



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE**

**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**BATTERIEMIE NEL PAZIENTE TRAPIANTATO DI FE-  
GATO: EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO**

**Relatore: Chiar.mo**

**Prof. Andrea Giacometti**

**Tesi di Laurea di:**

**Elia Spinelli**

**Correlatrice:**

**Dott.ssa Lucia Brescini**

**Anno accademico 2022/2023**

1. <u>TRAPIANTO DI FEGATO</u>	2
1.1. <u>CENNI STORICI</u>	2
1.2. INDICAZIONI	3
1.3. CONTROINDICAZIONI AL TRAPIANTO DI FEGATO	6
1.4. PRINCIPALI INDICAZIONI DEL LT IN EUROPA ED EVOLUZIONE NEL TEMPO	7
1.5. VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CANDIDATO	9
1.6. SISTEMA ASSEGNAZIONE DEL TRAPIANTO EPATICO	10
1.7. DONATORI	13
1.8. TECNICA CHIRURGICA	15
1.9. TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA	17
1.10. RISULTATI A LUNGO TERMINE	19
2. <u>INFEZIONI NEL PAZIENTE TRAPIANTATO DI FEGATO</u>	20
2.1. CONCETTI GENERALI	20
2.2. PROFILASSI DELLE INFEZIONI	24
2.3. INFEZIONI DEL TORRENTE CIRCOLATORIO	27
2.3.1. DEFINIZIONE	27
2.3.2. EPIDEMIOLOGIA	27
2.3.4. TERAPIA	30
3. <u>LO STUDIO</u>	33
3.1. SCOPO	33
3.2. MATERIALI E METODI	33
3.2.1. DISEGNO DELLO STUDIO	33
3.2.2. DEFINIZIONI	34
3.2.3. ANALISI STATISTICA	35
3.3. RISULTATI	36
3.3.1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE DELLO STUDIO	36
3.3.2. INDICAZIONI AL TRAPIANTO	37
3.3.3. CONDIZIONE DEI PAZIENTI AL MOMENTO DEL TRAPIANTO	37
3.3.4. DETTAGLI DELL'INTERVENTO CHIRURGICO E DECORSO POST-OPERATORIO	38
3.3.5. BATTERIEMIE POST-LT: CARATTERISTICHE, PATOGENI E FONTI	38
3.3.6. ANALISI STATISTICA	39
3.4. DISCUSSIONE	43
3.5. CONCLUSIONI	47
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	48

# 1. TRAPIANTO DI FEGATO

Il trapianto di fegato (LT) è una procedura salva vita, l'unica in grado di aumentare la sopravvivenza e di migliorare la qualità di vita dei pazienti con malattia epatica allo stadio terminale. Consiste in un intervento chirurgico in cui il fegato nativo danneggiato viene sostituito da un organo sano, prelevato da un donatore appartenente alla stessa specie, deceduto o vivente (allograpianto).

## 1.1.Cenni storici

Il pioniere del trapianto di fegato umano fu Thomas E. Starzl dell'Università del Colorado, che tentò per primo, nel 1963, il trapianto epatico ortotopico in un ricevente di 3 anni affetto da atresia biliare [1]. Il paziente non sopravvisse all'operazione. Nel 1967 dopo diversi tentativi, Starzl riuscì ad eseguire il trapianto in un paziente con diagnosi di epatoblastoma, mantenendolo in vita per 18 mesi dopo l'intervento, prima di morire per malattia metastatica.

Tappe successive imprescindibili furono: l'introduzione dei criteri di morte cerebrale nel 1968, che consentì l'espansione del bacino di donatori di organi; l'approvazione di nuovi farmaci immunosoppressivi, come la ciclosporina, nel 1979 e l'autorizzazione del trapianto epatico da parte del National Institutes of Health (NIH) nel 1983, che riconobbe definitivamente il trapianto di fegato come una valida terapia per la malattia epatica di stadio terminale.

Nel 1988, Rudolf Pichlmayr eseguì il primo trapianto di fegato split, dividendo un fegato tra due diversi riceventi e nel 1989, venne introdotta con successo la donazione di fegato da donatore vivente, per rispondere alla crescente domanda di organi.

Il trapianto di fegato oggi si esegue routinariamente in tutto il mondo. In Italia tra il 1994 e il 2022 sono stati oltre i 28 mila i trapianti di fegato effettuati. Nel dettaglio 1474 sostituzioni d'organo sono state eseguite nel 2022 di cui, 34 trapianti da donatore vivente, 87 trapianti di fegato split e 1353 trapianti di fegato convenzionali [2].

L'affermazione del trapianto epatico non sarebbe stata possibile senza i numerosi avanzamenti raggiunti negli ultimi trent'anni: l'accurata selezione dei pazienti candidabili al

trapianto, l'uso di soluzioni di conservazione dell'organo del donatore, i nuovi farmaci immunosoppressori, tra cui il tacrolimus somministrato come prima linea di trattamento, i miglioramenti nella tecnica operatoria, la precoce diagnosi e gestione delle complicanze post-trapianto.

Come conseguenza, le indicazioni per il LT si sono ampliate, portando ad una crescente richiesta ed a una drammatica carenza di organi da trapiantare. Dunque, una delle principali sfide in corso è cercare di espandere il pool di donatori per minimizzare la mortalità dei pazienti in lista d'attesa. D'altra parte, i pazienti sopravvivono più a lungo dopo il trapianto e le sequele a lungo termine stanno diventando la preoccupazione principale dei clinici, i quali si trovano ad avere a che fare con gli effetti collaterali diretti e indiretti dell'impiego a lungo termine delle terapie immunosoppressive.

## **1.2.Indicazioni**

I pazienti candidabili al trapianto di fegato sono adulti e bambini che, in assenza di controindicazioni assolute, soffrono di una grave malattia epatica; la quale causa di un'aspettativa di sopravvivenza inferiore a 1 anno o di una qualità di vita inaccettabile, in assenza di terapie mediche e chirurgiche alternative efficaci.

Le indicazioni per il trapianto di fegato possono essere riassunte in tre grandi gruppi: la malattia epatica allo stadio terminale, l'insufficienza epatica acuta e alcuni tumori epatici benigni e maligni.

La malattia epatica allo stadio terminale o cirrosi scompensata, è l'ultima fase dell'insufficienza epatica cronica, in cui compaiono le complicanze maggiori: varici emorragiche, ascite refrattaria, sindrome epatorenale ed encefalopatia epatica. Giunto a questo stadio il paziente deve essere indirizzato ad un centro trapianti, dove verrà avviato un percorso decisionale per valutare se il paziente è candidabile a ricevere un trapianto di fegato.

Diversamente, nell'insufficienza epatica acuta o epatite fulminante, poiché condizione acuta di danno epatico con mortalità a breve termine che può arrivare al 40%, è urgente effettuare la sostituzione dell'organo con uno funzionante il prima possibile, con priorità nazionale.

Tra le neoplasie, l'epatocarcinoma (HCC) è il tumore che più frequentemente pone indicazione al trapianto epatico. Un HCC non resecabile, specialmente se insorto su fegato cirrotico, può essere trattato efficacemente con il trapianto se limitato all'interno dei criteri di Milano:

- nodulo singolo di diametro  $\leq 5$  cm o due o tre lesioni ciascuna  $\leq 3$  cm,
- nessuna disseminazione extraepatica della neoplasia,
- nessuna infiltrazione vascolare.

Alcuni studi clinici hanno poi valutato l'efficacia di questo trattamento in pazienti selezionati con metastasi epatiche neuroendocrine, dimostrando che la sopravvivenza post-trapianto a lungo termine era paragonabile a quella dei pazienti trapiantati per HCC. [3] Al contrario, i pazienti con diagnosi di colangiocarcinoma (CCA) intraepatico hanno mostrato una scarsa sopravvivenza globale a lungo termine post-trapianto, quindi non sono candidabili [4]. Tuttavia, recenti studi clinici basati su un trattamento multimodale, che combinava la radiochemioterapia neoadiuvante con il trapianto di fegato, hanno stabilito che il CCA è un'indicazione per il trapianto di fegato in pazienti selezionati: CCA ilare non resecabile o CCA derivante da pazienti con colangite sclerosante primitiva [5] [6].

Nella Tabella 1 sono elencate nel dettaglio tutte le patologie che possono beneficiare del trapianto epatico come trattamento.

<b>Insufficienza epatica acuta</b>
Epatite virale acuta da HAV, HBV
Intossicazione da paracetamolo, Amanita phalloides
Malattia di Wilson
Sindrome di Budd-Chiari
<b>Insufficienza epatica cronica: cirrosi non colestatica</b>
Epatiti virali croniche da HCV, HBV
Epatiti autoimmuni
Cirrosi alcolica
Steatoepatite non alcolica
<b>Insufficienza epatica cronica: cirrosi colestatica</b>
Colangite biliare primitiva
Colangite sclerosante primitiva
Cirrosi biliare secondaria
Malattia di Caroli
<b>Insufficienza epatica cronica: metabolica</b>
Malattia di Wilson
Emocromatosi
Deficit di $\alpha$ 1-antitripsina
Polineuropatia amiloide familiare
Fibrosi cistica
Tirosinemia
Sindrome di Crigler-Najjar di tipo 1
<b>Insufficienza epatica cronica: vascolare</b>
Sindrome di Budd-Chiari
<b>Altre indicazioni</b>
Iperossaluria primaria di tipo 1
Malattie da accumulo di glicogeno e lisosomiale
Ipercolesterolemia familiare
Malattia del fegato policistico
<b>Tumori epatici maligni</b>
Carcinoma epatocellulare entro i criteri di Milano
Carcinoma fibrolamellare
Epatoblastoma
Metastasi epatiche neuroendocrine
Colangiocarcinoma solo in pazienti selezionati
<b>Tumori epatici benigni</b>
Adenomatosi
<b>Indicazioni in pazienti pediatrici</b>
Atresia biliare
Sindrome di Alagille
Malattia di Byler
Epatite neonatale/ epatite virale neonatale
Epatite autoimmune

Tabella 1. Indicazioni al trapianto di fegato [7]

### **1.3. Controindicazioni al trapianto di fegato**

Le controindicazioni assolute che rendono inaccessibile ai pazienti il trapianto di fegato sono:

- AIDS,
- infezioni sistemiche incontrollate,
- malattie polmonari, cardiovascolari o neurologiche avanzate;
- neoplasie maligne extraepatiche in atto (eccetto i tumori della pelle diversi dal melanoma),
- colangiocarcinoma intraepatico,
- metastasi maligne epatiche da tumori non neuroendocrini,
- abuso attivo di alcool o di sostanze.

Per escludere quest'ultima condizione, nella maggior parte dei programmi di trapianto è richiesta un'astinenza dal consumo di alcool di almeno sei mesi, con l'obiettivo di aumentare la compliance post-trapianto e di migliorare le condizioni generali del paziente, in vista dell'intervento. Ciò nonostante, tale vincolo è attualmente oggetto di dibattito, poiché non si è dimostrato sufficiente per prevedere l'esito del trapianto a lungo termine e la sopravvivenza del paziente [7].

Le controindicazioni relative, insufficienti se presenti da sole per precludere il trapianto, comprendono:

- Età >70 anni,
- Trombosi della vena porta,
- Sieropositività da HIV,
- Insufficienza renale cronica,
- Infezione intraepatica o biliare,
- Ipossiemia severa ( $PO_2 < 50\text{mmHg}$ ) risultante da shunt intrapolmonari destro-sinistro,
- Ipertensione polmonare severa (pressione polmonare arteriosa media  $> 35\text{mmHg}$ ),
- Precedente chirurgia epatobiliare estesa,
- Disordini psichiatrici non controllati dalla terapia,
- Carezza di sufficiente supporto sociale,
- Obesità severa/malnutrizione.

In questi casi l'indicazione dovrà essere valutata individualmente, paziente per paziente, da parte di un gruppo multidisciplinare. Per esempio, grazie alla terapia antiretrovirale combinata, è notevolmente migliorata la sopravvivenza delle persone con infezione da HIV, e

poiché l'insufficienza epatica di stadio terminale causata da epatite C e B è una seria causa di morbilità e mortalità di questa popolazione, il trapianto di fegato è una fondamentale opzione terapeutica ed è stata eseguita con successo in selezionati pazienti HIV sieropositivi con bassi valori di viremia.

#### **1.4.Principali indicazioni del LT in Europa ed evoluzione nel tempo**

Secondo il rapporto del 2018 dell'European Liver Transplant Registry (ELTR), la più frequente indicazione per il trapianto di fegato è la cirrosi (50%), principalmente correlata all'abuso di alcool per il 19% e alle infezioni virali croniche per il 22%, di cui HCV 12% e HBV 5% delle indicazioni complessive al trapianto (Figura 1).

La cirrosi è seguita dai tumori epatici primitivi (17%, prevalentemente l'epatocarcinoma 15%), dalle malattie colestatiche (9%) e dall'insufficienza epatica acuta (9%, di cui 2% epatiti acute virali, 2,4% farmaci, 0,3% altre sostanze tossiche, 4,4% cause sconosciute).

Tra i pazienti con epatocarcinoma sottoposti al trapianto la più comune epatopatia sottostante è HCV (43%), a seguire cirrosi alcolica (27%) e HBV (16%).

Tra le malattie colestatiche, la cirrosi biliare primitiva corrisponde al 5%, la colangite sclerosante primitiva al 4%, mentre l'atresia biliare primitiva è la principale indicazione per il trapianto nella popolazione pediatrica.

Le malattie metaboliche rappresentano il 6% di tutte le indicazioni, tra cui la polineuropatia amiloide familiare, il morbo di Wilson e il deficit di  $\alpha$ 1-antitripsina sono le epatopatie più frequenti di questa categoria (1% ciascuna).

La sindrome di Budd-Chiari e i tumori epatici benigni compongono solo l'1% delle indicazioni per trapianto di fegato.

Le metastasi epatiche neuroendocrine lo 0,5% dei LT [8].



