

CONTROL Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DEL PACIENTE TRASPLANTADO HEPÁTICO

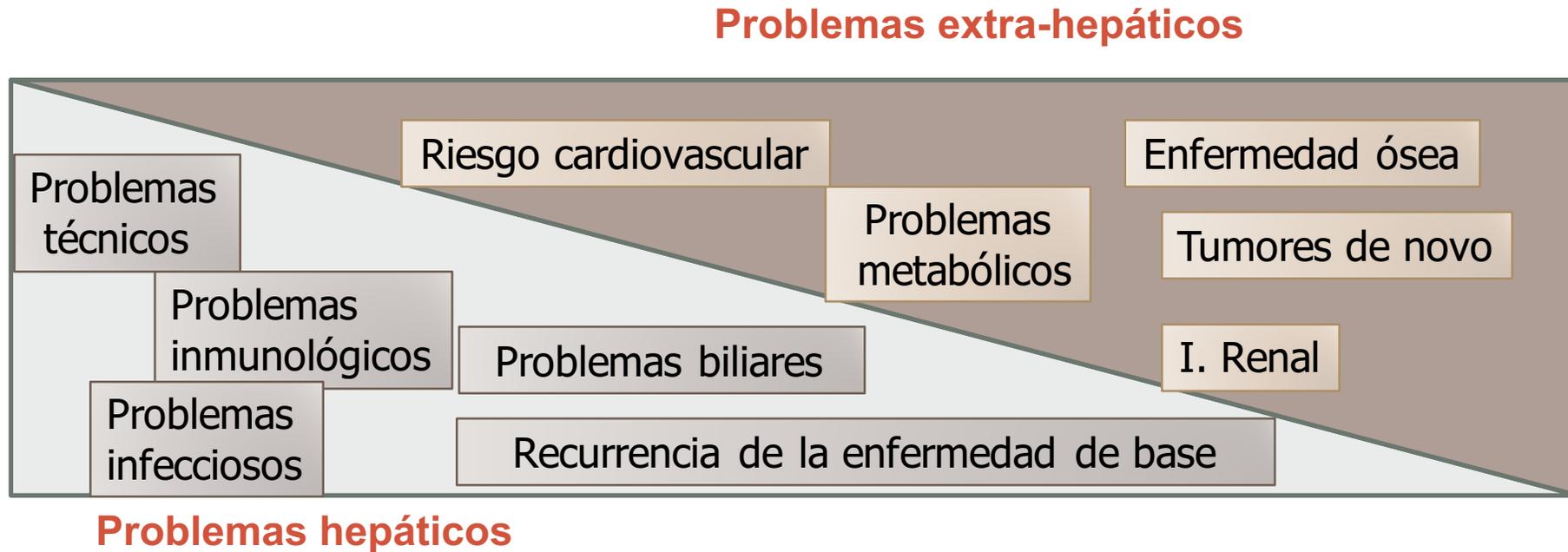
Carmen Vinaixa

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

Congreso SETH, Octubre 2019



Evolución de los problemas del trasplante hepático a lo largo del tiempo



Incremento progresivo del número de pacientes trasplantados



Objetivos generales: medio-largo plazo

Supervivencia: injerto y paciente



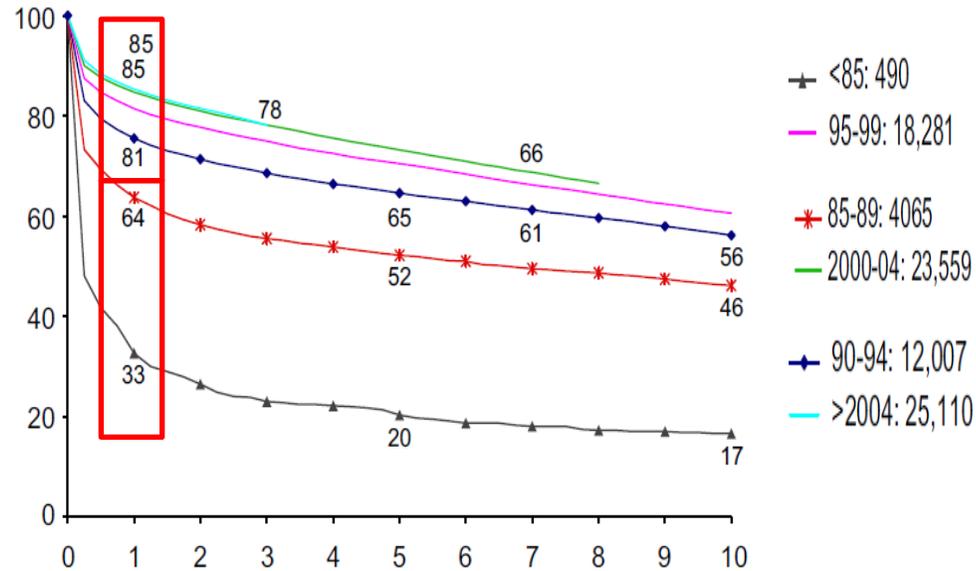
Estado de salud / Comorbilidades



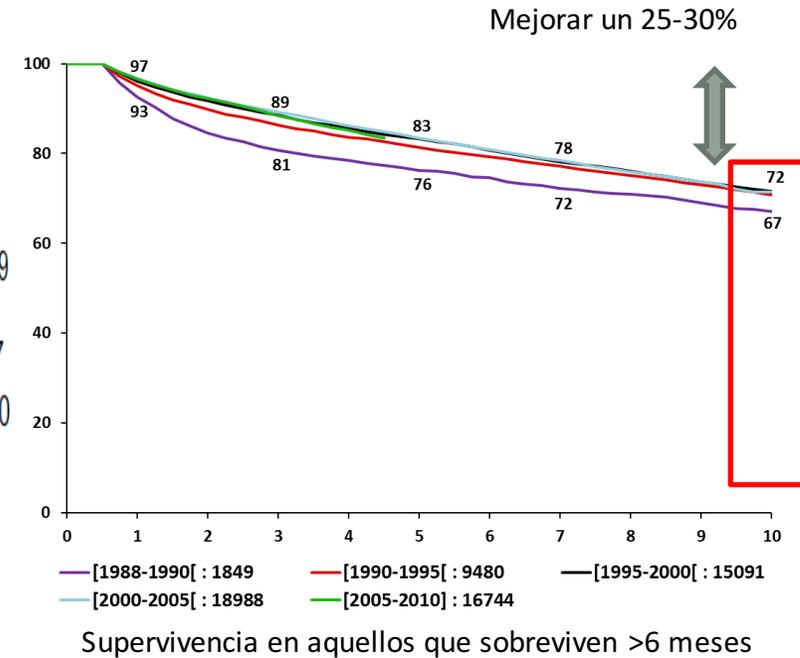
Beneficio psico-social

Supervivencia del paciente con TH

- Trasplante Hepático: mejores resultados en la supervivencia a corto plazo pero no a largo plazo

