

Accepted 5 February 2018.

¹ Transplant Institute, University of Chicago, Chicago, IL.

² Kovler Transplant Institute, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, IL.

³ Transplant Center, Mayo Clinic Arizona, Phoenix, AZ.

⁴ Liver Transplant Unit, King's College Hospital, London, England, UK.

⁵ Transplant Center, Mayo Clinic, Rochester, MN.

⁶ Division of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University, Indianapolis, IN.

⁷ Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Utah, Salt Lake City, UT.

⁸ Multivisceral Transplant Unit, Padova University, Padova, Italy.

⁹ Banner University Medical Center, Phoenix, AZ.

¹⁰ Liver Unit, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain.

¹¹ Transplant Institute, Pennsylvania University Hospital, Philadelphia, PA.

¹² Simmons Transplant Institute, Baylor University Medical Center, Dallas, TX.

¹³ Department of Surgery, University of California San Francisco, San Francisco, CA.

¹⁴ Intermountain Transplant Center, Primary Children's Hospital, Salt Lake City, UT.

¹⁵ Transplant Center, University of Colorado Medical Center, Denver, CO.

¹⁶ Center Hépatobiliaire, Hospital Paul-Brousse, Paris, France.

M.C. received research support and is a consultant for Gilead, Merck, Janssen, Bristol Myers, Novartis, and AbbVie. M.B. received grants from Gilead and is a member of the advisory boards for Gilead, AbbVie, MSD, BMS, partially funded by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). P.B. is in the advisory board, speaker of Astellas, Gilead, Kedrion, Biotest, and Sandoz, travel in the last 2 years supported by Astellas, Gilead, Kedrion, Biotest, and Sandoz. M.R. is a consultant for Gilead, Enanta, Intercept, Genfit, Chronic Liver Disease Foundation, and Novartis. J.F.

received research support and is a consultant for Novartis and Atellas. J.G.-O. is in the advisory board for AbbVie and Gilead and received clinical trial support from Allergan, Conatus, Genfit, Gilead, Intercept, and Mallinckrodt. M.G. and R.T. declare no conflicts of interest. F.S. received research support and is a consultant for Novartis and Atellas.

M.C. participated in the conception, study design, acquisition and interpretation of results, drafting and revision of the article. J.L. participated in the conception, study design, acquisition and interpretation of results, drafting and revision of the article, joint first author. B.A. participated in the study design, acquisition and interpretation of results, editing of the article. J.O'G. participated in the study design, acquisition and interpretation of results, editing of the article. J.H. participated in the study design, acquisition and interpretation of results, editing of the article. M.R. participated in the study design, acquisition and interpretation of results, editing of the article. M.G. participated in the study design, acquisition and interpretation of results, editing of the article. R.T. participated in the study design, acquisition and interpretation of results, editing of the article. P.B. participated in the study design, acquisition and interpretation of results, editing of the article. E.C.L. participated in the study design, acquisition and interpretation of results, editing of the article. M.B. participated in the study design, acquisition and interpretation of results, editing of the article. A.S. participated in the study design, acquisition and interpretation of results, editing of the article. J.T. participated in the study design, acquisition and interpretation of results, editing of the article. J.R. participated in the study design, acquisition and interpretation of results, editing of the article. M.R.-D. participated in the study design, acquisition and interpretation of results, editing of the article. M.R. participated in the study design, acquisition and interpretation of results, editing of manuscript. E.P. participated in the study design, acquisition and interpretation of results, editing of the article.

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0041-1337/18/10205-0727

DOI: 10.1097/TP.0000000000002147

guidelines are available for individual IS agents, the overall approach to IS varies widely between transplant centers. The ILTS convened a consensus conference, comprised of a global panel of expert hepatologists, transplant surgeons, nephrologists, and pharmacologists to develop guidelines on key aspects of IS management. Summaries of the evidence were presented to the entire group of panelists. Six broad areas of IS were addressed by the consensus panel. These topics were addressed through a critical review of the literature, followed by working group proposals and subsequent consensus, which was reviewed by the whole group. As for other ILTS guidelines, the Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation approach was used to determine the grade of the evidence and the strength of the recommendations.¹ Quality of evidence, benefits to risk ratio, resource use, and cost-effectiveness were all considered in developing guidelines. Recommendations were rated according to quality of the evidence (rated as very low, low, moderate, or high) and strength (rated as strong or conditional [weak]) and reflect perceived probability of benefit likely to be gained by adherence to guidance.

The consensus findings and recommendations of the International Liver Transplant Society Consensus guidelines on IS in liver transplant recipients are presented in this document. The guidance, which will be updated to reflect new evidence as it becomes available, is intended for healthcare providers caring for patients before and after LT. This guidance is also intended to assist third parties in decision making regarding access to IS regimens.

General Aspects of Liver Transplant IS

Immunosuppression after LT can be divided into the induction and maintenance phases, as well as general resumption of these phases in managing a rejection episode. Induction therapy usually consists of intravenous corticosteroids immediately posttransplant for several days until oral corticosteroids can be initiated. Use of other induction agents, such as IL-2 receptor antibodies or more lymphodepleting therapy (antithymocyte globulin), is increasing because these are often used to delay the introduction of calcineurin inhibitor (CNI) therapy in patients with kidney dysfunction. Other uses of induction therapy are for those at higher immunological risk (retransplantation for rejection, immune-mediated liver disease, simultaneous liver-kidney; highly sensitized) compared with essentially all other recipients who are considered lower immunological risk. The mainstay of maintenance IS therapy are the CNIs, with tacrolimus (TAC) being preferred over cyclosporine for initial therapy. Antiproliferative agents, such as mycophenolic acid and azathioprine, and mTORis can be used to lower the toxicity of CNI therapy or for those at higher risk of rejection, usually in combination with lower-dose CNI therapy. The specific nuances of induction and maintenance therapy decision making are further discussed in the sections below, after the initial review of liver transplant rejection.

Acute and Chronic T Cell-mediated and Antibody-mediated Rejections

Hepatic allograft rejection remains an important cause of morbidity and can lead to graft loss in patients undergoing LT. Major advances in immunosuppressive therapy have significantly lowered the incidence of rejection, and for the most part, the IS required to treat rejection is often more impactful on

outcomes than the rejection itself, with the exception being late acute or chronic rejection.²⁻⁵ Liver biopsy is mandatory for all types of rejection discussed below and may need to be repeated if biochemical responses are not achieved or other etiologies implicated. Based on the Banff Working Group, T cell-mediated rejection (TCMR) should replace the older terminology of acute cellular rejection, and antibody-mediated rejection (AMR) should replace the older terminology of humoral rejection.⁶

TCMR

T cell-mediated rejection is characterized by T-cell infiltrates with fewer populations of other inflammatory cells. Tacrolimus-based IS is more effective at reducing the incidence and severity of TCMR compared with cyclosporine-based therapy and remains the mainstay for initial and maintenance IS therapy. T cell-mediated rejection severity is based on the following¹: inflammation intensity and distribution,² tissue damage extent, and³ direct or indirect signs of vascular/ischemic injury.^{6,7} Histological grading should be standardized based on the Banff working group on liver allograft pathology⁶⁻⁸: global assessment of the overall rejection grade and a semiquantitative assessment of the 3 main histological characters: portal inflammation, bile duct inflammation/damage, and venous endothelial inflammation. The individual scores are added to produce the overall rejection activity index (RAI): mild (RAI, < 4), moderate (RAI, 4-6), and severe (RAI, > 7-9).

Early TCMR is typically within 90 days of transplant and characterized by inflammatory bile duct damage and pleomorphic portal inflammation, with paucity of interface activity. Incidence is between 10% and 30%, and most studies reveal little impact on graft and patient survival, depending on the era analyzed.^{2,5} Mild TCMR should be treated by an increase in CNIs with or without addition of other agents (antimetabolites or mTORi); pulse steroid therapy may not be required. Moderate and moderate to severe TCMR should be treated with pulse steroid therapy (typically 500-1000 mg given daily or every other day for 3 doses) with an increase in maintenance CNI and/or other agents if appropriate. Patients who fail to respond, generally on repeat biopsy, or select patients with severe cholestatic TCMR should be treated with lymphodepleting antibody therapy (eg, antithymocyte globulin). T-cell and B-cell subset monitoring can be considered when using thymoglobulin and dose can be increased in absence of adequate response. IL-2 receptor blockers have no role in treatment and there is limited evidence to support the use of alemtuzumab. On balance, most would advocate for resuming opportunistic infection prophylaxis (antiviral, antifungal, pneumocystis carinii pneumonia) for a period similar to after the transplant procedure - 3 to 6 months - in patients given lymphodepleting antibodies or several courses of pulse steroids.

Early TCMR

Recommendation 1.1

Diagnosis of TCMR (early and late) should be based on histological findings. Repeat liver biopsy after treatment is not required in patients with appropriate biochemical response. However,

repeat liver biopsy should be considered in patients with suboptimal biochemical response to guide further treatment escalation.

Recommendation 1.2

Treatment of TCMR should be determined by degree of liver injury and histological activity.

Mild TCMR should be treated by an increase in CNI and may not require steroid therapy.

Moderate and moderate-severe TCMR should be treated by an increase in CNI with pulse intravenous steroid therapy followed by a slow oral steroid taper. In selected patients with severe TCMR associated with significant graft injury and cholestasis, antibody-depleting therapy can be considered as a first-line therapy.

Steroid-resistant TCMR should be treated with antibody depleting therapy (anti-thymocyte globulin).

Quality/Certainty of Evidence: High

Strength of Recommendation: Strong

Late TCMR occurs greater than 90 days in 7.5%-23% of liver recipients.^{2,4} Several studies showed that late TCMR is associated with reduced graft survival.^{2,4,9} Risk factors include younger age, female gender, autoimmune etiology of liver disease, nonbiologically related donor, prior episode of early TCMR, and noncompliance. Histology can be different than classic TCMR, for example, interface hepatitis, plasma cell infiltrates, and perivenulitis.^{10,11} Although there may be a correlation between plasma cell hepatitis and the development of alloantibodies, it is unclear if hepatic injury is inflammation or antibody-mediated. Treatment is generally based on the same algorithm used to treat early TCMR (see above). Steroid resistance can be seen in a small percentage, with up to 25% progressing to chronic rejection.^{2,4,9}

Chronic rejection usually evolves from severe or persistent acute rejection and results in potentially irreversible bile duct and/or vascular injury.⁸ The incidence of chronic rejection is approximately 1% to 5% in adults, but as high as 16% in the pediatric population.¹² Risk factors include autoimmune etiology of liver disease, donor/recipient sex mismatch, cyclosporine-based IS, noncompliance, number and severity of TCMR episodes, and retransplantation for rejection.^{13,14} The minimal diagnostic criteria include: 1. Bile duct loss affecting greater than 50% of the portal tracts or 2. Bile duct atrophy/pyknosis affecting the majority of the bile ducts with or without duct loss or 3. Foam cell obliterative arteriopathy.⁸ Although there is limited evidence to support a specific immunosuppressive regimen for chronic rejection, a cyclosporine-based regimen should be switched to a TAC-based one.¹³

Chronic TCMR

Recommendation 1.3

Diagnosis of Chronic TCMR should be suspected in patients with prior history of TCMR,

who develop progressive cholestasis that is unresponsive to modifications in the IS regimen. Diagnosis should always be confirmed by liver biopsy.