## INDICATIONS FOR LIVER TRANSPLANTATION

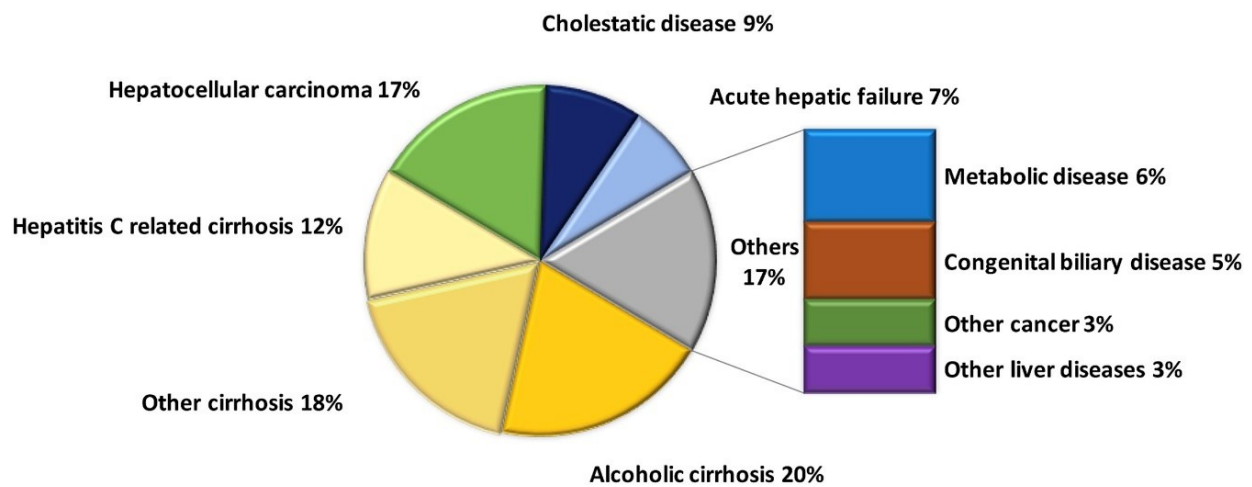


Figura 1. Indicazioni per il trapianto epatico [10]

La composizione delle liste di attesa dei pazienti candidati al trapianto di fegato è significativamente cambiata con il tempo. In Europa, dal 2014 al 2017, i pazienti trapiantati per epatopatia da HCV sono passati dal 21% all'11%, con una riduzione sia dei pazienti trapiantati per cirrosi, sia di quelli trapiantati per epatocarcinoma.

Al contrario, gli interventi per steatoepatite non alcolica (NASH) sono passati dallo 0,9% al 5%; incremento comunque meno marcato di quello registrato negli Stati Uniti, in cui la NASH è arrivata a figurare come la seconda indicazione per numero di pazienti trapiantati.

Questi dati sono un'evidenza concreta dell'impatto positivo sulla salute dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta e delle conseguenze negative delle abitudini alimentari scorrette, responsabili dell'ormai dilagante epidemia di obesità, che tra le varie complicanze causa anche danno epatico [9].

## 1.5.Valutazione del paziente candidato

A guidare la decisione di inserire il paziente in lista d'attesa per il LT c'è un'ampia valutazione medica, elencata nella Tabella 2 [10].

<b>Visita generale</b>
Anamnesi farmacologica, chirurgia pregressa e valutazione delle vaccinazioni (epatite A/B, tetano, difterite, poliomielite); Esame obiettivo; Valutazione psicosociale da parte dello psichiatra; Valutazione dell'epatologo; Consultazione con il chirurgo dei trapianti;
<b>Analisi del sangue</b>
Gruppo sanguigno AB0 e Rhesus, emocromo completo, elettroliti, azotemia, creatinina, coagulazione (INR, APTT, fattore II, fattore V), indici di danno epatico, glicemia, ferritina, transferrina, elettroforesi delle proteine, ormoni tiroidei, marcatori tumorali (AFP, CA19.9, CEA, CA125 nelle femmine e PSA nei maschi), tipizzazione degli anticorpi (IgA, IgG, IgM, ANA, AMA);
<b>Analisi chimico-fisica e microscopica delle urine;</b>
<b>Indagini microbiologiche e virologiche</b>
Sierologia di HAV, HBV, HCV, HDV, CMV (IgM, IgG), EBV (IgG, IgM), VZV (IgG, IgM), HIV, tubercolosi;
<b>Visite specialistiche per escludere infezioni/tumori</b>
Visita odontoiatrica/maxillofacciale/ORL; Visita dermatologica; Visita ginecologica o urologica; EGDS; Colonscopia in pazienti a rischio o > 40anni;
<b>Valutazione del rischio operatorio</b>
Test di funzionalità polmonare ed emogasanalisi; ECG ed ecocardiografia; Cateterismo cardiaco in pazienti a rischio o >65 anni; Visita da parte dell'anestesista al momento del trapianto;
<b>Valutazione radiologica</b>
RX dei seni paranasali; Angio-TC trifase toracica e addominale; Mammografia nei pazienti di sesso femminile con > 40 anni; Ecografia duplex del fegato;
<b>Valutazione finale</b>
Revisione interdisciplinare da parte del comitato trapianti composto dall'epatologo, dal chirurgo dei trapianti, dall'anestesista dei trapianti, dal radiologo e dallo psichiatra.

Tabella 2. Indagini richieste prima del trapianto di fegato

Alcune comorbilità vengono scoperte solo durante il processo di valutazione, ma possono essere corrette prima del trapianto. Poiché l'età del paziente trapiantato è aumentata nel corso degli anni, le malattie cardiovascolari sono comuni e devono essere trattate prima dell'inserimento in lista. Un numero crescente di pazienti nei paesi occidentali soffre di obesità patologica e deve essere valutato criticamente considerando il rischio peri-operatorio e la probabile necessità di perdita di peso con o senza chirurgia bariatrica.

Fino ad un terzo dei pazienti con cirrosi sviluppa il diabete ed è richiesto un buon controllo metabolico prima dell'inserimento in lista. Bisogna inoltre considerare l'effetto della terapia immunosoppressiva a lungo termine, che aumenta il rischio di diabete mellito e peggiora quello preesistente [11].

### **1.6.Sistema assegnazione del trapianto epatico**

Il giusto tempismo di esecuzione è cruciale perché abbia successo il trapianto di fegato. Andrebbe effettuato prima del verificarsi di complicanze potenzialmente letali o che potrebbero compromettere l'attuabilità dell'intervento stesso; di contro, effettuare un trapianto troppo precocemente esporrebbe il paziente a rischi eccessivi, legati sia all'intervento chirurgico sia alla terapia immunosoppressiva, che potrebbero superare i benefici procurati dell'atto terapeutico.

A causa dello squilibrio tra il numero di riceventi idonei e di donatori deceduti è necessario stabilire quali pazienti trapiantare prima. Attualmente, la priorità dei pazienti in lista di attesa si basa sul modello "sickest-first", che prevede di assegnare l'organo al paziente con malattia più grave, senza tenere conto né del tempo di attesa (tranne che per decidere tra due potenziali destinatari con lo stesso punteggio) né della prognosi post-trapianto. Ciò soddisfa l'opinione prevalente della comunità scientifica, che ritiene l'urgenza del trattamento il determinante decisivo.

Dal 2002 il punteggio MELD (Model of End-stage Liver Disease), basato solamente su misure oggettive (creatinina sierica, tempo di protrombina espresso come INR e bilirubina), viene utilizzato per definire la severità dell'epatopatia. Inizialmente, il punteggio MELD venne proposto per determinare la prognosi a breve termine dei pazienti sottoposti a TIPS

dopo sanguinamento gastrointestinale [12], solo in seguito fu adottato per prevedere la mortalità a 3 mesi nei pazienti con malattia epatica allo stadio terminale [13]. Nella Tabella 3 sono elencati i criteri di assegnazione d'organo utilizzati in passato e attualmente in vigore.

<b>CRITERI DI ASSEGNAZIONE DEL TRAPIANTO DI FEGATO</b>
<b>PRECEDENTE SCHEMA DI ALLOCAZIONE</b>
<p><b>Stadio 1.</b> Insufficienza epatica fulminante</p> <p><b>Stadio 2A.</b> Malattia epatica cronica con punteggio CPT <math>\geq 10</math>, ricoverato in terapia intensiva, aspettativa di sopravvivenza <math>&lt; 7</math> giorni e uno dei seguenti: encefalopatia epatica <math>\geq</math> III stadio, sanguinamento delle varici esofagee refrattario al trattamento, sindrome epatorenale, ascite refrattaria o versamento pleurico, coagulopatia con sanguinamento continuo</p> <p><b>Stadio 2B.</b> Malattia epatica cronica con punteggio CPT <math>\geq 10</math> o <math>\geq 7</math> uno dei seguenti: sanguinamento delle varici esofagee, storia di peritonite batterica spontanea, ascite refrattaria o versamento pleurico, sanguinamento refrattario</p> <p><b>Stadio 3.</b> Punteggio CPT <math>\geq 7</math></p>
<b>CORRENTE SCHEMA DI ALLOCAZIONE</b>
<p><b>MELD</b> = <math>3,78 \times \log_e</math> bilirubina (mg/dl) + <math>11,2 \times \log_e</math> INR + <math>9,57 \times \log_e</math> creatinina (mg/dl) + 6,43 (<math>\times 0</math> se malattia alcolica o colestatica, <math>\times 1</math> per qualsiasi altro tipo di malattia epatica)</p>

Tabella 3. Criteri di assegnazione d'organo

Diversamente dalle 4 categorie di severità (stadio 1, 2A, 2B, 3) e degli 8 potenziali punteggi compresi tra 7 e 15 della precedente classificazione Child-Pugh-Turcotte (CTP), la scala MELD è continua, con 34 livelli compresi tra 6 e 40.

Rispetto allo schema di allocazione precedente sono stati rimossi gli stadi 2A, 2B e 3, mentre è rimasto lo stadio 1. Quest'ultimo comprende i pazienti con priorità urgente a causa di epatite fulminante o necessità ritrapianto connessa al fallimento d'organo (Primary Graft Non Function) o alla trombosi dell'arteria epatica.

Il trapianto epatico è raccomandato per valori di MELD  $\geq 15$ , in quanto il tasso di sopravvivenza a 1 anno dei pazienti trapiantati con MELD  $\leq 14$  risulta inferiore di quelli con lo stesso punteggio non trapiantati [14].

Poiché i candidati al LT per HCC potrebbero non essere sufficientemente scompensati per ricevere un organo e poiché un'attesa prolungata si traduce spesso in una progressione della neoplasia oltre i criteri di Milano, a questi pazienti si assegnano punti MELD aggiuntivi in

funzione delle caratteristiche del tumore (stadio della neoplasia, livello di  $\alpha$ -feto proteina e risposta alle procedure di down-staging).

Sono state riconosciute molte altre condizioni oltre l'HCC in cui la mortalità a breve termine non correla adeguatamente con la necessità di trapianto del paziente. Queste costituiscono altre eccezioni al MELD, elencate nella Tabella 4, in cui allo stesso modo dei pazienti con HCC si assegnano punti aggiuntivi [15].

<b>Manifestazioni della cirrosi</b>
Ascite refrattaria
Sanguinamenti gastrointestinali ricorrenti
Encefalopatia epatica cronica
Sindrome epatopolmonare
Iperensione portopolmonare
Prurito intrattabile resistente alla terapia medica
<b>Altre malattie epatiche</b>
Sindrome di Budd-Chiari
Polineuropatia amiloide familiare
Fibrosi cistica
Teleangectasia emorragica ereditaria
Malattia del fegato policistico
Ossaluria primaria
Colangiti ricorrenti
<b>Neoplasie maligne</b>
Epatocarcinoma
Colangiocarcinoma

Tabella 4. Eccezioni al MELD score

Per i pazienti di età inferiore ai 12 anni si utilizza il PELD (Pediatric End-stage Liver Disease) che oltre ai parametri del MELD (INR, bilirubina e creatinina sierica) considera anche l'età del paziente e l'eventuale deficit dell'accrescimento.

Sono stati proposti nuovi punteggi con l'intento di migliorare il valore predittivo del MELD: il MELD-Na, che comprende la sodiemia come variabile aggiuntiva; l'iMELD che include l'età e la sodiemia [16]; il delta-MELD che include la variazione del punteggio MELD nel tempo e l'HCC-MELD che combina  $\alpha$ -fetoproteina, dimensioni del tumore e MELD [17], ma al momento non c'è generale consenso riguardo al loro utilizzo.

Sebbene il MELD score guidi la sistemazione degli organi in molti paesi d'Europa e negli USA, per assegnare l'innesto è richiesta anche la compatibilità del gruppo sanguigno e dimensioni corporee affini tra donatore e ricevente.

## 1.7. Donatori

La maggior parte delle donazioni di organi proviene dai cadaveri a cuore battente, principalmente vittime di trauma cranico. Gli organi dei donatori deceduti per morte cerebrale (DBD) ad un'età inferiore a 60 anni sono accettati se i loro possessori soddisfano i seguenti criteri: stabilità emodinamica, adeguata ossigenazione, assenza di infezione batterica o fungina, assenza di traumi addominali, assenza di disfunzione epatica ed esclusione sierologica dell'epatite B e C e dell'HIV. Le funzioni cardiovascolari e respiratorie sono mantenute artificialmente fino a quando il fegato non viene asportato. Segue l'infusione di una soluzione elettrolitica fredda, per preservare l'organo una volta interrotta la perfusione. A questo punto, il fegato del donatore viene rimosso e conservato in azoto liquido. L'uso della soluzione di conservazione UW, ricca in lattobionato e raffiniosio, ha consentito di estendere il tempo di ischemia fredda fino a 20 ore; tuttavia, l'intervallo di tempo più ragionevole per effettuare il trapianto è di 12 ore.

Il pool di donatori deceduti per morte cerebrale è limitato. Pertanto, nell'ultimo decennio, sono state implementate strategie alternative per aumentare il bacino di organi disponibili per il trapianto.

Una di queste è sfruttare i donatori marginali. Sebbene non universalmente definiti, i donatori marginali includono una vasta gamma di pazienti con caratteristiche non ideali (età >65 anni, persistenza in ICU con ventilazione per più di 7 giorni, BMI>30, steatosi epatica >40%, sodiemia >165mmol/L, infezioni da HCV e HBV). Questa strategia ha come effetto negativo tassi di complicanze più elevati, tra cui fallimento precoce dell'innesto (PNF), lesioni biliari di tipo ischemico e necessità di ritrapianto [18].

La donazione dopo morte cardiaca è ben consolidata negli USA, ma è ancora controversa in Europa. Il trapianto di organi da donatore deceduto per morte cardiaca (DCD) è associato a una maggiore incidenza di danno da ischemia-riperfusion, PNF, ritardo nella ripresa della funzione dell'organo e ischemia biliare. Tuttavia, se si selezionano accuratamente gli organi e si assegnano ai riceventi appropriati, possono essere utilizzati in modo sicuro ed efficace [19].

Un'altra tecnica per aumentare il pool di donatori è il trapianto di fegato split. Il fegato del donatore può essere diviso tra due pazienti, al ricevente adulto viene impiantato il lobo destro

esteso (IV segmento incluso) e al ricevente pediatrico il rimanente lobo sinistro (II-III segmento).

Un'alternativa più praticabile è il trapianto di fegato da donatore vivente (Living Donor Liver Transplant, LDLT), un metodo con numeri in aumento in tutto il mondo. Nei paesi asiatici, costituisce da solo quasi il 90% dei trapianti [20], mentre negli Stati Uniti e in Europa Occidentale è una pratica ancora limitata, pari al 5% dei trapianti eseguiti [21].

Nel trapianto da donatore vivente il fegato del soggetto adulto sano viene resecato come raffigurato in Figura 2. Il trapianto del segmento laterale sinistro, introdotto nel 1990 per compensare la carenza estrema di organi idonei per pazienti di età pediatrica, rappresenta attualmente un terzo di tutte le procedure pediatriche di trapianto epatico, mentre nel ricevente adulto viene trapiantato il lobo epatico destro. Il fegato rimanente del donatore sano, si rigenera fino al 90% del suo volume originale in soli 3 mesi.

