REGIONE ABRUZZO

AZIENDA UNITÀ SANITARIA LOCALE TERAMO

Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo

C.F. 00115590671

Direttore Generale: Dott. Maurizio Di Giosia

Deliberazione n° 1303 del 11 LUG. 2022

DIREZIONE SANITARIA AZIENDALE

OGGETTO: Deliberazione n. 1534 del 16.9.2021 recante: "Presa d'atto e Recepimento D.G.R. n.522 del 13.8.2021 avente ad oggetto: "D.P.C.M. 12 gennaio 2017 Livelli Essenziali di Assistenza – Presa d'atto e approvazione del documento tecnico Percorso Diagnostico Terapeutico Essistenziale della Cirrosi Epatica". Adozione Protocollo Operativo Aziendale

Data 7.7.2022 Firma _____

Il Responsabile dell'istruttoria
(Sig.ra Silvia v. Di Gennaro)

Data 7.7.2022 Firma _____

Il Responsabile del procedimento
(Sig.ra Silvia V.Di Gennaro)

Il Direttore Sanitario Aziendale proponente con la sottoscrizione del presente atto, a seguito dell'istruttoria effettuata, attesta che l'atto è legittimo nella forma e nella sostanza ed è utile per il servizio pubblico.

Firma _____

Il Direttore Sanitario: Dott. Maurizio Brucchi

Data 7.7.2022

PARERE DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

☑ favorevole
☐ non favorevole

(con motivazioni allegate al presente atto)

Data 08-07-2022

Firma _____

Il Direttore Amministrativo:
dott. Franco Santarelli

REGIONE ABRUZZO

AZIENDA UNITÀ SANITARIA LOCALE TERAMO

Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo

C.F. 00115590671

Direttore Generale: Dott. Maurizio Di Giosia

IL DIRETTORE SANITARIO AZIENDALE, Dott. Maurizio Brucchi

PREMESSO:

- che il DCA n.55 del 10 giugno 2016 avente ad oggetto: Piano di riqualificazione del Servizio Sanitario Regionale 2016 – 2018", all'obiettivo 5.1 prevede la definizione di PDTA omogenei per patologia ed il monitoraggio della loro applicazione;
- che il DCA n.79 del 21.7.2016 avente ad oggetto: "Approvazione Documento Tecnico – Riordino della rete ospedaliera Regione Abruzzo" prevede la programmazione di reti cliniche per patologia e l'elaborazione di percorsi diagnostico – terapeutici assistenziali necessari a delineare, in relazione a specifiche patologie, il miglior percorso praticabile all'interno delle organizzazioni aziendali;
  che con il D.P.C.M. 12 gennaio 2017 sono stati approvati i nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (L.E.A.), ovvero il complesso delle prestazioni che il Servizio Sanitario Nazionale assicura attraverso le risorse finanziarie pubbliche e l'eventuale compartecipazione alla spesa da parte dell'assistito

CONSIDERATO che questa Azienda, con Deliberazione n. 1534 del 16.9.2021 recante: "Presa d'atto e Recepimento D.G.R. n.522 del 13.8.2021 avente ad oggetto: "D.P.C.M. 12 gennaio 2017 Livelli Essenziali di Assistenza – Presa d'atto e approvazione del documento tecnico Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Cirrosi Epatica", ha recepito il Documento tecnico Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Cirrosi Epatica, rinviando a successivi atti la sostanziale attivazione delle procedure indicate nel documento di cui alla citata D.G.R. n.522/2021;

PRESO ATTO del Protocollo Operativo Aziendale trasmesso alla Direzione Sanitaria aziendale ed elaborato dai Sanitari coinvolti nel percorso in argomento, allegato al presente atto quale parte integrante e sostanziale;

RITENUTO necessario ed urgente adottare l'allegato Protocollo ai fini della specifica applicazione nel percorso oggetto del presente atto;

PRESO ATTO che dal presente atto non derivano oneri di spesa;

DICHIARARE il presente atto immediatamente eseguibile;

VISTO il D.Lvo dicembre 1992, n. 502, e ss-mm.ii..

VISTO il D.Lvo 30 luglio 1999, n. 286;

PROPONE

per tutto quanto sopra esposto e che si intende riportato integralmente nel presente dispositivo

1. **DI ADOTTARE** il Protocollo Operativo Aziendale del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Cirrosi Epatica, allegato quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

2. **DI TRASMETTERE** il presente atto, per i rispettivi e conseguenti adempimenti, alle Direzioni Mediche di Presidio, ai Direttori/Coordinatori dei Dipartimenti interessati, ai Direttori/Dirigenti Responsabili delle UU.OO.CC./UU.OO.SS.DD. coinvolte nel percorso clinico assistenziale, alla UOSD CUP aziendale e monitoraggio liste di attesa, alla UOC Formazione e Qualità, all'U.R.P., alla UOC Sistemi Informativi, alla UOC Controllo di Gestione, al competente Servizio Regionale e alla Direzione Generale dell'ASR Abruzzo;

3. **DI PRECISARE**, altresì, che il presente atto non comporta oneri di spesa;

4. **DI DICHIARARE** il presente atto immediatamente eseguibile.

IL DIRETTORE GENERALE

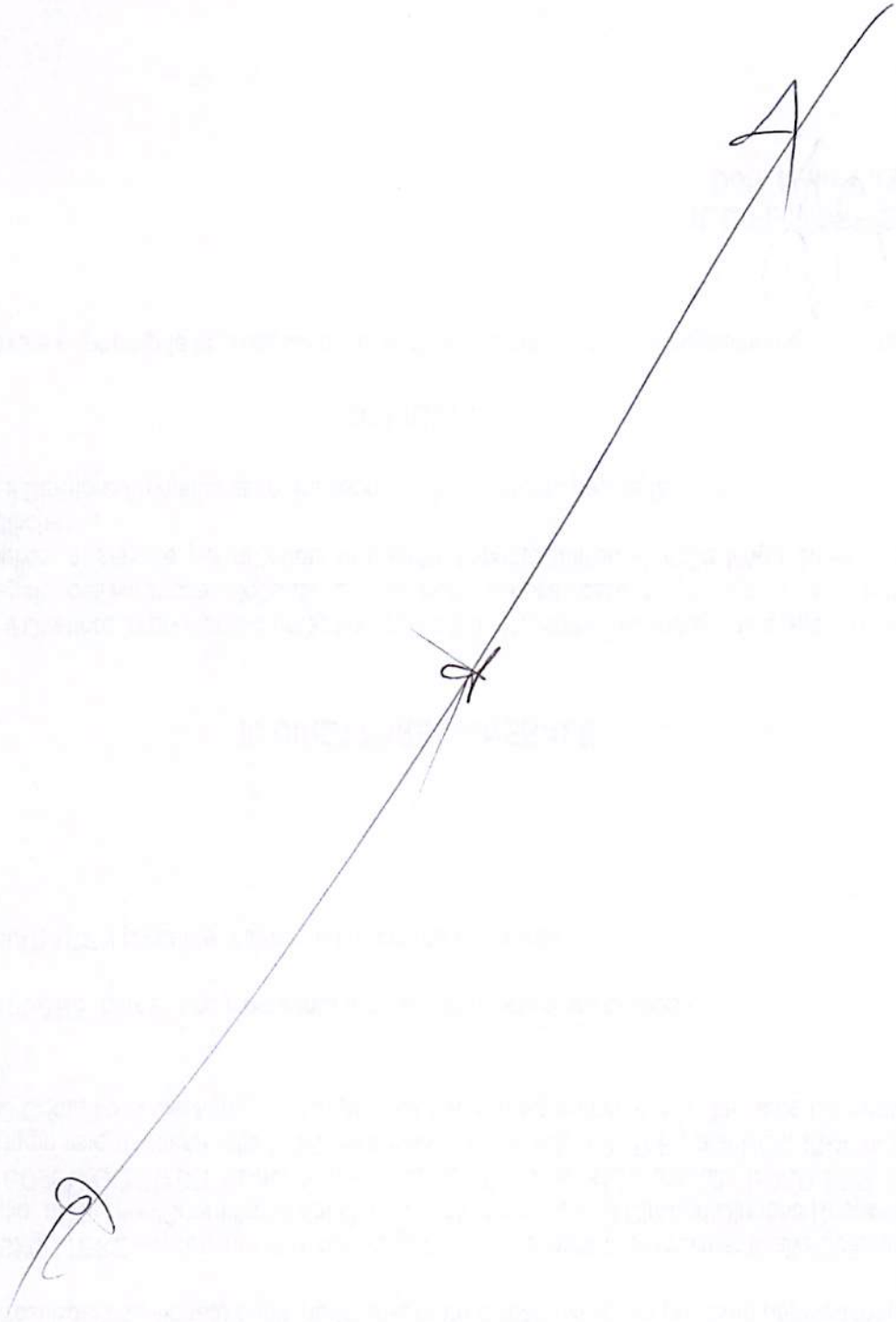
Preso atto:

- che il Direttore proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, ha attestato che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, è, nella forma e nella sostanza, legittimo ed utile per il servizio pubblico, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 1 della legge 20/94 e successive modifiche;
- che il Direttore Amministrativo ha espresso formalmente parere favorevole;

DELIBERA

- di approvare e far propria la proposta di cui trattasi che qui si intende integralmente riportata;

IL DIRETTORE GENERALE
Dott. Maurizio Di Giosia



ASL TERAMO

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della Cirrosi Epatica

INDICE

INTRODUZIONE 3

1. EPIDEMIOLOGIA 4

2. DEFINIZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE NELLA ASL TERAMO 6

2.1 FASE DELLA DIAGNOSI 6

2.1.1 Ruolo del Medico di Medicina Generale 7

2.1.2 Ruolo dello Specialista 8

2.2 FASE DELLA TERAPIA 15

2.3 FASE DEL FOLLOW-UP 15

2.1.3 Counselling 17

3. GESTIONE E MONITORAGGIO DELLE COMPLICANZE 20

3.1 ASCITE 20

3.2 LE INFEZIONI NELLA CIRROSI EPATICA 22

3.3 IPERTENSIONE PORTALE 25

3.6 INSUFFICIENZA RENALE ACUTA 33

3.7 SINDROME EPATORENALE 35

3.8 ENCEFALOPATIA EPATICA 38

3.10 INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA SU CRONICA (ACLF) 42

3.11 EPATOCARCINOMA 47

3.11.1 Epidemiologia 47

3.11.2 Percorso per segmentazione 49

4. CURE PALLIATIVE E CIRROSI EPATICHE 59

5. INDICATORI 63

INTRODUZIONE

La gestione del paziente con malattia cronica richiede lo sviluppo di modelli organizzativi strutturati ma al tempo stesso flessibili ed in grado di rispondere alle specifiche e mutuabili necessità del paziente lungo il decorso della sua malattia, basandosi su una costante interazione e integrazione tra "medicina del territorio" e "medicina ospedaliera". Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento di "Clinical Governance" che, attraverso un approccio per processi, consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione (territorio, ospedale ecc) sono coinvolte nella presa in cura del cittadino che presenta problemi di salute. Il PDTA consente inoltre di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili conducendo, attraverso la misura delle attività e degli esiti, al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento.

La cirrosi epatica, come modello classico di patologia cronica, rappresenta l'evoluzione, nell'arco di alcuni decenni, di patologie epatiche croniche infiammatorie e/o degenerative, la maggior parte delle quali sono oggi controllabili o curabili. Allo stesso tempo, alcune forme di cirrosi possono essere efficacemente controllate, così come possono essere gestite per tempi più lunghi le complicanze della malattia.

Lo scopo del presente documento è quello di fornire un modello organizzativo adeguato alla presa in carico e alla gestione del paziente affetto da cirrosi epatica mediante la condivisione di uno strumento omogeneo, organizzativo, clinico ed assistenziale.

I principali obiettivi del PDTA sono rappresentati da:

a) individuazione precoce del paziente cirrotico e presa in carico da parte del Medico di Medicina Generale (MMG) e dello Specialista

b) uniformità diagnostica, terapeutica e di follow up;

c) prevenzione del ritardo nel riferimento del paziente allo specialista;

d) scelta condivisa di trattamento sostitutivo in ciascun paziente (trapianto da donatore cadavere o vivente);

e) sensibilizzazione e informazione al paziente e ai suoi familiari/caregiver sui fattori di rischio modificabili.

Il presente documento si propone di ottimizzare l'assistenza al paziente cirrotico rendendo, in tal modo, possibile una presa in carico globale del malato mediante il corretto utilizzo delle risorse dedicate e la cooperazione e collaborazione tra MMG e Specialista. Sono definite le indagini cliniche, laboratoristiche e strumentali necessarie per l'inquadramento del paziente affetto da cirrosi, in particolare volte a definire la causa e la stadiazione e le misure terapeutiche possibili e necessarie per rallentare la progressione del danno epatico e consentire un adeguato equilibrio clinico e metabolico fino allo stadio più avanzato della insufficienza epatica cronica.

1. EPIDEMIOLOGIA

In Italia la Cirrosi Epatica presenta un'incidenza stimata approssimativamente in 30-60 casi ogni 100.000 abitanti per anno ed un tasso di prevalenza dello 0.3% sulla popolazione totale.

