

欧洲肝病研究学会临床实践指南：肝移植

欧洲肝病研究学会

引言

欧洲第一例人体原位肝移植 (LT) 是由 Roy Calne 先生在 1968 年于剑桥完成的[1]，比美国的 Thomas Starzl 成功实施的人体肝移植手术仅仅晚了 1 年[2]。从那以后，LT 得以快速发展，成为各种病因导致的急性及慢性肝衰竭的标准疗法，至今已经完成了超过 8 万例手术。存活率在过去 25 年得到显著提高，肝移植后 1 年和 10 年存活率分别为 96% 及 71%。

这个巨大的成功主要归因于几项新技术的发展（如新型免疫抑制剂及保存方式的出现）、手术技能的提高，以及在进行 LT 后能及时诊断与管理并发症[4]。这些成果出现的结果是，随着建议进行 LT 的病例不断增多，导致移植的需求不断上升而器官供应却严重短缺。因此，移植人群目前面临的其中一个重要挑战就是如何增加捐赠者人数以降低等候患者的死亡率[5]。另一方面，接受肝移植的患者术后存活时间越来越长，导致肝移植的长期效果逐渐成为临床医生最关心的问题之一，这些临床医生需要处理免疫抑制疗法的直接与间接副作用。

本临床实践指南 (CPG) 旨在评估 LT 候选人期间为医生和其他卫生保健提供方提供协助，并帮助他们正确管理接受了肝移植手术的患者。

本指南涉及的证据与建议均按证据质量评价与建议强度系统 (GRADE) 进行了分级[6]。建议的强度反映了潜在证据的质量。GRADE 系统的原则此前已经阐述。GRADE 系统将建议分为两个级别：强 (1) 或弱 (2) (表 1)。因此，本指南将对证据的质量加以考量：证据的质量越高，那么相应建议的级别也可能越强；数值与参数的变化越大、不确定性约大，那么相应建议的级别也可能越弱。

于 2015 年 10 月 8 日收到；于 2015 年 10 月 8 日接受。
 撰稿人。协调员：Patrizia Burra；小组成员：Andrew Burroughs、Ivo Graziadei、Jacques Pirenne、Juan Carlos Valdecasas、Paolo Muiesan、Didier Samuel、Xavier Forns。Andrew Burroughs 在准备本章节内容的过程中逝世。我们于此感谢 Giacomo Germani 和 Emmanuel Tsochatzis，两位为本章节的完成作出了贡献。
 通讯地址：EASL Office, 7 Rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland。
 电邮地址：easloffice@easloffice.eu。

肝移植候选人

肝移植指征

所有晚期肝病患者都应考虑 LT，LT 手术可以帮助患者延长预期寿命至超出其在肝病背景下的预期自然寿命长度，而且可以提高患者的生活质量 (QoL)。如果不接受移植患者的预期寿命为 1 年或更短，又或如果不接受移植患者生活质量因受肝病影响而变得难以接受，那么该名患者就应该被评估为肝移植候选人。随后应该对该患者进行详细的医疗评估，确保 LT 的可行性。

终末期肝病、出现肝细胞癌 (HCC) 发展的患者，以及急性肝衰竭的患者都应考虑进行 LT。对成人患者而言，终末期肝病当中最常见的 LT 指征是肝硬化。若出现主要的肝硬化并发症，如食管静脉曲张破裂出血、腹水、肝肾综合征和脑病，患者则应被转科至移植中心。

而急性肝衰竭则是要进行 LT 的一个紧急指征[7]。病毒（尤其是甲型和乙型肝炎病毒）、药物（醋氨酚）和毒性药剂均是最常见的导致急性肝衰竭的原因，各国的相应比例各不相同。血清学反应呈阴性的肝炎也是导致急性肝衰竭患者要进行 LT 的一个重要原因，它是英国急性肝衰竭患者最常见的 LT 指征[8]。预后很大程度上由患者的精神状态决定，但是也会迅速受到其他器官损伤的影响。LT 的出现，改写了急性肝衰竭患者的预后，使存活率从 10-20%（所有原因合共）提升至 1 年 75-80% 及 5 年 70%。欧洲使用的 LT 指征请见表 1。

近年，需要进行 LT 的人数不断增多，而移植人群却面临着器官短缺的问题。实际上，有限的器官供应和不断扩大的器官移植需求，导致移植的等待时间变得更长，继而导致这些等候名单上面的潜在受者的发病率和死亡率升高。器官分配计划所受到的压力也越来越大。要获得一个成功的结果就必须先实现患者与时间的最优化选择。选择哪些患者等候进行 LT 手术，什么时候为肝硬化患者进行移植，都涉及了很多利益，同时也引发出很多争议。

表 1. EASL 临床实践指南所使用的 GRADE 系统 [6]

证据分级	
I	随机对照试验
II-1	非随机对照试验
II-2	群组或病例对照分析研究
II-3	多重时间序列大型对照试验
III	相关政府部门的意见，描述性流行病学

Disclaimer:

The Chinese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

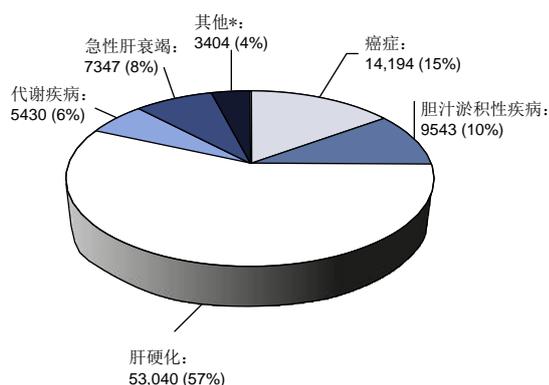


图 1. 欧洲地区导致肝移植的主要疾病 (01/1988–12/2011) [40].*其他: 布加氏综合征: 792 例、良性肝肿瘤或多囊性疾病: 1228 例、寄生虫疾病: 80 例、其他肝病: 1304 例。

终末期肝病的评分与预后因素

选择进行 LT 的时间非常关键，因为末期肝病要进行移植的患者必须在发生危及生命的全身并发症之前进行移植手术。但他们又不可过早接受手术，因为移植带来的优势可能不及手术和终生免疫抑制带来的风险大。

过去，移植的优先次序由等候时间与肝病的严重程度决定。Child-Pugh-Turcotte 分级及 2002 年后应用的终末期肝病模型 (MELD) 评分 (以肌酐、胆红素、国际标准化比值等客观指为依据) 被用于决定患者接受移植的先后次序 [9]。制定 MELD 的目的是对胃肠道出血后进行了 TIPS 的患者进行短期预后评估 [10]，并用于预测终末期肝病患者的 3 个月死亡率。

在 MELD ≤ 14 的情况下，接受了肝移植患者的 1 年存活率甚至比不接受移植的患者低 [11]。因此，MELD 评分 ≥ 15 的患者建议被定义为终末期肝病。然而，这个评分并不能预测患者接受 LT 后的死亡率，除非患者的 MELD 评分超过 35 分 [12]。

对于 MELD > 30 分的病情严重的患者而言，应重视其接受移植后的死亡与发病风险。

在因不接受移植而产生死亡风险的患者而言，MELD 不能反映并发症的影响，如顽固性浮水和复发性脑病。

实际上，MELD 在特定的情况下，无法准确表达患者的病情，包括肝硬化的肺部并发症、肝性脑病、淀粉样变性原发性高草酸尿症等 (表 2)。在这些病例当中，患者应该获得额外的分数，使其能优先进行移植 [13]。

血清钠 (MELD-Na)，血清钠与年龄 (综合 MELD) 评分拟用于提高 MELD 的预测价值 [14]。变量 MELD (ΔDMELD) 即 MELD 随时间产生的变量，同样也是一个较准确的死亡率预测指标 [15, 16]。

此外，对于 MELD 而言，HCC 也是一个无法准确表达病情的情况。HCC 患者应该在其实验室 MELD 结果上增加轮候名单当中与时间相关的分数，从而给予其优先移植的机会。同时，也可以按肿瘤的种类 (大小、结节数量、甲胎蛋白 [AFP] 水平、轮候时间、对降期措施的反应) 给予额外的加分。

欧洲很多国家都借助 MELD 评分进行进行移植名额分配。然而，最终决定移植名额分配的通常都是 MELD 以外的多种参数，包括与捐献者的匹配程度，以及当地/周边区域的优先使用权。

建议

- 当出现重大的肝硬化并发症时候，应考虑进行 LT 评估 (II-2 级)
- MELD 评分有助于预测短期移植死亡风险 (II-1 级)
- MELD 以客观实验室测试为基础，可以用于器官分配 (II-1 级)
- 鉴于 MELD 具有一定的局限性，需要进行 LT 但 MELD 无法准确表达其病情的肝病患者，应予以辨认。专家应给予这些患者额外的优先权 (II-3/III 级)
- HCC 是 MELD 无法准确表达病情的一种特例，患者应获得额外的加分以加快进行移植。每个国家应对这些加分设定标准，在当中考虑肿瘤的大小、结节的数目、AFP 水平及降期疗法后的复发情况 (II-1 级)

肝硬化（没有 HCC）患者的管理

对等候名单上的患者进行管理不单是为了消除手术的禁忌症候，也是为了消除长期接受免疫抑制治疗的禁忌症候。这个评估并无统一标准，应由各个移植中心自行讨论。LT 的禁忌症候多变，会随时间而变化，也可能在不同的肝移植中心因其在当地的专业认识不同而对此有不同的理解。

因此，在对患者进行评估并挑选合适的 LT 受者的过程当中，需要几个专家相互联合对并发症作出衡量。在每个专业的移植中心当中，最终决定都应该由多个学科的人员共同制定，包括移植肝病学家、移植外科医生、麻醉师、重症监护人员、心脏病专家等，对每个患者的利益与风险进行权衡。

表 2. MELD 评分不适用的情况

肝硬化的病症
顽固性腹水
复发性胃肠道出血
复发性脑病或慢性脑病
肝肺综合征
门脉性肺动脉高压
药物疗法无法治愈的皮肤瘙痒
其他肝病
布加氏综合征
家族性淀粉样多发性神经病
囊性纤维化变性
遗传性出血性毛细血管扩张
多囊性肝病
原发性草酸尿
复发性胆管炎
罕见代谢性疾病
恶性疾病
肝胆管型肝癌
肝细胞性肝癌
罕见肝肿瘤
其他

与乙型肝炎病毒（HBV）相关的肝病

代偿失调的 HBV 肝硬化人数正逐年下降，很可能是由于 HBV 疫苗的作用和口服抗病毒剂的出现。肝移植的指征与其他导致肝硬化的原因相似。而且，弄清患者的 HBV 状态非常重要，尤其是分清是否出现 HBV 复制。一旦检测到 HBV DNA，那么无论其浓度多少，都应尽快使用恩替卡韦和替诺福韦进行抗病毒治疗[17]。若

患者要接受核苷（酸）类似物（NUC）抗病毒治疗，那一般希望在达到两个目标：1)改善肝功能和 2)降低肝移植后 HBV 复发的风险，因为 LT 过程中病毒的复制水平与 HBV 复发风险相关。LT 过程中若 HBV DNA 呈现阳性，HBV/HCC 患者因 HBV 复发而导致的死亡率有可能会受到影响[18]。

由于干扰素（IFN）对代偿失调的肝硬化患者而言是禁忌，这些患者只可以接受 NUC 治疗。过去，大部分轮候 LT 的患者会先使用拉米夫定和再使用阿德福韦治疗乙型肝炎。然而，目前治疗慢性乙型肝炎的一线药物为泰诺福韦和恩替卡韦，这两种药物的效力更强且更难出现耐药性[17]。若患者曾经对拉米夫定曾经产生过耐药性，那么就应该选择泰诺福韦进行治疗；若患者曾经对阿德福韦产生过耐药性，那么就应该转用恩替卡韦（或泰诺福韦）。这些药物对晚期肝病患者而言的效力与安全性曾经在不同的系列病例当中进行过评估，结果显示对降低 HBV DNA 水平的效用良好，同时安全性也不错[20-22]。某些 MELD 评分>20 的患者会出现乳酸性酸中毒，尤其是接受恩替卡韦治疗的患者[23]。对这些患者进行临床及实验室复查会更有保障。重要的是，应注意肌酸酐清除率低（<50 ml/分钟）的患者，需要调节所有 NUC 的剂量。同样重要的是，大约三分之一开始治疗的患者的肝功能都得到了改善，在一些病例当中，患者更可能无需再轮候进行肝移植[19,24]。

病情严重的 HBV 再生病例尤其应考虑采用 NUC 进行应急治疗。在 25% 的病例当中，无论抗病毒治疗是否奏效，肝功能都出现恶化，并有可能在接受治疗后的首 6 个月死亡。目前并无具体的预后因素可用于预测患者在不接受 LT 的情况下会出现康复还是死亡。

暴发性或重症肝炎患者可能会得益于 NUC 治疗。现有的数据是在使用拉米夫定为主要治疗药物的研究当中得出的[25]，但对于慢性肝炎患者，则应使用恩替卡韦或泰诺福韦。

同时感染 HBV/丁型肝炎病毒（HDV）的患者，HBV 复制会被抑制，但 HDV 复制在代偿失调时期无法治疗。若患者肝病恶化，无论抗 HBV 治疗是否起效，HDV 都有可能导病情恶化，应检查患者血清当中 HDV RNA 的水平。出现 HDV 复制并非肝移植的禁忌症，因为肝移植后的 HBV 预防可以预防器官移植的患者再次感染伴有症状的 HDV[26]。

建议

- 高度阻隔基因的 NUC（恩替卡韦和替诺福韦）是治疗 HBV 失代偿肝硬化的首选药物，因为这些药物可以获得无法检测的 HBV DNA，并改善肝功能，更有可能减少实施 LT 的必要性（II-2 级）
- 重症 HBV 再生需要立即采用 NUC 治疗（I 级）
- 鉴于出现肝衰竭并无任何预测因素，因此无论抗病毒治疗是否奏效，患者都应该尽快接受 LT 评估（III 级）
- 肝移植后 HBV 复发的风险因素包括病毒复制、HCC 以及乙型肝炎免疫球蛋白单一预防（vs.混合预防）（II-2/3 级）
- 暴发性或重症肝炎患者可能会得益于 NUC 治疗。这些患者应该使用恩替卡韦和替诺福韦（II-3 级）
- 肝功能恶化的患者，不管是否进行抗 HBV 治疗，活性 HDV 感染都不会出现。HDV 复制不是 LT 禁忌症（II-1/2 级）

与丙型肝炎病毒（HCV）相关的肝病

HCV 失代偿肝硬化通常都与持续性 HCV 复制以及丙氨酸转氨酶水平升高相关。之前使用抗病毒疗法治疗失代偿患者几乎是不可能的。但最近才确认，这种以 IFN 为基础的疗法效果并不是最好的，尤其是在安全性与耐受性方面[27, 28]。不含 IFN 的抗病毒药物的出现改写了这种治疗方法[29]。重要的是，最近的数据显示，血清当中 HCV RNA 的消失与持续病毒学应答（SVR）与某些失代偿肝硬化患者的肝功能改善有关[30]（个别患者还可以脱离 LT 候选名单）。目前，我们仍不知道哪些变量与清除病毒后的肝功能改善相关，也不知道是否存在着临界点（“肝病太晚期”），在此临界点之后肝功能就无法得到改善。这将是未来几年的一个重点关注的问题。同时，对于那些因为肝病与肿瘤恶化的风险而优先进行 LT 的肝细胞性肝癌患者（在这些病例当中，抗病毒疗法可以改善肝功能，但不能改变依据肿瘤期数为基础确定的优先次序）而言，这也将成为一个重点关注的问题。

进行移植时出现 HCV 复制并非肝移植手术的禁忌症，但在移植后，患者必须接受抗病毒治疗。

对于等候的患者而言，抗病毒治疗的主要目标是预防肝脏出现新的 HCV 感染，因为在进行移植时，如果患者检查出带有 HCV RNA，那么患者的新肝通常都会出现 HCV 感染。另外一个潜在的目的是改善正在清除 HCV 的患者的肝功能（在个别病例当中，患者因此而避免了进行 LT）。

以 IFN 为基础的治疗方案。现行的以 IFN 为基础的治疗方法对晚期肝硬化患者而言远非最好的，只应该在不含 IFN 的治疗方法不起作用以及患者患有代偿性肝硬化的情况下使用。让等候名单上的患者接受聚乙二醇干扰素（PegIFN）联合利巴韦林（RBV）治疗，可以在接受 LT 时预防已经清除病毒（没有检测出 HCV RNA）的患者的移植器官受到感染。感染基因型 1 的患者的 SVR 率较低（~20%），感染基因型 2 和 3 的患者虽然 SVR 较高（~50%），但也还在可以接受的范围内[31, 32]。除了基因型，IL28B CC 基因型与治疗时间长度（>16 周）都与应答率的升高相关。以 IFN 为基础的治疗方法属于晚期肝病患者的禁忌症，因为这些疗法的使用与严重不良事件（尤其是细菌感染）的高发生率相关[31, 32]。

联合使用 PegIFN、RBV 和第一代蛋白酶抑制剂波普瑞韦和特拉匹韦可以提高以 IFN 为基础的疗法在基因型 1 患者身上的效果。然而，不幸的是，肝硬化患者的应答率较低，尤其是那些之前出现零应答情况的患者（等候 LT 的患者通常都会出现这种情况）[33]。重要的是，这种治疗方法与肝硬化患者（45.2% 接受特拉匹韦治疗，32.7% 接受波普瑞韦治疗）产生严重负面事件（SAE）的发生率升高相关[34]。与 SAE（感染、临床失代偿）的发生相关的独立变量包括血小板计数低（<100, 000/ml，门静脉高压的标志物）以及白蛋白水平低（<35 g/L，肝功能受损的标志物）。因此，等候 LT 的患者不应再使用这些药物。

可以与 PegIFN 及 RBV 联用的药物包括蛋白酶抑制剂西咪匹韦（基因型 1 和 4）、NS5B 聚合酶抑制剂索非布韦或 NS5A 抑制剂达卡他韦。目前已有代偿性肝硬化患者（大部分是初治患者）使用这些药物的相关数据，与 PegIFN、RBV 和索非布韦联用会导致 SVR 率升高[35]。

无干扰素疗法 2013 年 11 月，已对患有代偿性肝硬化和肝癌等待肝移植的患者中全口服无干扰素疗法（索非布韦加 RBV）的安全性和有效性相关首批数据进行报道。在此 II 期开放研究期间，在等候名单上的患者中，61 名感染基因 1 或 4 型的患者接受 48 周治疗（中位持续时间 17 周）[36]；其中 46 名接受移植。在 43 名患者中，对每个方案的效力进行评估，其中在移植期间，HCV RNA 水平 <25IU/ml。其中，30 名患者（70%）具有移植后 SVR12，意味着无感染复发。移植前持续检测不到 HCV RNA，是最佳效果的指标（无法检测的 RNA 持续 30 天以上）。

此类验证性概念研究证明，在移植前，施用无干扰素疗法数周，可帮助大多数患者预防 HCV 移植感染。这种疗法的安全性和耐受性良好：最常见的不良反应轻微，只有一名患者因利巴韦林（RBV）造成贫血而停止治疗。

使用其他无干扰素组合的数据，可从临床试验和代偿和失代偿期肝硬化患者真实人群（未特意等待肝移植）中获得。在患有代偿（肝功能 Child-Pugh A 级）或失代偿（肝功能 Child-Pugh B 和 C 级，最多 12 点）肝硬化的基因型 1 和 4 患者中，对索非布韦和雷迪帕韦与利巴韦林组合使用 12 或者 24 周进行评估[30]。在肝功能 Child-Pugh A 级患者中，该研究数据表明，对治疗初治和复治患者，无论治疗持续时间，SVR12 比率均超过 95%。在患有失代偿肝硬化的患者中，初步分析显示，在肝功能 Child-Pugh B 级和 C 级患者，不论治疗时间，SVR12 率均高于 85%。经过四周治疗后，在三分之二的失代偿肝硬化症患者中，MELD 评分已经从 1 提高到 8 分。这个组合的安全性很好，并且该研究药物，不会产生严重不良事件，包括死亡。利托那韦 paritaprevir、ombitasvir 和 dasabuvir 与利巴韦林的组合，在感染基因型 1 的代偿肝硬化症患者中的数据表明，SVR12 率在 95% 左右[37]，在具有较低血小板计数（<100,000 细胞/毫升）和较低白蛋白指数（<35g/dl）的个体上，有效性稍低（约 85–90%）。因此，该组合可用于在等候名单上的代偿性肝硬化和肝癌患者。索非布韦和 simeprevir 的组合（不论是否包含利巴韦林），已经在大量现实人群中得到评估，其中包括大量肝硬化患者[38]。在 HCV 基因型 1 感染和代偿性肝硬化中的患者，SVR4 率约为 90%。在患有失代偿肝硬化的 81 例基因型 1 感染患者中，初步数据现实 SVR4 率为 75%，因此具有良好的安全性。索非布韦、达卡他韦和利巴韦林的组合，在 II 期研究中，也显示出较高效率（其中包括小部分患有代偿性肝硬化的患者，且可用在所有基因中[39]）。建议：

- 为减少 HCV 复发，肝移植候选者应在移植前接受治疗（**第 I 级**）
- 实现 HCV 病毒载量检测阴性，可改善移植前（**II 级**）或移植后（**III 级**）的肝功能。
- 新无干扰素抗病毒疗法耐受性更好，并且是失代偿期肝硬化（**I 级**）的有望选择。索非布韦、雷迪帕韦和达卡他韦可以用于失代偿性肝病（西米普韦用于肝功能 Child-Pugh B 级）*（**II 级**）
- 无法在肝移植前治疗的患者，可在移植后治疗（**III 级**）

*特定 EMA 评价

酒精性肝病

酒精性肝病是西方国家肝移植最常见的适应症之一[40]。酒精性肝硬化的肝移植，可产生有利的效果，类似于晚期肝病的其他病因[41]。若干中心已经基于医学和精神病学标准，开发评估过程，以更好地确定可从该手术中获益的患者。为评估肝移植的必要性及时间，并对酒精中毒进行更好的控制，通常需要至少戒酒 6 个月。但是，该时间间隔并非共识，也非绝对要求。根据系列及酒精中毒复发的定义方式，重复发生的可能性在 15 到 40% 之间。酒精消耗的复发风险，似乎与肝移植后的后续持续时间及移植前的节制时间有关；但是，此种说法仍然具有争议[42]。6 个月的戒酒可以起到双重作用：a) 戒酒可以带来肝功能的显著改善，从而避免移植；和 b) 可以借助戒酒的时期，评估患者的遵从性。但是，这些规则具有很强的局限性：a) 很多研究发现，移植前的戒酒时间，不与累犯相关；b) 肝脏功能的改善，主要发生在戒酒的前三个月；c) 在该期限内，一些没有累犯风险的患者可能会死亡；d) 一些作者认为，累犯可能更多地与心理因素相关，而非节制时间，并且这些因素可在移植前进行评估。因此，一些组织提倡消除 6 个月的戒酒规则[43]。急性酒精性肝炎（AAH）一直被视为肝移植的一种绝对禁忌症，因为患有此种功能紊乱的患者，近来一直喝酒，而进行一段时间的节制可以改善很多。不幸的是，很多患者在这个间隔期间死亡。不能在该节制期限的前三个月恢复的患者，生存下来的可能性较小[44]。如果 AAH 比较严重，也就是 Maddrey 评分超过 32，可使用类固醇改善治疗效果[45]。Lille 评分可用于在治疗 7 天后进行评估：如果得分超过 0.45，则在 6 个月的预计生存率低于 30%[46]。

因此，当照顾滥用酒精的患者时，肝移植中心面临困境，因为此类人员已经出现严重的酒精性肝炎，并且尽管采取节制、营养支持、类固醇和标准医疗支持，其状态不断恶化[47]。在最近法国一项多中心研究中，患有一期严重 AAH 抗类固醇的患者，当处于良好的社会心理环境和有利的成瘾疾病咨询时，在进行肝移植后，与自然预期生存相比，可显著改善生存率；也报道有 2 年内较低的累犯率[48]。在就节制时间方面，在肝移植的适应症达成共识之前，该研究仍需要确认。为确保肝移植长期成功，需要重点关注这些患者的心理管。

建议:

- 移植前进行 6 个月的节制, 可以改善肝脏功能, 避免不必要的肝移植, 并改善遵从性 (II-3 级)。
- 对于患有酒精性肝病且需要肝移植的患者 (III 级) 来说, 需要给予肝移植前后的精神病和心理社会学评估和支持。
- 可对患有急性酒精性肝炎, 且对类固醇疗法无反应的患者, 使用肝移植。尽管如此, 该手术应在高度选择的患者中进行 (II-2 级)

非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 和非酒精性脂肪肝炎 (NASH)

在代谢或胰岛素抵抗综合症的设置中, NAFLD 和 NASH 已经逐渐成为发达世界的常见医学问题。具有组织坏死-炎性改变和/或纤维化的患者, 可能最终发展到晚期肝病, 并需要肝移植。NAFLD 和 NASH 正日益视为肝硬化和肝功能衰竭阶段进行肝移植的指标[49]。一些患者具有与 NAFLD 相关的代谢综合症和慢性酒精消耗, 从而加剧肝硬化发展。应特别注意一点: 需要评估是否存在与代谢综合症相关的共存因素, 因为此类因素可导致手术期间的并发症风险[50]。如果患者过度肥胖、存在高血压、糖尿病和血脂异常, 则移植前需要进行特定的病情检查或筛选, 并应在移植后进行处理, 因为此类病情可能在移植后加重[51]。许多患有 NASH 的潜在肝移植候选人, 很可能因具有与代谢综合症相关的并发症而不能进行肝移植。由于病态肥胖可能增加并发症感染, 也可能增加在重症监护病房 (ICU) 和医院的住院时间, 因此, 病态肥胖可能成为移植的一个限制因素[52]。对于体重指数 (BMI) 超过 35 的肥胖患者, 应由多学科小组 (包括营养师、心理学家、肝脏病学家、麻醉师和外科医生) 讨论肝移植的适应症。

建议:

- 合并症如肥胖、高血压、糖尿病和血脂异常等, 需要在移植前后进行评估, 因为此类并发症可增加发病率 (III 级)。

原发性胆汁性胆管炎 (PBC)

熊去氧胆酸, 作为一种原发性胆汁性胆管炎认可的治疗手段, 已经深远改变该病的自然病程, 提高生存率, 并且肝移植的候选人数量在过去几十年已经大大降低。然而其长期疗效还有待确定[53]。

如果预期生存率不到一年, 并且患者患有失代偿期肝硬化, 并伴有门静脉血压过高, 则可以使用肝移植。如果患者出现不受控制且难以忍受的瘙痒症, 且该症状难以使用医学疗法 (包括 MARS) 治疗, 即使该病症为孤立现象, 也可能指示需要进行肝移植, 并且移植后可以显著改善生活质量[54]。

建议:

- 在原发性胆汁性胆管炎患者中, 如果患者患有失代偿肝病, 并伴有门静脉血压过高及无法忍受的顽固瘙痒症 (II-3 级), 则可考虑使用肝移植。

原发性硬化性胆管炎 (PSC)

