




Guidelines to manage liver transplant recipients: time for consensus?

Christopher C. Harle 

Received: 12 February 2023 / Revised: 12 February 2023 / Accepted: 13 February 2023 / Published online: 27 June 2023
© Canadian Anesthesiologists' Society 2023

A good academic survey should ask questions in such a way as to evaluate practices and identify gaps or inconsistencies in practice as well as to explore opportunities for research, ultimately to improve care. Surveys can generate hypotheses, promote debate, and form the basis for quality improvement initiatives and ultimately lead to improved outcomes.

In this edition of the *Journal*, Carrier *et al.*¹ have shown striking variation in practice with regards to care of patients undergoing liver transplantation. Using robust statistical methods, they show that we remain in a state of equipoise with regards to optimal management of liver transplant recipients in several domains of care. Our interventions are based, at best, on “physiologic paradigms and inferences from low-quality studies.” Furthermore, it is probable that institutional norms and expectations (which are powerful phenomena) direct practices in the absence of evidence-based guidelines.

The late American poet and musician Jim Morrison commented that he liked people who “shake other people up and make them feel uncomfortable.” I suspect Jim Morrison would approve of Carrier *et al.* as this survey should make all of us who bear the privilege and responsibility of caring for patients during liver transplantation feel uncomfortable and it should shake us up. Uncertainty is not a bad thing according to François-Marie Arouet, who, under the *nom de plume* Voltaire, is famously

credited with the observation that, *while uncertainty is an uncomfortable position, certainty is an absurd position.*

Approximately 33,000 patients worldwide are estimated to undergo liver transplantation each year. Data from 2020 revealed that approximately 12,000 liver transplants were performed in the USA and 600 in Canada.² In 2021, 589 liver transplants were performed in Canada, while 536 patients remained on the waiting list for a liver transplant. Ninety-five of these 536 patients (16%) died on the waiting list.³

The operative cost per liver transplant in Canada, not including pre- or posttransplant care of the recipient, ranges from CAD 31,000 to CAD 48,000.⁴

Mortality for liver transplantation remains significant, depending on a variety of premorbid, perioperative, and graft-related factors. Overall mortality lies between 8% and 20%.^{5,6} Morbidity is harder to measure discretely, but acute hepatic necrosis, prolonged intensive care unit length of stay, postoperative liver and kidney dysfunction, and infections, which are all factors associated with mortality, are clearly associated with morbidity and, unsurprisingly, increased costs.

From this we can safely conclude that liver transplantation is an expensive, resource-consuming, and high-stakes undertaking. As co-stewards of these resource-consuming undertakings, we are obligated to ensure we do our best to reduce mortality and morbidity and provide the best possible milieu to facilitate the best possible outcomes for patients undergoing liver transplantation.

Based on the survey results from Carrier *et al.*, we should absolutely feel uncomfortable knowing that our practices are varied, without consensus, and not based on quality evidence but rather on physiologic paradigms, inferences from low quality evidence, and institutional norms.

C. C. Harle (✉)

Department of Anesthesia & Perioperative Medicine, University of Western Ontario, London, ON, Canada

University Hospital - London Health Sciences Centre, 339 Windermere Rd., Rm C3-105, London, ON N6A 5A5, Canada
e-mail: christopher.harle@lhsc.on.ca

There are no specific prescriptive guidelines for anesthesia management of liver transplant recipients on the International Liver Transplantation Society (ILTS) website. Unsurprisingly, there are several review articles regarding anesthesia for liver transplantation^{7–9} and many institutional protocols for managing these complex and multifaceted procedures. The Society for the Advancement of Transplant Anesthesia, the ILTS, and other local institutions have provided a wealth of educational resources and reference material, but we lack open access high-quality evidence-based clinical guidelines for comprehensive strategies in managing these patients.