Tali dati fanno presupporre che in Regione Abruzzo i casi incidenti siano stimabili in 390-780 con una prevalenza di circa 3.900 pazienti (Dati Istat 2020). La distribuzione della prevalenza nelle diverse fasce di età dimostra che la malattia colpisce la popolazione giovane-adulta (25-54 anni). Essa rappresenta, pertanto, un grave problema sanitario, a causa sia della sua elevata mortalità, sia degli elevati costi diretti e indiretti sul piano socio-sanitario. A fronte di questi numeri, l'impatto in termini di mortalità di questa malattia cronica multifattoriale è molto pesante: 170.000 decessi in Europa ogni anno, circa 15.000 solo in Italia e circa 1.000 cirrotici all'anno subiscono il trapianto di fegato. La mortalità si è dimezzata negli ultimi 30 anni come conseguenza in particolare della riduzione del numero di nuovi infetti con HBV e HCV. In Italia, infatti, quest'ultima, ha avuto un forte incremento tra il 1960 e la seconda metà degli anni '70, per poi mostrare una tendenza alla riduzione; questa tendenza ha determinato un tasso di mortalità annuo da 14,8 per 100.000/abitanti nel 1961, a circa 40 alla fine degli anni '70 ed infine inferiore a 20 nel 1998.

La cirrosi epatica è tra le prime 5 cause di morte nei soggetti in età a maggiore attività produttiva (25-54 anni), superiore a quelle di altre malattie molto diffuse come infarto del miocardio, malattie cerebro-vascolari, diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva e insufficienza renale cronica.

Le malattie epatiche sono un problema frequente nella pratica clinica quotidiana la cui presenza è in genere avvertita solo dopo l'esecuzione di test ematici in quanto le epatopatie sono generalmente asintomatiche.

Nei pazienti con alterazione enzimatica, va distinto il danno epatocellulare e quello colestatico: nel primo gli epatociti danneggiati rilasciano enzimi intracellulari, quali l'aspartato amino transferasi (AST) e l'alanina amino transferasi (ALT); nel secondo caso l'ostruzione intra- o extraepatica dei dotti biliari determina l'induzione della sintesi della fosfatasi alcalina (FA) e della gammaglutamiltranspeptidasi (GGT).

In Abruzzo, le principali cause di ipertransaminasemia in pazienti asintomatici sono le epatiti virali croniche, da virus B e C e l'emergente virus E in particolari categorie di pazienti; segue il danno da alcol, mentre un aumento persistente dei livelli di transaminasi non-virus, non-alcol correlato può riconoscere molteplici cause. La causa più frequente nella popolazione generale è la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), condizione clinica che può evolvere in steatoepatite (NASH) e cirrosi.

Nella Regione Abruzzo è stata di recente confermata una prevalenza estremamente elevata di epatopatia cronica correlata ad infezione da HCV, con punte del 5% in ampie fasce di età nella popolazione residente. Segue, con una prevalenza altrettanto recentemente rivalutata, l'infezione cronica da HBV, per il contributo di prevalenza della popolazione di recente integrazione e proveniente da altre aree geografiche ad alta prevalenza. Si segnala anche l'emergente infezione del virus E dell'epatite responsabile di forme prevalentemente acute in particolari cluster di pazienti (immunodepressi, post-trapianto, anziani, donne

gravide etc). Altre cause di ipertransaminasemia non-virus, non-alcol correlate, sono quelle secondarie a celiachia, emocromatosi, epatiti autoimmuni, malattia di Wilson, colangite biliare primitiva, colangite sclerosante, ed il deficit di alfa-1-antitripsina.

Alcune di queste condizioni sono suscettibili di trattamenti efficaci, motivo per cui è importante formulare una diagnosi precoce. Tale considerazione vale soprattutto per le infezioni croniche da HCV ed HBV che, alla luce della recente evoluzione terapeutica, sono suscettibili di pieno controllo clinico se precocemente diagnosticate. Non sono invece disponibili dati epidemiologici per valutare la prevalenza di ipertransaminasemia da farmaci o altri xenocomposti, la cui individuazione nel singolo paziente è basata sulla storia clinica e sulla sospensione del composto sospettato.

2. DEFINIZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE NELLA ASL TERAMO

Il Percorso del paziente con Cirrosi Epatica si articola nelle seguenti fasi:

- Fase della diagnosi e invio alla struttura specialistica di riferimento;
- Fase della terapia;
- Fase del follow-up.

2.1 FASE DELLA DIAGNOSI

Nell'ambito dell'approccio sequenziale al paziente con sospetto di Cirrosi Epatica appare necessaria una gestione condivisa basata sulla stretta collaborazione tra **MMG e Medico Specialista**, attraverso l'individuazione dei rispettivi compiti, affinché il percorso del paziente sia caratterizzato da appropriatezza diagnostico-terapeutica (Figura 1).

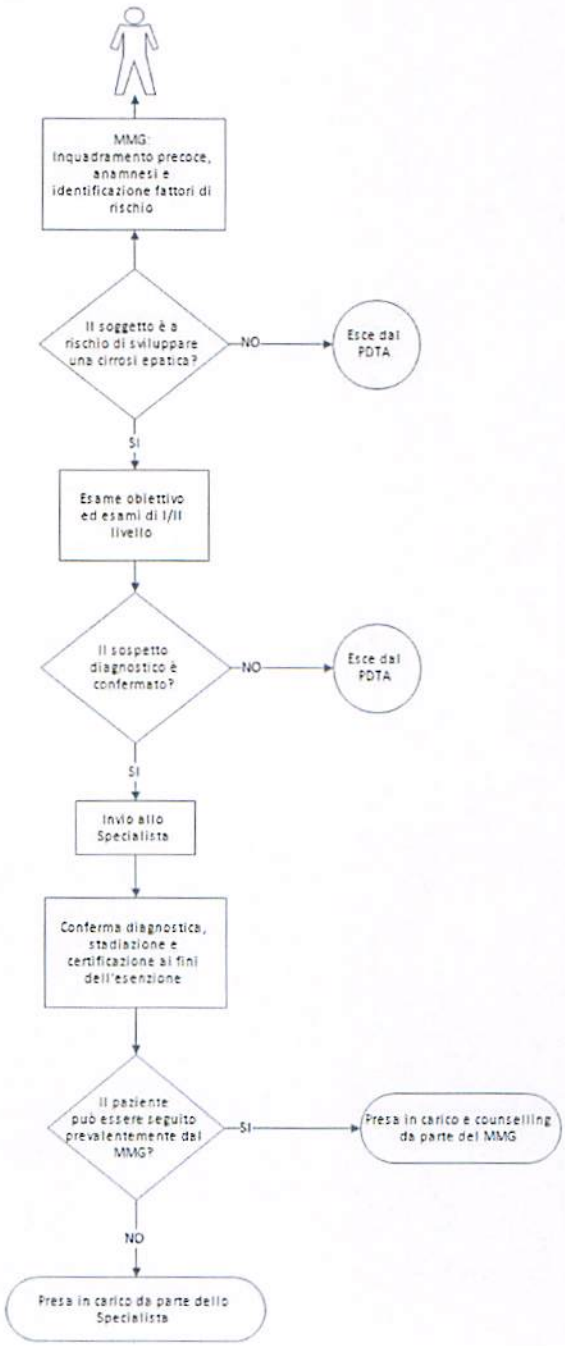


Figura 1. Fase della diagnosi

2.1.1 Ruolo del Medico di Medicina Generale

Il MMG ha il compito fondamentale di:

1. Identificare precocemente i soggetti con epatopatia cronica a rischio evolutivo;
2. Identificare i pazienti da avviare allo Specialista per la stadiazione della malattia e la definizione del programma di cura e monitoraggio;
3. Informare il paziente;
4. Favorire l'Integrazione con i servizi ospedalieri per la gestione del paziente (aderenza al programma terapeutico e di monitoraggio, gestione delle comorbidità che possono condizionare e/o interferire con la prognosi.

Il MMG ha il compito di guidare il paziente e il caregiver in sintonia con lo specialista ; il paziente deve essere messo a conoscenza che:

- La malattia spesso non è guaribile;
- La prescrizione terapeutica richiede un monitoraggio e delle modifiche nel tempo;
- La terapia prevede effetti collaterali;
- La malattia può presentare delle complicanze trattabili;
- La partecipazione del paziente e dei famigliari al processo terapeutio è indispensabile.

L'inquadramento diagnostico da parte del MMG prevede la ricerca delle alterazioni laboratoristiche di I livello come rappresentate nella tabella seguente (Tab. 1).

Parametri Ematici	Abbinamento clinico
Emocromo	Abuso alcol (↑ MCV); Cirrosi (↓PLT, ↓GB)
Gamma-GT	Abuso alcol, farmaci epatotossici (↑)
HCV Ab	Epatite virale C
HBs Ag	Epatite virale B
Protidogramma	Epatite autoimmune (gammopatia policlonale), deficit α1-antitripsina (↓ α-1 globuline)
Sideremia- Transferrina- Ferritina	Emocromatosi (> 45% saturazione transferrina); alcol (↑ ferritina)
Glicemia-Colesterolo-Trigliceridi	Steatosi (NAFLD/NASH)
Bilirubina-Fosfatasi alcalina -gGT	Colestasi (CBP, CSP, ...)

Nel percorso diagnostico il MMG deve porre, inoltre, particolare attenzione alla possibile concomitanza di due o più cause di malattia epatica cronica nello stesso paziente, all'uso cronico di farmaci e/o rimedi alternativi epatotossici, alla ricerca dettagliata del consumo di alcol e all'anamnesi familiare positiva per patologie epatiche.

In base ai risultati ottenuti dalle indagini di I livello, il MMG può inviare il paziente allo Specialista.

Nella asl di Teramo l'attività ambulatoriale epatologica viene suddivisa tra gli ambulatori di epatologia infettivologica per i paziente con infezione virale e gli ambulatori di epatologia per pazienti con alterazioni epatiche in cui sia stata esclusa l'eziologia virale. Pertanto, i MMG invieranno dallo specialista tramite prescrizione su ricettario SSR di "**prima visita infettivologica**" per i pazienti positivi per infezione virale **specificando il quesito clinico "Epatite Virale"** oppure **"prima visita epatologica"** per i pazienti con evidenza di epatopatia non virus correlata, **specificando il quesito clinico.** In base alle proprie competenze il MMG può richiedere ulteriori approfondimenti diagnostici di II livello, come di seguito elencati (Tab. 3).

Tabella 3. Alterazioni laboratoristiche di II livello da ricercare in caso di epatopatia cronica

Parametri Ematici	Abbinamento clinico
HBV-DNA	Epatite HBV
HCV-RNA	Epatite HCV
Ceruloplasmina	M. Di Wilson (<40 aa) (↓)
α1-antitripsina	deficit α1-antitripsina (↓)
Autoanticorpi: ANA, SMA, LKM-1, LC-1, p-ANCA; AMA, sp100, gp210	Epatite autoimmune Colangite biliare primitiva Colangite sclerosante

Le indagini laboratoristiche riportate sono spesso fortemente indicative di malattia epatica cronica. Una volta completate le indagini di I e II livello il paziente viene inviato allo Specialista.

2.1.2 Ruolo dello Specialista

Compito dello specialista è quello di inquadrare in maniera accurata la malattia epatica e impostare il successivo monitoraggio e le scelte terapeutiche da perseguire.

Il setting assistenziale più appropriato per eseguire gli accertamenti diagnostici è il regime ambulatoriale. Il Day Hospital diagnostico risulta appropriato, come previsto all'art.43 del DPCM LEA del 12 gennaio 2017, solo per l'esecuzione di esami su pazienti che, per particolari condizioni di rischio, richiedono monitoraggio clinico prolungato; accertamenti diagnostici a pazienti non collaboranti che richiedono un'assistenza dedicata e l'accompagnamento da parte di personale della struttura negli spostamenti all'interno della struttura stessa.

All'interno della nostra ASL sono attualmente attivi tre ambulatori specialistici dedicati:

- UOS Malattie Infettive P.O. di Teramo
- UOS Epatologia e Fisiopatologia della nutrzione P.O. di Giulianova
- UOC Medicina Interna di Teramo, servizio ambulatoriale di epatologia

Il paziente accede all'Ambulatorio mediante impegnativa del MMG o di altro Specialista del SSN, per **"prima visita infettivologica"** specificando il quesito clinico *"epatite virale"* presentata al CUP di I livello oppure **"prima visita epatologica"** specificando il quesito clinico per i pazienti con evidenza di epatopatia non HCV-HBV correlata.

L'Ambulatorio si colloca in Presidio Ospedaliero pubblico dotato preferibilmente di ecografo, TAC, FIBROSCAN, RMN con mdc epatospecifico, servizio di endoscopia, laboratorio di immunologia e di genetica. Gli specialisti coinvolti lavorano in equipe sui vari ambulatori con meeting, anche multidisciplinari, sui casi complessi. Svolgono in autonomia ecografia epatica e Fibroscan laddove disponibile.

Le figure professionali coinvolte nell'attività dell'ambulatorio sono:

- Medico specialista in Malattie Infettive
- Medicina Interna con formazione ed esperienza specifica
- Gastroenterologo
- Radiologo interventista
- Oncologo
- Dietista /Nutrizionista

La diagnosi deve necessariamente partire dall'anamnesi personale (es. malattie epatiche, storia di HIV), sociale (es. uso di alcol, uso di droghe) e familiare (es. malattie epatiche, neoplasie), storia di viaggi, occupazione (esposizione a sostanze chimiche).

