



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

*Scuola di Medicina e Chirurgia*

*Dipartimento di Medicina*

**Corso di Laurea in Infermieristica**

**TESI DI LAUREA**

**L'ADERENZA TERAPEUTICA NEI PAZIENTI  
POST TRAPIANTO DI FEGATO**

Relatore: Dott. Infermiere Corso Michele

Laureanda: Di Vanni Alessia

(matricola n.: 2049925)

Anno accademico 2023-2024



# ABSTRACT

## **Introduzione**

Successivamente al trapianto di fegato, è fondamentale che il ricevente d'organo assuma la terapia immunosoppressiva per evitarne il rigetto ed ulteriori importanti complicanze. L'aderenza terapeutica ricopre quindi un ruolo centrale per un opportuno decorso post operatorio, e l'infermiere è colui che ne è responsabile.

## **Obiettivo**

L'obiettivo di questa tesi è approfondire, attraverso una revisione di letteratura, l'importanza dell'aderenza terapeutica nei pazienti trapiantati e le difficoltà che ne derivano, associata al ruolo di educatore che l'infermiere ricopre verso il ricevente e la sua rete familiare.

## **Metodologia**

È stata condotta una revisione della letteratura da maggio a luglio 2024, mediante consultazione di banche dati quali PubMed, CINAHL, Ministero della Salute e i libri di testo Brunner-Suddarth, Infermieristica Medico-chirurgica (Hinkle J. L., 2017) e Anatomia Umana (Martini F. H., 2019).

Gli articoli sono stati analizzati e selezionati in base a criteri di inclusione ed esclusione e le caratteristiche principali sono state riportate in una tabella suddivisa per argomenti.

Gli articoli eleggibili sono risultati essere 14 mentre i siti consultati sono risultati essere 2.

## **Risultati e conclusioni**

La ricerca ha evidenziato la rilevanza che l'infermiere possiede nell'educazione del paziente nei confronti dell'aderenza terapeutica. Essendo egli la figura che fin da subito è responsabile della terapia, il suo scopo è quello di far raggiungere al paziente la piena consapevolezza di ciò che sta assumendo e soprattutto di far mantenere alta la motivazione nell'aderenza al regime farmacologico.

Parole chiave: trapianto di fegato, terapia immunosoppressiva, aderenza terapeutica, educazione infermieristica.

## INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>3</b>
<b>CAPITOLO 1</b> .....	<b>5</b>
1.1 Problema .....	5
1.2 Obiettivo.....	5
1.3 Materiali e metodi .....	<b>6</b>
1.3.1 Quesiti di ricerca .....	6
1.3.2 Strategie di ricerca .....	6
1.3.3 Criteri di eleggibilità.....	7
<b>CAPITOLO 2</b> .....	<b>9</b>
2.1 Il trapianto di fegato .....	9
2.1.1 Anatomia e fisiologia del fegato .....	9
2.1.2 Patogenesi del fegato .....	15
2.1.3 Storia dei trapianti.....	17
2.1.4 Trapianto di fegato e tipologie di donazioni .....	18
2.1.5 Sistemi di gestione della lista e allocazione degli organi.....	20
2.2 La terapia immunosoppressiva.....	26
2.2.1 L'aderenza terapeutica .....	33
2.3 Il ruolo dell'infermiere nell'aderenza terapeutica.....	35
2.3.1 Educazione infermieristica dell'Azienda Ospedale Università di Padova.....	38
<b>CAPITOLO 3</b> .....	<b>41</b>
3.1 Discussione .....	41
3.2 Conclusione.....	42
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>43</b>
<b>SITOGRAFIA</b> .....	<b>47</b>
<b>ALLEGATO 1</b>	



## INTRODUZIONE

Il trapianto di fegato rappresenta per i pazienti con cirrosi epatica, alcolica e non, il trattamento finale per aumentare la possibilità di sopravvivenza e per migliorare la qualità della propria vita.

Nonostante i numerosi benefici, il trapianto determina anche una serie di complicanze legate alla terapia immunosoppressiva.

Nel percorso di un paziente trapiantato bisogna dunque considerare l'aderenza terapeutica ai farmaci immunosoppressori, necessari per il mantenimento dell'organo ricevuto.

L'aderenza terapeutica viene definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come *“il grado in cui il comportamento di una persona, nell'assumere i farmaci, nel seguire una dieta e/o nell'apportare cambiamenti al proprio stile di vita, corrisponde alle raccomandazioni di professionisti sanitari condivise dal paziente”*.

Questa è indispensabile per prevenire rigetto, disfunzioni d'organo, recidiva di malattia, perdita dell'innesto, e ulteriori effetti collaterali.

Malgrado l'importanza sia risaputa, dalla ricerca di letteratura è emerso come fino al 40% dei pazienti trapiantati di fegato non sia aderente alla terapia (Serper, 2023).

Questo rifiuto è legato principalmente agli effetti collaterali che ne derivano, gli stretti monitoraggi e al regime di vita scandito dalla terapia.

La scelta dell'argomento per l'elaborato è stata presa in seguito all'esperienza di tirocinio in U.O.C. Chirurgia Epatobiliare nell'Azienda Ospedale Università di Padova, terzo centro italiano per numero di trapianti pediatrici di fegato, primo in Italia per numero di interventi al fegato per patologie oncologiche, e unico in Italia ad avere un protocollo nazionale per i trapianti di fegato di pazienti con più di 70 anni.

Durante il mio percorso di tirocinio ho riscontrato come molti pazienti dopo aver ricevuto il trapianto avessero dubbi, insicurezze e dimenticanze nei confronti dei farmaci immunosoppressori, poco prima della dimissione. Questo comportamento si presentava nei pazienti nonostante gli fosse già stata presentata l'educazione quotidiana da parte dell'infermiere. Per questo motivo ho deciso di approfondire

l'aspetto educativo dell'infermiere, così da poter ampliare le mie conoscenze a riguardo.

L'infermiere è la figura di riferimento che accompagna il paziente e i suoi familiari nel percorso pre- e post trapianto; vista la sua importanza, è fondamentale dunque una corretta formazione e supporto per migliorare l'efficienza e l'efficacia dell'autocura del paziente stesso.

È indispensabile aumentare nei riceventi la consapevolezza sulla qualità di vita che potrebbero ottenere cambiando la propria visione sul trapianto, visto non più come ultimo step di un lungo percorso, ma come inizio di una nuova vita e come un trattamento da mantenere nel tempo, grazie all'aderenza terapeutica.

# CAPITOLO 1

## 1.1 Problema

L'aderenza terapeutica è definita come il comportamento di una persona nell'assumere i farmaci, e nel seguire uno stile di vita concorde a ciò che viene stipulato assieme ai professionisti sanitari a seguito della dimissione.

I dati che risultano dagli studi non sono però confortanti, si riscontra infatti un intervallo da 17% a 40% di pazienti non aderenti ai farmaci, dai 6 mesi a 3 anni post trapianto (Serper, 2023).

Il problema che si andrà ad esaminare nell'elaborato di tesi è come, nonostante il paziente e i suoi familiari, vengano educati durante dal personale sanitario durante la degenza post-operatoria, questo non sia sufficiente a garantire un costante regime terapeutico.

Vengono pertanto indagate possibili motivazioni e fattori di rischio determinanti nei pazienti non aderenti, e soprattutto possibili strategie di miglioramento, coinvolgendo paziente, caregiver e infermiere, figura cardine nell'educazione terapeutica.

## 1.2 Obiettivo

L'obiettivo di questa tesi è approfondire, mediante una revisione di letteratura, il trapianto di fegato focalizzandosi sulla terapia immunosoppressiva, indagando gli aspetti che vanno a incidere su una ridotta aderenza terapeutica.

Ulteriore obiettivo è quello di analizzare il ruolo dell'infermiere nell'educazione e supporto al paziente e ai familiari, al fine di garantire la salute e il mantenimento dell'organo trapiantato.

## 1.3 Materiali e metodi

### 1.3.1 Quesiti di ricerca

I quesiti di ricerca per la formulazione della revisione di letteratura sono stati posti tramite il metodo P.I.O. (Tabella I), il quale definisce la Popolazione, gli Interventi e l'*Outcome*.

Popolazione	Pazienti trapiantati di fegato
Intervento	Educazione terapeutica
<i>Outcome</i>	Strategie infermieristiche per il miglioramento dell'aderenza

Tabella I. Metodo PIO

I quesiti formulati sono stati i seguenti:

- Che cos'è l'aderenza terapeutica?
- Quali sono i protocolli della terapia immunosoppressiva?
- Quali sono le motivazioni e fattori di rischio per una ridotta aderenza terapeutica?
- Quali sono i rischi correlati ad una scarsa aderenza terapeutica?
- Quanto è determinante il ruolo dell'infermiere in questo contesto?
- Quali possono essere strategie atte a incrementare l'aderenza nei pazienti?

### 1.3.2 Strategie di ricerca

La revisione della letteratura è stata condotta da maggio a luglio 2024.

Per effettuare la ricerca del materiale bibliografico, per la stesura di questo elaborato, sono state utilizzate le seguenti banche dati: PubMed, CINAHL e i libri di testo Brunner & Suddarth Infermieristica medico-chirurgica (Hinkle J. L., 2017) e Anatomia Umana (Martini F. H., 2019).

Dopo aver identificato i quesiti con il metodo PIO (Tabella I), sono state create le stringhe di ricerca tramite parole singole o associate tra di loro attraverso gli operatori booleani “AND” e “NOT”.

Nella piattaforma GalileoDiscovery, che permette l’accesso a banca dati CINAHL, e PubMed sono state usate le seguenti principali stringhe di ricerca:

- “*Liver transplantation*” AND “*Medication adherence*” NOT “*Pediatric*”
- “*Liver transplantation*” AND “*Immunosuppression therapy*” NOT “*Pediatric*”
- “*Liver transplantation*” AND “*Nurse*” AND “*Therapy*” NOT “*Pediatric*”

Per la raccolta dati relativa al tasso di donazioni è stato consultato il Report della Rete Nazionale Trapianti 2023, presente sul sito del Ministero della Salute, e i protocolli di centro dell’Azienda Ospedale Università di Padova consultabili sul sito FegatoChirurgia.

Al fine di ottimizzare la ricerca è stato applicato come filtro la data di pubblicazione degli articoli dal 2018 al 2024.

### **1.3.3 Criteri di eleggibilità**

#### *Criteri di inclusione*

Per la ricerca bibliografica sono stati presi in esame gli studi che comprendessero i seguenti requisiti:

- Tipologia di studio: Revisione di letteratura, Revisioni Sistematiche, Meta-Analisi, Studi di casi clinici, Studi Osservazionali
- Periodo: da gennaio 2018 a luglio 2024
- Lingua: Italiano o Inglese
- Free full text o accessibile tramite Biblioteca Pinali con le credenziali dell’Università di Padova

### *Criteria di esclusione*

Sono stati esclusi i seguenti articoli:

- Articoli non pubblicati su banche dati bibliografiche ufficiali o riviste mediche, scegliendo come motori di ricerca PubMed e CINAHL
- Articoli pubblicati prima del 2018
- Articoli con popolazione di studio pediatrica
- Articoli dotati solo di abstract o non free full test e articoli poco rappresentativi dell'argomento scelto

Sono stati analizzati per la ricerca 120 articoli di cui 14 sono risultati eleggibili. Quest'ultimi sono stati suddivisi per argomento in uno schema bibliografico (Allegato I).

## CAPITOLO 2

### 2.1 Il trapianto di fegato

Il trapianto di fegato rappresenta il *gold standard* per il trattamento delle malattie epatiche pericolose per la vita o in fase terminale, quando non esistono altre opzioni terapeutiche.

