



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



RASSEGNA

Trattamento medico a lungo termine del paziente sottoposto a trapianto di fegato

Long-term care in orthotopic liver transplantation

Maria C. Morelli^{a,*}, Antonio D. Pinna^b

^a *Dipartimento Malattie Apparato Digerente e Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico S. Orsola-Malpighi", Bologna*

^b *Dipartimento Emergenza-Urgenza, Chirurgia Generale e dei Trapianti, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico S. Orsola-Malpighi", Bologna*

Ricevuto il 22 marzo 2010; accettato il 6 maggio 2010
disponibile online il 5 agosto 2010

KEYWORDS

Orthotopic liver transplantation;
Immunosuppressive drugs;
Post-transplant care.

Summary Orthotopic liver transplantation is the treatment of choice for selected patients with end-stage liver disease or acute liver failure. Given the excellent long-term survival associated with this procedure, increasing emphasis is being placed on the recognition and prevention of post-transplant complications, detection of recurrent liver disease, and effective management of immunosuppressive drug therapy, which involves regular monitoring of blood levels and the identification of adverse effects and drug interactions. In this context, close interaction between the transplant surgeon, the hepatologist, and the family physician is of great value. The purpose of the present article is to review the multidisciplinary, long-term care of liver transplant recipients, the detection and management of the most common post-transplant complications, and the effects of immunosuppression. The article is based on a PubMed search for articles (original research, reviews, meta-analyses) published between 1995 and 2010. The search terms used were "liver transplantation" AND any of the following: cardiovascular complications, long-term complications, malignancy, post-transplant care.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

Introduzione

Il trapianto di fegato costituisce l'unica opzione terapeutica per i pazienti affetti da cirrosi epatica in fase di scompenso

avanzato o da insufficienza epatica acuta in corso di epatite fulminante.

Attualmente la sopravvivenza dei pazienti dopo trapianto supera il 70% a 5 anni e nella maggior parte dei casi si associa

* Corrispondenza: Dipartimento Malattie Apparato Digerente e Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico S. Orsola-Malpighi", via Albertoni 15 – 40138 Bologna.

E-mail: mariacristina.morelli@aosp.bo.it (M.C. Morelli).

a una buona qualità di vita. L'indicazione al trapianto di fegato si pone essenzialmente per tutte le forme di insufficienza epatica acuta o cronica. Le indicazioni più frequenti sono le cirrosi postepatitiche (HBV, HCV, epatiti autoimmuni), le malattie colestatiche croniche (cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante primitiva, atresia delle vie biliari nei bambini), la cirrosi alcolica, le cirrosi criptogenetiche, l'epatite fulminante, l'epatocarcinoma (Hepatocellular Carcinoma HCC). In Italia l'indicazione più frequente al trapianto di fegato nell'adulto è attualmente rappresentata dalla cirrosi da virus HCV.

Mentre nel periodo postoperatorio precoce (primi 6 mesi) le principali cause di morbilità e mortalità sono correlate alla disfunzione primitiva dell'organo (*primary graft dysfunction*), a complicanze chirurgiche (trombosi arteria epatica, stenosi o deiscenza anastomosi biliari) o a infezioni postchirurgiche, a lungo termine esse sono principalmente in relazione a complicanze causate dalla terapia immunosoppressiva o a recidiva della malattia che ha portato il paziente al trapianto.

Il riconoscimento e il trattamento precoce delle complicanze a lungo termine rivestono, pertanto, fondamentale importanza nella gestione del paziente trapiantato e coinvolgono direttamente il medico di Medicina Generale. Anche se il suo ruolo è di solito limitato durante il primo anno dopo l'intervento chirurgico, successivamente egli assume una maggiore responsabilità nella gestione terapeutica del paziente, nell'intervento sullo stile di vita e nel trattamento precoce delle complicanze; in tal senso, è essenziale la conoscenza delle interazioni farmacologiche in corso di terapia immunosoppressiva.

Terapia immunosoppressiva nel paziente trapiantato di fegato

L'introduzione degli inibitori della calcineurina e di nuovi farmaci immunosoppressori ha notevolmente ridotto il numero e la severità degli episodi di rigetto nei riceventi di trapianto di fegato. Tuttavia, con il miglioramento della sopravvivenza, è stato osservato un aumentato numero di complicanze a lungo termine, come l'insufficienza renale cronica, i disturbi metabolici e le neoplasie [1], strettamente correlate alla terapia immunosoppressiva. Occorre inoltre considerare che la gestione dell'immunosoppressione è particolarmente problematica nei riceventi con infezione da HCV, in quanto un regime troppo intenso di immunosoppressione può favorire l'evoluzione della recidiva di epatite. Ne consegue la necessità di un utilizzo razionale degli immunosoppressori, al fine di evitare che un'eccessiva immunosoppressione esponga il paziente a infezioni opportunistiche o agli effetti collaterali dei farmaci, o che un'immunosoppressione insufficiente lo esponga al rischio di rigetto.

Nonostante il rigetto dell'organo trapiantato sia un evento precoce, solitamente nei primi mesi post-trapianto, la gran parte dei pazienti avrà necessità di una terapia immunosoppressiva per tutta la vita. Nella fase di induzione, i farmaci più utilizzati sono gli inibitori della calcineurina (tacrolimus e ciclosporina) in combinazione con steroidi. Nel 20% dei casi la terapia di induzione comprende l'impiego di anticorpi monoclonali contro il recettore dell'interleuchina 2 (basiliximab e daclizumab) allo scopo di ridurre o eliminare la somministrazione dello steroide, ridurre il dosaggio dell'inibitore della

calcineurina in presenza di insufficienza renale, oppure per raggiungere in tempi brevi la monoterapia con gli stessi inibitori della calcineurina [2].