Spesso la cirrosi biliare primitiva si associa a tiroidite autoimmune di Hashimoto, sindrome di Sjogren, celiachia, sclerosi sistemica oppure a malattia infiammatoria cronica intestinale. Una storia di politrauma e/o ricovero in terapia intensiva può essere all'origine della colangite sclerosante secondaria. Un'esposizione prolungata a vernici, oli e gas industriali è frequente nella colangite IgG4-associata. Una cosiddetta DILI (Drug-induced Liver Injury) può essere dovuta a farmaci (es. paracetamolo, statine, contraccettivi orali, amoxicillina/acido clavulanico, trimetropim/cotrimossazolo, steroidi, azatioprina), ma anche a preparazioni a base di erbe, lassativi, ecc.

L'esame obiettivo deve includere oltre alla presenza di ittero la ricerca di epatosplenomegalia, xantelasma, eritema palmare e plantare, dita a bacchetta di tamburo, lesioni da grattamento, ginecomastia, spider nevi, asterissi e confusione mentale e ascite nella cirrosi scompensata.

Gli esami di laboratorio da eseguire nella valutazione iniziale dell'ittero sono bilirubina totale e frazionata, emocromo, GOT, GPT, fosfatasi alcalina, gamma-GT, PT e/o INR, albumina, proteine. La bilirubina frazionata è necessaria per distinguere tra bilirubina coniugata e non coniugata. L'emocromo ed eventualmente uno striscio di sangue periferico permettono di accertare la presenza di emolisi e il riscontro di anemia e trombocitopenia caratteristici nella cirrosi scompensata. Elevati valori di GOT e GPT indicano danno

epatocellulare, tuttavia possono essere normali nelle epatopatie croniche. L'incremento di fosfatasi alcalina si associa a ostruzione biliare, ma anche ad altre patologie di rene, ossa, intestino e placenta. I valori di gamma-GT sono aumentati in presenza di ostruzione biliare e di danno epatico, ma anche nelle patologie pancreatiche, nell'infarto miocardico, nelle malattie renali e nel diabete mellito.

Se l'eziologia dell'ittero è ancora sconosciuta dopo la prima valutazione ematochimica, per la diagnosi differenziale è necessario eseguire: markers virali; ricerca auto-anticorpi ASMA, AMA, ANA, p-ANCA, Ig sieriche, anti-LKM1; dosaggio sideremia, ferritina e percentuale di saturazione transferrina; rame urinario e cerulo plasmina; elettroforesi sieroproteica.

L'ecografia è l'esame strumentale di prima linea nel paziente con epatopatia.

Nella tabella seguente (Tab. 4) sono indicate le principali alterazioni ecografiche indicative di cirrosi epatica.

Tabella 4. Principali alterazioni dell'imaging ecografico indicative di cirrosi epatica

Ipertrofia del lobo caudato	Splenomegalia
Margini epatici irregolari	Dilatazione vena porta (diametro > 11 mm)
Volume epatico ridotto	Flusso ematico epatofugo al colordoppler
Riduzione calibro vene sovraepatiche	

Inoltre nei pazienti con ittero permette di evidenziare presenza o assenza di dilatazione delle vie biliari. La ColangioRMN e/o ERCP sono indicate per la visualizzazione dell'albero biliare intra ed extraepatico. L'ecoendoscopia può essere utilizzata in associazione all'ERCP per la valutazione di ostruzione del dotto epatico comune e per definirne la natura (massa o litiasi).

La biopsia epatica è indicata nel caso di positività dei test sierologici per stadiazione dell'epatopatia o in caso di negatività dei test sierologici per la diagnosi dell'epatopatia oltre che per la stadiazione, comunque in tutti i casi in cui l'esecuzione della biopsia risulti necessaria al fine della scelta terapeutica e della prognosi.

Tabella 5. Ulteriori indagini di esclusiva competenza specialistica

FIBROSCAN e studio della fibrosi	Breath test di funzione epatica
TAC	Biopsia epatica
RMN	Paracentesi
Colangio-RMN	EGDS
ERCP	Cateterismo vene epatiche

Una volta confermata la diagnosi di Cirrosi Epatica, lo Specialista effettua la stadiazione del paziente mediante la classificazione di Child-Pugh (Tab. 6), che, pur rappresentando i pazienti in maniera statica, risulta essere un valido strumento per inquadrare anche prognosticamente il paziente cirrotico.

Tabella 6. Criteri classificativi di Child-Pugh

Punti	1	2	3
Ascite	Assente	Lieve	Severa
Encefalopatia	Assente	Lieve	Severa
Tempo di Protrombina (INR)	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Bilirubinemia (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albuminemia (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8

In base alla sommatoria dei punti attribuiti ai 5 differenti parametri, il paziente può essere classificato in Child-Pugh A, B o C, se totalizza rispettivamente <6,7-9 o >10 punti. I pazienti in classe A avrebbero una stima di sopravvivenza a 1 anno del 100%, quelli in classe B dell'80% e quelli in classe C del 45%. Queste stime riguardano pazienti con classe di Child non modificata dai trattamenti.

Lo score di MELD (model for end stage liver disease) fornisce invece valide informazioni sulla mortalità per cirrosi ed è usato per assegnare ai pazienti il grado di priorità nelle liste per trapianto.

Una volta completato l'iter diagnostico lo Specialista redige il certificato di patologia ai fini del riconoscimento, da parte dell'Azienda Sanitaria territorialmente competente, dell'esenzione per patologia (ai sensi degli allegati 8 e 8bis al DPCM LEA del 12 gennaio 2017) e definisce il programma terapeutico tenendo conto della progressione della malattia, delle condizioni generali del paziente e delle comorbidità eventualmente presenti.

CODICI ESENZIONI PER PATOLOGIA[1]

ELENCO MALATTIE E CONDIZIONI CRONICHE E INVALIDANTI	
CODICE ESENZIONE	**MALATTIA O CONDIZIONE DI ESENZIONE**
008	**CIRROSI EPATICA, CIRROSI BILIARE**
571.2	**008.571.2** CIRROSI EPATICA ALCOOLICA
571.5	**008.571.5** CIRROSI EPATICA SENZA MENZIONE DI ALCOOL
571.6	**008.571.6** CIRROSI BILIARE
016	**EPATITE CRONICA**

[1] Allegato 8 bis DPCM 12 gennaio 2017

PACCHETTO AMBULATORIALE COMPLESSO (PAC)

La Cirrosi epatica è una malattia cronica e rientra nel quadro delle patologie per cui è prevista l'esenzione dal pagamento del Ticket per alcuni esami clinic specifici, i farmaci necessari per la terapia sono erogati gratuitamente dal SSN salvo differenza ticket da corrispondere per i farmaci non generici.

Il PAC può rappresentare una modalità organizzativa selezionata dallo specialista finalizzata ad un'appropriata valutazione diagnostica e sorveglianza clinica della Cirrosi epatica. Prevede in primo luogo la diagnosi di Cirrosi epatica, la ricerca dell'eziologia, delle complicanze, dei sintomi e successivamente il monitoraggio della risposta alla terapia e della progressione della patologia.

Il PAC dovrebbe essere costituito da:

- Cartella ambulatoriale: redatta per ciascun paziente, registrata ed archiviata per periodico controllo di qualità ed efficienza, contenente:
  - Dati anagrafici;
  - Dati anamnestici;
  - Esame obiettivo;
  - Prescrizione degli esami;
  - Referti degli esami;
  - Terapia prescritta;
- Agenda dedicata: per prestazioni di follow-up intese come visite/esami successivi al primo accesso e programmati dallo specialista che ha già preso in carico il paziente mediante istituzione di CUP di II livello;
- Relazione al Medico Curante: inviata per tramite del paziente e comprensiva di informazioni cliniche e consigli terapeutici domiciliari;
- Riunioni di Audit clinico-organizzativo a cadenza annuale per verifica qualitativa ed eventuali azioni correttive.

Le procedure da eseguire per l'attivazione del PAC sono:

- Impegnativa per visita Epatologica o visita Infettivologica (specificando il quesito clinico di Epatite virale): da parte del Medico di Medicina Generale/altro specialista ospedaliero/specialista convenzionato, con classe di priorità "B" se forte sospetto di cirrosi, corredata di esami diagnostici e di laboratorio.

- Prenotazione presso l'ambulatorio di Epatologia o Infettivologia a cura del paziente e presso il CUP di I Livello.

Vengono di seguito riportate le prestazioni erogabili all'interno del PAC

CODICE	ESAME
89.01	ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI Storia e valutazione abbreviata, Visita successiva alla prima
90.04.5	ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT) [S/U]
90.05.5	ALFA 1 FETOPROTEINA [S/La/Alb]
90.09.2	ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT) [S]
90.10.5	BILIRUBINA TOTALE E FRAZIONATA
90.07.5	AMMONIO
90.14.3	COLESTEROLO TOTALE
90.43.2	TRIGLICERIDI
90.22.5	FERRO [S]
90.22.3	FERRITINA
90.42.4	TRANSFERRINA (Capacità ferrolegante)
90.23.5	FOSFATASI ALCALINA
90.25.5	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT) [S/U]
90.27.1	GLUCOSIO [S/P/U/dU/La]
90.29.2	LATTATO DEIDROGENASI (LDH) [S/F]
90.37.4	POTASSIO [S/U/dU/(Sg)Er]
90.38.4	PROTEINE (ELETTROFORESI DELLE) [S] Incluso: Dosaggio Proteine totali
90.39.4	RAME [S/U]
90.40.4	SODIO [S/U/dU/(Sg)Er]
90.44.3	URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO
90.62.2	EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
90.69.4	IMMUNOGLOBULINE IgA, IgG o IgM (Ciascuna)
90.75.4	TEMPO DI PROTROMBINA (PT)
90.76.1	TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE (PTT)
90.23.2	FOLATI
	VITAMINA B12
91.17.3	VIRUS EPATITE B [HBV] ACIDI NUCLEICI IBRIDAZIONE (Previa reazione polimerasica a catena)
91.17.4	VIRUS EPATITE B [HBV] ACIDI NUCLEICI IBRIDAZIONE DIRETTA
91.17.5	VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HBcAg
91.18.2	VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HBeAg
91.18.3	VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HBsAg
91.18.4	VIRUS EPATITE B [HBV] ANTIGENE HBeAg
91.18.5	VIRUS EPATITE B [HBV] ANTIGENE HBsAg
91.19.3	VIRUS EPATITE C [HCV] ANALISI QUALITATIVA DI HCV RNA
91.19.5	VIRUS EPATITE C [HCV] ANTICORPI
91.20.2	VIRUS EPATITE C [HCV] TIPIZZAZIONE GENOMICA

91.20.3	VIRUS EPATITE DELTA [HDV] ANTICORPI
91.36.5	ESTRAZIONE DI DNA O DI RNA (nucleare o mitocondriale) Da sangue periferico, tessuti, colture cellulari, villi coriali
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO
50.11	BIOPSIA [PERCUTANEA] [AGOBIOPSIA] DEL FEGATO Aspirazione diagnostica del fegato
91.41.2	ES. ISTOCITOPATOLOGICO APP. DIGERENTE: AGOBIOPSIA EPATICA
90.05.4	ALFA 1 ANTITRIPSINA [S]
90.12.5	CERULOPLASMINA
90.51.5	ANTICORPI ANTI MICROSOMI EPATICI E RENALI (LKM)
90.52.1	ANTICORPI ANTI MITOCONDRI (AMA)
90.48.2	ANTICORPI ANTICITOPLASMA DEI NEUTROFILI (ANCA)
90.52.2	ANTICORPI ANTI MUSCOLO LISCIO (ASMA)
	PANNELLO EPATITE AUTOIMMUNE
90.52.4	ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA)
87.44.1	RADIOGRAFIA DEL TORACE DI ROUTINE, NAS Radiografia standard del torace [Teleradiografia, Telecuore] (2 proiezioni)
88.74.1	ECOGRAFIA DELL' ADDOME SUPERIORE Incluso: Fegato e vie biliari, pancreas, milza, reni e surreni, retroperitoneo Escluso: Ecografia dell' addome completo (88.76.1)
45.13	ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA [EGD]
45.16	ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA [EGD] Endoscopia dell' intestino tenue Escluso: Endoscopia con biopsia (45.14-45.16)
88.01.5	TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) dell'addome completo
88.01.6	TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) dell'addome completo con e senza mdc
88.95.1	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) dell'addome superiore
88.95.2	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) dell'addome superiore, senza e con mdc
	COLANGIO-RMN
	FIBROSCAN
	VISITA NUTRIZIONISTICA
94.09	COLLOQUIO PSICOLOGICO CLINICO

La tariffa del PAC diagnostico sarà la somma delle prestazioni finalizzate all'espletamento del Programma Assistenziale Individualizzato specifico per il singolo paziente. Per tale pacchetto Diagnosticoè previsto il pagamento di un unico ticket, che avviene in un solo momento per tutte le prestazioni eseguite (eccenzion fatta per gli utenti esenti). Eventuali ulteriori accertamenti possono essere richiesti, al di fuori del PAC, a seconda delle condizioni cliniche del paziente ricorrendo all'ambulatorio tradizionale.

2.2 FASE DELLA TERAPIA

Si rimanda alle indicazioni esplicitate nel Capitolo 3 "Gestione e monitoraggio delle complicanze".