原发性硬化性胆管炎患者, 如果存在长期重度黄疸、胆管炎反复发作且不受抗生素控制、继发性胆汁性肝硬化, 并伴有门静脉血压过高或者失代偿或肝功能衰竭, 则应接受肝移植。如果患者病程达 10 年, 则患有胆管癌的风险将增加, 患病率将提高到 10-15%[55]。在一些情况下, 只有在进行外科手术时才会发现胆管癌; 而在其他情况下, 胆管癌常与胆汁淤积和并非在手术期间发现的糖类抗原 19-9 (一种肿瘤标记物) 增加相关。在单中心研究中, 当患者因原发性硬化性胆管炎而需要肝移植时, 外植体病理会出现 10-20% 的未察觉的胆管癌。因此, 在进行胆管和肝外植体的病理分析之前, 可能很难在原发性硬化性胆管炎上诊断胆管癌。因此, 在进行胆管和肝外植体的病理分析之前, 可能很难在原发性硬化性胆管炎上诊断胆管癌。如果怀疑原发性硬化性胆管炎患者出现胆管癌, 则预示可能需要进行肝移植; 然而, 如果癌症处于晚期, 则可能不能进行肝移植。如果对意外发现患有胆管癌的患者进行肝移植, 通常具有较高的胆管上皮癌复发的风险, 且长期预后较差[56]。原发性硬化性胆管炎常伴有慢性炎症性肠病 (IBD)。在肝移植时, IBD 可能处于静态, 并且不是肝移植的禁忌症。在肝移植前, 应控制活动性 IBD。在患有溃疡性结肠炎的患者中, 应检查是否患有结肠癌。在肝移植之后, 有必要进行 IBD 的医学治疗和监控[57]。

建议:

- 在原发性硬化性胆管炎患者中, 如果患者出现失代偿性肝病, 并伴有门静脉血压过高和胆管炎反复发作 (**II-3 级**), 则可考虑使用肝移植
- 原发性硬化性胆管炎是胆管癌的一个危险因素, 因此在肝移植前, 应先使用放射学和生物学标记物排除胆管癌 (**III 级**)
- 由于发展为肠癌的风险较高, 原发性硬化性胆管炎和溃疡性结肠炎患者, 在肝移植前后, 应每年进行结肠镜检查 (**II-3 级**)

自身免疫性肝炎 (AIH)

自身免疫性肝炎常见于年轻女性, 但也可能影响老年女性, 在某些少数情况下也会影响男性。该病临床表现多变; 一般表现为慢性肝炎, 但也可能表现为明确的肝硬化, 在某些极少数情况下, 可作为无慢性肝病的突发性疾病。该疾病的主要特点是对免疫抑制治疗 (包括类固醇) 具有良好反应[58]。如果患者患有自身免疫性肝炎, 出现晚期肝病或出现急性肝功能衰竭, 使用免疫抑制治疗通常无效, 且因具有败血症风险而可能有害, 在这种情况下, 可考虑使用肝移植治疗[59]。

建议:

- 如果患者因自身免疫性肝炎无法接受医学治疗及如果患有暴发性自身免疫性肝炎而导致患有失代偿期肝硬化, 则表明需要进行肝移植 (**II-3 级**)

遗传性疾病

遗传性疾病代表一组异质性疾病, 在新生儿中发生率为 1/100。此类疾病可以表现为显著的肝实质损伤 (遗传性胆汁淤积疾病、威尔逊氏病、遗传性血色病、酪氨酸血症、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏症) 或基于肝脏的遗传性疾病, 但是肝脏结构基本正常 (尿素循环障碍、克-纳综合症、家族性淀粉样神经病、原发性高草酸盐 1 型、非典型溶血性尿毒症-1)。对于第一组, 肝脏并发症是 LT 的主要指征, 而在第二组, 肝外临床表现是发病率和死亡率的主要原因, 而肝功能却得以保存[60]。

威尔逊氏病。肝病可表现为急性肝功能衰竭、并伴有溶血和肾功能衰竭或亚急性或慢性

肝功能衰竭, 并可发展为晚期肝病。治疗方法为使用铜离子络合剂 (青霉胺、曲恩汀、四硫钼酸盐) 或锌盐 (通过阻止肠道铜吸收) [61]。如果为急性病症或在向晚期肝病进展, 则表明需要进行肝移植。如果在治疗过程中出现疾病渐进性进展, 则应排除违规和不正确的药物剂量。对于出现神经系统症状的患者, 肝移植可以改善脑损伤, 并且完全恢复率为 57-77% [62, 63]。然而, 长期的神经系统疾病却不可能改善, 在这些与仅患肝病患者相比, 具有较低生存率的患者, 也有出现严重恶化的情况。因此, 对出现神经精神病学症状的肝移植候选者, 必须进行精神症状评估。

遗传性血色病 (HH)。整体而言, 只有 1% 的遗传性血色病患者, 会因肝功能代偿不全而接受肝移植。与其他原因造成的肝硬化相比, 该病发展为肝癌的风险增加[64]。因此, 进行肝移植的另一个潜力指标: 因遗传性血色病患有肝硬化, 并发展为肝癌。

遗传性血色病的常规治疗为放血疗法, 该疗法安全有效 [65]。如果血清铁蛋白 > 1000ng/ml, 建议实行放血; 通常开始时血清铁蛋白为 500ng/ml/周, 继续进行该手术, 直到到达正常铁储备水平 (血清铁蛋白 < 50ng/ml); 红细胞压积也会出现后续变化 (放血之间的变化 < 20%)。

铁过载主要影响肝脏, 但它也可以导致多器官损伤: 心脏、胰腺、性腺、皮肤和关节。临床表现为肝硬化、心肌病、糖尿病、关节炎、性腺机能减退, 以及皮肤色素沉着。考虑到患有心肌病的风险, 肝移植候选者应接受大量的心脏检查。因遗传性血色病而进行肝移植, 术后效果良好, 1 年和 5 年生存率分别为 80.7% 和 74%; 肝移植后, 主要致死原因为感染 (45%) 和心脏并发症 (22%) [66]。

原发性高草酸盐 1 型 (PH1)。PH1 是一种常染色体隐性疾病, 该病是由丙氨酸-9-乙醛酸转氨酶的酶缺陷造成, 并导致乙醛酸较少转化为甘氨酸。增加的乙醛酸反过来转为为草酸盐, 进而形成不溶性钙盐, 并在肾脏和其他器官累积[67]。PH1 的患病率为百万分之一到百万分之三。PH1 的自然病程特征为, 由于进行性肾结石/肾钙质沉着造成肾功能衰退, 并最终发展为晚期肾病 (ESRD) 和/或系统性草酸盐并发症 [68]。及早诊断和治疗 PH1, 可防止出现肾功能衰竭。吡哆醇 (维生素 B6) 可促进乙醛酸向甘氨酸转变, 从而减少向草酸盐的转变。

原发性高草酸盐 1 型 (PH1)。PH1 是一种常染色体隐性疾病, 该病是由丙氨酸-9-乙醛酸转氨酶的酶缺陷造成, 并导致乙醛酸较少转化为甘氨酸。增加的乙醛酸反过来转为草酸盐, 进而形成不溶性钙盐, 并在肾脏和其他器官累积[67]。PH1 的患病率为百万分之一到百万分之三。PH1 的自然病程特征为, 由于进行性肾结石/肾钙质沉着造成肾功能衰退, 并最终发展为晚期肾病 (ESRD) 和/或系统性草酸症并发症[68]。及早诊断和治疗 PH1, 可防止出现肾功能衰竭。吡哆醇 (维生素 B6) 可促进乙醛酸向甘氨酸转变, 从而减少向草酸盐的转变。

大约 10–30% 的 PH1 患者, 对吡哆醇治疗反应良好。单独的肾移植可以恢复草酸盐排泄正常, 但是复发率较高, 并会出现移植肾丧失功能。在 ESRD 和系统性草酸症之前, 采取预防性肝移植, 可作为一种可行的方法, 因为更换肝脏可矫正代谢缺陷, 并防止肾衰竭。另一种方案为肝肾联合移植。但是, 移植的最佳方法和时间, 仍然具有争议[69, 70]。

家族性淀粉样多发性神经病变 (FAP)。FAP 一种常染色体显性遗传的渐进退行性疾病。该病由一种前白蛋白-运甲状腺素蛋白 (TTR) 突变造成, 其原因常为单氨基酸替换-在位置 30 缬氨酸被替换为蛋氨酸 (Val30Met)。血浆 TTR 主要由肝脏合成, 而 TTR 的突变形式为淀粉样纤维的前体蛋白, 并在患者组织中无定型聚集。其特征为细胞外淀粉样组织堆积。其临床表现为渐进性外围和自主神经性病变, 并伴随自主神经失调。TTR-FAP 患者的肝脏组织具有正常结构和功能, 但是存在不同的淀粉样基因变种 TTR。对于此症状的患者, 建议及早进行肝移植, 因为与非移植患者相比, 移植患者具有明显较长的生存率[71]。在发病初期进行治疗, 效果一般良好[72]。与 FAP 患者因 Val30Met 突变而进行移植相比, 不是因 Val30Met 突变导致的 FAP 患者, 其肝移植效果相对较差[72]。在这些患者中, 据报道 5 年总体生存率达 80% 以上[71, 73, 74]。

如果该疾病处于晚期阶段, 肝移植无法改善症状[75]。在移植前检查时, 应考虑 TTR 纤维沉积造成的心肌病, 因为该病会损害移植后的效果[76]。由于突变位置在肝脏, 且无肝脏损害, 因此常进行多米诺肝移植。FAP 患者的移植肝脏, 通常会转移到另一个晚期肝病患者的患者中。患者接受一个产生突变 TTR 蛋白质的 FAP 肝脏, 但是淀粉样比较缓慢。

连锁换肝主要用于较短寿命预期或较高肝病复发几率的患者中。到目前为止, 在带有淀粉样

沉积的连锁肝移植后 7 年到 9 年, 报道重新出现多发性神经病变[77]。然而, 在连锁肝移植后获得的淀粉状多发性神经病变在肝移植后可逆[78]。建议:

- 在带有实质肝损害的遗传性疾病和基于肝脏的普遍肝外临床表现的遗传性疾病, 都需进行肝移植 (II-3 级)
- 如果遗传缺陷影响其他器官, 则肝移植指标并不明显, 并应该在专家中心进行讨论 (III 级)
- 威尔森氏病患者如果出现急性肝功能衰竭或者晚期肝病, 则需要进行肝移植。肝移植可以改善神经系统症状, 但是也可能在手术后出现恶化。必须进行移植前的神经学评估 (III 级)
- 遗传性血色病也为肝移植的指标, 特别是并发肝癌时。考虑到由铁过载造成心肌病, 因此肝移植前的心脏评估必须精确 (III 级)
- 原发性高草酸盐 1 型移植的时间和方式仍然有争议。在肾移植时, 该病可能复发, 一种可行方案是在肾衰竭前, 使用肝肾移植或肝脏移植 (III 级)
- 如果家族性淀粉样多发性神经病变患者出现症状, 则应考虑进行肝移植。如果患者无晚期临床表现, 肝移植效果良好。肝移植通常使用连锁移植技术。与 FAP 患者相比, FAP 肝脏受体可在较短时间内表现出多发性神经病变症状。尽管如此, 症状可以通过肝移植逆转 (III 级)

肝硬化和肝癌患者管理

肝癌

肝癌是肝脏中最常见的原发性恶性肿瘤。肝移植比较适合早期、无法切除的肝癌患者, 特别是对于慢性肝病患者的患者。在 LT 后为患者应用米兰标准 (孤立性肝癌直径 (HCC) <5cm 或 3 个直径 <3cm 的结节) 可取得优异效果, 使得 5 年生存率超过 70%[79]。最近, Yao 等人[80]已经证实, 具有一个直径 <6.5cm 结节或几个最大直径 <4.5cm 且总直径 <8cm 结节的患者, 其无复发生存率同米兰标准的患者没有显著不同, 称为 UCSF 标准。其他标准也有相应说明, 包括预后不良标准, 如 AFP 超过 500 ng/ml 或每月增加 15 ng/ml[81]。最近 Duvoux 等人[82]描述一种新模型“AFP 模型”, 该模型考虑到结节的数目、大小以及 AFP 水平。

这可让不符合米兰标准的患者接受具有良好成效的移植。然而，米兰标准依然是 LT 选择肝癌患者（HCC）的基准，也是与建议的其他标准比较的基础。考虑到降期作用，成功降期后，相较满足无需降期 LT 标准的肝癌患者（HCC），该 LT 应取得 5 年生存率[83]。此外，由于肝癌的发育，移植等待名单的退出率约为 15-30%，因此应向所有预估等待移植时间超过 6 个月的患者提供降期和桥接治疗[84, 85]。

非肝硬化患者产生肝癌的现象很罕见，米兰标准并不适用于评估 LT 适用性。一般情况下，如果已经显示不存在大血管侵袭和肝外扩散现象，应该考虑将患者切除肝细胞癌（HCC）的非肝硬化患者与已经进行切除手术且已经肝内转移的患者作为 LT 候选。欧洲肝移植注册（ELTR）最近的一项分析显示，经仔细挑选的患者的 5 年生存率为 50%-70%。患者经过部分肝切除手术后，LT 作为抢救治疗方案时，预后不良的重要因素是大血管转移、淋巴结转移及时间间隔小于 12 个月[86]。

胆管癌

胆管癌是原发性肿瘤中第二常见的癌症，占肝恶性肿瘤的 5% 至 20%。由于复高发风险，胆管癌的 LT 仍然是一个有争议的议题[87]。晚期肝门部胆管癌患者中首次使用了新辅助放化疗和 LT 的结合疗法[88]。结果已经证实，与其它现有的治疗方法相比此方法可显著降低复发率，增加长期生存率[89]。针对肝外胆管癌，选择的治疗方法是手术切除，LT 针对肝门部胆管癌有效，经过挑选的患者的无病 5 年生存率可达 65%[90]。尽管如此，胆管癌患者的治疗方案并不普遍，仅在少数移植项目中使用。

其他恶性肝脏肿瘤

无肝外转移扩散的其他恶性肝脏肿瘤，都可通过 LT 成功治疗，如纤维板层癌和上皮样血管内皮瘤。大量报道的治疗血管内皮瘤的移植系列结果显示，LT 后 1 年、5 年和 10 年的无病存活率分别为 90%，82%，和 64%[91]。

肝转移

尽管某些中心与其他疗法如化疗和放疗平行执行该疗程，但是在传统上认为肝转移中，肝脏的转移性肿瘤对 LT 的指示不佳。神经内分泌肿瘤转移的案例中，可对具大规模肝肿大和激素分泌，肝脏弥漫性转移和缓慢生长肿瘤症状且无有效替代治疗方案的患者以及无肝外疾病患者进行 LT[92]。该背景下，LT 主要优点是可显著改善许多选择姑息治疗患者的生活质量，在某些情况下，

还有可能治愈。肝转移的其他原因，目前被视为 LT 的禁忌征候。

无法切除结直肠癌转移的 LT 仍具争议。挪威某独立中心研究显示，无长期无病生存率的 5 年存活率达 60%[93]。应谨慎对待这些结果；此外，供体短缺期间，这方面的器官使用是非常值得怀疑。

一个欧洲随机对照试验（RCT）正在进行，探索相较切除手术患者（NCT01479608），LT 能否在经选择的结直肠癌肝转移患者中获得显著延寿效果和更好生活质量（QoL）。

建议：

- 针对满足米兰标准的 HCC 患者，LT 具有极好疗效。如果无复发存活率适于比较，可接受这些标准的扩展。所有的新模型应与米兰模型（I 级）比较
- 通常不建议对胆管癌或混合肝细胞/胆管实施 LT，因为从公布的数据来看结果较差。可在进行采用辅助或新辅助治疗方案（II-3 级）临床研究的过程中向肺门周围胆管癌实施 LT
- 可向纤维板层癌和上皮样血管内皮细胞瘤（II-3 级）的患者实施 LT
- 仅在经过训练的对 LT 适应症有经验的肝脏移植中心内，可向研究试验中经过选择的患者，针对非肝脏肿瘤，如神经内分泌的肝转移实施 LT（II-3 级）
- 结直肠癌肝转移通常是 LT 的禁忌症，仅在经过训练的对 LT 适应症有经验的肝脏移植中心，可针对研究试验中经过选择的患者，实施 LT（II-3 级）

并发症管理

LT 的所有潜在候选人在等候名单注册前应进行大量准备工作。通常针对潜在 LT 接受者的年龄没有明文限制，但对超过 65 岁的患者需要进行多学科评估，以排除并发症。尽管有增加心血管并发症的风险，LT 也已在 70 岁以上患者成功实施[94]。相较年轻患者，LT 的接受者中 65 岁以上患者的速度成递增趋势。提高移植候选人的年龄增加趋势与老龄化社会的人口改变以及肝脏病的流行病改变二者相关。一些团队认为，生理年龄比实足年龄更重要[95, 96]。应该在进行彻底的多学科讨论后，才针对 65-70 岁或超过 70 岁的患者做最终决定。

心血管功能

肝硬化患者，其心脏输出量增加。此外可注意到，存在潜在的心脏功能障碍，包括收缩和舒张功能障碍以及电生理异常降低心脏收缩的综合征。该综合征被称为肝硬化轿厢心肌病[97]。

虽然在评估过程中，心脏评估非常重要，但是目前并没有理想的评估方法，且在尝试过程中浪费了大量资源。传统的心血管危险因素与在肝病患者的冠状动脉疾病（CAD）相关，它们可被用来作为周密的冠心病危险术前评估的指标[98]。所有肝移植的候选人都应该做心电图和超声心动图，以排除潜在的心脏疾病。如果患者有多种心血管危险，且年龄在 50 岁以上，需要对其进行心肺运动试验以发现无症状的缺血性心脏疾病。有氧能力明显受损的患者多有慢性肝病。针对接受 LT 的患者，心肺运动试验中测量的无氧阈值与手术后的住院治疗和存活率相关[99]。如果在评估过程中怀疑高危患者患有冠状动脉疾病，应该执行冠状动脉造影。

如果实施 LT 之前对 CAD 已经进行了有效治疗，有或无梗阻性 CAD 的患者在实施 LT 后的生存率无显著不同[100]。迄今没有多中心研究探讨 CAD 对 LT 结果的影响。

建议：

- 有 LT 指标的患者进入候选名单前，应进行广泛的准备工作（**III 级**）。
- 考虑到老年患者的预后良好，对潜在的 LT 接受人无年龄限制。应对老年患者进行多学科评估以排除并发症进行（**III 级**）
- 所有肝移植候选者应做心电图和超声心动图（**II-3 级**）
- 有多心血管危险且年龄在 50 岁以上的患者，需要做心肺运动测试。如果标准的运动试验过程中心率未达标，可选择药理压力测试（**II-3 级**）

呼吸功能

为评估呼吸功能，推荐对所有 LT 候选患者进行肺功能测试和胸部 X 射线。如怀疑患者患肝肺综合征（HPS）或门肺高压（PPHTN），应进行进一步调查[101]。

10-17%的肝硬化患者患有 HPS，其特点是肺内血管扩张，尤其是肺底部。它将导致低氧血症，可要求执行氧疗法。因为其可通过封闭分流而逆

转 HPS，LT 是唯一有效的治疗疗法。HPS 可以通过计算肺泡——动脉氧梯度和由超声造影进行诊断[102]。HPS 的严重程度与肝脏疾病的严重程度不相关，且可作为 LT 的独立指标。正确评估 HPS 的严重程度非常重要，因为患者的 $PaO_2 < 50$ mmHg，100%氧气不可逆性可能导致移植后产生不可逆的呼吸衰竭及高围手术期死亡率的风险[103]。还应该注意，大多数 HPS 患者，受手术过程的影响，在实施 LT 后的第一天，呼吸功能出现恶化，HPS 的改善和可逆性可能需要几个月[104]。

2-8%的肝硬化患者会发生 PPHTN。血管舒张和收缩药剂使用不平衡，可能误导血管再生和肺动脉高血压[105]。超声心动图中肺动脉收缩压高于 30 mmHg，应怀疑并通过右心脏导管检查确认 PPHTN 的诊断。中度 PPHTN（平均肺动脉压（MPAP） ≥ 35 mmHg）和重度 PPHTN（平均肺动脉压（MPAP） ≥ 45 mmHg）与 LT 后死亡率的增加相关。MPAP 为 34 至 60 mmHg 的 12 例患者在实施 LT 后一个月内，有 5 例死亡[106]。PPHTN 患者的 LT 前管理要求对其进行早期诊断并使用肺血管扩张剂治疗。最近，药物治疗如依前列醇（前列环素），或前列腺素类似物（伊洛前列素，曲前列素），或内皮受体拮抗剂，或磷酸二酯酶抑制剂 5 型（西地那非）已经显示出对肺血流动力的改善效果。报告显示在部分移植案例中，这些药物对治疗患者有效；然而，长期结果还有待考证[107]。因此，可考虑对肺血管扩张剂药物治疗有反应且 MPAP ≤ 35 mmHg 的 PPHTN 患者实施 LT。

PPHTN 的管理的关键在于围手术期仔细注意，以避免肺动脉高压剧烈升高或右心室前负荷突然增加导致右心室衰竭。伴随外科和麻醉手术增加，可考虑为 PPHTN 患者实施 LT[108]。

建议：

- 需要评估呼吸功能；尤其是在肝肺综合征阶段和门肺高血压阶段应当进行评估（**II-3 级**）
- 肝肺综合征是 LT 的一种指标（**II-2 级/II-3 级**）
- 应考虑对肺血管扩张剂药物治疗有反应且 MPAP ≤ 35 mmHg 的 PPHTN 患者实施 LT（**2 级-2/3**）

肾功能

肝硬化患者的肾功能衰竭，有 7 倍的死亡风险，有 50% 患者在 1 个月内死亡[109]，因此当对 LT 患者进行评估时，肾脏功能的评估必不可少。肝肾综合征通常是肾衰竭的可逆因素，因此必须同急性肾损伤的其他原因，如败血症，血容量低和实质性肾疾病等加以区分。

急性肾损伤定义为 48 小时内，由血清肌酐绝对上升至少 0.3 mg/dl 或基值的 50% (1.5 倍) 而导致的肾功能降低。慢性肾脏病定义为使用修正的饮食肾脏病公式 6 (MDRD6) 计算的估算肾小球滤过率 (GFR) 低于 60 ml/min，且超过三个月[110]。

肝硬化患者的肾清除率评估可能很困难[111]，因此执行菊粉或其他外源性标记的间隙 (marker's clearance) 和肾活检可能有助于决策作出。

患末期肝病，GFR 小于 30ml/min 或患有肝肾综合征，需要超过 8-12 周换肾治疗的患者以及肾活检揭示超过 30% 的纤维化和肾小球硬化的患者，将从肝脏与肾脏移植中受益[112]。关于在肌酐廓清率在 30ml/min 和 60ml/min 之间的患者是否需要肝肾移植的议题还存在争议。应该在 LT 后，因手术和药物毒性导致肾功能衰竭的风险和肾移植短缺之间取得平衡。

建议：

- 肝肾综合征不是 LT 的禁忌症 (II-2 级)
- 慢性肾脏疾病可能很严重且不可逆转，需要肝肾联合移植 (II-2 级)

营养评估

肝硬化与营养不良相关，且近 70% 的末期肝病患有恶病质[113]。LT 后患者生存率较低与营养不良有关，BMI<18.5 的患者出现不良后果的风险最高[114]。末期肝病患者的状况和营养状况有时很难评估。通常使用的临床和生物参数 (BMI, 前白蛋白等) 可能不适用重度肝衰竭的情况。通过 CT 扫描评估横向腰肌厚度，几位作者最近指出肌少症在移植后对发病率和死亡率的作用[115]。需要更多的研究来增加肝硬化的特定营养分数。移植前的营养干预可发挥重要作用，但它非常难以实现。迄今为止，研究还无法识别出令人信服的营养干预的好处[116]，而已经为等待 LT 的肝硬化患者确立了无营养治疗方案[117]。考虑到患者的 BMI 高，与体重正常的患

者相比，BMI> 40 的患者 LT 后的结果似乎要差一些[114]。

骨异常的评估

骨质疏松症是肝硬化患者中的常见并发症，尤其是慢性胆汁淤积症[118]。骨密度测定可以理性预测骨折的风险，应该进行预防。女性，较低的 BMI 和烟草消费是肝硬化患者骨病的主要风险因素。所有患者的 LT 评估必须包括骨密度测定[119]。

建议：

- 很难评估肝硬化患者的营养状况。腰大肌的厚度和面积与预后不良相关 (II-2 级)
- 指示改善营养状况，但迄今还没有批准治疗方案 (III 级)
- 由于骨质疏松症与肝硬化相关，因此密度测定应该作为肝移植工作的一部分 (III 级)

免疫学评估

供体特异性人类白细胞抗原同种抗体 (DSA) 对急性和慢性抗体介导的排斥反应以及对不同组织的损伤，如纤维化，疾病复发，胆道并发症等的作用已经增加。目前，切除 DSA 与肝损伤之间的相关性及其 LT 结果仍不清楚[120]。DSA 是一个重要的工具，但需要更多研究来了解它们的用途。

建议：

- 已证实供体特异性同种抗体的存在与急性和慢性抗体介导排斥及一些组织损伤有关。针对最好的测试和使用抗 DSA 方法的研究仍在进行 (III 级)

感染筛查

肝硬化患者容易发生感染，可能导致多个器官的衰竭和死亡[121]。需要进行潜在感染的筛查以在 LT 之前治疗潜在致命感染，并防止 LT 之后免疫抑制方案时的恶化。正确评估接受者是否存在急性或慢性感染至关重要。肝移植接受者的感染筛查应执行不同级别如下：a) 为所有 LT 候选人执行第一级；b) 为已经确在 LT 清单中的患者执行第二级；和 c) 为存在危险的或来自特定地区有特定地方性感染的患者执行第三级[122]。

第一级筛查包括筛查人免疫缺陷病毒（HIV）1 和 2 抗体，HBV 血清，HCV 抗体，HAV 抗体，巨细胞病毒（CMV）并完成胸部 X 光[122]。

第二级筛选包括：结核分枝杆菌（历史+ PPD- 结核菌素+ IFN- Gamma 释放化验）、Epstein-Barr 病毒（EBV）、人疱疹病毒 8（HHV-8），水痘带状疱疹病毒（VZV）、单纯疱疹病毒 1 型（HSV-1）、单纯疱疹病毒 2 型（HSV-2）、尿培养、寄生虫检查和粪便培养（粪类圆线虫血清学、弓形虫抗体、梅毒螺旋体血清学）、性病研究实验室（VDRL）免疫酶检测、金黄色葡萄球菌鼻/腋窝化验和牙医检查[122]。

第三级筛选应根据临床病史，并发症及地方性疾病和当地流行病学来对患者进行[122]。

关于疫苗，需确保移植受体对 HAV 和 HBV，水痘，肺炎球菌，流感和破伤风免疫。

需要检查感染接触。接触粉尘需要进行曲霉病检查。住在西尼罗河（WNV）流行地区的接受者需要进行与 WNV 血清学和 PCR 相关的具体检查。

暴露于需要例行干预的感染的情况。应该做胸片以从根本上寻找细菌或真菌肺部感染的间接体征，包括肺结核。有些团队推荐进行皮试。如果没有排除其他危险因素，或没有正常胸片，对结核菌的检查就缺乏系统性。

根据标准的指导方针，仔细评估后，为排除需要联合治疗的活性疾病，应考虑对 PPD 试验结果为阳性的患者实施异烟肼预防性治疗[122]。

建议对孢子菌病流行地区的移植候选者和接受者进行血清学筛查和孢子菌病二级预防。

延迟 LT 的感染。慢性水肿和增加的细菌使得肝硬化患者易患软组织感染，占感染的近 11%[123]，且可由革兰氏阳性（金黄色葡萄球菌，链球菌-球菌）和革兰氏阴性细菌（克雷伯菌属）引起。蜂窝织炎是最常见于肝硬化患者的皮肤感染，其复发率为 20%[124]。