Carrier *et al.*, surveyed (mostly) Canadian and French anesthesiologists and surgeons who are involved in these surgeries and addressed several key domains, including fluid therapy, monitoring strategies for fluid and inotropic management, transfusion practice, and graft management—all of which could very reasonably be expected to impact outcomes. The authors point out that hemodynamic instability, blood transfusion, and excessive fluid administration are strongly associated with worse postoperative outcomes. To that end, it is intuitive that we need to identify optimal strategies to mitigate hemodynamic instability, prevent or reduce blood and excessive fluid transfusion, and optimize graft management. The specific domains in this survey were well thought out and include the use of transesophageal echocardiography, goal-directed fluid therapy, the use of pulmonary arterial catheters, preferred inotropic and vasopressor agents, blood and component transfusion triggers, and the use of both point-of-care and laboratory tests to guide transfusion decisions. They also surveyed practices regarding surgical techniques and decisions including graft selection, the use of veno-venous bypass, the “piggyback” technique, cold ischemic time limits, and donor characteristics.

Not all transplant recipients are equal, however. One has only to consider the variety of indications for liver transplantation to appreciate the range of pathophysiology and comorbidity. As such, interventions aimed at providing hemodynamic stability, fluid therapy, transfusion practices, and graft management will probably vary significantly based on context and comorbidity. Use of transesophageal echocardiography and point-of-care coagulation testing depends on both availability of these technologies as well as facility with their use.

Factors such as fulminant liver failure, coagulopathy, cerebral edema, cardiac and renal dysfunction, portal hypertension, age, and other comorbidities are not standardized in patients who require liver transplantation. As such, there is likely no single rubric that can or should

be universally applied to every liver transplant recipient. This does not, however, absolve us of our duty to seek and find high-quality evidence to guide management of these patients. Perhaps we should start with (at least) consensus-based guidelines. This publication should be seen as a call to arms for those entrusted with the care of liver transplant patients to conduct this research, question our practices, challenge our biases, and develop and disseminate the guidelines and to repeat the cycle of inquiry and quality improvement.

Good clinical guidelines have the potential to improve patient outcomes, they can be used to empower patients in informed decision-making, and they can improve decision-making by health care providers. They can facilitate quality improvement, inform health care systems, and better equip these systems to plan and budget. Clinical guidelines should incorporate robust evidence into applicable and reproducible recommendations.¹⁰

As a caveat, clinical guidelines are not always correct. They can be based on flawed science or not be applicable to specific circumstances.¹¹ Furthermore, our efforts to find “truth” in science are sometimes confounded by flaws and peculiarities that can have either positive or deleterious effects. For instance, “Parrondo’s Paradox”—where a combination of individual losing strategies in gambling or gaming becomes a winning strategy—has been described in medicine.¹² A potential pitfall of consensus is the “Paradox of Unanimity.” Gunn *et al.* conclude that unanimity among investigators or decision-makers does not necessarily confer substance (or correctness) to their conclusions. This may be due to systematic bias or other unidentified failure in process. They famously showed this by illustrating the fact that the probability of guilt is reduced when there is unanimity in eyewitness identification of suspects in police identification line-ups.¹³

Patients undergoing liver transplantation present with a variety of pathologies and a variety of comorbidities. Consequently, it is highly unlikely that there will ever be a “one size fits all” set of clinical guidelines in the domains investigated by Carrier *et al.*

Who should lead the charge on this crusade?

The liver transplant community is relatively small in Canada, and, arguably, this positions us well to do preliminary collaborative work to construct consensus-based or *best evidence available*-based guidelines, as well as to coordinate and conduct high-quality research into this field of our practice. I hope the authors of this survey will continue this line of inquiry and do just this, with cooperation and support from anesthesiologists and surgeons from all centres who provide liver transplant surgery.

Lignes directrices pour la prise en charge des personnes recevant une greffe du foie : le temps du consensus est-il venu?

Un bon sondage universitaire devrait poser des questions de manière à évaluer les pratiques et identifier les lacunes ou les incohérences dans la pratique, ainsi qu'à explorer les possibilités de recherche – pour, en fin de compte, améliorer les soins. Les sondages peuvent générer des hypothèses, favoriser le débat et servir de base aux initiatives d'amélioration de la qualité, et mener à de meilleurs devenir en bout de ligne.