2.3 FASE DEL FOLLOW-UP

I pazienti con cirrosi epatica che devono essere seguiti prevalentemente dallo **Specialista**, per i quali lo stesso Specialista programma gli eventuali appuntamenti di controllo ambulatoriali, con prenotazione di "**visita epatologica successiva alla prima**" al CUP di II livello, sono:

- Pazienti con infezione da HBV o HCV nel periodo di trattamento antivirale;
- Pazienti con manifestazioni extraepatiche da HCV (ad esempio, crioglobulinemia sintomatica);
- Pazienti con cirrosi scompensata, ovvero che abbiano presentato almeno un episodio di ascite, encefalopatia epatica, ittero, sanguinamento digestivo;
- Pazienti in classe B e C di Child;
- Pazienti in attesa di trapianto di fegato;
- Pazienti trapiantati (soprattutto follow-up dei primi 12 mesi);
- Pazienti con epatocarcinoma candidati a trattamento loco-regionale e/o a chemioterapia.

La presa in carico di questi pazienti può essere condivisa con il MMG per quanto riguarda la gestione del programma di monitoraggio antropometrico, bioumorale e strumentale (ecografia).

I pazienti che devono essere seguiti prevalentemente dal MMG sono:

- Pazienti con cirrosi epatica di classe A di Child in condizioni di stabilità (assenza di episodi di scompenso e/o complicanze) incluso quelli con infezione da HBV in terapia con analoghi nucleo(s)tidici
- Pazienti con cirrosi epatica che per età e presenza di comorbidità non hanno indicazione a trattamento eziologico (virale, ferrodepletivo,...)

Il paziente affetto da cirrosi epatica necessita di un programma di stretta sorveglianza per la diagnosi precoce delle complicanze della malattia. Le cure e l'intensità dell'assistenza medica in caso di cirrosi epatica dipendono principalmente dallo stadio di malattia, dalla presenza di complicanze e dal grado di autosufficienza.

I profili di monitoraggio per i pazienti la cui gestione è affidata prevalentemente al MMG sono di seguito riportati:

- Controllo a cadenza semestrale di:

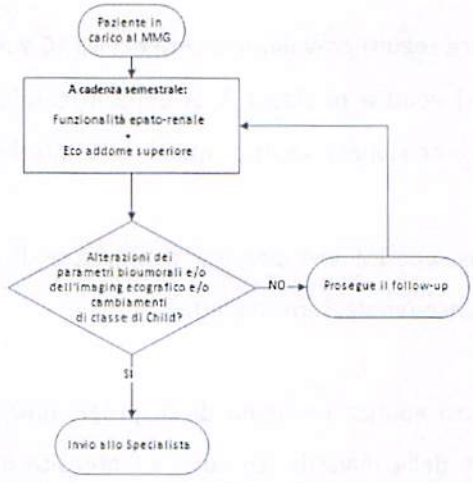
- Transaminasi, g-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina, albuminemia, creatinina, sodiemia, potassiemia, INR, emocromo;
- HBV-DNA (nei soggetti in trattamento con analoghi). Qualora fosse necessario avviare trattamenti immunosoppressivi, il potenziale portatore di infezione occulta da HBV deve essere inviato a valutazione epatologica specialistica prima dell'inizio di tali trattamenti al fine di definire il rischio di riattivazione virale e impostare un adeguato monitoraggio virologico o trattamento antivirale di profilassi.
- Ecografia addome con ecocolordoppler della vena porta e dei vasi splancnici. In presenza di variazioni importanti dell'imaging è opportuno che il paziente venga rivalutato dallo specialista. La comparsa di ipertensione portale deve indurre alla verifica dell'eventuale presenza di varici esofagee attraverso l'esecuzione di una esofagogastroscopia.

Tuttavia, in considerazione della continua evoluzione delle conoscenze e della ricerca farmacologica, è auspicabile che, anche in assenza di modificazioni del profilo di malattia, anche i pazienti con cirrosi epatica compensata effettuino una visita specialistica con **cadenza semestrale**, al fine di rivalutare lo stadio e le caratteristiche della malattia e/o riconsiderare le eventuali indicazioni terapeutiche.

La comparsa di alterazioni significative dei parametri bioumorali, di immagini ecografiche, di cambiamento di classe di Child, sono tutte condizioni necessitanti una rivalutazione urgente da parte dello Specialista.

Nella figura seguente (Fig. 2) viene schematizzato il percorso di follow-up per i pazienti in carico al MMG.

Figura 2. Fase del follow-up – Pazienti presi in carico dal MMG



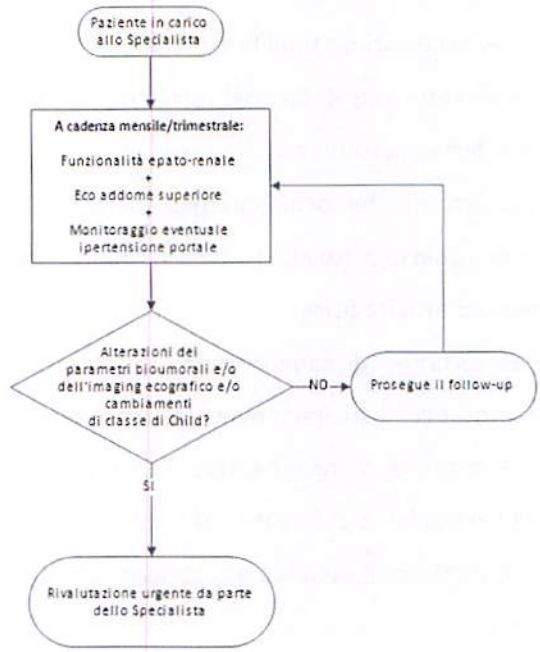
I pazienti con cirrosi epatica in carico allo Specialista (Fig. 3) richiedono controlli dei seguenti parametri ematici ed ecografici:

- Funzionalità epatica e renale (transaminasi, g-GT, fosfatasi alcalina, protidogramma, bilirubina totale e frazionata, INR, emocromo, creatinina, sodiemia, potassiemia);

- Ecografia dell'addome superiore.

I controlli bioumorali di funzione epatica e strumentali (ecografia) sono raccomandati **ogni 6 mesi per i soggetti in classe A di Child**, più ravvicinati per quelli in **classe B e C (trimestrali/mensili).** In questi ultimi si aggiunge anche il monitoraggio dell'eventuale ipertensione portale (ecocolordoppler, esofagogastroscopia).

Figura 3. Fase del follow-up – Pazienti presi in carico dallo Specialista



2.1.3 Counselling

La dichiarazione diagnostica di cirrosi epatica ha spesso un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti, legato alla "paura" di una patologia evoluta e molto spesso ancora asintomatica (dunque scarsamente controllabile). Il MMG ha il compito importante di guidare il paziente ed i suoi familiari, in sintonia con lo Specialista, verso un intervento di educazione mirato a conoscere la malattia, a come intervenire e come controllarla, e che affianchi la prescrizione farmacologica. Obiettivo finale dell'intervento è l'empowerment, processo attraverso cui il soggetto acquisisce la conoscenza del problema necessaria per la partecipazione attiva e consapevole alle scelte terapeutiche. Questo processo è ritenuto indispensabile per garantire la migliore aderenza al trattamento e la compliance del paziente.

Come in tutte le malattie croniche, il paziente ha necessità di certezze: deve sapere che la malattia spesso non è guaribile, che la prescrizione terapeutica richiede un monitoraggio e delle variazioni nel tempo. Deve inoltre essere informato che la terapia spesso prevede effetti collaterali, che la malattia può presentare complicanze trattabili con opzioni mediche e chirurgiche, che la partecipazione del paziente ed eventualmente dei familiari al processo terapeutico è indispensabile

Ruolo fondamentale del MMG è quello di guidare il paziente verso una consapevole gestione del proprio problema. E' necessario a tal scopo:

- Spiegare come la cirrosi epatica sia una condizione cronica da non intendersi come malattia terminale;
- Illustrare quali sono i rischi evolutivi, la necessità di monitoraggio periodico e le possibilità terapeutiche;
- Informare sui fattori che possono favorire una più rapida progressione della malattia, motivando il paziente, ove necessario, a modificare le abitudini alimentari e lo stile di vita;
- Educare al corretto uso di farmaci, prodotti da banco, preparati di erboristeria ed omeopatia a potenziale effetto epatotossico;
- Educare alla gestione del rischio infettivo qualora presente;
- Informare sul ruolo dell'attività fisica e del riposo nelle diverse fasi della malattia.

Abitudini alimentari ed attività fisica

- La presenza di fattori di danno epatico (alcol, obesità, diabete, insulino-resistenza, dislipidemia, farmaci epatotossici) è in grado di accelerare la progressione della cirrosi, di ridurre le possibilità di successo terapeutico, di incrementare il rischio di epatocarcinoma e, non ultimo, di condizionare l'eleggibilità al trapianto di fegato laddove possibile.
- Prioritario è motivare il paziente all'astensione da tutte le bevande alcoliche (vino, birra, aperitivi, superalcolici).
- E' sempre opportuno consigliare una dieta varia ed equilibrata;
- In caso di sovrappeso, dislipidemia o accertata insulino-resistenza, motivare il paziente a ridurre l'introito di carboidrati a rapido assorbimento e di grassi animali.
- E' importante motivare il paziente a mantenere una costante attività fisica compatibile con le proprie condizioni cliniche generali (sport leggero, passeggiate a passo veloce) nei casi di Child A, ma di riposo e di evitare sforzi fisici in presenza di scompenso.

Gestione del rischio infettivo

Il MMG ha il compito di aiutare paziente e conviventi ad affrontare razionalmente il rischio infettivo nelle forme virali, evitando eccessivi allarmismi ma al contempo informando su eventuali comportamenti a rischio. Entrambi i virus HBV e HCV si trasmettono per contatto diretto di sangue così come può avvenire attraverso oggetti da taglio personali. Il virus HBV si trasmette attraverso i rapporti sessuali, mentre il rischio di infezione per il virus HCV nel caso di rapporti sessuali monogami è molto basso. Pertanto, è opportuno evitare:

- L'uso promiscuo di oggetti potenzialmente infetti (forbicine, rasoi, oggetti personali da taglio);
- Praticare tatuaggi e piercing in ambienti non controllati;
- Rapporti sessuali non protetti con partners multipli o potenzialmente a rischio di infezione, ecc...

Vaccinazioni consigliate

- Tutti i soggetti con cirrosi epatica devono effettuare lo screening per epatite A (HAV IgG) ed in caso di mancata esposizione devono effettuare la vaccinazione anti-epatite A;
- I pazienti portatori di infezione da HCV non esposti a HBV devono effettuare la vaccinazione antiepatite B;
- I pazienti con cirrosi epatica ed i pazienti trapiantati, se non presenti controindicazioni specifiche, devono essere sottoposti a vaccinazione stagionale contro l'influenza, vaccinazione anti-pneumococcica e contro agenti causali pandemici.

Indicazioni a familiari/conviventi di soggetti con cirrosi epatica

- L'azione di counselling del MMG deve essere estesa anche a familiari e conviventi;
- I familiari/conviventi di soggetti con cirrosi epatica da HBV e HCV devono essere sottoposti a screening sierologico;
- I familiari/conviventi senza marcatori di esposizione al virus HBV devono effettuare la vaccinazione;
- I familiari/conviventi di soggetti con cirrosi epatica e di pazienti trapiantati devono essere vaccinati contro l'influenza, lo pneumococco e contro agenti causali pandemici.

3. GESTIONE E MONITORAGGIO DELLE COMPLICANZE

3.1 ASCITE

Ascite non complicata (grado 1 e 2)

- Si raccomanda una moderata restrizione dell'assunzione di sodio (80–120 mmol/giorno, corrispondenti a 4,6–6,9 g di sale) nei pazienti con ascite moderata e non complicata.
- Le diete con un contenuto di sodio molto basso (<40 mmol/giorno) dovrebbero essere evitate, poiché favoriscono le complicanze indotte dai diuretici e compromettere lo stato nutrizionale del paziente;
- I pazienti con il primo episodio di ascite di grado 2 (moderata) devono ricevere un farmaco anti-mineralcorticoide da solo, iniziando da 100 mg/giorno con aumenti graduali ogni 72 h (in incrementi di 100 mg) fino a un massimo di 400 mg/die se non è presente una risposta a dosi più basse;
- Nei pazienti che non rispondono agli antimineralocorticoidi, (una riduzione del peso corporeo inferiore a 2 kg / settimana), o nei pazienti che sviluppano iperkaliemia, la furosemide deve essere aggiunta a una dose graduale crescente da 40 mg / die fino a un massimo di 160 mg / die (con incrementi di 40 mg). Una volta che l'ascite si è ampiamente risolta, la dose di diuretici deve essere ridotta alla dose efficace più bassa;
- In pazienti che presentano emorragia gastrointestinale, insufficienza renale, encefalopatia epatica, iponatremia o alterazioni della concentrazione sierica di potassio, queste anomalie devono essere corrette prima di iniziare la terapia diuretica.
- I diuretici devono essere sospesi se si sviluppano iponatriemia grave (concentrazione sierica di sodio <125 mmol L), AKI, peggioramento dell'encefalopatia epatica o crampi muscolari invalidanti;