该感染显示 LT 治疗不当。菌血症可在肝硬化患者中自发发生，或由皮肤、肺或泌尿感染引

发。虽然使用侵入性治疗方法治疗短暂性菌血症较为常见，如肝动脉化疗栓塞（TACE）和经皮穿刺硬化治疗，但由于相关临床效果存在风险，无法保证抗生素预防效果[125]。

肺炎是导致肝硬化患者感染的第三大原因[126, 127]，与普通人群相比其患菌血症风险增加[128]。社区获得性肺炎通常由肺炎链球菌和流感嗜血杆菌引起[129]。建议为肝硬化患者接种肺炎球菌疫苗。

念珠菌血症是常见于慢性肝病患者的，特别是 PSC 患者的感染疾病，在 PSC 患者的胆汁样品中含量高达 44%，尤其是那些具有明显狭窄的患者[130, 131]。

曲霉病等侵袭性真菌感染的存在是 LT 的禁忌征象，患者应先接受适当治疗，之后再适用放射性、临床和微生物方法[132]。

在抗逆转录病毒疗法出现之前，HIV 感染一直被视为 LT 的禁忌症。这是由于 HIV 感染的较差自发性预后造成的。高活性抗逆转录病毒药物的出现使疗效得到突破，且预后有了明显改善。慢性 HBV 和 HCV 在合并感染患者中的发展似乎更快速，大量患者会发展为威胁生命的肝硬化。HIV 病情得到控制，未涉及 AIDS 相关事件，且 CD4 超过 100-150/mm³ 的患者可考虑进行移植。虽然 HBV / HIV 合并感染被认为是良好的移植适应症，但是由于 HCV/HIV 合并感染患者的 HCV 严重复发性，其移植适应症具有更多争议性[133]。在最近的前瞻性研究中，对 89 例 HCV / HIV 合并感染患者中的多中心研究患者和 LT 后移植存活率进行评估，并与 235 例 HCV-单菌性感染肝移植患者，以及所有 65 及 65 岁以上的美国移植接受者作对比。在 HCV / HIV 患者中，供体年龄大，肾功能不全，需要肾肝联合移植，和 BMI < 21kg/m² 为移植失功的独立预测因子[134]。使用高度有效的无 IFN 疗法来治疗 HCV 感染（在 LT 前后）最有可能改变此类患者的术后效果，HCV / HIV 合并感染将成为 LT 的标准适应症。

建议：

- LT 前，要求对细菌、真菌和病毒感染进行强制性筛查。活动性感染的存在是治疗程序的禁忌征象（III 级）
- CMV 供体/接受者的病情决定了防治时间（II-3 级）

解剖评估

外科医生必须知晓接受者肝动脉和主门脉系统的血管形成类型。应例行搜索门腔静脉分流（应在手术期间缝合结扎）或弓形韧带。它取代了用于变异解剖或以往肝脏手术的肝动脉造影。

在过去，门静脉血栓（PVT）视为 LT 的绝对禁忌症。由于医疗条件、手术技术和放射干预的改善，PVT 本身可作为 LT 适应症。一些研究表明，手术取栓、静脉重建的血栓内膜切除术、静脉移植干预、门静脉半转位术、和放射性血管内干预可解决肝移植受者的静脉阻塞。有趣的是，LT 后 PVT 患者的 1 年和 5 年成活率相等[135]。孤立性门静脉血栓形成并非外科禁忌症，使用抗凝血剂来预防血栓扩展；然而，在一些情况下，整个门脉系统（包括门静脉、肠系膜上静脉、脾静脉）的血栓形成可作为 LT 禁忌症。

胆道解剖评估对接受活体 LT 的患者尤为重要，可通过磁共振断层扫描或核磁共振胰胆管造影等非侵入性，或内镜逆行胰胆管造影等侵入性方法来实现。

在评估手术和术后风险的评估过程末，必须进行手术和麻醉整体磋商。

建议：

- 必须使用三相静脉造影 CT 扫描进行受者解剖评估（II-3 级）
- 门静脉血栓并非 LT 禁忌症；但如果血栓扩展伸到整个门脉肠系膜系统（Yerdel 第 IV 阶段），则可能无法进行 LT（II-3 级）

肿瘤性病变筛查

已受过治疗的癌症病史不应成为禁止 LT 的原因。肿瘤学家应逐例估计长期受到免疫抑制治疗的患者的 1 年、5 年和 10 年成活和复发风险。如果估计的复发风险小于 10%，则常见的做法是考虑为患者进行 LT。此外，排除复发可能性的通常依据是 5 年内无复发，但是该时间间隔很大程度上取决于恶性肿瘤的类型。然而，迄今为止，关于先前患有肝外恶性肿瘤的 LT 候选患者的优化治疗，尚未有一致数据。

评估 LT 患者时，务必对肿瘤性病变进行筛查，并综合考虑受者的年龄、性别、饮酒和吸烟状况。

50 岁以上的候选人必须进行大肠癌筛查。如果在全身麻醉下进行结肠镜检查的风险太大，

则可考虑改用 CT 结肠成像，但是该方法的有效性从未在肝硬化腹水患者中得到证实。在酒精和吸烟上瘾的情况下，需对肺肿瘤，耳鼻喉、口腔、食道和膀胱进行搜索。建议使用纤维鼻咽镜进行耳鼻喉检查，口腔和上消化道内窥镜检查。正常情况下，应对所有候选人进行上消化道内镜检查，以筛查癌症并评估食管或胃底静脉曲张的存在。

妇女应定期进行妇科护理，包括必要时的子宫颈抹片检查和乳房 X 光检查。应根据泌尿科医师的指示来完成前列腺疾病筛查。

皮肤检查很重要，但非黑色素皮肤癌很少成为 LT 禁忌症。肝恶性肿瘤特别筛查基于术前基线转移检查，其中包括骨扫描和胸部 CT 检查。近年来，也逐渐包括正电子发射断层显像（PET）扫描，因为用该方式可发现肿瘤性病变，对治疗具有重要作用[136]。

建议：

- 肿瘤性病变筛查应属于 LT 检查的一部分（III 级）
- 在酒精和吸烟上瘾的情况下，需对肺肿瘤，耳鼻喉、口腔、食道和膀胱进行搜索（II-3 级）
- 癌症治疗病史并非 LT 的绝对禁忌。根据先前治疗癌症的类型和阶段，治愈性癌症治疗和 LT 之间保持 5 年时间较为合理（III 级）

社会、精神疾病和成瘾状况评估

重要的是评估患者的社交网络、精神疾病和成瘾状况，以评估受者的依从性。对于肝性脑病，可使用神经心理测试、CT 脑扫描或 NMR 和脑电图来确定精神疾病的可逆性。活性药物或酗酒被视为 LT 的禁忌症，原因有很多，包括：存在复发风险，违规风险和使移植植物受损的风险。

稳定禁欲、用美沙酮维持的阿片类药物依赖患者一般都是 LT 的良好候选人，其复发率较低[137]。然而，并没有确凿证据显示，使用美沙酮治疗的终末期肝衰竭患者在移植后的效果比未使用美沙酮的患者差。此外，近三分之一的美国肝脏移植中心要求患者停用美沙酮后，才具有 LT 资格[138]。

在患者最后一次使用的 2 个月后进行大麻素筛查，使用当前毒理学筛查方法可得到积极结果。大麻检测结果呈阳性的患者的成活率与呈阴性的患者相似。经常使用大麻的患者是否应从候等名单中排除仍是一个备受争议的问题[139, 140]。

在最近一项对美国肝脏移植中心 120 名成人进行的调查中，中心 46.7% 的人认为每日使用大麻是绝对禁忌，而 43% 认为是相对禁忌，10.3% 认为无禁忌[141]。

当具有多种药物滥用症状的患者接受 LT 时，其复发率接近 27%，但这似乎并不影响移植后的存活率[142]。

移植前后吸烟率高，导致显著发病率和死亡率（由于心血管事件）[143]，肝动脉血栓形成[144]和恶性肿瘤发生率增加，如口咽肿瘤[145]。因此所有移植候选人必须戒烟。

建议：

- 应进行社会，心理和精神（必要时）评估，评估 LT 后受者的依从性，和不依从所带来的潜在风险因素（**III 级**）
- 稳定禁欲，使用美沙酮进行维持的阿片类药物依赖患者不应从 LT 评估队列中排除（**II-2 级**）
- 所有移植候选人必须戒烟（**III 级**）

器官捐赠

器官捐赠同意制度

在 EU，未经供体和/或其亲属的同意，无法获得其器官。然而，同意制度的建立在成员国之间各不相同。国家通常规定，公民（供体或亲属）可“选择加入”（明确同意）或“选择退出”捐赠（推定同意）。此外，还可同时使用两种解决方案（无论是否存在登记公民意愿的中央数据库）。ACTOR 研究发现，大多数欧洲国家具有“选择退出”制度，即，推定同意制度，根据该制度，一个人可成为潜在供体，而无需对方明确同意。在实践中，如果缺乏此类明确同意，大部分法律规定，需有死者直系亲属的同意，才能在死后切除器官。虽然至今为止，欧洲大部分国家的移植法律都是基于推定同意原则，但国家法律的实际应用，特别是关于直系亲属在反对或同意器官捐赠中的作用，却因国家、地区、医院，甚至个别请求者而异，因此可能影响国家法律的最终效率。在几乎所有欧洲国家，无论实施何种同意制度，基本上都必须询问并尊重近亲或“直系亲属”的意见。

法规、医学上合适的潜在供体、卫生保健和基础设施投资、教育、公众态度、文化和宗教都可能在一个国家或地区的死后器官供体数量的确定中发挥作用。然而，欧洲器官储运组织内的捐赠数似乎对法律措施具有相当直接的影响：澳大利亚和比利时（推定同意）的百万人口捐赠率是德国和荷兰的近两倍[146]。

死后和活体捐赠

成员国也负责决定，其移植制度是否仅针对死后捐赠，或他们也鼓励活体捐赠。若干南欧国家的死后捐赠制度高度发达，而一些北欧国家则在活体捐赠方面更为先进。

脑死亡和循环系统死亡。也可对国家允许和组织的死后捐赠的不同类型进一步区分。脑死亡（DBD）后捐赠是死后捐赠的最常见类型，而循环死亡（DCD）后捐赠也越来越常见，成为移植器官的新增来源。这两种死后捐赠存在不同的道德问题，需要不同的组织标准。

双边和多边协议。有些国家选择参加多边“欧洲器官交换组织”，例如，欧洲器官储运组织（奥地利、比利时、克罗地亚、德国、匈牙利、卢森堡、荷兰和斯洛文尼亚）或 Scandiatransplant（瑞典、芬兰、丹麦、挪威和冰岛），并管理候等名单和分配标准（至少部分）。最近成立的器官移植南方联盟预计将迎来类似的合作。一些国家已签订双边器官交换协议，如仅专注于与邻国进行特定类型的器官交换。案例包括：

意大利和马耳他 2008-2010：马耳他为意大利提供 20 种移植器官（肾脏、心脏、肝、劈离式肝）。

西班牙和葡萄牙 2009：葡萄牙向西班牙提供 41 种器官。

为了充分运作，此类器官交换需求应受到一系列广泛的组织和实践协议保障，此类协议也旨在确保欧盟基本权利宪章第 3（2）c）条的合规性，并排除器官走私风险。

候等名单。候等名单管理是国家的责任（可部分委托给“欧洲器官交换组织”并与其共同管理）。它包括规定将患者列入名单或将患者从候等名单中排除的标准。名单通常特定于器官类型和移植需求（肾、肝、肺、心脏、胰脏、小肠、组合移植），也特定于儿科移植。

法规对移植的间接影响。一些法规已对 LT 产生间接，但显著的影响，例如限制 1998 年 9 月英国引入的非处方对乙酰氨基酚包装规格的法律。这是因为大量患者服用过量对乙酰氨基酚，增加了死亡人数和肝移植数量（因为对乙酰氨基酚引致的肝中毒）。按照英国政府机构（即现在的药品和保健品管理局）的建议制定此类法律，并将对乙酰氨基酚的包装规格限制在 32 片（药店）和 16 片（非药店销售）。

采取这些措施后，死于过量服用对乙酰氨基酚的人数大量减少，在制定该法规后的 11 年间，肝组织的移植登记人数减少[147]。

由于法规对新型直接抗病毒剂（DAA）（抗丙型肝炎）的支持，日后可能将出现类似但更大的影响。结合使用时，具有简化给药方案和/或最低毒性的新 DAA 在大多数情况下可能根除病毒（并非所有接受治疗的 HCV 患者）。这是一个超快速发展的基础科学和临床领域，但当前的 DAA 成本过高，无法支持大规模治疗。在未来数十年内 HCV 在欧洲的几近根除意味着，日后因 HCV 和 HCC 而需要肝移植的患者将显著减少。

器官分配

欧洲肝脏分配

欧洲 LT 活动数据经 ELTR 收集[40]，其为欧洲肝脏和小肠移植协会（ELITA）旗下部门，其目标如下：

- 欧洲所有 LT 手术注册。
- 欧洲肝脏移植中心之间的联系。
- 科学利用和发表文章。

1968 年至 2012 年 12 月，ELTR 收集了来自 27 个欧洲国家 153 个中心进行的 112554 例肝脏移植手术的数据。

在欧洲，LT 活动和器官捐赠率因国家和地区而异，不同国家和地区具有不同的器官分配制度和组织。不同欧洲国家和地区的法律、器官捐赠率、LT 适应症、医学实践传统存在进一步差异。

欧洲或欧盟内没有统一的器官分配规则或制度。存在适于不同国家和地区的器官交换组织，包括：

- 西班牙 Organización Nacional de Trasplantes (ONT)。
- 适于英国和爱尔兰的 NHS 血液和移植局 (NHSBT)。
- Scandiatransplant (瑞典、挪威、芬兰、丹麦和冰岛)。

- 欧洲器官储运组织（奥地利、比利时、克罗地亚、德国、匈奴加里、卢森堡、荷兰和斯洛文尼亚），总人口超过 1.12 亿。
- 意大利 Centro Nazionale Trapianti (CNT)
- 法国 Agence de la biomédecine

大多数组织具有类似的紧急优先规则，包括急性肝功能衰竭及早期再移植，原发性失功（PNF）以及肝动脉或 PVT 次之。儿童器官分配也有类似规则，规则以有利于最佳肝移植为标准。然而，也有重要区别。器官分配可为患者导向，例如美国和欧洲一些国家，或中心导向，例如其他欧洲国家，包括英国、西班牙和 Scandiatransplant。器官获取组织之间的合作不断加强。

ONT - 西班牙。西班牙的肝移植活动始于 1984 年，每年肝脏移植手术的平均例数超过 1000 例[148]。有 25 个肝脏移植小组，其中 4 个针对儿童。ONT 在国家层面上为器官获取、分配支架和候等名单管理提供基本支持[149]。西班牙拥有世界上最高的器官捐赠率，这归功于优秀的捐赠检测和器官获取组织，通常也被称为西班牙模式。2013 年，死后捐赠的器官捐赠率达到每百万人口 35.12 个供体[148]。ONT 已制定了大规模，全面策略，来实现和维持西班牙捐赠和移植的重要改进[150]。

西班牙的肝脏分配为中心导向型，所有可用器官均需提交到国家协调办公室。

国家优先考虑急需肝脏的情况。肝脏按顺序分配到医院，城市或地区，以减少冷缺血时间。接受肝脏的移植团队在西班牙肝移植协会的支持下，根据同意准则来完成供受体匹配决定[151-153]。

在西班牙，有两种情况可视为紧急 LT：1) 无既往肝病史的急性肝功能衰竭；或 2) 移植后七天内进行再移植（儿童接受者高达 30 天）。

西班牙肝移植候等名单的候选人等候时间在过去五年并未改变，范围介于 103 至 124 天之间。

NHSBT - 英国。英国最近成立器官捐赠小组，以改善较低捐赠率。实施小组建议后，过去 4 年间 DBD 增加了 7%。自 2007 年以来，DCD 数迅速增加了 118%。2013 年，死后器官供体总人数打破纪录，达 1320 人次。其中，有 780 例 DBD 和 540 例 DCD [154]。

2013 年，进行了 871 例肝移植。英国有 7 个移植组织。其中三个也负责儿科肝移植手术。截止 2014 年 4 月，有 512 名患者登记在候等名单上。目前，成人患者进行肝脏移植平均需等待 142 天，而儿童患者平均等待 78 天。

在英国，负责器官捐赠、分配和移植的主要参与者包括 NHSBT、国民医疗服务制度（NHS）的特殊保健管理局和人体组织管理局（HTA）。后者是一个独立的监督部门，通过对存储和使用生物组织（用于移植和其他用途）的许可和检查，来保护公众信心。英国肝脏分配为中心导向型，但是已计划将其改为患者导向型国家分配方案。根据新注册的潜在候选人人数，将捐赠人区域分配各中心，与该中心的候等名单相匹配。如果器官被拒绝，则该器官将根据旋转机制，按肝分配顺序提供给中心名单上下一位候选人。

各中心处的分配优先权通过多学科会议确定，在该会议中，肝移植专家们根据基于 UKELD 的优先权制定系统确定优先权。

有九类患者适合列于超紧急国家名单上，这九类患者又可分为扑热息痛过量和非扑热息痛过量两种[155]。

综合成人（年龄>16岁或体重>35kg）和儿童（年龄<16岁或体重<35kg）肝脏供体，肝脏移植物的分配顺序类似，如下所示：

- 超紧急名单。
- 肝脏和小肠联合成人接受者。
- 患有肝母细胞瘤的患者。
- 指定的分区摘取中心。
- 其他指定的英国和爱尔兰肝移植中心。
- 指定的成人分区摘取中心。

Scandiatransplant。Scandiatransplant 代表北欧国家所有器官移植中心的合作研究中心，其中包括瑞典、挪威、芬兰、丹麦和冰岛。目前 Scandiatransplant 拥有五个肝移植中心（瑞典两个，冰岛除外的北欧国家各一个）。2013 年，Scandiatransplant 网使用来自总计 421 名实际死亡供体的肝脏，执行了 362 例肝移植[156, 157]。

目前在斯堪的那维亚没有公共等待名单。其使用以中心为导向的分配，各移植中心都有自己的等待名单，以及对获取自规定地理区域的肝脏进行移植的权利。其将 MELD 评分和/或 Child-Pugh 评分配合临床和非临床参数（如等待时间）一起使用，以选择所要移植的患者。

患有急性肝功能衰竭的患者（紧急呼叫状态），享有接受 Scandiatransplant 区域中 72 小时内下一个可用死亡供体肝脏的优先权。高紧急状态仅以诊断和临床状态为准。对于所有在紧急呼叫状态中或根据请求而接受的肝脏，应在六个月的时期内退还至发送中心。

高紧急状态也适用于患有 PNF、肝动脉或 PVT，而需在移植 14 天进行急性再移植的患者。

在斯堪的纳维亚中执行所有 LT 中，儿童 LT 占比 5%。2011 年，一份用于需要左外区肝脏移植的儿童患者的公共等待名单建立，用以改善儿童器官的可用度。

除挪威以外，在 Scandiatransplant 国家中不进行 DCD 捐赠。

Eurotransplant（欧洲器官储运组织）。Eurotransplant 负责八个欧洲国家的捐赠器官分配：奥地利、比利时、克罗地亚、德国、匈牙利、卢森堡、荷兰和斯洛文尼亚。这一国际合作框架包括所有捐赠、移植医院和组织配型实验室。在 Eurotransplant，分配受到不同国家移植法律的管辖，从而产生一个标准的分配算法；Eurotransplant 肝脏分配系统（ELAS）以医疗和后勤标准为基准，并根据不同国家的法律进行改进[158]。

2006 年，Eurotransplant 将其 LT 分配系统由基于等待时间分配可选接受者，更改为使用 MELD 评分、以紧急性为基准根据 MELD 以患者为导向的分配，在四个 Eurotransplant 国家（德国、比利时、荷兰和卢森堡）中有效，而以中心为导向的分配系统，在奥地利、斯洛文尼亚和克罗地亚有效。在 Eurotransplant 匹配名单中的所有患者，都需注册一个实验室 MELD，并由移植中心按照预定的间隔进行更新。对于实验室 MELD 不足以反映病情严重度的患者，可要求一个特殊的 MELD。一些疾病已被确定为标准例外，并被加入国家特定名单中。

除了可选接受者的分配，Eurotransplant 中的一些紧急性疾病类别也会基于各自的医疗紧急性获得优先权：

- 1、高紧急性，其国际上为最高优先级。
- 2、批准的联合器官，即除肝肾联合外的多器官肝移植。

只有在经过 Eurotransplant 批准后，才可授予紧急状态，且此类患者需通过在当前紧急性中所花费的时间排序[159]。退还系统可确保为捐赠中心再次重新提供同一血型的可用肝脏。

与成人接受者通过计算所得的 MELD 进行排列相反，儿童接受者会根据其年龄自动分配一个初始儿童 MELD，该 MELD 每 90 天升级一次，直到移植为止。

总之，根据中心导向或者患者导向的情况，该组织将使用不同系统。一些系统使用基于点和得分的严格规则建造，而其他系统则以产生移植治疗的临床判断为基准。该系统目前具有多样性，因此我们无需设法在近期制定统一的欧洲器官分配系统。

扩大标准供体

LT 的成功, 导致人类对可移植移植物的需求越来越大。供求差异、等待名单上患者发病率和死亡率的提高, 使得人类开始寻求 DBD 标准器官库的替代方案。在过去 20 年中, 我们通过引进节段性 LT, 包括减少/分解 LT 和活体 LT (LDLT), 成功减少儿童候等名单上人数。该技术对西方世界的成人器官库提高有限。具备扩大供体库能力的最直接器官来源, 是扩大标准供体 (ECD), 亦称边缘供体。虽未对其进行普遍定义, 但其包含各种带有不良特性的供体, 该供体具有较差的可移植性和患者存活率。该特性包括年龄、脂肪变性、高钠血症、DCD 等。DCD 与严重的缺血再灌注损伤相关, 后者可引起 PNF、移植物功能延迟和胆道缺血。但是, 如谨慎选择, 并与相应的接受者匹配, 也可安全并有效使用 DCD 供体[160]。

我们已制定评分以量化 ECD 供体移植失败的风险, 包括供体风险指数 (DRI), 以及最近的风险评分平衡 (BAR 评分) (见供体风险指数和风险评分平衡章节)。

我们制定了选择 ECD 和 DCD 肝脏的协议, 以便更安全地利用供体库, 并对其进行有效扩大。ECD 供体定义

该 ECD 移植代表与最适度下移植后结果相关的不良特性, 该结果主要分为两类: 移植物功能不良和潜在的疾病传播。在移植物功能不良类别中, 可能分化为两类, DCD 和非 DCD。

在 Eurotransplant 定义是指移植物功能障碍的类别[161]。根据该定义, 以下标准定义肝脏供体边缘:

- 供体年龄>65 岁。
- 在 ICU 保持通风>7 天。
- BMI>30。
- 肝脏脂肪变性>40%。
- 血清钠>165mmol/L。
- 转氨酶: ALT>105 U/L, AST>90 U/L。
- 血清胆红素>3mg/dl。

DCD

近年来, 人们对 DCD 产生了新的兴趣, 用以增加可存活移植物的数量, 并降低候等名单上的死亡率。根据发生循环死亡的装置, 可使用马斯特里赫特标准对 DCD 进行分类[162, 163] (表 3)。欧洲、英国、荷兰、西班牙、比利时和法国拥有最高级别的 DCD 活动。在多数国家中, DCD 主要基于 III 类形成; 在西班牙和法国则为

II 类 DCD。DCD 也可分为两大类: 受控 (CDCD) 和不受控 (UDCD)。受控和不受控肝脏 DCD 的道德标准、评估、后勤、摘取技术和移植结果均大不相同。

受控供体 (马斯特里赫特 III 类) 通常是因不同病因学而导致灾难性脑损伤的受害者, 其被视为与有意义摘取不相容, 但其条件不符合脑死亡的正式标准, 且其心肺功能在器官收回前已停止。生命支持治疗 (WLST) 的撤出程序, 由医疗团队与受伤患者家属协商计划。必须要强调的是, 该决定优先于供体, 并且与其无关。在 III 类中, 循环骤停由 WLST 引起, 并可能发生在 ICU 或手术室中。在 IV 类中, 如患者家属出于宗教或文化原因提出要求, 可在心脏骤停后, 在捐赠程序前让脑死亡供体遭受意外心脏骤停, 或延迟捐赠程序。

CDCD 需在器官摘取团队在场时进行, 并限制与死亡相关的缺血性损伤。但是, III 类中的死亡过程可能导致较长的血压过低和/或缺氧痛苦时期, 从而最终将导致缺血性损伤, 并阻止器官捐赠, 或引起移植物功能障碍、移植器官无法运行。因此, 在进行心血管循环骤停前, 我们必须确认通过肝脏的动脉和门静脉血流是否不足[164]。

表 3. 循环死亡后的捐赠类别 (修订自 [162, 163])。

类别	描述
I 类	到达即死。对于 I 类供体, 或在医院中任何以不适用于实体器官摘取的方式死亡的或任何个人, 可摘取组织 (角膜、心脏瓣膜、皮肤、骨骼等)。由于没有尽量减少组织受伤的直接时间限制, 因此对组织摘取不要求执行精确定时的方法。
II 类	不成功的复苏 (CPR)。此类患者即在医院外遭受目击心脏骤停, 以及经历不成功心肺复苏 (CPR) 的患者。如 CPR 无法与医学上合适的器官供体匹配, 则可选择不受控器官供体。
III 类	撤出护理装置后的等待心脏骤停。经过供体或供体家属的许可, 可在宣布患者因患有不可逆脑损伤或呼吸衰竭而在撤出治疗后死亡后, 摘取其器官。死亡在一段预定时期后宣布, 通常为循环骤停后 5 分钟。
IV 类	脑死亡后心脏骤停。在极少数情况下, 如经死亡供体许可, 可在预定的器官摘取前对其进行心脏骤停。对于此类 IV 类供体, 要么按照正常的多器官摘取程序继续进行-如已开始-或应根据心脏骤停的实际情况, 将其作为 III 类供体进行管理。
V 类	医院患者的心脏骤停。该类于 2000 年新添加, 由来源于医院的 II 类供体组成。根据这一区别, 我们可以改善对于成果的跟踪。

UDCD 发生于患者发生意外心脏骤停后; 由于后勤方面的原因和缺血性损伤的相关程度, 只有在各中心发生、已建立器官摘取团队和方式的死亡, 才适合于肝移植捐赠 (II 类)。通过指导进行医院外的加强医疗护理, 可克服这些后勤挑战。在马德里和巴塞罗那, 我们针对医院外的心脏骤停事故, 派出了一个移动 ICU 团队网络。随后, UDCD 的存活率也因此被最大化。

UDCD 发生于患者发生意外心脏骤停后；由于后勤方面的原因和缺血性损伤的相关程度，只有在各中心发生、已建立器官摘取团队和方式的死亡，才适合于肝移植捐赠（II 类）。通过指导进行医院外的加强医疗护理，可克服这些后勤挑战。在马德里和巴塞罗那，我们针对医院外的心脏骤停事故，派出了一个移动 ICU 团队网络。随后，UDCD 的存活率也因此被最大化。