Treatment of chronic TCMR is difficult. Patients with chronic TCMR who are receiving cyclosporine should be switched to TAC.

Quality/certainty of evidence: Moderate
Strength of recommendation: Strong

AMR

Although donor-specific antibodies may be seen in nearly 25% of liver transplant candidates and recipients, biopsy-proven AMR is rare (<1% of all and <5% of sensitized patients).¹⁵⁻²⁰ In patients with TCMR not responding to the standard therapy, AMR should be considered.

Utilizing the Banff criteria, a diagnosis of acute AMR requires classic histologic features, C4d (+) vascular staining, circulating DSA, exclusion of other causes and classified as definite, suspicious, or indeterminate.⁶ Mild acute AMR likely responds to steroid boluses or lymphodepletion therapy used to treat moderate to severe TCMR, which can be coexisting. Moderate to severe AMR should be treated with DSA-depleting strategies, despite a lack of evidence and consensus. The only available data are based on case reports or inferred from the strategies used in nonhepatic transplants, such as plasmapheresis, intravenous immunoglobulin, and anti-B cell or plasma cell agents (ie, rituximab, bortezomib).²¹⁻²³ Treatment, such as eculizumab aimed at blocking complement, has been described in kidney AMR.²⁴⁻²⁶

The diagnosis of chronic AMR requires mild-moderate inflammation with low-grade interface activity and fibrosis, (+) C4d staining (may be negative, and this is "possible" chronic AMR), and circulating DSA present in last 3 months.⁶ However, there is a lack of certainty regarding the diagnosis of chronic AMR given that many of the findings have been noted in biopsies of stable patients with normal liver tests. Evidence on incidence is limited, and there is currently no defined treatment strategy.

AMR

Recommendation 1.4

Diagnosis of AMR requires a liver biopsy demonstrating classic histology, C4d (+), circulating DSA, and exclusion of other causes.

Initial treatment of mild, acute AMR should be with steroid boluses.

Treatment of moderate to severe AMR can include plasmapheresis and IVIG with or without anti-B cell agents, such as rituximab, bortezomib, or eculizumab

Chronic AMR has no defined treatment strategy.

Quality/Certainty of Evidence: Moderate
Strength of Recommendation: Conditional

TABLE 1.**The impact of IS on metabolic syndrome**

	Hyperlipidemia	Hypertension	Obesity	Diabetes mellitus
CNIs	+	++	+	++
	Population studied: Liver transplant	Population studied: Liver transplant	Population studied: Liver transplant	Population studied: Liver transplant Caveats: (Tac > CsA)
Mycophenolate/azathioprine	–	–	–	–
Corticosteroids	+	+	+	+++
	Population studied: Liver transplant	Population studied: Liver transplant	Population studied: Liver transplant	Population studied: Liver transplant
mTOR inhibitors	++	+	–	–
	Population studied: Liver transplant	Population studied: Renal transplant		
Thymoglobulin	–	–	–	–
IL2-receptor antibodies	–	–	–	–

IS in Patients With Metabolic Syndrome

The metabolic syndrome (MetS), widely defined by the modified National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III,²⁷ is characterized by the presence of central obesity, hyperlipidemia, insulin resistance and hypertension. Metabolic syndrome can worsen or develop de novo after LT. The International Diabetes Federation definition should be considered in Asian patients.²⁸ The risk of developing de novo MetS after LT has been reported to be 33%, 27%, and 40% at 3, 6, and 12 months, respectively.²⁹

The Impact of IS on Metabolic Syndrome

Choice of IS can influence the development of various aspects of the MetS (Table 1). Calcineurin inhibitors are associated with hyperlipidemia, hypertension, and diabetes mellitus, steroids are associated with these conditions as well as obesity and mTORis are associated with hyperlipidemia (strong evidence).

Posttransplant MetS and IS**Recommendation 2.1**

Corticosteroids carry significant risk for all components of MetS and should be minimized where possible.

Calcineurin inhibitors, in addition to independently causing renal insufficiency, contribute to post-LT hypertension and dyslipidemia.

Antiproliferatives, (azathioprine and mycophenolate) and **antibody-based therapies** (basiliximab and thymoglobulin) are neutral with regard to impact on features of post-LT MetS.

Mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORi) (eg, everolimus [EVL]) are associated with diminished weight gain, a lower frequency of cardiac events but also with dyslipidemia post-LT. They are neutral with regard to diabetes mellitus (DM) and hypertension (HTN).

Quality/certainty of evidence: Limited-Moderate
Strength of recommendation: Conditional

Considerations in the Management of Obesity

Liver transplant recipients gain 10% to 20% of their weight in the first 6 to 12 months post,^{30,31} and pre-LT obesity predicts post-LT diabetes mellitus.³² There are limited data on the efficacy of general diet and exercise recommendations or weight loss medications on the prevalence or outcomes of MetS post-LT.³³ Sleeve gastrectomy during or after LT, and gastric bypass post-LT appear to be effective in selected patients.³⁴⁻³⁸ Among bariatric surgery techniques, sleeve gastrectomy has the comparative advantage of not altering IS absorption.

The impact of steroid avoidance or minimization on weight gain post-LT is likely favorable, though evidence has

TABLE 2.**Important DDI between IS and common medications to treat metabolic conditions**

	HMG-CoA reductase inhibitors (Statins)	Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi)	Angiotensin receptor antagonists (ARB)	Calcium channel blockers (CCB)
CNIs (TAC, cyclosporine)	↑ in statin concentrations	↑ risk of AKI	↑ risk of AKI	↑ in CNI concentration
mTORi (SRL, EVL)	No DDI	↑ Risk of angioedema	No DDI	↑ in mTORi concentration
Antiproliferative agents (mycophenolate)	No DDI	No DDI	No DDI	No DDI

DDI, drug-drug interactions.

been mixed.³⁹⁻⁴² The use of mTORi for CNi minimization or elimination is associated with less weight gain post-LT than standard-dose CNi regimens.^{43,44}

Obesity

Recommendation 2.2

Exercise and nutritional modifications are cornerstones of managing weight gain after LT.

Specific medical or surgical interventions for post-LT obesity can be considered on an individual basis. Weight loss surgery can be considered in patients with medically complicated obesity resistant to behavioral modification.

Minimizing exposure CNIs and corticosteroids is recommended to mitigate posttransplant weight gain.

Quality/certainly of evidence: Moderate
Strength of recommendation: Strong

Considerations in Management of Hyperlipidemia

Dyslipidemia is present in 40% to 66% of post-LT patients. Immunosuppressants (CNI, mTORi, and corticosteroids) can contribute to post-LT hyperlipidemia.⁴⁵⁻⁴⁷ Therefore, yearly fasting lipid panel is recommended in LT recipients. It is important to consider the interaction between HMGCoA reductase inhibitors (statin) and CNIs, as both are metabolized by cytochrome P450-3A4, resulting in increased statin concentrations that may increase the risk of rhabdomyolysis. Statins should be started at a lower dose and gradually titrated. Hydrophilic statins such as fluvastatin and pravastatin are preferred as they are not metabolized by cytochrome P450-3A4 (Table 2).

The American Cardiology Association/American Heart Association atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk calculator is recommended to assess risk of ASCVD⁴⁸ (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-estimator/>) followed by selection of appropriate therapy according to risk category.⁴⁹ Recommendations for managing dyslipidemia post-LT are summarized in Figure 1.⁴⁵

Dyslipidemia

Recommendation 2.3

Screening: Fasting lipid panel should be obtained at 3-6 months, 1 year and annually thereafter post LT. Recommended target LDL-C is <100 mg/dL. Recommended triglyceride levels <250 mg/dL.

Management: All patients with post-LT dyslipidemia should attempt dietary/lifestyle measures. If no improvement within six months, a statin should be added.

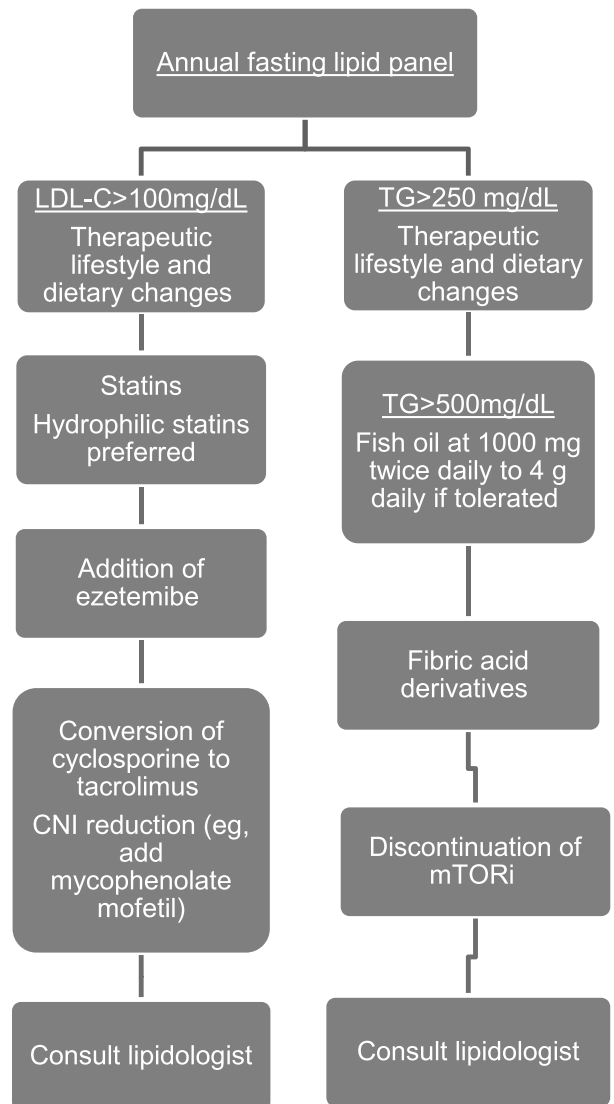


FIGURE 1. A stepwise approach to the treatment of dyslipidemia post liver transplantation.