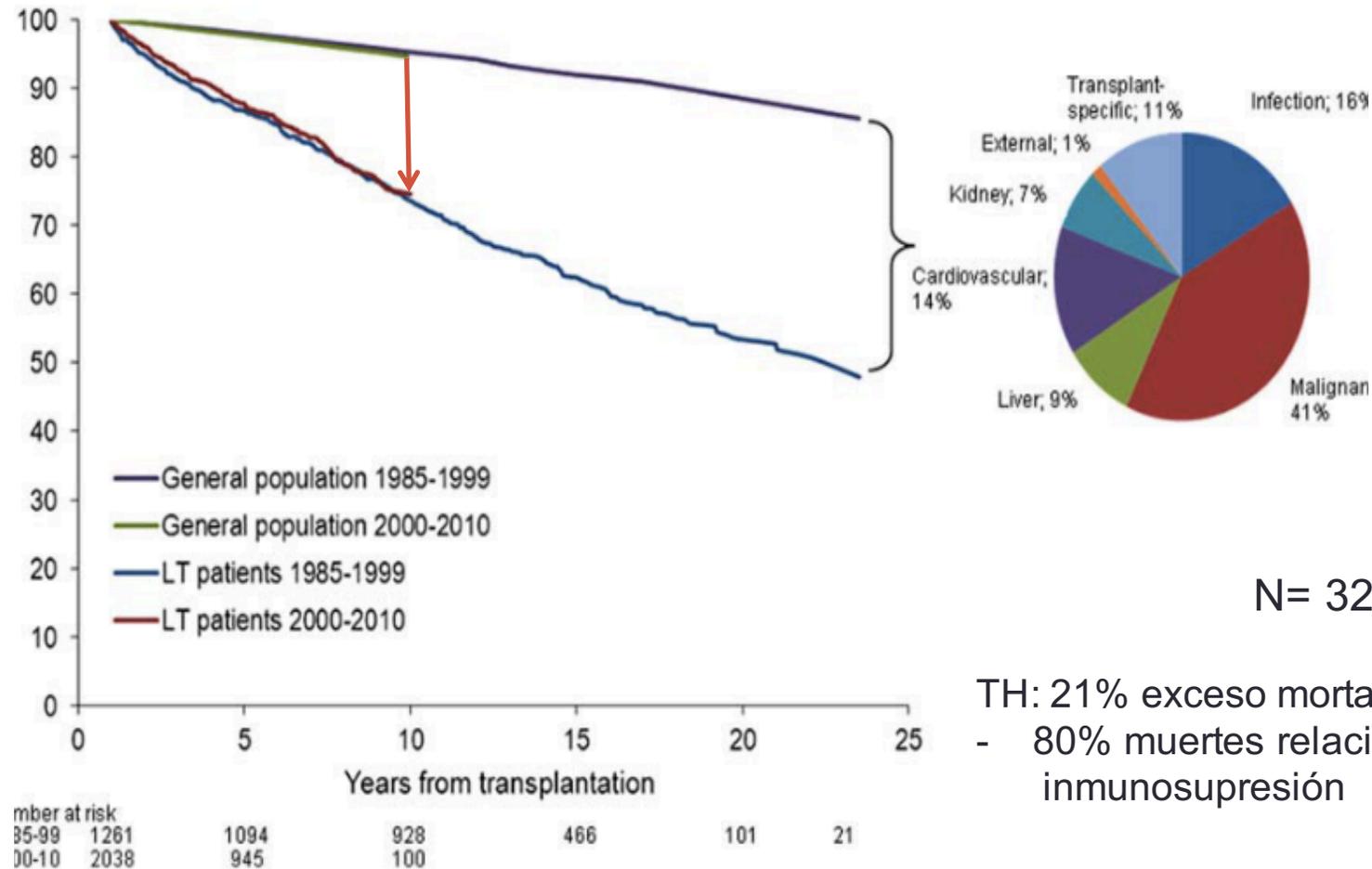


Supervivencia en todos los pacientes en función del año de TH



Supervivencia en aquellos que sobreviven >6 meses

Supervivencia TH vs Población general

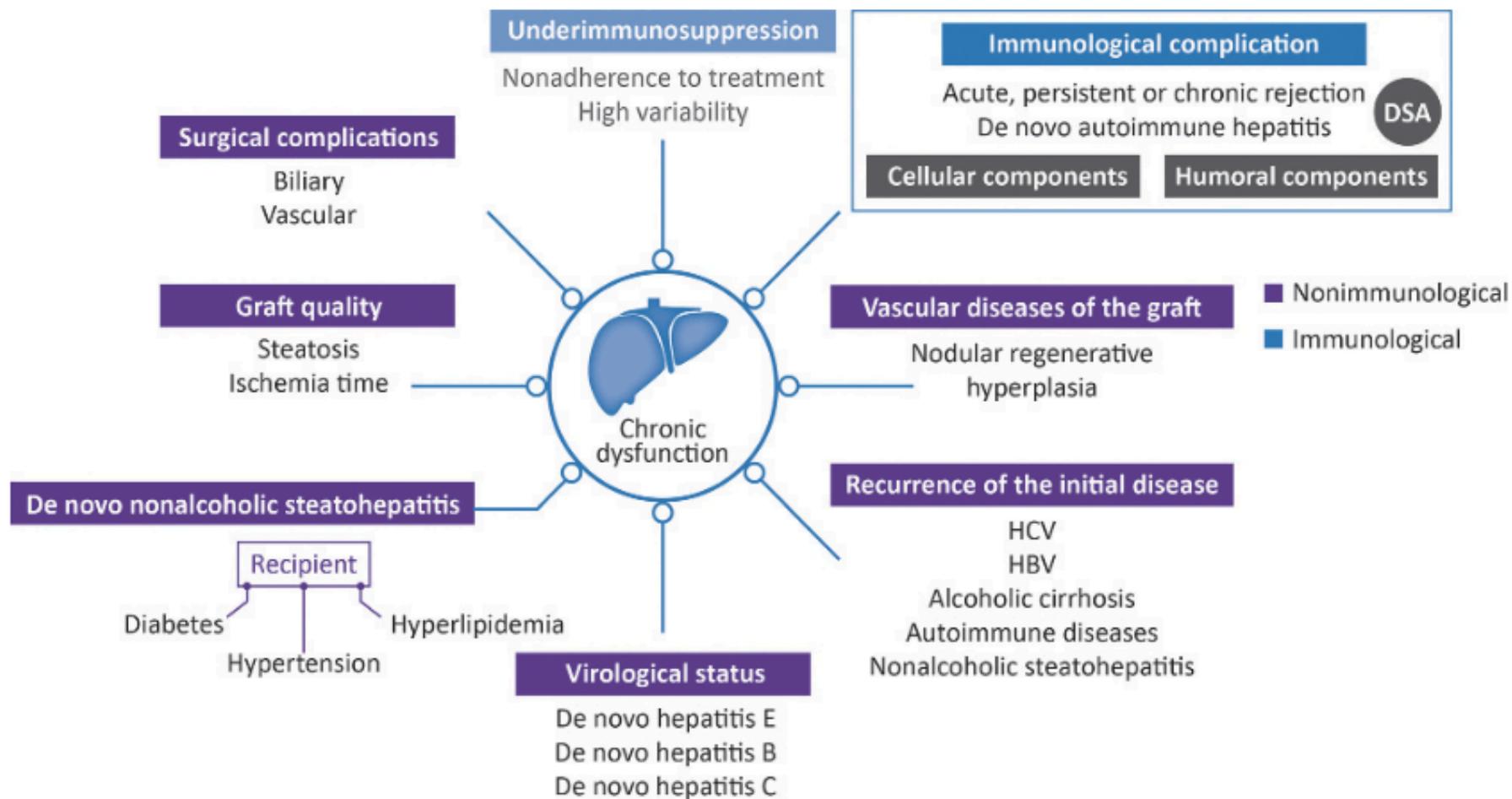


N= 3299 TH
 TH: 21% exceso mortalidad a 10 años
 - 80% muertes relacionadas con inmunosupresión

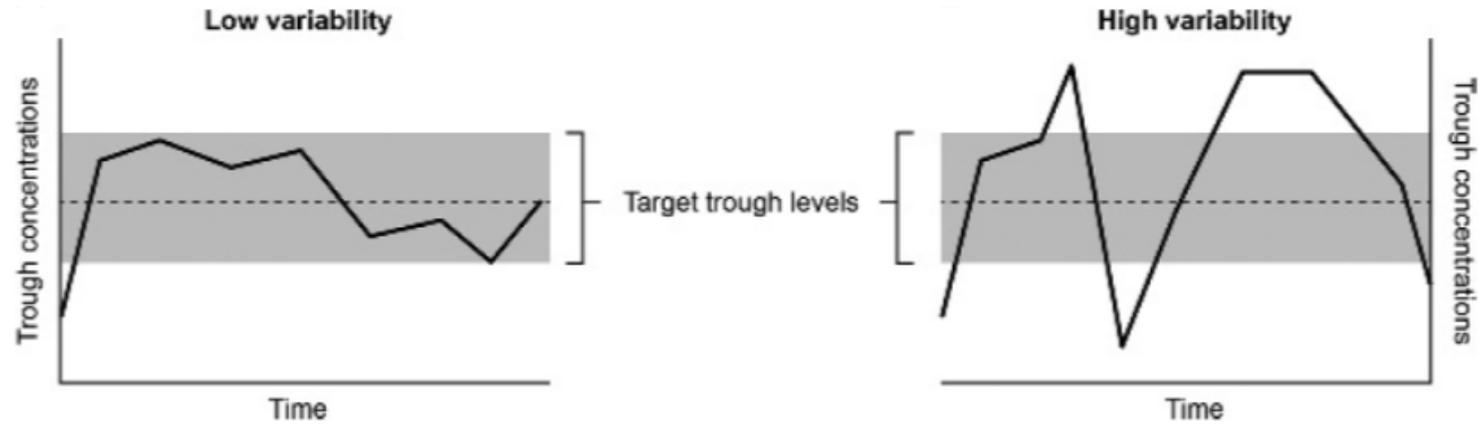
Inmunosupresión: buscando el equilibrio



Causas de pérdida del injerto

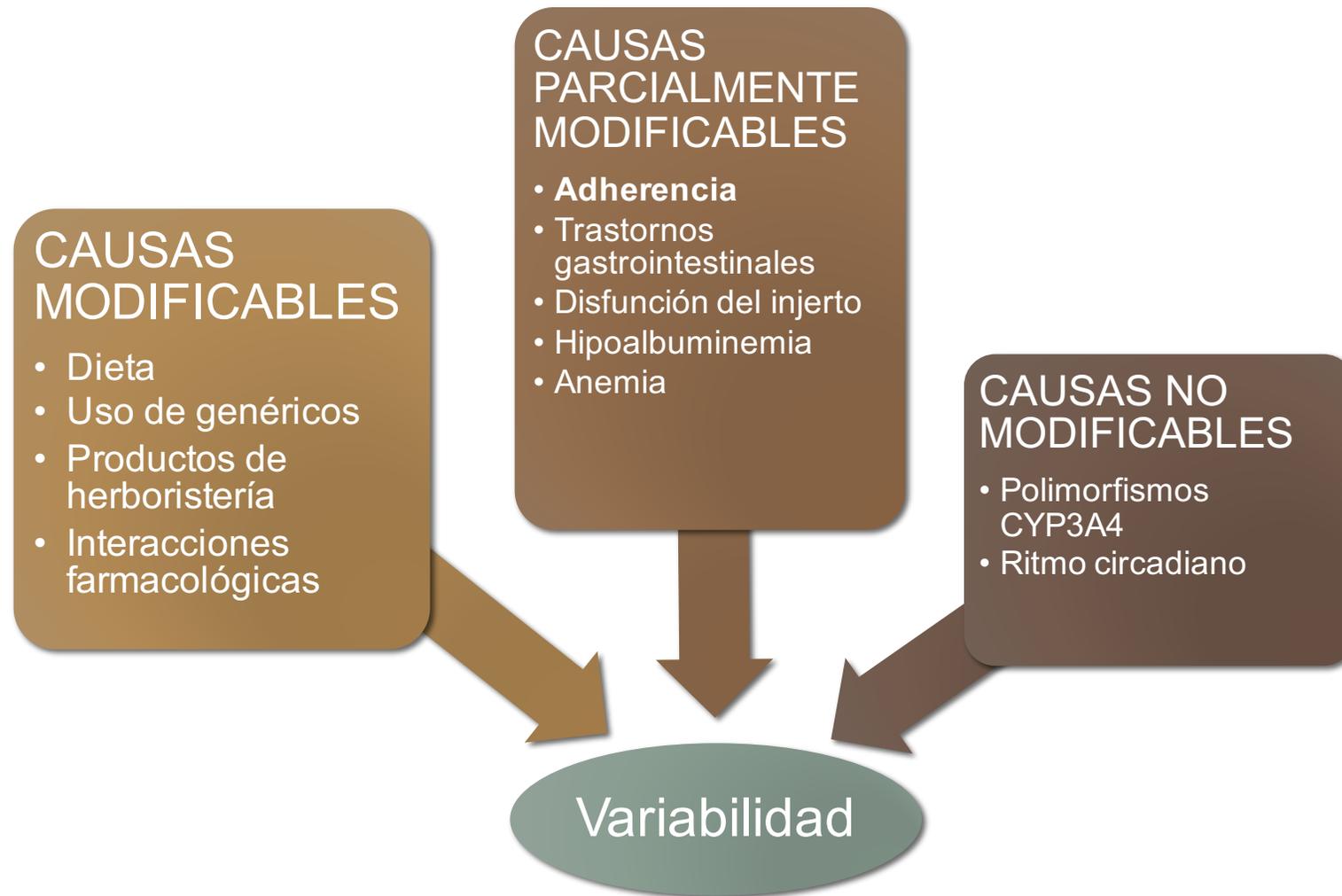


Variabilidad niveles IS intra-paciente



- Elevada variabilidad → mayor incidencia de rechazo
- Variabilidad en el primer mes post-TH: mayor incidencia de complicaciones metabólicas, renales, neurológicas y pérdida del injerto