Dans ce numéro du *Journal*, Carrier *et coll.*¹ ont montré des variations de pratique frappantes dans les soins prodigués aux personnes subissant une transplantation hépatique. À l'aide de méthodes statistiques rigoureuses, ce manuscrit démontre que nous restons dans un état d'équilibre en ce qui concerne la prise en charge optimale des personnes recevant une greffe du foie dans plusieurs domaines de soins. Au mieux, nos interventions se fondent sur « des paradigmes physiologiques et des inférences tirées d'études de faible qualité ». En outre, il est probable que les normes et les attentes institutionnelles (qui constituent de puissants phénomènes) orientent les pratiques en l'absence de lignes directrices fondées sur des données probantes.

Le regretté poète et musicien américain Jim Morrison a déclaré qu'il aimait les gens qui « secouent les autres et les mettent mal à l'aise ». Je soupçonne que Jim Morrison approuverait le travail de Carrier *et coll.* : en effet, cette enquête devrait mettre tous ceux et celles d'entre nous qui avons le privilège et la responsabilité de prendre soin de patient-es pendant la transplantation hépatique se sentir mal à l'aise – et cela devrait nous secouer. Selon François-Marie Arouet, plus connu sous son nom de plume Voltaire, l'incertitude n'est pas une mauvaise chose en soi, car « le doute est un état mental désagréable, mais la certitude est ridicule. »

On estime qu'environ 33 000 personnes dans le monde subissent une transplantation hépatique chaque année. Des données de 2020 ont révélé qu'environ 12 000 greffes de foie ont été réalisées aux États-Unis et 600 au Canada.² En 2021, 589 greffes de foie ont été réalisées au Canada, tandis que 536 patient-es sont resté-es sur la liste d'attente pour une greffe du foie. Quatre-vingt-quinze de ces 536 personnes (16%) sont décédées en étant toujours sur la liste d'attente.³

Le coût opératoire par greffe du foie au Canada, excluant les soins avant ou après la transplantation de la personne receveuse, varie de 31 000 CAD à 48 000 CAD.⁴

La mortalité liée à la transplantation hépatique reste importante, en raison de divers facteurs prémorbides, périopératoires et liés à la greffe. La mortalité globale se situe entre 8 % et 20 %.^{5,6} La morbidité est plus difficile à mesurer avec certitude, mais la nécrose hépatique aiguë, une durée de séjour en unité de soins intensifs prolongée, le dysfonctionnement hépatique et rénal postopératoire et les infections, qui sont tous des facteurs associés à la mortalité, sont clairement associés à la morbidité et, sans surprise, à l'augmentation des coûts.

Nous pouvons donc aisément conclure que la transplantation hépatique est à la fois onéreuse et avide consommatrice de ressources, sans oublier tout ce qui est en jeu lors d'une telle opération. En tant que coresponsables de ces entreprises voraces en ressources, nous avons l'obligation de faire de notre mieux pour réduire la mortalité et la morbidité et fournir le meilleur environnement possible pour faciliter les meilleurs devenir possibles pour les personnes bénéficiant d'une transplantation hépatique.

D'après les résultats du sondage de Carrier *et coll.*, nous devrions indubitablement nous sentir mal à l'aise de savoir que nos pratiques sont variées, sans consensus, et non basées sur des données probantes de qualité, mais plutôt sur des paradigmes physiologiques, des inférences de données probantes de faible qualité et des normes institutionnelles.

Il n'existe pas de lignes directrices prescriptives spécifiques pour la prise en charge anesthésique des personnes recevant une greffe du foie sur le site Internet de l'*International Liver Transplantation Society* (ILTS). Sans surprise, il existe plusieurs articles de synthèse concernant l'anesthésie pour la transplantation hépatique⁷⁻⁹ et de nombreux protocoles institutionnels pour la prise en charge de ces interventions complexes et multidimensionnelles. La *Society for the Advancement of Transplant Anesthesia*, l'ILTS et d'autres institutions locales ont fourni une mine de ressources éducatives et de documents de référence, mais nous manquons de lignes directrices cliniques de haute qualité fondées sur des données probantes en libre accès pour des stratégies globales de prise en charge de cette patientèle.