Pravastatin is preferred for initial statin therapy due to less interactions with calcineurin inhibitors. Other statins should be started at 50% of recommended dose in patients on CNI and avoided in conjunction with cyclosporine A.

If dyslipidemia develops on cyclosporine A, consider switching to tacrolimus due to decreased severity of drug-drug interactions with statins.

If dyslipidemia develops while receiving mTORi, initially treat with lipid lowering agent. If unable to reach triglyceride goal, then consider mTORi dose-reduction or switching to alternative immunosuppressive agent.

Quality/certainly of evidence: Limited-Moderate
Strength of recommendation: Conditional

Considerations in Management of Diabetes Mellitus

The prevalence of DM pre-LT is approximately 33% 1 year post-LT, with the prevalence of new-onset DM after transplant occurring in up to 26% of patients.^{50,51} Diabetes mellitus is a major predictor of adverse events, including hepatic artery thrombosis, rejection and mortality.^{46,52}

Pretransplant DM almost always persists and may become more severe after LT. Contributing factors include IS, weight gain and denervation of the liver at transplantation.⁵¹ The goals of post-LT DM management are similar to the nontransplant setting, with the exception of HgbA1c target goal of less than 7.0%.⁵¹ Lifestyle modifications, such as American Diabetes Association Diet and exercise, are cornerstones of managing DM post-LT.

Tacrolimus and cyclosporine impair insulin synthesis and secretion by beta cells. Corticosteroids can promote insulin resistance via an increase in gluconeogenesis, decreased beta-cell insulin production and peripheral glucose utilization. mTORi can decrease beta-cell proliferation and increase glucose transporter-4 signaling. Early posttransplant hyperglycemia can often be improved by addressing modifiable factors, such as minimization of maintenance IS agents (corticosteroids and CNI). Transplant specific and general facets of medical therapy of DM are presented in Table 3. When high-dose corticosteroids are administered, insulin therapy is the safest and most effective agent for hyperglycemia control. As TAC is more diabetogenic than cyclosporine, conversion might improve glucose control.

Diabetes Mellitus (DM)

Recommendation 2.4

Screening and Monitoring: Glucose intolerance is very common post-LT. All LT recipients should undergo fasting glucose and HgbA1c measurement, at a minimum, at 3 to 6 months, 1 year and annually thereafter. HgbA1c target goal should be <7.0%,

Screening for retinopathy and proteinuria should be performed annually.

Management: A combination of lifestyle modifications and IS minimization, especially corticosteroids, aligned with program protocols is the most important modifiable factors in limiting the impact of post-LT DM. Medical therapy of post-LT DM should be according to standard guidelines (eg, American Diabetes Association guidelines).

Conversion from TAC to cyclosporine-based IS may improve control of diabetes and glucose intolerance.

Quality/certainly of evidence: Moderate
Strength of recommendation: Strong

Considerations in Management of Hypertension

Hypertension increases cardiovascular disease, chronic kidney disease (CKD), and the risk of overall death more than 1-year post-LT.⁴⁶ The prevalence of post-LT hypertension approaches 70%, with blood pressure being particularly labile in the early posttransplant period^{46,53-55} primarily related to the effects of the CNI through renal vasoconstriction.

The ILTS recommendations on the management of HTN are guided primarily by the presumed mechanism, concomitant diseases, and the recommendations from national joint taskforces for the general population. Table 4 displays the considerations of anti-hypertensive agents in the liver transplant population.

Hypertension

Recommendation 2.5

Screening and Monitoring: Hypertension

TABLE 3.

Considerations in treatment of diabetes mellitus post-LT

Drug	Available evidence in transplant patients	Considerations
Metformin	Safe in kidney transplant	Preferred with normal renal function due to decreased weight gain. Caution in AKI/CKI (lactic acidosis). Hold for significant infection. Consider in pre-DM.
Sulfonylureas	Efficacy not proven. Small study kidney transplant. No Δ CSA kinetics	More hypoglycemia with AKI/CKI DDI with CSA. Glipizide or glimepiride preferred in renal dysfunction.
Thiazolidinediones	Safe and effective in small studies KTx	Weight gain, CHF, bone loss Efficacy in pre-LT NASH, CVD protection
Repaglinide DPP4 inhibitors	Safe, effective, no DDI c CNI, sm study KTx c PTDM Vildagliptin safe, effective kidney transplant RCT Sitagliptin:(CCS and retrospective data)	Risk of hypoglycemia with \downarrow GFR vs. sulfonylureas Dose reduce all but linagliptin with \downarrow GFR
GLP-1 agonists	Liraglutide: 5 kidney transplant patients treated, no effect on IS Exenatide: no data	Nausea, impacts gastric emptying, gut motility. No if GFR < 40 mL/min
SGLT-2 inhibitors α -glucosidase inhibitors	No data No data	Volume depletion, increased risk of GU infection, DKA. Avoid. Avoid with low GFR

TABLE 4.**Considerations in the pharmacologic management of hypertension in liver transplant recipient**

Agent class	Clinical considerations
Calcium channel blockers	Amlodipine, and nifedipine are preferred due to their inhibition of CNI's renal vasoconstriction. The non-dihydropyridine calcium channel blockers—diltiazem and verapamil are not recommended due to their propensity to drug-drug interactions that increase bioavailability of CNI's levels.
Beta-blockers	Nonspecific Beta-blockers are second line agents without the same physiologic basis as CCB, but are as effective as CCB in LT patients
ACEs, ARBs, and direct renin inhibitors	These agents are recommended as first line in LT patients with CKD(with or without proteinuria), and DM.
Diuretics	Thiazides and loop diuretics may be used to address volume overload associated with CNIs and MTOR inhibitors in LT patients. Note of caution: CNIs and MTORs with diuretics require electrolyte monitoring due to potential electrolyte disturbances.

is common post-LT. All LT recipients should undergo measurement of resting blood pressure at a minimum, daily for the first month, at 3 to 6 months, 1 year and annually thereafter. The blood pressure goal after LT (not adjusting for age) is less than 130/80 mm Hg.

Quality/certainly of evidence: High

Strength of recommendation: Strong

Management: A combination of lifestyle modifications and IS minimization, especially corticosteroids and CNIs, are the important modifiable factors in limiting the impact of post-LT HTN. Lifestyle measures should include sodium restriction, weight loss and exercise. Medical therapy (see Table 4) is often initiated in conjunction with lifestyle and IS modifications.

Quality/certainly of evidence: Moderate

Strength of recommendation: Strong

IS Minimization

Long-term IS management should be aimed at identifying the appropriate drug type(s) and dose that suppresses alloimmune responses while minimizing adverse consequences of IS. The identification of the ideal IS regimen for each individual patient begins at the time of transplantation and is based primarily on the clinical presentation at the time of transplant and the etiology of liver failure. Personalizing IS can be viewed as adjustment of IS protocols that take into consideration recipient characteristics, etiology of primary liver disease and magnitude of alloimmune activation. Immunosuppression minimization strategies are safest when initiated after the first third postoperative month and should, in general, be considered in the context of liver chemistry tests that have been stable for at least 4 weeks preceding the protocol initiation. There is no need for a liver biopsy before starting the IS minimization protocol. If liver chemistry tests become elevated during the protocol, the first step is to return to the previous dose of/or regimen of IS. If the liver chemistry tests remain elevated, liver biopsy is performed to evaluate for

late rejection.^{2,4,56} Overall, clinically guided minimization is possible and safe, whereas the development of biomarkers of immune activation is still in its early stages.

Eligibility for IS Minimization

Recommendation 3.1

Patients may be considered for IS minimization protocols, except:

- (1) those with biopsy proven steroid-resistant rejection,
- (2) those who are transplanted for immune mediated diseases (initial or re-transplant) and
- (3) those who had a definitive episode of AMR

Quality/certainly of evidence: Moderate

Strength of recommendation: Conditional

Steroid Discontinuation

By 3 months after liver transplant, most patients should be off corticosteroids. The recommendation is to decrease the dose of corticosteroids slowly with a goal of discontinuation. As mentioned above, in patients at higher immunological risk (eg, immune-mediated diseases), consideration should be given to either maintaining low dose steroids long term or adding AZA, mycophenolate mofetil (MMF) or MPA to facilitate steroid weaning.⁵⁷

CNI Monotherapy

Patients who had an uneventful first 3 months post-transplant and remain stable are candidates for CNI monotherapy after 3 months.⁵⁸ In countries where sustained release TAC formulation is not available, compressing the standard dose of TAC and administering the equivalent dose once a day can be considered with the goal of improving compliance. For transplant centers that favor the IS with TAC, the trough TAC level at 3 months should be 6 to 10 ng/mL.⁵⁹ If cyclosporine is the CNI of choice, the expected level at 3 months is between 150 and 200 ng/mL. From months 3 to 12, the dose of CNI can be decreased slowly while monitoring levels. At the end of the first year, TAC trough levels should be no higher than 5 ng/mL and cyclosporine trough levels no higher than 100 ng/mL. From year 1 onward, the TAC trough levels can be dropped to 3 ng/mL. After year 5,

drug levels are less *important*, and if there is good graft function as evidenced by stable and normal liver chemistry tests, trough levels of TAC just above the lower limit of detection are acceptable. However, complete IS withdrawal should be limited to clinical trials. In patients with posttransplant lymphoproliferative disorder and those with other malignancies postliver transplant, the rate of IS minimization can be accelerated with a goal of using very low doses of IS (see malignancy section below).

Dual to Monotherapy Conversion

A patient on dual therapy should be evaluated for possible switch to monotherapy at any time point post-LT (usually >1 year), assuming low immunological risk and likelihood of benefit from monotherapy. Monotherapy can be with TAC, with a trough level around 5 ng/mL; EVL with a trough level between 3 and 8 ng/mL⁶⁰; MMF at a dose of 1 g every 12 hours.^{61,62} The switch to EVL monotherapy, for example, for renal sparing effect, may be done earlier than at 1 to 2 years, keeping in mind the substantial risk of rejection seen in EVL monotherapy conversion studies. It may be preferable to utilize a second maintenance agent, for example, MMF or low dose corticosteroids. In such cases, close monitoring for rejection is recommended. The ILTS recognizes that some centers use sirolimus (SRL) in posttransplant patients. Nevertheless, the consensus group did not make any recommendations for SRL use, given that it is not FDA-approved, and there are other alternatives (EVL) available.