Ascite grado 3

- La LVP (Large Volume Paracentesis) è la terapia di prima linea nei pazienti con ascite di grandi dimensioni (ascite di grado 3), che deve essere completamente rimossa in una singola seduta;
- La LVP dovrebbe essere seguita dall'espansione del volume plasmatico per prevenire la disfunzione cardiocircolatoria post-paracentesi (PPCD);
- Nei pazienti sottoposti a LVP superiore a 5 L di ascite, l'espansione del volume plasmatico deve essere eseguita mediante infusione di albumina (8 g/L di ascite rimossa), poiché è più efficace di altri espansori plasmatici, che non sono raccomandati per questa procedura;

Dopo LVP, i pazienti devono ricevere la dose minima di diuretici necessaria per prevenire la recidiva di ascite;

Paracentesi

- Si raccomanda una paracentesi diagnostica in tutti i pazienti con ascite di grado 2 o 3 di nuova insorgenza, o in quelli ospedalizzati per peggioramento dell'ascite.
- La conta dei neutrofili e la coltura del liquido ascitico devono essere eseguiti per escludere la peritonite batterica.
- La citologia dovrebbe essere eseguita per differenziare l'ascite correlata a neoplasie maligne da quelle non maligne

Ascite refrattaria

Figura 6. Definizione e criteri diagnostici dell'ascite refrattaria nella cirrosi

Definition	
Diuretic-resistant ascites	Ascites that cannot be mobilized or the early recurrence of which cannot be prevented because of a lack of response to sodium restriction and diuretic treatment
Diuretic-intractable ascites	Ascites that cannot be mobilized or the early recurrence of which cannot be prevented because of the development of diuretic-induced complications that preclude the use of an effective diuretic dosage
Diagnostic criteria	
Treatment duration	Patients must be on intensive diuretic therapy (spironolactone 400 mg/day and furosemide 160 mg/day) for at least one week and on a salt-restricted diet of less than 90 mmol/day
Lack of response	Mean weight loss of <0.8 kg over four days and urinary sodium output less than the sodium intake
Early ascites recurrence	Reappearance of grade 2 or 3 ascites within four weeks of initial mobilisation
Diuretic-induced complications	Diuretic-induced hepatic encephalopathy is the development of encephalopathy in the absence of any other precipitating factor Diuretic-induced renal impairment is an increase of serum creatinine by >100% to a value >2 mg/dl (177 µmol/L) in patients with ascites responding to treatment Diuretic-induced hyponatremia is defined as a decrease of serum sodium by >10 mmol/L to a serum sodium of <125 mmol/L Diuretic-induced hypo- or hyperkalemia is defined as a change in serum potassium to <3 mmol/L or >6 mmol/L despite appropriate measures Invalidating muscle cramps

- La diagnosi di ascite refrattaria si basa sulla valutazione della risposta dell'ascite alla terapia diuretica e alla restrizione salina. Tale valutazione dovrebbe essere eseguita in pazienti stabili senza complicazioni associate, come sanguinamento o infezione.
- I pazienti con ascite refrattaria dovrebbero essere valutati per trapianto di fegato (LT);
- LVP ripetute più albumina (8 g/L di ascite rimosse) sono raccomandate come trattamento di prima linea per l'ascite refrattaria.
- I pazienti con ascite refrattaria o ricorrente o quelli per i quali la paracentesi è inefficace devono essere valutati per l'inserimento della TIPS (Shunt intraepatico trans giugulare porto-sistemico);
- L'inserimento di TIPS è raccomandato nei pazienti con ascite ricorrente poiché migliora la sopravvivenza e nei pazienti con ascite refrattaria poiché migliora il controllo dell'ascite;
- I diuretici e la restrizione salina devono essere continuati dopo l'inserimento della TIPS fino alla risoluzione dell'ascite così come un attento follow-up clinico;
- TIPS non è raccomandato nei pazienti con bilirubina sierica> 3 mg / dl e conta piastrinica inferiore a 75 x 109/l, encefalopatia epatica di grado ≥2 o encefalopatia epatica cronica, infezione attiva, insufficienza renale progressiva, grave disfunzione sistolica o diastolica, o ipertensione polmonare;

3.2 LE INFEZIONI NELLA CIRROSI EPATICA

Il fegato svolge un ruolo chiave nella difesa immunitaria in quanto rappresenta il più grande organo del sistema reticoloendoteliale (RES). Nel fegato cirrotico il numero di queste cellule specializzate è ridotto, con compromissione funzionale delle RES favorendo aumentati tassi di batteriemia. I pazienti cirrotici inoltre, hanno livelli più bassi di proteine protettive, comprese le immunoglobuline (Ig) IgM, IgG e IgA nel liquido ascitico, nonché concentrazioni ridotte di C3, C4 e CH50 con conseguente riduzione dell'attività battericida.

Oltre alla compromissione del sistema immunitario, i pazienti cirrotici sono a maggior rischio di sviluppare traslocazioni batteriche patologiche. Normalmente il microbiota intestinale presenta una condizione di equilibrio tra i batteri autoctoni benefici e quelli potenzialmente patogeni (come *Staphloccoccaeae*, *Enterobacteriaceae* ed *Enterococcaceae*). Nella cirrosi, i fattori che alterano questo equilibrio favorendo la traslocazione, sono rappresentati da una parte dalla sovraregolazione del sistema nervoso simpatico, che favorisce una riduzione della motilità intestinale consentendo la stasi batterica e la crescita eccessiva, e dall'altra dall'ipertensione portale che favorisce un edema sottomucoso intestinale con conseguente interruzione della barriera mucosa. Queste due condizioni favoriscono maggiore permeabilità intestinale e quindi la traslocazione dei patogeni. Nei pazienti cirrotici con ascite, l'incidenza di traslocazione batterica è approssimativamente del 30-40%, con una frequenza maggiore nella classe C di Child-Pugh.

Condizioni cliniche nel cirrotico che predispongono ad un'elevata incidenza di infezioni sono: il sanguinamento gastrointestinale, pregresse peritoniti batteriche spontanee (PBS), una bassa concentrazione proteica nel liquido ascitico (< 1,5 g/l), grave insufficienza epatica e/o renale o a iponatremia.

Le infezioni batteriche sono quindi una frequente, e forse la più importante, causa di insufficienza epatica acuta-su-cronica (AoCLF), condizione fra le principali responsabili della mortalità.

Circa un terzo dei pazienti ricoverati per cirrosi presenta un'infezione batterica: il 60% di tali infezioni è diagnosticata al momento del ricovero o nelle 48 ore precedenti, mentre il restante 40% si sviluppa durante la degenza. Le infezioni del paziente cirrotico interessano più frequentemente le vie urinarie (20-40%), liquido ascitico (23-25%), il sangue (12-21%) e le vie respiratorie (13-17%).

La prognosi peggiore si associa a infezione del liquido ascitico e batteriemia rispetto agli altri tipi di infezione.

Negli anni più recenti, le caratteristiche microbiologiche delle infezioni batteriche contratte da soggetti affetti da cirrosi epatica sono cambiate a causa di un incremento delle forme sostenute da germi multiresistenti come conseguenza sia del sempre più diffuso utilizzo di profilassi primaria e secondaria con norfloxacina, ciprofloxacina o trimetoprim/sulfametossazolo, sia delle frequenti ospedalizzazioni e del sempre maggiore impiego di tecniche invasive. Anche il rischio di emergenza di MRSA sembra essere legato da una parte alla profilassi cronica con norfloxacina e a precedenti trattamenti antibiotici, dall'altra alla maggior gravità della malattia sottostante. Infatti, una prevalenza di MRSA del 77% è stata osservata in

pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva con sepsi, precedentemente sottoposti a profilassi cronica con norfloxacina e a precedenti trattamenti antibiotici, dall'altra alla maggior gravità della malattia sottostante. Si ritiene che nella popolazione di pazienti cirrotici posti in lista di attesa per trapianto di fegato, la prevalenza di infezioni sostenute da MRSA si aggiri attorno al 25%. Il rischio di infettarsi con ceppi MRSA prima del trapianto riveste un significato prognostico negativo, perché è associato a una maggior probabilità di sviluppare sepsi severe nel post-trapianto e a una maggior durata dell'ospedalizzazione.

Peritonite Batterica Spontanea (PBS)

La PBS è definita dalla presenza di una quota di granulociti neutrofili > 250/µl di liquido ascitico, indipendentemente dalla positività degli esami colturali su ascite e sangue. Le manifestazioni di presentazione più frequenti sono rappresentate dalla febbre e dal dolore addominale isolati. La diagnosi di certezza si ottiene con la paracentesi. I campioni di liquido ascitico devono essere raccolti in flaconi per emocolture al letto del paziente, al fine di ottimizzare la crescita e l'isolamento della specie batterica su cui eseguire l'antibiogramma. La diagnosi precoce e il tempestivo e corretto trattamento della PBS riduce la mortalità, che attualmente non supera il 20-25%. La terapia con le cefalosporine di III generazione rappresenta la terapia di prima scelta e vengono somministrate usualmente per via endovenosa per almeno 7 giorni. Il farmaco più comunemente impiegato è il cefotaxime, in dosaggi di 3-6 g/die ev divisi in 2-3 somministrazioni. Altri studi hanno documentato che il ceftriaxone (2 g ev/24 h) è altamente efficace nel trattamento della PBS, con tassi di risoluzione e di mortalità sovrapponibili a cefotaxime. Anche la Ciprofloxacina, somministrata per 7 giorni ev o, alternativamente, ev per i primi 2 giorni e quindi per via orale per i restanti 5 giorni, presenta un'efficacia simile alla somministrazione delle cefalosporine. Anche la terapia orale con ofloxacina (400 mg/12 h) si è dimostrata efficace nella PBS non complicata. In caso di mancata risposta e in mancanza di indicazioni dagli esami colturali, i carbapenemici possono rappresentare una valida terapia antibiotica empirica di secondo livello. Ovviamente, la scelta dell'antibiotico deve essere basata sull'antibiogramma in caso di positività degli esami colturali. È stato dimostrato come l'utilizzo di albumina, somministrata a un dosaggio di 1,5 g/kg alla diagnosi e di 1 g/kg in terza giornata, in associazione alla terapia antibiotica, riduce significativamente l'incidenza di insufficienza renale (33% vs 10%) e la mortalità ospedaliera (29% vs 10%). La profilassi antibiotica con norfloxacina può significativamente modificare il decorso clinico dei pazienti con cirrosi avanzata, essa incide positivamente sull'insorgenza di PBS e sindrome epatorenale, e migliora la sopravvivenza di questi pazienti. Il regime posologico è rappresentato da norfloxacina 400 mg/die per os. In alternativa, può essere impiegata l'associazione trimetoprim/sulfametossazolo (1 cpr della preparazione "forte" al giorno per 5 giorni alla settimana). Questi trattamenti profilattici hanno significativamente ridotto le recidive di PBS ma hanno determinato, come già accennato, l'emergere di ceppi batterici Gram-negativi resistenti ai chinolonici e a trimetoprim/sulfametossazolo.

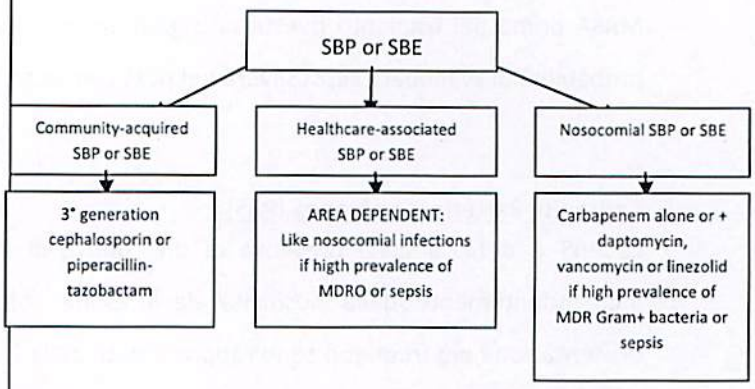
Figura 11. Raccomandazioni al trattamento antibiotico empirico per SBP o SBE.

Recommendations

- Primary prophylaxsis with norfloxacin (400 mg/day) in patients with Child-Pugh score ≥9 and serum bilirubin level ≥3 mg/dl, with either impaired renal function or hyponatraemia, and ascitic fluid protein lower than 15 g/L is recommended (I;1).
- Norfloxacin prophylaxis should be stopped in patients with long-lasting improvement of their clinical condition and disappearance of ascites (III;1).

The administration of prophylactic Norfloxacin (400 mg/day, orally) is recommended in patients who recover from an episode of SBP (I;1).

- Despite some promising evidence, at present, rifaximin cannot be recommended as an alternative to norfloxacin for secondary prophylaxis of SBP (I;2). Thus, at present, no recommendation can be given to guide primary or secondary prophylaxis of SBP among patients already on rifaximin for the prevention of recurrent HE.
- Patients who recover from SBP have a poor long-term survival and should be considered for LT (II-2,1).
- Since it has been suggested that PPI may increase the risk for the development of SBP, its use should be restricted to those with a clear indication (II-2,1).



Recommendations

-Empirical i.v. antibiotics should be started immediately following the diagnosis of SBP (II-2;1).

-Environment (nosocomial vs. community acquired), local bacterial resistance profiles and severity of infection should guide empirical antibiotic treatment (I;1).

Third-generation cephalosporins are recommended as first-line antibiotic treatment for community-acquired SBP in countries with low rates of bacterial resistance (I;1). In countries with high rates of bacterial resistance piperacillin/tazobactam or carbapenem should be considered (II-2;1).