一些研究小组已经报告了对 LT 使用 CDCD 移植的优异成绩。在这方面，1 年和 3 年移植物的存活率是 80% 和 70%。关于肝内胆管狭窄（也被定义为缺血性胆道病变（ITBL）或缺血性胆管病（IC））的发展，根据具有特定专业知识的研究小组的报告，包括伦敦的国王大学附属医院，ITBL 的发生率低于 3%。需要强调的是，这不仅是在成人群体的可靠移植来源；在儿童群体中，对移植物的短缺相比成人更为严重，而 CDCD 移植取得了优异的结果。来自 UDCD 计划的结果同样优异。在进行 20 到 34 个月的中位数跟踪后，西班牙研究小组报道，在 PNF 和 ITBL 发生率约为 10% 的情况下，患者存活率达到 70% 和 87.5% 之间。来自 DCD 的移植并非最佳；与标准 DBD 的移植和患者存活率比较显示，性能大体上有所减少。在意向治疗的基础上，虽然 DCD 移植相比 DBD 移植可能更佳，因为在接受 DCD 肝脏的早期移植中前者可能具有优势，其不会发生恶化和可能的垂死现象，从而导致只能等待 DBD 器官。

此外，DCD 移植物的接受者显示的死亡率与其他树立声誉、经认可的预测指标相当，如接受者具有高龄、丙型肝炎或肝癌特性，或供体高龄。根据最近的建议，我们必须谨慎考虑联合 DCD 移植与此类危险因素，因为其可能导致无法接受的风险。为此，医生不能回避使用 DCD 移植。也许对于 DCD 移植，最好的情况就是接受者风险低。由于从候等名单中除去 HCC 标准的风险，可能比接受 DCD 移植的更为重要，因此恶性肿瘤似乎是一个很好的征兆。总之，无论是受控还是不受控计划，均具有扩大成人和儿童群体供体库的巨大潜力。在就地捐赠再循环和异地灌注领域，未来的发展肯定不仅将加入移植，同时还有抢救移植。该流程获得一个有效许可，可能是与 DCD 计划相关的最重要法律要求。从这一方面而言，法规可基于选择退出（假定许可）或选择加入（明确许可）原理确立。但从道德角度而言，UDCD 和 CDCD 计划中可能产生两个问题。在第一个研究小组中，迫切需要启动保存装置，以确保器官的生存能力。这通常在没有家属时进行。在选择退出系统中，即使在已故者本人未予以拒绝的情况下，直系亲属均有权

反对器官捐赠。在选择加入系统中，家属可在已故者本人未作出决定时决定是否进行捐赠。从法律角度而言，这意味着，如无法联系到直系亲属以提出许可或反对意见，我们就没有进行摘取的法律依据，并就此失去其器官。通过法律途径获取足够时间以得到适当许可，以避免不必要冲突的最佳示例，可能是荷兰法规所拟定的：“发生死亡后，只要按照本法律获取必要许可的程序尚未完成，则必须采取必要的措施以将器官保持在适合于移植的状态。”

在 CDCD 研究小组中，如作出关于 WLST 或终止复苏投入的决定，将出现道德冲突。团队应确保各利益方之间不产生冲突；因此，移植团队成员不得参与有关患者预后、通气或器官灌注支持的撤出或死亡确认的决定。

Non-DCD

通常死于脑血管病的高龄供体，一般受到大量医学合并症的影响，包括糖尿病、高血压、恶性肿瘤和肥胖的早期历史。后者目前流行于西方世界，并导致大比例潜在供体的肝脏发生脂肪变性转变。

供体高龄。来自高龄供体的肝脏使用，代表了扩大供体库的逻辑方式。在非移植装置中，肝脏在整个寿命期间的生理功能保持良好，很可能是因为其独特的再生能力。但是，移植来自高龄供体肝脏的患者，由于易受缺血/再灌注损伤影响，以及高龄肝脏的再生能力减弱，因此发展为移植失败和死亡的风险增加[165]。在高龄供体中，其他机制可能导致合并症的负担增加，如高血压、糖尿病、血脂异常和肥胖，由此可能导致血管动脉粥样硬化，或需要脂肪变性移植。几项研究已表明，高龄供体肝脏可能引起 PNF [166]、肝动脉栓塞[167]和缺血再灌注损伤。

虽然增大供体年龄在 LT[168]后对存活率产生不利影响，但已经有人使用选自 70 岁以上死亡供体的肝脏进行移植。尽管有报告显示短期结果优良，但对七十至八十岁以及八十至九十岁死亡供体的长期跟进研究表明，对于丙型肝炎阴性肝脏接受者，来自高龄供体和年轻供体的肝脏对于长期患者或移植存活率没有差异。与此相反，接受高龄供体肝脏的 HCV 阳性接受者存活了 7 年，小于 HCV 阴性接受者的一半。对于选定的 HCV 阴性患者，移植年龄位于七十至八十岁之间的肝脏和八十至九十岁的肝脏，可能达到优良的存活时间以及移植存活率[169]。

有证据一致表明，高龄供体年龄和接受者的阳性 HCV 状态之间存在某种相互作用，使得患者容易遭受纤维性胆汁淤积性肝炎、移植后影响、移植失败和死亡[170]。

来自患有糖尿病供体的肝移植。对移植接受者资料库（2004-2008年）（25,413例）的科学登记回顾性分析表明，糖尿病供体的接受者，相比非糖尿病供体接受者的1年和5年移植物存活率更低，对于糖尿病患病>5年的供体接受者，这一数字更低。但是，对于不受HCV影响的患者，使用糖尿病供体并不与移植后移植物存活率的降低独立相关。将这些糖尿病供体与未患有HCV的接受者相匹配可能是安全的[171]。

脂肪变性肝移植。肝脏脂肪变性定义为肝细胞发生脂肪滴积聚，并与一系列移植后并发症相关，特别是移植物功能不良。导致这一功能障碍的关键是缺血再灌注损伤。在肝脏供体群体之中，所报告的肝移植脂肪变性发生率在9-26%之间[172]。

脂肪变性分为轻度（10-30%）、中度（30-60%）或重度（>60%）[173]，但可以确定的是，脂肪变性将在LT后消失。肝脏脂肪变性有两种模式，即小泡性和大泡性。小泡性脂肪变性指微小脂滴发生积聚，其中脂滴大小<1mm，从而导致细胞质形成泡沫状外观，该疾病可能导致罕见的状况，包括药物中毒、怀孕期的急性肝脏脂肪变性和雷氏疾病。大泡性脂肪变性由小到大型液滴的存在导致，该液滴可能最终占据整个细胞质；该疾病通常与酒精、肥胖和糖尿病有关。小脂肪滴似乎并不会与移植物功能不良相关。在肝移植中，大型液泡性脂肪变性的体积与移植的适用性紧密相关。

轻度泡性脂肪变性（<30%体积）被认为适合于移植。中度大泡性脂肪变性（30-60%）的肝脏，可能会为所选供体-接受者组合带来可接受结果。严重泡性脂肪变性（>60%）可能产生移植物失败、急性肾损伤、胆道并发症和死亡等不可接受的风险[174, 175]。

低级大泡性脂肪变性肝移植（≤30%泡性脂肪变性）可实现5年60%甚至高达BAR 18的移植物成活率，与非脂肪变性移植物相同[176]。小泡性脂肪变性或≤30%大泡性脂肪变性肝移植可安全用于BAR评分不超过18的情况，但具有超过30%大泡性脂肪变性肝移植应搭配风险调整使用，即最多为BAR评分为9的情况。小泡性脂肪变性并不排除使用移植物。

目前对于体外常温机器灌注设备的开发，可能会在近期允许评估植入前的中度和重度脂肪变性移植物，此外可以预见的是，基于灌注的常温机器脱脂协议将得以开发，从而允许供体库的进一步扩大。

乙肝核心抗体阳性供体移植物。当前努力克服器官不足的投入之一，在于使用来自抗HBV核心抗原（抗HBc）阳性供体的移植物。该移植

物在HBV感染高患病率的国家中较为常见，如亚洲和地中海国家。尽管在LT后，存在HBV传播至接受者的风险[177]。

当将乙肝核心抗体阳性供体移植物移植到乙肝表面抗原阳性供体中时，可以得到相比乙肝表面抗原阴性接受者更好的结果。这些结果表明，捐赠人HBcAb阳性需要更严格的分配策略。

HBc抗体阳性肝供体往往有隐匿性HBV感染，例如持续性肝和/或无活动性HBV感染血清证据的血清HBV DNA，因此使用移植后免疫抑制，可能会增加病毒复制，特别是对于皮质类固醇。来自HBc抗体阳性供体的肝脏移植，目前是LT后新发HBV感染的主要来源[178]。许多中心现在对HBsAg阴性接受者，使用来自HBc抗体阳性供体的移植物。因为与HBV阴性接受者相比，HBc抗体和/或HBs抗体阳性接受者的新发HBV感染的可能性低得多（15%与48%），来自HBc抗体阳性供体的肝移植优先用于HBV暴露的肝移植候选人，是合理建议。HBs抗体的存在似乎可以防止新发HBV感染，HBc抗体和HBs抗体阳性接受者都可安全地接受HBc抗体阳性肝移植，而无需任何移植后HBV预防（新发HBV感染的几率<2%）。移植前接种疫苗本身可能并不是一个有效的方法，因为在成功接种疫苗，而未进行移植后预防的接受者中，有10%产生了LT后新发HBV感染。然而，不应在非HBV慢性肝病早期（例如在肝硬化早期），向所有阴性HBV患者提供HBV疫苗，尽管对于来自HBc抗体阳性供体的LT移植，将需要额外的抗HBV预防。

如果新发LT后HBV感染继续发展，则需要抗病毒治疗，并且可合理地认为，治疗的功效与移植后HBV复发类似。考虑到长期拉米夫定单药治疗的低抵抗力和阿德福韦的低功效，尽管目前缺少数据，但恩替卡韦和替诺福韦可能都是目前首选的药剂。

综上所述，可以安全使用来自HBc抗体阳性供体的移植肝脏，优先用于HBsAg阳性或HBc/HBs抗体阳性接受者。HBsAg阴性接受者应接受拉米夫定预防，而HBc抗体和HBs抗体阳性接受者可能不需要预防[179, 180]。

最后，一系列8个使用来自自己故HBsAg阳性接受者的移植物的LT病例显示，这是可行的，并且可能通过适当的抗病毒管理和监控，进一步扩大器官供体的数量[181]。

HCV阳性供体。慢性供体短缺，使得有必要考虑将HCV阳性供体作为替代的器官来源。尽管使用来自HCV感染的接受者的HCV抗体阳性移植物是常见做法，并且通常被认为是安全的[182, 183]，但应避免HCV阴性接受者中的

HCV 阳性移植物的 LT。未证明在 HCV 阳性接受者中移植 HCV 阳性供体的肝脏，与更大的疾病进展或移植物功能损失有关[184]，并且显示出与接受 HCV 阴性肝脏的 HCV 阳性接受者相似的移植物和患者存活率。对于所有基因型，可能出现与接受者不同的供体基因型的重复感染。对于有非 1 型感染，应避免 HCV 阳性供体（采购时不知道基因型），因为治疗基因型 1 重复感染的能力较差。但是，新一代的 DAA 可能在将来改变建议[185, 186]。

对有 HIV 和 HCV 双重感染的患者使用 HCV 抗体阳性移植物，会产生较差的移植物和患者存活率[134, 187]。到目前为止，还未在该人群中，完全定义供体和接受者选择的最佳策略。

需要注意的是，最近发现储存的、来自 HCV 和 HBV 感染的供体，LT 过程中用于不同类型的血管重建的新鲜动脉和静脉移植物，是从供体到未感染接受者的感染传播途径[188]。为了避免这些问题，英国的 HTA 已制定规则，并建立登记，以避免消耗这些血管，修订了美国器官采购和移植网络 (OPTN) 政策，以防止将其储存用于相应器官的接受者之外的接受者[189]。

先前或现在有恶性肿瘤的供体。可在选择的情况下，使用来自先前有恶性肿瘤病史的供体的肝脏，因为通过 LT 的供体肿瘤传播并不常见。1965 年至 2003 年间，以色列佩恩国际移植肿瘤登记处报告 38 个这种病例。

可能出现器官移植导致的供体相关恶性肿瘤传播，并且这对于免疫移植接受者，通常是致命的并发症。对于医生和患者来说，接受现在或先前有癌症病史的供体的肝脏，都是一个有挑战性的决定。

在中枢神经系统外，原发性颅内恶性肿瘤的传播风险通常较低，因此传染给移植物接受者的风险相对较低[190]。

然而，病例报告，已经出现来自有中枢神经系统原发性恶性肿瘤的供体的恶性肿瘤传播。这些病例通常出现在有高等级恶性肿瘤的供体，和经历了减瘤手术、放疗和损害血脑屏障的心室体分流干预的患者中。欧洲委员会在 1997 年的建议指出，尽管使用来自低等级原发性恶性肿瘤对的供体的器官是安全的，但不应再认为，移植来自有中枢神经系统的高等级恶性肿瘤的潜在供体的器官是安全的，特别是在血脑屏障的完整性被损害的情况下。在 2003 年，单主题 ASTS 会议发布了，关于使用来自有恶性肿瘤病史的供体的器官的建议。恶性胶质瘤，以及黑素瘤、绒膜癌和肺癌，被认为是肝脏捐赠的绝对禁忌[191]。

英国注册表数据的回顾性分析显示，来自 177 名有原发性颅内恶性肿瘤的器官的 448 名接受者中，没有人产生传播的肿瘤。在有高等级肿瘤的供体中，有 23 个 IV 级胶质瘤（胶质母细胞瘤）和 9 个髓母细胞瘤。尽管研究结果令人欣慰，但确实有较小的、传播来自有原发性肿瘤供体的癌症的风险。外科医生应该知道所有相关的供体信息，包括肿瘤组织学和治疗（包括放疗和手术）。器官取出时，应彻底检查胸腔和腹腔是否有转移性肿瘤。

对于非中枢神经系统肿瘤，如前面所述，黑素瘤、绒膜癌和肺癌，是捐赠的绝对禁忌。对于较常见的肿瘤，如结肠癌和乳腺癌，如果处于晚期（CRC> T3 或乳腺癌> T1c），则是捐赠的绝对禁忌。需要根据具体的肿瘤阶段和无疾病间隔，仔细考虑器官捐赠。

最后，告知潜在接受者明确的较小恶性肿瘤传播风险，以及如果选择继续保持在候补名单上，他们的存活几率。

使用来自感染的供体的移植肝脏。器官移植并非是没有微生物感染的风险，因为与“零”风险的美国 CDC 原则相反，欧洲理念是无法消除该风险，但必须被放入临床环境中（见表 4）。在一般情况下，已经使用风险分类，根据感染的类型，评估供体的安全性和可接受性。

不可接受的风险。该分类包括绝对禁忌症。带有不可接受的感染的供体的一个例子为 HIV-1 或 HIV-2 阳性。尽管在该感染的治疗方面有重要进展，已经使存活率显著提高，并使 HIV 患者的 QoL 改善，但由于没有明确的治疗，使得该感染成为接受供体的绝对禁忌。

同样的原理已被应用于微生物，例如耐多种药物的细菌感染或 WNV，引起的所有系统感染，对此还没有实用的治疗选择。由于接受者存在传播的风险，已被证明的中枢神经系统 WNV 感染的供体不应认为是合格的[192]。病毒血症后，4 天左右可检测到 IgM，并且在第 8 天左右可检测到 IgG 的血清转化。尽管如此，WNV 血清 IgM 可能在急性感染后，持续高达 500 天。因此，存在或不存在 WNV 血清 IgM，都不足以排除活动性感染；需要使用核酸检查进行供体筛查，以确定急性感染的供体[193]。并非每个情况中，都会出现从受感染的供体到移植物接受者的传播，并且接受者体内预先存在的免疫力可能会限制传播。发生感染后，在免疫力低下患者中，有症状的疾病更常见，并且随之可能出现显著的持续神经发病率或死亡率。目前为止，还没有得到证明的 WNV 治疗。

表 4 来自器官供体的感染传播 (来自[513])。

预期

巨细胞病毒人类疱疹病毒

HBV

HCV

弓形虫

BK 多瘤病毒

意外**病毒**

腺病毒

单纯性疱疹病毒

HIV

HBV

HCV

戊型肝炎病毒

人类 T 淋巴细胞病毒 1 和 2

流感 A/B

淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒细小病毒 B19

狂犬病

西尼罗河病毒

真菌

曲霉菌

念珠菌

球孢子菌

隐球菌新型细球菌

组织胞浆菌荚膜

短帚霉接合菌 (毛霉菌)

细菌*

革兰氏阴性: 假单胞菌, 不动杆菌, 军团菌, 克雷伯氏菌, 埃立克体, 沙雷氏菌, 大肠杆菌, 韦永氏球菌, 革兰氏阳性: 布鲁氏菌, 肠球菌 (例如耐万古霉素肠球菌), 葡萄球菌 (例如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌), 李斯特菌结核分支杆菌, 诺卡菌, 立克次氏 (落基山斑疹热), 螺旋体苍白球 (梅毒), 包柔式螺旋体 (莱姆病)

寄生虫

田鼠巴贝氏虫

巴氏阿米巴疟疾。

福氏耐格里变形虫

弓形虫

克氏锥虫

血吸虫

粪类圆线虫

*包括耐多种药物的革兰氏阴性感染

一般情况下, 无文件记录来源的脑炎, 尤其是发烧, 通常与病毒感染疾病传播有关。在许多传播情况中, 最初并未怀疑供体体内的脑炎。因此, 大多数专家认为, 应可避免有未证明原因导致的脑炎的供体[194]。

不应将有活动性结核证据的供体视为器官供体; 如果使用了有未治疗的潜在分枝杆菌结核感染的供体, 则应根据最近出版的指南, 治疗接受者[195]。异烟肼似乎是有效的, 在 6% 的接受治疗的接受者中出现了肝毒性。来自供体的肺结核感染, 通常在移植后 3 个月内, 出现症状。重要的是注意, 特别是对于肝脏接受者, 症状可能是非典型的, 包括发烧、败血症和肝酶升高。如果

较早辨认出症状, 则有活动性肺结核的接受者可能有更好的存活机会[196]。

增加的、但可接受的风险。该分类包括供体评估过程中确定传播的生命体或疾病的情况, 但器官利用率是根据接受者的具体健康状况或其临床情况的严重性判断的。具体来说, 该分类包括无移植物的接受者的死亡风险高于移植风险的那些情况[197]。一个例子是, 为 HCV 或 HBV 阴性接受者, 使用 HCV 或 HBsAg 阳性供体。

虽然很少报道来自感染的供体的梅毒传播, 但对接受有阳性梅毒血清的供体的器官的接受者, 进行预防性治疗, 通常可防止传播。通常情况下, 治疗接受者的晚期潜伏性梅毒 (例如 3 剂量的肌注青霉素 G 苄星青霉素 (240 万单位) [198]。即使是在植入后得到结果, 由于器官供体中的假阳性率较高, 带有阳性非梅毒螺旋体血清的供体 (例如快速血浆反应素或 VDRL 测试) 应接受确认测试[199]。如美国公共卫生服务规范中所述, 确认的阳性梅毒血清被认为是风险行为的标志, 使供体的 HIV、HBV 和 HCV 风险增加。

计算的风险。该分类包括, 即使存在传播性疾病, 允许对有相同疾病或保护性血清状态的接受者进行治疗的所有情况; 该风险也适用于有记录的菌血症和/或脑膜炎的供体, 前提是供体正在接受至少 24-48 小时的抗菌治疗[197]。HCV 或 HBV 感染的供体都属于这一类 (参见前面的章节)。

通常使用围手术期抗生素, 减轻细菌性感染的传播。很多人都了解了供体中的细菌感染风险: 只要在采购前向供体, 移植后向接收者提供适当的治疗, 就可安全地利用有选择的细菌感染的供体。可用信息表明, 只要对接收者继续进行相同的有效抗生素治疗, 就可安全使用有菌血症, 已接受至少 48 小时的活性抗菌治疗的供体的器官[200]。虽然还未临床研究接受者进行抗生素治疗的理想时间, 大多数专家建议, 使用针对培养的细菌的活性治疗, 治疗接受者至少 14 天[200, 201]。应评估供体是否有散播性感染疫源, 因为这可能代表有较高的传播风险, 如果有证据表明涉及待取出的器官, 则该风险将特别高。

最有力的数据来自于，有记录的细菌性脑膜炎、接受有效的抗菌治疗至少 24 到 48 小时的供体：通过对供体和接受者进行积极治疗，传播风险是非常低的。对于肝脏或胆道系统（例如痰和尿）之外，无散播性感染的其他位置处的感染，通常不需要对接受者进行治疗。带有致命性生物体的菌血症，特别是例如金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌，可能导致早期移植后败血症，或在同种异体移植血管吻合术位置处形成细菌性动脉瘤。如果已知供体有致病性生物体菌血症，则护理的标准是进行较长的接受者治疗过程（例如 2 周）。[202]。

应进行供体和接受者筛查，并且应考虑高风险情况下的预先监控（例如 D+/R-）。治疗主要依靠伴随的免疫控制减少。早期移植功能异常应促进评估移植后淋巴组织增生性疾病的肝损害；之后表现出的移植后淋巴组织增生性疾病更可能表现为散播性疾病。

可考虑将，对引起美洲锥虫病的寄生虫 *T. cruzi* 的血清反应呈阳性的供体的肝脏用于移植 [203]。*T. cruzi* 可在感染后的很长时间内保持无症状。症状包括发烧，通常引起痛苦的红斑疹。移植后，应定期筛查已经证明供体为 *T. cruzi* 血清阳性的接受者是否有寄生虫血症，并且如果发现是阳性，接受者应接受治疗 [204]。利用有耐格里脑膜脑炎的供体被证明传播风险较低 [205]。

不可评估的风险。该分类包括评估过程不允许对传播性疾病进行适当风险评估的情况 [197]。很少能安全使用感染高耐药性细菌（例如耐万古霉素的肠球菌、鲍曼不动杆菌、碳青霉烯酶产生的肺炎克雷伯菌）的供体的器官，并且考虑到感染向接受者传播的情况下的移植物功能损失风险和死亡率，应与有经验的传染病医生讨论这些器官 [198]。

对于真菌感染，最常从供体向接受者传播的包括念珠菌、地方性真菌病（特别是孢子菌）和隐球菌。当传播时，除了通常的移植物和/或接受者功能损失之外，这些真菌病会引起显著的发病率。采购和保存过程中，器官污染比感染传播更为常见。应及时处理保存液的念珠菌培养阳性。大多数中心在其移植后预防方案中包括三唑类抗真菌药。药物水平的适当配量和严密监控是有必要的，因为唑类会影响磷酸酶抑制剂（CNI）和雷帕霉素抑制剂的哺乳类目标 [206]。

标准风险。该分类包括评估过程无法确定传播性疾病的情况 [197]。

建议：

- 利用来自年轻供体的肝脏会使发生率和移植物功能损失增加，特别是对于与 HCV 相关的患者。然而在选择的患者中，可得到很好的结果（II-2 级）
- 利用来自有糖尿病的供体的肝脏，仅对于 HCV 阴性患者是良好选择（II-3 级）
- 带有小泡性脂肪变性或轻度大泡性脂肪变性的移植物被认为适合于移植。中度大泡性脂肪变性的肝脏，可能会为所选供体-接受者组合带来可接受结果。不应使用有严重大泡性脂肪变性的移植物，因为它们会增加移植物功能损失的风险和发生率（II-2 级）
- 来自 HBc 抗体阳性供体的肝脏移植物应被优先用于 HBV 暴露的肝脏移植候选人。如果接受者没有 HBs 抗体，则在 LT 后，立即对接受来自 HBc 抗体阳性供体的肝脏的患者进行 HBV 复发预防。拉米夫定单药治疗是最具性价比的治疗（II-2 级）
- 对有 HCV 感染的接受者使用 HCV 抗体移植物，通常被认为是安全的，而应避免用于 HCV 阴性接受者（II-2 级）
- 根据肿瘤的位置及其阶段，可在选择的情况下，使用来自先前有恶性肿瘤病史的供体的肝脏（II-3 级）
- 只要在采购前向供体，在移植后向接受者提供适当的治疗，就可安全地使用有选择的细菌感染的供体。应常规使用有单独的真菌感染的肝脏。应根据感染的类型和接受者肝脏疾病的严重性，使用来自有病毒或寄生虫疾病的供体的移植物（II-3 级）

供体风险指数

Feng 等人 [207] 在 2006 年制定了 DRI，目的是量化特定供体特性对于移植后移植物功能损失的风险的影响。由于每次接受或拒绝特定移植机会，都有一定的拯救和危及生命的可能性，因此这些信息有较高的价值。独立预测和显著增加移植物功能损失风险的供体的特征为：年龄（> 40 岁），种族（非裔美国人与白人），死亡原因（心血管意外、其他、DCD），部分/劈离式移植肝脏和高度（每 10cm 减少）。两个独立的移植因素、冷缺血时间和捐助者相对于接受者的位置，也会显著增加移植物功能损失的风险。要注意，DRI 的一个限制是，它不包括肝脏脂肪变性。

风险评分的平衡

基于 UNOS (器官分享联合网络) 数据库中的 37, 255 名患者, 计算 BAR 评分, 并确定移植后患者存活率的 6 个最强预测因子[208]。排除部分移植(分割和活体 LT)、DCD 和组合肝脏移植, 以减少混杂变量。移植后存活率的 6 个最强预测因子包括: 接受者 MELD 评分、冷缺血时间、接受者和供体年龄、先前移植史, 以及对移植前生命支持的依赖。随着 BAR 点增加, 患者的存活率降低。然而, 虽然死亡率随着 MELD 或 SOFT 评分的升高而线性增加, 但在高达 16 的 BAR 中, 死亡率保持稳定, 然后在 BAR 18 处指数增加。

BAR 似乎适合于定义 LT 风险过高时的阈值。在 18 BAR 评分点时确定该阈值, 为多个独立危险因子的总和。有趣的是, 可在 BAR 系统中, 通过仅接受低供体和接受者年龄和短冷缺血时间, 平衡高 MELD 情况。关于脂肪变性, 供肝有小泡性脂肪变性或 30% (或更少) 大泡性脂肪变性时, 能安全使用, 风险平衡分可达 18 或较低。但是, 供肝大泡性脂肪变性大于 30% 时, 使用时应进行风险调整, 也就是说, 风险平衡分达到 9 或更低[176]。

肝移植

不同类型的肝移植

可用供肝短缺, 而且肝移植要有许多指示, 这就将研究引向了替代策略, 以便为尽量多的患者提供器官[209]。在欧洲和美国, 最常用的肝移植类型是所谓的“常规”或“标准”肝移植, 进行全肝移植[40, 209]。然而, 在亚洲国家, 死者捐赠稀少, 最常见移植类型是使用取自活体的部分肝脏, 进行部分肝脏移植[210]。

“常规”或“标准”肝移植-全肝移植。供肝植入右上腹病变肝脏之前占据的位置。根据接受者下腔静脉是否保留, 外科技术也会不同。大多数欧洲国家使用背驮式技术, 该技术保留接受者自身下腔静脉[211, 212]。使用供体主胆道与接受者主胆道端端吻合术, 完成供体肝上下腔静脉与接受者三条肝静脉吻合术(图 2), 以及重建门静脉、肝动脉和胆管树[213]。当接受者下腔静脉不能保留, 则手术程序设计使用端端吻合术, 重建供体下腔静脉与接受者肝上下腔静脉血管。