Strategies for Minimization of IS

Recommendation 3.2

Corticosteroids: By 3 months after liver transplant most patients should be tapered off of corticosteroids; those at higher immunological risk (eg, immune-mediated diseases, history of steroid-resistant rejection) should be considered for long-term low-dose steroids or replacement with antiproliferative agents.

Calcineurin Inhibitor monotherapy: All patients who are eligible for minimization of IS are potential candidates for CNi monotherapy after 3 months.

Dual to monotherapy conversion: Patients who are intolerant of CNi monotherapy or at higher immunological risk should be considered for dual therapy with a combination of 2 of the following: CNi, MMF, or EVL. Generally after 1 year, non-CNi monotherapy may be considered in patients at low immunological risk.

Quality/certainly of evidence: Moderate
Strength of recommendation: Conditional

Malignancy and IS

Malignancy is one of the most important complications in liver transplant recipients. The most common cancers are

nonmelanoma skin cancer and recurrent hepatocellular carcinoma (HCC), followed by non-Hodgkins lymphoma, lung and renal cell cancer (RCC).⁶³ Patients transplanted for alcoholic liver disease and primary sclerosing cholangitis are particularly at risk.⁶⁴ There are convincing data in animal and human studies that IS promotes malignancy.⁶⁵⁻⁶⁷ Modulation of IS may alter the development of specific malignancies and the most widely recognized immunosuppressive agents in this category are mTORis which have anti-neoplastic effects.⁶⁸ In fact, mTOR inhibitors are approved for the treatment of several malignancies including neuroendocrine tumor (NET), advanced RCC, astrocytoma, pancreatic cancer and certain breast cancers. Because of their recognized anti-neoplastic effects, mTOR inhibitors have been extensively studied in the prevention of malignancies common in transplant recipients, namely skin cancer and HCC.

IS and HCC

There is some evidence suggesting that high levels of IS may be associated with higher rates of HCC recurrence. Longer courses of corticosteroids and higher levels of CNIs are associated with an increased risk of recurrence.^{69,70} Results from retrospective studies suggest that mTOR inhibitors, primarily SRL, reduce HCC recurrence by approximately 50%⁷¹⁻⁷⁵ and several meta-analyses reiterate these findings.⁷⁶⁻⁷⁸ However, these studies may have been biased by the selection of historical controls whose rate of recurrence was up to twofold higher. Based on these initial promising findings, a randomized controlled trial (RCT) was undertaken to study the effect of SRL on HCC recurrence.⁷⁹ Five hundred twenty-five liver transplant recipients with HCC were randomized at 4 to 8 weeks after transplant to SRL or non-SRL containing immunosuppressive regimens. Although there was no difference in recurrence-free or overall survival with SRL at study end (year 8), patients within Milan criteria at transplant (lower risk) had higher recurrence-free and overall survival at five years. Whether the same findings would be observed with EVL, which is approved in LT as opposed to SRL, is unknown. Currently, there is an ongoing RCT evaluating the effect of EVR on HCC recurrence in patients whose disease is over Milan criteria on explant.⁴⁴

IS and Skin Cancer

Early observations reported significantly less squamous cell skin cancer in kidney transplant recipients on SRL. These observations led to 4 RCTs which reported an approximately 50 % reduction in the recurrence of nonmelanoma skin cancer in patients with previous skin lesions, mostly prior SCCa.⁸⁰⁻⁸³ These results have been confirmed in meta-analyses.^{84,85}

IS and Other Malignancies

Because posttransplant malignancies are so problematic, pretransplant candidates are actively screened for malignancies and affected patients are often disqualified from transplantation. As a result, studies measuring the impact of IS on these other cancers require large cohorts of patients primarily drawn from registry analyses and meta-analyses of large registration trials.^{63,84,86} These reports have shown no overall benefit of mTOR inhibitors in preventing other malignancies. Although there is a higher rate of prostate cancer in recipients on mTOR inhibitors, the clinical significance and

explanation for this observation are not clear. Because EVR has demonstrated efficacy against NET and RCC, recipients with either of these tumors may benefit from EVR-based IS.^{87,88}

IS and Malignancies

Recommendation 4.1

HCC: Beyond generally minimizing overall IS, the optimal IS strategy for minimizing the frequency and severity of recurrence of HCC, including the use of mTOR inhibitors, has not been determined

Skin cancers (SCCa): There is evidence that SRL reduces the risk of nonmelanoma skin cancer recurrence in kidney transplant patients. Whether the same effects occur with EVL, which is approved in LT, is not known but seems likely.

Non-HCC, non-SCCa malignancies: There is no direct evidence that mTOR inhibitors prevent other (nonskin, non-HCC) malignancies in liver transplant recipients, although patients with NET or RCC may benefit from EVL-based IS.

Quality/certainly of evidence: Moderate

Strength of recommendation: Conditional

IS in Pediatric Liver Transplant Recipients

Management of IS in the pediatric liver transplant (PLT) population presents several unique challenges compared to adults due to variations in growth and development, disease states, adherence, and risks of long-term exposure to IS. Differences in pediatric pharmacokinetics, route of administration, medication formulation, and sensitivity to medication toxicities further complicate management. Despite the lack of robust studies, consensus guidelines on the management of IS are needed for this population.^{89,90}

Initial IS in PLT Recipients

Review of the centers enrolled in the Studies for Pediatric Liver Transplantation revealed that more than 90% use TAC, a CNI, as primary IS.⁹¹ Tacrolimus is generally preferred over cyclosporine as the latter has increased nephrotoxicity, can cause hirsutism and gingival hyperplasia and may have less bioavailability related to the bilio-enteric anastomosis commonly used in children.^{92,93} Most high-volume pediatric LT programs will start TAC on postoperative days 0 to 1 in combination with intravenous steroids. A third of international centers utilize induction therapy with either IL-2 receptor antagonists or antithymocyte globulin.⁹⁴ With induction therapy, TAC administration can be delayed until postoperative days 3 to 5, particularly if renal sparing is required due to perioperative renal dysfunction.⁹⁵ The use of induction has also been shown in small randomized European studies to reduce exposure to corticosteroids, which are associated with growth retardation, osteoporosis, hypertension, and diabetes.^{96,97}

Maintenance IS in PLT Recipients

Calcineurin inhibitors provide highly effective maintenance IS after LT. Optimal TAC trough concentrations, based on international centers surveyed, are 10 to 12 ng/mL at 0 to 3 months, 6 to 8 ng/mL at 3 to 6 months, and approximately 5 ng/mL after 6 months.^{98,99} Corticosteroids should be weaned within the first 12 months if appropriate.^{97,100} Studies have shown that bone density is not always affected by the use of low doses.¹⁰¹ Data on low-dose chronic prednisone for prevention of graft fibrosis is controversial. The goal of most centers is to reach TAC monotherapy at 1 year after pediatric LT.⁵⁸ Most centers surveyed have set strict goals and monitoring if IS is even more aggressively minimized.^{97,102}

Therapeutic Drug Monitoring in Pediatric LT

Multiple factors affect trough concentrations in children including age, route of administration, medication formulation, graft function, medication interactions, and intestinal motility.¹⁰³ The current standard of care for therapeutic drug monitoring (TDM) of CNI therapy is to obtain trough concentrations at steady state (approximately 3-4 doses or 2-3 days). mTOR inhibitor TDM should also include trough concentrations at steady state, 5 to 7 days for SRL and 2 to 3 days for EVL. Weight-based doses of mycophenolate without TDM have produced excellent safety and efficacy. When TDM of MPA is performed, MPA-AUC is much more reliable than MPA troughs although difficult to perform in clinical practice.⁹⁸ Research in pharmacogenomics and immune assays will likely play an important role in the future of pediatric drug dosing and monitoring.⁹⁷

Modification of IS Based on Primary Disease

More aggressive induction regimens after transplant may be warranted for patients at higher immunological risk, for example, ABO-incompatible organs, retransplantation for rejection, or positive crossmatch if even performed. In contrast, centers often avoid aggressive induction for patients who currently or previously had malignancy or those in acute liver failure.^{104,105} Antiproliferative agents, such as mycophenolate or azathioprine in combination with a CNI, are used in some centers for patients with autoimmune liver disease or multi-visceral organ transplants. These agents may also facilitate more aggressive steroid or CNI reduction.¹⁰⁶ The use of mTOR inhibitors as putative antineoplastic agents has been described for patients with posttransplant lymphoproliferative disorders and other malignancies, such as hepatoblastoma.^{107,108}

Optimization of Adherence

Adherence to IS regimens is always an issue of central importance in pediatric transplantation, requiring the child's and caregiver's cooperation and commitment.¹⁰⁹ Deliberate or unintentional nonadherence to medications can include errors in frequency, dose, or timing required. Adherence can be assessed by patient/family report, refill and pill count assessment, and the medication level variability index, an assessment of deviation from standard trough levels. Depression, posttraumatic stress disorder, child abuse, impulsivity and inattention, poor family functioning, and lack of social support may contribute to nonadherence and are best addressed by mental health and social service professionals.¹¹⁰ Mode of delivery, palatability, cost, frequency, and timing of medication

administration, male sex, nonwhite race/ethnicity, and the adolescent period can also play a role in nonadherence.^{111,112}

Adherence should be continuously addressed with open communication encouraged. Physicians should ask patients in a nonjudgmental way about how often they miss doses, whether they experience side effects, and whether they understand the benefits of taking the medications. Awareness of modifiable psychosocial and financial risk factors might guide earlier interventions.¹¹³⁻¹¹⁵ Instructions to maximize adherence should be coherent and practical. Simple dosing and cues to remind patients to refill and take medications can improve adherence. Other interventions including a token reinforcement system, incentives, teacher or nurse reminders, organized pillboxes, the use of Disease Management Assistance System, and personalized cell phone alarms/text messages has been shown to improve medication adherence and the incidence of rejection.^{116,117}

IS in Pediatric Recipients

Recommendation 5.1

TAC is the CNI of choice for initial and maintenance IS after pediatric LT.

Antibody induction therapy: If antibody induction therapy is used immediately after LT, initiation of CNI therapy can be delayed, typically for up to 5 days. Antibody induction therapy followed by immediate CNI and antiproliferative agents may be warranted for patients at high immunological risk.

mTOR inhibitors may have a role in patients with a history of prior or current malignancy.

Maintenance IS should, when possible, be with TAC monotherapy without corticosteroids after the first year, weighing the risk of rejection.

Adherence to immunosuppressant therapy should be discussed openly at all points of contact with the patient and caregivers, and the use of technology to provide reminders should be considered in clinical practice.