Consiste nella rimozione del fegato malato e nella sua sostituzione, nello stesso luogo anatomico, con un fegato sano, definito come trapianto ortotopico.

L'eliminazione del fegato malato crea lo spazio necessario per il nuovo organo e consente la ricostruzione delle connessioni vascolari e biliari in modo da riprodurre le strutture naturali (Hinkle, 2017).

#### 2.1.1 Anatomia e fisiologia del fegato

Dal momento che il fegato è un organo complesso, un'epatopatia determina conseguenze sull'intero organismo. Risulta pertanto fondamentale per l'infermiere conoscere il corretto funzionamento del fegato e le sue alterazioni per una gestione mirata.

Il fegato è la più grande ghiandola del corpo, pesa circa 1.5 kg e ha un colorito rosso-bruno.

La maggior parte della sua massa si trova nelle regioni ipocondriaca destra ed epigastrica, ma può estendersi anche alle regioni ipocondriaca sinistra e ombelicale. Riceve, direttamente dal tratto gastrointestinale, sangue ricco di sostanze nutritive che accumula o trasforma in sostanze chimiche utilizzate per le necessità metaboliche.

È un organo intraperitoneale, avvolto da una capsula fibrosa e rivestito da uno strato di peritoneo viscerale.

È sospeso dalla superficie inferiore del diaframma dal legamento coronario.

La forma del fegato si conforma alle strutture circostanti: la faccia anteriore si adatta alla concavità della parete corporea, mentre la faccia posteriore mostra le impronte di stomaco, intestino tenue, rene destro e intestino crasso.

Le superfici, dette facce, superiore, anteriore e posteriore del fegato sono chiamate superfici diaframmatiche in virtù dei rapporti anatomici che contraggono con il diaframma; la faccia inferiore è invece definita faccia viscerale.

Il fegato viene descritto qui di seguito, attraverso la suddivisione in quattro lobi:

- Lobo destro
- Lobo sinistro
- Lobo quadrato
- Lobo caudato

Sulla superficie anteriore il legamento falciforme segna il confine tra il lobo sinistro e il lobo destro. Il margine inferiore del legamento falciforme è ispessito poiché contiene il legamento rotondo, una banda fibrosa, residuo della vena ombelicale fetale degenerata.

Il solco su cui si adagia la vena cava inferiore permette di separare il lobo destro dal piccolo lobo caudato; sottostante a quest'ultimo si trova il lobo quadrato, compreso tra il lobo sinistro e la cistifellea.

La descrizione classica dei quattro lobi si basa sulla topografia superficiale del fegato, la quale però non soddisfa le esigenze della medicina moderna.

La nuova terminologia suddivide i lobi epatici in otto segmenti, sulla base delle principali suddivisioni di arteria epatica, vena porta e dotti epatici (Martini, 2019).

Ciascun lobo epatico è suddiviso dal tessuto connettivo in circa 100.000 lobuli epatici, le unità funzionali di base del fegato.

Gli epatociti formano all'interno del lobulo una serie di lamine di forma irregolare, in cui ciascuna di esse è formata da una fila di cellule disposte su un solo strato, le cui superfici libere apicale e basale sono ricoperte da brevi microvilli.

Il sangue, che giunge al fegato attraverso l'arteria epatica propria e il sistema portale epatico, drena in capillari altamente fenestrati, detti sinusoidi epatici, che circondano

le lamine degli epatociti. I sinusoidi epatici si svuotano nella vena centrolobulare o centrale.

Le pareti fenestrate dei sinusoidi presentano grandi aperture che permettono il passaggio di sostanze dal sangue circolante agli spazi che circondano gli epatociti. Il rivestimento dei sinusoidi mostra numerosi macrofagi stellati, o cellule di Kupffer, cellule fagocitiche la cui funzione è quella di fagocitare agenti patogeni, detriti cellulari e globuli rossi danneggiati (Hinkle, 2017).

Il sangue giunge ai sinusoidi attraverso piccole diramazioni della vena porta e dell'arteria epatica propria. In sezione trasversale, un lobulo tipico ha forma esagonale e presenta sei triadi portali, ciascuna contenente tre strutture: una vena interlobulare, un'arteria interlobulare e un dotto biliare interlobulare.

Rami arteriosi e venosi portano il sangue ai sinusoidi di lobuli adiacenti, mentre il sangue scorre all'interno dei sinusoidi, gli epatociti assorbono soluti dal plasma e vi secernono sostanze quali proteine plasmatiche. Dai sinusoidi, il sangue confluisce poi nella vena centrolobulare, convergendo infine nelle vene epatiche, che si aprono nella vena cava inferiore.

Gli epatociti producono la bile, che viene secreta in una rete di canalicoli detti biliari, presenti tra epatociti adiacenti. I canalicoli biliari si estendono esternamente, allontanandosi dalla vena centrolobulare, si connettono con sottili duttuli biliari che convogliano la bile in un dotto biliare interlobulare nella triade portale più vicina. I dotti epatici destro e sinistro raccolgono la bile da tutti i dotti biliari dei lobi epatici e convergono nel dotto epatico comune, che esce dal fegato. Dal dotto epatico comune, la bile fluisce nel coledoco, che si apre nell'ampolla duodenale controllato dallo sfintere di Oddi, oppure fluisce nel dotto cistico diretto alla cistifellea.

Il sangue che irrori il fegato proviene circa per il 75% dalla vena porta, che drena il tratto gastrointestinale, ricco di sostanze nutritive; il restante proviene invece dall'arteria epatica, ricco di ossigeno. Gli epatociti sono quindi irrorati da una miscela di sangue venoso e arterioso, dalla quale estraggono tossine o sostanze nutritive prima che queste raggiungano il circolo sistemico.

I vasi sanguigni e altre strutture afferenti raggiungono il fegato attraverso il tessuto connettivo del piccolo omento, e convergono a livello di una regione detta *ilo epatico*.

Il sistema portale epatico ha origine nei capillari degli organi digerenti e termina nei sinusoidi epatici.

Il fegato è il solo organo dell'apparato digerente drenato direttamente dalla vena cava inferiore.

Il sistema portale epatico conduce le sostanze direttamente al fegato, dove possono essere immagazzinate, convertite metabolicamente o escrete.

Il vaso più grosso del sistema portale epatico è la vena porta, che trasporta sangue venoso al fegato, ricevendo sangue da tre grosse vene: la vena mesenterica inferiore, la vena splenica, e la vena mesenterica superiore.

La vena porta si forma dalla confluenza delle vene splenica e mesenterica superiore: quest'ultima è quella che drena il maggior apporto di sangue e nutrienti.

Procedendo verso il fegato, la vena porta riceve sangue dalle vene gastriche, che drenano la faccia mediale dello stomaco, e dalle vene cistiche, che drenano la cistifellea.

Dai sinusoidi epatici, il sangue si dirige nelle vene epatiche, che si svuotano nella vena cava inferiore (Martini, 2019).

Le funzioni del fegato sono:

- Metabolismo del glucosio

Dopo un pasto, il glucosio presente nel sangue venoso portale viene captato dal fegato e trasformato in glicogeno. Questo viene immagazzinato negli epatociti e successivamente, mediante la glicogenolisi, riconvertito in glucosio secondo il fabbisogno, in modo che i suoi livelli plasmatici rimangano nella norma.

Il fegato sintetizza glucosio attraverso il processo di gluconeogenesi, utilizzando gli amminoacidi derivanti dalla degradazione delle proteine o il lattato, prodotto dall'attività muscolare.

- **Metabolismo dell'ammoniaca**  
L'utilizzo degli amminoacidi per la gluconeogenesi comporta la formazione di ammoniaca, poi convertita dal fegato in urea. Anche l'ammoniaca prodotta dai batteri nell'intestino viene rimossa dal sangue portale e trasformata in urea a livello epatico. Il fegato, quindi, converte quindi in urea l'ammoniaca, una potenziale tossina, che viene poi escreta con le urine.
  
- **Metabolismo delle proteine**  
Il fegato sintetizza la maggior parte delle proteine, tra cui albumina, fattori della coagulazione, proteine specifiche di trasporto e la maggior parte delle lipoproteine plasmatiche. La vitamina K è necessaria per la sintesi epatica di protrombina e di altri fattori della coagulazione.
  
- **Metabolismo dei grassi**  
Gli acidi grassi possono essere scissi per la produzione di energia e di corpi chetonici: questo avviene quando la disponibilità di glucosio per il metabolismo è limitata. Gli acidi grassi e i prodotti del loro metabolismo sono usati anche per la sintesi di colesterolo, lecitina, trigliceridi e altri lipidi complessi. In alcune condizioni, i lipidi possono accumularsi negli epatociti e dare origine a una condizione anomala, detta *steatosi epatica*.
  
- **Riserve di vitamine e di ferro**  
Il fegato costituisce un'abbondante riserva di vitamine A, B<sub>12</sub>, D, numerose vitamine del complesso B e alcuni metalli come ferro e rame; per questo motivo gli estratti epatici vengono utilizzati come la terapia di disordini nutrizionali.
  
- **Metabolismo dei farmaci**  
Molti farmaci, come i barbiturici, gli oppioidi, i sedativi, gli anestetici e le anfetamine, sono metabolizzati dal fegato. Il metabolismo porta solitamente a una perdita dell'attività del farmaco, sebbene in alcuni casi esso ne comporti l'attivazione. Un'importante reazione coinvolta nel metabolismo dei farmaci è

la coniugazione con altri composti per formare sostanze più solubili.

I prodotti di coniugazione possono essere escreti attraverso le feci o le urine, come avviene per la bilirubina.

– Formazione della bile

La bile, prodotta costantemente dagli epatociti in maniera costante, si compone principalmente di acqua ed elettroliti, oltre a quantità significative di lecitina, acidi grassi, bilirubina e sali biliari. Essa viene raccolta e depositata nella colecisti e, quando richiesto per la digestione, si riversa nell'intestino. La bile ha funzioni escretorie, consente infatti l'escrezione della bilirubina e facilita la digestione dei grassi, emulsionandoli con i sali biliari.

– Escrezione della bilirubina

La bilirubina è un pigmento derivato dal metabolismo dell'emoglobina da parte delle cellule del sistema reticoloendoteliale. Gli epatociti rimuovono la bilirubina dal sangue e la modificano chimicamente coniugandola con l'acido glucuronico, rendendola così più solubile in soluzioni acquose. La bilirubina coniugata viene secreta dagli epatociti nei canalicoli biliari ed è infine trasportata nel duodeno con la bile.

Nell'intestino tenue, la bilirubina è convertita in urobilinogeno, in parte escreto nelle feci e in parte assorbito attraverso la mucosa intestinale nel sangue portale. La maggior parte dell'urobilinogeno assorbito è rimossa dagli epatociti ed è secreta di nuovo nella bile (circolazione enteroepatica). Parte dell'urobilinogeno invece entra nella circolazione sistemica e viene escreta nelle urine. L'eliminazione di bilirubina nella bile rappresenta la via principale di escrezione di questo composto. La concentrazione di bilirubina nel sangue può aumentare in presenza di patologie epatiche: questo può avvenire quando il flusso della bile è impedito, ad esempio per calcoli nel dotto biliare, o in condizioni di eccessiva distruzione dei globuli rossi. Con l'ostruzione completa del dotto biliare, la bilirubina non entra nell'intestino e le urine non contengono urobilinogeno (Hinkle, 2017).

### 2.1.2 Patogenesi del fegato

Ogni patologia che comporti un grave danno epatico pone in serio pericolo la vita del paziente. Le cellule epatiche hanno una limitata capacità di rigenerazione in seguito a un danno, ma le funzioni del fegato non possono essere recuperate a pieno fino a che non sia ripristinata la normale circolazione sanguigna.