根据供体类型分类

脑死亡供体。供肝捐赠来自脑死亡供体。

心脏死亡后捐赠。供体捐赠来自不可逆转心搏停止供体。

多米诺肝移植。该类型手术最常用指示是家族性类淀粉变形多神经病(FAP)或 Corino de Andrade 病。由于本病涉及肝外器官且肝功能在其他方面绝对正常, FAP 患者在得到死者器官的同时, 其肝脏给另一位患者(多米诺效应)[214]。FAP 多米诺供肝接受者必要条件之一, 是患者年龄需在 55 岁以上, 以尽量减少发生该病视为风险。有许多关于该手术的重要技术问题。其中之一是, 保留 FAP 患者下腔静脉涉及到一个有三条单独肝上静脉的供肝, 需要体外重建。对 FAP 供体进行整个肝切除的同时, 要保留血液供给, 尽管没有门静脉血压过高使其复杂程度降低[215]。部分供肝移植

有时使用部分供肝。特殊或全部新陈代谢缺陷会造成新陈代谢需求, 有必要对该需求提供部分支持。在后一种情况下, 主要先决条件之一是, 供肝体积在接受者三肝静脉结合处足够大, 以便移植后立即有维持患者生命的能力。确认了患者体重与供肝重量关联的重要性, 按供肝与接受者体重比确定。该比率应至少为 0.8%, 也就是说, 体重 80kg 的患者需要供肝重量至少为 640g。这个问题与成人活体肝患者相关, 解决方法通常是使用右叶进行移植[216]。

辅助肝移植。辅助性移植实际上在两种情况下提供了一个替代方法。第一种情况是, 患者急性肝功能衰竭, 在患病肝脏康复时, 使用部分供肝支持患者患病肝脏。[217]。一旦患者自身肝脏恢复正常功能, 移除供肝, 取消免疫抑制。第二种情况是, 患者功能先天性或代谢紊乱, 影响肝脏正常功能。植入部分供肝, 同时保留原生肝, 可纠正代谢紊乱, 同时避免全肝移植[218]。在年轻急性肝功能衰竭患者(主要病毒或自身免疫性)身上取得了最好的结果[219]。在布加综合征及威尔森氏病患者身上获得结果较差。而急性乙肝是一个有争议的指示, 因为有供肝再感染的风险[221]。可在原位或异位进行辅助肝脏移植。

Split LT. 此替代方法将肝脏分成两部分, 并取决于谁是预期接受者。如果是一个成人和一个儿童分享供肝, 肝脏将被划分成包括 IV 区段的右叶和包括区段 II、III 的部分左供肝(图 3)[222-224]。然而, 如果两个成人分享肝脏, 肝脏将被一分为二: 右叶(区段 V 到 VIII)和左叶(区段 I 至 IV)。该类型移植的主要决定因素是接受者左叶大小, 因为通常左叶的重约 450 克, 仅允许体重较轻的患者(50-55 公斤)[225, 226]。

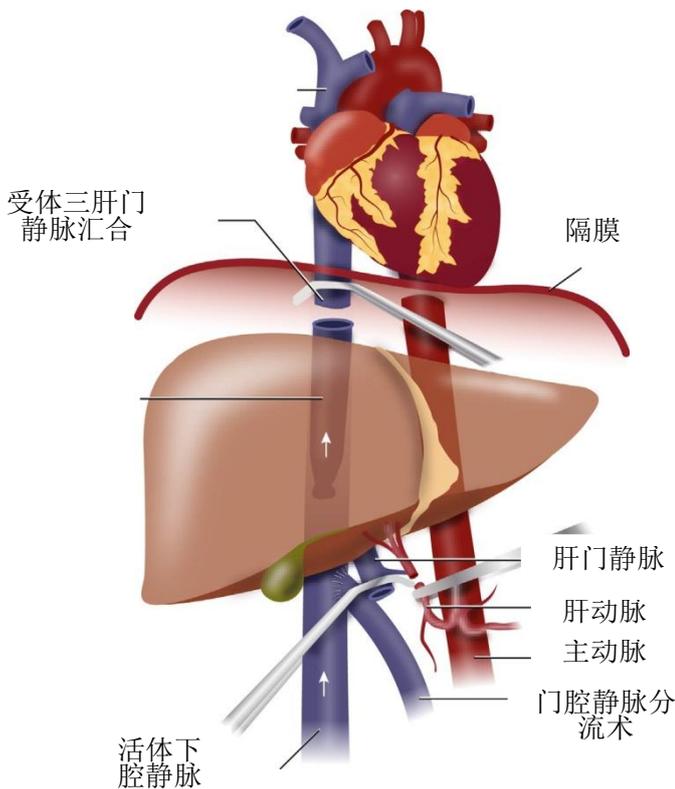


图 2 肝移植背驮式技术。接受者三条肝静脉结合与供体下腔静脉吻合术 (IVC)。

活体肝移植不能给儿童移植合适尺寸的捐赠器官，导致开发了许多替代方案。其中之一，是使用成人供体 II、III 区段进行移植。在亚洲国家，使用死者供肝进行肝脏移植是微不足道的[210]，活体肝移植逐渐扩大，随着成年患者接受活体右叶供肝达到顶峰[228]。田中表示，从临床的角度来看，该手术对接受者是可行的，对供体也是安全的。[228]虽然活体肝移植在亚洲国家迅猛增长，但该作法在美国和西欧有限，勉强超过移植数量的 5%[40]。

在儿童中，活体捐赠已造成轮候死亡率降低。随着手术技术的改进，许多儿科患者现在移植了成年劈裂供肝。单一移植名单的建立，以及终末期肝病模型 (MELD) 优先顺序，使得该手术难以进行，这限于高度坚定的群体[229]。

在成人中，活体捐赠一般使用供体的肝右叶，包括区段 V 至区段 VIII。右叶切除需要仔细切开，在其上右肝动脉、门静脉右支、右胆管和肝上右静脉隔离都是孤立的。供肝 (图 4) 最小尺寸必须至少为 0.8%，以确保患者和移植物的生存能力[216]。除了供体肝切除技术困难之外，存在很高的发病率，会影响 38% 的供体，死亡率估计约为 0.18%[3]。此外，接受者手术也很有挑战性，这是因为吻合尺寸，特别是直径为 3 至 4mm 的动

脉和胆管。尽管如此，结果是良好的，而且当前与死者供肝结果相似。

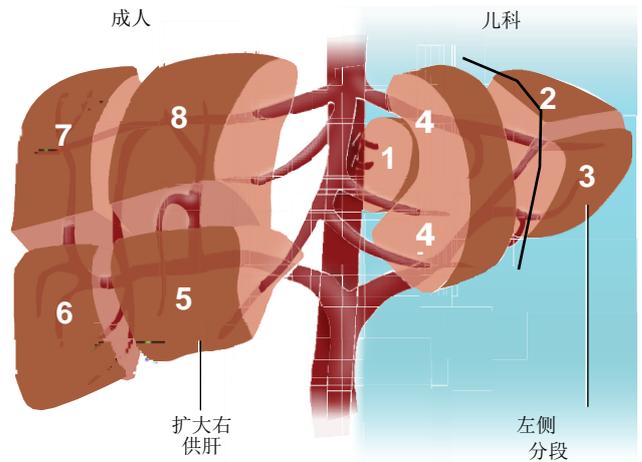


图 3 劈离式肝移植 - 成人和儿童接受者

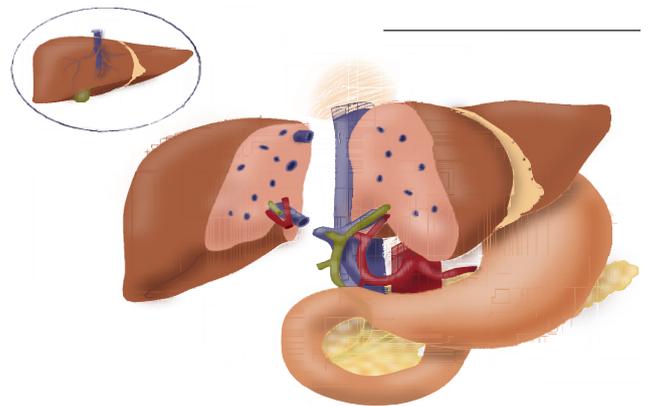


图 4 成人活体肝移植

供体肝切除有发病和死亡的风险[230]。约有一分之一的患者经历过并发症，按照 Clavien-Dindo 评分系统，大部分是 I 型或 II 型并发症[231]。胆瘘管是最常见的并发症，并且通常保守治疗。一些供体需再入院，甚至接受进一步的手术治疗[230, 232]。

与左叶供体相比，右叶供体总体并发症以及 Clavien II、IIIa 并发症发生率显著较高。此外，左叶供体似乎呈现了更快的血清胆红素水平、凝血酶原时间正常化[233]。

最后，尽管供体死亡率是很低的，但是一个健康人可能因为捐赠器官而死亡的想法，已经对西方世界的心态有一定的影响。该欧洲肝移植注册 (ELTR) 数据已经审核，并包括所有严重并发症。目前，该注册机构认为死亡风险大约为 0.18% (表 5) [3]，尽管认为供体死亡发生率被报少了[234]。

欧洲供肝及患者成活率

自从 1988 年以来，肝脏移植结果已经十分不错了，而且在过去几年也一直在提高。欧洲保持了一个登记处，持续监查移植工作及结果[40]。大量指示是这些好成绩的结果，因为这个原因，虽然移植活动已成倍增加，但是我们面临器官短缺问题，这个问题驱使我们开发新的替代品。

目前，近 10 万例移植后，存活一年的几率接近 90%，而 5 年存活率为 70%[3]。丙型肝炎（HCV）是长期存活率最重要的决定因素。表 6 显示了不同指示相关的存活率。移植患者预期寿命优良，但主要受到复发疾病（比如丙肝或肝癌）以及免疫抑制相关的副作用限制，发生糖尿病、慢性肾功能衰竭、高血脂症、动脉硬化以及新发恶性肿瘤。目前，最重要的目标是通过改正免疫抑制来减少这些长期问题，特别是考虑到还没有新的较低毒性治疗。当前丙肝有效治疗可能的话，意味着从现在起 10 年，丙肝相关并发症（肝硬化、肝癌等）指示数量会减少[237]。

手术并发症

尽管肝脏移植手术后并发症已经显著减少，但是它们在手术后阶段仍有重大影响，不仅决定着短期预后，也决定着长期预后。

血管并发症

动脉并发症。有相对低的肝动脉血栓发生率，介于 1 和 7% 之间。最常见表现是供肝功能障碍，可显著改变供肝存活率，据报道，五年存活率低至 27.4%[238]。近 50% 病例要再干预及血管再生治疗，而其余的需要再次移植[239]。最严重长期后果是发生缺血性胆道病变或 IC，这在大多数情况下，会造成再移植问题。

静脉并发症。肝移植后，因下腔静脉狭窄造成流出道梗塞是一种罕见但严重的并发症，报道发生率为 1-6%，一般与吻合部位]内膜增生或纤维化相关下腔静脉（背驮式技术）保留已大大减少吻合口狭窄继发并发症的发生率[240]。腔内技术治疗是首选方法[241]。

表 5 活体肝移植与死者肝移植：并发症和死亡率（1991-2009）-欧洲肝移植注册[40]。

活体肝移植	
总数	3622
成人活体肝移植 (%)	65%
供体死亡率	0.18%
5 年供肝存活率	69%
儿童	78%
成人	63%
移植丢失的原因	
技术并发症	26%
感染	18%
拒绝	8%
肿瘤复发	12%
一般并发症	20%
非肿瘤疾病复发	4%

使用背驮式技术，需要进行三条肝静脉吻合术，这最初会造成手术后阶段流出量问题，患者发生率达 30%。通过进行接受者三条肝静脉结合与移植下腔静脉的吻合术，该并发症已经非常少见[242]。肝移植患者发生门静脉血栓（PTV）并不少见，发生率介于 2.1% 与 26% 之间[243]。这可能会在儿童移植时引起问题，由于胆道闭锁，造成发育不全。另一方面，患者先前有部分或完全门静脉血栓形成（PTV），肝移植手术更复杂。手术可选方案包括门腔换位、肾门吻合、肠系膜门吻合、多器官联合移植。然而，它们具有较高的发生率和死亡率[243]。该类型接受者患者，再次血栓形成率通常较高，并且可以达到 13%。因此，一般推荐短期抗凝治疗[243]。

胆道并发症

泄漏。胆漏是一种罕见的问题，这取决于原因是什么，往往有一个相对简单的解决方案。方案范围从进行内镜逆行胰胆管造影、括约肌切开术，到临时安置假体。发生率约为 5%[244]。在使用部分移植植物情况下，渗漏有时出现在劈裂肝创面，由流量逐步较小的细管造成。这些细管栓塞或再次手术情况十分罕见[245]。

缺血性胆管损伤。缺血性胆管损伤可能有不同的原因：ABO 血型不相容性、动脉血栓形成、局部贫血 / 再灌注损伤等。这也是移植心脏病死亡捐赠肝脏最常见的并发症之一，接受心脏病死亡捐赠移植植物患者有 15% 至 37% 发生该并发症[246]。另外一个原因是原发性硬化性胆管炎复发，20-30% 移植患者已复发[247, 157]。

它们的特点是肝内狭窄，主要影响到他们汇合，产生珠状外形以及狭窄和扩张，沿着整条胆管分布。一般症状是胆汁郁积及顽固性瘙痒，肝脓肿胆管炎反复发作。再移植是治疗方案[248]。表 6 总体结果肝移植指示（欧洲注册 1998-2012）[40]。

肝移植主要指示	患者数量	组内百分比	5 年存活率 (%)	10 年存活率 (%)
慢性肝病	66,808		74	64
酒精性相关肝硬化		27.6	74	60
丙肝病毒相关性肝硬化		18.9	65	53
乙肝病毒相关性肝硬化		7.2	75	69
丁肝病毒相关肝硬化		2.3	89	85
原发性胆管性肝硬化		7.5	80	72
恶性肿瘤	15,197		60	47
肝癌		86.5	63	49
胆管癌		2.8	31	23
转移		3.9	49	31
急性肝病	7,585		64	59
代谢性疾病	5,699		79	71
良性肿瘤	1,317		83	76

吻合口型。吻合口狭窄报道发生率为 4-9%[249]。与非吻合口狭窄相反，吻合口狭窄的根本原因与次优手术技术（导致纤维化或局部贫血）或胆漏相关[250]。其中大部分在肝移植后第一年就会出现，尽管这段时间后发生率继续增长[250]。第一个可以使用的诊断工具是磁共振胰胆管成像，其敏感性特异性接近 90%[251]，但缺乏治疗能力。常规治疗方法是内镜治疗（ERCP），使用球囊扩张及假体，整体成功率为 70-100%[249]。经皮肝穿胆管造影术作为内镜治疗失败的备用，或用于复杂的肝管空肠吻合术，成功率为 50-75%[252]。这些治疗方法没有效果的情况下，必须进行肝管空肠吻合术。

与部分移植相关。吻合口狭窄是部分肝移植的主要问题之一。其中最重要的相关因素是出现胆汁渗漏[253]。基本过程未知，尽管已提出，这可能与胆汁局部炎症或局部多血管差有关。有研究将端端吻合尺寸与发生狭窄情况联系起来[254]。接受者发生率能达到 50%（某些小组已报道比率少于 5%），尽管似乎不影响长期存活率，但其影响生活质量[249]。内镜治疗成功率在统计学上比全肝移植后吻合口狭窄低，达到了 60-75%[255]。因此，介入放射学在其治疗中起重要作用，通过扩张或植入支架治疗。约 50%的患者需要再次手术，端端吻合最终成了肝管空肠吻合术[245]。

建议：

- 无论何时进行肝移植时，都推荐使用背驮式技术，保留下腔静脉。使用该技术，手术期间血流循环更稳定（II-3 级）
- 多米诺骨牌移植可用于家族性淀粉样多发性神经病变患者，要求接受者年龄 55 岁以上，以降低发生疾病的风险（II-3 级）
- 辅助移植用于急性肝功能衰竭患者或功能、先天性或新陈代谢性紊乱影响正常肝功能的患者。这种类型的移植的优点是，一旦原生肝脏恢复正常功能，就可以移除移植体和取消免疫抑制，（II-3 级）
- 因为儿童肝移植可用器官数量低，劈裂式肝脏移植是一种可以接受的选择，只要供肝体积是足够的。在这种情况下，孩子接受的移植物包括 II 和 III（II-2 级）
- 成人肝移植，鉴于器官短缺，可以使用劈裂式肝脏移植，但左肝移植接受者体重必须较轻。使用供肝左叶，结果较差（II-2 级）
- 鉴于器官短缺，有供体时，只要预计供肝量为接受者体重的 0.8%，推荐成人活体肝移植（III 级）
- 有必要在肝移植和术后期间防止肝动脉血栓形成。这种并发症发生时，50% 情况下需要再次移植（III 级）
- 肝移植前门静脉血栓通常不代表绝对禁忌症。在广泛血栓形成的情况下，可以实施非解剖门静脉血管再生技术，比如肾门静脉吻合（II-3 级）
- 如果手术后诊断胆道吻合口渗漏，建议进行内镜治疗和括约肌切开术。如果渗漏仍然存在，可以使用临时胆道支架（II-3 级）
- 在患有凝血障碍的患者中，有必要接受 48 小时的临时包扎（III 级）
- 上述缺血性胆管病变，最终治疗方案是再次移植（II-3 级）
- 如果胆道吻合口狭窄在保守治疗后没有得到改善，则建议进行肝管空肠吻合术（II-3 级）
- 在出现胆道吻合口狭窄或渗漏的部分移植受者中，介入放射学起着重要的作用（扩张、支架置入），但 50% 的患者最终需要进行肝管空肠吻合术（III 级）

再次移植

在 LT 后，7-10% 的成年人仍出现移植体丢失的情况[256]，而再次肝移植是适合此类患者的唯一治疗[257]。主要原因需划分为早期（肝动脉血栓形成或主移植体无功能）和晚期（IC、慢性排斥反应或原发性肝癌疾病的复发）。再次移植的时机是患者和移植体存活的关键点。与再次移植间隔晚于 30 天的患者相比，再次移植间隔不到 30 天的患者显示出较低的存活率[258]。与 LT 的患者相比，再次移植的患者呈现出高发病率和死亡率，并且在统计上显示出较低的存活率[256]。在再次移植后，一年、五年和十年的患者存活率分别为 61%、53.7% 和 50.1%。这些百分率显著低于同期 LT 患者的存活率：82.3%、72.1% 和 66.9%。在一些中心，患者可以接受三次、四次或更多次移植。

目前，多次选择性再次移植变得罕见，而选择性再次移植的适应症是否应与慢性肝病相同仍是一个悬而未决的问题。

再次移植时间

移植医生没有就再次移植存活率下限（低于下限存活率，就避免再次移植）取得一致意见。只有进行器官分配的终末期肝病模型评分系统基于病情严重程度，对再移植候选人进行了分层。

在 MELD 评分超过 25 的所有再次移植患者中，可观察到短期成活率出现降低（低于 60%）[259]。虽然所有组中的患者死亡率均与 MELD 评分呈伴随性增长，但评分超过 30 的患者的存活率为 20% 到 40%。虽然再次移植可能会显示出与接受主要移植的患者相同的存活率，但更有可能在 MELD 评分较低的更健康移植受者身上取得成功。

同种移植体质量的效果是用以确定一般移植和特殊再次移植所取得成功的重要参数之一。需要通过更多研究来明确界定参数，但是较年老的供体和较长的冷却血时间（>8h）似乎是关键因素。

HCV 过去被视为更高死亡率的独立风险因素。尽管如此，一些研究往往表明，合理的存活率可通过在再次移植后实现，并且当针对年龄和 MELD 评分进行调整时，在 HCV 阳性、隐源性、胆汁淤积性或酒精性肝疾病患者之间没有观察到显著的存活率差异[260-262]。

这些数据表明，移植受者的选择应结合该疾病的严重程度以及主要 LT 和移植体质量不再是再次移植的原因的间隔时间。

建议:

- 与第一次移植相比,再次移植所获得的结果较差,但在急性或慢性移植失败的情况下仍应考虑进行再次移植(II级)
- 再次移植的候选患者应接受肝脏诊断检查,以确定第一次移植的情况(III级)
- HCV 复发不是再次移植的禁忌症(II-3级)

免疫抑制

标准治疗方案

肝脏被视为免疫相互作用方面的“特惠器官”。在接受 LT 后的患者中曾出现过严重急性排斥反应的自发逆转情况,而这些调查结果已将医生使用免疫抑制的目的从急性排斥的完全抑制转变为减少与免疫抑制相关的副作用,尤其是肾毒性。因为免疫抑制治疗的长期直接和间接副作用是发病率和死亡率的一个主要原因,所以患者的长期疗效正在成为医生的主要关注方面。新的免疫控制方案已通过结合使用具有不同作用模式的药物而得以采用,但是,虽然每种药物的剂量较低,但未必会导致较低的免疫效力。此外,具有显著疗效的新药物将被投入临床实践。

CNI 是欧洲和美国的医生在 LT 后对患者使用,从而实现免疫控制的主要选择,其中,近 97% 的肝脏移植患者在使用 CNI 后得以出院[263]。环孢素(CsA)和他克莫司(Tac)结合胞浆受体(分别是亲环素和 FK 结合蛋白 12)以及得到的复合物-灭活、钙调神经磷酸酶(T 细胞受体信号转导中的关键酶)。钙调神经磷酸酶抑制剂可防止 IL2 的基因转录,从而抑制 T 细胞 IL 的产生。

在各种 CNI 中, Tac 是近 90% 肝脏移植患者的首选药物,并且其使用自 1998 年至今有显著增加。

用于比较两种 CNI 的最佳证据来源于包括 3813 名患者在内的荟萃分析[264, 265], 该分析表明, Tac 的免疫抑制降低了移植后 1 年和 3 年时的死亡率、降低了移植丢失、降低了排斥反应和抗类固醇排斥。

Tac 的延释制剂已得到开发,以便实现每日服药一次,并且此类制剂具有与每日服用两次的制剂相类似的疗效和安全性[266, 267]。该制剂似乎也会对免疫抑制治疗的坚持产生积极影响[268]。

硫唑嘌呤(AZA)和霉酚酸酯(MMF)是两种在 LT 中使用的抗代谢药物。AZA 是 6-巯基嘌呤的前药,可抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶并降低嘌呤合成,从而影响 T 和 B 淋巴细胞的增殖[269]。麦考酚酸是 MMF 的活性代谢物,并且是 IMPDH 的一种选择性、非竞争性抑制剂。麦考酚酸通常与 CNI 结合使用,以治疗和预防排斥反应[270]。

它们的使用在过去的二十年内不断增加,原因在于临床上需要降低 CNI 的剂量,从而尽可能减少副作用(例如肾毒性)。自其推出以来,MMF 已逐步取代 AZA 并成为最常用的抗代谢药。但是,有证据表明,MMF(而不是 AZA)在防止急性细胞排斥反应方面取得的效果是非常差的。

只有两个随机化对照试验(RCT)对 MMF 与 AZA[270, 271]和一种最新药物[272]进行了直接比较,其中,MMF 和 AZA 在患者和移植存活率方面的情况没有任何差异[270]。

已开发出霉酚酸钠的肠溶包衣制剂(EC-MPS),以便通过延迟霉酚酸(MPA, MMF 的活性代谢物)的释放(直到小肠)来减少胃肠道副作用。有关药代动力学[273-275]和 RCT[276]的肾移植均显示出生物等效性。在 LT 中,EC-MPS 的使用受到限制[277, 278]。

西罗莫司(SRL)和依维莫司(EVR)是雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的抑制剂。它们的免疫抑制活性与 T 和 B 淋巴细胞增殖的 IL-2 和 IL-15 诱导阻滞相关。

SRL 起先被批准用于肾移植;但是,由于在两个多中心试验(Wyeth 211 和 220)中发现 SRL 与早期肝动脉血栓形成发生率的增加相关联,并且在 LT 后会有过高的死亡率和移植丢失,所以其在 LT 中的使用附有“黑框警告”。但是,自 2000 年以来,已再次对 mTOR 抑制剂在 LT 后的使用进行了数个研究,这些研究表明,在使用 SRL 的患者中,肝动脉血栓形成的发生率减少或相类似(与对照组相比)[279-281]。SRL 是一种很有前景的替代抑制剂,并且其在防止移植排斥方面的效果可能等效于 CNI。SRL 的不良影响包括剂量依赖性的高脂血症、血小板减少、贫血、白细胞减少,但没有神经毒性、肾毒性和致糖尿病性;此外,它对伤口愈合也有不良影响[282]。需要进行进一步的研究,以评估 SRL(主要免疫抑制剂)作为单一药剂的量值或与其他药剂组合的量值。

诱导药剂的使用已出现渐进但持续的增加,尤其是在过去十年内。通过尽量减少 CNI 和类固醇的使用,诱导药剂的使用已得到增加,用以降低免疫抑制毒性。这平衡了 MELD 分配系统的引入,而该 MELD 分配系统已导致更多接受 LT 的

在诱导药剂中，最常使用的是 IL-2 受体 (CD25) 的单克隆抗体 (达利珠单抗和巴利昔单抗)。它们是在受体亚基上起作用的嵌合和人源化抗体，仅表达在活化的 T 淋巴细胞上，并有选择地抑制此类细胞的增殖。由于需求的减少，达利珠单抗最近已被撤出市场。

在巴利昔单抗临床注册试验的子分析中，与安慰剂 (44.1%) (均与 CsA 和类固醇相联合) 相比，使用巴利昔单抗 (52.8%) 的患者之间的死亡/急性排斥反应/移植物丢失没有出现任何差异。在分别对 HCV 阴性患者进行评估时，与安慰剂相比，使用巴利昔单抗进行治疗的患者在 6 个月时呈现出明显更低发生率的急性排斥反应 [283]。

这些数据在最近的文献回顾 (包括 18 个研究) 中得到确认，而文献回顾中的研究表明，使用 IL-2R 拮抗剂的肝脏移植患者在 12 个月或随后日期时会显示出较低的白蛋白与肌酐酞比、较少的抗类固醇急性排斥反应、较少的肾功能障碍以及较低的移植后糖尿病发生率。患者和移植物存活率之间没有出现任何差异 [284]。但是，如一些研究所示，这些药剂应始终与 CNI 结合使用，以避免高发生率的急性排斥反应 [285, 286]。

另一组诱导药剂的代表是抗胸腺细胞 (ATG) 和抗淋巴细胞 (ALG) 的多克隆抗体。这些都是由兔或马源性抗体 (抗人体 T 细胞) 的输液组成的异源制剂。在两项回顾性研究 [287, 288] 中，为期三天的诱导 (ATG 与标准 CNI 剂量的组合使用) 与更好的肾功能相关联，但在移植后存活率方面没有差异。在一项研究中 [288]，ATG 组中的白蛋白与肌酐酞比更低。

在 2000 年至 2010 年之间，美国食品和药物管理局批准了 CNI (CsA 和 Tac) 和抗代谢药物 (MMF 和 AZA) 的数个非专利制剂。尽管非专利药物提供了不容置疑的经济效益，但人们对此类药物在临床实践中的使用仍存有疑虑 [289-291]。

在移植界达成的普遍共识是，免疫抑制药物应被列为临界剂量的药物，并且此类非专利药物应按不同的标准来审批 [292]。

目前移植界的看法是，与专利药相比，非专利免疫抑制剂的使用更加安全；但是，需要采取相应的预防措施 [293]。必须了解不同的一般化合物之间的生物等效性缺乏，并且在初始转化阶段必须确保对治疗药物进行严格的监控 [294]。需要进行更多的研究，以评估非专利免疫抑制剂的实际效果。