Nella terapia di mantenimento la maggior parte dei pazienti assume una terapia di associazione con inibitori della calcineurina e micofenolato mofetile o azatioprina, con sospensione dello steroide a 6 mesi-1 anno.

A un anno dal trapianto l'87% dei pazienti in trattamento con tacrolimus assume un unico farmaco immunosoppressore, contro il 6% dei pazienti in ciclosporina [3,4].

Un'altra classe di immunosoppressori recentemente utilizzata in associazione o in sostituzione degli inibitori della calcineurina sono gli inibitori mTOR (rapamicina ed everolimus) che, fra le altre proprietà, possiedono quella di inibire la neoangiogenesi e la crescita delle cellule tumorali bloccando direttamente l'azione della proteina mTOR, coinvolta nel meccanismo di regolazione della crescita e proliferazione cellulare. Per queste proprietà, gli inibitori mTOR sono stati impiegati soprattutto nei pazienti sottoposti a trapianto per HCC.

Il monitoraggio dei livelli ematici degli inibitori della calcineurina e degli inibitori mTOR rappresenta un aspetto di fondamentale importanza nella gestione del paziente dopo trapianto di fegato. Inoltre, non essendo sempre possibile evitare la somministrazione di farmaci che, analogamente a questa classi di immunosoppressori, sono metabolizzati attraverso il citocromo P450 3A4, è necessario, ogni volta che si prescrive un nuovo farmaco, verificare le possibili interazioni con gli immunosoppressori e testare frequentemente il livello

Tabella 1 Effetti collaterali dei principali farmaci immunosoppressori.

Farmaco	Effetti collaterali
Tacrolimus	Nefrotossicità Diabete Ipertensione
Ciclosporina	Nefrotossicità Neurotossicità (convulsioni, neuropatia) Ipertensione Ipertrofia gengivale Ipertrofici
Inibitori mTOR (rapamicina, everolimus)	Dislipidemia Edemi Polmonite interstiziale Alterata cicatrizzazione delle ferite Depressione midollare
Corticosteroidi	Obesità Diabete Osteoporosi
Azatioprina	Depressione midollare Pancreatite malattia veno-occlusiva (VOD)
Micofenolato mofetile	Diarrea, dolori addominali Cefalea, leucopenia, anemia, piastrinopenia

di questi ultimi in modo da mantenere concentrazioni efficaci ed evitare rischi di sovradosaggio.

Nella *tabella 1* sono riassunti gli effetti collaterali più frequenti dei farmaci immunosoppressori, nella *tabella 2* le principali interazioni farmacologiche.

Malattie cardiovascolari

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato, nei pazienti trapiantati, un'elevata prevalenza dei principali fattori di rischio per malattie cardiovascolari quali ipertensione, diabete, obesità e dislipidemie [5], che si traduce in un'elevata incidenza di eventi cardiovascolari (25% dei pazienti a 10 anni).

Le malattie cardiovascolari costituiscono una delle principali cause di decesso a lungo termine, con una mortalità per eventi cardiovascolari che supera il 20% nei pazienti trapiantati da più di 3 anni [6]. Il riconoscimento e il trattamento precoce dei fattori di rischio correlati allo sviluppo di malattie cardiovascolari rivestono, pertanto, estrema importanza.

Ipertensione arteriosa

Si definisce ipertensione "de novo" la comparsa, dopo trapianto, di valori pressori $\geq 140/90$ mmHg in un paziente precedentemente normoteso.

L'ipertensione arteriosa sistemica è una delle principali complicanze nel trapianto di fegato: in corso di terapia con inibitori della calcineurina raggiunge una prevalenza fra il 60 e il 90% e, a 10 anni dal trapianto, il 20% dei pazienti necessita di trattamento con più di un farmaco antipertensivo [7,8].

La terapia con inibitori della calcineurina e steroidi è la causa principale dell'ipertensione; la ciclosporina si associa ad aumentata produzione di renina e angiotensina; il tacrolimus e la ciclosporina causano inoltre aumentata sintesi di vasocostrittori come l'endotelina e ridotta produzione di vasodilatatori quali prostaciclina e ossido nitrico. Gli steroidi aumentano l'attività del sistema renina-angiotensina e la risposta vasocostrittiva a norepinefrina e angiotensina II. In considerazione dell'elevato rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti trapiantati di fegato, si raccomanda di introdurre la terapia antiipertensiva per valori di pressione arteriosa $\geq 130/80$ mmHg e $\geq 125/75$ mmHg nei pazienti diabetici, con proteinuria o insufficienza renale.

Trattamento

Il primo approccio terapeutico consiste nell'intervento sullo stile di vita raccomandando restrizione dell'assunzione di sale con gli alimenti e, in caso di sovrappeso o obesità, attività fisica aerobica e dieta ipocalorica ai fini di un graduale calo ponderale; fortemente consigliata è la sospensione del fumo.

L'approccio farmacologico più condiviso si basa sull'impiego dei vasodilatatori. I farmaci di prima scelta sono, pertanto, i calcio-antagonisti e in particolare la classe delle diidropiridine (nifedipina, nicardipina e amlodipina), mentre diltiazem e verapamil sono più difficilmente gestibili a causa delle interferenze con il metabolismo degli inibitori della calcineurina e il conseguente rischio di sovradosaggio di questi ultimi.

L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone svolge un ruolo soprattutto nelle fasi tardive dello sviluppo dell'ipertensione dopo trapianto e, pertanto, ACE-inibitori o antagonisti del recettore per l'angiotensina sono consigliati soprattutto a distanza dal trapianto, oppure precocemente in presenza di proteinuria. Questi ultimi sono inoltre consigliati in associazione con calcio-antagonisti qualora la monoterapia non sia sufficiente a normalizzare i valori pressori.