Le principali patologie che colpiscono il fegato possono essere classificate in base all'eziologia:

1. Cause virali
2. Cause metaboliche
3. Cause neoplastiche

Le cause virali sono principalmente le epatiti, di cui le più comuni sono:

- Epatite B causata dal virus HBV, trasmesso principalmente attraverso contatto con il sangue o attraverso fluidi corporei (come sperma o saliva) di soggetti infetti.

Il 90% dei soggetti infetti sviluppa anticorpi e guarisce spontaneamente entro 6 mesi, il restante 10% diviene portatore o sviluppa epatite cronica, con persistente infezione, danno e infiammazione epatocellulare. L'epatite B resta la principale causa mondiale di cirrosi e di carcinoma epatocellulare.

I segni e sintomi sono vari: i più frequenti sono perdita dell'appetito, dispepsia, dolori addominali e/o diffusi, debolezza, e ittero più o meno evidente.

L'epatite B è prevenibile con la vaccinazione mediante immunizzazione attiva per tutti gli individui esposti al rischio, mentre con immunizzazione passiva per persone senza protezione esposte all'epatite B.

- Epatite C causata dal virus HCV, spesso asintomatica, ma se cronica si evolve in cirrosi. La trasmissione avviene per contatto con sangue infetto (per l'utilizzo di droghe endovenose, strumenti per uso medico non sterilizzati adeguatamente o trasfusioni di sangue contaminato), oppure per via sessuale. Come terapia vi è la somministrazione di ribavirina ed interferone, la cui combinazione determina risultati efficaci, ed in alcuni casi

anche la remissione completa. L'epatite C determina circa il 30% dei casi di carcinoma epatocellulare e rappresenta il più comune motivo di trapianto di fegato.

- Epatite D causata dal virus HDV, trasmissibile solo in soggetti con epatite B già presente, mediante le stesse modalità di trasmissione.

## 2) Cause metaboliche:

- Epatite non virale, come epatite tossica o epatite da farmaci. Queste se non trattate tempestivamente mediante trapianto di fegato, possono degenerare in insufficienza epatica fulminante, ovvero una sindrome clinica caratterizzata dallo sviluppo improvviso di insufficienza epatica grave in un soggetto altrimenti sano.
- Cirrosi epatica, ovvero patologia cronica caratterizzata dalla sostituzione del tessuto epatico normale con tessuto fibrotico che altera la struttura del fegato e ne compromette la funzione, data da 1) alcolismo cronico, 2) epatite virale, 3) forme croniche di ostruzione e infezione biliari.
- Steatosi epatica, ovvero accumulo negli epatociti di lipidi che porta ad una serie di danni fisici, fino alla necrosi cellulare.

## 3) Cause neoplastiche, suddivise in:

- Benigne, quali iperplasia nodulare focale, adenoma epatico e l'angioma epatico. Attualmente comuni a causa del vasto uso di farmaci contraccettivi orali nelle donne in età fertile.
- Maligne con capacità metastatiche, tra cui il più comune è il carcinoma epatocellulare (HCC). Lo sviluppo di cirrosi, infezione da HBV e HCV ed esposizione a certe tossine risultano essere le principali cause eziologiche del carcinoma epatocellulare (Hinkle, 2017).

### 2.1.3 Storia dei trapianti

Il trapianto d'organo è una delle conquiste più significative della medicina moderna, sia per i benefici nel trattamento di malattie gravi e spesso mortali, sia per le sfide organizzative che comporta ancora oggi.

Il primo trapianto d'organo fu realizzato negli Stati Uniti nel 1954 da Murray, che trapiantò un rene da donatore vivente consanguineo e geneticamente identico al ricevente.

Successivamente nel 1963 Starzl e la sua equipe effettuarono il primo trapianto di fegato su un bambino di 3 anni affetto da malformazione delle vie biliari, il quale però morì durante l'intervento a causa di complicanze emorragiche.

Nei dieci mesi successivi, ci furono quattro ulteriori insuccessi a Denver, uno a Boston da Moore e uno a Parigi da Dermileau, che portarono Starzl a sospendere l'attività del trapianto di fegato. Solo dopo tre anni si riprese il programma, ma due pazienti trapiantati a Denver tra il 1966 e il 1967 non superarono l'intervento, morendo dopo pochi giorni.

Il 23 luglio 1967, Starzl e la sua equipe eseguirono il primo trapianto ortotopico di fegato seguito da un lungo periodo di sopravvivenza: il paziente, un bambino di un anno e mezzo con un tumore al fegato, visse per 13 mesi, morendo poi a causa di metastasi diffuse.

Nel maggio 1968 fu creato il primo centro dedicato ai trapianti e in seguito ne nacquero molti altri in Europa e negli Stati Uniti. Con l'aumento dei centri e con l'accumularsi dell'esperienza, anche la sopravvivenza dei pazienti trapiantati migliorò notevolmente, arrivando oggi a superare il 90% ad un anno dall'intervento. Questo straordinario miglioramento è dovuto principalmente ai progressi nella tecnica chirurgica e all'utilizzo di nuove tecnologie (come pompe bio, RIS, Argon Beam, e suturatrici vascolari), ma un ruolo fondamentale è stato svolto anche dalla standardizzazione dei protocolli immunosoppressivi (come ciclosporina, tacrolimus, everolimus, micofenolato).

#### **2.1.4 Trapianto di fegato e tipologie di donazioni**

Il trapianto di fegato è un intervento chirurgico estremamente complesso, che prevede la rimozione di un fegato gravemente malato e la sua sostituzione con uno sano. Questo tipo di operazione richiede la presenza di un team chirurgico altamente qualificato, oltre alla collaborazione di anestesisti e di personale medico specializzato.

A causa della sua complessità tecnica e organizzativa, e del coinvolgimento di diverse competenze specialistiche, necessarie a trattare le patologie multifattoriali legate al fegato, il trapianto epatico è considerato uno degli interventi più avanzati della chirurgia dei trapianti.

Oggi, il trapianto di fegato è raccomandato per la quasi totalità delle forme di insufficienza epatica, sia acuta che cronica, indipendentemente dalla causa che le ha provocate.

Le indicazioni più frequenti, secondo i dati del 2016 dell'ELTR (*European Liver Transplant Registry*) sono rappresentate da:

- 56.1% cirrosi (HCV, HBV, epatite autoimmune)
- 9.9% patologie colestatiche croniche (cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante)
- 5.6% malattie metaboliche
- 16.5% tumori (per la maggior parte HCC)
- il rimanente 4.2% altre patologie

Nonostante i progressi della terapia però, rimane comunque una procedura chirurgica complessa, con possibili complicazioni legate alla lunghezza dell'intervento, alla terapia immunosoppressiva e alla ricostruzione dei vasi e delle vie biliari.

Inoltre, problemi preesistenti possono influenzare il decorso pre- e post operatorio. Precedenti interventi all'addome, incluse procedure per il trattamento delle complicanze di malattie epatiche avanzate come procedure di deviazione per l'ipertensione portale, aumentano la complessità dell'intervento di trapianto.

Esistono diverse tipologie di trapianto: oltre infatti al trapianto da donatore deceduto, negli ultimi anni sono state sviluppate nuove tecniche, come l'utilizzo di un solo fegato per due pazienti o il trapianto da donatore vivente.

In particolar modo il trapianto da donatore vivente, consanguineo o meno, che per scelta dona parte del suo fegato (circa 60%) presenta diversi vantaggi. Permette la selezione di un donatore ideale che possa consentire un esito ottimale, stabilire delle tempistiche per permettere una preparazione pre-operatoria adeguata, e la riduzione del tasso di mortalità dovuta all'attesa dell'organo mentre si è in lista.

Tuttavia, queste tecniche possono comportare maggiori rischi di complicanze.

Dal fegato del donatore viene rimossa ogni struttura, la colecisti viene svuotata dalla bile mediante lavaggio e il fegato viene perfuso con un liquido conservante e raffreddato.

Prima dell'impianto, il fegato del donatore viene irrorato con una soluzione fredda di Ringer-lattato, per rimuovere potassio e bolle d'aria.

La procedura chirurgica può essere complicata dalla presenza di ipertensione portale, ma l'uso di un bypass veno-venoso aiuta a ridurre queste difficoltà.

Dopo il trapianto, le connessioni vascolari e biliari vengono ricostruite.

La perdita di sangue durante l'intervento può essere significativa, e può essere necessario rimuovere shunt precedentemente inseriti per ripristinare un flusso sanguigno adeguato al nuovo fegato (Hinkle, 2017).

Uno studio riporta come in Europa la percentuale di indicazioni oncologiche per il trapianto di fegato sia notevolmente aumentata nell'ultimo decennio.

La terapia immunosoppressiva ha l'obiettivo di prevenire il rigetto del trapianto e ridurre al minimo il rischio di recidiva della malattia nei pazienti sottoposti a trapianto a causa di tumore epatico.

L'incidenza stimata del rigetto cronico è <5%, tra i fattori di rischio è presente una scarsa aderenza alla terapia immunosoppressiva (Manzia, 2024).

### 2.1.5 Sistemi di gestione della lista e allocazione degli organi

Di pari passo al progressivo sviluppo in ambito clinico, il Report 2023 della Rete Nazionale Trapianti riporta un significativo record di donazioni e trapianti eseguiti in Italia, riuscendo ad ottenere il secondo posto tra i principali Paesi europei in termini di tasso di donazione per milione di popolazione.

Questa crescita è esprimibile in un calo del 2%, rispetto al 2022, di pazienti in attesa di ricevere un organo; in particolar modo, rispetto al fegato, si è passati da 978 a 920 pazienti in lista, ovvero il 6.3% in meno rispetto all'anno precedente.

Il tempo di attesa medio di un paziente in lista per il fegato risulta essere di 1 anno e 7 mesi, per il trapianto una media di 7.7 mesi e in condizioni di urgenza nazionale l'attesa media è di 1.7 giorni.

Nel processo di trapianto dell'organo, oltre a tener conto delle caratteristiche del donatore e del ricevente, vi è alla base un sistema complesso di liste di attesa, sia regionali che nazionali, necessario per mantenere un certo criterio di priorità.

Il Sistema Nazionale Trapianti comprende il Centro Nazionale Trapianti, tre organizzazioni di coordinamento inter-regionale: *Nord Italian Transplant* (NIT), Associazione Inter-regionale Trapianti (AIRT) e Organizzazione Centro-Sud Trapianti (OCSE) che coprono tutto il territorio nazionale, e dal 2013 sono divise in due macro aree (centro-nord e centro-sud). I Centri Regionali Trapianti gestiscono le liste d'attesa, donazioni, prelievi, trapianti e rapporti con altri centri e le organizzazioni di coordinamento inter-regionale.

Ci sono 21 centri trapianti in 13 regioni, che gestiscono autonomamente le proprie liste d'attesa e l'allocazione degli organi.

Sono stati sviluppati, nel corso del tempo, diversi metodi per garantire un'attenta selezione del ricevente con l'obiettivo di ridurre la mortalità in attesa del trapianto.

Tra i vari modelli utilizzati vi sono:

1. Punteggio *Child Turcotte Pugh* (CPT): una classificazione costruita su tre variabili ematochimiche (bilirubina, tempo di protrombina e albuminemia) e

due variabili cliniche (encefalopatia e ascite) e composta da tre classi di gravità: classe A (punteggio 5-6), classe B (punteggio 7-9) e classe C (punteggio 10-15). Questa classificazione fu proposta per la valutazione del rischio operatorio di pazienti affetti da malattia epatica cronica con varici esofagee sanguinanti sottoposte a shunt porto-sistemico chirurgico. È stata poi validata da studi successivi nella prognosi di malattie epatiche ad evoluzione cronica.