I vantaggi del LDLT sono il trapianto di un organo proveniente da un donatore sano, la riduzione del tempo di ischemia fredda, l'effettuazione dell'intervento chirurgico in regime di elezione e una tempistica di intervento non più dipendente dalla disponibilità di organi, ma guidata dalla condizione clinica del paziente.

Tuttavia, il trapianto da donatore vivente non è privo di rischi. Il LDLT è chirurgicamente più impegnativo del trapianto dell'intero organo a causa delle dimensioni delle anastomosi, in particolare quelle dell'arteria e del dotto biliare che sono di 3-4 mm di diametro. Per questo motivo sono più frequenti le complicanze biliari e vascolari. Il donatore ha in media 10 settimane di disabilità medica, nel 5% dei casi complicanze biliari, tra il 9 e il 19% dei casi complicanze post-operatorie (tra cui infezione della ferita chirurgica, occlusione dell'intestino tenue e laparocèle) e un rischio di morte che può arrivare allo 0,8% [22].

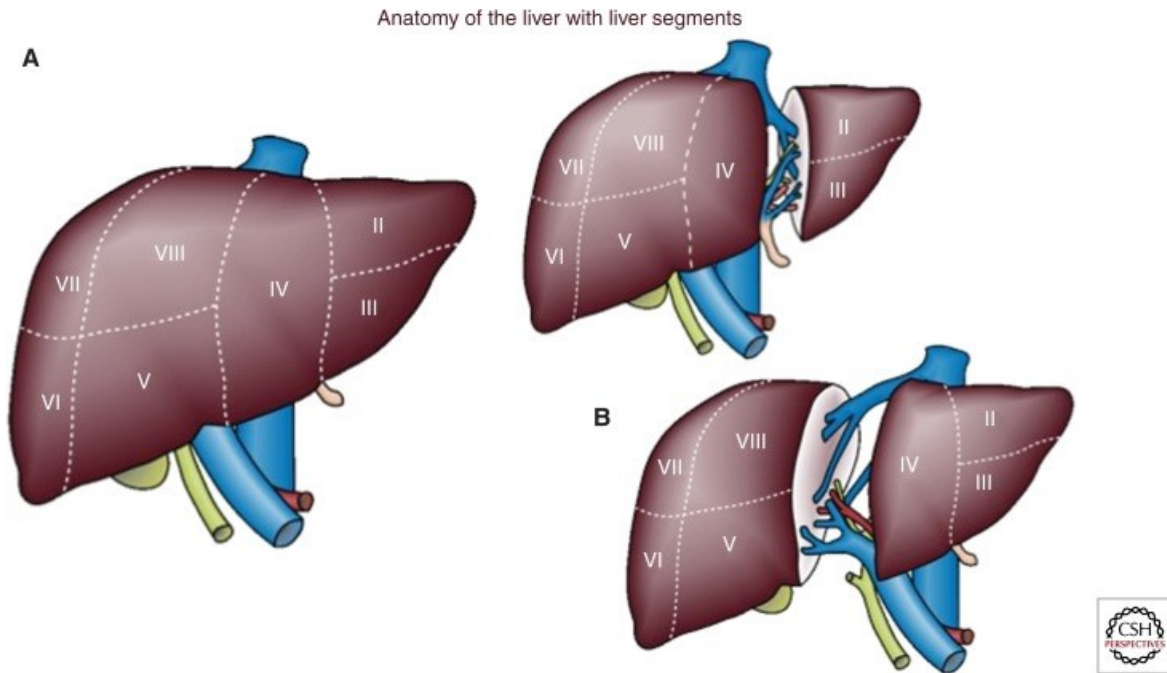


Figura 2. Anatomia del fegato con segmenti epatici (A); Donazione vivente del segmento II/III per ricevente pediatrico (B); Donazione vivente del lobo destro (segmenti V, VI, VII, VIII) per ricevente adulto

## 1.8. Tecnica chirurgica

Il trapianto di fegato convenzionale o standard, il più realizzato in Europa e negli Stati Uniti [23], utilizza il fegato del donatore per intero e lo inserisce nel quadrante superiore destro, precedentemente occupato dal fegato malato (trapianto ortotopico).

Si procede con un'incisione angolare destra per raggiungere il fegato nativo che deve essere asportato. A seconda che venga o meno conservata la vena cava inferiore (VCI) del ricevente, cambia la tecnica chirurgica. La maggior parte dei chirurghi utilizza la tecnica piggy-back, che preserva la VCI nativa, andando a sezionare le vene sovraepatiche nel punto in cui emergono dal fegato [24]. In questo modo, non è più necessario il clampaggio della VCI, che provocava una massiva riduzione del ritorno venoso da cui potevano originarsi squilibri pressori difficili da gestire durante l'intervento chirurgico. Secondariamente all'impiego di metodica, si è osservata inoltre, una drastica riduzione dell'incidenza delle stenosi anastomotiche della VCI [25].

Dopo che anche la vena porta, l'arteria epatica e il dotto biliare comune sono stati dissecati, il fegato nativo può essere rimosso e sostituito dall'organo del donatore.



Durante la fase anepatica possono subentrare coagulopatia, ipoglicemia, ipocalcemia e ipotermia che devono essere prontamente gestite dagli anestesisti.

Nella tecnica piggy-back l'anastomosi cavale viene confezionata andando a suturare la porzione sovraepatica della VCI del donatore con le tre vene epatiche del ricevente, previa dilatazione del loro lume a formare un unico ostio (illustrato nella Figura 3).

Se la VCI del ricevente non viene conservata, l'intervento chirurgico prevede la ricostruzione vascolare tramite anastomosi termino-terminale tra la VCI del donatore e le porzioni di VCI del ricevente sopra e sottoepatiche.

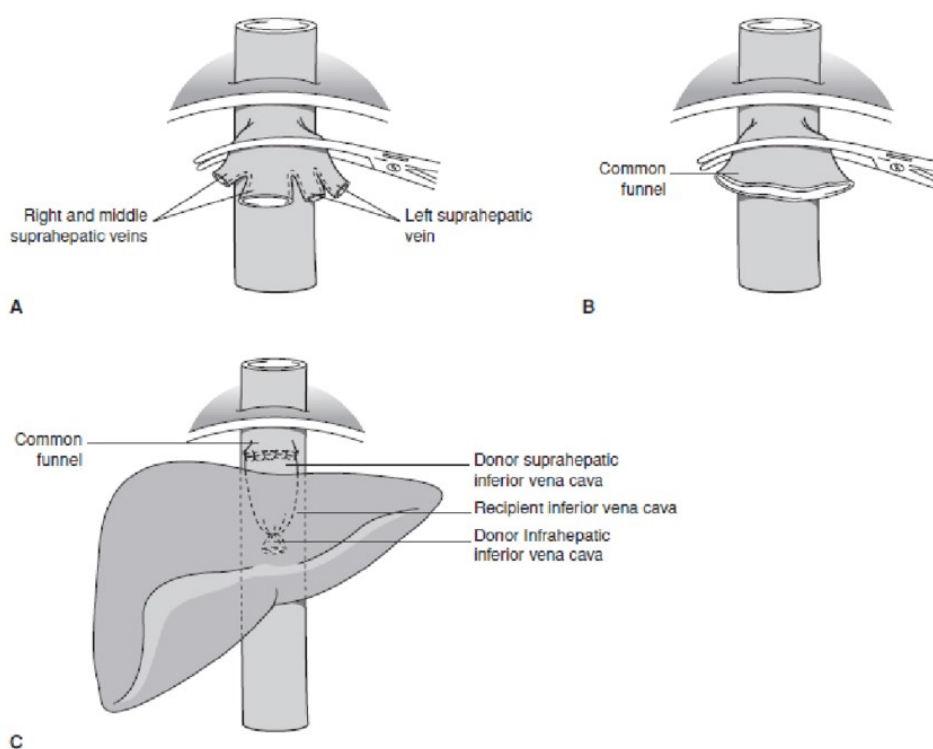


Figura 3. Trapianto di fegato con tecnica piggy-back. Creazione del tratto confluenza comune per il deflusso venoso epatico e anastomosi con la VCI del donatore

Dopo l'anastomosi della vena cava inferiore, si effettuano in successione quella della vena porta, dell'arteria epatica e del dotto biliare. La ricostruzione della via biliare si realizza mediante sutura termino-terminale dei dotti biliari comuni oppure mediante coledoco-digiunostomia con un'ansa alla Roux-en-Y, se il dotto biliare comune del ricevente non può essere utilizzato (ad es., nella colangite sclerosante).

Al giorno d'oggi il trapianto di fegato è un'operazione standardizzata di durata media di 8 ore (intervallo compreso tra 6-18 ore), che può essere eseguita senza alcuna trasfusione di

sangue; tuttavia, l'eccessivo sanguinamento che si potrebbe verificare in presenza di ipertensione portale e coagulopatia (data dal tempo di protrombina elevato e/o dalla trombocitopenia) deve essere corretto con la somministrazione di plasma expanders e la trasfusione di emocomponenti.

Le complicanze chirurgiche dopo LT continuano ad avere un impatto importante sul decorso post-operatorio, sulla prognosi a breve e a lungo termine.

La trombosi dell'arteria epatica (incidenza dell'1-7%), si presenta con insufficienza del fegato trapiantato. Il 50% dei casi può essere trattato con procedure di rivascolarizzazione, i rimanenti necessitano di ritrapianto, con ripercussioni sostanziali sulla prognosi del paziente: la sopravvivenza a 5 anni cala al 27,4% [26].

Tra le complicanze delle vie biliari rientrano la fistola e la stenosi. La fistola biliare (5% di incidenza), si risolve facilmente con il posizionamento provvisorio di una endoprotesi tramite ERCP [27]. La stenosi dell'anastomosi coledoco-coledocica (incidenza del 4-9% e comparsa nella maggior parte dei pazienti entro il primo anno dal trapianto) si tratta con dilatazione endoscopica mediante palloncino e posizionamento di una endoprotesi tramite ERCP. In caso di insuccesso è necessario ritornare in sala operatoria per confezionare una anastomosi coledoco-digiunale [28].

Complessivamente, il fallimento dell'organo trapiantato si verifica nel 7-10% degli adulti [29] e il ritrapianto d'urgenza costituisce l'unica terapia adeguata. Le cause principali si suddividono in precoci (trombosi dell'arteria epatica e PNF) e tardive (rigetto cronico e recidiva della malattia epatica primaria). Il ritrapianto aumenta la morbilità e la mortalità del paziente, con tassi di sopravvivenza a breve termine inferiore al 60% in pazienti sottoposti a trapianto con MELD superiore a 25.

## **1.9. Terapia immunosoppressiva**

La terapia immunosoppressiva è essenziale per prevenire il rigetto d'organo nel paziente trapiantato. L'obiettivo principale è raggiungere l'equilibrio tra grado di immunosoppressione e competenza immunologica. Infatti, se da un lato, il rigetto acuto e cronico possono minacciare la sopravvivenza dell'organo, dall'altro una dose cumulativa eccessiva di farmaci

immunosoppressori predispone a infezioni opportunistiche per le quali il paziente può soccombere.

L'immunosoppressione dopo il trapianto di fegato può essere distinta in terapia di induzione e terapia di mantenimento.

La terapia di induzione solitamente consiste nella somministrazione di corticosteroidi per via endovenosa a partire dalla riperfusione intraoperatoria dell'organo trapiantato. Gli steroidi bloccano la sintesi di IL-1 e IL-2 e inibiscono l'attivazione di linfociti T. Sono la colonna portante di tutti i regimi immunosoppressivi e trovano impiego anche nella terapia di mantenimento a dosaggi minori.

Altri agenti di induzione sono gli anticorpi monoclonali diretti contro il recettore IL-2 (daclizumab e basiliximab), e gli anticorpi policlonali anti-timociti, dotati di una potente azione linfopenizzante. Sono farmaci sempre più utilizzati perché consentono di ritardare l'assunzione degli inibitori della calcineurina, aspetto fondamentale soprattutto nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Il cardine della terapia di mantenimento sono gli inibitori della calcineurina, ciclosporina e tacrolimus, in combinazione con altri agenti antiproliferativi per limitare la loro tossicità dose-dipendente. Entrambi interagiscono con i recettori citoplasmatici (rispettivamente ciclofillina e FKBP12) e formano un complesso inattivante la calcineurina. Interrompendo la trascrizione del gene dell'IL2 e la sua secrezione, bloccano la precoce attivazione dei linfociti T. L'azione specifica di queste molecole non danneggia le altre cellule in rapida divisione del midollo e il loro impiego ha permesso di ridurre la frequenza delle infezioni sistemiche post-trapianto. L'effetto collaterale più comune è la nefrotossicità, mediata dal danno tubulare dose-dipendente e dal vasospasmo diretto dell'arteria renale. Altri effetti avversi sono l'ipertensione, l'iperkaliemia, la neurotossicità (tremori, psicosi, convulsioni, allucinazioni, coma) e l'intolleranza glucidica; l'iperplasia gengivale e l'irsutismo sono effetti collaterali esclusivi della ciclosporina.

Il tacrolimus viene preferito alla ciclosporina dopo che i risultati emersi da una metanalisi che includeva 3813 pazienti, hanno mostrato, nei pazienti trattati con tacrolimus, una mortalità a 1 e 3 anni dopo il trapianto inferiore, minori perdite d'organo e meno episodi di rigetto [30].

Il metabolita attivo del micofenolato mofetile, l'acido micofenolico, agisce come inibitore selettivo dell'inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH), un enzima coinvolto nella sintesi delle purine. L'inibizione della proliferazione delle cellule B e T produce l'effetto immunosoppressivo per cui trova impiego sia nella prevenzione che nel trattamento del rigetto d'organo, in combinazione con gli inibitori della calcineurina [31]. Gli effetti avversi più comuni del micofenolato sono la leucopenia e i disturbi gastrointestinali.

Gli inibitori di mTor, sirolimus ed everolimus, inibiscono la proliferazione delle cellule B e T. La loro attività immunosoppressiva è correlata al blocco dell'induzione della proliferazione mediata dall'IL-2 e dall'IL-15. Gli effetti collaterali includono iperlipidemia dose-dipendente, tossicità midollare (trombocitopenia, anemia, leucopenia) e ritardo nella guarigione della ferita, tuttavia non provocano tossicità renale.

Grazie ai nuovi regimi immunosoppressivi, la frequenza degli episodi di rigetto acuto e cronico è in costante diminuzione rispetto agli anni passati. I riceventi LT che sviluppano un episodio di rigetto acuto (15-30%), rispondono all'infusione di boli ripetuti di metilprednisolone. Al contrario, il rigetto cronico è difficile da controllare con la terapia farmacologica e può condurre alla perdita d'organo; tuttavia, si tratta di una complicanza non comune che si verifica in meno del 2% dei casi [32].