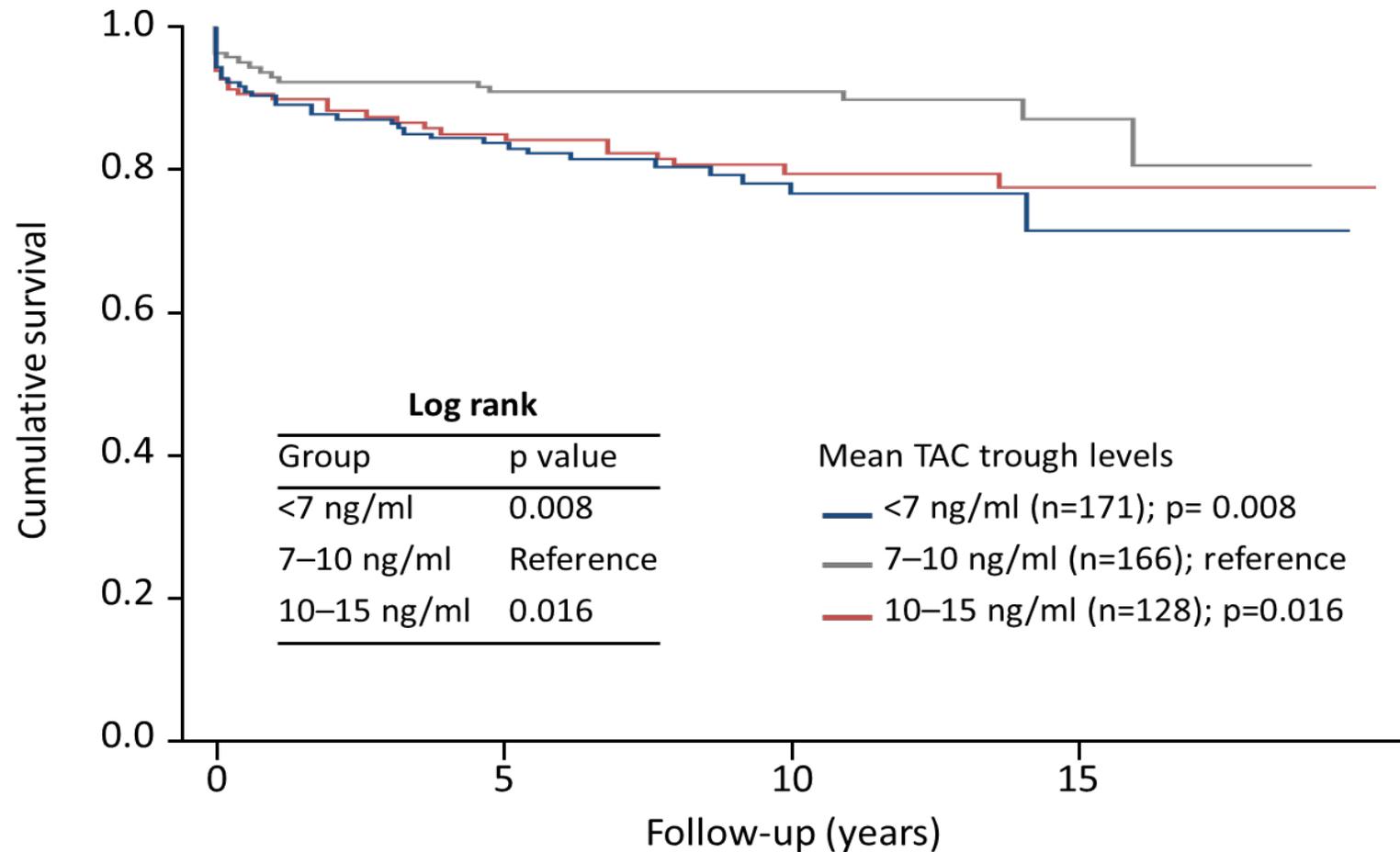
Causas de variabilidad en la IS



Adherencia a la medicación

Factor de riesgo de no adherencia	
Socio - demográfico	<ul style="list-style-type: none">- Adolescencia- Deterioro cognitivo en añosos- Falta de apoyo social
Paciente	<ul style="list-style-type: none">- Historial de no adherencia previa- Barreras del estilo de vida- Olvidos- Historial de abuso/dependencia de drogas- Creencias erróneas sobre salud/medicación
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none">- Posología compleja (> QD)- Número de comprimidos- Tamaño y sabor del comprimido- Efectos secundarios
Estado de enfermedad	<ul style="list-style-type: none">- Síntomas depresivos
Médico / Sistema sanitario	<ul style="list-style-type: none">- No evaluación frecuente de la adherencia- Comunicación inadecuada médico - paciente- Cobertura sanitaria de la medicación IS

Infra-inmunosupresión y pérdida del injerto



Rechazo humoral / mediado por Ac

- **DSA preformados** pre-TH → relación con rechazo agudo precoz
- **DSA de novo**: Formación favorecida por infra-inmunosupresión (↓ICN , ↑mTOR)
 - Impacto en supervivencia del injerto y del paciente
 - Relación con rechazo crónico
 - Desarrollo de fibrosis

→ Monitorizar DSA si:

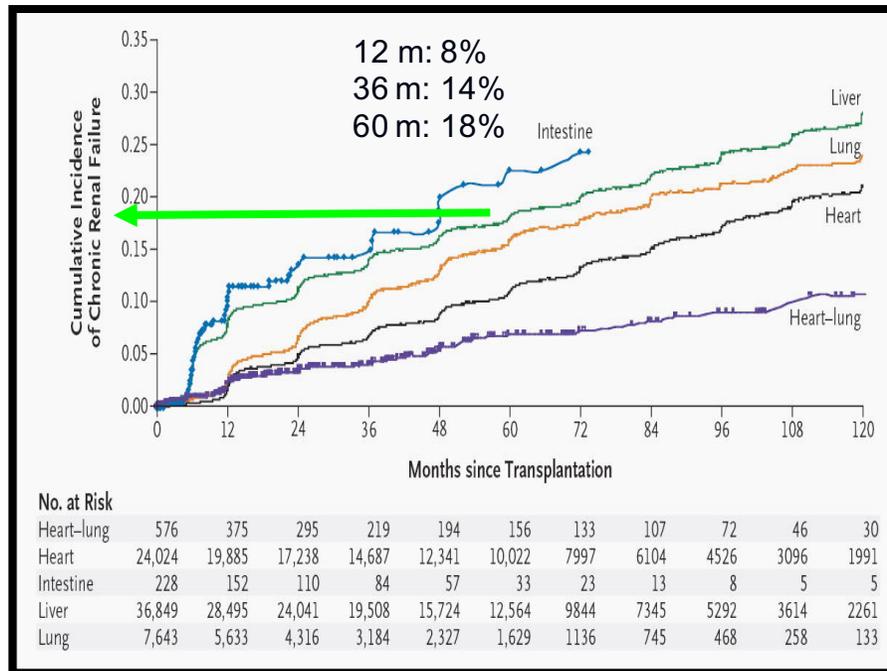
- Se prevee minimización agresiva tacrolimus
- Disfunción del injerto de causa no aclarada

Manejo IS: Recomendaciones COMMIT

- Evitar infra-inmunosupresión (FK < 6ng/mL, en ausencia de otros agentes IS)
- Objetivo niveles tacrolimus
 - 6 - 10 ng/mL durante el primer mes post-TH
 - 4 – 8 ng/mL después del primer mes
 - En combinación (MMF, mTOR, anti-IL2): 4-12 ng/mL, o incluso menos si efectos adversos
- Corticoides: innecesarios tras los primeros 6 meses post-TH
- Monitorizar DSA previo a minimización agresiva de tacrolimus y en casos de disfunción del injerto no aclarada

Insuficiencia renal post-TH

IRA: 25-50% → mayor estancia hospitalaria, mayor impacto en supervivencia a corto y largo plazo, mayor IRC
IRC: 30-90% → mayor mortalidad (x4), mayor riesgo CV



Causas de Insuficiencia renal post-TH

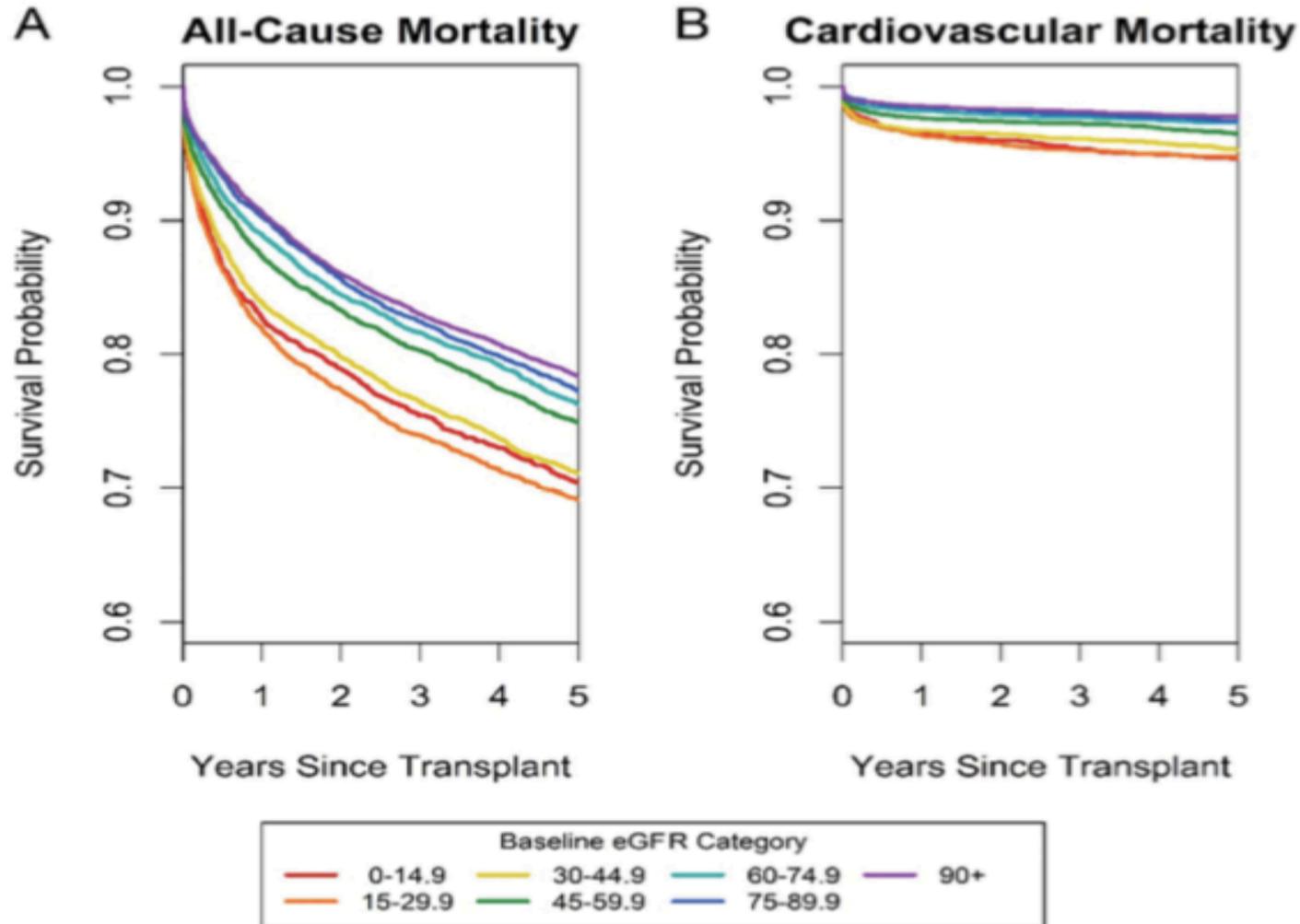
IRA:

- Creat pre-TH
- Cirugía
- Fármacos nefrotóxicos

IRC:

- Edad receptor
- HTA
- DM
- ICN

Función renal post-TH: impacto en ECV



Estrategias para preservar la función renal

- ***Minimización dosis ICN*** hasta retirada...
 - Inducción con anti-IL-2 e introducción retrasada de ICN
 - Uso de liberaciones prolongadas tacrolimus
 - *Advagraf*®
 - *Envarsus*®
 - Combinación con fármacos no nefrotóxicos (MMF / mTOR)
 - Precoz: 4ª semana
 - Mantenimiento: a partir de 6º mes