2. Punteggio *United Network for Organ Sharing* status (UNOS): un sistema di allocazione che si basa su variabili che descrivono la gravità della patologia epatica. Prende in considerazione la locazione di degenza, la modalità di comparsa dell'insufficienza epatica, la prospettiva di sopravvivenza, la presenza e l'estensione dell'epatocarcinoma e la classificazione di CPT. Riconosce tre categorie di gravità di malattia: Status 3 (punteggio CPT $\geq$ 7), Status 2B (punteggio CPT $\geq$ 10 o  $\geq$ 7 associato a complicanze della cirrosi), Status 2A (punteggio CPT  $\geq$ 10 e degenza in terapia intensiva con prognosi *quoad vitam* <7 giorni). In questo modo con solo tre categorie di gravità di malattia, il tempo d'attesa in lista è diventato il principale determinante all'interno di ciascuna categoria. Ad esempio, nel gruppo 2B rientrano da una parte pazienti che vivono a casa e svolgono una regolare vita quotidiana, e dall'altra parte pazienti che richiedono invece ospedalizzazioni frequenti per la comparsa di complicanze. In questi casi, a parità di gravità di Status il trapianto viene eseguito sul paziente con maggiore anzianità in lista.
3. Punteggio *Model for end stage liver disease* (MELD): un modello matematico realizzato per studiare la prognosi a breve termine di pazienti cirrotici sottoposti a shunt porto-sistemico intraepatico trans giugulare. Considera come variabili la creatinina sierica, la bilirubinemia e l'INR.  
Poiché si è dimostrato essere un metodo prognostico valido, è stato proposto il suo utilizzo anche nel contesto dei trapianti, fungendo da indice di priorità per i pazienti in attesa di trapianto di fegato, mostrando risultati migliori rispetto alla classificazione CPT.

Il MELD si è rivelato essere uno strumento efficace nell'assegnazione della priorità in lista per pazienti affetti da cirrosi epatica grazie ai seguenti motivi:

- È un metodo oggettivo e specifico per il paziente
- Fornisce un punteggio continuo, il che lo rende utile per classificare grandi gruppi di pazienti
- Ha dimostrato una maggiore capacità predittiva rispetto al punteggio CPT
- Ha contribuito ad una significativa diminuzione della mortalità tra i pazienti in attesa

Malgrado l'introduzione del punteggio MELD abbia rappresentato un passo cruciale nella gestione dei pazienti in attesa di trapianto, grazie ai numerosi benefici già menzionati, ci sono comunque delle limitazioni. La più significativa è che una percentuale considerevole, circa il 50%, di pazienti in lista d'attesa, ha esigenze di trapianto che non sono adeguatamente rappresentate dal MELD. Questo problema riguarda soprattutto i pazienti affetti da HCC.

Esistono attualmente tre principi per la gestione della lista d'attesa:

- Il principio di urgenza, che prevede l'assegnazione dell'organo al paziente con il maggior rischio di morte in lista
- Il principio di utilità, che prevede l'assegnazione dell'organo al paziente con il miglior *outcome* post-trapianto
- Il concetto di *transplant benefit*, ovvero il guadagno in termini di sopravvivenza che offre il trapianto rispetto alla migliore alternativa terapeutica

La maggior parte delle liste d'attesa nazionali, sono state basate sul principio di urgenza. Inizialmente il processo dell'allocazione degli organi veniva gestito in base al UNOS *score* e al tempo in lista d'attesa del paziente. Dal 2002 questo sistema è stato rimpiazzato dal MELD *score*, una volta dimostrata la sua superiorità nel predire la mortalità in lista.

Successivamente si è però osservato che vi sono delle fragilità nel sistema di allocazione basato solo sul MELD:

- MELD elevato: con il principio di urgenza si fornisce priorità ai pazienti con più elevato rischio di mortalità in lista, che tuttavia avranno un *outcome* negativo post trapianto
- MELD basso: con il principio di utilità si allocano gli organi ai pazienti con migliori risultati post trapianto, che tuttavia avrebbero avuto un discreto *outcome* anche senza trapianto
- Eccezioni al MELD: esistenza di pazienti non calcolato dal MELD, che risulta svantaggiato rispetto al resto della popolazione

Mediante il concetto di *transplant benefit* invece si incorpora la sopravvivenza attesa sia in caso di trapianto che in caso di non trapianto: ne risulta quindi che il punto di arrivo non è il guadagno di sopravvivenza del singolo paziente, ma la sopravvivenza globale della popolazione in lista.

La principale indicazione al trapianto in Italia è rappresentata dai pazienti con HCC: è stato quindi necessario implementare un criterio universale di selezione, ovvero i criteri di Milano (MC) che si basano sui parametri morfologici del tumore.

Grazie a diversi studi con risultati incoraggianti, molti centri hanno via via iniziato ad adottare i criteri di Milano per selezionare i candidati al trapianto. Tuttavia, nonostante i risultati eccellenti, questi criteri determinano una selezione molto rigida dei pazienti, escludendo molti di essi.

A seguito sono state quindi apportate quindi ulteriori modifiche e aggiunte, per poter al meglio creare un sistema più efficace al fine di distinguere i pazienti in lista d'attesa. Ciononostante non esiste ancora al momento una linea condivisa su quali criteri siano da adottare per l'immissione in lista.

È necessario considerare che, a differenza delle patologie non maligne dove i pazienti sono selezionati in base alla loro gravità clinica, i pazienti con HCC sono da considerare come eccezione al MELD, in quanto per la maggior parte di essi hanno una funzionalità epatica conservata, e di conseguenza un MELD basso.

Per ovviare a questi inconvenienti sono stati introdotti punteggi MELD aggiuntivi al fine di aumentare il grado di priorità dei pazienti con HCC in lista.

Fino al 2016, l'allocazione degli organi seguiva un sistema basato sull'urgenza: a livello nazionale per i casi più gravi, per macroaree per pazienti con MELD  $\geq 30$ , e a livello regionale per pazienti con MELD  $< 29$ . Tuttavia, si sono riscontrate disuguaglianze nelle politiche di allocazione locali.

Nel 2014 si è tenuta una conferenza per migliorare il sistema di allocazione, introducendo un nuovo modello basato su urgenza, utilità e beneficio dal trapianto. Sono state identificate priorità di allocazione per i pazienti: P1 (priorità molto alta), P2 (priorità alta), P3 (priorità intermedia), e P4 (priorità bassa), con priorità che aumenta con il tempo trascorso in lista d'attesa.

Un team multidisciplinare può determinare priorità variabili per pazienti con indicazioni specifiche.

È stata sviluppata una nuova classificazione per l'epatocarcinoma che determina vari livelli di priorità per il trapianto: i pazienti sono suddivisi in trapiantabili e non trapiantabili.

I pazienti trapiantabili devono avere una sopravvivenza post-trapianto di almeno 5 anni del 50% e possono essere valutati con criteri convenzionali (es. criteri di Milano) o estesi (es. up to 7, total tumor volume, UCSF, AFP).

Questi pazienti sono poi classificati in tre categorie di priorità basate su fattori come la presentazione del tumore, la risposta ai trattamenti, e il *downstaging* efficace.

Il sistema di assegnazione, denominato ISO score, mira a garantire un'equa distribuzione degli organi basandosi su urgenza, beneficio del trapianto e utilità.

Le priorità sono:

- Super urgenza: pazienti con insufficienza epatica acuta o necessità di ritrapianto precoce, o con un MELD  $>30$  o eccezioni al MELD P1, hanno la priorità assoluta
- Priorità standard: pazienti con MELD tra 15 e 29 o con HCC in specifiche condizioni ricevono priorità basata sul beneficio del trapianto, con un tetto del MELD a 29 per evitare assegnazioni ingiuste

- Principio di utilità: pazienti con HCC che hanno risposto completamente ai trattamenti o che sono in stadio T1 possono attendere per il trapianto, in quanto hanno ottimi risultati post-trapianto e un'attesa di lunga durata è considerata accettabile.

Questo approccio garantisce che le risorse siano utilizzate in modo equo e ottimale, tenendo conto delle condizioni cliniche e delle necessità individuali dei pazienti.

Nel 2016, l'adozione dell'ISO score da parte dei centri trapianto italiani ha portato a diverse problematiche iniziali, dando alla luce le seguenti soluzioni:

1. Lista condivisa tra più centri trapianto: quando più centri trapianto operano in una regione, come in Veneto con Padova e Verona, si è deciso di introdurre una lista unica consultabile online, il “*donor manager*”. Questo sistema permette una gestione equa dei pazienti con ISO score elevato, garantendo che la priorità non dipenda dal centro di appartenenza.

2. Gestione dei pazienti con lungo tempo d'attesa: per affrontare le lunghe attese dei pazienti eccezioni al MELD, è stato deciso di attribuire un punteggio aggiuntivo proporzionale al tempo trascorso in lista d'attesa fino a un massimo di 24 mesi. Questo punteggio supplementare si somma al punteggio base della classe di priorità.

3. Punteggi decisi a livello regionale: mentre i punteggi base nazionali per i pazienti HCC sono stabiliti a livello nazionale, i punteggi aggiuntivi per il tempo di attesa possono variare regionalmente. In Veneto, per esempio, la gestione dell'accumulo di pazienti con ISO score 29 privilegia il paziente con il MELD biochimico più alto e, successivamente, quello con il maggior tempo di attesa.

Questi cambiamenti mirano a migliorare l'equità e l'efficacia della distribuzione degli organi, affrontando le sfide legate alla variabilità regionale e alle lunghe liste d'attesa.

## 2.2 La terapia immunosoppressiva

Parallelamente ai progressi delle procedure chirurgiche nel settore trapianti, vi è stato un importante contributo da parte della terapia immunosoppressiva, tendendo quindi verso un sostanziale aumento del tasso di sopravvivenza dei riceventi di trapianto di fegato.

L'immunosoppressione dopo il trapianto di fegato può essere suddivisa in:

- Fase di induzione: mediante corticosteroidi per via endovenosa subito dopo il trapianto, per diversi giorni, fino all'assunzione orale. L'uso di anticorpi del recettore dell'IL-2 o una terapia linfodepletante (globulina anti-timociti), è in aumento, in quanto l'utilizzo ritarda l'introduzione della terapia con inibitori della calcineurina (CNI) nei pazienti con disfunzione renale;
- Fase di mantenimento: il pilastro è rappresentato dai CNI, con il tacrolimus (TAC) preferito alla ciclosporina. Gli agenti antiproliferativi, come l'acido micofenolico e azatioprina, e gli mTOR possono essere utilizzati per ridurre la tossicità della terapia con CNI o per i soggetti a maggior rischio di rigetto, di solito in combinazione con una terapia con CNI a dosi inferiori (Charlton, 2018).

Gli inibitori della calcineurina, un tempo componenti essenziali dell'immunosoppressione, sono stati associati a diversi effetti collaterali quali aumento del rischio di nefrotossicità, diabete, ipertensione, neurotossicità e neoplasie de novo e recidivanti. Per questo motivo, si è rivolta l'attenzione verso gli inibitori di mTOR, come il sirolimus e l'everolimus, che possiedono sia proprietà immunosoppressive che antiproliferative.

Diversi studi hanno evidenziato che l'utilizzo degli inibitori di mTOR, che permette di ridurre la quantità di CNI, è associato a benefici protettivi per i reni nei pazienti che hanno subito un trapianto di fegato, sia per nuovi pazienti che per quelli che necessitano di mantenimento a lungo termine.