建议：

- 基于 CNI 的免疫抑制剂仍是 LT 中免疫抑制方案的重要部分。与 CyA 相比，Tac 可实现最佳的长期移植物和患者存活率，包括 HCV 患者 (I 级)
- 到目前为止，还没有证据表明 MMF 与 CNI 的组合提高了移植物或患者的存活率 (与 CNI 和类固醇或 AZA 相比) (I 级)
- 诱导药剂在与 CNI 一起使用时会更加安全，并且可以减少 CNI 的剂量，尤其是对于患有移植前肾损害的患者 (I 级)
- 人们对于 IL-2R 药剂的高成本以及其对耐受性的潜在负面影响仍存有疑虑 (III 级)

针对特定类别接受者 (肾功能衰竭、HCV 阳性、感染风险、代谢综合症的风险、肿瘤复发等) 的治疗方案患者受到肾损害以及患有肾毒性的更大风险。

患有肾损害的患者中的免疫抑制

慢性肾功能障碍的定义是 $\leq 29\text{ml/min/1.73m}^2$ 的 GFR 与身体表面积比或 ESRD。约 18% 的肝移植受者在移植后第五年会出现慢性肾功能障碍 [295]。肾毒性发展的最重要风险因素是 CNI 的使用。CNI 诱导的肾毒性由可逆的肾血管收缩形成。最后，肾小管间质慢性纤维化和不可逆变化可能会随之发生 [296]。

对于肾功能障碍患者，诱导药剂以及 IL-2R 抗体可与延迟引入的 CNI 一起使用 [297-299]。

三个多中心的 RCT [297-299] 对 IL-2R 抗体在肾功能障碍患者 (LT 后) 中的使用 (作为 CNI 慎用策略的一部分) 进行了评估。在这些研究中，IL-2R 抗体与 MMF 联合提供，随后是 Tac (以标准剂量 [299] 或减少剂量) 的延迟引入 [298]。在一项研究中 [298]，接受 IL-2R 抗体与延迟和低剂量的 Tac 加上 MMF 和类固醇的患者呈现出显著的 GFR 维持，而在另一项研究中 [299]，与对照组相比，LT 后的患者在 1 个月和 6 个月时的 GFR 出现显著改善。相反，一个开放、随机、多中心试验发现，使用免疫抑制方案 (基于达利珠单抗诱导与延迟的 Tac) 没有为肾功能方面带来任何好处 [297]。

在 CNI 减量 (至少 50%) 或 CNI 停用的情况下，MMF 的联合与肾功能的显著改善和活检证实的急性排斥反应的低风险相关联 [300-305]。在停用 CNI 的情况下 [306-310]，MMF 的组合 (尽管近 60%-80% 的患者出现肾功能改善) 与急性排斥反应 (3% 和 30% 之间) 的显著增加风险相关联 [311]，并且远高于现行标准。

只有三个研究对 AZA 在 CNI 减量或停用的情况下的作用[312-314]进行了探索,其中,肾功能得到改善,但在某些情况下再次增加排斥反应的风险[314]。到目前为止,没有进行任何直接比较 MMF 和 AZA 的(在肾功能方面)RCT[315]。

SRL 已被用于患有肾功能障碍的肝移植受者,以减少或停止 CNI 的使用。但是, mTOR 抑制剂对患有 CNI 诱导肾损害的患者作用仍存在争议。

在最近一个基于 11 项研究(包括三个 RCT)的荟萃分析中, SRL 与第 1 年时的肾功能改善以及治疗停止没有关联,并且感染、皮疹、口腔溃疡在统计学上有显著增加[316]。

一个大型的前瞻性、开放性、随机试验对由基于 CNI 的免疫抑制到基于 SRL 的免疫抑制的转换进行了评估,以确定对 LT 患者的肾功能保护。总体上, 607 位患者在移植后的早期(24 小时内)被随机选定,并且使用药物从 CNI 转换为 SRL (n = 393), 或连续使用 CNI 不超过 6 年 (n = 214)。在两个组中,根据 GFR 的计算公式“Cock-croft-Gault”得出的基线调整平均数(第 12 个月时)没有出现显著的变化。在一个更近的前瞻性、开放性、多中心的研究中,患者在移植后的 4 到 12 周时被随机选定,并服用 SRL 和 MMF (n = 148) 或 CNI 和 MMF (n = 145)。与基于 CNI 和 MMF 的免疫抑制相比,基于 SRL 和 MMF 的免疫抑制有显著更高的肾功能改善,并且 GFR 的百分比变化较为平均[318]。

EVR 在 CNI 停用或减量情况下的相关数据是有用的,但不是决定性的。

EVR 免疫抑制方案的应用和 CNI 的停用与肾功能检查的初步改善相关联,并且没有增加排斥反应的风险[319]。但是,在一个前瞻性、随机性、多中心研究中,使用 EVR (在 CNI 减量的情况下)治疗的患者或停药组和使用标准剂量 CNI 的患者之间的肌酐清除率平均变化(从基线到 6 个月时)相类似[320]。

进一步的 RCT 证实,基于无 CNI 的免疫抑制的早期 EVR 在 LT 后是可行的,并且患者(与使用 CNI 的患者相比)在肾功能持续保护方面将至少受益 3 年[321, 322]。在 24 个月的前瞻性、随机、多中心、开放性研究中,预计 GFR (从随机到第 24 个月)的调整变化优于 EVR 和减少 Tac 与 Tac 控制组 (p<0.001) 的变化。但是,由于治疗活检证实的急性排斥反应呈显著较高的发生率, Tac 消除的随机化被提前停止[323, 324]。建议:

- IL-2R 抗体与延迟和低剂量的 Tac 加上 MMF 和类固醇是安全的,并能显著改善 LT 后的肾功能 (I 级)
- 由于急性细胞排斥反应呈显著较高的发生率,所以不得使用 MMF 的单独治疗 (I 级)
- 在 CNI 至少减量 50% 的情况下, MMF 的结合与肾功能的显著改善相关联,并且发生急性排斥反应的风险较低 (I 级)
- 到目前为止,在肾功能方面,没有直接对比 RCT 与 MMF 和 AZA (III 级)。
- SRL 的转换可安全地进行,并提供足够的免疫抑制,而不会增加肝移植受者体内排斥反应、移植丢失或感染的发生率 (I 级)
- 基于无 CNI 的免疫抑制的早期 EVR 似乎会改善 LT 后的肾功能;但是,这也会导致急性排斥反应的发生率增加 (I 级)
- 需要进行有长期随访的 RCT。此外,人们对这些免疫抑制方案仍存有一些疑虑 (III 级)

HCV 肝移植患者中的免疫抑制

HCV 患者的免疫抑制是指抑制免疫力和保持最佳宿主病毒反应之间的精细平衡。但是,治疗 HCV 感染的高效无 IFN 方案的使用对于该条件下的个体化免疫抑制治疗可能是没必要的。

经证实, CsA 会对 HCV 亚基因组复制子细胞培养系统中的 HCV 复制子 RNA 水平和 HCV 蛋白表达产生抑制效果[325]。但是,在临床器官移植的条件下, CsA 对体内 HCV 复制的效果仍存在争议。

在一个包括五项 RCT 的荟萃分析中, HCV 肝移植受者体内基于 Tac 的免疫抑制与基于 CsA 的免疫抑制在死亡率、移植存活率、活检证实的急性排斥反应、抗皮层急性排斥反应或纤维化淤胆型肝炎方面没有出现任何显著差异[326]。

考虑到 CsA 对移植受者抗病毒治疗效果的潜在影响,人们通过数个研究对该领域进行了探索,但得出的结果存在争议。在到目前为止的唯一一个随机对照研究中,评估了 CsA 在对 HCV 复发 (Ishak 纤维化分期 = 2) 的肝移植受者进行治疗 (使用 PegIFNa-2a 和 RBV) 期间的抗病毒效果。在使用药物由 Tac 转换为 CsA 的患者中, SVR 高于接受 PegIFN/RBV 治疗的患者的 SVR,但该差异在统计上是不显著的[327]。

虽然有关 HCV 病毒载量增加(由于类固醇丸药)的数据是令人信服的[328, 329],但是类固醇维持的效果仍存在争议。

HCV 受者在 LT 后的类固醇治疗和病毒复制之间的联系使得许多中心提倡类固醇停药治疗。但是，关于该方法有效性的可靠数据是有限的。类固醇剂量的迅速减少可能会对 HCV 复发造成不良影响[330]。经证实，类固醇（逐渐减少）的短期维持（<6 个月）与较少纤维化的形成相关联[331-333]。

考虑到无类固醇的免疫抑制方案，在 3 项前瞻性、随机对照研究中，当与 HCV 肝移植患者的无类固醇方案中的类固醇维持相比较时，肝纤维化和病毒载量方面并没有出现显著差异[334-336]。这些数据在荟萃分析得到确认。但是，人们对 HCV 复发进行了各种不同的评估，却没有报告关于纤维化形成和类固醇剂量及停药的数据。此外，没有单独的试验具有统计学意义[337]。

在比较 MMF 和 AZA 在 LT 后的 HCV 复发方面的潜在影响时，支持使用 MMF 的证据比支持使用 AZA 的证据略微多一点，但实际上 AZA 的效果更好。在最近的一次文献回顾中，70% 的研究发现，在使用 AZA 后，HCV 复发的严重程度下降，但只有三个研究显示出类似严重程度的 HCV 复发（无论是否使用 AZA）。没有研究表明，AZA 与严重程度增加的 HCV 复发相关联。相反，在使用 MMF 的 17 项研究中，有 6 项显示出严重程度增加的 HCV 复发，而其他 9 项显示出没有任何影响[315]。

Wiesner 等人[270]对 HCV 阳性肝移植患者中的 MMF 和 AZA 使用进行了直接比较。与 AZA 组相比，在 LT 后的第 6 个月时，MMF 组中急性肝移植排斥反应或移植物损失的发生率显著下降。按组织学和 HCV RNA 的存在来定义，在 LT 后的第 6 个月时，MMF 组中 HCV 复发的发生率为 18.5%，AZA 组的则为 29.1%，但没有可用的长期数据。

最近 Kornberg 等人[338]进行了一项前瞻性研究，该研究揭示，在使用 MMF 进行治疗的患者中，诊断出复发性疾病的时间早于 AZA 组的诊断时间，但该组中的患者在诊断时受到不太严重的同种移植物纤维。但是，与 AZA 组相比，在 6 个月抗病毒治疗期间，MMF 组的纤维化分期显著增加。

mTOR 抑制剂的抗纤维化属性已展现在患有肝疾病的动物模型中，其中，纤维化的形成随着低 SRL 剂量而减弱，并且与使用 CNI 进行治疗相比，在使用 SRL 和 EVR 进行的相关治疗中，纤维化形成和门静脉血压过高显著减少[339]。此外，mTOR 抑制剂可能通过减少 HCV 复制，影响 HCV 演进[340]。体内数据较为稀缺，而主要是基于回顾研究，这些研究显示，与控制组相比，

SRL 在 LT 后 1 和 2 年时，减少了接受新发 SRL 的 HCV 移植患者的晚期纤维化（P2 阶段）发生率[341]。关于 LT 后 EVR 和 HCV 复发的数据非常少[320, 342]。

考虑到 ATG，在比较球蛋白诱导加 Tac 单药治疗，与 Tac 加无诱导类固醇的随机研究中，两个组中的 HCV 复发类似，但在球蛋白组中，病理复发的平均时间更短[343]。诱导阶段内的 ATG，与正在接受 LT 的患者的较低 HCV 复发频率相关。然而，这不会影响 1 和 2 年时的存活率，以及急性排斥、感染或肿瘤的频率[344]。

在采用基于赛尼哌/巴利昔单抗的诱导疗法进行治疗的 HCV 肝脏移植患者中，未发现肝脏纤维化和病毒载量有明显不同[283, 334, 336]。

横断面研究评估了对肝脏移植接受者使用阿仑单抗（CD52 抗体）的情况。与 HCV 阴性患者相比，HCV 阳性患者在诱导和控制组方面明显更差。此外，对于阿仑单抗，增加的 HCV 病毒复制较差，但没有关于组织学复发的数据[345]。

建议：

- 无法推断出，对于 LT 后 HCV 复发过程，CNI 之间是否存在有意义的临床差异（**I 级**）
- 对于某些患者，类固醇免疫抑制的快速下降可能确定更糟糕的移植演变（**I 级**）
- 还需进一步调查几项研究中显示的慢类固醇戒断的“保护作用”（**III 级**）
- 对于用于 HCV 接受者的抗增殖剂，目前仍有争议。观察研究表明，与 MMF 相比，AZA 的维持使纤维化演进较小（**II-1 级**）
- 只有正确设计的 RCT 才能确认 mTOR 抑制剂对 HCV 移植接受者是否是有益的。关于 EVR 的 HCV 具体数据较少（**III 级**）
- OKT3 和阿仑单抗都与严重的 HCV 复发有关（**I 级**）
- IL-2R 拮抗剂的数据是矛盾的，大多数研究显示没有伤害，但有一些显示复发更糟糕（**I 级**）

HCC 患者的免疫抑制

免疫抑制在 LT 后癌症的增加风险，包括 HCC 复发中，起中心作用。

体外研究和动物模型已经表明，CNI 将以依赖于剂量的方式，增加 TGF- β 的产生，促进肿瘤细胞侵袭和抗细胞凋亡。体外数据还表明，CsA 可能通过 TGF- β 介导机制，在腺癌细胞中诱导出攻击性显性[346]。此外，在有 HCC 的大鼠中，使用 CsA 治疗可降低存活率和增加新陈代谢[347]。在回顾性研究中，发现 CNI 和 LT 后 HCC 复发之间的关系是依赖于剂量的[348, 349]。

当比较 CsA 和 Tac 的 HCC 方面时, 复发数据不是决定性的, 并且是基于回顾性研究。有一些证据表明, CsA 会增加 5 年无疾病存活率[350], 并降低复发率[351], 但在随后的研究中未证实这些数据[348]。评估免疫抑制对于 HCC 复发的作用的研究显示, MMF 没有影响[348, 351]。没有关于 AZA 对于 LT 后 HCC 复发的影响的数据。LT 中的 mTOR 抑制剂可能有抗癌效果。这是由于它们对于癌症干细胞自我更新、癌症细胞生长/增值和肿瘤血管生成有抑制效果。这些性质可能使 mTOR 抑制剂成为为 HCC 进行移植的患者的潜在免疫抑制选择。到目前为止, 已经进行几项研究, 测试 SRL 对于 HCC 复发和 LT 后患者存活率的影响, 然而还未发表 RCT。虽然大多数这些研究显示, 使用 SRL 有有利效果, 但可用的证据都是基于临床报告和回顾性研究。

两个最近荟萃分析[352, 353]证明, 使用 SRL 进行治疗的患者的 HCC 复发率和总体死亡率降低。

来自唯一的前瞻性、多中心、随机、开放式试验 (SILVER 试验) 的结果显示, SRL 改善了米兰标准内, 有 HCC 的低风险患者在前 3 到 5 年的无复发存活率和总体存活率[354, 355]。

考虑到没有关于 EVR 的随机控制研究, 这表明对于 HCC 复发有保护作用。I 期和 I/II 期临床研究的数据表明, EVR 单药疗法可稳定晚期 HCC 演进[356, 357]。

建议:

- 到目前为止, 有证据表明, SRL 并不能改善 5 年后的长期无复发存活率 (I 级)。
- 对于米兰标准范围内的 HCC 患者, SRL 的益处 在 3-5 年内较为明显 (I 级)

无新发肿瘤的患者免疫抑制

与有基于 Tac 或 CsA 的免疫抑制疗法的临床实践相似, 应考虑新发恶性肿瘤的风险。与 Tac 治疗的患者相比, 仅在一个中心研究中, 使用 CsA 治疗的患者恶性肿瘤风险增加[358]。然而, CsA 组中检测到的较低排斥率表明, 在该系列中, 使用 CsA 的免疫抑制效力更高。如在肾移植患者中进行的 RCT 所示, 临床实践中与 CNI 相关的恶性肿瘤风险, 可能来自于剂量, 而不是使用的 CNI 的类型[359]。

到目前为止, 还没有证据表明使用 MMF 和 LT 后新发恶性肿瘤之间有关系。仅在肾移植[309]和心脏移植的患者[360]中, 可获得关于 MMF 和

新发恶性肿瘤的数据。在心脏移植的患者中, 使用 MMF 对新发恶性肿瘤有保护作用。

还未有发表的 RCT, 评估 mTOR 抑制剂对于防止 LT 后新发恶性肿瘤的效果。可获得的证据是依据临床报告和回顾性研究, 从而使得难以得出可靠的结论。有关于切换到 mTOR 抑制剂后, 淋巴组织增生疾病和卡波西肉瘤的改善结果的报告[361]。尽管如此, 当对 LT 后恶性肿瘤有风险因素时, 或甚至当诊断出肿瘤时, 许多移植中心经常添加或转换到 mTOR 抑制剂。

建议:

- 应认为新发恶性肿瘤的风险与基于 Tac 或 CsA 的免疫抑制方案的临床实践中的相似 (II-2 级)
- 临床实践中与 CNI 相关的恶性肿瘤风险可能来自于剂量, 而不是使用的 CNI 的类型 (I 级)
- 没有证据表明, 使用 MMF 和 LT 后新发恶性肿瘤之间存在联系 (III 级)
- 还没有发表 RCT, 评估 mTOR 抑制剂在防止和治疗 LT 后新发恶性肿瘤方面的影响 (III 级)

免疫抑制的全部戒断

移植临床医生的主要目的是, 使接受者在无长期药物帮助的情况下, 接受移植物[362-364]。LT 后长期生存者通常是系统和过度免疫抑制的。因此, 药物戒断是应被考虑的一个策略, 但前提是在认真的医师的监督下, 逐步进行。一些研究探索了, 完全戒断肝脏移植接受者的免疫抑制的可能性[365-375]。在这些研究中, 平均在 20% 的患者中, 实现了完全的免疫抑制戒断。然而急性排斥的发生率非常高, 在 12% 到 76.4% 的范围内。此外, 在两种情况下, 慢性排斥反应导致接受免疫抑制戒断方案的患者出现移植物功能损失[369, 373]。

与免疫抑制药物戒断不成功的患者相比, 实现免疫抑制戒断的患者的感染率降低, 治疗并发症的药物要求更低[376], 肌酐、葡萄糖和尿酸血清水平提高[377]。

尽管有这些令人鼓舞的结果, 探索免疫抑制戒断的大多数研究是基于回顾性分析、小样本规模和单中心经验。此外, 缺少免疫抑制戒断和患者监护的具体和明确协议, 使这些数据并不适用于一般的临床实践[378]。

最近对儿童和成人患者，首次进行了两个前瞻性多中心免疫抑制戒断试验[368, 379]。在儿童多中心研究中，亲代活体肝移植的 20 个儿童接受者进行了免疫抑制戒断，其平均年龄 8 岁零 6 个月。在至少 36 周内，逐步实现了免疫抑制戒断，并且随访患者平均 32.9 个月。在 20 名儿童患者中，12 名在停止免疫抑制治疗后，保持平均 35.7 个月的正常同种异体移植功能。有趣的是，与无操作耐受性的患者相比，操作耐受性患者在移植后，出现免疫抑制戒断[368]。在成人试验中，包括移植后至少稳定 3 年的肝接受者。在评估的 98 个接受者中，41 人成功停止所有免疫抑制药物，而 57 人产生急性排斥。耐受性与移植后的时间、接受者年龄和男性社会性别有关。在接受免疫抑制戒断的患者中，未发现肾功能、糖尿病和高血压方面的益处[379]。

建议：

- 预期的免疫抑制戒断仍处于试验阶段，仅在设置严格条件下、有密切随访的严格临床试验时才加以考虑（III 级）

医疗并发症

移植后早期和长期随访

大多数死亡发生在肝脏移植后早期。对于 LT 后的不同时期，死亡和移植功能损失的原因有所不同。在首个手术年，感染、内和围手术期的手术并发症导致了几乎 60% 的死亡或移植功能损失，而新发恶性肿瘤和心血管疾病是之后的主要死亡原因。

在特定的丙型肝炎感染中，潜在的肝脏疾病复发是显著增长的、晚期移植功能紊乱的原因。在过去几年中，由于新的强效免疫抑制剂，急性和慢性排斥反应的发生率持续下降。约 15-30% 的 LT 接受者产生了一次或多次的急性细胞排斥反应，对于几乎所有患者，都可以通过增加免疫抑制成功进行治疗。相比之下，仅在早期情况下，可有效治疗慢性（胆管）排斥，该排斥可能导致移植功能损失。但是，胆管排斥导致的功能损失率已经显著降低至 2%。因此，急性或慢性排斥是罕见的并发症，其可以导致同种异体移植功能障碍或死亡。

HCV 复发的管理

对于检测到 HCV RNA 的患者，LT 普遍会出现丙型肝炎复发[380]。LT 后，丙型肝炎的演进加速，并且与 HCV 阴性接受者相比，感染 HCV 的患者的移植物和患者存活率降低[381]。感染 HCV 的 LT 患者中，约三分之一会在 LT 后出现攻击性 HCV 复发，并有临床代谢失调和抑制物

功能损失的风险[28, 382]。有丙型肝炎复发的患者的随访通常由协议肝脏活组织检查进行，该检查通常用于评估坏死性炎症的等级和纤维化阶段，以及排除移植损伤的其他可能原因（排斥、药物毒性）。带有渐进性丙型肝炎的患者的早期识别是至关重要的，并且 LT 后每年进行的肝活组织检测、肝静脉压力梯度（HVPG）测量或瞬时弹性成像（TE），有较强的确定“快速纤维化”的能力[383-385]。事实上，LT 后一年时，显著纤维化（ $F \geq 2$ 肝活检评分系统）、门静脉血压过高（HVPG ≥ 6 毫米汞柱）的存在或高 TE 值（ > 8.6 kPa）是移植功能损失的良好预测因素。这些患者应考虑早期抗病毒治疗。随着时间的推移，可以重复 TE 以评估纤维化程度，而无须使用侵入性测试。

建议：

- LT 后丙型肝炎复发的随访应包括移植损害定期评估。肝活组织检测、HVPG 测量或 TE 是评估移植损害的有效工具，并且应是这些患者的随访协议的一部分（II-2 级）

LT 后 HCV 治疗

当在 LT 前无法根除 HCV 时，移植在手术后，立即被普遍感染。LT 后，HCV 感染以通过向慢性肝炎和肝硬化的加速纤维化演进而为特征。纤维化是响应病毒损伤的肝脏中出现的失衡修复过程的主要结果。

在早期阶段（预防性疗法）或已经确定肝脏损伤后，开始抑制物被感染后的抗病毒治疗[386]。LT 后第一个月内，患者仍处于强烈的免疫抑制中，有机会性感染或手术并发症的风险，并接受多种药物的治疗。一些评估在 LT 后早期阶段，采用 PegIFN 和 RBV 进行预防性治疗的试验报道称，由于存在肾脏损伤、感染和细胞减少，其功效和耐受性非常差。到目前为止，治疗 LT 后丙型肝炎最常见的和传统的方法是，在确认组织损伤后立即开始抗病毒治疗[27, 28]。结果显示，通过 PegIFN 联合 RBV，移植后的总体 SVR 率较低（30-40%），主要是由于较高的治疗停药率（20-38%）、药物剂量减少率（60-73%）和这些患者中观察到的交叉耐受性。肝移植接受者很容易出现血液毒性（尤其是贫血症）。虽然排斥的风险不高，但已经报道在~5% 的 IFN 治疗的患者中出现这种情况。不同系列已经通过超过 300 位 HCV 感染的肝移植接受者，评估了使用第一代蛋白酶抑制剂（特拉匹韦或波西普韦）进行三联疗法的安全性和有效性[387-389]。在治疗开始时，大多数这些患者的移植物中已经出现显著的纤维化（PF2）或纤维化淤胆性肝炎，并且其中约一半已经接受了 LT 后治疗。

总体而言,报道的 SVR12 率的范围在 48%到 59%之间。然而,导致治疗中止的 ASE 的比率较高(13–26%);贫血症是最常见的不良反应,并且几乎普遍使用促红细胞生成素和需要降低 RBV 剂量。只有一个前瞻性研究评估了使用特拉匹韦的三联疗法,对于复发不严重的基因 1 型感染患者的安全性和有效性;最终结果显示有良好的安全性和改善的功效,SVR12 为 72% (74 位患者中 53 位) [390]。因为特拉匹韦和波西普韦是 CYP3A4 系统的基质和抑制剂(以及 P 糖蛋白运输物),患者需要显著调整 CsA 和 Tac 剂量;当开始治疗和中断蛋白抑制剂时,需要密切监控药物水平[391]。

目前,HCV 感染的所有肝移植患者应接受无 IFN 方案(如果可用)的治疗。

针对 LT 后至少 6 个月出现丙型肝炎复发的 40 位患者(阴性或接受治疗),在 II 期试验单臂研究中,调查了使用索非布韦加 RBV 监管 24 周的安全性和有效性[392]。排除有代偿失调肝硬化的患者。SVR24 达到 70%。尽管样本规模较小,但安全性较好,并且报告的大多数副作用是较轻的。同样在 2013 年,对有 LT 后严重丙型肝炎复发的患者,采用索非布韦加 RBV 的同情使用方案。最近报道了通过前 104 位患者(包括一些有纤维化胆汁淤积性肝炎的患者)得到的结果[393],并指出 SRV12 率高于 50%。更重要的是,认为在约 2/3 的个体中,患者的临床状况得到了显著改善(临床代谢失调减少或消失,肝功能显著改善)。与 LT 后几年出现晚期肝硬化的患者相比,有早期严重复发(LT 后第一年诊断出的)的个体的病毒清除和临床改善都显著较高。考虑到疾病的不良后果,可以认为这些结果是非常好的。

在 34 位基因 1 型感染的肝移植接受者中,评估了帕利瑞韦/利托那韦、翁比他韦、达萨布韦和 RBV 的安全性和有效性。患者未接受治疗,并有轻度纤维化。安全性良好,并且 SVR12 率非常高(97%)。由于帕利瑞韦/利托那韦与 Tac 和 CyA 的相互作用,抗病毒治疗中需要免疫抑制变化[394]。

最近发表了,通过 12 或 24 周 RBV,评估索非布韦和雷迪帕韦的固定剂量组合的有效性和安全性的临床试验的数据[395]。这项研究包括未治疗和接受治疗的基因 1 或 4 型感染患者,具有所有纤维化阶段(F0 到 F4),包括 Child-Pugh B 和 C 级失代偿肝硬化的患者[395]。对于 F0-F3 患者,SVR 率为 97% (108/111),对于肝功能 Child-Pugh A 级患者,为 96% (49/51),而对于中度肝功能损伤患者,为 84% (37/44)。12 和 24 周治疗之间没有疗效差异,并且其组合有良好的安

全性。对于实现病毒清除的大多数肝功能 Child-Pugh A 和 B 级患者,治疗后第 4 周时的 MELD 评分提高。

最近报道了,来自使用索非布韦和西米普韦组合,有或无 12 周 RBV 的现实人群的数据。在基因 1 型感染的患者中,SVR12 达到 91% (60/66),其中大多数人接受治疗,三分之一患有晚期肝纤维化或肝硬化[396]。在目标的现实人群研究(其中大多数患者接受了治疗,并且一半以上患有肝硬化)中,索非布韦和西米普韦的组合使得 SCR4 率为 90% (61/68) [397]。

由于疾病的加速过程,移植设置中的 HCV 清除的影响较大。在有晚期肝病的个体中,后者特别相关:肝纤维化可能复原,HVPG 值提高,并且最终,患者存活率好于无反应者或未接受治疗的个体[398, 399]。虽然这些数据是来自于基于 IFN 治疗的群体,但不管使用的抗病毒方案的类型如何,它们很可能适用于所有治疗。之后,这又得到了来自上面讨论的索非布韦同情方案的数据的支持。