Qualora la pressione arteriosa non sia controllata dall'associazione calcio-antagonista e ACE-inibitori, si consiglia l'associazione di un terzo farmaco, quale un alfa1-bloccante (doxazosina) [9,10].

Per quanto riguarda l'utilizzo di beta-bloccanti, un recente studio comparativo fra nifedipina e carvedilolo [11] in monoterapia non ha dimostrato differenze in termini di efficacia fra i due farmaci; in questo studio, solo il 20% dei pazienti raggiungeva un efficace controllo pressorio con la monoterapia, con una maggiore percentuale di risposta a nifedipina + ACE-inibitore rispetto alla combinazione beta-bloccante + ACE-inibitore. L'uso del carvedilolo si è associato a una significativa interferenza con i livelli ematici del tacrolimus [11].

Diabete mellito

La terapia immunosoppressiva e l'infezione da virus HCV costituiscono i principali fattori di rischio per l'insorgenza di diabete mellito post-trapianto di fegato. Studi di confronto fra tacrolimus e ciclosporina hanno evidenziato un'incidenza media del 15% nei trattati con tacrolimus contro il 5% nei

Tabella 2 Inibitori della calcineurina e inibitori mTOR: interazioni farmacologiche.

Inibitori del citocromo P450 che possono aumentare i livelli ematici degli immunosoppressori	Induttori del citocromo P450 che possono ridurre i livelli ematici degli immunosoppressori
Eritromicina, claritromicina	Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital
Fluconazolo, clotrimossazolo, ketoconazolo, voriconazolo	Rifampicina, rifabutina
Succo di pompelmo	Warfarin
Diltiazem, verapamil	Isoniazide
Ranitidina	Caspofungin
Lovastatina, simvastatina, atorvastatina	
Lansoprazolo, omeprazolo	
Amiodarone	
Meglitinide, glibenclamide	

trattati con ciclosporina [12]. La presenza di diabete mellito si associa a una prognosi peggiore a 5 anni, in quanto nei pazienti diabetici si rileva un maggior numero di complicanze (rigetto, infezioni, complicanze cardiovascolari e insufficienza renale) [13].

Si raccomanda il frequente controllo del profilo glicemico effettuando almeno ogni 3 mesi la determinazione della glicemia a digiuno; il dosaggio dell'emoglobina glicata andrebbe eseguito periodicamente dopo il terzo mese, in quanto non attendibile nei primi mesi post-trapianto a causa delle emotrasfusioni ai quali solitamente i pazienti sono stati sottoposti durante e dopo l'intervento.

La gestione del diabete mellito nel paziente trapiantato non differisce da quella del non trapiantato. Il controllo del peso corporeo e interventi educazionali sullo stile di vita del paziente devono essere raccomandati già per livelli di glicemia a digiuno > 110 mg/dL e > 140 mg/dL postprandiale.

Per quanto riguarda l'uso degli ipoglicemizzanti orali, non vi sono studi comparativi sull'efficacia dei diversi farmaci; la scelta del farmaco si orienterà sulla base delle caratteristiche cliniche individuali del paziente [14]. La metformina può essere impiegata in questi pazienti, ma considerando il rischio di acidosi lattica il farmaco è controindicato per livelli di creatinemia $> 1,5$ mg/dL nei maschi e $> 1,25$ mg/dL nelle femmine [15].

Farmaci stimolanti la secrezione insulinica quali sulfaniluree e glinidi sono gravati dal rischio di ipoglicemia, in particolare in corso di insufficienza renale e insufficienza epatica. I glitazoni hanno come effetti collaterali l'aumento di peso, edemi e anemia e sono controindicati nell'insufficienza epatica.

Si segnala che la ciclosporina può aumentare sensibilmente le concentrazioni plasmatiche della repaglinide, con rischio di crisi ipoglicemiche [16].

Qualora l'uso degli ipoglicemizzanti orali sia controindicato, o il trattamento non mantenga valori di glicemia a digiuno < 120 mg/dL o < 160 mg/dL postprandiali oppure livelli di emoglobina glicata $< 7\%$, è indicato iniziare un trattamento insulinico.

Dislipidemia

Dopo trapianto di fegato, fra il 16 e il 43% dei pazienti sviluppa ipercolesterolemia e il 40% ipertrigliceridemia, mentre nel 10-12% la dislipidemia è caratterizzata da un aumento sia del colesterolo sia dei trigliceridi [17].

L'eziologia della dislipidemia post-trapianto è multifattoriale e riconosce come cause principali l'aumento dell'appetito, l'obesità e l'elevata prevalenza di diabete mellito de novo, nonché l'insufficienza renale cronica; a questi fattori si associa l'effetto iperlipemizzante degli immunosoppressori.

- Gli steroidi aumentano l'escrezione epatica di VLDL e la conversione a LDL.
- Gli inibitori mTOR sono causa diretta di dislipidemia con ipercolesterolemia in oltre il 40% dei pazienti trattati [18].
- Fra gli inibitori della calcineurina, la ciclosporina, inibendo la sintesi di acidi biliari dal colesterolo e la secrezione di questo nella bile, determina un aumento del colesterolo intraepatocitario e dei livelli circolanti.

È documentato un minor effetto iperlipemizzante del tacrolimus rispetto alla ciclosporina [19].

Nel trattamento della dislipidemia dopo trapianto è raccomandabile procedere gradualmente, correggendo in prima istanza lo stile di vita con l'introduzione di una dieta a basso contenuto di grassi saturi e colesterolo e l'incremento dell'attività fisica aerobica.