Carrier *et coll.* ont sondé (principalement) des anesthésiologistes et des chirurgien-nes au Canada et en France qui participent à ces chirurgies et ont abordé plusieurs domaines clés, y compris la thérapie liquidienne, les stratégies de monitoring pour la gestion des fluides et des inotropes, la pratique transfusionnelle et la prise en charge des greffons, des modalités qui pourraient toutes avoir une incidence sur les devenir. Carrier *et coll.* soulignent que l'instabilité hémodynamique, la transfusion

sanguine et l'administration liquidienne excessive sont fortement associées à de moins bons devenir postopératoires. Il en découle donc logiquement que nous devons identifier des stratégies optimales pour atténuer l'instabilité hémodynamique, prévenir ou réduire les transfusions de sang et de liquide excessif et optimiser la prise en charge du greffon. Les domaines spécifiques de ce sondage ont été bien pensés et comprennent l'utilisation de l'échocardiographie transœsophagienne, la thérapie liquidienne ciblée, l'utilisation de cathéters artériels pulmonaires, les agents inotropes et vasopresseurs à privilégier, les déclencheurs de transfusion de sang et de composants, et l'utilisation de tests au chevet et en laboratoire pour guider les décisions transfusionnelles. Carrier *et coll.* ont également étudié les pratiques concernant les techniques et les décisions chirurgicales, y compris la sélection du greffon, l'utilisation du pontage veino-veineux, la technique de 'piggyback', les limites de temps ischémiques à froid et les caractéristiques du donneur ou de la donneuse.

Cependant, toutes les personnes recevant une greffe ne sont pas égales. Il suffit de considérer la variété des indications de transplantation hépatique pour réaliser l'ampleur des physiopathologies et des comorbidités. En tant que telles, les interventions visant à assurer la stabilité hémodynamique, la thérapie liquidienne, les pratiques transfusionnelles et la prise en charge du greffon varieront probablement considérablement en fonction du contexte et des comorbidités. L'utilisation de l'échocardiographie transœsophagienne et des tests de coagulation au chevet dépend à la fois de la disponibilité de ces technologies et de leur facilité d'utilisation.

Des facteurs tels que l'insuffisance hépatique fulminante, la coagulopathie, l'œdème cérébral, le dysfonctionnement cardiaque et rénal, l'hypertension portale, l'âge et d'autres comorbidités ne sont pas normalisés chez les patient-es nécessitant une transplantation hépatique. En fait, il n'existe probablement pas de rubrique unique qui peut ou devrait être universellement appliquée à toutes les personnes recevant une greffe du foie. Cela ne nous dispense toutefois pas de notre devoir de rechercher et de trouver des données probantes de haute qualité pour guider la prise en charge de cette patientèle. Peut-être devrions-nous commencer (au minimum) par des lignes directrices consensuelles. Cette publication doit être considérée comme un appel aux armes pour que les responsables des soins aux personnes transplantées du foie mènent ces recherches, remettent en question nos pratiques, mettent au défi nos préjugés, élaborent et diffusent les lignes directrices et répètent le cycle d'enquête et d'amélioration de la qualité.

De bonnes lignes directrices cliniques ont le potentiel d'améliorer les devenir pour les patient-es, elles peuvent être utilisées pour habiliter les patient-es à prendre des décisions éclairées, et elles peuvent améliorer la prise de décision par les prestataires de soins de santé. Elles peuvent faciliter l'amélioration de la qualité, éclairer les systèmes de soins de santé et mieux outiller ces systèmes à des fins de planification et de budgétisation. Les lignes directrices cliniques devraient intégrer des données probantes solides dans des recommandations applicables et reproductibles.¹⁰

À titre de mise en garde, les lignes directrices cliniques n'ont pas toujours raison. Elles peuvent être fondées sur des données scientifiques imparfaites ou ne pas être applicables à certaines circonstances particulières.¹¹ De plus, nos efforts visant à découvrir la « vérité » dans la science sont parfois contrecarrés par des défauts et des particularités qui peuvent avoir des effets positifs ou délétères. À titre d'exemple, le « paradoxe de Parrondo » – dans lequel une combinaison de stratégies perdantes individuelles dans le jeu devient une stratégie gagnante – a été décrit en médecine.¹² En effet, le « paradoxe de l'unanimité » est un piège potentiel du consensus. Gunn *et coll.* concluent que l'unanimité de la communauté de la recherche ou des décideuses et décideurs ne confère pas nécessairement de la substance (ou de la justesse) à leurs conclusions. Cela peut être dû à un biais systématique ou à d'autres défaillances non identifiées dans le processus. Gunn *et coll.* l'ont démontré en illustrant le fait que la probabilité de culpabilité est réduite lorsqu'il y a unanimité dans l'identification des témoins oculaires des personnes suspectes dans les files d'identification de la police.¹³

Les patient-es bénéficiant d'une transplantation hépatique présentent une variété de pathologies et une variété de comorbidités. Par conséquent, il est très peu probable qu'il y ait un jour un ensemble unique de lignes directrices cliniques dans les domaines étudiés par Carrier *et coll.*

Qui devrait mener la charge dans cette croisade?