-Healthcare associated and nosocomial SBP is more likely to harbour resistance to antibiotics. Piperacillin/tazobactam should be given in areas with low prevalence of multi-drug resistance while carbapenem should be used in areas with high prevalence of ESBL producing Enterobacteriaceae.

Caarbapenem should be combined with glycopeptides or daptomycin or linezolid in areas with high prevalence of gram positive MDR bacteria (I;1).

-Severe infections sustained by XDR bacteria may require the use of antibiotics known to be highly nephrotoxic in patients with cirrhosis, such as vancomycin or aminoglycosides. In these cases, patients' plasma level should be monitored in accordance with local policy thresholds (III;1).

- De-escalation according to bacterial susceptibility based on positive cultures is recommended to minimise resistance selection pressure (II-2;1).
- The efficacy of antibiotic therapy should be checked with a second paracentesis at 48 h from starting treatment. Failure of first-line antibiotic therapy should be suspected if there is worsening of clinical signs and symptoms and/or increase or no marked reduction in leucocyte count (at least 25%) in 48 h (II-2;1).

-The duration of treatment should be at least 5–7 days (III;1). Spontaneous bacterial empyema should be managed similarly to SBP (II-2;2).

Recommendations

-A diagnostic paracentesis should be carried out in all patients with cirrhosis and ascites without delay at hospital admission to rule out SBP. A diagnostic paracentesis should also be performed in patients with GI bleeding, shock, fever or other signs of systemic inflammation, GI symptoms, as well as in patients with worsening liver and/or renal function, and hepatic encephalopathy (II-2;1).

-The diagnosis of SBP is based on neutrophil count in ascetic fluid of >250/mm3 (II-2;1). Neutrophil count is determined by microscopy, but can be substituted with a flow cytometry based automated count. The use of reagent strips has no clear evidence to support it in routine practice (II-2;1).

-Although ascitic fluid culture positivity is not a prerequisite for the diagnosis of SBP, culture should be performed in order to guide antibiotic therapy (II-2;1).

-Blood cultures should be performed in all patients with suspected SBP before starting antibiotic treatment (II-2;1).

-Patients with bacterascites (neutrophil count less than 250/mm3 but positive bacterial culture) exhibiting signs of systemic inflammation or infection should be treated with antibiotics (II-2;1). Otherwise, the patient should undergo a second paracentesis. If the culture results come back positive again, regardless of the neutrophil count, the patient should be treated (III;1).

-The diagnosis of spontaneous bacterial pleural empyema should be based on positive pleural fluid culture and increased neutrophil count of >250/mm3 or negative pleural fluid culture and a neutrophil count of >500/mm3 in the absence of pneumonia (II-2;1).

-Secondary bacterial peritonitis should be suspected in case of multiple organisms on ascitic culture, very high ascitic neutrophil count and/or high ascitic protein concentration, or in those patients with an inadequate response to therapy. Patients with suspected secondary bacterial peritonitis should undergo prompt CT scanning and early considerations for surgery (III,1).

Fonte Dati Journal of Hepatology 2018. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosi

3.3 IPERTENSIONE PORTALE

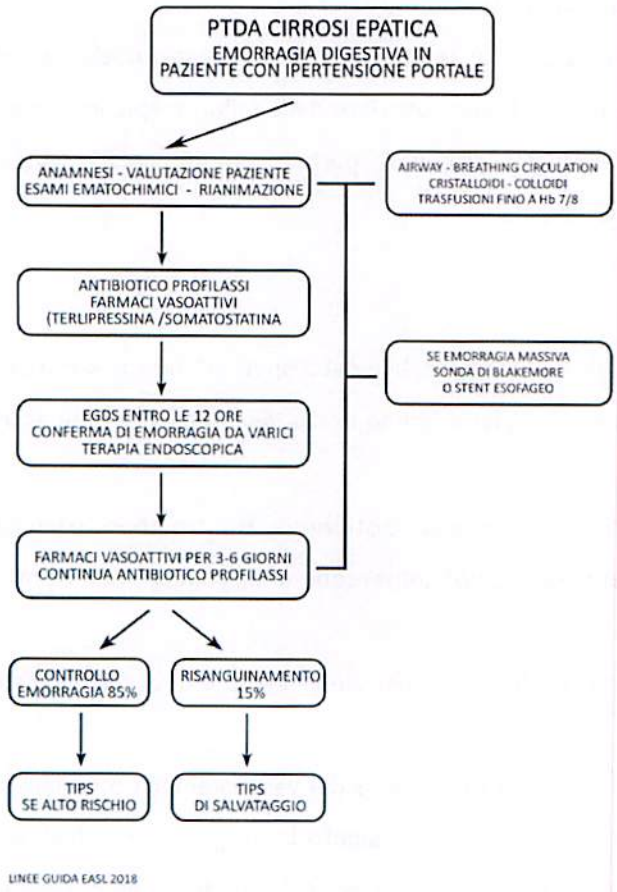
Si definisce ipertensione portale un aumento della pressione nel sistema portale oltre i valori fisiologici di 6-10 mmHg e/o un aumento del gradiente tra pressione portale e pressione nelle sovraepatiche (Gradiente Porto-Epatico o Hepatic Venous Pressure Gradient - HVPG) al di sopra del valore normale di 3-5 mmHg.

La principale conseguenza clinica dell'ipertensione portale, cioè la formazione di varici esofagee, si verifica solo in presenza di valori di HVPG di almeno 10-12 mmHg ed il sanguinamento da varici in presenza di valori di almeno 12 mmHg.

L'ipertensione portale è una conseguenza sostanzialmente inevitabile nel decorso della cirrosi, in quanto è legata almeno in parte allo sviluppo stesso della malattia (aumento delle resistenze intraepatiche per il sovvertimento strutturale del fegato e la perdita di letto vascolare). L'emorragia digestiva rappresenta direttamente almeno un quinto delle cause di morte nei pazienti cirrotici. La mortalità acuta (entro 30-45 giorni) dopo un sanguinamento digestivo si è ridotta in questi ultimi anni dal 50% a circa il 20-25%.

Nella figura seguente (Fig. 13) è schematizzato il percorso diagnostico terapeutico assistenziale del paziente con ipertensione portale ed emorragia digestiva.

Figura 13. PDTA Emorragia digestiva in pz con ipertensione portale



LINEE GUIDA EASL 2018

Diagnosi di Ipertensione Portale

Ecografia ed eco-Doppler

L'esame ecografico bidimensionale ha come primo obiettivo quello di ricercare gli elementi diagnostici dell'ipertensione portale ed eventualmente di determinarne l'eziologia, ed in particolare di differenziare le varie forme di ipertensione portale. L'esame ecografico deve quindi rivolgersi alla ricerca dei segni di pervietà o trombosi dell'asse spleno-portale, di occlusione o deformazione delle vene sovraepatiche e della vena cava inferiore.

Secondo obiettivo è quello di ricercare i segni indiretti di ipertensione portale. Tra questi vanno sempre valutati:

1. L'ectasia del sistema portale, valutabile come diametro del tronco portale da misurarsi in decubito supino durante la sospensione temporanea di un normale atto respiratorio, nella scansione obliqua, secondo l'asse maggiore della vena porta; valori di diametro superiore a 13 mm hanno una sensibilità intorno al 50% ed una specificità di oltre il 90% per la diagnosi di ipertensione portale;
2. L'elasticità del sistema portale agli atti del respiro, valutata in particolare come cambiamento del calibro della vena mesenterica superiore o della vena splenica tra le fasi inspiratoria ed espiratoria di una ventilazione forzata. Variazioni inferiori al 40% sono considerate diagnostiche di ipertensione portale;
3. Le dimensioni della milza con misurazione dell'area >45cmq;
4. La eventuale presenza di circoli collaterali, in particolare nelle sedi della vena para-ombelicale, della vena gastrica sinistra, delle vene gastriche brevi (al polo superiore della milza) e spleno-renali (al polo inferiore della milza). In caso di sospetta trombosi portale vanno cercati segni di ricanalizzazione intravasale o di tipo cavernomatoso;
5. La velocità di flusso portale molto rallentata.
6. La presenza di ascite subclinica.

L'indagine Doppler (pulsato, con o senza funzione Color) è indispensabile nel sospetto di trombosi portale o delle vene sovraepatiche. In particolare, la valutazione Doppler di primo livello deve rilevare alcuni aspetti qualitativi:

- Conferma della pervietà del sistema portale (eventuale distinzione tra trombosi completa, subtotale, o parietale). Sia il Doppler pulsato che il Color consentono di distinguere una trombosi completa da una subtotale o parietale;
- Rilievo della direzione di flusso nella vena porta. Un flusso portale invertito è di per sé indicativo della presenza di ipertensione portale;

È difficile formulare dei criteri certi per valutare l'efficienza diagnostica dei vari parametri ottenibili con l'ecografia e l'eco-Doppler nella diagnosi di ipertensione portale, in quanto la maggior parte degli studi disponibili in letteratura sono stati eseguiti confrontando pazienti con evidente ipertensione portale con

soggetti sani. Pur con queste limitazioni, sono da considerarsi criteri diagnostici certi di ipertensione portale:

1- La presenza di circoli collaterali porto-sistemici;
2- L'inversione della direzione di flusso nella vena porta o nei suoi rami principali (splenica o mesenterica superiore);
3- La presenza di trombosi portale.

Endoscopia digestiva

L'endoscopia digestiva costituisce il principale metodo di primo livello per la valutazione del paziente con ipertensione portale consentendo di ricercare la presenza di varici esofagee. Nella esplorazione dello stomaco si valuterà la presenza di lesioni mucose o di varici. A livello duodenale si dovrà valutare la presenza di lesioni mucose o di varici duodenali. Queste ultime sono una causa rara di sanguinamento.

La classificazione più utilizzata è quella di Sarin che classifica le varici gastriche in base alla loro localizzazione e al rapporto con le varici esofagee:

- GOV1: varici gastroesofagee che si prolungano verso la piccola curva;
- GOV2: varici gastroesofagee che si prolungano in direzione del fondo;
- IGV1: varici isolate del fondo gastrico;
- IGV2: varici isolate in altre sedi.

La localizzazione delle varici correla strettamente col rischio di sanguinamento: l'incidenza a 2 anni di sanguinamento è pari al 78% per le IGV1, al 54% per le GOV2, al 28% per le GOV1 e al 9% per le IGV2.

Le variabili predittive del sanguinamento sono le dimensioni delle varici, la presenza di segni rossi e il grado di compromissione della funzione epatica (classificazione di Child-Pugh). Per il sanguinamento acuto da varici IGV1 e IGV2 e GOV2 è raccomandata la terapia endoscopica con adesivi tissutali (es. N-butil-2-cianoacrilato), mentre le varici GOV1 possono essere trattate sia con legatura endoscopica che con adesivi tissutali

Oltre alle varici nello stomaco si cercheranno lesioni ulcerative, altre fonti di sanguinamento e i segni di gastropatia ipertensiva portale (PHG).

Varici esofagee

Tra le molte classificazioni proposte per codificare le dimensioni delle varici esofagee, la più utilizzata è quella della Japanese Research Society for Portal Hypertension (Beppu, 1981).

Questa classificazione distingue:

Forma:

- Varici F1 (piccole e rettilinee);
- Varici F2 (dilatate e tortuose, < 1/3 del raggio del lume esofageo);

- Varici F3 (larghe e nodulari, > 1/3 del raggio del lume esofageo).

Questa classificazione prevede anche la descrizione della sede: localizzazione inferiore (Li), localizzazione media (Lm), localizzazione superiore (Ls), del colore: colore bianco (CW) o blu (CB), esofagite: E (+/-) e della presenza di segni rossi; ne esistono quattro tipi:

- "Red wale marking" (RWM)che appaiono come strie rosse sulla superficie della varice e rappresentano venule dilatate sulla parete varicosa (varici delle varici);
- "Cherry red spot" (CRS) che sono piccole lesioni circolari di diametro inferiore a 2 mm;
- "Ematocisti"(HS) che è una lesione circolare in genere singola di 4 mm;
- "Rossore diffuso"(DR) che consiste in un'area rossa al di sopra di una o più varici.

Oltre alla presenza/assenza dei segni rossi è importante anche la loro numerosità (-/+/++/+++).

Le dimensioni delle varici, la presenza di segni rossi e la gravità dell'epatopatia valutata con la classificazione di *Child-Pugh* sono le variabili che costituiscono l'*indice NIEC*.

L'indice NIEC permette di stratificare i pazienti in classi di rischio crescente di prima emorragia da varici esofagee, ed è stato validato in serie di pazienti indipendenti.

Sono criteri diagnostici per emorragia da varici esofagee o gastriche i seguenti aspetti endoscopici:

- Visione di una varice attivamente sanguinante;
- Visione di un coagulo adeso o un tappo di fibrina (white nipple) su una varice (o un'ulcera nerastra su una varice gastrica);
- Presenza di varici esofagee o gastriche come unica possibile lesione emorragica, purché l'esame sia eseguito entro 24 ore (anche in questo caso il trattamento delle varici va effettuato immediatamente).