Se a distanza di 6 mesi queste misure non hanno determinato un miglioramento del profilo lipidico, è consigliata la terapia farmacologica con il fine di mantenere livelli di LDL < 100 mg/dL. Nei pazienti che assumono terapia immunosoppressiva il trattamento con inibitori della HMG-CoA reductasi (statine) è particolarmente complesso, in quanto questi farmaci sono prevalentemente metabolizzati attraverso il sistema enzimatico del citocromo P450 3A4 e sono ad alto rischio di interazione farmacologica, con conseguente sovradosaggio e comparsa di effetti collaterali.

Il rischio di interazioni farmacologiche è sempre teoricamente possibile anche con farmaci quali la pravastatina e la fluvastatina, metabolizzate solo parzialmente attraverso il CYP 3A4 [20–22]. Il trattamento con statine andrà pertanto iniziato con basse dosi e preferibilmente con le molecole a minor rischio di interazione, attuando un frequente monitoraggio di creatinfosfochinasi, AST e ALT e informando il paziente che la comparsa di mialgie può essere un segno d'allerta per la comparsa di rhabdomiolisi o miosite.

L'ezetimibe è risultato efficace e sicuro nei pazienti sottosti a trapianto d'organo e recentemente anche in un gruppo di pazienti trapiantati di fegato [23]. I fibrati sono controindicati in caso di insufficienza renale e in associazione con statine e inibitori della calcineurina.

Qualora l'iperlipidemia non risponda al trattamento farmacologico può essere valutata una variazione della terapia immunosoppressiva, riducendo o sospendendo gli steroidi oppure sostituendo la ciclosporina o gli inibitori mTOR con il tacrolimus [24].

Insufficienza renale

L'insufficienza renale dopo trapianto di fegato può manifestarsi con le caratteristiche dell'insufficienza renale acuta, che insorge nell'immediato postoperatorio, o dell'insufficienza renale cronica, che nella maggior parte dei casi si sviluppa tra i 5 e 10 anni dopo il trapianto. In un recente studio su pazienti trapiantati di organo solido (escluso il trapianto renale) l'incidenza dell'insufficienza renale cronica severa, definita come clearance della creatinina < 30 mL/min, era pari all'8%, al 13,9% e al 18,1% rispettivamente a 1, 3 e 5 anni dopo trapianto di fegato; l'insufficienza renale cronica severa si associa a un significativo aumento del rischio di morte [25].

Causa principale dell'insufficienza renale dopo trapianto è la nefrotossicità indotta dagli inibitori della calcineurina; si tratta di un fenomeno non dose-dipendente e non completamente reversibile con la sospensione del farmaco. L'effetto nefrotossico di ciclosporina e tacrolimus appaiono sovrapponibili [26].

Nonostante l'insufficienza renale cronica sia un evento tardivo nella storia naturale del paziente trapiantato di fegato, è dimostrato che dal 25 al 50% della funzione renale viene persa nel primo anno post-trapianto, nel periodo in cui la terapia immunosoppressiva viene somministrata a dosaggi più elevati.

Nei pazienti a rischio di insufficienza renale cronica post-operatoria vengono solitamente adottati schemi di terapia immunosoppressiva di associazione con altri farmaci (micofenolato mofetile, inibitori mTOR) volti a ridurre le dosi degli inibitori della calcineurina [27,28].

L'efficacia e la sicurezza degli inibitori mTOR (rapamicina ed everolimus) in monoterapia nel trapianto di fegato sono attualmente in fase di valutazione [29–31].

Occorre sottolineare che, in presenza di insufficienza renale, le variazioni della terapia immunosoppressiva vanno attuate il più precocemente possibile, preferibilmente entro il primo anno dopo trapianto, affinché possano risultare efficaci in termini di riduzione del danno renale. Analogamente a quanto dimostrato nel trapianto renale, va segnalato l'effetto nefroprotettivo di calcio-antagonisti, ACE-inibitori e antagonisti del recettore per l'angiotensina in presenza di proteinuria [32].

Osteoporosi

Osteopenia e fratture spontanee sono complicanze frequenti nel post-trapianto, con un'incidenza cumulativa di fratture fra il 14-50% a 12 mesi e il 24-55% a 24 mesi; il rischio si riduce dopo 2 anni, con il recupero della massa ossea [33].

Tra i fattori di rischio correlati allo sviluppo di osteoporosi si ricordano: l'età del ricevente, il sesso femminile, la malnutrizione, il trattamento con alte dosi di steroidi, i valori densitometrici osteopenici o osteoporotici pretrapianto e precedenti microfratture ossee. Anche l'eziologia della malattia epatica sembra svolgere un ruolo, con un maggior rischio per le malattie colestatiche (cirrosi biliare primitiva e colangite sclerosante) e la cirrosi alcolica. L'insufficienza renale cronica nel post-trapianto contribuisce allo sviluppo di osteoporosi a causa della ridotta sintesi di 1,25-diidrossivitamin D e dell'iperparatiroidismo secondario.

In tutti i riceventi trapianto d'organo con densitometria ossea che rilevi T-score $\leq 2,0$, si raccomanda una precoce profilassi con calcio, vitamina D e bifosfonati

Nel post-trapianto i bifosfonati di seconda e terza generazione, per os o per via parenterale, si sono dimostrati efficaci e ben tollerati [34].

Neoplasie de novo

Le neoplasie de novo sono la seconda causa di mortalità tardiva nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, responsabili di oltre il 25% dei decessi nei pazienti con sopravvivenza > 3 anni dal trapianto [35]. Il rischio di sviluppo di neoplasie de novo nei pazienti trapiantati è complessivamente 2-4 volte superiore a quello della popolazione generale [36,37]. L'incidenza complessiva varia fra il 3 e il 22%, con ampia variabilità nelle diverse casistiche a causa delle differenti modalità di selezione, del tipo di neoplasia monitorata e della durata del follow-up.