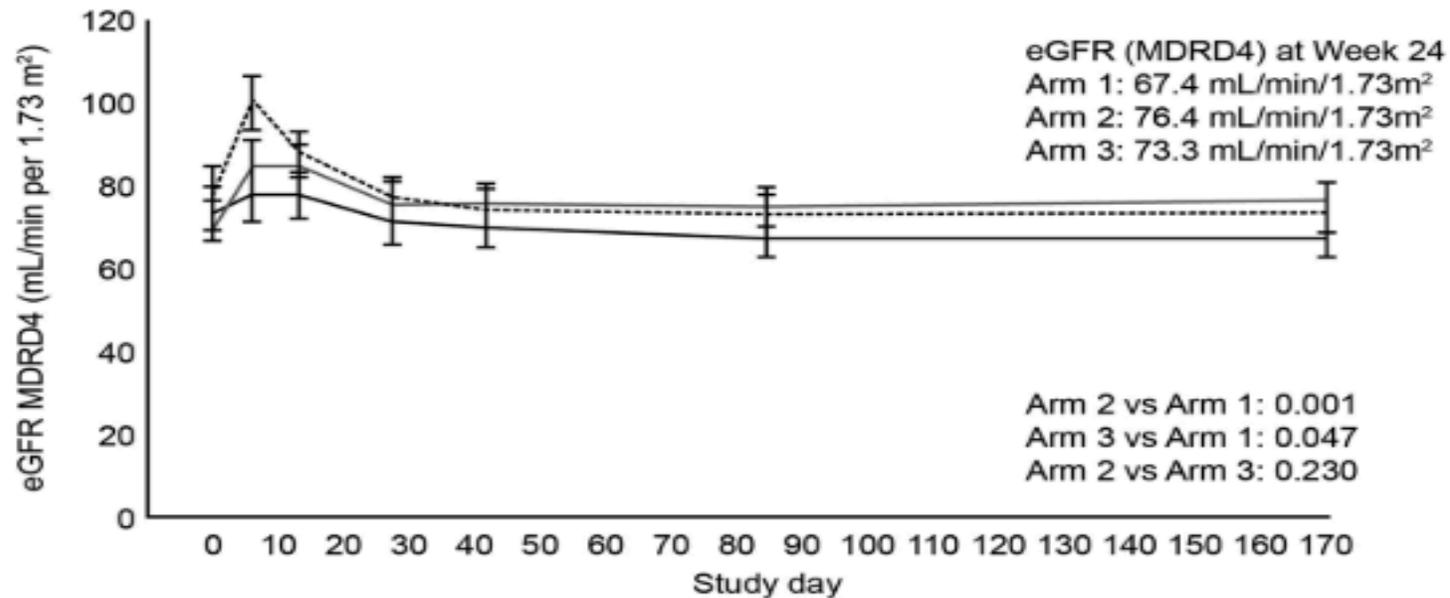
Uso de liberaciones prolongadas de tacrolimus

(a) eGFR (MDRD4) in the FAS population over 24 weeks of treatment

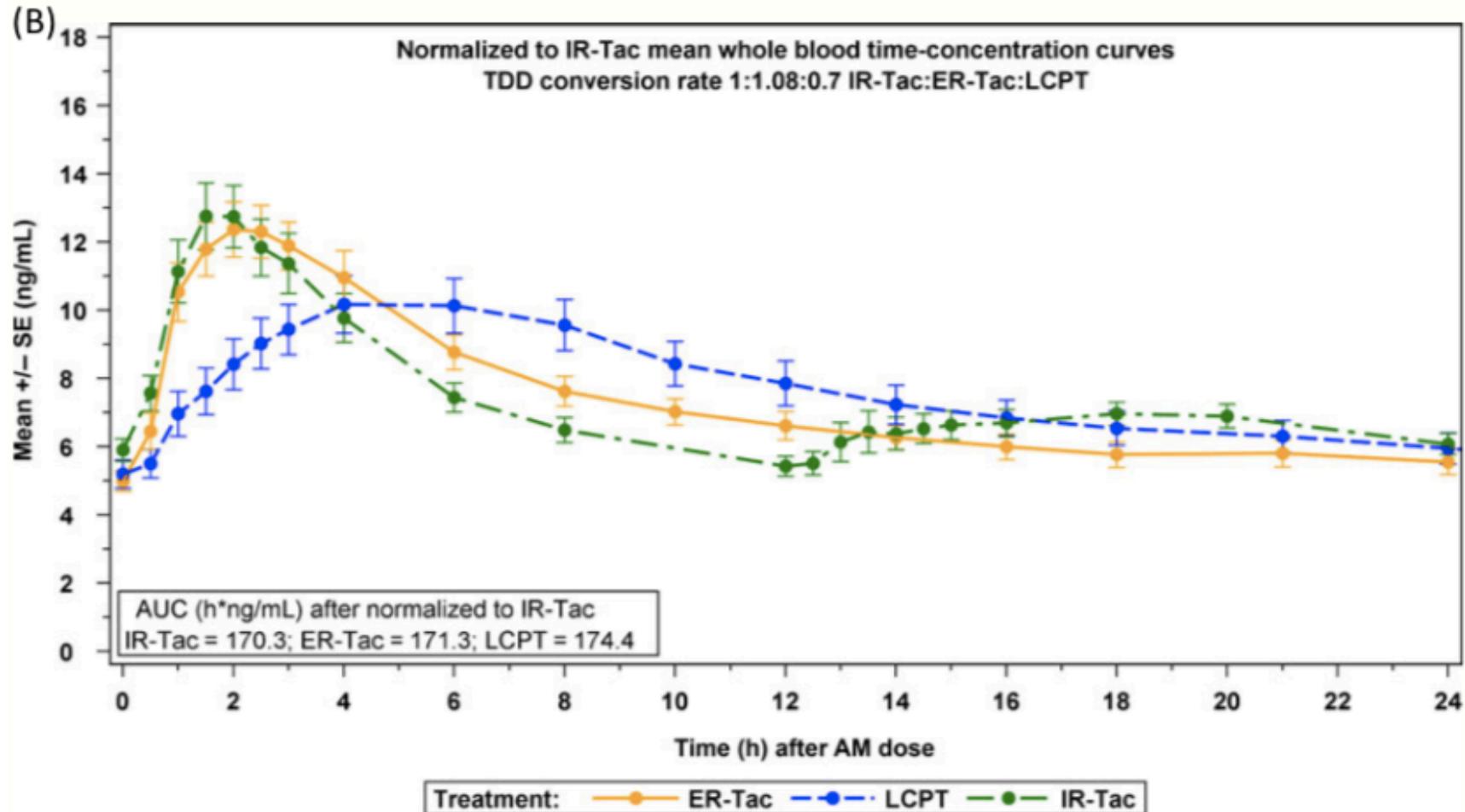
— Arm 1: Prolonged-release tacrolimus (initial dose 0.2 mg/kg/day) + MMF

— Arm 2: Prolonged-release tacrolimus (initial dose 0.15–0.175 mg/kg/day) + MMF + basiliximab

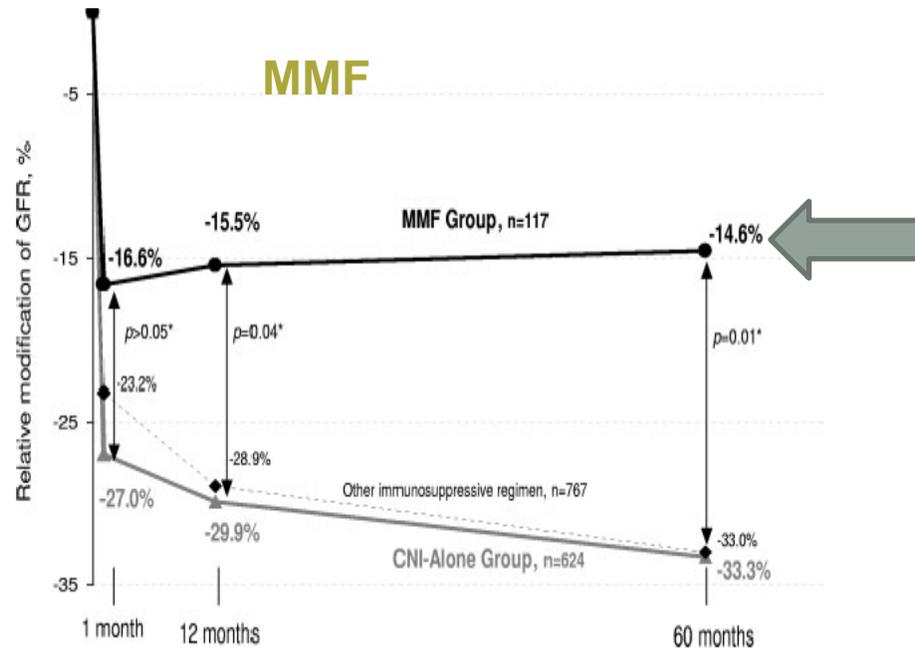
----- Arm 3: Prolonged-release tacrolimus (initial dose 0.2 mg/kg/day delayed to Day 5) + MMF + basiliximab



Uso de liberaciones prolongadas de tacrolimus

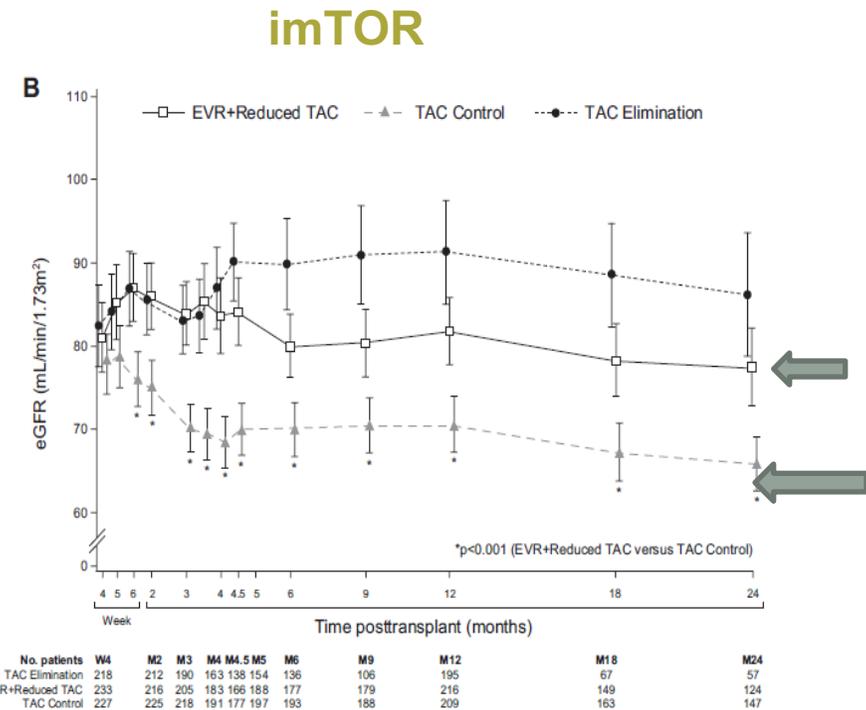


Combinación Inicial de ICN o ICN con MMF o i-mTOR. Impacto en la IR post-TH



La reducción del FG fue mucho menor en el grupo de tratamiento combinado que en el grupo de ICN sólo al 1^{er} y 5^o año post-TH

Karie-Guigues, Liver Transpl 2009
The TRY study



La introducción precoz de everolimus tuvo un impacto significativo en la función renal a los dos años post-TH