直接作用的抗病毒药物的开发是 HCV 患者治疗新时代的开始。

建议:

- 建议对有丙型肝炎复发的所有患者进行抗病毒治疗;对于有显著移植损伤的患者(F_{≥2}),应在早期开始治疗。SVR 与这些患者的改善结果相关(II-1 级)
- 使用 PegIFN 和 RBV 进行的治疗的有效性较低(SVR ~ 35%),并且不再建议用于该设置(II-2 级)。为基因 1 型感染的患者,增加第一代蛋白抑制剂(波西普韦、特拉匹韦),将增加疗效,但也有副作用,因此不再建议用于 LT 接受者(II-2 级)
- 索非布韦/雷迪帕韦加 RBV 和索非布韦加西米普韦(有或没有 RBV)是安全的,并在基因 1 和 4 型感染的 LT 接受者中,包括肝硬化患者中,实现高 SVR 率。还证明,索非布韦本身,或与雷迪帕韦的组合,对于严重的复发是安全和有效的(例如纤维化胆汁淤积性肝炎)(II-1 级)。对于有轻微复发的未治疗患者,ABT450/r、翁比他韦、达萨布韦和 RBV 的组合显示出高疗效,但由于药物之间的相互作用,需要调整环孢霉素和 Tac(II-1 级)
- 正在临床试验中,评估其他无 IFN 的方案(III 级)
- 需要更多关于 LT 患者中的药代动力学和药物相互作用的研究(III 级)

HBV 复发的预防和治疗

由于在 20 世纪 90 年代初使用乙肝免疫球蛋白 (HBIG)，在 HBV 感染的患者中，75%-80% 的移植肝脏被感染。在有 HBV 相关肝硬化的个体中，移植物感染的风险较高 (约 70%)，在有 HDV 相关肝硬化的个体中，风险中等 (约 40%)，而在急性肝功能衰竭的患者中，风险较低 (<20%)。LT 时的高水平 HBV DNA，是乙型肝炎复发最重要的决定因素[400]。

在过去 20 年间，通过减少感染的复发，HBIG 和 NUC 的有效性已经改变了对实施 LT 后感染 HBV 患者的预后。有 HBV 相关肝硬化而进行 LT 的患者现在有良好的长期效果，其 5 年存活率等于或高于 80%[18, 401]。这些数据可以与那些由于其他慢性肝病而接受 LT 的患者的数据相比较，甚至是优于后者。

预防 LT 后 HBV 复发

Samuel 等人[400]报道了从 LT 时开始注射 HBIG 进行长期治疗的患者中移植物感染的大幅下降 (从 75% 到 33%) 和 3 年生存率的升高 (从 54% 到 83%)。HBIG 可能通过几种不同的机理起作用，例如与循环的病毒粒子结合，在肝细胞中阻断 HBV 受体，并通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性促进感染细胞的溶解。然而，HBIG 的单一疗法仍然会导致在 LT 时带有可检出水平的 HBV DNA 的人中不能接受的 B 型肝炎复发率。因此，目前预防 LT 后 HBV 复发的方法包括 HBIG 和 HBV (通常为拉夫米定) 联合使用，其成功率高于 90%[402-404]。在以可变的 HBIG 方案和拉夫米定治疗的 2162 名患者中，在 6-83 个月观察期内仅有 143 名患者 HBV 复发[402]。此外，对六项研究的一项荟萃分析发现联合使用 HBIG 和拉夫米定 (与仅使用 HBIG 相比) 可使 HBV 复发和 HBV 相关死亡率降低 10 倍以上[405]。对于拉米夫定耐药患者的最佳疗法并未很好的建立，但在此情况下可使用泰诺福韦。在 LT 的情况下，由于 CNI 的同时应用，应始终考虑肾毒性且小心监控肾功能。

由于 HBIG 价格较高，几项研究评估了在特定的患者中降低 HBIG 剂量、进行肌肉或皮下注射或甚至 HBIG 撤出的疗效。所有这些最小化剂量的预防性方法，与 NUC 一起，可以有效地预防复发。Gane 等人[406]报道称，患者在进行 HBIG 肌肉注射 (400-800IU/月) 并结合拉夫米定治疗的 5 年后，复发率仅为 4%。重要的是，与高剂量的静脉注射 HBIG 相比，此方法降低了 90% 的费用。HBIG 加拉夫米定的短期疗程，随后用拉夫米定单一疗法，对在移植时检测不到 HBV DNA 的患者有效。因此，使用 HBV、HBIG 撤回

看似是一种对经历 LT、检测不到 HBV DNA 的 HBeAg (乙型肝炎 e 抗原) 阴性患者可行的方法。

由于 NUC 疗法变得更有成效，所以是否还需要 HBIG 的问题一直被争论不休。Fung 等人[408]最近发表的关于采用 NUC 预防 (无 HBIG) 的最新研究表明这是一种可行的方案：176 例用恩替卡韦治疗的患者中在 3 年中病毒复发的比例为 0%。也已经有关于使用泰诺福韦和恩曲他滨且无论是否使用 HBIG 的初步安全和效用数据的报道[409]。一些仅使用 NUC 治疗的患者可能重新出现 HBsAg，但没有可检测到的 HBVDNA 或 ALT (谷丙转氨酶) 升高。如此则带来了一个需要决定的问题：是否我们想要的是预防移植物感染 (需要使用 HBIG) 或仅仅是为了控制复发性感染 (在这种情况下 HBIG 很可能不是必要的)[409]。自从 HDV (丁肝病毒) 再感染的稳定特异性预防不在可行之后，预防 HDV 再感染最有效的方法是使用 HBIG 的标准 HBV 预防法和抗病毒疗法。

建议：

- HBIG 和 NUC 的联合使用对大多数经历 LT(I 级) HBV 感染的患者是一种有效预防 HBV 复发的方法
- 在 LT 时携带检测不到的 HBV DNA 的和无 NUC 抵抗历史的患者，是使用低剂量 HBIG 或 HBIG 短期疗程(1-3 个月)且随后采用 NUC 单一疗法 (I 级)
- 采用恩替卡韦或泰诺福韦的单一疗法看似对于控制感染复发是很有效的，但是很可能并不能充分预防 HBV 移植物感染 (II-2 级)。

LT 后 HBV 复发的治疗方法

复发的特征是血清中重新出现 HBsAg 和可计量的 DNA；复发经常与复发性疾病的临床证据相关。治疗的目的是控制 HBV 随时间复制，以预防移植物失功。恩替卡韦可能是肾功能衰竭的人的更好选择。泰诺福韦是拉夫米定耐药患者最好的替换物[17]。

建议：

- 对 HBV 复发的治疗应迅速地使用恩替卡韦或泰诺福韦开始(II-3 级)

抗 HBc 阳性供体接受肝脏的患者的预防法

Cholongitas 等人[179]总结了 38 项研究, 788 例 HBsAg 阴性接受者中抗 HBc 阳性供体的肝脏的使用。不接受免疫预防的接受者重新感染 HBV 的可能性, 在血清反应阴性患者中高达 47.8% (抗 HBc 阴性和抗 HBs 阴性), 在带有过去曾感染血清标志的患者中达 15.2% (抗 HBs 和/或抗 HBc 阳性); HBV 感染在抗 HBc 和抗 HBs 阳性接受者中尤其低 (1.5%)。抗 HBV 的移植后免疫预防法极大地降低了重新感染的可能性, 其概率从 28% (不预防) 降低到 8.2% (预防)。

不同的 LT 后预防法 (仅采用 HBIG, 仅采用拉夫米定, 联合使用 HBIG 和拉夫米定, 和/或 HBV 疫苗) 已经在从抗 HBc (乙肝核心抗体) 阳性供体接受了肝脏的患者中进行了测试。然而, 拉夫米定单一疗法是最有成本效益的治疗方法, 这是由于它具有最低的移植物感染 (<3%)。HBIG 不应用于从抗 HBc 阳性供体接受了肝脏的 HBsAg 阴性患者。

建议:

- 如果接受者没有 HBs 抗体, 则在 LT 后, 立即对接受来自 HBc 抗体阳性供体内肝脏的患者进行 HBV 复发预防 (II-2 级)
- 拉夫米定单一疗法是最有成本效益的治疗方法。HBIG 不应用于从抗 HBc 阳性供体接受了肝脏的 HBsAg 患者 (II-2 级)

酒精性肝病移植患者的处理

由于酒精性肝病而接受 LT 的患者移植后结果很好, 与其他肝脏疾病移植的个体的结果类似 [410]。酒精中毒的正常历史经常是饮酒的复发缓解型, 这意味着 LT 指示前对疾病的彻底评估和手术后的跟进对于获得成功至关重要。由于缺乏对于酒精性复发的一般接纳定义, 复发几率在 10–50% 间高度变化 [411, 412], 正如预期一样, 这与未移植人数相比明显较低。这些研究大多将复发解释为饮酒, 而不管饮酒量。实践证明大多数患者在 LT 后是保持戒酒的, 或仅仅是少量饮酒 [413]。长期的研究表明偶尔或者适度的大量饮酒不影响移植物功能或患者存活。近 10–20% 的复发者往往有有害的饮酒方式 [414]。尽管文献存在区别, 大部分的研究表明 LT 后的有害饮酒与下降的存活率有关 [411, 415, 416]。10 年后续的研究清楚地表明恶习难改的人存活率更低 [42, 415]; 然而, 在 5 年的后续研究中差异就不太明显 [417, 418]。因而, 应鼓励具有酒精性肝病阳性历史的所有患者在 LT 后保持完全戒酒, 并进

行精神治疗, 或咨询他们在手术后疗程中是否再次经常饮酒。

由于酒精性肝病患者经常也是烟瘾重的人, 因而重要的是要记住口咽肿瘤的发生率更高: 在移植前应进行口腔全面检查, 且在移植后也定期检查。

建议:

- 应鼓励所有早期诊断有酒精性肝病的患者在 LT 后保持戒酒 (II-2 级)
- 再次陷入长期饮酒的患者应进行精神治疗或咨询 (II-3 级)
- 相关专家跟进以评估 LT 后的酒精滥用, 因为即使不频繁的有害饮酒也与患者下降的生存率相关 (II-2 级)

非酒精性脂肪肝病的复发

NAFLD (非酒精性脂肪性肝病) 和 NASH (酒精性脂肪性肝炎) 的原发或复发常见于 LT 后 [419, 420]。LT 之前和之后的体重指数、糖尿病、动脉高血压和血脂过高是 LT 后 NAFLD/NASH 的主要风险因素。新发或复发的 NAFLD/NASH 可能出现升高的血清氨基转移酶和/或超声扫描下的典型特征; 然而, 为区别 NAFLD/NASH 和其他升高的肝测试, 可以要求肝活组织检测。

迄今为止, 没有证据表明复发的 NASH 可以导致纤维化或甚至肝硬化; 然而, 这些研究中的大多数局限于较短的跟进期 [421]。没有对于复发的 NASH 预防和治疗的特殊建议, 除了避免过度增重以及控制糖尿病和血脂异常。

虽然没有强劲的数据表明 LT 患者可采用特殊的抑制免疫反应法防止 NASH 肝硬化, 但是尽可能降低皮质类固醇看上去是明智的。

建议:

- 可能需要肝活组织检测以确认复发或原发的 NAFLD/NASH, 并排除肝功能生化检查升高的其他原因 (III 级)
- 没有对于 LT 接受者 NAFLD 和 NASH 的预防和治疗的特殊建议, 除了避免过度增重以及控制糖尿病和血脂异常和动脉高血压 (III 级)

胆汁郁积肝病的复发

AIH、PBC 和 PSC 的复发概率在 10-50%间变化；然而，对移植物和患者存活率的影响是极低的[422, 423]。但是，最近的一项研究表明复发的 PSC 可能导致超过 25%的有复发性疾病的患者的移植物失功[157]。此外，活体 LT 中 PSC 的复发率看似有升高趋势[424]。

建议：

- 复发的自身免疫和胆汁郁积性肝脏疾病应通过肝活组织检测和/或胆管造影术(PSC) (II-3 级)进行确认
- 没有证据表明熊去氧胆酸可在 PBC (原发性胆汁性肝硬化) 和 PSC (原发性硬化性胆管炎) (III 级)患者中预防性应用

HCC (肝细胞癌) 复发的处理

有关移植后 HCC 复发的处理方法的文献非常少。大多数的研究致力于选择好的移植人选，以尽可能减少 HCC 的复发。由于诊断时的治疗方法通常很低，后者与较差的预后相关：HCC 复发在接受者中的比例为 8-20%，且常见于 LT 后的前两年内，中位生存期低于 1 年[83]。

对于由于 HCC 而进行 LT 的患者的主要研究课题之一是抑制免疫反应对于 HCC 复发的影响。没有可用的 RCT (随机对照试验) 可以证明更强的免疫抑制反应和更高的复发风险相关。mTOR (雷帕霉素靶蛋白) 抑制剂对 HCC 复发的潜在影响仍是一个有争议的问题，由于其具有较低的肾毒性和潜在的抗肿瘤效果，mTOR 抑制剂在移植应用中变得流行起来。mTOR 通路是一种重要的调节与癌发生相关的细胞增殖和血管生成的机制。SRL 和 EVR 已被食品和药物管理局批准用于治疗一线治疗失败后的晚期肾细胞癌 (舒尼替尼或索拉非尼)。然而，仅有的表明 mTOR 抑制剂影响 HCC 生长的可靠数据是基于临床前期模型获得的[425]。证明潜在益处的临床数据依赖于非控制的试验和回溯性分析[83, 425, 426]。目前，mTOR 抑制剂已经在几项治疗晚期 HCC 的临床试验中进行评估，并作为 HCC 患者在 LT 和 TACE (肝动脉栓塞化疗) 后的辅助疗法。这些试验的结果将在未来几年内显现[425]。

一组非移植患者的大型随机对照试验表明，采用多重激酶抑制剂索拉非尼的全身治疗延长了晚期 HCC 患者的生存期[427]。由于大多数 LT 后的 HCC 复发与全身肿瘤扩散相关，一些回顾性队列研究、个案报告和小的病例对照研究评估了这种情况下索拉非尼的安全性和疗效。尽管数据

表明索拉非尼可能对存活有益，具有可接受的安全特性，但是根据当前的数据还不能建立其使用建议。

多年来逐渐发展为肝硬化的患者出现了不同的情况，多数情况源于丙型肝炎的复发。在后一种情况下，可能出现原发 HCC，且其治疗很可能应采用与免疫活性患者相同的程序：肝切除，射频消融或 TACE (技术上可能时)，以及某些特定案例中甚至可能会进行再次移。

建议：

- 到目前为止，有证据表明，SRL 并不能改善 5 年以上的长期无复发存活率 (I 级)
- 对于米兰标准范围内的 HCC 患者，SRL 的益处 3-5 年内较为明显 (I 级)
- LT 后 HCC 复发的治疗应因人而异。没有数据支持索拉非尼可用于弥散性复发病例 (III 级)

肾功能障碍的处理方法

LT 后前六个月生存下来的大多数患者，随后会出现肾功能受损。LT 后的前 10 年内，30-80% 的患者发展为 3 期至 4 期慢性肾脏疾病并带有 ESRD 的累计风险，需要维持性透析或甚至 5-9% 的肾移植[295, 430]。由于基于异体移植分配的终末期肝病模型移植及需要使用边缘供肾，最近 LT 后肾衰竭患者的数量进一步增多。

对于 LT 患者的处理方法，慢性肾衰竭是一个非常重要的问题。肾功能损坏可能在 LT 之前就已存在，也可能在 LT 期间形成或恶化，并/或在早期或晚期的术后疗程中发生。LT 后肾功能受损的病因是多因素的，包括 (长期) 受到基于 CNI 的免疫抑制治疗，术前肾脏功能障碍 (肝肾综合征，预先存在的肾脏疾病)，围手术期急性肾脏损伤和高血压，糖尿病，LT 前和/或后动脉硬化。LT 后 70% 以上的 ESRD 病例是由 CNI 引起的[430]。在早期和晚期的 LT 后疗程中，急性肾损伤以及慢性肾脏病在统计学上会显著增加死亡的风险[295, 431]。

因此进行持续筛选并充分治疗潜在的危险因素，定期监测肾脏功能以及调整免疫抑制是必要的。目前在 LT[311]后的肾脏损伤中还没有关于肾活检部位的准则。已开展了无 CNI 免疫抑制方案或早期 CNI 用量最小化[310, 321, 432]的研究，以预防或减少 CNI 相关的肾衰竭。然而直到现在，无 CNI 疗法仍会造成高比例的急性细胞排斥。

建议:

- 在 LT 后必须且立即对 LT 接受者进行肾功能的连续监测, 以检测和处理慢性肾病, 包括对潜在的危险因素进行充分治疗 (II-2 级)
- 对于肾功能受损的患者应考虑尽快地减少或撤回 CNI 相关的免疫反应抑制或选用无 CNI 替代的方法 (I 级)
- 肾移植应被视为有终末期肾病的 LT 患者的最佳治疗方法 (II-3 级)

感染的预防和治疗

感染并发率是移植后发病率和死亡率的主要原因, 并且大约 2/3 的移植者在移植后会发生感染。预防感染和积极的诊断策略是实体器官移植方案的基础。

预防性抗生素已降低了移植后感染的发生率和程度, 并有助于提高患者的存活率[433]。简单点来看 LT 后发生的感染可按三种不同时间线进行分类[434]: 1) 手术后第一月, 通常为手术和术后护理相关的医院感染; 2) 移植后的 2-6 个月, 免疫抑制反应达到最高, 机会性感染和潜伏性感染的再激活是发病的主要原因; 3) 手术后 6 个月之后, 社区获得性感染是发病的主要原因。

细菌性感染

细菌性病原体是 LT 后感染的最常见原因。在大多数病原体中, 革兰氏阴性菌, 例如大肠杆菌、肠杆菌属、假单胞菌是最常见的。细菌感染主要发生在手术部位、腹腔、泌尿道和血液中。尽管手术部位感染会引起发病率升高, 腹内感染会造成死亡率增高及移植体失功[435]。

病毒性感染

CMV。巨细胞感染仍然是肝移植受者最主要的机会性感染。适当的预防策略已被证明可极大减少其发生率但仍然会产生相应的发病率。最常见的临床症状为病毒血症、骨髓抑制及涉及胃肠道(即大肠炎)和肝脏(肝炎)的病症[436, 437]

对 CMV 血清阴性受者使用 CMV 血清阳性移植体, 会增大巨细胞感染、过往急性排斥以及使用大量免疫抑制剂的风险。

对于持续的或恶化的病毒血症患者(巨细胞感染)以及所有巨细胞感染进化为巨细胞疾病的人, 应使用更昔洛韦或缙更昔洛韦进行治疗。LT 后的前几个月通过 CMV-PCR 方法检测病毒血症, 对诊断这一常见的感染的早期诊断至关重要[433, 436, 437]。静脉注射更昔洛韦或口服缙更昔洛韦是轻度患者的首选治疗方法, 然而对于更严重的感染应使用静脉注射更昔洛韦进行治疗[436, 437]。

EBV。LT 前 EBV 血清阳性患者及使用积极的免疫抑制方案(即抗淋巴细胞球蛋白)的患者

发展为移植后淋巴增殖性病变(PTLD)的风险更高[438]。肝移植患者最可能被怀疑患有的便是 PTLD, 尤其是那些出现发烧、体重减轻、夜间盗汗的患者, 即使其淋巴结没有肿大。应进行射线照相分析, 因为 EBV 病毒血症并不是 EBV 相关的 PTLD 的特征[439]。

治疗 PTLD 患者的第一步是减少免疫抑制治疗。如果免疫抑制剂减量后没有反应, 可能需要进行包括利妥昔单抗、化学疗法、放疗和手术在内的其他疗法。需要包括多学科评估包括肿瘤学家进行分析评估。

HEV。尽管 HEV 感染在中欧盛行, 肝移植接受者很少, 这可能导致 LT 后移植性肝炎和移植体失功。因此筛查 HEV RNA 应该是对进行 LT 评估的患者诊断工作的一部分。

真菌性感染

过去 20 多年侵袭性真菌感染的总发生率保持不变; 然而可以看到侵入性念珠菌病发生率显著下降, 侵袭性曲霉病发生率增长不多。以明确侵袭性真菌感染已识别的风险因素为: 移植手术时间长度减小、术中输液的要求、冷缺血时间、胆肠 roux-en-Y 吻合术的使用、PVT、活检证实的排斥反应、再移植和肾脏替代疗法[440-442]。

侵袭性真菌感染的诊断很困难, 因为其血培养相对不灵敏。其他测试具有可变的精度: β -d-葡聚糖(念珠菌)和半乳甘露聚糖测试(曲霉)精度不一致, 然而血清和脑髓液隐球菌抗原测试可靠性很高[437]。抗真菌治疗不仅依赖于药物的适当选择, 而且也取决于免疫抑制剂的减少。

念珠菌。白色念珠菌和非白色念珠菌(如光滑念珠菌、克柔念珠菌、热带念珠菌)引起的真菌血症或腹膜炎, 是 LT 后早期侵入性感染的主要原因。

建议在头几个月对念珠菌进行口腔预防, 因为这会减少真菌感染引起的死亡率。目前氟康唑是最常用的抗真菌剂[443]。

曲霉。曲霉菌感染可能在个体移植前或在接触新环境或医院后被激活。肺部是原发性的感染部位, 其扩散通常涉及中枢神经系统。中枢神经系统感染的临床症状需要通过放射学和脑髓液进行评价。

仅在某些高风险情况下推荐对曲霉进行预防: 移植前延长皮质类固醇的使用(例如 AIH), 需要血液透析的急性肾衰竭、急性肝功能衰竭、再移植、手术时高输血率, LT 后的早期再探查和 LT 后的持续性肾衰竭。如果感染风险中等, 吸入两性霉素 B 是首选治疗方法; 但是, 如果风险较高(存在 3 或更多种危险因素), 需使用米卡芬净[437]。

肺囊虫。在甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲恶唑 (TMP-SMX) 预防中很少会出现肺孢子菌肺炎 [444]。主要通过服用 6-12 个月的复方新诺明 (磺胺过敏者可服用氨苯砞或喷他脒) 进行耶氏肺孢子菌预防 [437, 444]。其临床表现 (如早期呼吸急促) 具有隐匿性, 但可用胸部 X 线摄影发现相关微小症状。TMP-SMX 是首选药剂, 但可能引发肾毒性。皮质类固醇治疗可作为辅助疗法, 有助于减少肺部炎症和感染后纤维化病变。

分枝杆菌

0.47%-2.3% 的肝移植患者均可被诊断出活动性结核病, 且多数在 LT 后前 12 个月内被诊断出 [445, 446]。发热、夜间盗汗和体重下降是常见症状; 但是, 由于与一般人群相比, 肝移植患者更易发生肺外结核病, 且, 可能出现非典型表现。

由于移植患者的此类型传染诊断并非易事, 且其具有较高的死亡率, 因此, 需进行相关的潜伏性结核病治疗。服用 9 个月异烟肼 (辅以维生素 B6) 的治疗方法属于标准治疗法, 应在以下情况采用上述治疗法: PPD 皮试阳性、未治疗的结核病史、胸部摄影显示患有结核病。

肝移植受者的活动性结核病治疗仍未标准化, 且未基于 RCTs [447]。此外, 由于抗结核药和免疫抑制药之间的相互作用, 以及最佳结核病治疗的潜在肝毒性, 活动性结核病疗法变得更加复杂 [445]。因此, 对于非重症结核病病例, 治疗方法应包括服用异烟肼和乙胺丁醇, 避免服用利福平。如果无法使用异烟肼, 则可用左氧氟沙星替换。重症结核病患者应在初始和维持阶段服用利福平进行治疗。

建议:

- 对于存在较高 CMV 感染风险的患者, 应至少进行 3 个月的 CMV 预防 (II-2 级)
- 肝移植患者最可能被怀疑患有 PTLD, 尤其是出现发烧、体重减轻、夜间盗汗的患者, 即使其淋巴结没有肿大 (III 级)
- 建议在头几个月对念珠菌进行口腔预防, 因为这会减少真菌感染引起的死亡率 (III 级)
- 仅建议在高风险情况下进行曲霉预防 (II-3 级)
- 所有肝移植患者应服用 6-12 个月的磺胺甲恶唑甲氧苄氨嘧啶进行卡氏肺孢子菌预防 (II-2 级)
- 卡氏肺孢子菌感染治疗方法包括服用磺胺甲恶唑甲氧苄氨嘧啶。皮质类固醇治疗可作为辅助疗法, 有助于减少肺部炎症和感染后纤维变性 (II-3 级)
- 正在接受结核病治疗的患者应进行潜在肝毒性和急性排斥反应监控 (II-3 级)

糖尿病、高血压、心血管疾病 (代谢综合征)、骨病和原发性肿瘤预防和治疗

代谢综合征

代谢综合征是 LT 受者管理日益严重的挑战。代谢综合征的临床特征, 尤其是胰岛素抵抗 (2 型) 糖尿病、肥胖症、血脂异常和动脉高血压, 无论是单独病症或并发症, 均增加了手术后的发病率和死亡率。在 LT 人群中, 代谢综合征的患病率为 50%-60% [420]。10%-64% 的 LT 患者患有糖尿病, 24%-64% 的 LT 患者患有肥胖症 (BMI > 30kg/m²), 40%-66% 的 LT 患者血脂异常, 40%-85% 的 LT 患者患有动脉性高血压 [437]。

由于代谢综合征的高患病率和其不同临床特征, 与相同年龄和性别的一般人群相比, LT 受者患有心血管疾病的风险和死亡率明显增加。根据多篇已发表文献, 心血管疾病的高患病风险约为 5 年 10% 和 10 年 25% [448, 449]。因此, 在 LT 后的长期定期复查中, 心血管疾病约占据所有致死因素的四分之一 [449, 450]。

许多论文已表明, 目前发布的免疫抑制方案均会导致现有系统恶化和代谢紊乱、LT 后原发性动脉高血压、高脂血症、糖尿病和肥胖症 [449]。

因此, 必须进行持续性心血管风险水平分层和代谢综合征积极管理, 尤其是代谢紊乱的快速检测和治疗以及风险因素 (包括免疫抑制方案改进) 改以减少心血管发病率和死亡率。

对于服用 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂治疗的患者, 由于他汀类药物和 CNI 通过细胞色素 P450-3A4 进行代谢, 因此, 应始终视为可能与 CNI 相互作用。这可能导致他汀类药物浓度增加, 并且增加横纹肌溶解的风险。因此, 初始时期, 他汀类药物剂量应较低, 然后逐渐滴定增加, 且应对患者进行密切定期复查, 以检测任何潜在的副作用。

首选亲水性他汀类药物 (例如: 氟伐他汀和普伐他汀), 因为该类药可通过细胞色素 P450-3A4 进行代谢, 且可减少代谢性相互作用。

建议:

- 由于 LT 受者存在更高的心血管疾病的风险, 因此, 需要在改变生活方式、药理学疗法和免疫抑制改善等方面采取及时有效的措施, 以预防严重的心血管并发症 (**III 级**)
- 必须尽快运用各种药理学疗法, 以控制动脉高血压、高脂血症、糖尿病和肥胖症 (**II-3 级**)
- 健康饮食和定期锻炼计划属于附加的有效管理方案 (**III 级**)

骨病

与相同年龄的对照人群相比, 患有晚期肝病的患者的骨密度较低。在 LT 后前 6 个月, 骨质疏松速度加快, 其与移植前骨密度无关, 但增加了骨折的风险, 从而使发病率上升, 降低了生活质量[451, 452]。LT 后 6-12 个月, 骨质疏松减缓, 骨密度增加。