L'aumentato rischio di neoplasie de novo risulta particolarmente aumentato per i tumori correlati a infezioni virali quali i linfomi non Hodgkin (*Post-Transplant Lymphoproliferative Disease*, PTLD), il sarcoma di Kaposi, il cancro della cervice uterina. Il rischio di tumori cutanei è altresì significativamente aumentato, mentre l'incidenza di altri tumori solidi (quali colon-retto, polmone, laringe e vescica) appare

aumentata in misura meno rilevante. Per quanto concerne il tumori prostatico e della mammella, non vi sono dati che riportino un'aumentata incidenza rispetto alla popolazione di riferimento.

Le neoplasie cutanee hanno una distribuzione istologica solitamente differente da quella della popolazione non trapiantata. Prevalgono i carcinomi spinocellulari rispetto ai basocellulari; in confronto alla popolazione generale la prevalenza dei primi è da 40 a 250 volte superiore [38].

Va sottolineato che alcuni tipi di neoplasie si associano specificamente alla malattia epatica che ha condotto al trapianto. In particolare, si registra un significativo aumento del rischio di cancro colo-rettale nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per colangite sclerosante primitiva associata a rettocolite ulcerosa.

Un'altro gruppo di riceventi a elevato rischio di neoplasie de novo è costituita dai pazienti trapiantati per cirrosi alcolica. In questi pazienti vi è un elevato rischio di sviluppo di neoplasie dell'orofaringe e del polmone, anche a causa della frequente associazione dell'abuso alcolico con il tabagismo; l'incidenza complessiva per ognuna delle due patologie varia tra lo 0,2 e l'1,5%.

Raccomandazioni

La prima raccomandazione consiste nell'ottimizzare la terapia immunosoppressiva evitando il sovradosaggio o i regimi troppo intensi non necessari soprattutto nel lungo termine. L'uso di inibitori mTOR si associa a un'inferiore incidenza di tumori cutanei dimostrata nei pazienti portatori di trapianto renale.

Si raccomanda una sorveglianza precoce delle infezioni virali, quali l'infezione da EBV nei riceventi EBV-negativi prima del trapianto, e della viremia HHV8 nei riceventi HHV8-negativi che abbiano ricevuto organi da donatori con sierologia positiva per HHV8.

Particolarmente importante è l'intervento sullo stile di vita, con una forte raccomandazione per la sospensione del fumo, l'astensione dall'alcol e la riduzione dell'esposizione alle radiazioni solari.

Per quanto concerne lo screening di prevenzione delle neoplasie, le raccomandazioni seguono quanto indicato per la popolazione generale, tenendo in considerazione il rischio aumentato per alcune neoplasie dopo trapianto.

- Tumori cutanei: visita dermatologica annuale.
- Cancro della mammella: mammografia ogni 12-24 mesi nelle pazienti di età > 40 anni.
- Cancro del colon: esecuzione di colonscopia ogni 5 anni in tutti i soggetti di età > 55 anni; nei pazienti portatori di rettocolite ulcerosa, sorveglianza endoscopica annuale.
- Cancro prostatico: visita urologica e dosaggio del PSA annuale.
- Cancro della cervice uterina: PAP test ogni 2-3 anni.
- Nei riceventi trapiantati per cirrosi alcolica: visita ORL ed esofago-gastroduodenoscopia annuale.

Ricorrenza di malattia

Recidiva di HCV

In Italia, la cirrosi epatica da HCV è la più frequente indicazione al trapianto di fegato; oltre il 40% dei trapianti è

eseguito in pazienti infetti da HCV [39]. Nei soggetti con segni di replicazione virale pretrapianto (HCV-RNA positivo), la recidiva dell'infezione post-trapianto è universale; la reinfezione dell'organo trapiantato avviene a distanza di poche ore dalla riperfusione intraoperatoria del fegato e la replicazione virale, dopo una marcata riduzione nei primi 2 giorni post-trapianto, ritorna a valori pretrapianto solitamente nei primi 8 giorni e raggiunge un picco entro 3 mesi dall'intervento con valori di viremia molto superiori a quello pretrapianto [39–41].

La recidiva di epatite C si sviluppa nel 75-80% dei casi e tipicamente si manifesta entro 1-6 mesi dal trapianto. L'esordio è in genere caratterizzato dall'incremento delle transaminasi in un paziente solitamente asintomatico, con successiva cronicizzazione in circa il 90% dei pazienti. La biopsia epatica è indispensabile per escludere altre forme di disfunzione epatica, in particolare il rigetto acuto.

La recidiva di epatite C si manifesta con due diversi quadri clinici.

- Il primo, meno frequente ma a evoluzione rapida verso l'insufficienza epatica terminale, si associa al quadro istologico dell'epatite fibrosante colestatica, che si caratterizza per elevati livelli replicativi di HCV-RNA, scarsa attività infiammatoria e severa colestasi [41].
- Il secondo quadro, più frequente, è caratterizzato dal quadro istologico classico dell'epatite lobulare e da un'evoluzione verso la forma classica di epatite cronica.

Circa l'80-90% dei pazienti con epatite acuta evolverà verso la cronicizzazione e la progressione a cirrosi è osservabile nel 25-30% circa dei pazienti entro 5-7 anni dall'intervento. Nel paziente trapiantato che sviluppa cirrosi il decorso clinico è solitamente più rapido, con precoce comparsa di scompenso [42].

La terapia antivirale nei trapiantati è risultata complessivamente meno efficace rispetto ai non trapiantati, con percentuali complessive di risposta virologica sostenuta che vanno dal 15% con gli interferoni tradizionali o peghilati in monoterapia, al 20-48% con la terapia combinata interferone-ribavirina [43,44].

La gestione della terapia antivirale nei pazienti trapiantati è particolarmente complessa a causa delle sue interazioni con la terapia immunosoppressiva e della frequente comparsa di effetti collaterali; inoltre, in molti pazienti è necessario associare una terapia con fattori di crescita granulocitari o eritropoietina allo scopo di mantenere dosi efficaci dei farmaci antivirali.