### **1.10. Risultati a lungo termine**

La sopravvivenza a lungo termine dei pazienti trapiantati al giorno d'oggi raggiunge il 90% e il 70%, rispettivamente a 1 e 5 anni dal trapianto [33]. Le cause di morte variano a seconda al periodo di tempo dal LT. Le infezioni intra e perioperatorie e le complicanze chirurgiche compongono il 60% dei decessi nel primo anno post-operatorio, mentre recidive della malattia di base, tumori maligni di nuova insorgenza e malattie cardiovascolari sono le principali cause di morte in seguito [34].

## 2. INFEZIONI NEL PAZIENTE TRAPIANTATO DI FEGATO

### 2.1. Concetti generali

I pazienti con trapianto di fegato hanno uno dei tassi di infezione post-operatori più alti: circa 2/3 dei trapiantati sviluppano almeno un episodio infettivo. Le infezioni batteriche costituiscono la categoria più numerosa, seguite dalle infezioni fungine, virali e protozoarie [35]. Le sedi più frequentemente coinvolte sono il sito chirurgico, la cavità addominale, i polmoni, le vie urinarie e le infezioni del torrente ematico [36].

La probabilità di infezione a seguito del trapianto è influenzata fortemente da numerosi fattori di rischio: le comorbidità del ricevente, l'età sia del donatore che del ricevente, le precedenti esposizioni agli antibiotici, la complessità tecnica dell'intervento chirurgico, la durata dell'intervento, la possibile compromissione dell'integrità funzionale dell'organo da trapiantare secondaria all'ischemia fredda o a problemi di rivascularizzazione, la durata del ricovero in terapia intensiva, la necessità di ritrapianto e il tipo di immunosoppressione.

In particolare, per azione della terapia immunosoppressiva, anche l'esposizione a situazioni di contagio benigne per il soggetto sano, possono comportare gravi conseguenze nel paziente trapiantato. I farmaci antirigetto indeboliscono il sistema immunitario e attenuano le manifestazioni cliniche peculiari dello stato settico. Al tempo stesso, un comune segno come la febbre, può manifestarsi nel paziente trapiantato in caso di rigetto acuto o di altre cause non infettive, rendendo il percorso diagnostico tortuoso.

Le fonti di infezione possono essere suddivise in due categorie: le infezioni procurate dal donatore e le infezioni del ricevente.

**Infezioni procurate dal donatore.** Il trapianto d'organo può facilitare la trasmissione di microrganismi presenti nel donatore. La colonizzazione batterica di un organo destinato al trapianto è un evento relativamente frequente, tuttavia, i patogeni che abitualmente si trasmettono da donatore a ricevente sono agenti eziologici di infezioni latenti (CMV, EBV, *Toxoplasma gondii*, HBV, HIV) e meno frequentemente di batteriemie o viremie attive, non riconosciute al momento del recupero dell'organo.

Per limitare questa sorgente di infezione post-trapianto, si esegue uno screening delle malattie infettive mediante test sierologici, basato sul rilevamento degli anticorpi [37].

I pazienti deceduti con batteriemia attiva per essere candidati alla donazione devono essere prima trattati con terapia antibiotica per almeno 48 ore; ciononostante, spesso nella pratica clinica, non si riesce a documentare la clearance dell'infezione, a causa della finestra temporale limitata per l'approvvigionamento degli organi e al periodo di incubazione necessario per ottenere il risultato delle emocolture [38]. Una volta effettuato il trapianto, la stessa terapia andrà proseguita nel ricevente per almeno 14 giorni, con eventuale prolungamento in caso di infezione da parte di microrganismi virulenti (*S. aureus* o *P. aeruginosa*) [39].

**Infezioni procurate dal ricevente.** I candidati al trapianto di fegato possono avere peritonite batterica spontanea, altre infezioni intra-addominali, polmonite ab ingestis o infezioni correlate al catetere. Inoltre, l'ospedalizzazione pre-trapianto del paziente in lista d'attesa con scarse condizioni generali può favorire la colonizzazione da parte di batteri nosocomiali antibiotico-resistenti, tra cui *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), *Enterococco vancomicina-vancomicina* (VRE), specie di *Candida* resistenti al fluconazolo, *Clostridium difficile* o specie di *Aspergillus*; i quali possono essere responsabili di severe infezioni post-operatorie [40].

Lo spettro dei potenziali agenti patogeni è ampio e il rischio di infezione post-trapianto varia soprattutto in funzione della terapia immunosoppressiva, per cui si possono individuare tre finestre temporali distinte, riassunte nella Figura 4, in cui insorgono infezioni con caratteristiche simili: 1) periodo iniziale (primo mese dal trapianto); 2) periodo intermedio (2-6 mesi dopo il trapianto); 3) periodo tardivo (oltre il sesto mese dal trapianto).

#### PERIODO INIZIALE

Subito dopo il trapianto predominano le comuni infezioni postoperatorie, simili a quelle dei pazienti che si sottopongono ad interventi di chirurgia generale: polmoniti, infezioni della ferita chirurgica, sovrainfezioni di raccolte addominali, infezioni delle vie urinarie, batteriemie (comprese quelle associate a catetere vascolare) e infezioni delle vie biliari; queste ultime favorite dalle complicanze chirurgiche precoci, quali l'ischemia dei dotti biliari e la fistola dell'anastomosi biliare.

L'unica infezione virale comune che si verifica nelle primissime settimane di degenza è la riattivazione del virus Herpes Simplex (HSV) in individui sieropositivi già prima del trapianto.

Tra le infezioni osservate nel primo mese, ci sono quelle attribuibili alla permanenza in unità di terapia intensiva, ovvero le coliti da *Clostridium difficile* e da VRE, le candidemie ed infine le viremie procurate dal donatore, seppur rappresentino una quota minoritaria.

In questa fase le infezioni opportunistiche sono assenti, poiché l'effetto completo dell'immunosoppressione non è ancora pienamente manifesto.

#### PERIODO INTERMEDIO POST-TRAPIANTO

Tra il primo mese e il sesto mese postoperatorio l'immunosoppressione raggiunge il suo massimo grado e le infezioni opportunistiche da parte di CMV, miceti (*Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*), parassiti (*Pneumocystis*, *Toxoplasma*) e batteri (*Nocardia*, *Legionella*, *Listeria*, micobatteri) predominano.

Parlare dell'infezione da parte di CMV è di interesse ai fini della trattazione delle infezioni del torrente ematico perché, mediante effetti indiretti, questa infezione virale aumenta lo stato di immunocompromissione del paziente, quindi il rischio di infezioni opportunistiche. C'è infatti una sorprendente associazione tra CMV e le infezioni fungine invasive [41].

#### PERIODO TARDIVO POST-TRAPIANTO

Il rischio di infezione diminuisce sei mesi dopo il trapianto, dal momento che si scala la terapia immunosoppressiva nei pazienti che raggiungono una funzione d'organo sufficiente. Tuttavia, persiste un'augmentata suscettibilità nei confronti dei patogeni comunitari e possono verificarsi infezioni batteriche, in seguito di complicanze biliari tardive. L'unica infezione virale opportunistica osservata durante questo periodo è la riattivazione del VZV che si manifesta come Herpes zooster.

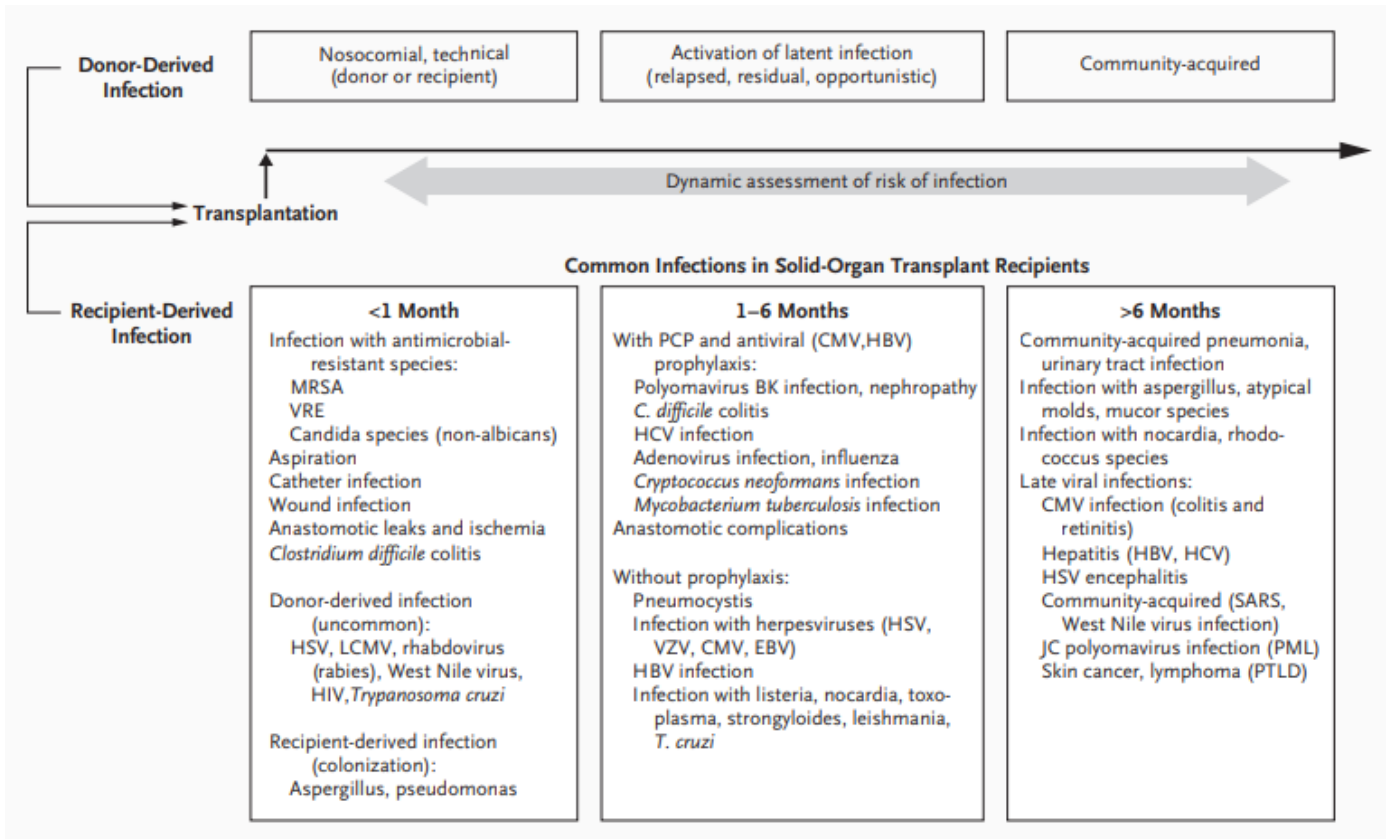


Figura 4. Timeline delle infezioni dopo Trapianto di organo

Sfortunatamente, non esiste ancora uno score prognostico che misuri con precisione il rischio infettivo del paziente dopo trapianto epatico. Per stimare il rischio di infezione a breve e lungo termine bisogna considerare: lo screening sierologico svolto sul donatore e sul ricevente prima del trapianto, l'esito tecnico dell'intervento chirurgico, il rischio di rigetto e l'intensità dell'immunosoppressione necessaria per prevenirlo. Durante il follow up del paziente trapiantato il clinico partendo dalla valutazione del rischio di infezione, aggiusterà il dosaggio della terapia immunosoppressiva [42].



## 2.2. Profilassi delle infezioni

Le strategie di prevenzione hanno modificato drasticamente l'incidenza e la gravità delle infezioni post-trapianto [43]; ne fanno parte le vaccinazioni, le misure igieniche ospedaliere, la profilassi antibiotica e antivirale, la decontaminazione intestinale selettiva e la terapia preventiva.

La necessità di vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia, difterite, pertosse, tetano, infezione da HBV, poliomielite, varicella, influenza e pneumococco deve essere valutata prima del trapianto [44]. Durante l'immunosoppressione la vaccinazione è meno efficace e la somministrazione di vaccini vivi attenuati è controindicata, per cui è importante vaccinare i candidati al trapianto prima che siano sottoposti all'intervento chirurgico.

Una rigorosa aderenza ai principi di gestione del catetere intravascolare raccomandati dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ha dimostrato ridurre l'incidenza delle batteriemie correlate al catetere centrale.

La terapia antibiotica profilattica viene somministrata di routine nell'immediato postoperatorio periodo. Nella scelta dell'antibiotico si considera sia la prevalenza epidemiologica degli agenti eziologici che provocano le infezioni post-trapianto, sia i rischi individuali di esposizione a potenziali agenti patogeni [45]. La profilassi standard impiegata dalla Chirurgia Epatobiliare e Pancreatica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona è ampicillina/sulbactam e cefotaxime. La vancomicina o la teicoplanina sono somministrate esclusivamente ai pazienti colonizzati da MRSA identificati mediante screening preoperatorio. In uno studio condotto su pazienti sottoposti a trapianto di fegato con colonizzazione nasale sostenuta da MRSA, i tassi di infezione sono diminuiti dal 40,4% al 4,1% e il tasso di BSI dal 25,5% al 4,1% [46]. La profilassi viene interrotta il terzo giorno dopo il LT, a meno che non si verifichi un'infezione sospetta o documentata.

La profilassi antifungina è limitata ai pazienti ad alto rischio di candidosi, individuati attraverso i criteri dell'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), enunciati nella Tabella 5.

CRITERI MINORI
MELD score 20-30 Split Liver Transplantation Trasfusioni di più di 40 sacche di emocomponenti Coledoco-Digiunostomia Roux en Y Insufficienza renale non richiedente terapia renale sostitutiva Reintervento precoce o complicanze chirurgiche Colonizzazione/infezione multifocale da Candida spp.
CRITERI MAGGIORI
MELD score >30 Retrapianto Epatite Fulminante Insufficienza renale trattata con terapia renale sostitutiva

Tabella 5. Criteri per la profilassi antifungina nei pazienti sottoposti a trapianto epatico

La profilassi è indicata subito dopo il trapianto se il paziente presenta un criterio maggiore o due criteri minori. I farmaci utilizzati sono fluconazolo, amfotericina B liposomiale o echinocandina [47]. La durata della profilassi antifungina varia a seconda del centro dai 2 ai 14 giorni e bisogna fare attenzione alle potenziali interazioni tra azoli e inibitori della calcineurina [48].

La decontaminazione intestinale selettiva (SBD) è un'ulteriore strategia nel trapiantato di fegato per prevenire la colonizzazione del tratto gastrointestinale da parte di bacilli Gram-negativi aerobi e funghi, risparmiando la flora intestinale anaerobica [49]. È stato dimostrato che l'uso di SBD riduce le infezioni batteriche in due studi randomizzati svolto su pazienti sottoposti a trapianto di fegato [50]. Tuttavia, non è una misura impiegata nei pazienti che fanno parte questo studio.