L'everolimus, il primo inibitore di mTOR approvato per prevenire il rigetto del trapianto, ha dimostrato un'efficacia simile in combinazione ad una ridotta esposizione al TAC, oltre ad un effetto protettivo sui reni superiore rispetto all'immunosoppressione tradizionale a base di CNI nei pazienti trapiantati di fegato.

Nel 2014 nasce il Gruppo di lavoro italiano per il trapianto di fegato, un gruppo di medici trapiantatori assieme ai rappresentanti dei centri di trapianto italiani, riunito con l'obiettivo di produrre delle raccomandazioni terapeutiche immunosoppressive. Nel 2020, e successivamente nel 2024 con un aggiornamento, pubblicano, previa approvazione della Società italiana per i trapianti di organi e tessuti, degli algoritmi relativi alla pratica della terapia immunosoppressiva nei riceventi di trapianto di fegato adulti, in maniera da uniformare i regimi terapeutici.

Gli algoritmi sono stati indirizzati a specifici gruppi di pazienti trapiantati:

- Standard (basso rischio)
- Critici (alto rischio)
- Con indicazione non comune per il trapianto di fegato
- Con HCC
- Con malignità de novo dopo trapianto di fegato

Ogni algoritmo è suddiviso in due fasi, in base al tempo trascorso dal trapianto: da 0 a 3 mesi e oltre 3 mesi (Manzia, 2024).

Di seguito vengono analizzati nello specifico gli algoritmi per pazienti standard, critici e oncologici.

a. Pazienti standard

Pazienti a basso rischio con un punteggio MELD < 25 e nessuna malattia autoimmune, HCC o storia di disfunzione renale.

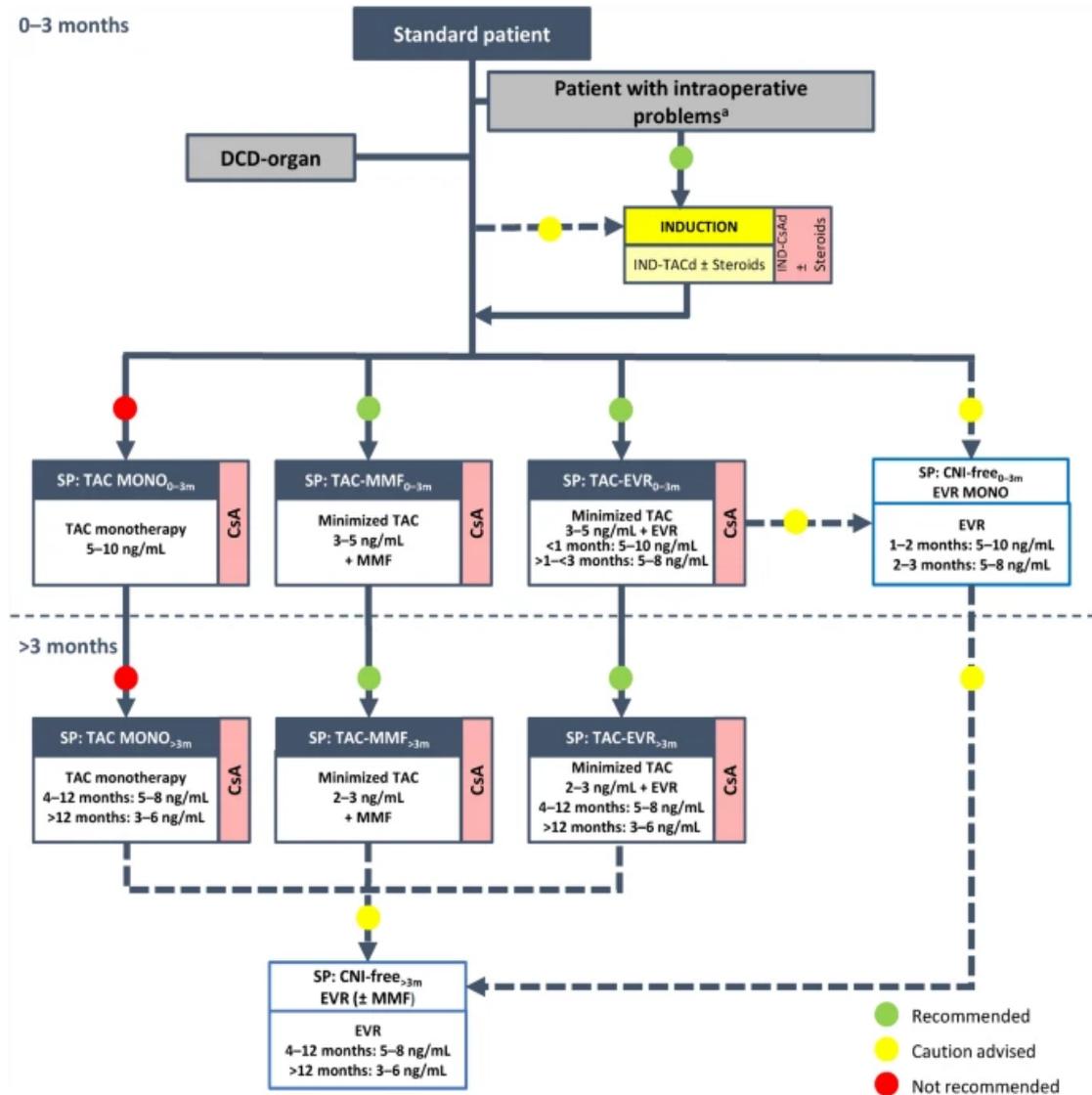


Figura 1. Algoritmo pazienti standard (Manzia, 2024)

Nei pazienti standard (figura 1), il trattamento immunosoppressivo si basa principalmente sull'uso di inibitori della calcineurina, solitamente tacrolimus, anche se è possibile utilizzare la ciclosporina. La terapia con tacrolimus da sola non è consigliata. Una riduzione precoce dei CNI può essere effettuata introducendo farmaci come derivati dell'everolimus o acido micofenolico, e tale riduzione può

essere ulteriormente facilitata dall'uso di agenti di induzione, come il basiliximab.  
Viene raccomandato un approccio senza steroidi (Cillo, 2020).

b. Pazienti critici

I pazienti che presentano una o più condizioni descritte (figura 2), come un punteggio MELD-Na elevato, un'alta priorità nazionale, emorragia gastroesofagea acuta, disfunzione renale, sindrome epatorenale, sepsi, peritonite batterica spontanea, infezioni da organismi multiresistenti, trombosi portale, sindrome metabolica o steatoepatite non alcolica, ascite toracica, infezioni delle vie urinarie, necessità di supporto ventilatorio e/o inotropo, oppure un alto rischio chirurgico, sono considerati pazienti critici o ad alto rischio.

Questa categoria include anche i pazienti con fragilità o sarcopenia.

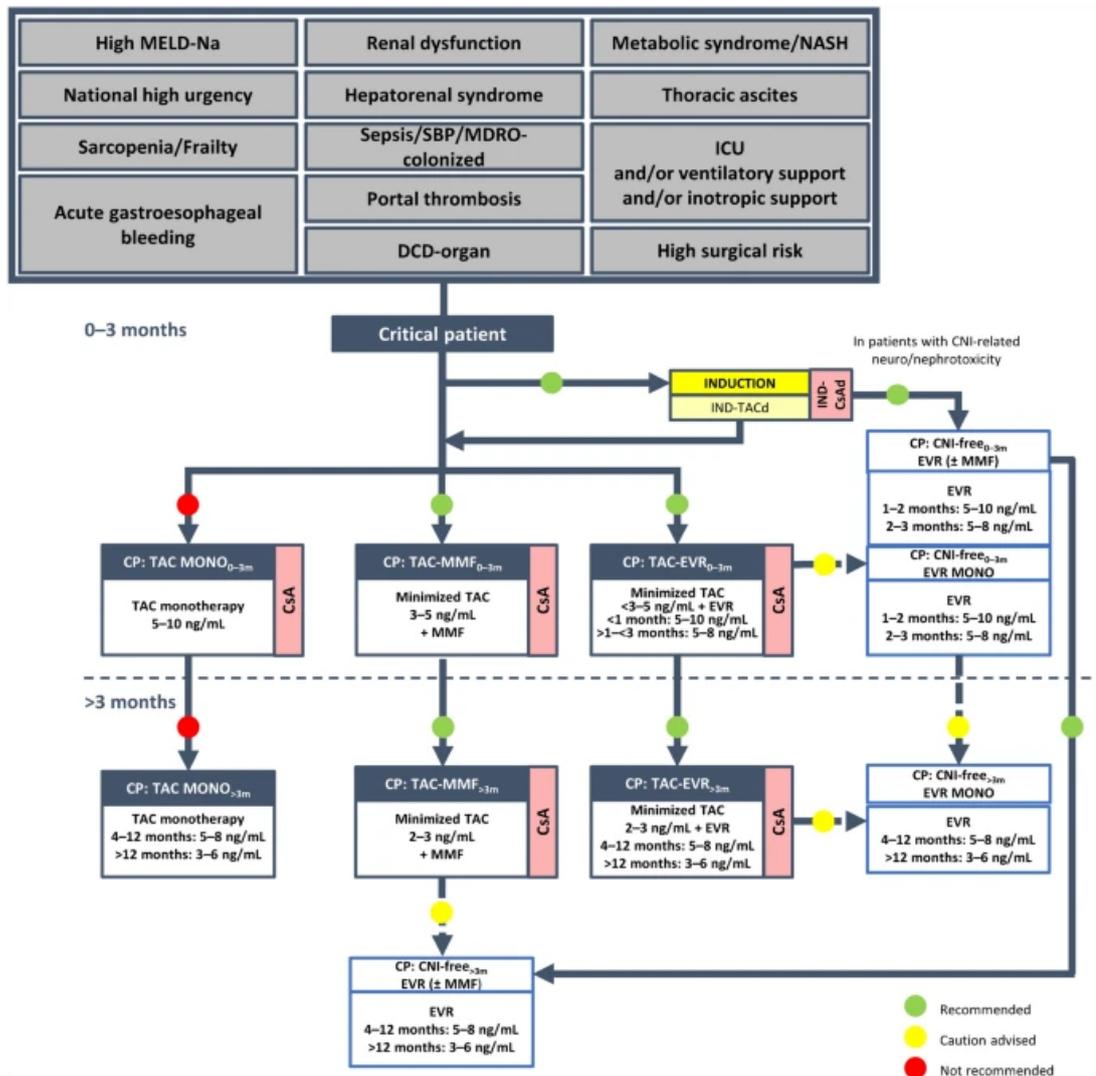


Figura 2. Algoritmo pazienti critici (Manzia, 2024)

Nei pazienti critici (figura 2), si consiglia di utilizzare una terapia di induzione con basiliximab per posticipare l'introduzione dei CNI di 3-5 giorni dopo il trapianto.

Nei pazienti con punteggio MELD-Na elevato, la decisione di adottare la terapia di induzione deve essere valutata con cautela, e il CNI va somministrato a dosaggi più bassi rispetto a quelli dei pazienti standard.

La monoterapia con CNI non è raccomandata, e la ciclosporina rappresenta un'alternativa al tacrolimus, specialmente per i pazienti con problemi metabolici o diabete non controllato. Per ridurre il CNI, si possono utilizzare i derivati dell'acido micofenolico o l'everolimus. L'interruzione del CNI può essere presa in considerazione nei pazienti che mostrano segni di neuro o nefrotossicità indotta dal CNI.