Saliba F. AJT 2013

Introducción tardía de imTOR. No impacto en la IR

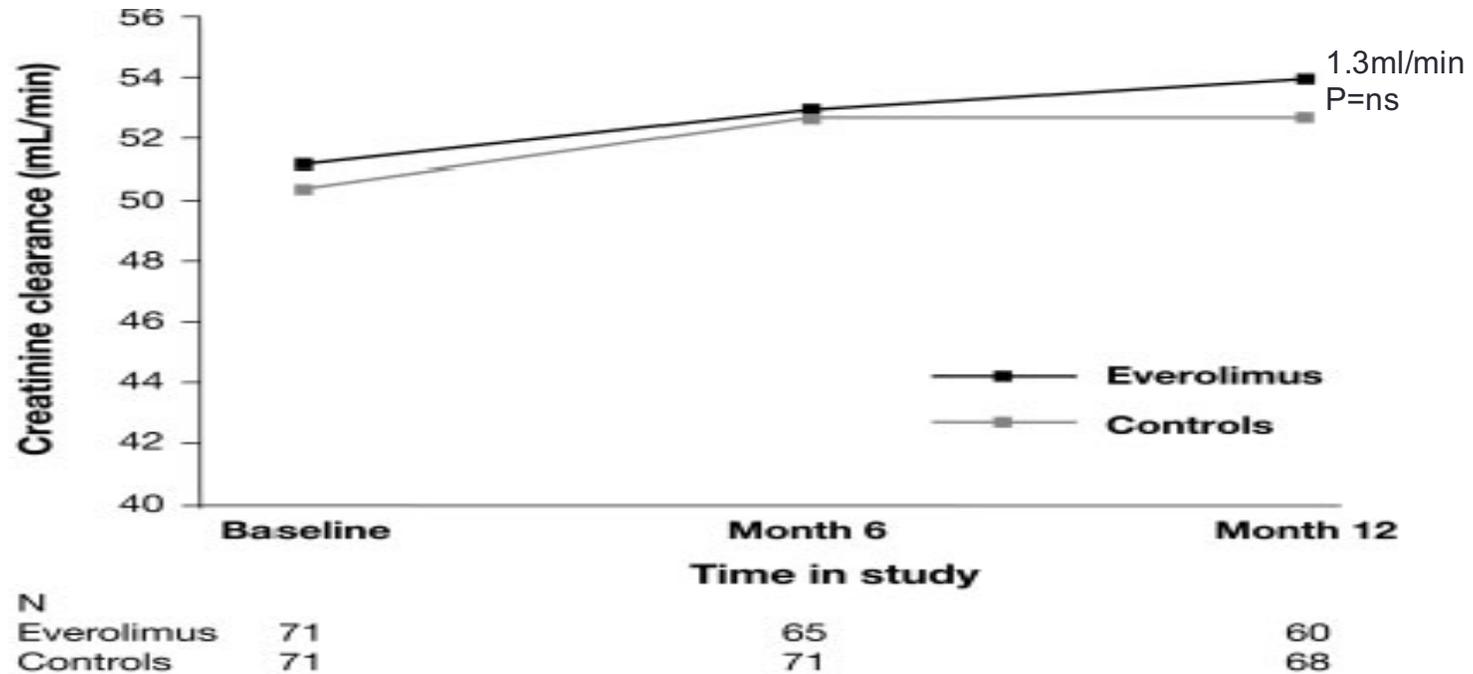


Figure 5. Mean creatinine clearance (Cockcroft-Gault) at baseline, month 6, and month 12 (non-last observation carried forward population).

Cuando la introducción de im-TOR se hace tardíamente, no tiene impacto claro en la función renal.

Complicaciones metabólicas post-TH

Factor	Prevalencia (%)
Sd Metabólico*	50-60%
Hipertensión arterial	40-85%
Diabetes Mellitus	10-64%
Obesidad	24-64%
Dislipemia	40-66%
Tabaquismo	10-40%
IRC (estadio 3-4)**	30-80%
IRC terminal	5-8%%

*Tres o más de los siguientes factores: DM, HTA, Dislipemia, Obesidad

**TFG estimada: 15-60 mL/min/1,73 m²

Inmunosupresión. Efectos secundarios

	I.Rena I	HTA	DM	DL	Afectación Medular	Alt Óseas	Otros	Posología
Tacrolimus	***	**	**	—	—	**		C/12h C/24h
Ciclosporina	***	***	*	*	—	**	Hipertrofia gingival	C/12h
Micofenolato Mofetil/Sódico	—	—	—	—	*		Alt G- Intestinales	C/12h
I-mTOR: - Sirolimus - Everolimus	—	—	—	**	**		Proteinuria Edemas mmii Retraso en la cicatrización de heridas	C/24h C/12h
Corticoides	*£	**	*	*	—	***	Efectos estéticos	C/24h

£: secundaria a la HTA que producen

Prevalencia del Síndrome Metabólico y asociación con eventos Cardio-Vasculares post-TH

Incidencia de Sd Metabólico en población General :26%.
 Incidencia de Eventos Cardio-Vasculares en población general : 8-15 %

Síndrome metabólico en TH

TABLE 2. Prevalence of PTMS

Authors	Year	Total Number of Patients	Prevalence of PTMS (%)
Laryea et al. ⁷	2007	118	58
Hanouneh et al. ⁸	2008	82	50
Francioso et al. ⁹	2008	75	43
Bianchi et al. ¹⁰	2008	296	45

Abbreviation: PTMS, posttransplant metabolic syndrome.

Pagadala M, et al. Liver Transpl 2009

Eventos Cardio-Vasculares post-TH en presencia de Sd metabólico o no

	All patients* (N = 118)	PTMS† (N = 69)	No PTMS† (N = 49)	P value
Major vascular events, number (%)	25 (21%)	21 (30%)	4 (8%)	0.003‡
Acute coronary syndrome	11	9	2	
Myocardial infarction	7	7	0	
Transient ischemic attack	5	4	1	
Cerebrovascular accident	2	1	1	
Follow-up period (months)	58 ± 21	58 ± 3	60 ± 3	0.669

Laryea M, et al. Liver Transpl 2007

Factores de riesgo asociados al desarrollo de Eventos Cardiovasculares post-TH

TABLE 5. Multivariate Analysis of Variables Associated With CV Events After OLT

Factor	OR (95% CI)	P Value
Older age at OLT (years)	1.2 (1.1-1.3)	0.006
Male sex	2.0 (1.2-3.3)	0.01
Posttransplant diabetes	2.0 (1.3-3.3)	0.003
Posttransplant hypertension	1.8 (1.1-3.0)	0.02
MMF	2.0 (1.3-3.2)	0.003

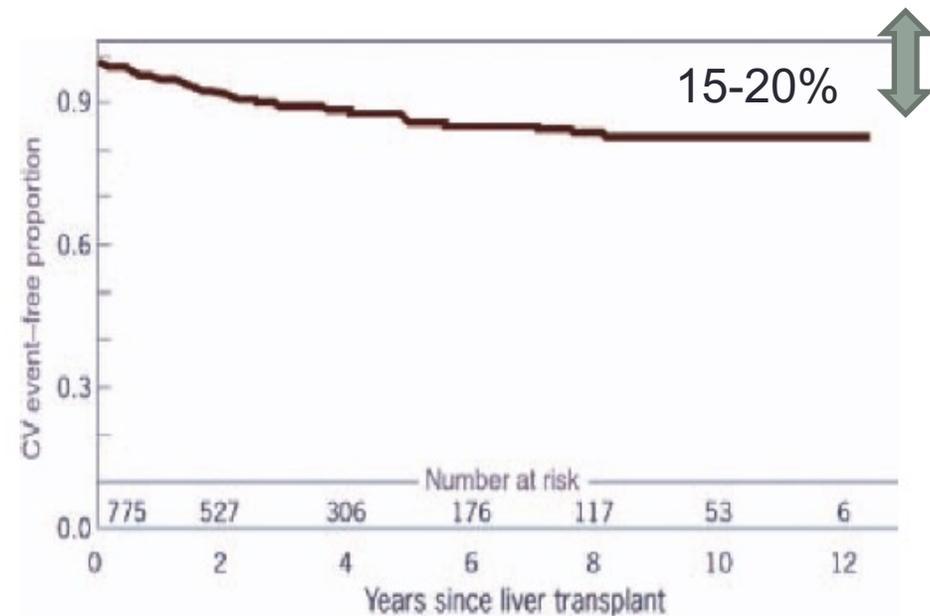
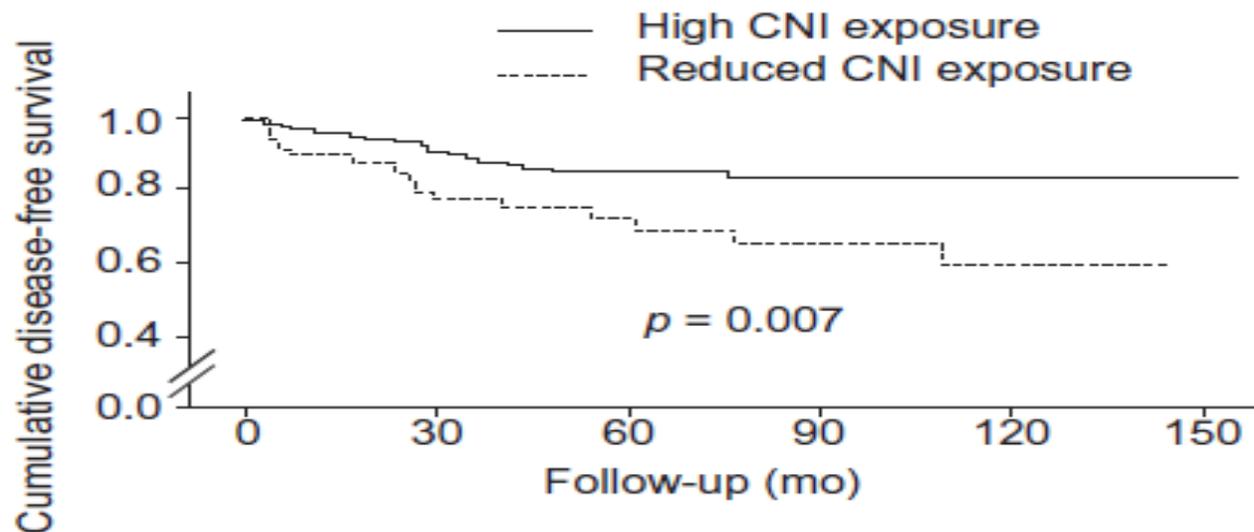


Figure 1. Cumulative incidence of major CV events among liver transplant recipients.

Sobre-IS: Recurrencia Hepatocarcinoma



HCC recurrence % (No. at risk)	1 year	3 years	5 years
High CN exposure (n = 48)	9.4 (40)	22.1 (30)	27.7 (24)
Reduced CN exposure (n = 171)	4.3 (150)	10.9 (108)	14.7 (69)

Tumores *de novo*. Riesgo relativo en TH respecto a población general

El riesgo de desarrollar cualquier tumor extra-hepático tras el TH es tres veces mayor que en la población general controlada por edad y sexo
La probabilidad de desarrollar cualquier tumor *de novo* a los 5 y 10 años post-TH es del 23 y 37% respectivamente.