La prevenzione dell'infezione da parte di citomegalovirus mediante farmaci antivirali orali ha rivoluzionato l'assistenza post-trapianto [51]. Sono percorribili due diverse strategie preventive: la profilassi universale e la terapia preventiva.

La profilassi antivirale universale, in cui si somministra valganciclovir a tutti i pazienti ad alto rischio, ad esempio, i pazienti sieronegativi per CMV destinati al trapianto di un organo appartenuto ad un donatore CMV sieropositivo oppure i pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva con immunoglobuline anti-linfociti.

Per la terapia preventiva è richiesto il monitoraggio del paziente ad intervalli costanti con indagini sierologiche. L'obiettivo è di rilevare precocemente l'insorgenza dell'infezione virale prima della comparsa dei sintomi. Qualora il test rilevasse un incremento della viremia, viene iniziata la terapia antivirale, si riduce l'intensità dell'immunosoppressione e si attiva una sorveglianza intensificata del paziente. La terapia preventiva comporta costi aggiuntivi per il monitoraggio e il coordinamento delle cure ambulatoriali, ma evita i costi e gli effetti tossici della terapia antivirale profilattica universale.

## 2.3. Infezioni del torrente circolatorio

### 2.3.1. Definizione

Per infezione del torrente ematico (BloodStream Infection, BSI) si intende l'invasione del circolo sanguigno, fisiologicamente un ambiente sterile, da parte di un batterio o fungo. La presenza di microrganismi esterni all'interno del flusso sanguigno innesca una risposta infiammatoria molto spesso anomala, che provoca l'alterazione dei parametri clinici, emodinamici e laboratoristici dell'ospite. In questo senso, la definizione di BSI e di sepsi sono sovrapponibili. La sepsi è una disfunzione d'organo pericolosa per la vita, provocata da una risposta dell'ospite disregolata ad un agente infettivo. La BSI è una sepsi provocata da microrganismi vitali circolanti nel torrente ematico.

Naturalmente la BSI può precedere, seguire o essere concomitante ad una malattia infettiva che si trova in un altro sito anatomico, ad esempio endocardite, polmonite, infezione del tratto urinario o meningite. Su questa base si distinguono: la BSI primaria, definita come un'infezione del torrente ematico non riconducibile ad un altro focolaio contaminato; e la BSI secondaria, derivata dalla diffusione ematica di un'infezione localizzata in un'altra sede anatomica [52].

### 2.3.2. Epidemiologia

L'incidenza delle BSI post-trapianto varia a seconda del centro in questione. Uno studio retrospettivo multicentrico ad opera di Santos et al. ha preso in esame 7912 pazienti sottoposti a trapianto in 24 centri negli Stati Uniti dal 2004 al 2012. Il tasso di BSI si collocava al 29%, con un range tra 14 e 40%, a seconda del presidio ospedaliero. Le principali fonti di infezione erano la via biliare, le raccolte intraddominali, la ferita chirurgica e il catetere intravascolare.

La mortalità nei pazienti sottoposti a trapianto che vanno incontro a infezione del torrente ematico si attesta secondo alcuni studi tra il 10 e il 52%, in caso di candidemia può raggiungere l'82% (**manca citazione**)

I microrganismi responsabili BSI post-trapianto sono cambiati nel corso del tempo. Negli anni '80 le batteriemie erano causate principalmente da Gram negativi e derivavano da

infezioni intraddominali o delle biliari principalmente connesse con le post-operatorie precoci come fistole e stenosi biliari.

A partire dagli anni '90 si è evidenziato un aumento delle BSI sostenute da cocchi Gram positivi, tra cui *Stafylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA). Il sito primario di infezione era il catetere vascolare. In seguito, con l'introduzione dello screening preoperatorio con tampone nasale e l'eventuale profilassi intraoperatoria con vancomicina, le BSI sostenute da questi agenti eziologici sono diminuite.

Le coorti più recenti hanno riportato un'incidenza simile tra gli organismi Gram positivi e Gram negativi che causano BSI dopo trapianto di fegato. La maggior parte dei Gram-negativi appartengono alla famiglia delle Enterobacteriaceae, che comprende *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Tra i batteri Gram+ *Staphylococcus aureus* è il più frequente, seguito dagli Stafilococchi coagulasi negativi e da *Enterococcus*.

Di recente si è riscontrato un aumento dei patogeni multiresistenti correlato con il fallimento del trapianto e la mortalità del paziente [53].

### 2.3.3. Diagnosi

Nella gestione del paziente con sepsi le linee guida raccomandano di eseguire la raccolta del materiale biologico, proveniente da tutti i siti considerati una potenziale fonte di infezione (sangue, liquor cefalorachidiano, urina, ferita cutanea, secrezioni respiratorie), a meno che l'anamnesi e/o l'esame obiettivo non indichino chiaramente una sede anatomica specifica di malattia [54].

In condizioni ideali, si consiglia di ottenere i campioni prima della somministrazione degli antimicrobici, purché ciò non comporti un ritardo sostanziale (>45 minuti) nell'avvio la terapia, per rendere più probabile l'identificazione di un agente patogeno. La sterilizzazione delle colture, infatti, può avvenire entro pochi minuti o ore dalla prima dose di un antimicrobico appropriato [55].

Il termine Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection (LCBI) sottolinea che il Gold Standard per la diagnosi delle infezioni del torrente ematico è l'emocoltura.

L'emocoltura si ottiene con una procedura standardizzata ed il risultato viene elaborato da un sistema automatizzato. Ogni flacone da 10 ml, uno per l'emocoltura aerobia e uno per l'emocoltura anaerobia, contiene un campione di sangue prelevato in modo asettico al letto del paziente. Per la diagnosi di un'infezione del torrente ematico di natura fungina l'emocoltura ha una minore sensibilità. Al suo posto si stanno diffondendo test di biologia molecolare che ricercano nel sangue Beta-D glucano o galattomannano per rilevare l'infezione da Candida o Aspergillus [52].

Di seguito sono elencati i criteri (ne basta uno), stabiliti dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC) per la diagnosi delle infezioni del torrente ematico [56]:

#### CRITERIO 1

Paziente di qualsiasi età, con almeno un patogeno batterico o fungino, non appartenente alla flora microbica commensale cutanea, identificato da uno o più emocolture

E

Il microrganismo identificato dal sangue non è correlato a infezioni di altri siti

#### CRITERIO 2

Paziente di qualsiasi età con almeno uno tra i seguenti segni e sintomi: febbre  $>38^{\circ}$ , brividi, ipotensione

E

Il microrganismo identificato dal sangue non è correlato a infezioni di altro siti

E

Un comune microrganismo commensale, caratterizzato da un profilo di suscettibilità simile, viene isolato in due emocolture raccolte in occasioni separate.

Fanno parte della flora microbica cutanea gli Stafilococchi coagulasi negativi (es. *S. epidermidis*), Streptococchi viridanti, *Aerococcus* spp., *Rodhococcus* spp., *Corynebacterium* spp. (non *C. diphtheria*), *Bacillus* spp (non *B. anthracis*) e *Propionibacterium* spp.

Con quest'ultimo principio aggiuntivo si evitano falsi positivi dovuti alla contaminazione durante il campionamento limitando gli errori terapeutici.

### CRITERIO 3

Paziente di età inferiore a 1 anno con almeno uno dei seguenti segni o sintomi: febbre ( $>38.0^{\circ}\text{C}$ ), ipotermia ( $<36.0^{\circ}\text{C}$ ), apnea o bradicardia

E

Il microorganismo isolato dal sangue non è correlato all'infezione di un altro sito

E

Un comune microorganismo commensale, caratterizzato da un profilo di suscettibilità simile viene identificato almeno due colture raccolte in due occasioni separate.

### CRITERIO BSI SECONDARIA

Paziente di qualsiasi età con una o più emocolture positive per un microorganismo patogeno

E

l'organismo coltivato dal sangue coincide con quello di un'altra l'infezione attiva [57].

Tra pazienti potenzialmente settici, con catetere intravascolare centrale inserito da più di 48h è necessario prelevare simultaneamente alle emocolture periferiche, anche un set di campioni dal catetere. In caso di risultato positivo di entrambe le emocolture la diagnosi è di infezione del flusso sanguigno correlata al catetere [54]. È importante notare che il prelievo di emocolture dal catetere intravascolare, in caso di possibile infezione del dispositivo, non elimina la possibilità di rimuovere il catetere immediatamente dopo.

#### 2.3.4. Terapia

Le BSI richiedono un trattamento immediato, scelto in base alla storia anamnestica del paziente, allo stato clinico e ai fattori epidemiologici locali. Il mancato avvio di una terapia adeguata è associato a un sostanziale aumento della morbilità e mortalità.

La terapia antimicrobica empirica deve avere uno spettro d'azione sufficientemente ampio da coprire tutti i potenziali agenti patogeni ed è raccomandata la sua somministrazione entro 1 ora [58]. Nella maggior parte dei casi vengono utilizzati carbapenemi ad ampio spettro

(meropenem, imipenem/cilastatina o doripenem) o una combinazione penicillina/ inibitore della  $\beta$ -lattamasi ad ampio spettro (piperacillina/tazobactam o ticarcillina/clavulanato). Tuttavia, a causa della crescente diffusione di bacilli Gram-negativi farmaco resistenti in alcune comunità e strutture sanitarie, viene spesso impiegata una terapia farmacologica di associazione per garantire una copertura iniziale adeguata.

Le batteriemie causate da patogeni multiresistenti (MDR) possono essere particolarmente difficili da trattare. Nell'infezione sostenuta da *Pseudomonas aeruginosa* MDR si esige della combinazione di beta-lattamici, aminoglicosidi e fluorochinoloni per 10-14 giorni [59] [60]. Nella BSI determinata da *Acinetobacter baumannii* MDR, le uniche molecole che mantengono ancora un'attività antibiotica sono la polimixina B e la colistina [61]; sebbene il loro impiego nella popolazione trapiantata causi una maggiore incidenza di eventi avversi, in particolare tossicità renale e neurologica.

Nella scelta della terapia iniziale i medici devono considerare anche le specie di *Candida* come potenziali agenti eziologici di BSI. Fattori di rischio per infezione micotica invasiva sono: stato di immunocompromissione (neutropenia, chemioterapia, trapianto, diabete mellito, insufficienza epatica cronica, insufficienza renale cronica), presenza di presidi intravascolari per periodi prolungati (cateteri per emodialisi, cateteri venosi centrali), nutrizione parenterale totale, pancreatite necrotizzante, recente intervento di chirurgia maggiore (in particolare addominale), assunzione prolungata di antibiotici ad ampio spettro, ricovero ospedaliero di lunga durata, storia recente di infezione fungina, colonizzazione multidistrettuale [62]. Se il rischio è sufficiente da giustificare una terapia antimicotica empirica, si preferisce l'uso dell'echinocandina nei pazienti con malattia grave e dei triazoli nei pazienti emodinamicamente stabili. Le formulazioni liposomiali di amfotericina B sono una ragionevole alternativa per i pazienti con intolleranza o tossicità da echinocandine.

Il controllo della fonte di infezione è un altro caposaldo del trattamento [63]. Attraverso la rimozione dei cateteri intravascolari e urinari considerati potenzialmente infetti ed eventualmente ricorrendo a procedure di debridement della ferita chirurgica o di drenaggio di ascessi intraddominali, si cerca di circoscrivere il più rapidamente possibile i focolai settici.

Nel momento in cui uno o più microrganismi viene isolato è possibile ottimizzare la terapia antimicrobica sulla base dell'antibiogramma. La de-escalation farmacologica è un pilastro



dei programmi di gestione degli antibiotici, perché limita i fenomeni di farmaco resistenza, minimizza gli effetti collaterali e garantisce costi sanitari inferiori [ 51]. A maggior ragione, questo è significativo nei pazienti con trapianto di fegato, in cui l'insorgenza degli effetti avversi tossici dovuti alla terapia antimicrobica è favorita dell'uso concomitante di immunosoppressori nefrotossici, come gli inibitori della calcineurina.

## **3. LO STUDIO**

### **3.1. Scopo**

Questo studio mira ad individuare l'epidemiologia e i fattori di rischio delle batteriemie post-trapianto epatico. Si ritiene infatti che una migliore comprensione della frequenza e delle variabili predisponenti l'insorgenza delle BSI post-trapianto possa favorire l'identificazione dei pazienti ad alto rischio, guidare l'inizio della terapia antibiotica appropriata e migliorare le pratiche di controllo delle infezioni, così perfezionare l'assistenza medica dei pazienti con trapianto di fegato.

### **3.2. Materiali e metodi**

#### **3.2.1. Disegno dello studio**

Lo studio è stato condotto presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona (Italia). Lo studio di coorte ha incluso i pazienti sottoposti a trapianto di fegato presso la Clinica di Chirurgia Epatobiliare, Pancreatica e dei Trapianti nell'arco di 10 anni, da gennaio 2010 a dicembre 2020.

Le caratteristiche del campione sono state individuate retrospettivamente consultando le cartelle cliniche dei reparti di degenza di Malattie Infettive e di Gastroenterologia e il Sistema Informativo Trapianti (SIT), un'infrastruttura informatica per la sorveglianza attiva e la gestione dei pazienti trapiantati, facente parte della Rete Nazionale Trapianti.

Sono stati inseriti i dati per ogni paziente, a completamento di 66 campi divisi tra aspetti preoperatori, dell'intervento chirurgico e post-operatori. Includevano i dati demografici del paziente (sesso, età e data del trapianto), le informazioni anamnestiche tra cui, comorbidità croniche (malattia cardiovascolare, neurologica, respiratoria, renale, gastrointestinale, diabete mellito, HIV e altre), malattia epatica sottostante, tempo trascorso in lista di attesa, eventuale ospedalizzazione nel mese antecedente il trapianto, interventi chirurgici pregressi, compreso il posizionamento di Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt (TIPS), precedenti o contemporanei trapianti di organo solido, punteggio MELD e classe Child-Pugh al

momento del trapianto, presenza di ascite severa, livelli di creatinina e albumina e indice di massa corporea;

Dal database della Chirurgia Epatica e dei Trapianti, sono stati raccolti i dettagli relativi all'intervento chirurgico e al decorso post-operatorio: il tempo di ischemia fredda, calda e totale; la durata dell'intervento; il numero di sacche trasfuse; il tipo di anastomosi effettuata (se coledoco-digiunale o coledoco-coledocica); la durata della degenza in terapia intensiva e delle degenza complessiva; le complicanze chirurgiche (fistola biliare, trombosi dell'arteria epatica); gli episodi di ritrapianto; gli eventi di rigetto acuto; la necessità di terapia renale sostitutiva dopo il LT; l'occorrenza di BSI; i patogeni causali e il modello di suscettibilità agli antibiotici; la fonte di BSI; l'esito del trapianto a 30 giorni e a 1 anno.