Quality/certainly of evidence: Moderate
Strength of recommendation: Strong

IS in Patients With Renal Insufficiency

Definition and Assessment of Kidney Function in Liver Transplant Candidates and Recipients

Diagnosis and staging of acute kidney injury (AKI) in patients with liver disease should be guided by Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) serum creatinine (Scr) criteria.¹¹⁸⁻¹²⁰ Chronic kidney disease is defined as abnormalities of kidney structure (albuminuria, abnormal urine sediment, renal histology and/or renal ultrasonography) or decreased glomerular filtration rate (GFR) present for ≥ 3 months.¹²¹

CKD should be classified by severity according to the Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives (K/DOQI) (Table 5). While SCr values are used for initial evaluation of kidney function, they should be interpreted with caution in patients with transplant patients due to their tendency to overestimate GFR, especially in patients with malnutrition and fluid overload. Future research is needed to develop estimated GFR (eGFR) equations and biomarkers of renal injury in pre- and post-LT patients.

Assessing Renal Function

Recommendation 6.1

Before transplantation the MDRD-6 equation should be used to derive an eGFR.

After the third postoperative month MDRD-4, 6 or CKD-EPI equation should be used to derive an eGFR.

GFR-derived equations should be used cautiously for assessment of kidney function in this patient population, since they tend to overestimate GFR. Additional tests, such as measured GFR, should be considered when eGFR equations based on Scr are less accurate.

Quality/certainly of evidence: High
Strength of recommendation: Strong

Frequency and Impact of Renal Insufficiency Before and After LT

Kidney dysfunction occurs in 50% of outpatients with decompensated cirrhosis and 20% to 25% of hospitalized patients.¹²² The incidence of mortality, infections and cirrhosis-specific complications increases with severity of AKI.¹²³ At the time of transplantation, 20% to 25% have eGFR less than 30 mL/min per 1.73 m².^{124,125} The incidence of AKI after LT ranges from 17% to 94%.¹²⁶ Severe AKI and the need for renal replacement therapy have been associated with increased mortality posttransplant.^{126,127} Causes of AKI are related to perioperative events, such as hemodynamic instability, ischemia-reperfusion syndrome,¹²⁸ primary dysfunction of the graft, the use of nephrotoxic medications and vena cava clamping.¹²⁹ After LT, the cumulative incidence of CKD \geq stage 3 ranges from 36% to 57%.¹²⁹⁻¹³²

TABLE 5.

From KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD⁴

GFR categories in CKD	GFR (mL/min per 1.73 m ²)
1	≥ 90
2	60-89
3a	45-59
3b	30-44
4	15-29
5	<15

and \geq stage 4, 5% to 25%.^{133,134} Subjects with CKD \geq stage 4 have an increased risk of death parallel to their kidney function.¹³⁴⁻¹³⁶ The cumulative incidence of post-LTx CKD at 5 years in patients with model for end-stage liver disease < 20 and in those with model for end-stage liver disease > 20 at LT was 17% and 37% respectively.¹³⁶

Immunosuppressive therapy with CNIs has been the major cause of CKD post-LT. Other additional factors related to lesions preexisting before transplant (membranoproliferative glomerulonephritis, diabetes mellitus, IgA nephropathy, acute tubular necrosis) or acquired in the peri-operative period. Kidney biopsies are uncommonly performed after LT and generally show lesions such as focal segmental glomerulosclerosis, thrombotic microangiopathy, or related to diabetes mellitus and the use of CNI therapy and hydroxyethylstarch.¹³⁷

Initial IS in Patients With Renal Insufficiency

Early Postoperative Period

CNI-based regimens are associated with a decrease of renal function ranging from 13% to 33% according to whether the CNI is administered alone or in combination with antimetabolite or induction therapy.^{130,138-144} In the 2 largest RCTs (The Respect and the Diamond studies), induction therapy with an anti-interleukine-2 receptor (anti IL-2R) in combination to MMF, with either an initial low dose of prolonged-released TAC or delayed introduction of TAC or prolonged-released TAC until day 5, was associated with significant improvement of renal function at 6 to 12 months.^{138,145}

In the absence of combination therapy with MMF/MPA, the trough levels generally used in RCT during the first month posttransplant range from 8 to 15 ng/mL. In more recent trials using an induction therapy and/or combination with MMF, TAC trough levels during the first month range from 6 to 8 ng/mL with a similar rate of rejection.^{138,141} In one study, the use of intravenous MMF followed by switch to oral form was associated with a low risk of rejection.¹⁴⁶ A meta-analysis of 2 RCTs^{138,141} for renal impairment (n = 712) showed that reduced TAC trough concentrations (<10 ng/mL) within the first month after LTx were associated with less renal impairment at 1 year (RR = 0.51 [0.38-0.69]) compared with conventional TAC trough levels (>10 ng/mL).⁹⁹

Early trials with SRL use in the immediate postoperative period were associated with high incidence of hepatic arterial thrombosis, graft loss, and death and this led to an FDA “black box” warning for its use in de novo LTx recipients.¹⁴⁷ Similarly Belatacept, a selective costimulation blocker, has not been approved for liver transplant recipients for similar reasons.¹⁴² Despite the use in few centers of low dose mTORis to facilitate TAC reduction during the first week posttransplant, the benefit/risk of a very early initiation of mTORis is still under investigation.

Is in the peri-operative period to optimize renal function

Recommendation 6.2

Induction therapy (interleukin-2 receptor antibodies or short-term of antilymphocyte/thymocyte antibody preparations) combined

with corticosteroids and MMF/MPA and reduced dose or delayed initiation of CNIs is associated with superior renal function and less need for renal replacement therapy than early initiation and standard dosing of CNIs.

mTORis should be avoided in the first postoperative month.

Quality/certainly of evidence: Moderate
Strength of recommendation: Strong

Medium and Long-term Postoperative Periods

There is no strict definition but when taking into consideration immunosuppressive medication changes in trials, the medium-term could be considered between 1 and 6 months posttransplant and the long term, 1 year or longer. No data are available on the impact of modification of immunosuppressive regimens between 6 and 12 months posttransplant. Cautious screening, monitoring and treatment of risk factors that could affect renal function should be taken into account in addition to modification of the immunosuppressive regimen following KDIGO clinical guidelines.¹²¹

Randomized controlled trials that have used mTOR inhibitors for CNI sparing are shown in Tables 6 and 7. De novo use of SRL was associated with increased risk of hepatic arterial thrombosis, graft loss and infection without clear benefit on renal function. In the H2304 pivotal trial, a CNI sparing regimen that used EVL (EVL) with target trough levels of 3 to 8 ng/mL, introduced at 28 days posttransplant, and low dose TAC (trough levels below 5 ng/mL) was compared to a TAC arm with standard exposure. EVL plus reduced TAC showed significant improvement of renal function out to 3 years posttransplant, with very low risk of rejection, despite a higher discontinuation rate in the EVL plus reduced TAC arm.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Similar data were shown in the PROTECT multicenter RCT.^{151,152}

Two main mTOR inhibitor studies with renal function as a primary endpoint tested a CNI-free strategy beyond 1 month and compared SRL + MMF¹⁵³ and EVL + MPA¹⁵⁴ to a control group treated with TAC + MMF/MPA. The use of mTORis plus MMF/MPA groups was associated with a beneficial effect on renal function but a moderate increase risk of rejection rate (10-12%). In the H2304 study, EVL (monotherapy) arm with TAC withdrawal at month 4 was terminated early because of increased risk of rejection (~20%).

TABLE 6.

Renal function by stage of kidney disease at various timepoints in 1508 liver transplant patients from 15 centers¹³

Stage of kidney disease	GFR (mL/min per 1.73 m ²)	Before LTx, % (n)	After LT [% (n)]		
			1 Month	12 Months	60 Months
1	≥ 90	54.3 (819)	15.9 (240)	7.7 (117)	5.7 (86)
2	60-89	34.9 (526)	36.4 (549)	41.1 (619)	36.6 (552)
3	30-59	9.5 (143)	43.9 (662)	48.7 (734)	52.7 (795)
4	15-29	1.1 (17)	3.5 (53)	2.4 (36)	3.7 (56)
5	<15 and HD	0.2 (3)	0.3 (4)	0.13 (2)	1.3 (19)

TABLE 7.

Main reported RCTs on the use of mTOR inhibitors after LT according to early or late conversion for EVL and sirolimus respectively

First author (year)	Study arms	N	Time of conversion	Follow-up, mo	Mean (SD) eGFR mL/min per 1.73 m ²	P	Rejection N (%)
EVL early conversion							
Levy G ⁶¹	EVL 0.5 mg BID + CsA	30	Day 0	12	67.3 ± 22		32.1
Phase II (2006)	EVL 1 mg BID + CsA	28			53.7 ± 15	0.15	26.7
	EVL 2 mg BID + CsA	30			59.1 ± 13		25.8
	Placebo + Cyp	31			59 ± 21		40.0
Levy G ⁶¹	EVL 0.5 mg BID + CsA	11	Day 0	36	73.9 ± 23		39.3
Phase II (2006)	EVL 1 mg BID + CsA	11			61.5 ± 30	0.44	30.0
	EVL 2 mg BID + CsA	6			69.9 ± 7		29.0
Masetti M ⁶² (2010)	EVL + CSA	52	D10	12	87.7 ± 26.1	<0.001	5.7%
	CsA ± MMF	26			59.9 ± 12.6		7.7%
De Simone P ³⁴	EVR + low TAC	245	D30 ± 5	12	80.9 ± 27.3	<0.001	3.7
H2304 (2012)	TAC control	243			70.3 ± 23.1		10.7
	TAC elimination	231			80.8 ± 28.8		19.9
Saliba F ³⁵	EVR + low TAC	245	D30 ± 5	24	74.7 ± 26.1	0.007	6.1
H2304 (2013)	TAC control	184			67.8 ± 21.0		13.3
	TAC elimination	163			77.5 ± 26.2		26.4
Fischer L ³⁶	EVR + low TAC	106	D30 ± 5	36	78.7 ± 25.7	<0.005	7.3 ^a
H2304 (2015)	TAC control	125			63.5 ± 18.3		17.7 ^a
	TAC elimination	51			85.5 ± 28.1		26.8 ^a
Fisher L ³⁷	EVL + Cs	101	W4-W12	12	80.3 ± 26.4	0.021	17.7
Protect (2012)	CNI + Cs	102			72.1 ± 24.5		15.3
Sterneck M ³⁸	EVL + Cs	41	W4-W12	36	77.5 ± 23.4	0.059	19.5
Protect (2014)	CNI + Cs	40			67.9 ± 21.8		2.5
Sterneck M ⁶³	EVL + Cs	41	W4-W12	59	77.0 ± 26.0	0.029	17.7
Protect (2016)	CNI + Cs	40			65.3 ± 21.1		15.3
Saliba F ⁴⁰	EVL + MPA + Cs	93	W4	6	95.8 ± 27.7	<0.001	10.0
Simcer (2017)	TAC + MPA + Cs	95			76.0 ± 24.5		2.2
EVL late conversion							
De Simone P ⁴⁵	EVR	72	M12-60	12	53.8 ± 12.8 ^b	0.463	4.1
Rescue (2009)	CNI control	73	CrCl ≤ 60 mL		52.5 ± 12.7 ^b		1.4
Sirolimus early conversion							
Arsani SK ³²	SIR + low TAC	111	<48 h	24	85.6 ^b	0.1	26.4
Phase II (2014)	Tac control	111			77.8 ^b		12.5
Teperman L ³⁹	SIR + MMF	148	W4-W12	12	78.6 ± 27.61 ^b	<0.001	12.2
Spare the nephron (2013)	CNI + MMF	145			64.7 ± 28.02 ^b		4.1
Sirolimus late conversion							
Watson CJ ⁶⁵ (2007)	SIR + AZA	13	≥11 M	12	46.3 ± 11.1	<0.001	0
	CNI + AZA	14			31.8 ± 9.3		0
Shenoy S ⁶⁴ (2007)	SIR + AZA/MMF	20	6 M-8Y	12	72 ± 27 ^b	0.09	5
	CNI + AZA/MMF	20			58 ± 22 ^b		5
Abdelmalek MF ⁴⁴ (2012)	SRL	393	M6-144	12	-4.45 ± 1.12 ^c	0.34	11.7
	CNI control	214			-3.07 ± 1.36 ^c		6.1