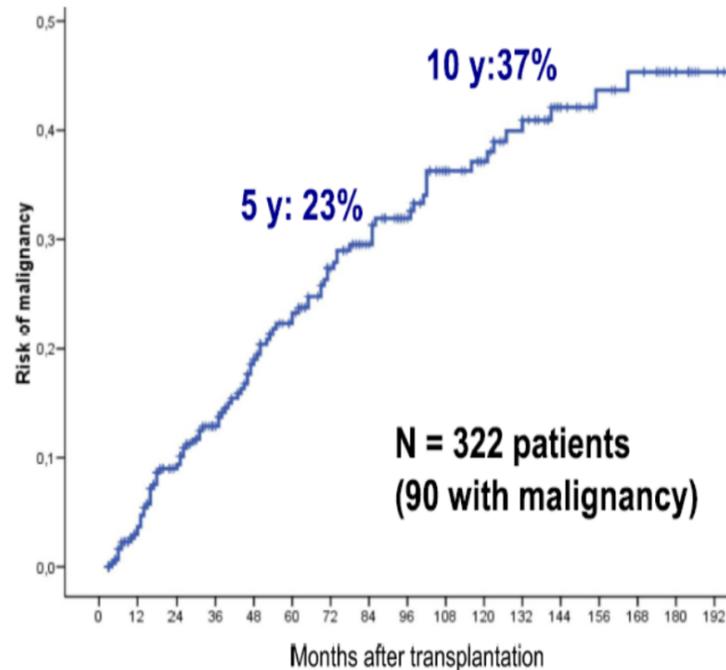


TABLE 10. Relative Risks of De Novo Malignancies in LT Recipients Versus a Sex- and Age-Matched Population

Malignancy	Relative Risk
Skin cancers	
Squamous and basal cell carcinoma	20%-70%
Melanoma	2%-5% (estimate)
Lymphoma	10%-30%
Oropharyngeal cancer, including esophageal cancer	3%-14% (as high as 25% if the prior diagnosis was alcoholic cirrhosis)
Lung cancer	1.7%-2.5%
Colorectal cancer	25%-30% if ulcerative colitis is present
Kidney cancer	5%-30%

Tumores de novo: factores de riesgo

Tipo de tumor	Factores de riesgo
Tumores cutáneos (no melanoma)	<ul style="list-style-type: none">- Edad > 40 años- Fototipo cutáneo- Exposición solar- Historia de consumo de alcohol y/o tabaco
PTLD	<ul style="list-style-type: none">- Edad > 50 años- Infección por VEB
ORL +/- Pulmón +/- Esófago	Historia de consumo de alcohol y/o tabaco
CCR	Colangitis esclerosante primaria + EII

Recomendaciones de prevención de Tumores *de novo* post-TH

- Control dermatológico anual en todos los pacientes a partir de los 5 años post-TH
- Todos los pacientes con CEP o EII o algún riesgo de cáncer de colon deberán realizarse colonoscopia anual con biopsias. Se considerará colectomía si displasia.
- Los pacientes fumadores y con antecedentes de cirrosis enólica deberían someterse a despistaje anual de cáncer ORL y pulmón con Rx tórax y(+/- TAC torácico anual).
- En pacientes con cirrosis del injerto se deberán realizar ecografías cada 6-12 meses
- Todos los pacientes se someterán a los controles de despistaje de cáncer de mama, cérvix y próstata establecidos en población general

Evaluación ósea del paciente candidato a Trasplante Hepático y tras el Trasplante Hepático

- Pacientes con osteopenia/osteoporosis → densitometría **anual durante los primeros 5 años tras TH**
- Pacientes sin osteopenia → densitometría cada **2-3 años x 5 años tras TH**

- Los **Corticoides** deberán de ser **reducidos y/o retirados** en cuanto sea oportuno tras el TH para evitar pérdida de densidad ósea.
- Suplementos de calcio 1-2gr/día (calcio elemental) en **TODOS** los TH al menos durante el tratamiento con corticoides
- Suplementos de vitamina D 400-1000 IU/día en los TH
 - Niveles de vitamina D séricos (25-hidroxivitamina D) → Alrededor de: **30 ng/mL**. Los niveles deberán de revisarse **anualmente como mínimo**.
- Bifosfonatos

Embarazo y Trasplante Hepático

- Situación de riesgo
- No se recomienda el embarazo durante el primer año post-TH
- Se recomienda utilizar métodos barrera como anticonceptivo o anovulatorios a dosis bajas en mujeres en edad fértil
- Los inmunosupresores deben mantenerse durante el embarazo → monitorización frecuente (cambios volemia)
 - ICN, Azatioprina y prednisona son seguros durante el embarazo
 - Suspender i-mTOR y MMF al menos 6 meses antes de la concepción
- Los abortos, partos pre-término y bajo peso del neonato son más frecuentes

CONCLUSIONES

- Resultados a largo plazo: margen de mejora
- Inhibidores calcineurina → piedra angular de la inmunosupresión
 - Manejo efectos adversos a largo plazo
- Necesario manejo multidisciplinar: pacientes añosos, múltiples comorbilidades

2020.ilts.org

Let's meet
in
Istanbul!



ANNUAL
CONGRESS **2020**

ISTANBUL, TURKEY

MAY 6-9, 2020

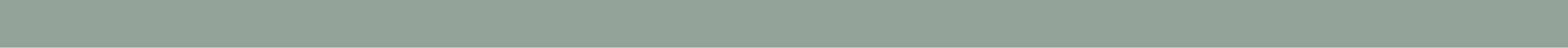


Connecting the World
of Liver Transplantation



GRACIAS por su atención

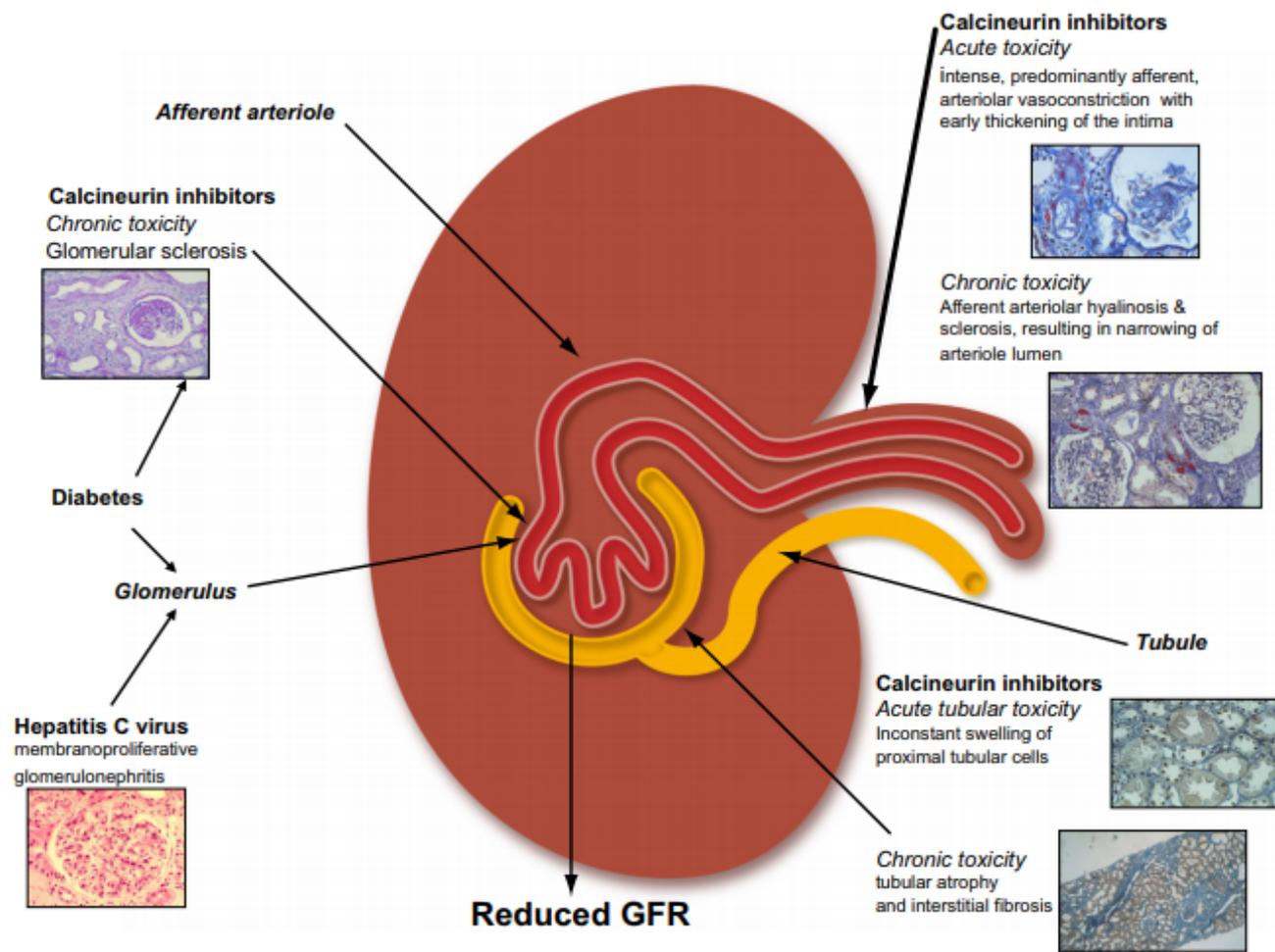


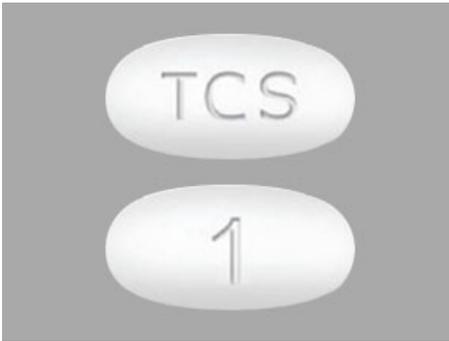
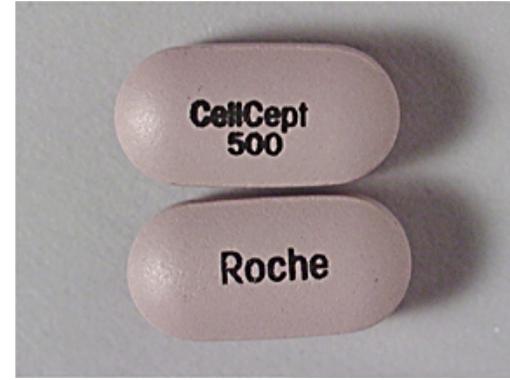




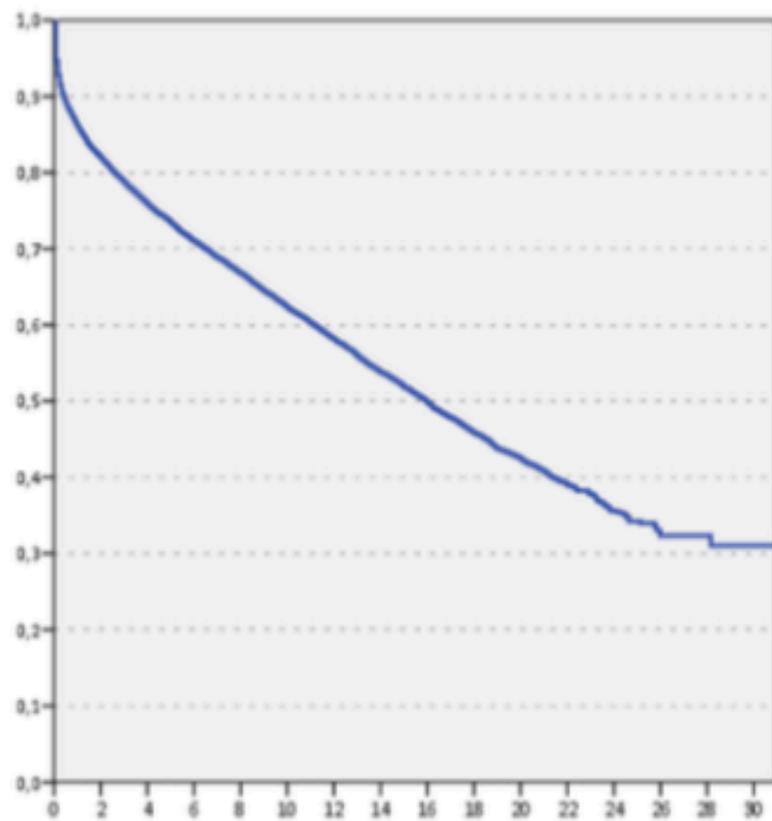
Vacunación en el paciente post-TH

- El momento inicial de vacunación es en el pre-TH, teniendo en cuenta la probable necesidad de re-vacunación tras el TH
- La vacunación post-TH deberá realizarse cuando la dosis de prednisona sea inferior a 10mg/día
- Es recomendable la vacunación de Pneumococco y Virus Influenza en todos los pacientes post-TH.
- En pacientes esplenectomizados es recomendable vacunación para Haemofilus influenza