I dati sono stati inseriti utilizzando Microsoft Excel come software, presso la Clinica di malattie infettive e tropicali, parassitologia ed epatiti croniche dell'Ospedale Umberto I di Ancona.

### 3.2.2. Definizioni

Il periodo di follow-up post-trapianto è stato suddiviso in 4 intervalli di tempo: periodo molto precoce ( $\leq 30$  giorni), periodo precoce (31-180 giorni), periodo intermedio (181-365 giorni) e tardivo ( $>365$  giorni).

Gli episodi di BSI sono stati definiti secondo i criteri diagnostici del Centers for Disease Control and Prevention, riportati sopra [56].

La positività di più emocolture per lo stesso patogeno è stata interpretata come singolo episodio di BSI, se le emocolture sono state prelevate a distanza di meno di 30 giorni l'una dall'altra, senza che si siano riscontrate emocolture negative durante tale intervallo. Se invece il secondo prelievo è stato eseguito dopo più di 30 giorni dal primo, si definisce recidiva o nuova infezione, a seconda che il microrganismo isolato era lo stesso oppure un microrganismo differente. Tuttavia, non è stato considerato come un nuovo episodio di BSI a sé stante per evitare di ripetere due volte lo stesso paziente all'interno del campione.

Per lo stesso motivo i pazienti ritrapiantati sono stati considerati una sola volta, riportando comunque il numero di trapianti effettuati precedentemente, in quanto variabile che potenzialmente poteva incidere sullo sviluppo di una batteriemia.

L'isolamento di due o più batteri nello stesso campione ematico è riportato come infezione polimicrobica e l'isolamento contemporaneo di un batterio e un fungo come infezione mista. In questi casi i microrganismi sono stati considerati singolarmente come agenti eziologici di BSI. La fonte della batteriemia è stata determinata sulla base di criteri clinici quando il microrganismo isolato dall'emocoltura risultava lo stesso identificato da un sito di infezione clinicamente significativo. La certezza che si trattasse dello stesso patogeno era garantita dall'identificazione della stessa specie e dai risultati sovrapponibili dell'antibiogramma.

Le BSI correlate al catetere sono state documentate quando l'emocoltura prelevata dalla punta del catetere intravascolare produceva  $\geq 10^3$  cfu/mL oppure quando le emocolture da catetere sono risultate positive almeno 2 ore prima rispetto al corrispondente prelievo di sangue eseguito da un accesso periferico.

Nei casi in cui non è stato possibile dimostrare la presenza di processo infettivo focale in associazione alla BSI o non è stato isolato lo stesso patogeno dai vari esami colturali, l'origine dell'infezione è stata classificata come sconosciuta.

### 3.2.3. Analisi statistica

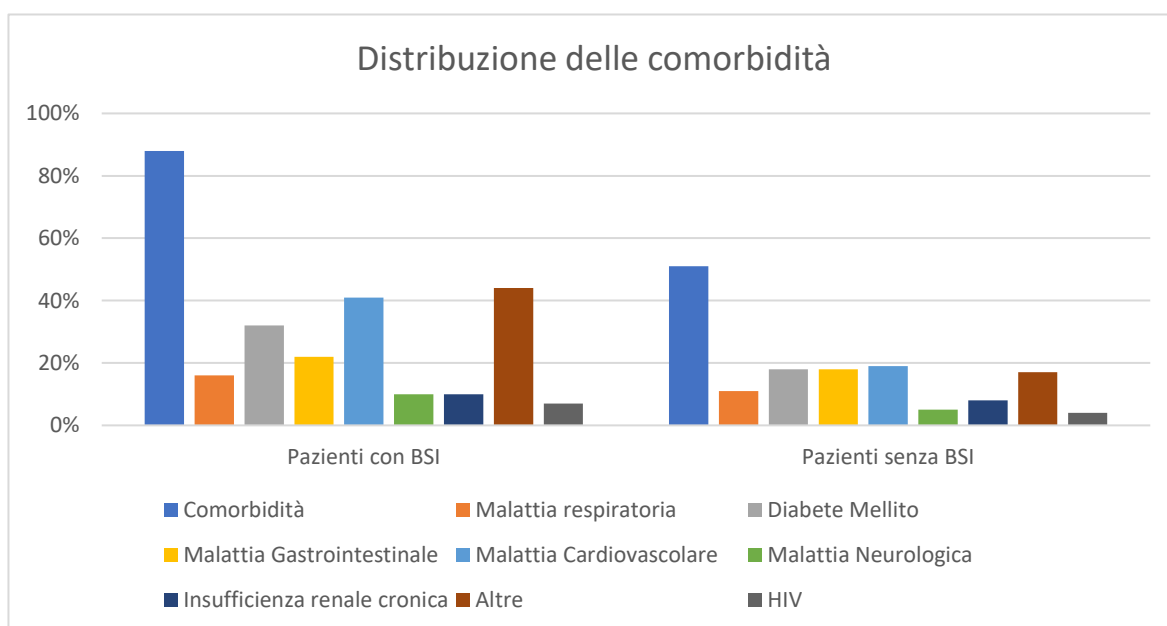
Per identificare i fattori di rischio di batteriemia dopo LT sono stati confrontati i pazienti che hanno sviluppato BSI con i pazienti che non l'hanno sviluppata. Nell'analisi univariata, i dati relativi alle variabili quantitative sono espressi come mediana, primo e terzo quartile e comparati attraverso il test U di Mann-Whitney o il test t di Student. Le variabili qualitative sono espresse come frequenza assoluta e percentuale e comparate utilizzando il test chi quadrato. È stato considerato significativo un p value <0.05. Nell'analisi multivariata i fattori di rischio associati all'insorgenza di BSI sono stati esaminati mediante un modello di regressione lineare logica, nel quale sono state inserite tutte le variabili che sono risultate significative all'analisi statistica univariata. Per l'analisi statistica dei dati è stato utilizzato il software IMB® SPSS® Statistics.

### 3.3. Risultati

#### 3.3.1. Caratteristiche della popolazione dello studio

La popolazione oggetto di questo studio è costituita da 407 pazienti che hanno ricevuto un trapianto epatico. I soggetti di sesso femminile sono 101 (25%). L'età mediana del campione è 55 anni. Al momento della valutazione preoperatoria dei pazienti candidati al trapianto, 233 di loro presentavano almeno una comorbidità (57%). Si contano 45 pazienti con patologia respiratoria (11%), 82 pazienti con diabete mellito (20%), 77 pazienti con patologia gastrointestinale (19%, sono state comprese anche le complicanze dell'ipertensione portale, come per esempio le varici esofagee), 92 pazienti con malattia cardiovascolare (23%), 23 pazienti con malattia neurologica (6%) e 33 pazienti con insufficienza renale cronica (8%). I pazienti sieropositivi per HIV erano 17 (4%).

In 86 pazienti (21%) sono state identificate altre comorbidità, considerate a parte, tra cui le malattie ematologiche non neoplastiche (deficit della 6-GPD, emofilia A, anemia emolitica autoimmune), sindrome mielodisplastica, gammopatia monoclonale di significato incerto (MGUS), crioglobulinemia mista, ipotiroidismo, morbo di Graves, neurofibromatosi, tossicodipendenza in terapia con metadone, dislipidemia, pregresse neoplasie in remissione (semionoma, carcinoma mammario, linfoma di Hodking non immunoblastico, carcinoma colonrettale), patologie psichiatriche (depressione, sindrome ansioso-depressiva), artrite psoriasica, diabete insipido, gotta e retinite pigmentosa.



### 3.3.2. Indicazioni al trapianto

L'indicazione principale al trapianto nella popolazione in questione è stata il carcinoma epatocellulare (HCC), con 176 casi, pari al 43% di tutti i trapianti effettuati.

171 pazienti presentavano un'epatopatia cronica da HCV (42%); 106 un'epatopatia correlata all'abuso di alcool;

73 pazienti (18%) soffrivano di epatite da HBV, di cui 31 pazienti con livelli rilevabili nel sangue di HDV-RNA, ad indicare che il paziente era affetto da una coinfezione o una superinfezione nell' 8% dei casi.

I pazienti con Non Alcolic Fatty Liver Disease (NAFLD) o cirrosi criptogenetica erano 46 (11%). I casi di epatopatia autoimmune sono stati 36, pari al 9% del totale; in questa categoria sono state comprese tutte le malattie epatiche a patogenesi autoimmune, tra cui l'epatite autoimmune (23 casi), la colangite biliare primitiva (11 casi) e la colangite sclerosante primitiva (2 casi).

Infine, 25 pazienti (6%) presentavano altre epatopatie che hanno beneficiato del trapianto di fegato, ma che non rientravano tra le categorie eziologiche sopraelencate; tra cui la sindrome di Budd-Chiari, il morbo di Wilson, l'emocromatosi, l'epatite fulminante da intossicazione da farmaci, le metastasi epatiche di un tumore neuroendocrino del tratto GI, l'adenoma epatico, la malattia di Caroli complicata da colangiti ricorrenti, la cirrosi biliari secondaria, la malattia da accumulo lisosomiale da deficit di lipoproteina acida, il deficit di  $\alpha$ 1-antitripsina, le epatiti virali acute da HAV.

28 pazienti (7%) avevano già ricevuto un precedente trapianto. Il motivo principale è stato l'insufficienza primaria dell'innesto, il secondo la trombosi dell'arteria epatica (12 casi).

### 3.3.3. Condizione dei pazienti al momento del trapianto

La mediana del tempo trascorso in attesa del trapianto è stata di 60,5 giorni. I pazienti già ospedalizzati al momento del trapianto o che hanno avuto un ricovero nei 30 giorni antecedenti la procedura sono stati 185, pari al 46% del totale.

Tra i pazienti con malattia epatica allo stadio terminale 164 (41%) rientravano nella stadio C della classificazione di Child-Pugh-Turcotte, 151(37%) mostravano un grado severo di ascite e 110 (27%) raggiungevano un punteggio MELD superiore a 25, a cui corrisponde una mortalità a 3 mesi maggiore del 19,6%. Infine, in 37 pazienti (9%) si è reso necessario il posizionamento di una TIPS per controllare le complicanze legate all'ipertensione portale.

Le mediane della creatinina e dell'albumina sierica, dosate al momento del trapianto, risultavano rispettivamente 0.8 mg/dl e 3.3 mg/dl.

#### 3.3.4. Dettagli dell'intervento chirurgico e decorso post-operatorio

Dai dati dell'intervento chirurgico è emerso che la mediana del tempo di ischemia fredda dell'organo da trapiantare è stata di 398 min e la mediana della durata complessiva dell'intervento chirurgico è stata 390 min, che corrispondono entrambe a 7 ore circa.

Per la ricostruzione delle vie biliari sono state confezionate 385 (95%) anastomosi coledoco-coledociche. Nei 22 casi in cui non è stato possibile, a causa di anomalie del sistema biliare extraepatico, si è preferita una anastomosi coledoco-digiunale con ansa alla Roux en Y.

Nel post-operatorio la maggioranza dei pazienti ha trascorso 3 giorni in Unità di Terapia Intensiva, di cui 29 hanno ricevuto un trattamento di terapia renale sostitutiva (7%).

Gli episodi di rigetto dopo il trapianto ammontano complessivamente al 22%, per un totale di 85 casi e la principale complicanza chirurgica emersa dallo studio è la fistola biliare post-operatoria con 29 casi (7%).

#### 3.3.5. Batteriemie post-Ir: caratteristiche, patogeni e fonti

Le BSI post-trapianto si sono verificate nel 17% (69 su 407) di tutti i riceventi trapianto. Il 44,8% delle batteriemie è stata riconosciuta durante il periodo post-trapianto molto precoce, il 17,7 % durante il periodo precoce, il 18,8% durante il periodo intermedio e il 18,8% nel periodo tardivo. La mediana del tempo intercorso tra il trapianto e l'infezione del circolo ematico è stata di 57,5 giorni.

Dai risultati delle emocolture diagnostiche è emerso che nel 70% dei pazienti la batteriemia era sostenuta da batteri Gram negativi, nel 30% da batteri Gram positivi, nel 3% da miceti. Complessivamente nel 13% dei casi si sono verificate delle batteriemie polimicrobiche e nell'1% delle batteriemie miste.

La maggior parte dei batteri Gram negativi apparteneva alla famiglia delle Enterobacteriaceae (tra cui *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia*).

I Gram positivi più frequenti erano *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*.

Tra i miceti sono stati isolati *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*.

La maggioranza delle BSI è scaturita da un'infezione correlata al catetere vascolare centrale (23 casi). Altri siti primitivi di infezione sono la ferita chirurgica (16 casi), i polmoni (15 casi), le vie urinarie (6 casi) e altre sedi (8 casi). Al contrario, in 37 pazienti la BSI è stata considerata di origine sconosciuta.

Analizzando il rapporto tra il sito di infezione primario e l'intervallo di insorgenza delle BSI, è stato possibile osservare che durante i primi 30 giorni post-LT la maggior parte delle BSI derivava da infezioni correlate a catetere. Mentre nelle fasi post-trapianto successive, le BSI ad origine ignota aumentano progressivamente, con una concomitante riduzione delle BSI secondarie ad un'altra sede di infezione. Solo per le batteriemie a partenza dalle vie urinarie si è registrato un aumento nel periodo intermedio e tardivo.

### 3.3.6. Analisi statistica

Per estrapolare le variabili cliniche e laboratoristiche predittive del rischio di batteriemia post-trapianto, il gruppo di pazienti che ha sviluppato BSI è stato confrontato con il gruppo in cui la BSI non si è verificata. I risultati sono elencati nella Tabella 6.