L'everolimus è particolarmente raccomandato nei pazienti a rischio di disfunzione renale o che hanno già problemi renali. Inoltre, i pazienti con diabete o patologie metaboliche possono trarre beneficio dall'uso di everolimus, poiché questo inibitore di mTOR offre effetti protettivi per il sistema cardiovascolare oltre alle sue proprietà nefroprotettive.

Se presenti, iperlipidemia e ipertrigliceridemia possono essere trattate prima o dopo l'inizio della terapia con everolimus (Cillo, 2020).

c. Pazienti oncologici

Questa categoria include pazienti con HCC e con altre indicazioni oncologiche per il trapianto di fegato, tra cui pazienti intraepatici e con colangiocarcinoma perilare, metastasi epatiche da carcinoma colon rettale, tumori stromali gastrointestinali o tumori neuroendocrini, raramente epatoblastoma e infine tumori maligni de novo dopo trapianto di fegato.

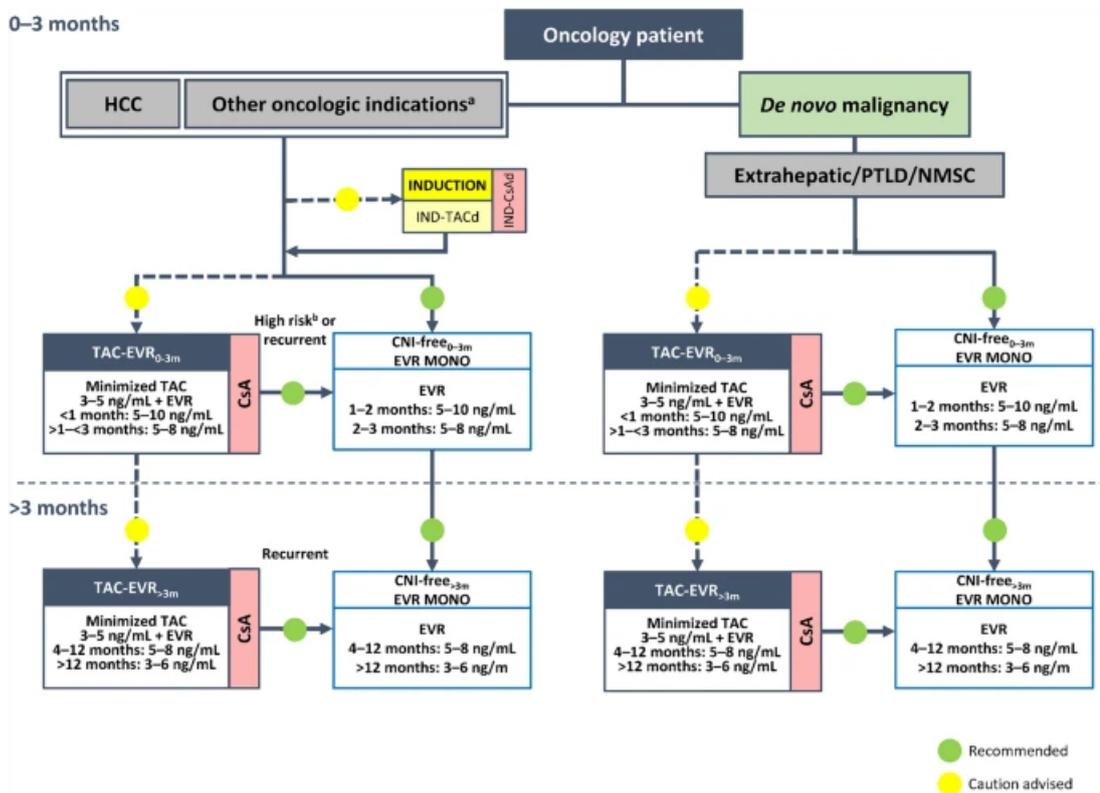


Figura 3. Algoritmo pazienti oncologici (Manzia, 2024)

I livelli ematici target indicati degli immunosoppressori non sono vincolanti. Si raccomanda di seguire un protocollo che riduca i CNI utilizzando everolimus. Nella versione dell'algoritmo del 2020, per i pazienti con HCC erano suggeriti sia regimi con CNI che senza CNI, ma nell'algoritmo aggiornato, la monoterapia con everolimus, senza CNI, è l'opzione preferita, soprattutto per i pazienti con malattie oncologiche ad alto rischio o ricorrenti, grazie alle proprietà antiproliferative degli inibitori di mTOR (Manzia, 2024).

Numerosi studi hanno dimostrato che gli inibitori di mTOR possono limitare la recidiva e la progressione dell'HCC nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, grazie alle loro capacità antiproliferative. Inoltre, nei pazienti a basso rischio, l'uso degli inibitori di mTOR è stato associato a un tasso più basso di recidiva dell'HCC dopo il trapianto rispetto ai CNI (Cillo, 2020).

In conclusione, nonostante il trapianto di fegato sia una pratica ben consolidata, esiste ancora una significativa variabilità nei protocolli di immunosoppressione tra i diversi centri. È quindi essenziale continuare ad aggiornare e monitorare i protocolli per valutare la loro efficacia e gli effetti collaterali, al fine di uniformare i regimi terapeutici e migliorare la sopravvivenza dei pazienti trapiantati.

### **2.2.1 L'aderenza terapeutica**

L'aderenza terapeutica viene definita dall'OMS come la capacità di un soggetto di seguire una terapia per la sua intera durata, alla luce delle condizioni e delle indicazioni concordate con il medico riguardanti dosi, tempi e frequenza dell'assunzione dei farmaci e di adeguarsi ad un corretto stile di vita.

L'adempimento al regime terapeutico è fondamentale sia per gli aspetti clinici quali prevenzione del rigetto d'organo, disordini metabolici, infezioni o disfunzioni renali, sia per aspetti psicologici quali un'adeguata qualità di vita e lo sviluppo di una nuova indipendenza. Risulta essenziale soprattutto per i pazienti con HCC, in quanto è stato visto che circa nel 20% dei casi vi è una ricomparsa di HCC post trapianto di fegato (Akbulut, 2023).

Si evidenzia infatti come la non aderenza terapeutica possa variare in un range da 17% a 40% dai 6 mesi a 3 anni post trapianto, e che il 25% degli episodi di rigetto siano legati alla scarsa aderenza (Serper, 2023).

Nello specifico, il 21% dei pazienti dice di dimenticare a volte la terapia e il 33% assume, invece, i farmaci in ritardo (Bulbuloglu, 2024).

Tra le principali motivazioni che portano i riceventi d'organo a non rispettare la terapia farmacologica, vi sono: gli effetti collaterali dei farmaci, il loro costo elevato,

la lunga durata della terapia, i complicati dosaggi e la distrazione dello stesso paziente (Bulbuloglu, 2024).

La terapia immunosoppressiva sopprime le difese del sistema immunitario, assicura la salute dell'organo trapiantato, protegge il paziente da complicazioni quali la morte o il rigetto, e riduce i costi associati alla gestione delle complicanze.

D'altra parte, i farmaci aumentano il rischio di infezione a causa della soppressione del sistema immunitario, predispongono a neoplasie dovute ad effetti oncogeni e ad comportano effetti avversi nella vita quotidiana dati dalla tossicità dei farmaci come diarrea o dolori addominali (Demir, 2021).

Tra le varie strategie atte ad incrementare l'aderenza nei pazienti vi è uno studio, tutt'ora in corso, il cui scopo è quello di utilizzare la tecnologia mediante un'applicazione sul cellulare, scaricabile sia per il paziente che caregiver, per monitorare l'andamento del regime terapeutico (Serper, 2023).

È stato visto infatti che la telemedicina, grazie alla pandemia del COVID-19, ha preso piede per migliorare la qualità di cure nei pazienti post trapianto (Kaplan, 2023).

Nello specifico, il programma TEST (*Technology Enabled Strategies Treatment*):

- Valuta l'aderenza mediante SMS o e-mail mensili, inviati sia a pazienti che caregiver, per identificare eventuali barriere, quali dosi dimenticate, problemi di tempistica o cognitivi
- Invia 2 volte al giorno promemoria per l'assunzione della terapia
- Invia promemoria per visite e/o esami di routine del *follow up*
- Propone un programma di supporto al recupero per il rischio di abuso di alcool, al fine di evitare il rischio di ricaduta

Inoltre, viene introdotta la scala di valutazione ASK-12 che misura i comportamenti nei confronti dei farmaci, come ad esempio, quante volte viene assunta la terapia e la propria conoscenza a riguardo. In aggiunta, viene eseguito un prelievo di campione ematico per misurare la concentrazione di tacrolimus presente, in quanto un range non adeguato viene associato ad una non aderenza per errate dosi, tossicità farmacologica, insufficienza renale e sopravvivenza inferiore (Serper, 2023).

Un'altra strategia utilizzata è stata la terapia cognitiva basata sul *Mindfulness*, ovvero una pratica di meditazione focalizzata sui pensieri, emozioni e sensazioni dei pazienti mediante otto incontri con uno psicologo (Bulbuloglu, 2024).

Alcuni pazienti descrivono il periodo del trapianto come una malattia invisibile, senza sintomi fisici ma con la costante frustrazione di spiegare agli altri le loro necessità senza il riconoscimento delle difficoltà che affrontano (Bendersky, 2023). È stato infatti rilevato come il 30% dei riceventi di trapianto di fegato soffra di ansia, depressione e alti livelli di stress, e questa sintomatologia è stata associata a rigetto d'organo ed aumentate complicanze con lunghi ricoveri (Bulbuloglu, 2024).

Risultano pertanto significativi non solo la gestione fisica del paziente, ma anche il mantenimento della salute mentale, la cui preparazione deve iniziare già nel periodo pre-operatorio.

Diversi studi riportano, infatti, come l'isolamento sociale dei pazienti aumenti la vulnerabilità alle infezioni, la morbilità e la mortalità, ed il punto di partenza è la scarsa aderenza ai farmaci immunosoppressori (Bulbuloglu, 2021).

### **2.3 Il ruolo dell'infermiere nell'aderenza terapeutica**

L'importanza e l'obiettivo dell'educazione è quello di dare al paziente la capacità di prendere decisioni relative alla propria salute e di apportare i cambiamenti necessari per raggiungere il miglior stato di salute possibile.

Per i pazienti sottoposti ad un processo di educazione sanitaria vi sono, infatti, diversi benefici, come un aumento della soddisfazione e della qualità della vita, una migliore continuità delle cure a domicilio, una riduzione dell'ansia, una maggiore aderenza al trattamento proposto e il raggiungimento dell'indipendenza.

Il ruolo dell'infermiere non si limita a dare istruzioni al paziente in sua assenza, ma include anche l'assistenza al paziente per aumentare le sue capacità di autogestione. Secondo la letteratura, esistono diverse barriere all'insegnamento degli infermieri, tra cui:

- Mancanza di competenze/fiducia nelle proprie abilità educative
- Bassa priorità assegnata all'insegnamento da parte degli amministratori e del personale

- Problemi legati all'infrastruttura, come mancanza di spazio, privacy e frequenti interruzioni
- Dubbi sull'efficacia dell'educazione, non valorizzandola adeguatamente

L'infermiere che si occupa di trapianti fornisce cure specializzate nella promozione e riabilitazione della salute di candidati riceventi e delle loro famiglie, così come dei donatori viventi.

Considerando che possono verificarsi complicazioni durante tutto il processo, l'educazione dei candidati e dei riceventi diventa una strategia vantaggiosa per il recupero e per ridurre i rischi derivanti dall'intervento chirurgico.

Uno dei compiti degli infermieri è la somministrazione dei farmaci, in particolare degli immunosoppressori; questo è proprio il momento in cui inizia l'istruzione del paziente trapiantato.