^a ITT analysis.

^b Creatinine clearance.

^c Expressed as mean difference of increased creatinine clearance at study endpoint to baseline.

CsA, cyclosporine A; Cs, corticosteroids; AZA, azathioprine; MPA, mycophenolic acid; D, day; M, month; Y, year.

However, if performed, trough levels of mTOR inhibitors should be 5 ng/mL or higher in CNI-free regimen.^{149,154,155}

Optimizing renal function in the early postoperative period

Recommendation 6.3

Early institution at one month of EVL in combination with low dose TAC (≤5 ng/mL) results in a significantly better renal function than is achieved with standard dosing of TAC. This strategy is particularly beneficial in patients with

CKD \geq stage 3 (eGFR <60 mL/min per 1.73 m²).

Quality/certainly of evidence: High

Strength of recommendation: Strong

Long-term IS in Recipients With CKD (>1 year)

Several RCTs and uncontrolled studies that aimed to introduce MMF and either reduce CNI by at least 50% or withdraw CNI completely have been recently summarized.^{126,137} Introduction of MMF/MPA and reduction of CNI was associated with a modest renal improvement and low risk of rejection rate (3.5%).^{126,156} Introduction of MMF/MPA and withdrawal of CNI was associated with significant renal improvement (increase of eGFR by a mean of 8.3 mL/min) but also with an increased risk of acute rejection (3-30%).¹⁵⁷ Therefore MMF/MPA monotherapy should be initiated with caution and on a case by case basis.

Outcomes after conversion to mTOR inhibitors beyond 1 year in patients with established CKD have been associated with variable outcomes (Table 6). The 2 main RCTs that compared either SRL beyond 6 months¹⁵⁸ or EVL beyond 1 year¹⁵⁹ to a CNI regimen failed to demonstrate significant improvement in renal function. Retrospective studies have reported a modest improvement with a low risk of rejection.^{160,161} Overall, the likelihood of prolonged renal function stabilization or improvement after mTOR conversion has not been demonstrated. Therefore, mTOR inhibitors are not generally recommended after 1 to 2 years.

Optimizing renal function in the late (>1 year) postoperative period **Recommendation 6.4**

CNI minimization should be attempted in patients with CKD in the late postoperative period.

Late (≥ 1 yr) conversion to mTORis is of unclear effect on renal function, particularly in patients with CKD ≥ 3 .

Quality/certainly of evidence: Moderate

Strength of recommendation: Conditional

Simultaneous Liver and Kidney Transplantation

In patients with simultaneous liver kidney transplantation (SLK), acute cellular rejection and AMR rates are reasonably low.¹⁶²⁻¹⁶⁴ However, liver allografts may not be fully protective of the renal allograft, especially with preexisting MHC class II DSA.¹⁶⁵ In a series of 140 SLK recipients with long-term follow-up, borderline cellular, acute cellular, antibody-mediated, and chronic kidney rejection occurred in 11.4%, 6.4%, 1.4% and 0.7% patients, respectively.¹⁶² Acute cellular and chronic liver rejections were diagnosed in 11.4% and 2.9% patients respectively. Taner et al also reported that SLK, when compared to kidney transplantation alone, is associated with reduced chronic cellular (OR : 0.13, 95%CI 0.06-0.27) and antibody-mediated alloimmune injury (OR : 0.11, 95% CI 0.03-0.32) in the kidney allograft.¹⁶⁶ In 56 SLK patients, Leca et al¹⁶⁷ analyzed positive flow cytometry

crossmatches and/or the presence of high levels of donor-specific antibodies and found that sensitization did not have a significant negative impact on the survival.

Analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients database showed that less than 20% of patients undergoing SLK received lymphocyte-depleting agents as induction, even among sensitized recipients.¹⁶⁸ In other reports, high-risk recipients with panel-reactive antibody greater than 10% against HLA class I and class II or patients with a positive crossmatch received induction with either an anti IL-2 receptor antagonist or antithymoglobulin. Induction allowed avoidance of steroids and delayed introduction and minimization of CNI therapy.¹⁶⁹

In a meta-analysis of RCT, the use of MMF was superior to AZA for improvement of graft survival and prevention of acute rejection after kidney transplantation.¹⁷⁰ The benefit of MMF in SLK transplantation is not known but likely extrapolated from the kidney alone literature. The use of mTORs to reduce the risk of reduction of cytomegalovirus (CMV) disease and de novo malignancies is common in kidney alone transplantation. No data are available on the use of mTORs in patients with SLK transplantation.¹⁷¹⁻¹⁷³

Combined liver and kidney transplant recipients

Recommendation 6.5

Induction therapy, for example, with antithymocyte globulin, can be considered in highly sensitized patients (positive crossmatch, high DSA MFI levels) who undergo SLK to reduce the risk of acute rejection. Induction therapy may also be recommended in patients with delayed renal graft function to delay and/or minimize CNI use. CNIs, ideally TAC, in combination with corticosteroids and mycophenolate, is recommended for maintenance IS in SLK recipients.

Quality/certainly of evidence: Moderate

Strength of recommendation: Conditional

Future Directions

Unfortunately, several classes of other agents that have had some success and development in non-LT, for example, costimulatory blockade agents, janus-activated kinase inhibitors, protein kinase C inhibitors, have failed to prove both safe and effective in early trials in liver recipients. Thus, the current and near future of IS in liver transplant recipients still relies on better optimization of current therapies that are effective but need to be personalized further, as described in this document. The real future may be in cell therapies, such as regulatory T cells and mesenchymal stem cells, that may allow for minimization or withdrawal of our existing agents, rather than develop and test new ones. This tolerogenic aspect of LT supports the further development of personalized therapies to ensure protection against both immune injury and IS toxicity.

ACKNOWLEDGMENTS

The ILTS also gratefully recognizes the contributions from the following members of the ILTS Consensus Immunosuppression Guidelines workgroups: Mark Boschert, MD, Intermountain Medical Center, Salt Lake City, UT, USA; Ilka Boin, MD, State University of Campinas, Brazil; John Renz, MD, University of Chicago, Chicago, IL, USA; Kelly Birdwell, MD, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA; George Therapondos, Ochsner Clinic, New Orleans, LA, USA; Mark Boschert, MD, Intermountain Medical Center, Salt Lake City, UT, USA; Diana Alonso, MD, Intermountain Medical Center, Salt Lake City, UT, USA; Richard Gilroy, MD, Intermountain Medical Center, Salt Lake City, UT, USA; Srinivas Titte, MD, Intermountain Medical Center, Salt Lake City, UT, USA; Hani Wadei, MD, Mayo Clinic Florida, Jacksonville, FL, USA; Mitra Nadim, MD, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA; Jain Ashokkumar, MD, Penn State University, Hershey, PA, USA; Amar Mahgoub, MD, University of Minnesota, Minneapolis, MN; and Tamir Miloh, MD, Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA.

The authors would like to acknowledge the contributions of panelists at the ILTS consensus meeting.

The authors appreciate the support of the ILTS Executive Committee and the organizational support of Debbye Todd.