CARATTERISTICHE	PAZIENTI			<i>p value</i> ( <b>&lt;0.05</b> )
	Totali (407)	con BSI (69)	senza BSI (338)	
Mediana età (anni)	55 (49-61)	56 (49-60)	55 (49-61)	0.528
Sesso Femminile	101(25%)	17 (25%)	84 (25%)	0.970
Mediana BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 (22-27)	25 (22-28)	25 (24.25-27)	0.771
Comorbidità	233 (57%)	61 (88%)	172(51%)	<b>&lt;0.0001</b>
Malattia respiratoria	45 (11%)	11(16%)	34 (11%)	0.156
Diabete mellito	82 (20%)	22 (32%)	60 (18%)	<b>0.008</b>
Malattia gastrointestinale	77 (19%)	15 (22%)	62 (18%)	0.512
Malattia cardiovascolare	92 (23%)	28 (41%)	64 (19%)	<b>&lt;0.0001</b>
Malattia neurologica	23 (6%)	7 (10%)	16 (5%)	0.087
Malattia renale cronica	33 (8%)	7 (10%)	26 (8%)	0.496
Altre comorbidità	86 (21%)	30 (44%)	56 (17%)	<b>&lt;0.0001</b>
Sieropositività HIV	17 (4%)	5 (7%)	12 (4%)	0.179
Mediana tempo in lista di attesa (giorni)	60.5 (21-141.75)	29.5 (9.25-107.25)	66.5 (24.25-145.75)	<b>0.005</b>
Ospedalizzazione nei 30 giorni pre-trapianto	185 (46%)	40 (58%)	145 (43%)	<b>0.022</b>
Punteggio MELD >25	110 (27%)	28 (41%)	82 (24%)	<b>0.004</b>
Mediana punteggio MELD	21 (14-26.5)	23 (15-31)	20.5 (14-24)	<b>0.03</b>
Stadio Child-Pugh C	164 (41%)	36 (55%)	128 (38%)	<b>0.012</b>
Ascite severa	151 (37%)	36 (52%)	115 (34%)	<b>0.004</b>
TIPS	37 (9%)	23 (7%)	14 (20%)	<b>&lt;0.0001</b>
Mediana creatinina sierica pre-LT (mg/dl)	0.8 (0.4-1)	0.9 (0.5-1.2)	0.8 (0.4-1)	0.250
Mediana albumina sierica pre-LT (mg/dl)	3.3 (3.0-4.2)	3.3 (2.9-3.7)	3.3 (3.1-4.1)	0.944
Epatopatia da HCV	171 (42%)	26 (38%)	145 (43%)	0.424
Epatopatia da HBV	73 (18%)	18 (26%)	55 (16%)	0.053
Epatopatia da HDV	31 (8%)	8 (12%)	23 (7%)	0.172
Epatopatia alcolica	106 (26%)	24 (35%)	82 (24%)	0.07
NAFLD/epatite criptogenetica	46 (11%)	10 (15%)	36 (11%)	0.358
Epatopatia autoimmune	36 (9%)	9 (13%)	27 (8%)	0.178
Altre indicazioni	25 (6%)	6 (9%)	19 (6%)	0.405
Epatocarcinoma (HCC)	176 (43%)	24 (35%)	152 (45%)	0.120
Precedente trapianto	28 (7%)	4 (6%)	24 (7%)	1

Tabella 6. Analisi delle variabili demografiche e cliniche associate a batteriemia

Secondo l'analisi univariata sono determinanti statisticamente significativi le comorbidità in generale ( $p<0.0001$ ), il diabete mellito ( $p=0.008$ ), la malattia cardiovascolare ( $p<0.0001$ ) e altre comorbidità ( $p<0.0001$ ).

I pazienti batteriemici sono più ospedalizzati nei 30 giorni che precedono il trapianto ( $p=0.022$ ), hanno una mediana del punteggio MELD maggiore ( $p=0.03$ ) e presentano più spesso un punteggio MELD $>25$  ( $p=0.004$ ). Altre variabili rilevanti sono l'ascite severa ( $p=0.004$ ), lo stadio di Child-Pugh C ( $p=0.012$ ), il tempo in lista di attesa ( $p=0.005$ ) e il posizionamento della TIPS ( $<0.0001$ ).

Tra le due categorie di pazienti non emergono differenze significative per le indicazioni al trapianto, i trapianti già effettuati e i livelli di creatinina e albumina sierica.

CARATTERISTICHE	PAZIENTI			<i>p value</i> ( <b>&lt;0.05</b> )
	Totali (407)	con BSI (69)	senza BSI (338)	
Anastomosi coledoco-coledocica	385 (95%)	59 (85%)	326 (96%)	
Anastomosi coledoco-digiunale	22 (5%)	10 (15%)	12 (4%)	<b>0.001</b>
Mediana durata dell'intervento chirurgico (minuti)	390 (342-458)	405 (347.5-472.5)	390 (340-453.75)	0.246
Mediana tempo di ischemia fredda (minuti)	398 (350-465)	420 (329-478)	397.5 (352-463.75)	0.779
Mediana del numero sacche ematiche trasfuse	4 (2-7)	6 (3-9.25)	4 (2-7)	<b>0.002</b>
Terapia renale sostitutiva post-LT	29 (7%)	16 (24%)	13 (4%)	<b>&lt;0.0001</b>
Mediana durata del ricovero in ICU (giorni)	3 (2-5)	6 (3-12)	3 (2-5)	<b>&lt;0.0001</b>
Rigetto acuto	85 (22%)	7 (10%)	78 (25%)	<b>0.01</b>
Fistola biliare post-operatoria	29 (7%)	6 (9%)	23 (7%)	0.602
Mortalità a 30 giorni	26 (6%)	9 (13%)	17 (5%)	<b>0.026</b>
Mortalità generale	109 (27%)	32 (46%)	77 (23%)	<b>&lt;0.0001</b>
Mediana sopravvivenza (mesi)	64 (41-119)	70 (89-146)	70 (40-108)	1

Tabella 7. Analisi delle variabili chirurgiche e post-operatorie associate a batteriemia

Relativamente alle variabili chirurgiche, i fattori di rischio per BSI sono l'esecuzione di anastomosi coledoco-digiunale con ansa alla Roux en Y ( $p=0.001$ ) e il numero di sacche trasfuse ( $p=0.002$ ).

Nel post-trapianto i pazienti batteriemici hanno una probabilità maggiore di ricevere trattamento emodialitico ( $p<0.0001$ ) e di trascorrere una degenza in terapia intensiva più lunga ( $p<0.0001$ ).

Nello studio è emerso un maggior numero di episodi di rigetto tra i pazienti che non sviluppano BSI ( $p=0.01$ ).

La mortalità a breve termine ( $p=0.026$ ) e la mortalità generale ( $<0.0001$ ) sono risultate statisticamente più elevate tra i pazienti con infezione del torrente ematico.

<b>VARIABILE</b>	<b>Odds Ratio (IC)</b>	<b><i>p value</i></b>
Comorbidità	3.544 (1.169-10.748)	0.025
Altre comorbidità	3.085 (1.332-7.144)	0.009
TIPS	3.298(1.047-10.390)	0.042
Anastomosi bilio-digestiva	19.863 (4.705-83.854)	<0.0001
Rigetto acuto	0.163 (0.045-0.589)	0.006
Degenza in Unità di Terapia Intensiva	1.061 (1.016-1.109)	0.008

Tabella 8. Risultati dell'analisi multivariata dei fattori di rischio associati a batteriemia

All'analisi multivariata la presenza di almeno una comorbidità qualsiasi (Odds Ratio: 3.544; intervallo di confidenza al 95% da 1.169 a 10.748;  $p=0,025$ ), la manifestazione di comorbidità diverse da quelle considerate nello studio, racchiuse sotto il termine "altro" (Odds Ratio: 3.085; intervallo di confidenza al 95% da 1.332 a 7.144;  $p=0,009$ ), il posizionamento della TIPS (Odds Ratio: 3.298; intervallo di confidenza al 95% da 1,047 a 10.390;  $p=0,042$ ), la ricostruzione della via biliare extraepatica con anastomosi bilio-digestiva con ansa alla Roux en Y (Odds Ratio: 19.863; intervallo di confidenza al 95% da 4.705 a 83.854;  $p <0.0001$ ), la

durata del ricovero in terapia intensiva (Odds Ratio: 1.061; intervallo di confidenza al 95% da 1.016-1.109;  $p=0.008$ ) e il rigetto acuto (Odds Ratio: 0.163; intervallo di confidenza al 95% da 0.045-0.589;  $p=0.006$ ) risultano indipendentemente associati a BSI nel paziente con trapianto di fegato.

### 3.4. Discussione

Questo studio retrospettivo mira a valutare l'epidemiologia e i fattori di rischio di infezioni del torrente ematico dopo trapianto di fegato, attraverso un'analisi statistica svolta su una coorte di 407 pazienti.

Il 17% dei destinatari di trapianto epatico ha episodi di BSI nel periodo post-operatorio. Rapporti precedenti, diffusi da centri trapianto di altre regioni del mondo, registrano un risultato sovrapponibile [64] [65].

In analogia con un recente studio sui trapianti di organi solidi [66], l'incidenza delle batteriemie risulta massima nei primi 30 giorni post-trapianto (44.8%), per poi diminuire gradualmente. Tuttavia, i pazienti possono sviluppare BSI anche in seguito, infatti il 18,8% degli episodi si è verificata nel periodo intermedio e un altro 18,8% nel periodo tardivo.

Nella maggior parte delle emocolture positive crescono batteri Gram negativi (70%) ed E. coli è l'agente eziologico più frequentemente isolato. È possibile che la profilassi perioperatoria con vancomicina abbia prevenuto alcune infezioni del torrente ematico da parte di batteri Gram positivi.

Il 39% delle BSI ha un sito primario di infezione sconosciuto. Si può spiegare tale dato con la difficoltà di documentare un focolaio infettivo intraddominale o localizzato nella via biliare. Inoltre, bisogna ricordare che l'impiego della terapia antibiotica empirica, prima di effettuare la raccolta dei campioni biologici, riduce il tasso di positivizzazione delle emocolture.

In questo studio spiccano come i fattori di rischio indipendenti per l'insorgenza di BSI post-trapianto le comorbidity, altre comorbidity (deficit della 6-GPD, emofilia A, anemia emolitica autoimmune, sindrome mielodisplastica, gammopatia monoclonale di significato incerto

(MGUS), crioglobulinemia mista, ipotiroidismo, morbo di Graves, neurofibromatosi, tossicodipendenza in terapia con metadone, dislipidemia, pregresse neoplasie in remissione quali, seminoma, carcinoma mammario, linfoma di Hodking non immunoblastico e carcinoma colonrettale, patologie psichiatriche tra cui depressione e sindrome ansioso-depressiva, artrite psoriasica, diabete insipido, gotta e retinite pigmentosa), il posizionamento di una TIPS prima del trapianto, la ricostruzione della via biliare con anastomosi bilio-digestiva e una durata della degenza più prolungata in unità di terapia intensiva (ICU) dopo il trapianto.

L'anamnesi positiva per una qualsiasi comorbidità, comprese le diverse patologie raggruppate nella categoria "altre comorbidità", è risultata un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di batteriemia post-trapianto. Indubbiamente, le malattie croniche preesistenti continuano a gravare sulla condizione di salute del paziente trapiantato e possono accentuare il rischio di infezione. I meccanismi patogenetici di questo fenomeno sono vari e non del tutto noti, ma le evidenze sono numerose, una delle più conosciute è l'associazione tra diabete mellito e le infezioni del sito chirurgico nel periodo post-operatorio [67].

La classe Child-Pugh e il punteggio MELD sono due modelli prognostici ampiamente utilizzati per la malattia epatica di stadio terminale.

I dati raccolti dallo studio mostrano che punteggi MELD più elevati e classe C secondo Child-Pugh sono più comuni tra i pazienti con BSI. Anche l'ascite di grado severo si distribuisce in maniera analoga tra i due gruppi. Queste evidenze suggeriscono che i pazienti batteriemici presentano, già prima del trapianto, una malattia epatica di stadio terminale che incide in maniera sostanziale sulla condizione clinica del paziente. Indubbiamente tale stato di salute si associa ad una maggiore immunocompromissione, che dopo l'intervento chirurgico può facilitare la comparsa di BSI, come previsto dai risultati di altri studi [68].

Per lo stesso motivo nell'analisi univariata si riscontra un periodo in lista d'attesa inferiore nel gruppo di pazienti con batteriemia (mediana del tempo in lista d'attesa 29,5 vs 60,5 giorni); perché secondo il sistema attuale di assegnazione, gli organi vengono destinati prima ai pazienti che hanno una malattia epatica di stadio terminale più severa.

Anche la relazione individuata tra batteriemia e pazienti con TIPS prima del trapianto si spiega allo stesso modo. Lo shunt porto-sistemico intraepatico transgiugulare o TIPS rappresenta una procedura di radiologia interventistica eseguita per creare una comunicazione

a bassa resistenza all'interno del fegato, tra la vena porta e le vene sovraepatiche. Viene solitamente impiegato come trattamento temporaneo (cosiddetto "bridge") nei pazienti in lista d'attesa per il trapianto. Questa procedura consente di gestire le complicanze dell'ipertensione portale refrattarie alla terapia medica, come le varici esofagee ad alto rischio di sanguinamento e l'ascite severa, che inevitabilmente se espresse fanno rientrare il paziente nelle categorie di epatopatia più gravi.

Siccome questi fattori di rischio fanno parte della malattia di base e sono solo parzialmente modificabili, la profilassi e la sorveglianza infettiva dovrebbero essere intensificate tra i destinatari di LT con malattia epatica di stadio terminale avanzata.

I fattori chirurgici danno un importante contributo al rischio di infezione precoce post-trapianto. Sebbene il ritrapianto, il tempo di ischemia fredda e la durata dell'operazione siano state segnalate come fattori di rischio per complicanze infettive in diversi studi [69], non correlano con l'insorgenza di batteriemia post-trapianto nel presente studio.

Tra gli aspetti chirurgici però, la scelta dell'anastomosi bilio-digestiva incide in modo sostanziale sul rischio di sviluppare BSI. Le anastomosi biliari includono la coledocostomia termino-terminale e la coledocodigiunostomia con ansa alla Roux-en-Y. La prima è preferita, perché mantiene lo sfintere di Oddi nativo. La seconda viene utilizzata in situazioni irrimediabili in cui sono presenti anomalie del sistema biliare extraepatico, come nei pazienti con colangite sclerosante primitiva, nei paziente sottoposti a ritrapianto e nei pazienti con precedenti interventi chirurgici alle vie biliari.

Lo studio dimostra in maniera inequivocabile che quest'ultimo tipo di anastomosi aumenta il rischio di BSI in modo consistente (OR 19.863; IC 95% 4.705-83.854; p value <0.001) perché predispone al reflusso di microrganismi enterici all'interno del sistema biliare, con conseguente rischio di batteriemia maggiore.

Il numero di sacche trasfuse differisce tra i pazienti con BSI e i pazienti senza BSI. Si potrebbe quindi ritenere il sanguinamento intraoperatorio una condizione predisponente le BSI, poiché è noto che abbondanti trasfusioni di sangue contribuiscano a determinare una disfunzione del sistema immunitario. Allo stesso tempo, bisogna interpretare questa evidenza alla luce di quanto descritto sopra: i pazienti con BSI hanno più spesso un'epatopatia avanzata e di conseguenza coagulopatia, con valori di INR elevati e rischio di diatesi emorragica.

Infatti, nell'analisi multivariata la correlazione tra il numero di sacche trasfuse e BSI non è risultata statisticamente significativa.

In ogni modo è importante prevenire massicce perdite ematiche durante l'intervento e la chiave è un'attenta tecnica chirurgica durante l'epatectomia e la correzione delle anomalie della coagulazione nel corso di tutta la degenza.

Un aspetto interessante dello studio riguarda la variabile rigetto acuto, che si delinea come un fattore protettivo per lo sviluppo di BSI. Un numero maggiore di episodi si sono verificati nei pazienti che non hanno sviluppato BSI ed il dato risulta statisticamente significativo all'analisi multivariata.

Ciononostante, è un risultato in forte disaccordo con vari studi, in cui al contrario il rigetto acuto è considerato un fattore di rischio per l'insorgenza di batteriemie post-trapianto [70]. Gli autori motivano questa evidenza sottolineando che per contrastare il rigetto acuto è necessaria una terapia immunosoppressiva potenziata, la quale può contribuire a determinare la disfunzione dell'immunità cellulare associata con un'ampia varietà di infezioni.