Pertanto, insegnare e formare i pazienti e le loro famiglie sull'uso corretto di questi farmaci dopo la dimissione dall'ospedale è fondamentale per l'autonomia e l'indipendenza delle persone coinvolte, così come per la prevenzione di eventuali complicazioni.

L'insegnamento deve riguardare aspetti nutrizionali, farmaci, misurazione dei parametri vitali ed altri aspetti che richiedono lo sviluppo di abilità cognitive, attitudinali e psicomotorie da parte dei pazienti, garantendo così la continuità delle cure.

Un altro punto rilevante è l'attenzione degli interventi educativi sulle complicazioni post-operatorie. È ben noto che il successo di un trapianto di fegato è legato al periodo di attesa e alle condizioni cliniche del paziente al momento dell'intervento, fattori che possono influenzare l'incidenza delle complicazioni (Prochnon, 2022).

Non si deve quindi sottovalutare l'aspetto psichico sia del paziente che della famiglia; è fondamentale utilizzare strategie atte a soddisfare la necessità di addestramento del paziente dal punto di vista clinico, non dimenticando le necessità di supporto morale.

L'infermiere ricopre un ruolo cardinale nel mettere a proprio agio il paziente e chi lo circonda, per riuscire a dare sostegno psicologico durante il processo con l'obiettivo di incrementare il loro livello di comfort psico-fisico (Saritas, 2021).

Da ciò si evince l'importanza di sviluppare e implementare interventi educativi per mitigare o prevenire l'insorgenza di complicazioni (Prochnon, 2022).

Vi è stato, ad esempio, uno studio che ha implementato un percorso multiprofessionale, in cui l'infermiere ricopre un ruolo chiave per riuscire a migliorare l'aderenza, utilizzando metodi di monitoraggio e attività che aumentino l'autogestione del paziente stesso.

Per circa dieci minuti al giorno, gli infermieri hanno addestrato i pazienti riguardo i farmaci prescritti, utilizzando del materiale cartaceo con indicazioni sul nome del farmaco e sui suoi gli effetti benefici e collaterali, ciascuno affiancato dalla relativa fotografia.

Lo staff infermieristico è stato prima educato ad utilizzare tecniche d'insegnamento efficaci mediante un atteggiamento motivazionale.

Successivamente nelle prime due settimane post-operatorie, i pazienti hanno partecipato a diverse sessioni coordinate da un infermiere, uno psichiatra e uno psicologo focalizzato sulla salute mentale.

A fine studio si è visto come i soggetti con livelli inferiori di funzionalità mentale abbiano beneficiato del programma, in quanto frequentemente stimolati e seguiti a raggiungere l'obiettivo di salute e senso di autonomia (Wagner-Skacel, 2023).

Un ulteriore piano educativo terapeutico proposto si focalizza su quattro punti:

- 1) Educare sulla diagnosi, ovvero identificare le necessità e aspettative del paziente considerando anche la sua personalità, il suo stile di vita e le sue risorse, come il caregiver
- 2) Creare un programma su misura per il paziente, identificando le abilità che dovrà acquisire e le strategie di autogestione da implementare
- 3) Organizzare incontri con pazienti che hanno già affrontato il trapianto in passato in piccoli gruppi, per avere un punto di riferimento in grado di comprenderli (Kaplan,

2023). I pazienti in uno studio, infatti, riferiscono come il parlare con qualcuno che ha affrontato la loro stessa esperienza, li abbia arricchiti con consigli utili e soprattutto con il supporto reciproco (Bendersky, 2023)

4) Valutare l'aderenza terapeutica e la qualità di vita (Kaplan, 2023)

Come strumento di monitoraggio della conformità alla terapia sia per l'infermiere che per il paziente stesso, esistono diverse scale da poter utilizzare, la più utilizzata è la scala *Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale*. Questo è un metodo di valutazione per la compliance terapeutica nei pazienti post trapianto di organo solido con una terapia immunosoppressiva in atto, progettata da Ozdemir: un alto punteggio totale indica una buona aderenza, mentre un basso punteggio totale indica che il paziente non sta seguendo un comportamento idoneo (Akbulut, 2023). Essendo facile e poco costoso da somministrare e interpretare, l'autodichiarazione è estremamente utile come strumento di screening per l'uso clinico e nella ricerca per monitorare l'aderenza ai farmaci nei pazienti trapiantati (Denhaerynck, 2023).

Risulta evidente l'importanza delle strategie educative nell'insegnamento ai candidati e ai riceventi di trapianto di fegato. La comunicazione tra il team e il paziente consente di creare un legame capace di promuovere l'aderenza al trattamento e migliorare la qualità della vita sia prima che dopo il trapianto. Di conseguenza, gli infermieri, in quanto professionisti che interagiscono più a lungo con i candidati e i riceventi di trapianto di fegato, svolgono un ruolo fondamentale nell'identificazione delle necessità educative, potenziando la realizzazione di nuovi studi orientati a strategie e interventi capaci di migliorare l'aderenza al trattamento nel suo complesso (Prochnon, 2022).

### **2.3.1 Educazione infermieristica dell'Azienda Ospedale Università di Padova**

Il processo educativo per i trapiantati di fegato è organizzato nel reparto di Chirurgia Epatobiliare e Trapianto di Fegato e Pancreas. Questo percorso inizia quando il

paziente, dopo una serie di esami diagnostici e clinici, viene inserito in lista d'attesa, per poi proseguire con l'intervento chirurgico e il *follow-up*.

Sebbene la commissione che si occupa del paziente sia composta da diversi specialisti, l'infermiere è la figura maggiormente coinvolta, poiché funge da punto di riferimento principale e mantiene un rapporto costante con il paziente.

Oltre al Coordinatore Infermieristico dei Trapianti, anche gli infermieri del reparto forniscono assistenza continua e supporto educativo durante tutte le fasi del ricovero. Il modello utilizzato a Padova è gestito dall'infermiere case manager, che pianifica il percorso seguendo i protocolli e adattandoli alle necessità del paziente.

È fondamentale che l'equipe si aggiorni periodicamente, discutendo nuovi studi, problemi emersi e possibili miglioramenti.

L'intero iter operatorio richiede una gestione globale del paziente, il quale deve essere informato e preparato sin dal periodo pre-operatorio.

Durante il ricovero, il paziente viene educato a riconoscere sintomi anomali come febbre o tosse, a conoscere la preparazione pre-intervento e le possibili complicazioni, a comprendere l'importanza della terapia intensiva post operatoria e a gestire i dispositivi medici.

Inoltre, il paziente viene informato sui tempi delle visite dei familiari.

Nel periodo post operatorio, inizia la vera educazione terapeutica: una volta stabilizzato, il paziente viene trasferito nel reparto chirurgico, dove viene preparato alla dimissione e al recupero della propria autonomia.

Gli infermieri devono continuare a educare il paziente, che inizialmente potrebbe incontrare difficoltà, e monitorare giornalmente il suo stato di salute. È necessario che il paziente riprenda gradualmente le attività quotidiane, segua le terapie mediche, eviti agrumi come il pompelmo, segua una dieta adeguata e utilizzi la mascherina per prevenire infezioni nei primi sei mesi.

Deve inoltre essere istruito sulla gestione del drenaggio epatico e incoraggiato a riprendere la propria vita, incluso l'uso del preservativo per la ripresa dell'attività sessuale.

Il paziente e i familiari sono invitati a compilare un'agenda per monitorare le indicazioni del personale sanitario e a seguire le visite di controllo previste dal

*follow-up*, così da aggiornare medici e infermieri sull'evoluzione clinica (Corso, 2021).

## CAPITOLO 3

### 3.1 Discussione

Il trapianto di fegato è tutt'ora una pratica chirurgica in costante evoluzione; pertanto è necessario che di pari passo vi sia anche un aggiornamento nell'ambito della terapia immunosoppressiva.

La revisione di letteratura presentata dimostra l'importanza che l'infermiere ricopre nell'educazione post-trapianto, e quanto ancora l'aderenza terapeutica del trapiantato di fegato rimanga un incentivo per nuovi studi e approfondimenti.

Ancora oggi, infatti, non esiste un protocollo comune per la terapia immunosoppressiva, né un metodo comune di educazione al paziente e né un *follow up* efficace per monitorare l'aderenza terapeutica post-dimissione.

Essenziale affinché si crei uno stimolo per il paziente ad essere costante e aderente, è creare con lui un rapporto di fiducia, in cui egli si possa sentire libero di esprimere le proprie preoccupazioni e insicurezze. È stato infatti dimostrato, mediante gli studi riportati, come una buona parte di pazienti soffra di ansia e depressione pre- e post-trapianto, i quali incidono durante tutto il percorso terapeutico.

L'educazione dev'essere personalizzata, in base al tipo di paziente con cui ci si rapporta, valutando le modalità più efficaci per lui; e per poterlo fare è pertanto necessario che l'infermiere riceva un periodo di formazione specialistico.

I limiti principali di questa revisione di letteratura sono riconducibile alla scarsità di articoli pubblicati sulla figura dell'infermiere nell'educazione terapeutica, in particolar modo in ambito epatobiliare, per questo motivo infatti sono stati usati articoli risalenti a più di cinque anni fa; e all'esclusione della popolazione pediatrica.

### **3.2 Conclusione**

Il Codice Deontologico dell'infermiere riporta l'importanza di sostenere strategie e modalità comunicative efficaci (Articolo 21) e la valorizzazione del punto di vista del paziente coinvolgendolo e supportandolo, attivando le sue risorse disponibili (Articolo 17).

Sono questi i valori che l'infermiere deve trasmettere e portare ogni giorno nella propria assistenza, avendo come obiettivo finale del suo lavoro l'autocura del paziente.

Tuttavia, nella letteratura risulta evidente la necessità di una formazione specifica per l'infermiere, il quale deve educare il paziente e i suoi familiari, al fine di ottenere poi un'aderenza terapeutica che si mantenga nel tempo.

Il ruolo dell'infermiere come educatore nell'ambito del trapianto di fegato diventa quindi argomento di ispirazione per ulteriori studi.