Criteri per emorragia acuta da gastropatia ipertensiva portale:

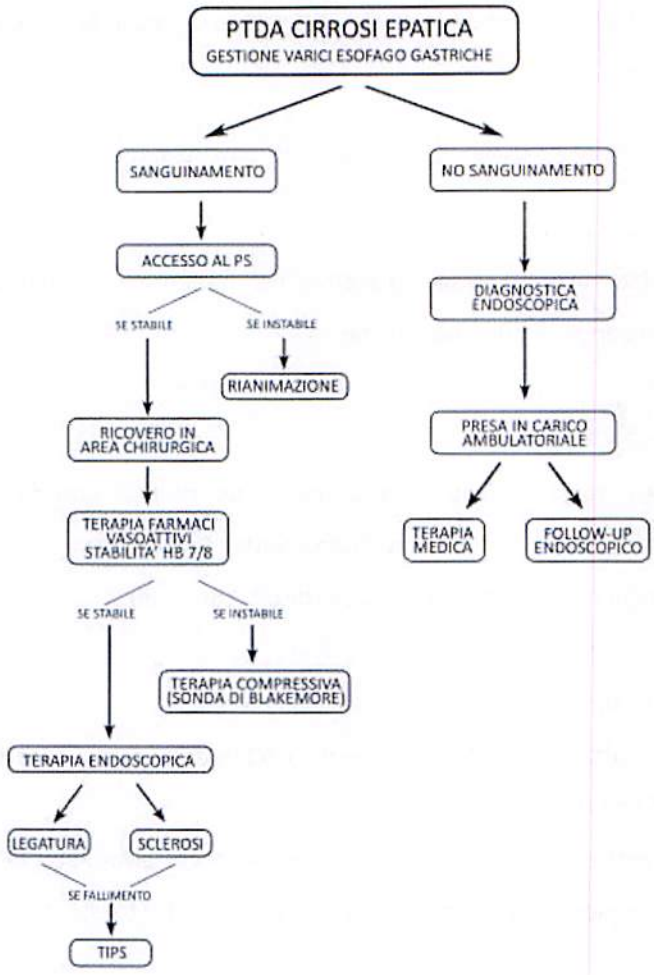
- Visione della mucosa che sanguina diffusamente senza lesioni sottostanti visibili.

- Il trattamento prevede l'uso di APC (Argon Plasma Coagulation, se le lesioni emorragiche sono localizzate, oppure l'uso della ablazione con radiofrequenza (RFA) se diffuse.

La presenza di varici esofagee o gastriche è sufficiente per porre diagnosi di ipertensione portale, visto che varici esofagee "essenziali" sono estremamente rare ed in genere localizzate nell'esofago medio-prossimale, mentre la presenza di PHG isolata ha una specificità piuttosto bassa. L'assenza di varici esofago-gastriche e di gastropatia ipertensiva portale non esclude la diagnosi di ipertensione portale, perché possono essere presenti circoli collaterali localizzati in sede diversa.

- Il percorso del paziente con varici esofago-gastriche è riassunto in Figura 14.

Figura 14. Gestione Varici Esofago gastriche



Endoscopia digestiva raccomandazioni:

La valutazione di primo livello di un paziente con sospetta ipertensione portale deve comprendere un'endoscopia digestiva superiore;

- L'esame endoscopico è utile per:
    - Confermare il sospetto di ipertensione portale;
    - Valutare il rischio di emorragia digestiva (dimensioni, segni rossi delle varici);
    - Definire la sorgente di un'emorragia digestiva (visione di una lesione sanguinante, di un tappo di fibrina, o la presenza di una unica lesione potenzialmente responsabile).

Sorveglianza delle varici esofagee secondo Baveno VI:

- Pazienti con cirrosi compensata senza varici che però conservano i fattori di rischio ripetono EGDS ogni due anni;

- Pazienti con cirrosi compensata senza varici che hanno rimosso i fattori di rischio ripetono la EGDS ogni tre anni;
- Pazienti con cirrosi compensata con piccole varici che hanno rimosso fattori di rischio EGDS ogni due anni.

Aspetti terapeutici: varici esofagee

Terapia profilattica del primo sanguinamento

Considerando l'alto rischio di morte correlato alla emorragia digestiva nel paziente scompensato è necessario eseguire una profilassi primaria e secondaria del sanguinamento.

Pazienti senza varici oppure con piccole varici:

- Nessun trattamento per i pazienti senza varici;
- Pazienti con piccole varici con segni rossi o Child-Pugh C hanno un rischio aumentato di sanguinamento e dovrebbero essere trattati con betabloccanti non selettivi (NSBB);
- Pazienti con piccole varici ma senza segni rossi dovrebbero essere trattati con NSBB.

Pazienti con varici medie o grandi:

- NSBB oppure legatura elastica sono raccomandati;

La legatura endoscopica delle varici esofagee porta ad una diminuzione del rischio di emorragia che sfiora la significatività statistica, mentre la mortalità non è diversa.

Il dosaggio dei farmaci beta-bloccanti non selettivi viene regolato aumentando progressivamente la dose fino a raggiungere una diminuzione della frequenza cardiaca del 25% o di 55/min. Questo criterio è considerato

necessario per la adeguatezza della terapia, ma non costituisce garanzia di una efficace risposta in termini di una efficace protezione dal sanguinamento.

Terapia dell'emorragia acuta da varici esofagee e gastriche

- Nel trattamento di questi pazienti è fondamentale il ripristino del compenso emodinamico e il mantenimento della stabilità;
- Le trasfusioni vanno effettuate fino a raggiungere un volume di Hb di 7/8 anche se valori diversi possono essere necessari considerando le caratteristiche cliniche del paziente;
- Non ci sono raccomandazioni univoche per la gestione della coagulopatia e della piastrinopenia;
- Il PT e PTT non sono indicatori affidabili dello stato coagulativo del paziente cirrotico;
- L'antibioticoprofilassi è parte integrante della terapia del paziente cirrotico con emorragia digestiva, pertanto deve essere impostata al momento del ricovero. L'impiego di antibiotici per la prevenzione delle infezioni in corso di emorragia digestiva nella cirrosi, non soltanto riduce l'incidenza di infezioni batteriche, ma anche la mortalità. Gli antibiotici impiegati sono fluoro-

chinolonici, amoxacillina/acido clavulanico, ceftriaxone, imipenem + cilastatina ed antibiotici orali non assorbibili (gentamicina, vancomicina, nistatina). Ceftriaxone endovena 1gr/24h può essere considerato in un setting ospedaliero con resistenza ai chinolonici;

- Il rischio di infezioni batteriche e mortalità è basso nei pazienti Child-Pugh A e necessitano ulteriori studi per la profilassi antibiotica in questo sottogruppo di pazienti;
- L'utilizzo di PPI non ha dimostrato efficacia nella emorragia da varici tuttavia un ciclo di terapia dopo la legatura può ridurre l'ampiezza delle ulcere post legatura;
- Nel sospetto di emorragia da varici esofagee i farmaci vasoattivi vanno somministrati il prima possibile e prima dell'endoscopia;
- I farmaci vasoattivi (terlipressina, somatostatina, octreotide) vanno utilizzati in combinazione con la endoscopia e mantenuti per 5 giorni;
- Monitoraggio dei livelli di natremia;
- EGDS va effettuata entro le 12 ore dall'accettazione una volta raggiunta la stabilità emodinamica;
- La legatura è la terapia endoscopica raccomandata nel sanguinamento da varici;
- La combinazione tra legatura e farmaci vasoattivi è la prima opzione di trattamento;
- La terapia endoscopica con cianoacrilato è raccomandata nella emorragia acuta da varici gastriche isolate IGV o gastroesofagee GOV2;
- Legatura elastica oppure cianoacrilato possono essere utilizzati per il trattamento delle varici GOV1;
- Una Early TIPS con PTFE-stent ricoperto andrebbe considerato entro le 72 ore (meglio 24 ore) in quei pazienti ad alto rischio di risanguinamento (Child-Pugh C);
- La sonda di Blakemore dovrebbe essere utilizzata nelle forme refrattarie, solo come bridge, per un massimo di 24 ore, preferibilmente in paziente intubati e sottoposti a cure intensive;
- L'utilizzo di self-expanding covered oesophageal metal stents possono essere un'alternativa alla sonda di Blakemore nelle forme refrattarie;
- Il sanguinamento persistente, nonostante la terapia farmacologica ed endoscopica, richiede il posizionamento di una TIPS;
- NSBB e supplementazione con ferro o trasfusioni sono la prima linea nella terapia dell'emorragia cronica da gastropatia ipertensiva;
- Nei pazienti dipendenti dalle trasfusioni o che non tollerano NSBB è indicato il posizionamento di una TIPS;
- Il sanguinamento acuto da gastropatia ipertensiva è raro e va trattato con farmaci vasoattivi, APC e/o RFA.

La rottura delle varici esofagee è la causa di circa il 70% delle emorragie digestive nella cirrosi, rappresenta la prima causa di morte e la seconda causa di scompenso dopo l'ascite.Le altre cause più frequenti sono la gastropatia ipertensiva (20%) e le varici gastriche (5%).

Viene considerata causa di morte l'emorragia digestiva quando il decesso si verifica entro sei settimane dall'emorragia. La mortalità per episodio di emorragia da varici è circa 20%.

Con l'endoscopia in urgenza, un sanguinamento attivo da varici viene osservato in circa il 20-30% dei pazienti con una diagnosi finale di emorragia da varici; negli altri casi la diagnosi è basata sull'esclusione di altre cause o sulla presenza di un coagulo o di un trombo bianco di fibrina adeso su una varice (white nipple). Il sanguinamento è frequentemente intermittente e non è facile determinare quando si arresta, e, se una nuova ematemesi o melena indicano un risanguinamento, o sono tracce del precedente sanguinamento.

In presenza di varici esofago-gastriche F2-F3, nel caso di ematemesi o melena franca, anche senza tracce di sanguinamento in atto o recente, è mandatorio effettuare la terapia endoscopica.

Risanguinamento precoce: nuovo episodio di ematemesi e/o melena dopo un periodo di 24 ore di stabilità emodinamica con emoglobina stabile e senza ematemesi (la melena, senza riduzione di emoglobina o modificazioni emodinamiche, non viene considerata evidenza di nuovo sanguinamento). L'incidenza di risanguinamento precoce è di circa 20% nelle prime sei settimane; è massima nei primi 5 giorni (20% di tutti i risanguinamenti osservati nelle prime sei settimane), rimane alta nelle prime 2 settimane, e diminuisce poi gradualmente.

Il risanguinamento precoce è significativamente correlato con la morte entro sei settimane e la sua prevenzione dovrebbe portare ad una riduzione della mortalità.

Terapia farmacologica nel sanguinamento acuto

Vasopressina: primo farmaco vasoattivo impiegato per l'emorragia da varici. La sua efficacia è stata valutata in numerosi RCTs. Il maggiore problema nell'uso della vasopressina è costituito dagli effetti collaterali relativamente frequenti e severi.

Terlipressina: analogo sintetico della vasopressina, è risultato associato a meno frequenti e meno severi effetti collaterali rispetto alla vasopressina pur avendo la stessa o maggiore efficacia nell'interruzione dell'emorragia.

Somatostatina: determina vasocostrizione splancnica probabilmente inibendo la secrezione di ormoni intestinali; alla vasocostrizione splancnica consegue una riduzione del flusso portale e porto-collaterale. E' equivalente alla terlipressina, con una frequenza di effetti avversi lievemente minore.

Octreotide: analogo sintetico della somatostatina, con un'attività farmacologica simile, ma più potente e con un'emivita più prolungata. Tuttavia, alle dosi empiricamente usate per l'emorragia da varici, o anche a dosi maggiori, l'infusione di octreotide non riduce significativamente la pressione portale né il flusso delle

vene azigos. Inoltre è stata anche osservata una rapida desensibilizzazione recettoriale dopo la somministrazione venosa. L'efficacia dell'octreotide come singola terapia è controversa in quanto può migliorare l'efficacia della terapia endoscopica, ma se usata da sola probabilmente non ha alcun effetto o ha un effetto molto limitato. In confronto con altri farmaci vasoattivi, l'octreotide è risultata superiore alla vasopressina nel controllo del sanguinamento.

Prevenzione del risanguinamento da varici (profilassi secondaria)

- Il risanguinamento entro i primi 5 giorni va trattato con una terapia endoscopica molto attenta, se il risanguinamento è severo migliore opzione è la TIPS;
- La prima linea della prevenzione del risanguinamento è l'associazione di legatura elastica e terapia con NSBB;
- La legatura da sola è ammessa solo nei casi di controindicazione all'uso dei beta bloccanti;
- I beta bloccanti da soli sono ammessi solo non è possibile effettuare la legatura;
- Il posizionamento di TIPS è la scelta di prima linea dopo il fallimento della associazione legatura e beta bloccanti;
- Per la prevenzione del risanguinamento delle varici gastriche si potrebbe considerare di ripetere il trattamento con cianoacrilato aggiungendo NSBB o TIPS;
- Ove possibile, effettuare il trattamento delle varici gastriche sotto guida ecoendoscopica al fine di ridurre le complicanze legate alla iniezione del cianoacrilato;
- Nei pazienti con cirrosi ed ascite refrattaria i NSBB debbono essere utilizzati sotto stretta osservazione e va monitorizzata in particolare la comparsa di pressione arteriosa < 90mmHg, iponatriemia e l'insorgenza di insufficienza renale acuta; in questi casi i NSBB vanno sospesi e non si conoscono le conseguenze in profilassi secondaria del sanguinamento da varici;
- Nella profilassi secondaria del sanguinamento da gastropatia ipertensiva i NSBB rappresentano la prima linea, il posizionamento di TIPS la seconda linea dopo il fallimento della terapia endoscopica e dell'uso dei NSBB.