Per trovare una spiegazione alla correlazione osservata, bisogna considerare che: l'incidenza delle infezioni del torrente circolatorio è massima nel periodo precoce dopo il trapianto epatico, mentre le manifestazioni cliniche che portano al sospetto di rigetto acuto compaiono più tardivamente a distanza di 1-2 settimane dal trapianto; di conseguenza si può ipotizzare che un grado minore di immunosoppressione garantisca una reattività del sistema immunitario tale, da ridurre il rischio di infezione nella prima fase dopo il trapianto, ma allo stesso tempo aumentare il rischio di rigetto acuto.

Pertanto, una possibile strategia per limitare le infezioni post-trapianto è ottimizzare il livello di immunosoppressione del paziente, cercando di bilanciare il rischio di batteriemia e il rischio di rigetto acuto.

I pazienti con BSI hanno un tasso di mortalità significativamente superiore rispetto a quelli senza BSI. Tra i pazienti con BSI il tasso di mortalità a 30 giorni è stato del 13% e il tasso di mortalità generale del 46%, e tra questi percentuali maggiori vengono raggiunte quando la batteriemia è accompagnata dallo shock settico. A riconferma Le batteriemie post-trapianto sono una delle principali cause di mortalità post-LT [23].

### **3.5. Conclusioni**

Questo studio retrospettivo su riceventi adulti di trapianto epatico ha rivelato che la batteriemia è una complicanza frequente dopo LT, la maggior parte degli episodi si verifica nel primo mese post-operatorio, è principalmente causata da bacilli Gram negativi e influenza la mortalità dei pazienti a 30 giorni e generale.

Il rischio di batteriemia è correlato alle cattive condizioni cliniche del paziente pre-trapianto, derivanti sia dalle comorbidità che dalla severità della malattia epatica, al tipo di anastomosi bilio-digestiva utilizzata, alla degenza prolungata in terapia intensiva e all'elevata immunosoppressione richiesta a causa dell'allotrapianto.

Il profilo dei patogeni, il periodo di insorgenza e il sito di origine delle BSI possono essere informativi per stabilire una strategia terapeutica individualizzata in ogni centro chirurgico contro le BSI dopo il trapianto.



## Bibliografia

- [1] T. E. Starzl, «Homotransplantation of the liver in humans,» *Surg Gynecol Obstet*, 1963.
- [2] Istituto Superiore di Sanità, «Centro Nazionale Trapianti,» Gennaio 2023. [Online]. Available: [https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_cntPubblicazioni\\_533\\_allegato.pdf](https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_533_allegato.pdf).
- [3] Gedaly Roberto, «Liver transplantation for the treatment of the liver metastases from neuroendocrine tumore: an analysis of the UNOS database,» *Archives of Surgery*, 2011.
- [4] Ali Jason M, «Outcomes and diagnostic challenges posed by incidental cholangiocarcinoma after liver transplantation,» *Transplantation*, 2011.
- [5] Rosen Charles, «Liver transplantation for cholangiocarcinoma,» *Transplant international: official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 2010.
- [6] M. S. D. e. al, «Predictors of pretransplant dropout and posttransplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma,» *Hepatology*, 2012.
- [7] L. M. Rice John, «Should length of sobriety be a major determinant in liver transplant selection?,» *Current opinion in organ transplantation*, 2013.
- [8] Adam Renè, «2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50 year evolution of liver transplantation,» *Transplant International*, vol. 31, pp. 1293-1317, 2018.
- [9] P. Philip C. Müller, «Current status of liver transplantation in Europe,» *International Journal of Surgery*, vol. 82, pp. 22-29, 2020.
- [10] Farkas Stefan, «Overview of the Indications and Contraindications for Liver Transplantation,» *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2014.
- [11] S. Prokai, «The importance of different immunosuppressive regimens in the development of posttransplant diabetes mellitus,» *Pediatric diabetes*, vol. 13, 2012.
- [12] M. Malinchoc, «A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts,» *Hepatology*, 2000.
- [13] Adnan Said, «Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease,» *Journal of Hepatology*, 2004.
- [14] Robert M. Merion, «The survival benefit of liver transplantation,» *American Journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2005.
- [15] Richard B Freeman Jr, «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 standar,» *Liver transplantation: official publication of the American Association for the study of liver diseases and the international liver transplantation society*, 2006.

- [16] W Ray Kim, «Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list,» *The New England journal of medicine*, 2008.
- [17] Gian Piero Guerrini, «Value of HCC-MELD Score in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Liver Transplantation,» *Progress in transplantation*, 2018.
- [18] K. T. Ronald W. Busuttil, «The utility of marginal donors in liver transplantation,» *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of the liver disease and the international liver transplantation*, 2003.
- [19] M. Paolo, G. Raffaele, J. Wayel, M. H. Vilca, O. John, B. Matthew, R. Mohamed e H. Nigel, «Single-Center Experience With Liver Transplantation From Controlled Non-Heartbeating Donors,» *Annals of Surgery* , 2005.
- [20] Tanaka K, «Duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation utilizing right lobe graft,» *Annual Surgery*, 2002.
- [21] «www.eltr.org,» [Online].
- [22] Rafik m. Ghobrial, «Donor Morbidity After Living Donation for Liver Transplantation,» *Gastroenterology*, 2013.
- [23] W. Kim, «OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: Liver,» *American Jpurnal of Transplantation*, 2013.
- [24] González, «Vena cava vascular reconstruction during orthotopic liver transplantation: a comparative study,» *Liver transplantation and surgery*, 1998.
- [25] L. S. Lee JM, «Long-term efficacy of stent placement for treating inferior vena cava stenosis following liver transplantation.,» *Liver Transplantation : Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 2010.
- [26] Moustafa Mabrouk Mourad, «Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation,» *Liver Transplantation*, vol. 20, n. 6, pp. 713-723, 2014.
- [27] Maria C Londoño, «Management of biliary complications after orthotopic liver transplantation: The role of endoscopy,» *World Journal of Gastroenterology*, 2008.
- [28] Sharad Sharma, «Biliary strictures following liver transplantation: Past, present and preventive strategies,» *Liver Transplantation*, vol. 14, n. 6, pp. 759-769, 2008.

- [29] P.S. Yoo, «Retransplantation of the Liver: Review of Current Literature for Decision Making and Technical Considerations,» *Transplantation proceeding*, vol. 45, n. 3, pp. 854-859, 2013.
- [30] V.C. McAlister, «Cyclosporin versus Tacrolimus as Primary Immunosuppressant After Liver Transplantation: A Meta-Analysis,» *American Journal of Transplantation*, vol. 6, n. 7, pp. 1578-155, 2006.
- [31] W. Russell Wiesner, «A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients,» *Liver Transplantation*, vol. 7, n. 5, pp. 442-450, 2001.
- [32] T. Michael Charlton, «International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients,» *Transplantation*, 2018.
- [33] Adam Renè, «Evolution of indication and result in livers transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant registry (ELTR),» *Journal of Hepatology*, vol. 57, pp. 675-688, 2012.
- [34] J. L. Anjana A Pillai, «Overview of immunosuppression in liver transplantation,» *World journal of gastroenterology*, 2009.
- [35] S. I. Kim, «Bacterial infection after liver transplantation,» *World Journal Gastroenterology*, 2014.
- [36] European Association for the Study of the Liver, «EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation,» *Juornal of Hepatology*, vol. 64, pp. 433-458, 2016.
- [37] S. A. Fischer, «Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation,» *American ournal of transplantation: official journal of the American Society of transplantatio and the American Society of Transplant Surgeons*, 2009.
- [38] A Grossi, «Donor-derived infections in solid organ transplant recipients,» *American Journal of transplantation*, 2009.
- [39] Elisabetta Cerutti, «Bacterial- and fungal-positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation,» *Liver Transplantation*, 2006.
- [40] S. A., «Pretransplant evaluation for infections in donors and recipients of solid organs,» *Clinical infectious diseases*, 20001.
- [41] M. E Falaga, «Effect of cytomegalovirus infection status on first-year mortality rates among orthotopic liver transplant recipients. The Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group,» *Annals of internal medicine*, 1997.
- [42] M. Green, «Introduction: Infections in Solid Organ Transplantation,» *American Journal of Transplantation*, vol. 13, pp. 3-8, 2013.

- [43] Gane E, «Randomized trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients,» *Lancet*, 1997.
- [44] R K Avery, «Prophylactic measures in the solid-organ recipient before transplantation,» *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Disease Society of America*, 2001.
- [45] J. A. F. Martin Rodriguez, «Prevention of the infection due to *Pneumocystis* spp. in humona immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients,» *Clinical microbiology reviews*, 2004.
- [46] N. Singh, «Impact of an Aggressive Infection Control Strategy on Endemic *Staphylococcus aureus* Infection in Liver Transplant Recipients,» *Cambridge University Press*, 2016.
- [47] Gavalda J, «Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients,» *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease*, 2014.
- [48] P Silveira, «Candida infections in solid organ transplantation,» *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American SOciety of Transplant Surgeons*, 2013.
- [49] R Raakow, «Selective bowel decontamination effectively prevents gram-negative bacterial infections after liver transplantation,» *Transplantation proceedings*, 1990.
- [50] i. Badger e H. e. a. Crosby, «Is selective decontamination of the digestive-tract beneficial in liver transplant patients - interim results of a prospective, randomized trial,» *Transplantation proceedings*, vol. 23, n. 1, pp. 1460-1461, 1991.
- [51] Rubin RH, «Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral ganciclovir or oral acyclovir prophylaxis,» *Trasplant infectious disease*, 2000.
- [52] C. Viscoli, «Bloodstream infections: the peack of the iceberg,» *Virulence*, vol. 7, pp. 248-251, 2016.
- [53] Egan S A, «Linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *enterococcus feacalis* from hospitalized patients in Ireland: high prevalence of the MDR genes *optrA* and *poxxA* in isolates with diverse genetic backgrounds,» *Journal of Antimicrobial Chemoterapy*, 2020.
- [54] Rhodes, «Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016,» *Intensive care medicine*, 2016.
- [55] Rebecca Zadroga, «Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy,» *Clinical infectious disease: an official publication of the INfectius Disease Society of America*, 2013.
- [56] N. &. DHQP, «Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection),» Center for Disease Control and

Prevention, Gennaio 2023. [Online]. Available:  
[https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc\\_clabscurrent.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf).

- [57] H. Seifert, «Consideration of some other specific,» *European Medicines Agency Workshop on Antibacterials*, Febbraio 2011.
- [58] Francesco Gavelli, «Management of sepsis and septic shock in the emergency department,» *Internal and emergency medicine*, 2021.
- [59] C van Delden, «Multidrug resistant gram-negative bacteria in solid organ transplant recipients,» *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2009.
- [60] H. Qiquan Wan, «The bacteriemia caused by Non-Lactose Fermenting Gram Negative Bacilli in solid organ transplant recipients,» *Surgical infections*, vol. 16, n. 5, 2015.
- [61] P Reddy, «Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections after organ transplantation,» *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society*, 2010.
- [62] W. H M Blumberg, «Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey,» *Clinical infectious disease: an official publication of the Infectious Disease Society of America*, 2001.
- [63] T. D. Daniel De Backer, «Surviving Sepsis Guidelines: A Continuous Move Toward Better Care of Patients With Sepsis,» *JAMA*, 2017.
- [64] Sang-Oh Lee, «Spectrum of Early- and Late-Onset Bacteremia after Liver Transplantation: Implications for Management,» *Liver Transplantation*, 2011.
- [65] Kim HK, «Epidemiology and clinical features of post-transplant bloodstream infection: an analysis of 222 consecutive liver transplant recipients.,» *Infect Chemother*, 2013.
- [66] C. v. Delden, «Burden and Timeline of Infectious Diseases in the First Year After Solid Organ Transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study,» *Clinical infectious diseases: an official publication of the infectious diseases of Society of America*, 2020.
- [67] E. T. Martin, «Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A systematic review and meta-analysis,» *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2015.
- [68] F. Bert, «Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: An analysis of 259 episodes,» *Liver Transplantation*, vol. 16, n. 3, pp. 393-401, 2010.
- [69] S. Fagioli, «Management of infections pre- and post-liver transplantation: Report of an AIFS consensus conference,» *Journal of Hepatology*, 2014.

- [70] Mingjie Shao, «Bloodstream infections among solid organ transplant recipients: Epidemiology, microbiology, associated risk factors for morbidity and mortality,» *Transplantation Reviews*, vol. 28, n. 4, pp. 176-181, 2014.
- [71] R. F. e. a. Meirelles Júnior, «“Liver transplantation: history, outcomes and perspectives.”,» *“Liver transplantation: history, outcomes and perspectives.”*, gennaio 2015.
- [72] Fondazione Italiana per la Ricerca in Epatologia ONLUS, «Fondazione fegato,» [Online]. Available: <https://www.fondazionefegato.it/trapianto-di-fegato/>.
- [73] R. A., «2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation,» *Transplant International*, 2018.
- [74] Loscalzo, Harrison's Principles of Internal Medicine, Mc Graw Hill.
- [75] S. D. R., «Infection in solid organ transplantation,» *Transplan infection disease: an official journal of the Transplantation Society*, vol. 1, 1999.
- [76] O. M. Antonios Kritikos, «Bloodstream infections after solid-organ transplantation,» *Virulence*, vol. 7, pp. 329-340, 2017.
- [77] Frèdèric Bert, «Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: An analysis of 259 episodes,» *Liver Transplantation*, vol. 16, 2010.
- [78] Figueras J, «Temporary portocaval shunt during liver transplantation with vena cava preservation. Results of a prospective randomized study,» *Liver transplantation*, 2001.
- [79] Stefan M Brunner, «Bile duct damage after cold storage of deceased donor livers predicts biliary complications after liver transplantation,» *Journal of Hepatology*, 2013.
- [80] Samonakis DN, «Immunosuppression and HCV recurrence after liver transplantation,» *journal of hepatology*, 2012.
- [81] Rull R, «Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation,» *Transplant International*, vol. 14, pp. 129-134, 2001.
- [82] J. J. F. Russell H Wiesner, «Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients,» *Liver transplantation*, 2011.
- [83] J. A. Fishman, «Infection in Solid-Organ Transplant Recipients,» *The new england journal of medicine*, 2007.
- [84] K. Sang Il Kim, «Epidemiology and risk factors for bacteremia in 144 consecutive living-donor liver transplant recipients,» *Yonsei medical journal*, 2009.
- [85] S. A., «Pretransplant evaluation for infections in donors and recipients of solid organs,» *Clinical infectious diseases*, 20001.

[86] F. J. Wiesner RH, «Present state of immunosuppressive therapy in liver,» *Liver Transplantation*, 2011.

[87] E. T. Martin, «Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A systematic review and meta-analysis,» *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2015.