## BIBLIOGRAFIA

Akbulut S., Tamer M., Saritas S., Unal O., Akyuz M., Unsal S., Kucukakcali Z., Karabulut E., Usta S., Yilmaz S. (2023). *Immunosuppressive Medication Adherence in Patient With Hepatocellular Cancer Who Have Undergo Liver Transplantation: A Case Control Study*. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2023.02.064>

Bendersky V. A., Saha A., Sidoti C. N., Ferzola A., Downey M., Ruck J. M., Vanterpool K. B., Young L., Shegelman A., Segev D. L., Levan M. L. (2023). *Factors impacting the medication “Adherence Landscape” for transplant patients*. <https://doi.org/10.1111/ctr.14962>

Bulbuloglu S., Demir B. (2021). *The effect of perceived social support on psychological resilience in liver transplant patients receiving immunosuppression therapy*. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2021.101475>

Bulbuloglu S., Gunes H. (2024). *Mindfulness-based cognitive therapy for adherence of immunosuppressive treatment in liver transplant recipient: A randomized controlled trial*. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2024.01.005>

Charlton M., Levitsky J., Aqel B., O'Grady J., Hemibach J., Rinella M., Fung J., Ghabril M., Thomason R., Burra P., Little E. C., Berenguer M., Shaked A., Trotter J., Roberts, J., Rodriguez-Davalos M., Rela M., Pomfret E., Heyrend C., Gallegos-Orozco J., Saliba F. (2018). *International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients*. DOI: 10.1097/TP.0000000000002147

Cillo U., De Carlis L., Del Gaudio M., De Simone P., Faggioli S., Lupo F., Tisone G., Volpes R. (2020). *Immunosuppressive regimens for adult liver transplant recipients in real-life practice: consensus recommendations from an Italian Working Group*. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10091-5>

Corso D., 2021. *Educazione terapeutica ad un paziente trapiantato epatico, dall'ingresso in lista trapianti, fino al primo follow-up: un case report.* (Università degli Studi di Padova)

Demir B., Bulbuloglu S. (2021). *The effect of immunosuppression therapy on activities of daily living and comfort level after liver transplantation.*  
<https://doi.org/10.1016/j.trim.2021.101468>

Denhaerynck K., Dobbels F., Kostalova B., De Geest S. (2022). *Psychometric Properties of the BAASIS: A Meta-analysis of Individual Participant Data.*  
DOI: 10.1097/TP.0000000000004574

FNOPI – Codice Deontologico delle Professioni Infermieristiche (2019)

Hinkle J. L., Cheever K. H., Nebuloni G. (2017). *Brunner – Suddarth, Infermieristica medico – chirurgica, Volume 1 (V edizione), Casa Editrice Ambrosiana, pp. 1306-1364*

Kaplan A., Korenjak M., Brown R.S. Jr. (2023). *Post-liver transplantation patient experience.* <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.01.008>

Manzia T. M., Antonelli B., Carraro A., Conte G., Guglielmo N., Lauterio A., Mameli L., Cillo U., De Carlis L., Del Gaudio M., De Simone P., Fagioli S., Lupo F., Tisone G., Volpes R. (2024). *Immunosuppression in adult liver transplant recipients: a 2024 update from the Italian Liver Transplant Working Group.*  
<https://doi.org/10.1007/s12072-024-10703-4>

Martini F. H., Tallitsch R. B., Nath J. L. (2019). *Anatomia umana (VII edizione), EdiSES, pp. 1129-1133*

Prochnon N. P., Moreno S. E. M., Galvao C. M., Mendes K. D. S. (2022). *Educational Strategies for Liver Transplant Candidates and Recipients: An Integrative Literature Review.* [https://doi.org/10.53855/bjt.v25i3.438\\_in](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i3.438_in)

Saritas S., Ozdemir A. (2021). *The Effect of Immunosuppressant Therapy Adherence on the Comfort of Liver Transplant Recipients.*

DOI: 10.1097/SGA.0000000000000571

Serper M., Burdzy A., Schaubel D. E., Mason R., Banerjee A., Goldberg D. S., Martin E. F., Mehta S. J., Russell L. B., Cheung A. C., Ladner D. P., Benavente J. Y., Wolf M. S. (2023). *Patient randomized controlled trial of technology enabled strategies to promote treatment adherence in liver transplantation: rationale and design of the TEST trial.* <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075172>

Wagner-Skacel J., Fink N., Kahn J., Dalkner N., Jauk E., Bengesser S., Mairinger M., Schussler G., Pieh C., Stadlbauer V., Kirsch A. H., Zitta S., Rosenkranz A. R., Fickert P., Schemmer P. (2023). *Improving adherence to immunosuppression after liver or kidney transplantation in individuals with impairments in personality functioning – A randomized controlled single center feasibility study.*

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1150548>



## SITOGRAFIA

Report Rete Nazionale Trapianti 2023:

<https://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/homeCnt.jsp>

Protocolli di centro Chirurgia Epatobiliare AOPD:

<http://www.fegatochirurgia.com/>



## ALLEGATO 1

Autore/Anno/Rivista e Titolo di studio	Tipo di studio	Obiettivo	Campione	Interventi oggetto dello studio	Risultati principali
Akbulut et al., 2023, <i>Immunosuppressive Medication Adherence in Patients With Hepatocellular Cancer Who Have Undergo Liver Transplantation: A Case Control Study</i>	Studio caso controllo randomizzato	Confrontare l'aderenza ai farmaci immunosoppressivi, in pazienti trapiantati con HCC e non	Campione di 242 pazienti con HCC e 1290 non HCC	Interviste ai pazienti contattati via telefono	Si è dimostrato che i pazienti con frequenti cambiamenti di farmaco o eziologia non HCC avevano una migliore aderenza ai farmaci
Bendersky et al., 2023, <i>Factors impacting the medication</i>	Studio qualitativo	Condurre un focus group	Campione di 31 pazienti riceventi trapianto di rene, fegato o entrambi	Condurre quattro gruppi di discussione registrati su audio e trascritti	Lo studio dimostra la consapevolezza dei pazienti dell'importanza dell'assunzione dei farmaci,

<p><i>“Adherence Landscape” for transplant patients</i></p>		<p>con i destinatari di trapianto, riguardo le sfide nel processo di autogestione dei farmaci ed esaminare strategie di adesione verso la terapia post-trapianto</p>			<p>la mancata aderenza è legata a un inadeguato supporto post trapianto</p>
<p>Bulbuloglu et al., 2021, <i>The effect of perceived social support on psychological resilience in liver transplant patients receiving immunosuppression therapy</i></p>	<p>Studio descrittivo e trasversale</p>	<p>Indagare l’effetto del sostegno sociale sulla resilienza psicologica, in pazienti trapiantati di fegato con terapia immunosoppressiva</p>	<p>Campione di 290 pazienti</p>	<p>Interviste ai pazienti</p>	<p>L’isolamento sociale dei pazienti più vulnerabili può causare loro di non sentire sostegno familiare e ambientale, minacciando sia la resilienza psicologica che il sostegno sociale</p>

<p>Bulbuloglu et al., 2024, <i>Mindfulness-based cognitive therapy for adherence of immunosuppressive treatment in liver transplant recipients: A randomized controlled trial</i></p>	<p>Studio caso controllo randomizzato</p>	<p>Analizzare gli effetti della terapia cognitiva, basata sulla consapevolezza, sui livelli di aderenza dei riceventi del trapianto di fegato alla terapia immunosoppressiva</p>	<p>Campione di 120 riceventi di trapianto di fegato ospedalizzati, di cui 60 del gruppo sperimentale e 60 del gruppo controllo</p>	<p>Terapia cognitiva</p>	<p>Il gruppo sperimentale aveva maggiore aderenza alla terapia, l'uso di <i>mindfulness-based cognitive therapy</i> è raccomandata</p>
<p>Charlton et al., 2018, <i>International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients</i></p>	<p>Linee guida</p>	<p>Sviluppare delle linee guida e raccomandazioni sugli aspetti chiave dell'immunosoppressione dei riceventi di trapianto di fegato</p>	<p>Non è presente</p>	<p>Non sono presenti</p>	<p>L'obiettivo futuro è l'ottimizzazione delle terapie attuali per i riceventi di trapianto di fegato, in quanto sono efficaci ma necessitano di ulteriore personalizzazione</p>

<p>Cillo et al., 2020, <i>Immunosuppressive regimens for adult liver transplant recipients in real-life practice: consensus recommendations from an Italian Working Group</i></p>	<p>Revisione di letteratura</p>	<p>Produrre raccomandazioni basate sull'evidenza e sul consenso per la terapia immunosoppressiva nei riceventi di trapianto di fegato adulti</p>	<p>Non è presente</p>	<p>Non sono presenti</p>	<p>La scelta del regime immunosoppressivo deve tenere conto di diverse variabili, in linea generale le strategie più efficaci includono la riduzione dell'esposizione al CNI, facilitata dall'introduzione precoce di everolimus o del micofenolato mofetile, se everolimus non è indicato</p>
<p>Demir et al., 2021, <i>The effect of immunosuppression therapy on activities of daily living and comfort level after liver transplantation</i></p>	<p>Studio trasversale e descrittivo</p>	<p>Indagare l'effetto della terapia dell'immunosoppressione sulle attività quotidiane dopo il trapianto di fegato</p>	<p>Campione di 148 pazienti</p>	<p>Non sono presenti</p>	<p>Non è sempre possibile per i pazienti di trapianto di fegato affrontare efficacemente la loro condizione</p>

Denhaerynck et al., 2022, <i>Psychometric Properties of the BAASIS: A Meta-analysis of Individual Participant Data</i>	Meta-analisi	Indagare proprietà psicometriche della scala <i>Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medications Scale</i> (BAASIS)	Campione di 12.109 riceventi di trapianto provenienti da 26 studi	Non sono presenti	La scala BAASIS mostra una buona validità e affidabilità come strumento self-report per valutare la non aderenza ai farmaci nel trapianto
Kaplan et al., 2023, <i>Post-liver transplantation patient experience</i>	Revisione di letteratura	Comprendere l'esperienza del paziente e i fattori che vi contribuiscono, per poter migliorare la qualità di vita post trapianto	Non è presente	Non sono presenti	La qualità della vita è ancora inferiore a quella della popolazione generale, soprattutto riguardo la funzionalità fisica, attribuibile alle complicazioni mediche post trapianto
Manzia et al., 2024, <i>Immunosuppression in adult liver</i>	Revisione di letteratura	Aggiornare le raccomandazioni del 2020 basate sulle	Non è presente	Non sono presenti	Gli algoritmi, suddivisi per eziologia, sono stati aggiornati; in generale è

<i>transplant recipients: a 2024 update from the Italian Liver Transplant Working Group</i>		nuove evidenze scientifiche			raccomandato un approccio privo di steroidi, ad eccezione di alcuni casi specifici
Prochon et al., 2022, <i>Educational Strategies for Liver Transplant Candidates and Recipients: An Integrative Literature Review</i>	Revisione di letteratura	Esaminare l'evidenza in letteratura delle strategie educative per i candidati e riceventi di trapianto di fegato	Gli studi inclusi sono stati sette, ricercati in PubMed, Cinahl, Lilacs e Embase	Non sono presenti	La letteratura dimostra come gli immunosoppressori sono essenziali in un programma educativo per i pazienti
Saritas et al., 2021, <i>The Effect of Immunosuppressant Therapy Adherence on the Comfort of</i>	Studio descrittivo	Determinare come l'aderenza alla terapia immunosoppressiva influenzi il benessere	Campione di 103 pazienti riceventi trapianto di fegato	Non sono presenti	Si è visto che i pazienti aderenti alla terapia immunosoppressiva sperimentavano livelli di comfort più elevati

<i>Liver Transplant Recipients</i>		dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato			
Serper et al., 2023, <i>Patient randomised controlled trial of technology enabled strategies to promote treatment adherence in liver transplantation: rationale and design of the TEST trial</i>	Trial prospettico randomizzato	Investigare gli effetti del programma TEST di adesione gestito a distanza, rispetto le cure standard	Campione di 360 riceventi di trapianto, di cui 180 del gruppo sperimentale e 180 del gruppo cure standard	Monitorare la non aderenza e promuovere l'aderenza mediante promemoria per farmaci, visite cliniche e supporto di routine per l'autogestione	Lo studio è ancora in corso
Wagner-Skacel et al., 2023, <i>Improving adherence to immunosuppression after liver or kidney transplantation in</i>	Studio prospettico randomizzato	Valutare l'impatto d'intervento interprofessionale guidato per i pazienti dopo trapianto di rene o fegato,	Campione di 41 pazienti, di cui 21 del gruppo intervento e 20 al gruppo controllo	Terapia di gruppo, addestramento quotidiano e sessioni individuali in un approccio guidato	Il gruppo di intervento è riuscito a compensare un maggiore coefficiente di variazione dei livelli di Tacrolimus dopo il trapianto di fegato o rene in individui

<i>individuals with impairments in personality functioning – A randomized controlled single center feasibility study</i>		sull'aderenza terapeutica			con livelli più bassi di funzionamento della personalità e non aderenza
--	--	---------------------------	--	--	---