在移植后出现骨病的风险因素中, 最主要的是 LT 前的低骨密度[453, 454]。一般情况下, 低骨密度是由于营养不足和体能活动不足, 胆汁淤积性肝病患者的维生素 D 吸收不良, AIH 患者使用类固醇药物和酗酒患者的酒精直接毒性引起[455]。LT 后免疫抑制方案, 尤其是对于使用类固醇药物, BMI 较低并存在肾功能障碍的大龄女性, 存在骨密度降低和骨折发生率增高的风险因素。

因此, 建议在 LT 前后定期测定骨密度。对于骨质疏松和低骨密度患者, 应补充钙和维生素 D, 如果术前允许, 应开始进行负重锻炼。对于骨质疏松症和/或复发性骨折患者, 必须考虑采用双膦酸盐疗法。

建议:

- 现患有骨质疏松症和骨质缺乏的患者应每年应进行一次骨密度筛查, 骨密度正常的患者应每 2-3 年进行一次骨密度筛查。此后, 根据骨密度改善情况和风险因素进行筛查 (**II-3 级**)
- 患有骨质缺乏的 LT 患者应进行定期负重锻炼, 并补充钙和维生素 D (**II-3 级**)
- 对于骨质疏松症和/或复发性骨折患者, 应考虑采用双膦酸盐疗法。 (**II-2 级**)

原发性恶性肿瘤

除了心血管疾病外, 原发性恶性肿瘤是 LT 后第一年致死的首要原因。观察性研究表明, 术后患有实体器官癌症的风险为一般人群的 2-3 倍, 淋巴细胞恶性肿瘤发病率为一般人群的 30 倍或以上。[450, 456, 457]。若干论文已报道, 定期复查期间, 原发性癌症发病率为 3% 至 26%, 且发病率持续增长, 在 LT 后 10 年和 15 年, 发病率分别高达 19% 和 34%[450, 456, 457]。

LT 后患原发性恶性肿瘤的主要原因在于免疫抑制药剂应用导致的免疫预警功能缺失以及其他致癌风险因素, 例如: 可能致癌的病毒性感染 (例如: EBV、人乳头状瘤病毒)、PSC、吸烟和酗酒。一般情况下, 缺乏确定风险因素时, 在许多普通癌症中未检测到其频率增加。

皮肤癌是接受 LT 的患者中最常见的原发性恶性肿瘤[458]。在这些皮肤癌中, 非黑色素瘤皮肤癌 (例如: 鳞状细胞癌和基底细胞癌) 比黑色素瘤皮肤癌更常见。与非移植人群相比, 肝移植受者的上述病症发病率是年龄和性别相同的上述人群的 20 倍, 且通常进展更快、更容易复发和扩散。LT 后患非黑色素瘤皮肤癌的主要风险因素包括: 年龄偏大、长期日光曝晒和晒伤、皮肤白皙和皮肤癌病史[460]。

酒精性肝硬化患者尤其容易发生上消化道癌、口咽-喉部癌症和肺癌[450, 461]。LT 前后的吸烟史使得上述患者患有头部/颈部和肺部原发性恶性肿瘤的风险进一步增加, 其强调 LT 候选人和受者戒烟的重要性[462]。

LT 前, EBV 血清阳性的患者和采用更积极免疫抑制方案 (即, 抗淋巴细胞球蛋白) 的患者更容易患有 PTLD。因此, 肝移植受者始终存在患有 PTLD 的风险, 尤其是发热、体重下降和夜间盗汗、甚至无淋巴结肿大的患者患有 PTLD 的风险更高。

在 LT 后[450], 患有 PSC 和炎症性肠病的患者的结肠直肠癌发病率明显增加。因此, 建议上述患者每年进行结肠镜筛查[463]。

由于患有原发性瘤形成的多数患者预后不良, 因此, 患有原发性实体器官癌症可对 LT 结果产生重大影响。诊断出原发性癌症后, LT 受者的存活率主要取决于肿瘤位置、类型和阶段。一般情况下, 与患有恶性疾病的一般人群相比, 上述患者的预后更差。最近一项研究显示, 诊断出原发性癌症后, 平均存活时间小于 3 年[457]。

原发性恶性肿瘤的许多已知风险因素无法改善，例如：年龄和潜在肝病。因此，若干专家组建议采用定期癌症监测计划；但是，此类建议并无科学依据[463]。最近的一篇文章显示，对 LT 受者采用严格的监控方案后，癌症检测率和非皮肤癌患者存活率得到改善[457]。但是，需要更多数据确定 LT 后的最佳监控方案，并将个体化重点放在患者的特定风险状况上。建议：

- 在 LT 后批准采用癌症筛检方案，尤其是对于风险增加的人群，以便在早期和可能治愈的阶段检测出原发性肿瘤（II-2 级）
- 患有酒精性肝病的移植患者应采用更精细的监控方案，以检测是否患有上胃肠道癌、口咽癌-喉部癌和肺癌（II-3 级）
- 患有 PSC 和相关炎症性肠病的移植患者应每年进行结肠镜检查（II-3 级）

长期定期复查的生活方式 生活质量

移植的目的不仅在于确保患者存活，同时在于为患者提供患病前的相同健康状态，实现移植物功能疗效和患者身心健康之间的平衡。这也是器官移植领域（正如其他医疗领域一般）的医疗干预评估发生变化的原因[464, 465]。

以前使用的参数（例如：临床判断、生化和仪器测试以及存活率）已与评估生活质量干预成本（人力和经济）和收益关系的新指标相结合[466, 467]。

不幸的是，肝移植受者的生活质量测定未进行严格研究，且未用 LT 后评定生活质量的现代审查文件编制标准化报告。已有 50 多份不同文件评估肝移植候选人或受者的生活质量，其中，一般性健康评定问卷调查应用最为广泛[468]。

若干研究已对 LT 后最初几年的生活质量进行评定，并显示出喜人的结果；但是，LT 后长期生活质量评估的研究结果并不乐观。

通常情况下，移植后第一年，躯体症状、抑郁症和焦虑症得到改善，但在长期定期复查期间，尤其是移植后 1 年和 2 年时，上述症状再次恶化。这主要是由于在移植后早期，尽管存在长期药物（尤其是免疫抑制）的副作用，但患者可体验到新生活的乐趣。而且，移植后第一年期间，心理功能、机体功能和生活满意度显著改善，且这种改善情况可持续一段时间

[469]。另一个影响 LT 后长期生活质量的因素是肝病。对于 HCV 肝移植患者，移植方案后活组织检查中常见的组织异常视为移植后 1 至 2 年内患者患焦虑症的潜在原因。尽管没有证据表明 LT 后 HCV 的复发和患者生活质量及身体机能较差之间有特定相关性，但与 HCV 阴性患者相比，HCV 复发患者患有抑郁症、焦虑症、恐怖性焦虑症和偏执观念化的概率较高[470]。

与非酒精性肝移植受者相比，患有酒精性肝病的移植患者在重返社会，过上积极且富有成效的生活方面并无差异[471]。

有趣的是，最近一项研究发现，患有自身免疫性疾病的移植患者在身体机能、社会/角色功能、个人功能和一般健康感知领域的生活质量下降[472]。

对于 LT 后 10 年和 30 年的生活质量认识，患者认为与一般人群相比，其生活质量基本良好，仅身体活动能力下降的大龄患者认为其生活质量下降[473]。

至于性别方面，LT 后男性和女性受者的不同生活质量数据仍存在争议[474]。通常情况下，移植后，男性和女性患者之间的生活质量无差异，但研究报告表明，男性受者的整体生活质量高于女性受者[475]。

建议：

- LT 后的患者的生活质量应始终作为一项疗效衡量指标（II-2 级）

依从性

人们普遍认为，任何治疗的有效性不仅取决于治疗方法的正确选择，很大程度上还取决于患者的积极配合[476]。依从性可以定义为一个人的行为与健康护理提供者的建议相一致的程度。移植前后，患者遵循医疗处方和免疫抑制疗法对于预防医疗并发症十分重要，以免对移植物功能和患者存活及成本增加产生负面影响。在所有类型的移植患者中，对于物质使用（烟草、酒精、毒品）状况，每年每 100 名患者的平均非依从率为 1 至 4 例，对于免疫抑制剂、饮食、锻炼和其他健康护理要求，每年每 100 名患者的非依从率为 19 至 25 例。尽管用移植前物质使用状况预测移植后使用状况，但人口统计、社会支持和感知健康与非依从并无相关性[480]。

评定患者是否依从医疗方案和生活方式建议是了解依从情况较差或非依从原因的第一步[481, 482]。

虽然在肝移植患者中, 依从情况较差属于常见现象, 但关于此专题的文献仍十分稀少。多数此类研究均基于少量患者, 且评定方法各不相同; 其往往妨碍任何结果比较。

在已发表的研究中, 非依从率为 20% 至 50%。在器官移植患者示例中, 据报道, 免疫抑制疗法、正确生活方式和一般医疗处方的非依从率分别为 38%、39% 和 13%。对于免疫抑制疗法和一般医疗处方, 非依从患者的移植时间间隔长于依从患者。此外, 对于正确的生活方式, 具有伤残救济金的男性非依从患者明显多于依从患者[483]。

这些研究中显示出的令人震惊的情况是, 在肝移植患者中, 依从情况较差的概率接近 50%, 这与移植失功和死亡率的大幅度增长情况一致。这种现象似乎对年轻的肝移植受者具有特别的影响, 此类受者更倾向于因若干原因表现出此类行为。因此, 与肝移植患者接触的健康护理提供方需进行适当培训, 以解决非依从现象, 并能够采用所有方法改善患者的依从率。单独的患者教育显然不足以确保其遵循医嘱, 因此, 有必要由专业教育者制定多学科措施, 由心理学家加以辅助, 并由医生进行协调[484]。

青少年的依从情况

LT 的结果通常报告移植物和患者存活率、医疗和手术并发症以及生活质量。但是涉及青少年移植时, 此类常规参数无法详尽评估其移植新肝脏后的生活, 以及其从青年期至成年期尤为脆弱的过渡情况。

肝移植的青少年具有良好的存活率, 其中超过 80% 可以存活 10 年以上。移植物失功是最常见的并发症, 例如: 慢性排斥、肝动脉栓塞和胆道并发症。CNIs 具有各种副作用, 包括高血压和肾毒性。肝移植青少年也可能出现病毒感染, 其中, EBV 是非常常见的病毒, 且常与 PTLD 相关。肝移植受者也可能出现生长迟缓的问题。未来的研究将确定评估肝移植青少年功能免疫状态的最佳方法, 确保最佳治疗方法不会引起过度免疫抑制并发症。由于青少年移植受者的依从情况较差, 可能耽误学校教育。非依从性与治疗结果较差有关。据报道, 年轻

的肝移植受者比一般人群的身体和心理功能更低[485]。

学校教育。与同龄的正常人群相比, 肝移植的青少年存在认知障碍的风险较高[486, 487]。

由于对方药物的依从情况较差, 学校教育可能受到负面影响。在最近一项研究中, 依从情况数据汇集在一起时, 青少年肝移植受者的非依从率至少为 3/4 (至少一种依从测定方法)。显然, 非依从受者群体在学校活动方面受到更严格的限制, 其精神健康更加严重; 同时, 此类群体对于健康的认知较差, 且缺乏自信和家庭凝聚力[488]。

学校性能在青少年人群的功能恢复方面发挥着重要作用。最近发表了针对上课出勤、成绩、教育结果 (包括针对性教育方案需求) 进行的一项有趣的纵向调查研究[489]。这项回顾性研究的研究对象为 823 例肝移植受者, 其接受移植手术的平均年限为 0.05 至 17.8 年。823 例受者来自于美国的 39 个肝移植中心。三分之一的儿童和青少年一学年缺课超过 10 天, 对于年龄更大、接受 LT 更短的受者, 其缺课时间更长。超过三分之一的受者需要补习, 五分之一的受者已经复读一学年。移植后进行为期 6 个月的免疫抑制治疗, 发生 CMV 感染和移植前采用的教学服务是特殊支持需求相关的主要因素。最引人注目的预测是移植前需要补习 (OR 22.46), 这表明多数事先产生的在移植手术后出现的认知损伤[488]。

此调查强调其主要看函数结果和儿科 LT 存活者的手术及生物学成果, 与此同时同一期刊就本问题发表了一篇社论, 祝贺本调查作者们为推动该领域拥有更广泛的结果评估途径方面所做的贡献[490]。

近期开展一项关于 5-7 岁儿童在移植手术两年后认知能力和学习成绩的多中心研究: 研究证实了这些年幼的肝移植受者在 IQ 和成绩评估的表现上显著低于测试正常值, 其中有 26% 有中等程度的智力迟缓, 而正常期望值应为 14%。其中 4% 有严重的智力迟缓和学习障碍[487]。

建议:

- 应适当评定青少年肝移植受者的 LT 后身体和心理功能, 因为其通常低于一般人群 (II-2 级)
- 遵循医疗处方, 尤其是应在 LT 后评估免疫抑制疗法。应特别注意免疫抑制对于身体的副作用, 因为其在青少年受者非依从情况的主要原因 (II-2 级)
- 应针对移植儿童和青少年的学校教育进行具体结构支持规划 (II-2 级)
- 有必要由专业教育者制定多学科措施, 由心理学家加以辅助, 并由医生进行协调, 以改善 LT 前后的依从情况 (III 级)

就业

接受肝移植的患者在移植手术后返回工作岗位的比例在 26% 到 57% 之间, 考虑到随访期时间长短的不同, 该比率会有所变化。相比于没有工作的患者, 有工作的患者明显有更高的生活质量[491]。

在处于工作年龄的患者中, PSC (原发性硬化性胆管炎) 人群的就业率最高 (56%), 而就业率最低的为急性肝功能衰竭人群 (39%) 和 PBC (原发性胆汁性胆管炎) 人群 (29%) 在调整年龄后的回归分析中, PSC 患者或酒精性肝硬化患者在 LT 后重新开始工作的概率是 PBC 患者的 2.4 倍到 2.5 倍[492]。

UNOS 数据库的结果则正好相反, 作者们在其中发现酒精性肝病患者的就业率显著低于其他病因导致的肝病患者[493]。

建议:

- 尽管肝病病原学和 LT 后重新工作没有明显相关性, 但酒精性肝病患者仍值得给予特殊关注, 因为此类患者呈现出更高的失业风险 (II-2 级)

性功能及怀孕

成功的 LT 可以同时改善男性和女性的性激素紊乱, 但免疫抑制剂可能会干扰激素代谢[494]。

一项基于七种研究的荟萃分析显示移植手术后性功能会有明显改善。在评估女性肝移植受测试者的性行为时, 70% 的性活跃患者对其性健康表示满意[495]。

然而, 一些近期研究数据则不太支持上述结论。其中一项研究显示, 23% 的男性和 26% 的女性表示性欲减退, 33% 的男性和 26% 的女性通过交流表示存在性高潮障碍[496]。其他研究表明, 在接受过 LT 的患者中, 有 40% 的人表现出性生活频率减少, 在男性当中, 有局部和完全勃起功能障碍的分别为 20.6% 和 34.3%[497]。

男性群体

通常男性性冷淡比例在移植手术后会减少, 而勃起功能障碍比例维持不变。心血管疾病、糖尿病、酗酒、抗抑郁剂、血管紧张素 II 受体阻断剂与 LT 后勃起功能障碍有关[498]。在勃起功能障碍的术前术后对比中, 肝硬化患者严重勃起功能障碍的比例明显比肝移植患者要高 (43% 比 22%, $p < 0.04$)。此外, 相比于做过肝移植的患者, 肝硬化患者在国际性功能指数上得分更低 (14.3 比 19.5, $p < 0.04$)。与老年相关的性功能障碍 ($p < 0.03$), 而移植手术后, 患抑郁症的患者有所增加 ($p < 0.02$)。所以尽管 LT 后性功能障碍有所改善, 但该问题仍然存在, 且抑郁症为其主要风险因素[499]。免疫抑制剂在勃起功能中的作用已经过研究, 然而, 有关勃起功能和生育力的不同药物的影响的数据尚缺乏报告, 相关报告主要涉及肾移植接受者。鼠类和灵长类的实验室研究显示 SRL 和精子生成有直接关系[500], 但在近期的横断面研究中, 尽管整体睾酮水平偏低, 卵泡刺激素和黄体生成素水平偏高, 使用 SRL 治疗的患者和对照组的性健康得分无显著差异[501]。

女性群体

一家医疗中心的分析显示性功能障碍普遍, 在接受移植的患者和肝硬化患者间存在广泛相似性 (65% 比 60%)。移植后, 性功能障碍与抑郁症 ($p < 0.01$) 和生活质量下降 ($p = 0.02$) 有关[499]。女性可在移植后几个月内恢复月经功能和生育力。在移植前, 42% 的女性有规律的月经周期, 28% 有月经失调, 30% 有闭经, 而移植后, 48% 女性有规律月经, 26% 月经失调, 26% 有闭经[502]。当肝移植接受者处于生育年龄时, 应给予其怀孕可能和避孕药使用方面的建议, 且应在移植后 6 到 12 个月内避孕, 有些医疗中心则提倡等待 24 个月后再进行受孕。对此类患者来说, 工具避孕看来是最安全的选择[503]。

尽管免疫抑制剂疗法存在潜在的毒副作用，患者在 LT 后通常能成功怀孕。怀孕的肝移植患者可能发生急性细胞性排斥，但与非妊娠患者无任何不同。治疗方法主要基于加大免疫抑制剂剂量或大剂量类固醇静脉给药[503]。尽管有复发性丙型肝炎的肝移植接受者在妊娠过程中会出现移植物功能恶化的风险，且因其致畸作用，怀孕时通常会禁用抗病毒药剂。但怀孕期间仍可以使用免疫抑制剂，因为尚未发现 CNI（钙调神经磷酸酶抑制剂）、咪唑硫嘌呤和类固醇有致畸性。有报道称 MMF 会导致动物畸形，因此不建议人类怀孕时使用。有报道称 mTOR 抑制剂会影响男性精子生成。免疫抑制剂浓液也应严加监控[503]。美国食品及药物管理局依据表 7 中的现有证据对怀孕中的药物安全进行分类[504]。有报道称女性经历移植手术后可能出现流产、早产和低出生体重，对于孕妇本身可能有如高血压、先兆子痫、妊娠性糖尿病和移植物功能不全等风险。剖腹产在后 LT 患者中比例也相当高。对于怀孕的后移植患者，应在拥有多学科护理团队的医疗中心接受护理，其中包括一名肝移植肝病学家及外科医生，一名产科医生和一名儿科医生[499]。建议肝移植患者在产后不要母乳喂养，因为新生儿接触免疫抑制剂存在安全方面的隐患[499]。

建议：

- 处于生育年龄的 LT 患者应经常给予其怀孕可能性和避孕药使用方面的建议（**III 级**）
- 移植后的前 12 个月应避免孕，一些医疗中心则提倡等待 24 个月
- 怀孕期间应维持免疫抑制。尚未发现 CNI（钙调神经磷酸酶抑制剂）、咪唑硫嘌呤和类固醇有致畸性（**II-3 级**）。
- 霉酚酸酯和咪唑硫嘌呤通常不建议使用（**II-3 级**）
- mTOR 抑制剂可能影响男性接受者的精子生成（**II-2 级**）。
- 应设计更多的试验以检验免疫抑制剂在男性和女性接受者性功能障碍中的作用。（**III 级**）

体育活动和体重控制

移植后患者的功能能力将有所提高，并能独立完成各项活动[505]。进行系统性健身活动可以在移植后 6 个月的时间里提高运动能力和身体健康，之后会出现平台期[506]，且运动能力表现会持续低于同年龄段的对照组[506, 507]。只有四分之一的患者在移植后表现出运动活跃[508]。

关于移植后的营养组成和热量摄取数据不足，且多达三分之二的受试者能量摄取多于建议量[509]。

表 7 美国食品及药物管理局依据表 7 中的现有证据对怀孕中的药物安全进行分类[504]。

药物	怀孕分级*
皮质类固醇	B
巴利昔单抗	B
环孢素	C
他克莫司	C
西罗莫司	C
霉酚酸酯	D
硫唑嘌呤	D

*FDA 分级定义：A=控制研究显示无危害：有数量充足的、良好控制下的、针对怀孕女性的研究显示对胎儿没有风险；B=无证据显示对人体有危害：或者动物实验显示有危害（但人体实验未发现）或者在没有进行足够人体实验的情况下，动物实验显示阴性；C=不排除有危害：缺乏人体研究，且动物实验要么显示对胎儿有危害要么缺乏研究。然而潜在好处可能抵消潜在危害；D=有直接证据显示有危害：调查或售后数据显示对胎儿有危害，然而，潜在好处可能抵消危害；X=孕妇禁用：动物研究，人体研究，调查或售后报告已显示对胎儿有危害且超出了对患者的潜在好处。

关于 LT 在术后第一年对身体健康的影响，共研究了 23 名平均年龄 45.1 岁的男性和 15 名平均年龄 44.6 岁的女性。术前使用分级功率车测量了最大耗氧量，等速膝伸/屈力矩和功能性能。患者术前健康及力量水平较同年龄普通人群低 40% 到 50%。所有后 LT 患者都在指导下进行了 8 到 24 周锻炼。跟踪数据显示所有后 LT 运动表现测试参数都有显著提高。移植后 6 个月，患者的最大耗氧量提高了 43%，膝关节力量提高了 60% 到 100%，功能性能提高了 22% 到 27%。术后一年，所有患者的一般健康状况都有所改善且可视为优秀或良好。所有患者日常起居均可自理，且体育活动水平在术后有所提高。移植超过 6 个月后，运动能力参数或自我评估参数均无进一步提高。

总而言之，研究表明 LT 结合移植后指导下的训练项目可以提高身体健康，肌肉力量和功能性能[506]。没有数据显示术后锻炼项目对新陈代谢综合征或异常部位的患病率有影响[510]，也没有关于肝移植接受者在 NAFLD（非酒精性脂肪性肝病）或 NASH（非酒精性脂肪肝）预防及治疗方面的具体建议，只有防止过度增重和控制高血压及糖尿病的一般建议[437]。一项单独的随机试验评估了 LT 后锻炼和节食忠告的影响，结果显示干预组的心肺健康有所提升，但身体组成或肌肉力量无显著变化[507]。运动锻炼可有效改善非移植患者的心肺危险状况，但日常运动锻炼对于器官移植手术后的健康益处和潜在危害尚不明确。对比器官接受者运动锻炼项目成果和标准治疗成果的随机对照试验（RCT）的系统回顾已经出版。总计，15 份合格的随机对照试验共有 643 名患者参加。在非心脏移植接受者中，运动能力和诸如移植后新发糖尿病等心血管风险状况并无明显改善，但所有结果评估并不精确。因此作者们的结论是，对于改善器官移植接受者的心血管功能，运动锻炼是一种有前景但尚未被证实的干预手段。现有试验规模较小，持续时间较短，且主要关注替代指标，因此需要进行大规模试验[511]。

在其他研究中，作者们指出积极运动的患者较少存在高血压和身体质量指数 BMI 下降的情况[508]。LT 后肥胖较为普遍。一份由 597 名患者参与的研究表明，相对于移植前的干重量，患者 1 到 3 年内的增重中值为 5.1kg 到 9.5kg。1 到 3

- 体育锻炼应列入肝移植接受者的治疗方案中（III 级）。

年时间内，24%和 31% 的人有肥胖症状（定义为 BMI>30 kg/m²）。对于术前就肥胖和服用皮质类固醇超过 3 个月的患者，不同性别的增重没有明显差别。相比于突发肝衰竭的患者，年龄超过 50 岁和因慢性肝病而进行肝移植的患者的增重情况更显著。术前 BMI 值大于 30 的患者在术后三年 BMI 值将维持在 30 以上。免疫抑制剂类型对体重增加没有影响，因此任何特定免疫抑制剂与体重增加都没有关系。最大增重发生在术后前 6 个月，此时可以采用节食建议等干预手段以减小与肥胖有关的疾病或死亡风险[512]。

建议：

利益冲突

Patrizia Burra 已从 Astellas、Novartis、Kedrion、Grifols、Biotes、，Gilead、Alfa-Wassermann 等公司接受临床研究支持，他也担任这些公司的赞助讲师和顾问；Andrew Burroughs 为 Norgine 的顾问。Xavier Fornis 已从 Roche、MSD 和 Jansen 接受资助和研究支持，他也担任 MSD、Gilead 和 Jansen 的顾问以及 Jansen 的赞助讲师。Paolo Muiesan 为 Novartis 顾问。Didier Samuel 已从 Astellas、Novartis、Roche 和 LFB 接受资助和研究支持，他也担任 Astellas、Novartis、Gilead、LFB、Biotest、Roche、BMS 和 MSD 的顾问。Jacques Pirenne、Ivo Graziadei 和 Juan Carlos Valdecasas 特此声明不存在利益冲突。

致谢

我们非常感谢本指南的审稿人 John O’Grady 和 Wolf Beckstein 付出宝贵时间和提供重要评论。

参考文献

- [1] Calne RY, Williams R, Dawson JL, Ansell ID, Evans DB, Flute PT, et al. Livertransplantation 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 RG, 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, Raptoupoulou-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-naive 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, Gupta 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 multicenter 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: a 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] Pflitzmann 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, Dasarthy 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.
- [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, Glud 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-Vallée 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] Fagioli 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, Westermark 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 transplantation. *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 carcinoma 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 alpha-fetoprotein 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, Muiesan 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, Niemann 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*
- [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

- endstage 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, Lebecq 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 AISFC 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, Ullrich 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]fluorodeoxyglucose 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] Leithhead 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.scandiatransplant.org/data/sctp_figures_2013_4Q.pdf>.
- [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] Muesan 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-heartbeating 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, Alwyn 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 anti-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-Faivre 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, Aguero 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: adonor-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, et al. Donors with positive blood culture: could they transmit infection 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, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of adonor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783–790.
- [208] Dutkowski 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 cavapreservation. 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

- smallfor-size grafts in adult-to-adult living donor liver transplantation using thieright 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, Muiresan P, Vilca-Melendez H, Dhawan A, Baker A, Mieli-Vergani G, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for Crigler-Najjarsyndrome 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. *Transplant 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, Muiresan 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. *Transplant 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. Cavalinflow 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, Jabbar 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. [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

- livertransplantation: 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] Truncka 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. A 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, Jaurrieta 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, Freire 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 mycophenolate mofetil plus low-dose calcineurin inhibitor for renal dysfunction after liver transplant. *Clin Transplant* 2009;23:191-198.
- [301] Ciccinnati 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 immunem monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1195-1208.
- [302] Creput C, Blandin F, Derouere B, Roche B, Saliba F, Charpentier B, et al. Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil 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, Hardgoussien 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, Declercq 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 Martínez V, Rubio Gonzalez E, GomezCruz 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. Ultramicroscopic 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] Castroagudín 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, Hardwigen 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] Watashi 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: randomized 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, Pylsopoulos 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. [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] Manno 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, Petrucci 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, Ravaioi 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, Miksad 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 Transpl* 2006;25:1186-1191.
- [361] Lebke 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 Transpl* 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 Transpl* 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 Transpl* 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, Abralde JG, Lozano JJ, et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal 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 Transpl* 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 alpha-2a/ribavirin 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] Fornis 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, Chaffetz 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.
- [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 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, Lumberras 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, Knechtel 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, Zanusi 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, Muehlbacher 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 JL, Espana A, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Alvarez-Cienfuegos J, et al. Non-melanoma 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 JL, 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. doi:10.1053/j.gastro.2010.04.044.
- [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, Opari-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 aetiology on long-term quality of life and employment after

- livertransplantation. *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.