REFERENCES

- Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.
- Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, et al. Acute rejection increases risk of graft failure and death in recent liver transplant recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:584–593.e2 e582.
- Mor E, Gonwa TA, Husberg BS, et al. Late-onset acute rejection in orthotopic liver transplantation—associated risk factors and outcome. *Transplantation*. 1992;54:821–824.
- Thurairajah PH, Carbone M, Bridgestock H, et al. Late acute liver allograft rejection; a study of its natural history and graft survival in the current era. *Transplantation*. 2013;95:955–959.
- Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology*. 1998;28:638–645.
- Demetris AJ, Bellamy C, Hubscher SG, et al. 2016 comprehensive update of the Banff Working Group on liver allograft pathology: introduction of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2016;16:2816–2835.
- Demetris A, Adams D, Bellamy C, et al. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. *Hepatology*. 2000;31:792–799.
- Demetris AJ. Spectrum of chronic hepatic allograft rejection and arteriopathy and the controversy of centrilobular necrosis. *Liver Transpl*. 2000;6:102–103.
- Adams DH, Neuberger JM. Patterns of graft rejection following liver transplantation. *J Hepatol*. 1990;10:113–119.
- Demetris AJ, Sebahg M. Plasma cell hepatitis in liver allografts: variant of rejection or autoimmune hepatitis? *Liver Transpl*. 2008;14:750–755.
- Banff Working G, Demetris AJ, Adeyi O, et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology*. 2006;44:489–501.
- Tannuri AC, Lima F, Mello ES, et al. Prognostic factors for the evolution and reversibility of chronic rejection in pediatric liver transplantation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71:216–220.
- Blakolmer K, Jain A, Ruppert K, et al. Chronic liver allograft rejection in a population treated primarily with tacrolimus as baseline immunosuppression: long-term follow-up and evaluation of features for histopathological staging. *Transplantation*. 2000;69:2330–2336.
- Gupta P, Hart J, Cronin D, et al. Risk factors for chronic rejection after pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 2001;72:1098–1102.
- O'Leary JG, Kaneku H, Demetris AJ, et al. Antibody-mediated rejection as a contributor to previously unexplained early liver allograft loss. *Liver Transpl*. 2014;20:218–227.
- Kim PT, Demetris AJ, O'Leary JG. Prevention and treatment of liver allograft antibody-mediated rejection and the role of the "two-hit hypothesis". *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21:209–218.
- Taner T, Gandhi MJ, Sanderson SO, et al. Prevalence, course and impact of HLA donor-specific antibodies in liver transplantation in the first year. *Am J Transplant*. 2012;12:1504–1510.
- Levitsky J, Kaneku H, Jie C, et al. Donor-specific HLA antibodies in living versus deceased donor liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2016;16:2437–2444.
- Musat AI, Pigott CM, Ellis TM, et al. Pretransplant donor-specific anti-HLA antibodies as predictors of early allograft rejection in ABO-compatible liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19:1132–1141.
- Kaneku H, O'Leary JG, Banuelos N, et al. De novo donor-specific HLA antibodies decrease patient and graft survival in liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13:1541–1548.
- Schadde E, d'Alessandro AM, Musat AI, et al. Donor-specific HLA-antibody-mediated humoral rejection in a liver transplant recipient fully reversed with plasmapheresis and immunoglobulin. *Clin Transpl*. 2006:479–482.
- Paterno F, Shiller M, Tillery G, et al. Bortezomib for acute antibody-mediated rejection in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12:2526–2531.
- Kamar N, Lavayssiere L, Muscari F, et al. Early plasmapheresis and rituximab for acute humoral rejection after ABO-compatible liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009;15:3426–3430.
- Kumar A, Stewart Z, Reed A, et al. Successful prophylactic use of eculizumab in aHUS kidney transplant patients: a report of 9 cases. *Am J Transplant*. 2016;16:742–742.
- Kulkarni S, Kirkles-Smith NC, Deng YH, et al. Eculizumab therapy for chronic antibody-mediated injury in kidney transplant recipients: a pilot randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2017;17:682–691.
- Glott D, Russ G, Rostaing L, et al. Eculizumab in prevention of acute antibody-mediated rejection in sensitized deceased-donor kidney transplant recipients: 1-year outcomes. *Transpl Int*. 2015;28:119–119.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735–2752.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059–1062.
- Pepe V, Germano G, Ferrarese A, et al. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome after liver transplantation: a single-center experience. *J Hepatol*. 2015;62:S320.
- Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR, et al. Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation*. 1993;56:822–827.
- el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, et al. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation*. 2004;77:1381–1385.
- Hur KY, Kim MS, Kim YS, et al. Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care*. 2007;30:609–615.
- Cassiman D, Roelants M, Vandenplas G, et al. Orlistat treatment is safe in overweight and obese liver transplant recipients: a prospective, open label trial. *Transpl Int*. 2006;19:1000–1005.
- Heimbach JK, Watt KD, Poterucha JJ, et al. Combined liver transplantation and gastric sleeve resection for patients with medically complicated obesity and end-stage liver disease. *Am J Transplant*. 2013;13:363–368.
- Al-Nowaylati AR, Al-Haddad BJ, Dorman RB, et al. Gastric bypass after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19:1324–1329.
- Elli EF, Gonzalez-Heredia R, Sanchez-Johnsen L, et al. Sleeve gastrectomy surgery in obese patients post-organ transplantation. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:528–534.
- Osseis M, Lazzati A, Saloum C, et al. Sleeve gastrectomy after liver transplantation: feasibility and outcomes. *Obes Surg*. 2017.
- Tsamalaidze L, Stauffer JA, Arasi LC, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity in patients after orthotopic liver transplant: a matched case-control study. *Obes Surg*. 2017.
- Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, et al. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg*. 1998;4:285–296.
- Pageaux GP, Calmus Y, Boillot O, et al. Steroid withdrawal at day 14 after liver transplantation: a double-blind, placebo-controlled study. *Liver Transpl*. 2004;10:1454–1460.

41. Pelletier SJ, Nadig SN, Lee DD, et al. A prospective, randomized trial of complete avoidance of steroids in liver transplantation with follow-up of over 7 years. *HPB (Oxford)*. 2013;15:286–293.
42. Ramirez CB, Doria C, Frank AM, et al. Completely steroid-free immunosuppression in liver transplantation: a randomized study. *Clin Transplant*. 2013;27:463–471.
43. Charlton M, Rinella M, Patel D, et al. Everolimus is associated with less weight gain than tacrolimus 2 years following liver transplantation: results of a randomized multicenter study. *Transplantation*. 2017.
44. Dunkelberg JC, Trotter JF, Wachs M, et al. Sirolimus as primary immunosuppression in liver transplantation is not associated with hepatic artery or wound complications. *Liver Transpl*. 2003;9:463–468.
45. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19:3–26.
46. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol*. 2010;53:199–206.
47. Laish I, Braun M, Mor E, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl*. 2011;17:15–22.
48. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S49–S73.
49. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1–S45.
50. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, et al. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2004;4:583–595.
51. Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation*. 2010;89:1134–1140.
52. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl*. 2002;8:708–713.
53. Laryea M, Watt KD, Molinari M, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl*. 2007;13:1109–1114.
54. Stegall MD, Everson G, Schroter G, et al. Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity. *Transplantation*. 1995;60:1057–1060.
55. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, et al. Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation*. 2000;69:781–789.
56. Rodriguez-Peralvarez M, Garcia-Caparrós C, Tsochatzis E, et al. Lack of agreement for defining ‘clinical suspicion of rejection’ in liver transplantation: a model to select candidates for liver biopsy. *Transpl Int*. 2015;28:455–464.
57. Lerut JP, Pinheiro RS, Lai Q, et al. Is minimal, [almost] steroid-free immunosuppression a safe approach in adult liver transplantation? Long-term outcome of a prospective, double blind, placebo-controlled, randomized, investigator-driven study. *Ann Surg*. 2014;260:886–891; discussion 891–882.
58. Lerut J, Mathys J, Verbaandert C, et al. Tacrolimus monotherapy in liver transplantation: one-year results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg*. 2008;248:956–967.
59. Rodriguez-Peralvarez M, Germani G, Papastergiou V, et al. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: relationship with moderate/severe acute rejection and long-term outcome. *J Hepatol*. 2013;58:262–270.
60. De Simone P, Fagioli S, Cescon M, et al. Use of everolimus in liver transplantation: recommendations from a working group. *Transplantation*. 2017;101:239–251.
61. Lin M, Mittal S, Sahebjam F, et al. Everolimus with early withdrawal or reduced-dose calcineurin inhibitors improves renal function in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2017;31.
62. Kriss M, Sotil EU, Abecassis M, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2011;25:E639–E646.
63. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011;306:1891–1901.
64. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2009;137:2010–2017.
65. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med*. 2002;8:128–135.
66. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*. 1999;397:530–534.
67. Yokoyama I, Carr B, Saito H, et al. Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer*. 1991;68:2095–2100.
68. de Fijter JW. Cancer and mTOR inhibitors in transplant recipients. *Transplantation*. 2017;101:45–55.
69. Chen ZS, He F, Zeng FJ, et al. Early steroid withdrawal after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007;13:5273–5276.
70. Rodriguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59:1193–1199.
71. Chinnakotla S, Davis GL, Vasani S, et al. Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15:1834–1842.
72. Toso C, Merani S, Bigam DL, et al. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;51:1237–1243.
73. Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2010;89:227–231.
74. Zhou J, Wang Z, Wu ZQ, et al. Sirolimus-based immunosuppression therapy in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria. *Transplant Proc*. 2008;40:3548–3553.
75. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2008;14:633–638.
76. Cholongitas E, Mamou C, Rodriguez-Castro KI, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int*. 2014;27:1039–1049.
77. Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl*. 2012;18:62–69.
78. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:411–419.
79. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation*. 2016;100:116–125.
80. Campbell SB, Walker R, Tai SS, et al. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am J Transplant*. 2012;12:1146–1156.
81. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012;367:329–339.
82. Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ, et al. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J Clin Oncol*. 2013;31:1317–1323.
83. Salgo R, Gossmann J, Schofer H, et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant*. 2010;10:1385–1393.
84. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014;349:g6679.
85. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med*. 2015;4:1448–1459.
86. Yanik EL, Gustafson SK, Kasiske BL, et al. Sirolimus use and cancer incidence among US kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015;15:129–136.
87. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1473–1482.
88. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:514–523.