Recidiva di HBV

Le cirrosi da HBV e HBV-delta e l'epatite fulminante da HBV costituiscono indicazioni consolidate al trapianto di fegato. Grazie all'introduzione di nuovi farmaci antivirali – quali gli analoghi nucleosidi(tidici) lamivudina, adefovir, entecavir, tenofovir, telbivudina, efficaci nel controllo della replicazione virale da HBV pretrapianto – possono essere sottoposti a trapianto pazienti che, a causa dell'elevata replicazione e dell'altissima probabilità di reinfezione post-trapianto, fino a qualche anno fa sarebbe stato impossibile trapiantare. La profilassi nel post-trapianto con immunoglobuline specifiche anti-HBs (HBIG) ha ulteriormente ridotto le possibilità di reinfezione dell'organo. La strategia di profilassi attualmente

raccomandata consiste nell'utilizzo dell'analogo nucleosidico o nucleotidico associato a HBIG con diversi schemi posologici, che variano a seconda del Centro e delle caratteristiche virologiche pretrapianto del paziente [45–47].

Un recente studio ha confermato l'efficacia della profilassi combinata con immunoglobuline a basse dosi (400-800 UI/mese) associate a lamivudina, con un tasso di recidiva a 5 anni del 4% [48]. Poiché il costo della profilassi con HBIG a tempo indefinito è estremamente elevato, sono in fase di valutazione schemi di trattamento che prevedano un periodo di terapia combinata e successiva sospensione delle HBIG mantenendo il trattamento con gli analoghi, soprattutto in pazienti a basso rischio di recidiva (assenza di viremia rilevabile al trapianto). Studi prospettici con un adeguato follow-up sono necessari per valutare il candidato ideale, il timing ottimale della sospensione e la sicurezza di questa nuova strategia terapeutica.

Recidiva di epatocarcinoma

Il trapianto per HCC è un'indicazione concordemente accettata per quei pazienti che rientrano, per dimensione e numero dei noduli, all'interno di criteri stabiliti. Attualmente, i più accettati sulla base delle casistiche pubblicate [49,50] sono:

- i "criteri di Milano": singolo nodulo di diametro < 5 cm o non più di 3 noduli ciascuno di dimensioni < 3 cm;
- i "criteri di S. Francisco": singolo nodulo < 6,5 cm o non più di 3 noduli di dimensioni < 4,5 cm o la cui somma sia < 8 cm.

In alcuni Centri sono attivi protocolli di downstaging con terapie locoregionali (termoablazione percutanea, alcolizzazione, chemioembolizzazione) per ampliare l'indicazione al trapianto ai pazienti con tumori che non soddisfano i criteri attualmente accettati [51].

Il rischio di recidiva nei pazienti che rientrano nei criteri di Milano e S. Francisco è variabile fra il 4 e il 10%, con risultati in termini di sopravvivenza comparabili al trapianto per altre indicazioni. Nei pazienti sottoposti a trapianto per HCC si raccomanda di procedere a un follow-up con periodici controlli ecografici e tomografici allo scopo di evidenziare precocemente le recidive che possono essere suscettibili di resezione o termoablazione percutanea.

L'utilizzo sempre più frequente, nella terapia immunosoppressiva di questi pazienti, degli inibitori mTOR potrebbe portare, in futuro, a un ulteriore miglioramento dei risultati e all'ulteriore estensione dei criteri di inserimento [52].

Recidiva di colangite sclerosante primitiva

La colangite sclerosante primitiva rappresenta il 5% delle indicazioni al trapianto di fegato, con sopravvivenza a 5 anni che nella maggior parte degli studi supera l'80%.

Si tratta di una malattia colestatica cronica caratterizzata da infiammazione dei dotti biliari intra e/o extraepatici, con progressiva obliterazione e stenosi degli stessi e possibile evoluzione in cirrosi biliare secondaria e insufficienza epatica terminale.

L'indicazione al trapianto è correlata alla comparsa di segni di scompenso della malattia epatica, ittero o stenosi biliari con colangiti ricorrenti.

Tabella 3 Vaccinazioni raccomandate nei pazienti trapiantati di fegato adulti.

Vaccino	Tipo di vaccino	Raccomandato dopo trapianto	Frequenza
Influenza	I / VA	Sì / No	Annuale
HBV	I	Sì	Ricombinante 40 µg 0, 1, 2, 6 mesi
HAV	I	Sì in caso di viaggi in aree endemiche	0-2 mesi
Pneumococco	I	Sì	Ogni 2-5 anni
Tetano	I	Sì	Richiamo ogni 5 anni
Varicella	VA	No	
Rosolia	VA	No	
Febbre gialla	VA	No	

Legenda: I = inattivato; VA = vivo attenuato.

La frequenza della recidiva è molto variabile nei diversi studi (fra l'1 e il 33%); la ragione di tale variabilità è legata al fatto che molti aspetti clinici, istologici e radiologici della recidiva sono sovrapponibili ad altre cause di disfunzione dell'organo, in particolare le stenosi biliari su base ischemica o i danni correlati allo sviluppo di rigetto cronico [53].

La recidiva di malattia è caratterizzata dalla comparsa di stenosi con aspetti a corona di rosario delle vie biliari intraepatiche e, all'istologia, da edema portale, pericolangiti con proliferazione neoduttulare in assenza di franca duttopenia, infiltrato infiammatorio periportale con neutrofili.

I fattori di rischio associati alla ricorrenza sono molteplici; fra questi, il mismatch di genere donatore-ricevente e il rigetto steroideo-resistente. Pertanto, in tali pazienti è di cruciale importanza mantenere un livello di immunosoppressione adeguato soprattutto qualora abbiano presentato nei primi mesi episodi ricorrenti di rigetto acuto [54].