La communauté de la greffe hépatique est relativement petite au Canada, ce qui nous place sans doute en bonne position pour faire un travail de collaboration préliminaire afin de construire un consensus ou des lignes directrices fondées sur les *meilleures données probantes disponibles*, ainsi que de coordonner et de mener des recherches de haute qualité dans ce domaine de notre pratique. J'espère que les auteurs et autrices de ce sondage poursuivront cette ligne de recherche et feront exactement cela, avec la coopération et le soutien des anesthésiologistes et des chirurgien-nes de tous les centres qui réalisent des greffes du foie.

Disclosures None.

Funding statement None.

Editorial responsibility This submission was handled by Dr. Philip M. Jones, Deputy Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia*.

Déclaration Aucune.

Déclaration de financement Aucune.

Responsabilité éditoriale Cet article a été traité par Dr Philip M. Jones, rédacteur en chef adjoint, *Journal canadien d'anesthésie*.

References

1. Carrier FM, Vincelette C, Trottier H, et al. Perioperative clinical practice in liver transplantation: a cross-sectional survey. *Can J Anesth* 2023; <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02499-y>.
2. Statista. Estimated number of worldwide liver transplants in 2021, by region. 2022. Available from URL: <https://www.statista.com/statistics/398685/liver-transplants-by-world-region/> (accessed February 2023).
3. Canadian Institute for Health Information. Summary statistics on organ transplants, wait-lists and donors, 2022. Available from URL: <https://www.cihi.ca/en/summary-statistics-on-organ-transplants-wait-lists-and-donors> (accessed February 2023).
4. Webb AN, Izquierdo DL, Eurich DT, Shapiro AM, Bigam DL. The actual operative costs of liver transplantation and normothermic machine perfusion in a Canadian setting. *Pharmacoecon Open* 2021; 5: 311–8. <https://doi.org/10.1007/s41669-020-00241-8>
5. Molinari M, Ayloo S, Tsung A, et al. Prediction of perioperative mortality of cadaveric liver transplant recipients during their evaluations. *Transplantation* 2019; 103: e297–307. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000002810>
6. Silveira F, Silveira FP, de Freitas AC, et al. Liver transplantation: survival and indexes of donor-recipient matching. *Rev Assoc Med Bras* 2021; 67: 690–5. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20201088>
7. Steadman RH. Anesthesia for liver transplant surgery. *Anesthesiol Clin North Am* 2004; 22: 687–711. <https://doi.org/10.1016/j.atc.2004.06.009>
8. Adelman D, Kronish K, Ramsay MA. Anesthesia for liver transplantation. *Anesthesiol Clin* 2017; 35: 491–508. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.04.006>
9. Hall TH, Dhir A. Anesthesia for liver transplantation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 17: 180–94. <https://doi.org/10.1177/1089253213481115>
10. Olweny CN, Arnold P. Clinical practice guidelines in pediatric anesthesia: what constitutes high-quality guidance. *Paediatr Anaesth* 2020; 30: 89–95. <https://doi.org/10.1111/pan.13805>
11. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 527–30. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7182.527>
12. Cheong KH, Wen T, Lai JW. Relieving cost of epidemic by parrondo's paradox: a COVID-19 case study. *Adv Sci (Weinh)* 2020; 7: 2002324. <https://doi.org/10.1002/advs.202002324>
13. Gunn LJ, Chapeau-Blondeau F, McDonnell MD, Davis BR, Allison A, Abbott D. Too good to be true: when overwhelming evidence fails to convince. *Proc Math Phys Eng Sci* 2016; 472: 20150748. <https://doi.org/10.1098/rspa.2015.0748>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.