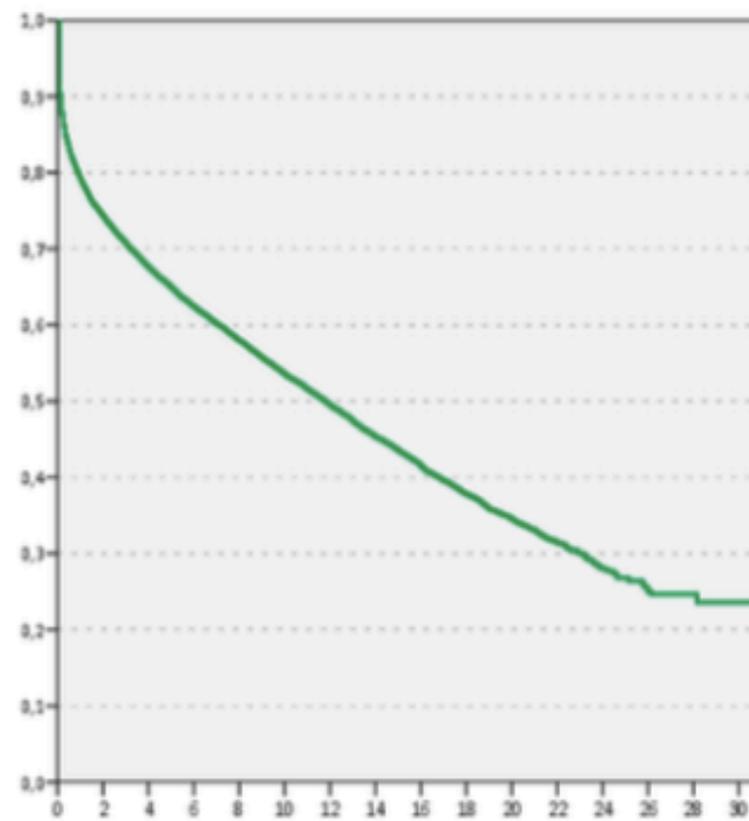


Supervivencia del paciente tras el trasplante hepático



Supervivencia	1m	3m	1 año	5 años	10 años
Paciente	94.6%	91.5%	86.1%	73.4%	62.3%

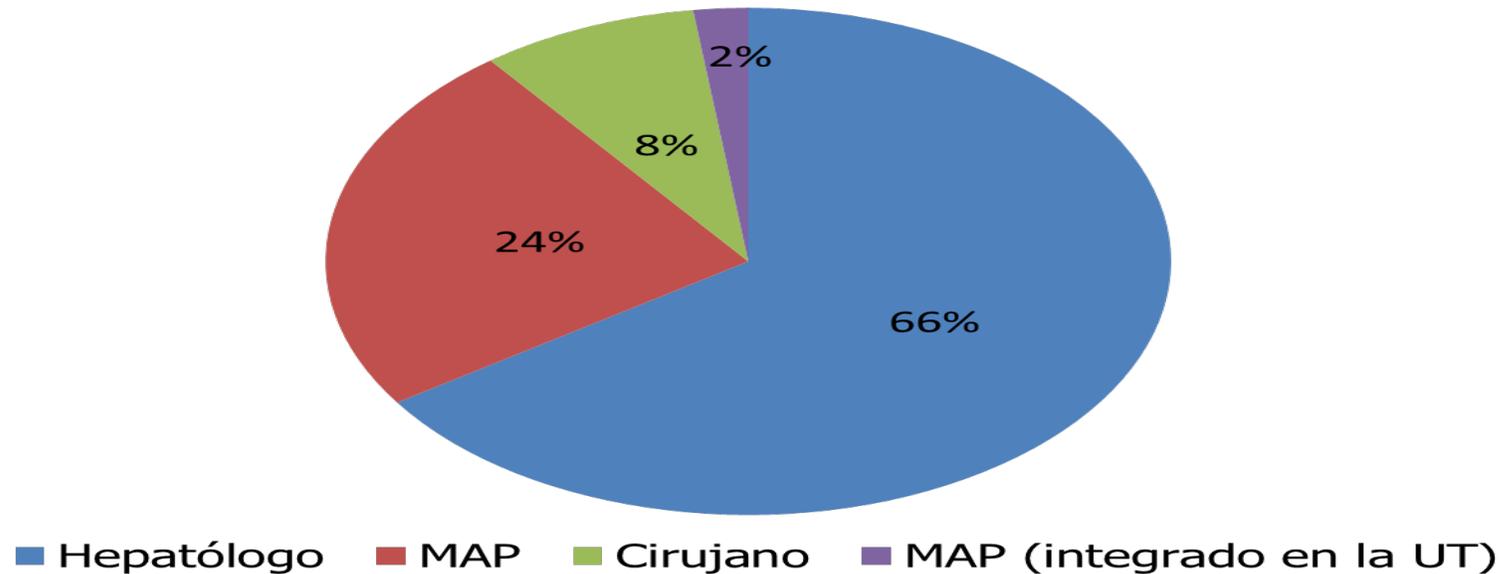
Supervivencia del injerto tras el trasplante hepático



Supervivencia	1m	3m	1 año	5 años	10 años
Paciente	90.2%	86.1%	79.1%	64.9%	53.5%

Control del paciente TH por Atención Primaria

- El Médico de Atención Primaria podría ser responsable del seguimiento de las complicaciones médicas del paciente Trasplantado Hepático pasado el primer año
- La realidad en nuestro medio es que sólo el 2% de los MAP están integrados en una Unidad de TH



Competencias del paciente TH por Atención Primaria o por Hepatología: Recomendaciones de EEUU

- **Médico de Atención Primaria en el seguimiento del paciente TH:**

- ❖ Monitorización y detección de:
 - HTA
 - Hiperuricemia
 - Diabetes Mellitus
 - Dislipemia
 - Enfermedad Ósea
- ❖ Conocimiento de las principales interacciones medicamentosas y los fármacos inmunosupresores
- ❖ Capacidad para detectar problemas infecciosos
- ❖ Conocimientos del calendario de vacunación
- ❖ Despistaje de Neoplasias post-Trasplante

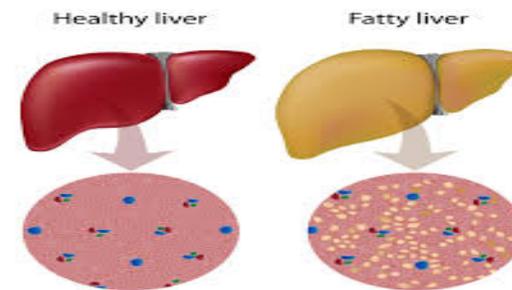
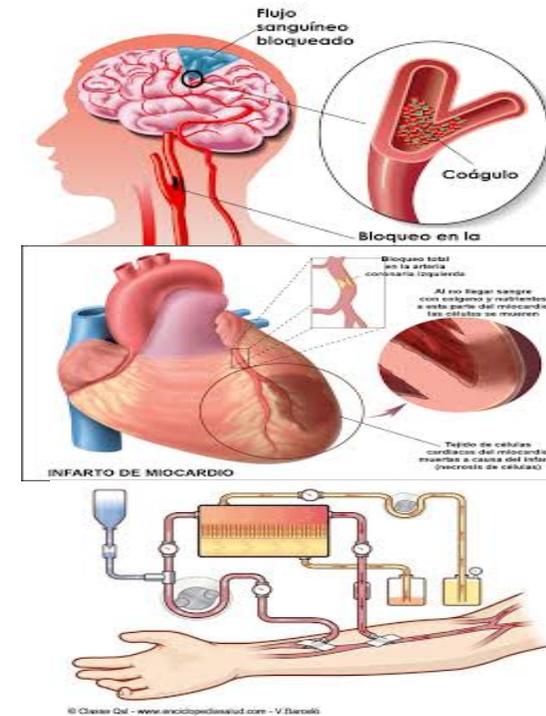
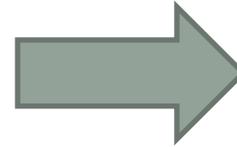
- **Hepatólogo (entre otras) en el seguimiento del paciente TH:**

- ❖ Manejo de la recurrencia de las enfermedades primarias
- ❖ Manejo de la Inmunosupresión
- ❖ Manejo de las Complicaciones Biliares
- ❖ Manejo de la Insuficiencia Renal

El adecuado manejo de nuestros pacientes puede mejorar su calidad de vida



Adecuado control de los factores de riesgo metabólico



Diabetes Mellitus

- DM tipo 2 en Población General en España: 6,1 - 10,3%



171 millones en 2000
366 millones en 2030

DM de novo en post-TH: 7-28%

Table 1. Incidence of New-Onset Diabetes Mellitus (NODM) in Liver Transplant Patients

Reference	Number of Patients	Criteria for NODM	Time Since Transplantation	Incidence of NODM
Navasa et al., 1996 ¹³	102	Requirement for insulin or oral diabetic therapy for fasting glucose levels >8.0 mmol/L on 3 separate occasions	1 yr	27%
Marroni et al., 1999 ⁵⁴	52	Fasting blood glucose >7.0 mmol/L on 2 separate occasions after day 7 after transplantation	Not stated	22%
Steinmuller et al., 2000 ¹⁴	552	Fasting blood glucose >7.0 mmol/L on 3 separate occasions and/or antidiabetic medication	Not stated	7.2%
Baid et al., 2001 ¹²	111*	Persistent hyperglycemia requiring long-term treatment with insulin and/or oral hypoglycemic agents	Mean 59 ± 28 mo	28%
Al Dosary et al., 2002 ¹⁷	164	Serum random glucose ≥10.0 mmol/L on more than 1 occasion after 6 months after transplantation requiring insulin, oral hypoglycemic therapy, or dietary control	Median 43 mo (range 6-124 mo)	18%
Tueche et al., 2003 ²	167	Fasting blood glucose >7.0 mmol/L or random blood glucose >11.1 mmol/L on more than 2 occasions	Not stated	18%

*HCV-negative cohort.