Nonostante manchino dati sull'efficacia dell'acido ursodesossicolico nel ridurre il rischio di recidiva, presso molti Centri si consiglia di mantenere il farmaco a dosaggi > 20 mg/kg die.

Recidiva di cirrosi biliare primitiva

La cirrosi biliare primitiva è una malattia colestatica cronica evolutiva caratterizzata dalla distruzione dei dotti biliari interlobulari e settali, con conseguente fibrosi e progressiva insufficienza epatica. Attualmente, circa il 10% dei trapianti è eseguito in pazienti con cirrosi biliare primitiva.

La recidiva può essere osservata sin dal primo mese post-trapianto e a 10 anni circa un terzo dei pazienti presenta segni istologici di recidiva; dai dati finora disponibili non si evidenzia un impatto negativo della recidiva sulla sopravvivenza a lungo termine [55,56].

La recidiva si caratterizza per l'aumento degli indici di colestasi (fosfatasi alcalina e gamma-GT) e, all'esame istologico, per la presenza delle lesioni tipiche della malattia quali colangite con infiltrato linfoplasmacellulare peribiliare, granulomi e proliferazione neoduttulare, oltre che per la presenza nel siero di anticorpi antimitocondriali (AMA) a titolo variabile.

I dati finora pubblicati non sono conclusivi per quanto riguarda i fattori di rischio di ricorrenza di malattia, ma recenti lavori sembrano evidenziare che l'immunosoppressione con ciclosporina riduca il rischio di recidiva, così come il

mantenimento degli steroidi nel trattamento immunosoppressivo a lungo termine [57].

La terapia con acido ursodesossicolico si associa a un miglioramento degli indici di citolisi, ma mancano dati conclusivi sull'efficacia del farmaco nel prevenire o rallentare la progressione istologica della recidiva [58].

Vaccinazioni

I pazienti candidati a trapianto di fegato, quando possibile, dovrebbero ricevere la vaccinazione contro i virus dell'epatite A e B, in quanto questi vaccini si sono rivelati sicuri ed efficaci; gli studi di immunogenicità e di efficacia dei vaccini contro lo pneumococco e il virus influenzale sono limitati, ma la vaccinazione è comunque raccomandata in relazione all'aumentata mortalità per infezioni da questi patogeni nei pazienti cirrotici [59–62].

I vaccini inattivati sono generalmente sicuri dopo il trapianto di organi solidi; gli studi finora condotti non hanno rilevato una relazione fra episodi di rigetto e vaccinazioni, anche se solitamente si raccomanda di non vaccinare i pazienti nei primi 6 mesi post-trapianto.

Dopo il trapianto, in ragione dell'immunosoppressione, è da evitare in genere l'assunzione di vaccini vivi attenuati (per esempio, vaccino per la varicella o per *Herpes zoster*) [63,64].

I familiari dovrebbero ricevere il vaccino antinfluenzale ogni anno; in generale, anche per i membri della famiglia sono consigliate vaccinazioni con virus inattivi.

La *tabella 3* riassume le principali indicazioni per le vaccinazioni dopo trapianto.

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Moreno R, Berenguer M. Post-liver transplantation medical complications. *Ann Hepatol* 2006;5(2):77–85.
- [2] Rosen HR. Transplantation immunology: what the clinician needs to know for immunotherapy. *Gastroenterology* 2008; 134(6):1789–801.