89. McDiarmid SV. Liver transplantation. The pediatric challenge. *Clin Liver Dis*. 2000;4:879–927.
90. Ng VL, Alonso EM, Bucuvalas JC, et al. Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *J Pediatr*. 2012;160:820–826 e823.
91. Alonso EM, Martz K, Wang D, et al. Factors predicting health-related quality of life in pediatric liver transplant recipients in the functional outcomes group. *Pediatr Transplant*. 2013;17:605–611.
92. Cao S, Cox KL, Berquist W, et al. Long-term outcomes in pediatric liver recipients: comparison between cyclosporin A and tacrolimus. *Pediatr Transplant*. 1999;3:22–26.
93. Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity—lest we forget. *Am J Transplant*. 2011;11:693–697.
94. Crins ND, Röver C, Goralczyk AD, et al. Interleukin-2 receptor antagonists for pediatric liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Pediatr Transplant*. 2014;18:839–850.
95. Di Filippo S. Anti-IL-2 receptor antibody vs. polyclonal anti-lymphocyte antibody as induction therapy in pediatric transplantation. *Pediatr Transplant*. 2005;9:373–380.
96. Lerut J, Van Thuyne V, Mathijs J, et al. Anti-CD2 monoclonal antibody and tacrolimus in adult liver transplantation. *Transplantation*. 2005;80:1186–1193.
97. Miloh T, Barton A, Wheeler J, et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: unique aspects. *Liver Transpl*. 2017;23:244–256.
98. Arns W, Cibrik DM, Walker RG, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplant patients treated with mycophenolate mofetil: review of the literature. *Transplantation*. 2006;82:1004–1012.
99. Rodriguez-Peralvarez M, Germani G, Darius T, et al. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2012;12:2797–2814.
100. Cintorino D, Riva S, Spada M, et al. Corticosteroid-free immunosuppression in pediatric liver transplantation: safety and efficacy after a short-term follow-up. *Transplant Proc*. 2006;38:1099–1100.
101. Nightingale S, McEwan-Jackson FD, Hawker GA, et al. Corticosteroid exposure not associated with long-term bone mineral density in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:326–332.
102. Reding R, Gras J, Bourdeaux C, et al. Stepwise minimization of the immunosuppressive therapy in pediatric liver transplantation. A conceptual approach towards operational tolerance. *Acta Gastroenterol Belg*. 2005;68:320–322.
103. Klupp J, Holt DW, van Gelder T. How pharmacokinetic and pharmacodynamic drug monitoring can improve outcome in solid organ transplant recipients. *Transpl Immunol*. 2002;9:211–214.
104. Ganschow R, Ericzon BG, Dhawan A, et al. Everolimus and reduced calcineurin inhibitor therapy in pediatric liver transplant recipients: results from a multicenter, prospective study. *Pediatr Transplant*. 2017;21.
105. Yanik EL, Smith JM, Shiels MS, et al. Cancer risk after pediatric solid organ transplantation. *Pediatrics*. 2017;139.
106. Chardot C, Nicoluzzi JE, Janssen M, et al. Use of mycophenolate mofetil as rescue therapy after pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 2001;71:224–229.
107. Jimenez-Rivera C, Avitzur Y, Fecteau AH, et al. Sirolimus for pediatric liver transplant recipients with post-transplant lymphoproliferative disease and hepatoblastoma. *Pediatr Transplant*. 2004;8:243–248.
108. Narkewicz MR, Green M, Dunn S, et al. Decreasing incidence of symptomatic Epstein-Barr virus disease and posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant recipients: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *Liver Transpl*. 2013;19:730–740.
109. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487–497.
110. Sundaram SS, Landgraf JM, Neighbors K, et al. Adolescent health-related quality of life following liver and kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:982–989.
111. Chisholm-Burns M, Pinsky B, Parker G, et al. Factors related to immunosuppressant medication adherence in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2012;26:706–713.
112. Alonso EM, Neighbors K, Barton FB, et al. Health-related quality of life and family function following pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14:460–468.
113. Kerker N, Annunziato RA, Foley L, et al. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:629–634.
114. Shemesh E, Lurie S, Stuber ML, et al. A pilot study of posttraumatic stress and nonadherence in pediatric liver transplant recipients. *Pediatrics*. 2000;105:E29.
115. Shemesh E, Annunziato RA, Shneider BL, et al. Improving adherence to medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008;12:316–323.
116. Andrade AS, McGruder HF, Wu AW, et al. A programmable prompting device improves adherence to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected subjects with memory impairment. *Clin Infect Dis*. 2005;41:875–882.
117. Miloh T, Annunziato R, Aron R, et al. Improved adherence and outcomes for pediatric liver transplant recipients by using text messaging. *Pediatrics*. 2009;124:e844–e850.
118. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Corrigendum to "Management of the critically ill patients with cirrhosis: a multidisciplinary perspective". *J Hepatol*. 2016;pii: S0168-8278:30185–4.
119. Angeil P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015;62:968–974.
120. KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;2:1–138.
121. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3:1–150.
122. Tsiens CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut*. 2013;62:131–137.
123. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2013;57:753–762.
124. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48:2064–2077.
125. O'Leary JG, Levitsky J, Wong F, et al. Protecting the kidney in liver transplant candidates: practice-based recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. *Am J Transplant*. 2016;16:2516–2531.
126. Duvoux C, Pageaux GP. Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. *J Hepatol*. 2011;54:1041–1054.
127. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35:1179–1185.
128. Leithead JA, Rajoriya N, Gunson BK, et al. The evolving use of higher risk grafts is associated with an increased incidence of acute kidney injury after liver transplantation. *J Hepatol*. 2014;60:1180–1186.
129. Hilmi IA, Damian D, Al-Khafaji A, et al. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes. *Br J Anaesth*. 2015;114:919–926.
130. Karie-Guigues S, Janus N, Saliba F, et al. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the TRY study. *Liver Transpl*. 2009;15:1083–1091.
131. Burra P, Senzolo M, Masier A, et al. Factors influencing renal function after liver transplantation. Results from the MOST, an international observational study. *Dig Liver Dis*. 2009;41:350–356.
132. O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, et al. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:168–176.
133. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349:931–940.
134. Allen AM, Kim WR, Therneau TM, et al. Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation—a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J Hepatol*. 2014;61:286–292.
135. Sharma P, Goodrich NP, Schaubel DE, et al. Patient-specific prediction of ESRD after liver transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:2045–2052.
136. Sharma P, Welch K, Eikstadt R, et al. Renal outcomes after liver transplantation in the model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl*. 2009;15:1142–1148.
137. Levitsky J, O'Leary JG, Asrani S, et al. Protecting the kidney in liver transplant recipients: practice-based recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. *Am J Transplant*. 2016;16:2532–2544.
138. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant*. 2009;9:327–336.

139. Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, et al. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl.* 2005;11:1064–1072.
140. Calmus Y, Kamar N, Gugenheim J, et al. Assessing renal function with daclizumab induction and delayed tacrolimus introduction in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2010;89:1504–1510.
141. Boudjema K, Camus C, Saliba F, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *Am J Transplant.* 2011;11:965–976.
142. Klintmalm GB, Feng S, Lake JR, et al. Belatacept-based immunosuppression in de novo liver transplant recipients: 1-year experience from a phase II randomized study. *Am J Transplant.* 2014;14:1817–1827.
143. Becker T, Foltys D, Bilbao I, et al. Patient outcomes in two steroid-free regimens using tacrolimus monotherapy after daclizumab induction and tacrolimus with mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Transplantation.* 2008;86:1689–1694.
144. Soliman T, Hetz H, Burghuber C, et al. Short-term induction therapy with anti-thymocyte globulin and delayed use of calcineurin inhibitors in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13:1039–1044.
145. Trunecka P, Klempnauer J, Bechstein WO, et al. Renal function in de novo liver transplant recipients receiving different prolonged-release tacrolimus regimens—the DIAMOND study. *Am J Transplant.* 2015;15:1843–1854.
146. Jain A, Sharma R, Ryan C, et al. Potential immunological advantage of intravenous mycophenolate mofetil with tacrolimus and steroids in primary deceased donor liver transplantation and live donor liver transplantation without antibody induction. *Liver Transpl.* 2008;14:202–209.
147. Asrani SK, Wiesner RH, Trotter JF, et al. De novo sirolimus and reduced-dose tacrolimus versus standard-dose tacrolimus after liver transplantation: the 2000-2003 phase II prospective randomized trial. *Am J Transplant.* 2014;14:356–366.
148. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2012;12:3008–3020.
149. Saliba F, De Simone P, Nevens F, et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant.* 2013;13:1734–1745.
150. Fischer L, Saliba F, Kaiser GM, et al. Three-year outcomes in de novo liver transplant patients receiving everolimus with reduced tacrolimus: follow-up results from a randomized, multicenter study. *Transplantation.* 2015;99:1455–1462.
151. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation—PROTECT. *Am J Transplant.* 2012;12:1855–1865.
152. Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, et al. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14:701–710.
153. Teperman L, Moonka D, Sebastian A, et al. Calcineurin inhibitor-free mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial. *Liver Transpl.* 2013;19:675–689.
154. Saliba F, Duvoux C, Gugenheim J, et al. Efficacy and safety of everolimus and mycophenolic acid with early tacrolimus withdrawal after liver transplantation: a multicenter randomized trial. *Am J Transplant.* 2017;17:1843–1852.
155. Dumortier J, Dharancy S, Calmus Y, et al. Use of everolimus in liver transplantation: the French experience. *Transplant Rev (Orlando).* 2016;30:161–170.
156. Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y, et al. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:1755–1760.
157. Goralczyk AD, Bari N, Abu-Ajjaj W, et al. Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate mofetil in liver transplantation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Transplant.* 2012;12:2601–2607.
158. Abdelmalek MF, Humar A, Stickel F, et al. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial. *Am J Transplant.* 2012;12:694–705.
159. De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl.* 2009;15:1262–1269.
160. Saliba F, Dharancy S, Lorho R, et al. Conversion to everolimus in maintenance liver transplant patients: a multicenter, retrospective analysis. *Liver Transpl.* 2011;17:905–913.
161. Castroagudin JF, Molina E, Romero R, et al. Improvement of renal function after the switch from a calcineurin inhibitor to everolimus in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction. *Liver Transpl.* 2009;15:1792–1797.
162. Nilles KM, Krupp J, Lapin B, et al. Incidence and impact of rejection following simultaneous liver-kidney transplantation. *J Hepatol.* 2015;62:340–345.
163. Creput C, Durrbach A, Samuel D, et al. Incidence of renal and liver rejection and patient survival rate following combined liver and kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3:348–356.
164. Doyle MB, Subramanian V, Vachharajani N, et al. Results of simultaneous liver and kidney transplantation: a single-center review. *J Am Coll Surg.* 2016;223:193–201.
165. Dar W, Agarwal A, Watkins C, et al. Donor-directed MHC class I antibody is preferentially cleared from sensitized recipients of combined liver/kidney transplants. *Am J Transplant.* 2011;11:841–847.
166. Taner T, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Decreased chronic cellular and antibody-mediated injury in the kidney following simultaneous liver-kidney transplantation. *Kidney Int.* 2016;89:909–917.
167. Leca N, Warner P, Bakthavatsalam R, et al. Outcomes of simultaneous liver and kidney transplantation in relation to a high level of preformed donor-specific antibodies. *Transplantation.* 2013;96:914–918.
168. Askar M, Schold JD, Eghtesad B, et al. Combined liver-kidney transplants: allosensitization and recipient outcomes. *Transplantation.* 2011;91:1286–1292.
169. Puri V, Eason J. Simultaneous Liver-Kidney Transplantation. *Curr Transplant Rep.* 2015;2:297–302.
170. Wagner M, Earley AK, Webster AC, et al. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015:CD007746.
171. Radtke J, Dietze N, Spetzler VN, et al. Fewer cytomegalovirus complications after kidney transplantation by de novo use of mTOR inhibitors in comparison to mycophenolic acid. *Transpl Infect Dis.* 2016;18:79–88.
172. Weir MR, Pearson TC, Patel A, et al. Long-term follow-up of kidney transplant recipients in the spare-the-nephron-trial. *Transplantation.* 2017;101:157–165.
173. Klintmalm GB, Saab S, Hong JC, et al. The role of mammalian target of rapamycin inhibitors in the management of post-transplant malignancy. *Clin Transplant.* 2014;28:635–648.