Factores de riesgo para DM post-TH

- IMC
- VHC
- Inmunosupresión
 - Corticoides
 - Inhibidores calcineurina
 - Tacrolimus > Ciclosporina

Risk factor—Univariate analysis	NODM	Non-NODM	P value
Hepatitis C (antibodies)	31.3	13.0	<0.01
BMI (percentage over 25 kg/m ²)			
Maximum lifetime	20.5	38.0	0.01
At time of transplantation	65.9	46.8	0.03
IFG (pretransplantation)	27.1	8.0	0.02
Significant obstetrical history*	25.0	2.1	0.02
Composite cardiovascular risk ^a factor (≥2 RFs [†])	62.5	42.3	0.02

Risk factor—Multivariate analysis	Odds ratio	CI 95%	P value
IFG (presence pretransplantation vs. absence)	3.8	1.5 – 9.6	0.005
Hepatitis C (presence of antibodies pretransplantation vs. absence)	2.8	1.2 – 6.3	0.014
Maximum lifetime BMI (≥30 kg/m ² vs. <25 kg/m ²)	2.6	1.1 – 6.3	0.030
Tacrolimus (as opposed to cyclosporin)	1.9	0.6 – 5.6	0.25

Estrategias de Tratamiento y Seguimiento en la DM de novo post-TH

Objetivo: mantener una Hb glicosilada < 7 %

Tratamiento:

- Educación dietética
- Fomentar la actividad física
- Monoterapia con Antidiabéticos Orales
 - Sulfonilureas, metformina (No en Ins. renal)
 - Tiazolidinodionas (No si ICC)
 - Glipizida y glimepirida si IR
- Combinación de ADO
- Combinación Insulina + ADO
- Insulina en monoterapia

Seguimiento:

- Control cada 3 meses de HBA1C (nivel<7%)
- Despistaje anual de retinopatía y de microalbuminuria

Apoyo por el médico de atención primaria o el endocrino

HTA

PREVALENCIA 40-85%

- Factores etiológicos
 - Fármacos ICN (ciclosporina > tacrolimus)
 - Corticoides
 - Obesidad
 - Disfunción renal crónica
- Importancia: ↑↑ **riesgo cardiovascular**
- **Se recomienda control de la TA en domicilio periódica**
- **Objetivo:**
 - **TA < 130/80mmHg**

Estrategia terapéutica:

- Medidas higiénico-dietéticas
- Calcio-antagonistas: nifedipino (30-60mg/día) o amlodipino(2.5-5mg/día)— de elección en el post-TH inicial
- B-Bloqueantes: bisoprolol 2.5-5mg/día. Evitar los BB no selectivos (propranolol)
- IECA o ARA II: de elección si DM, Insuficiencia Renal o proteinuria
 - IECA (lisinopril o enalapril): dosis inicial 10mg o 5mg/día respectivamente .
 - ARA II (losartan o valsartan): dosis inicial 25mg u 80mg/día respectivamente.
- Diuréticos: tiazidas o diuréticos de asa, usar con precaución por riesgo de alteración hidroelectrolíticas o en Insuficiencia Renal
- Alfa-bloqueantes: 3^{er} fármaco en HTA de difícil control.

Dislipemia

PREVALENCIA 40-66%

- Factores etiológicos:
 - Dieta
 - Fármacos IMS: ICN (ciclosporina > tacrolimus), corticoides, mTOR
 - Obesidad
 - Diabetes
 - Disfunción renal crónica
- Importancia: ↑↑ **riesgo cardiovascular**
- Recomendación: medición sanguínea tras 14h de ayuno, una vez al año.

- Colesterol elevado (LDL > 100mg/dl) con o sin hipertrigliceridemia
 - Medidas higiénico-dietéticas
 - Estatinas
 - Si no respuesta, añadir ezetimiba
- Hipertrigliceridemia con colesterol normal
 - Ácidos grasos omega 3
 - Fibratos si no respuesta a ácidos grasos omega 3.
- Hipertrigliceridemia refractaria
 - Convertir de Ciclosporina a Tacrolimus
 - Reducir ICN
 - Suspender im-TOR

Factores de riesgo CV: Objetivos

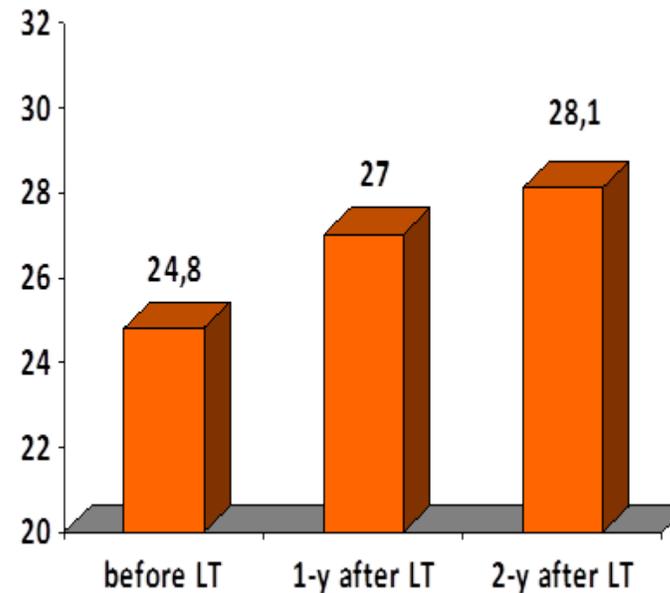
- **Obesidad:** índice de masa corporal <25 kg/m²
- **Diabetes:** la glucemia basal debe mantenerse por debajo de 120 mg/dL y la hemoglobina glicosilada por debajo del 7%
- **Hipertensión arterial:** debe mantenerse la presión arterial por debajo de 130/80 mm de Hg
- **Dislipemia:** en general debe mantenerse LDLc <130 mg/dL y en población de alto riesgo cardiovascular LDLc <100 mg/dL. La cifra de triglicéridos debe mantenerse por debajo de 150 mg/dl

Obesidad

PREVALENCIA tras el TH: 24-64%

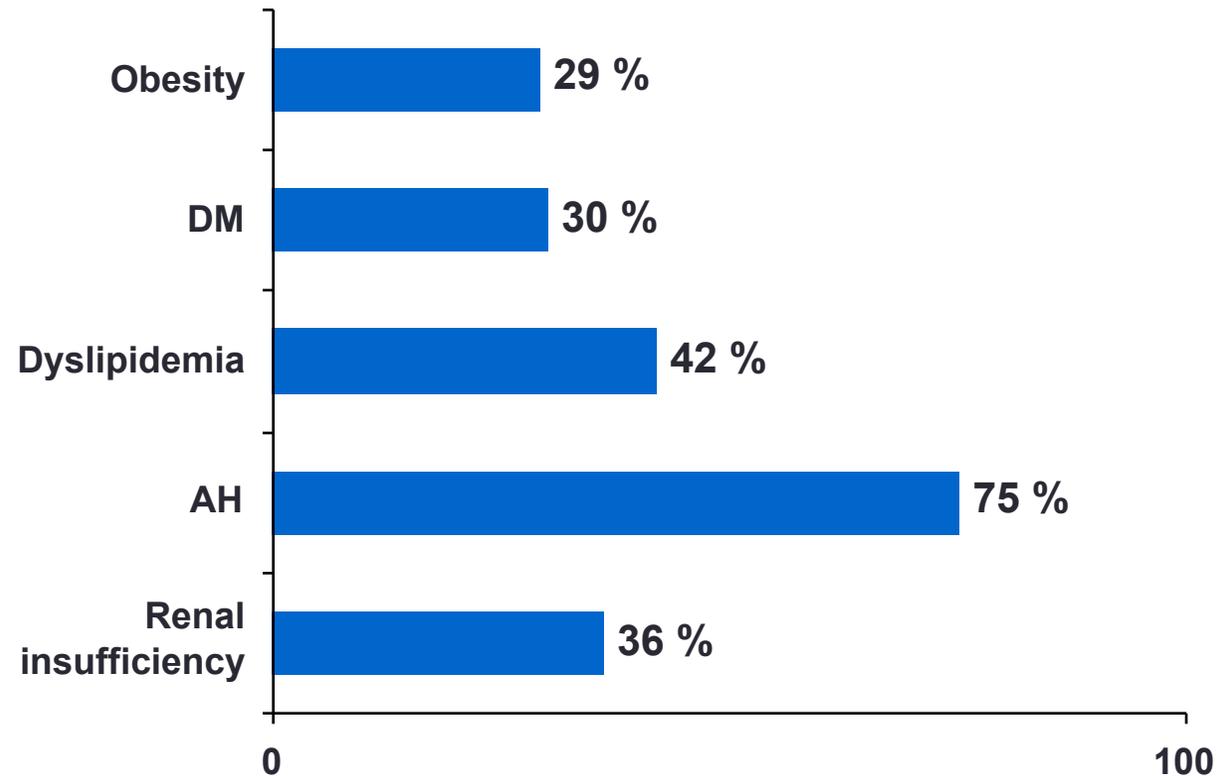
- Factores etiológicos:
 - Dieta
 - Reducción actividad física
 - Fármacos IMS: ICN, corticoides
 - La etiología del TH no es determinante en la obesidad post-TH
 - Kouz, J, Liver Transpl 2014
- Importancia:
 - ↑↑ **riesgo cardiovascular**
 - Riesgo de Esteatosis y de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

Prevalencia de Obesidad antes y tras el TH



Aberg et al, Transplantation 2010
Everhart, Liver Transpl Surg 1998

Prevalencia de las complicaciones metabólicas post-TH en Hospital La Fe



* Serum creatinine >1.5 mg/dL



Immunosuppression: patients with *de novo* tumours

- There are few data on differential risk of immunosuppressive regimens

Recommendations	Grade of recommendation
Risk of <i>de novo</i> malignancy should be considered similar in clinical practice with Tac or CsA-based immunosuppressive regimens	II-2
The risk of malignancy related to CNIs in clinical practice may come from the dosage rather than the type of CNI used	I
There is no evidence suggesting a link between the use of MMF and <i>de novo</i> malignancy after liver transplantation	III
There are no published RCTs evaluating the effect of mTOR inhibitors in preventing nor treating <i>de novo</i> malignancy after liver transplantation	III

i-mTOR: Pros y contras



- Permite reducción dosis ICN: beneficio función renal
- Actividad antitumoral:
 - tumores cutáneos (no melanoma)
 - recurrencia CHC
- Menor incidencia infección por CMV (?)



- Mayor incidencia de dislipemia – relación con ECV?
- Desarrollo de DSA *de novo*
- Posología cada 12h → impacto en adherencia

Prevalencia de enfermedad ósea en el TH

- **Pre-Trasplante Hepático:**

Prevalencia de osteoporosis en el 20-40% de pacientes. Causas:

- Colestasis mantenida
- Desnutrición
- Inmovilidad

Consecuencias: Fracturas No Traumáticas:

- 10-25%, particularmente en el 1^{er} año post-TH
- 90 - 95% casos: localización vertebral

- **0-4 mes tras Trasplante Hepático:**

- **pérdida ósea acelerada** (independiente del estado de mineralización ósea previa)→ efectos **de corticoides y de ICN.**
- En pacientes con osteopenia o fracturas patológicas pre-TH→
periodo de alta susceptibilidad de fracturas (costales/vertebrales)

- **>4meses tras TH**

- **mejoría del metabolismo óseo.**
- En el paciente **osteopénico**: ganancia masa ósea, con gradual reducción en la incidencia de fracturas.



Recomendaciones EASL

Recommendations	Grade of recommendation
IL-2R antibodies with delayed and low-dose Tac plus MMF and steroids is safe and significantly improves renal function after LT	I
MMF monotherapy should not be used due to the risk of acute cellular rejection	I
MMF in combination with CNI reduction of at least 50% is associated with significant improvement in renal function and has a low risk of acute rejection	I
No RCTs have been performed comparing renal function with MMF and AZA	III
Conversion to SRL can be done safely and provide adequate immunosuppression without increased incidence of rejection, graft loss or infection	I
Early EVR-based, CNI-free immunosuppression seems to improve renal function after LT; however, this leads to an increased risk of acute rejection	I
RCTs with longer follow-up are needed. Safety concerns still remain	III