- [3] Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006;6(5 Pt 2):1111-31.
- [4] Raimondo ML, Burroughs AK. Single-agent immunosuppression after liver transplantation: what is possible? *Drugs* 2002;62(11):1587-97.
- [5] Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002;73(6):901-6.
- [6] Westbrook RH, Yeoman AD, Agarwal K, et al. An evaluation of mortality in adults and children who have survived in excess of 5 and 10 years since liver transplantation [abstract]. *Liver Transpl* 2009;15(suppl 7):S101.
- [7] Stegall MD, Everson G, Schroter G, Bilir B, Karrer F, Kam I. Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity. *Transplantation* 1995;60(9):1057-60.
- [8] Guckelberger O, Byram A, Klupp J, Neumann UP, Glanemann M, Stockmann M, et al. Coronary event rates in liver transplant recipients reflect the increased prevalence of cardiovascular risk-factors. *Transpl Int* 2005;18(8):967-74.
- [9] Mellis G, Neuberger J. Reducing the risks of cardiovascular disease in liver allograft recipients. *Transplantation* 2007;83(9):1141-50.
- [10] Mellis G, Neuberger J. Long-term care of the liver allograft recipient. *Semin Liver Dis* 2009;29(1):102-20.
- [11] Galioto A, Semplicini A, Zanus G, Fasolato S, Sticca A, Boccagni P, et al. Nifedipine versus carvedilol in the treatment of de novo arterial hypertension after liver transplantation: results of a controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2008;14(7):1020-8.
- [12] Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4(4):583-95.
- [13] Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation* 2006;82(12):1625-8.
- [14] Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19(3):291-8.
- [15] Mannon RB. Therapeutic management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22(2):116-24.
- [16] Backman JT, Kajosaari LI, Niemi M, Neuvonen PJ. Cyclosporine A increases plasma concentrations and effects of repaglinide. *Am J Transplant* 2006;6(9):2221-2.
- [17] Charlton M. Obesity, hyperlipidemia, and metabolic syndrome. *Liver Transpl* 2009;15(Suppl 2):S83-9.
- [18] Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, Oberholzer J, Shapiro AM, Gutfreund K, et al. De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects. *Transplantation* 2007;83(9):1162-8.
- [19] Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD, Braitman LE, Levin S, Munoz SJ. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in stable liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7(2):93-9.
- [20] Gazi IF, Liberopoulos EN, Athyros VG, Elisaf M, Mikhailidis DP. Statins and solid organ transplantation. *Curr Pharm Des* 2006;12(36):4771-83.
- [21] Imagawa DK, Dawson 3rd S, Holt CD, Kirk PS, Kaldas FM, Shakleton CR, et al. Hyperlipidemia after liver transplantation: natural history and treatment with the hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor pravastatin. *Transplantation* 1996;62(7):934-42.
- [22] Zachoval R, Gerbes AL, Schwandt P, Parhofer KG. Short-term effects of statin therapy in patients with hyperlipoproteinemia after liver transplantation: results of a randomized cross-over trial. *J Hepatol* 2001;35(1):86-91.
- [23] Almutairi F, Peterson TC, Molinari M, Walsh MJ, Alwayn I, Peltekian KM. Safety and effectiveness of ezetimibe in liver transplant recipients with hypercholesterolemia. *Liver Transpl* 2009;15(5):504-8.
- [24] Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transpl* 2001;7(6):533-9.
- [25] Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349(10):931-40.
- [26] Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group. *Transplantation* 1998;66(4):493-9.
- [27] Schlitt HJ, Barkmann A, Böker KH, Schmidt HH, Emmanouilidis N, Rosenau J, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet* 2001;357(9256):587-91.
- [28] Stewart SF, Hudson M, Talbot D, Manas D, Day CP. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation. *Lancet* 2001;357(9256):609-10.
- [29] Nair S, Eason J, Loss G. Sirolimus monotherapy in nephrotoxicity due to calcineurin inhibitors in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003;9(2):126-9.
- [30] Cotterell AH, Fisher RA, King AL, Gehr TW, Dawson S, Sterling RK, et al. Calcineurin inhibitor-induced chronic nephrotoxicity in liver transplant patients is reversible using rapamycin as the primary immunosuppressive agent. *Clin Transplant* 2002;16(Suppl 7):49-51.
- [31] De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigen J, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl* 2009;15(10):1262-9.
- [32] Seifeldin RA, Marcos-Alvarez A, Gordon FD, Lewis WD, Jenkins RL. Nifedipine interaction with tacrolimus in liver transplant recipients. *Ann Pharmacother* 1997;31(5):571-5.
- [33] Ninkovic M, Skingle SJ, Bearcroft PW, Bishop N, Alexander GJ, Compston JE. Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(8):931-5.
- [34] Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(4):937-63.
- [35] Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 2001;7(9):811-5.
- [36] Galve ML, Cuervas-Mons V, Figueras J, Herrero I, Mata M, Clemente G, et al. Incidence and outcome of de novo malignancies after liver transplantation. *Transplant Proc* 1999;31(1-2):1275-7.
- [37] Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, et al. De Novo neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl* 2005;11(1):89-97.
- [38] Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van de Berg AP, de Vries EG, Klompmaaker IJ, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 2001;34(1):84-91.
- [39] Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8(10 Suppl 1):S14-8.
- [40] Samuel D, Fornis X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, et al. Report of the monothematic EASL conference

- on liver transplantation for viral hepatitis (Paris, France, January 12-14, 2006). *J Hepatol* 2006;45(1):127-43.
- [41] Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transpl* 2003;9(11):S28-34.
- [42] Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32(4 Pt 1):852-8.
- [43] Charlton M. Recurrence of hepatitis C infection: Where are we now? *Liver Transpl* 2005;11(Suppl 2):S57-62.
- [44] Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayón JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8(3):679-87.
- [45] Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transpl* 2005;11(7):716-32.
- [46] Roche B, Samuel D. Treatment of hepatitis B and C after liver transplantation. Part 1, hepatitis B. *Transpl Int* 2005;17(12):746-58.
- [47] Marzano A. The prevention of viral recurrence in the long term. *Dig Liver Dis* 2009;41(Suppl 2):S195-7.
- [48] Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, et al., Australasian Liver Transplant Study Group. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007;132(3):931-7.
- [49] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):693-9.
- [50] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002;8(9):765-74.
- [51] Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008;8(12):2547-57.
- [52] Andrassy J, Graeb C, Rentsch M, Jauch KW, Guba M. mTOR inhibition and its effect on cancer in transplantation. *Transplantation* 2005;80(1 Suppl):S171-4.
- [53] Demetris AJ. Distinguishing between recurrent primary sclerosing cholangitis and chronic rejection. *Liver Transpl* 2006;12(11 Suppl 2):S68-72.
- [54] Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV, Marelli L, Manousi P, Rolando N, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14(2):138-43.
- [55] Neuberger J. Recurrent primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl* 2003;9(6):539-46.
- [56] Neuberger J, Portmann B, Macdougall BR, Calne RY, Williams R. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *N Engl J Med* 1982;306(1):1-4.
- [57] Montano-Loza AJ, Wasilenko S, Bintner J, Mason AL. Cyclosporine A protects against primary biliary cirrhosis recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10(4):852-8.
- [58] Charatchoenwittaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, Enders FT, Lindor KD, Krom RA, et al. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13(9):1236-45.
- [59] Arguedas MR, McGuire BM, Fallon MB. Implementation of vaccination in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2002;47(2):384-7.
- [60] Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998;27(3):881-6.
- [61] Lee SD, Chan CY, Yu MI, Lu RH, Chang FY, Lo KJ. Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1999;59(4):463-8.
- [62] Pirovino M, Lydick E, Grob PJ, Arrenbrecht S, Altorfer J, Schmid M. Pneumococcal vaccination: the response of patients with alcoholic liver cirrhosis. *Hepatology* 1984;4(5):946-9.
- [63] Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(3):357-64.
- [64] Danzinger-Isakov L, Kumar D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 4):S258-62.