3.6 INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

L'insufficienza renale è una complicanza comune della cirrosi epatica avanzata e può manifestarsi sia come insufficienza renale acuta (Acute Kidney injuri) che come Insufficienza renale cronica (Crhonic Kidney disease) o come una combinazione di entrambe. Negli ultimi anni la ricerca si è focalizzata sull'AKI osservabile dal 20 al 40% dei pazienti ospedalizzati con cirrosi e associata ad una elevata mortalità ospedaliera di tali pazienti. Il riconoscimento dell'acuzie dell'insufficienza renale richiede un criterio temporale e uno quantitativo della variazione della funzione renale. *L'international Club of Ascites (ICA)* ha

quindi proposto nuovi criteri diagnostici per l'insufficienza renale acuta nel paziente cirrotico, basandosi sui criteri proposti dal *KDIGO (Kidney Disease Improving global Outcome);* in base a tali criteri si definisce AKI:

- un aumento della creatinina sierica ≥ 0.3 mg/dl entro 48 h *oppure*
- aumento della creatinina sierica ≥50% del valore basale in meno di 7 giorni

Inoltre, l'AKI viene stadiato in 3 classi di gravità in base all'incremento percentuale di creatinina rispetto al basale:

- STADIO 1: Aumento della creatinina sierica ≥ 0,3 mg/dl o 1,5 volte il valore basale:
  Stadio 1 A: Creatinina < 1,5 mg/dl
  Stadio 1 B: Creatinina > 1.5 mg/dl
- STADIO 2: Aumento della creatinina sierica di 3 o 4 volte il valore basale;
- STADIO 3: Aumento della creatinina sierica di 3 o 4 volte con incremento acuto ≥ 0,3 mg/dl o inizio della dialisi.

La definizione di creatinina basale è cruciale in quanto è stato osservato che il 25-30% degli episodi di insufficienza renale si verificano prima dell'ospedalizzazione. È stato quindi proposto di valutare non solo gli ultimi 7 giorni, ma anche il valore di creatinina sierica degli ultimi 3 mesi nei pazienti con cirrosi. Questa definizione consente di definire la malattia renale in:

- AKI (Acute Kidney injuri): aumento della creatinina sierica ≥ 50% entro 7 giorni
  oppure aumento della creatinina sierica ≥0,3 mg/dl entro 2 giorni.
- AKD (Acute Kidney disease): GFR < 60 ml/min x 1.73 m^2 per un periodo < 3 mesi *oppure*
  riduzione della GFR ≥ 35% per < 3 mesi *oppure*
  incremento della creatinina sierica ≥ 50% per 3 mesi.
- CKD (Chronic Kidney disease): GFR < 60 ml/min x 1.73 m^2 per un periodo ≥ 3 mesi

Tuttavia non esistono dati sull'impatto prognostico dell'AKD con o senza AKI nei pazienti con cirrosi; per tale motivo, in attesa di nuovi studi, è consigliato porre diagnosi di AKI nei pazienti con cirrosi e aumento della creatinina sierica > al 50% negli ultimi 3 mesi.

<u>Gestione dell'Insufficienza renale acuta</u>

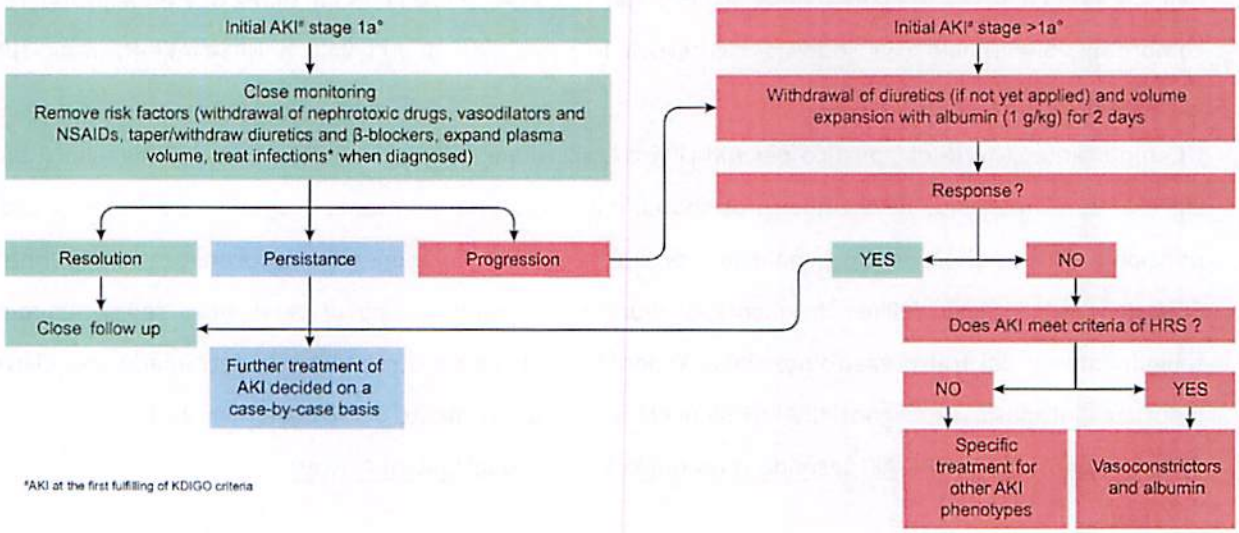
La gestione iniziale del paziente con AKI richiede l'attuazione di una serie di provvedimenti con l'obiettivo di trattare l'AKI, impedirne il peggioramento e favorire la diagnosi differenziale per un trattamento specifico. Indipendentemente dallo stadio è necessario:

- Rimuovere fattori di rischio (ridurre o sospendere i diuretici, sospendere l'utilizzo dei farmaci nefrotossici come FANS, ace-inibitori, amminoglicosidi, ecc);
- Somministrare plasma expander (soluzioni reidratanti in caso di franca disidratazione, o sangue, in caso di emorragia digestiva in modo da mantenere l'emoglobina tra 7 e 9 gr/dl);
- Nei pazienti con AKI e ascite, la paracentesi evacuativa deve essere effettuato con la contemporanea somministrazione di albumina;

- Nei pazienti in Stadio IA che non rispondono a questo iniziale trattamento e nei pazienti in stadio > IA è necessario:
    - Sospensione del diuretico *plus* espansione volemica con infusione di Albumina (1 gr/Kg di peso corporeo) per 2 giorni consecutivi.

In caso di mancata risposta alla terapia la diagnosi differenziale è principalmente tra una sindrome epatorenale e una nefropatia parenchimale (nella maggior parte dei casi una necrosi tubulare acuta). Bisogna quindi valutare il soddisfacimento dei criteri diagnostici della sindrome epatorenale per escludere la presenza di un danno renale parenchimale con esame urine, proteinuria delle 24 ore ed ecografia renale. Con i nuovi criteri dell'ICA non c'è alcun cut-off di creatinina necessario per la sindrome epatorenale. Nel caso in cui i criteri per sindrome epatorenale siano soddisfatti è necessario intraprendere una terapia specifica con Vasocostrittori e Albumina come riportato nel paragrafo dedicato.

Figura 15. Algoritmo per la gestione di AKI nei pazienti cirrotici.



3.7 SINDROME EPATORENALE

Per molto tempo, la sindrome epatorenale (HRS) è stata definita come "un'insufficienza renale funzionale causata da vasocostrizione intrarenale che si verifica in pazienti con malattia epatica in fase finale e in pazienti con insufficienza epatica acuta o epatite alcolica". Diversi dati contestano questa definizione di HRS e la classificazione nel tipo 1 e tipo 2. In primo luogo, la patogenesi comprende sia cambiamenti emodinamici che infiammatori. In secondo luogo, l'assenza di danni parenchimali renali, che definiscono natura funzionale, non è mai stata dimostrata dalle biopsie renali. Nuovi studi infatti hanno evidenziato

come un ruolo fondamentale sia svolto dall'incremento dei livelli circolanti di citochine e chemiochine infiammatorie. Un ruolo importante è senz'altro svolto dalle infezioni batteriche ed in particolare la peritonite batterica spontanea che costituisce l'evento scatenante più comune di insufficienza renale. Le infezioni sono in grado di incrementare la produzione di vasodilatatori nel distretto splancnico e quindi ridurre la perfusione renale e di stimolare la produzione di citochine pro infiammatorie quali il TNF alfa, IL6, IL1, che deprimono la funzione cardiaca stimolando la sintesi dell'ossido nitrico peggiorando ulteriormente la disfunzione circolatoria e la perfusione renale. Non solo le infezioni batteriche, ma anche la traslocazione batterica per sé è in grado di determinare queste alterazioni. Attuali evidenze indicano quindi che il danno renale nel paziente cirrotico è secondario a disfunzioni del microcircolo e secondario allo stato infiammatorio.

La classica distinzione di Sindrome epatorenale di Tipo 1 e di Tipo 2 veniva storicamente definita in base al periodo di tempo di sviluppo dell'insufficienza renale. Una novità importante nei criteri diagnostici per HRS si basa sul fatto di codificare la HRS come una forma speciale di danno renale acuto (AKI) con la possibilità di una precoce identificazione della funzione renale nei pazienti con cirrosi. Nella recente classificazione dell'ICA, l'HRS di tipo 1 ora corrisponde alla HRS-AKI. Di conseguenze la HRS di tipo 2 dovrebbe includere la compromissione renale che soddisfa i criteri di HRS ma non di AKI vale a HRS-NAKI (Non-AKI-HRS) comprendendo la HSR-AKD e CKD.

Un importante criterio diagnostico per AKI-HRS è l'esclusione della lesione renale strutturale, che si basa sull'esame microscopico delle urine (proteinuria, microematuria) ed esame ecografico del rene. La causa principale di AKI nei pazienti ospedalizzati per cirrosi epatica scompensata è la forma pre-renale (fino al 68% dei casi) a causa dell'uso frequente di diuretici, di grandi volumi di paracentesi senza albumina, sanguinamento dal tratto gastrointestinale e perdite di liquido gastrointestinale secondarie alla diarrea indotta da lattulosio. La diagnosi di AKI-HRS richiede il soddisfacimento dei sottostanti criteri.

<u>Criteri diagnostici per HRS-AKI secondo i criteri dell'International Club of Ascites:</u>

- Presenza di cirrosi e ascite
- Diagnosi di AKI secondo i criteri ICA-AKI
- Nessuna risposta dopo 2 giorni consecutivi di sospensione della terapie diuretica ed espansione del volume plasmatico con Albumina 1 g/kg
- Assenza di shock
- Uso non recente di farmaci nefrotossici (FANS, amminoglicolidi, mdc)
- Nessun segno macroscopico di danno renale strutturale:
  - *assenza di proteinuria (> 500 mg/die)*
  - *assenza di microematuria (> 50 GR per campo)*
  - *ecografia renale nella norma.*

Tuttavia, i pazienti che soddisfano questi criteri possono ancora avere danni tubolari, quindi ATN non può essere ancora esclusa con fiducia; per tale motivo sono in corso di valutazione nuovi marcatori di danno tubulare (es NGAL) ancora in corso di validazione.

TERAPIA HRS-1 (AKI-HRS)

Una volta posta la diagnosi AKI-HRS i pazienti devono prontamente ricevere farmaci vasocostrittori in aggiunta ad Albumina.

Terlipressina: - boli ev con dose iniziale di 0.5-1 mg ogni 4-6 ore, con incremento progressivo a 2 mg ogni 4-6 ore in caso di riduzione della Creatinina sierica < 25% rispetto al valore basale dopo 3 giorni e assenza di effetti collaterali (max 12 mg/die) *oppure*- Infusione ev continua alla dose iniziale di 2 mg/die.

Il trattamento con terlipressina deve essere mantenuto fino a completa risposta o fino ad un massimo di 14 giorni in caso di risposta parziale o non risposta. Comuni effetti collaterali sono rappresentati da diarrea, dolore addominale, sovraccarico emodinamico ed ischemia cardiaca (45-46% dei pazienti).

Albumina: L'aggiunta di Albumina al dosaggio di 20-40 gr/die è molto più efficace della Terlipressina da sola. Il trattamento deve essere mantenuto fino a completa risposta (Creatinina sierica di circa 1,5 mg/dl) o fino ad un massimo di 14 giorni in caso di risposta parziale o di non risposta.

Noradrenalina: Infusione ev continua alla dose di 0,5-3 mg/h, titolando il dosaggio per ottenere un aumento di 10 mmHg della pressione arteriosa media.

Laddove la terlipressina non fosse disponibile, l'octreotide, un analogo della somatostatina in combinazione con la midodrina, un agonista alfa-adrenergico, rappresenta l'opzione farmacologica raccomandata. L'Octreotide viene somministrata al dosaggio di 100-200 mcg per via sc ogni 8 ore. La Midodrina, invece, viene somministrata al dosaggio di 7,5 e fino a 12,5 mg per via orale tre volte al giorno; la dose deve essere titolata per ottenere un aumento di 15 mmHg della pressione arteriosa media. Sia Noradrenalina che octreotide/midodrina devono essere utilizzati sempre in combinazione con Albumina.

La recidiva di HRS-AKI nei pazienti responder dopo la sospensione del trattamento è stata riportata essere intorno al 20% dei casi. La ripetizione del trattamento è in genere efficace.

I vasocostrittori, in particolare la Terlipressina in associazione all'Albumina, risultano efficaci anche nel trattare l'HRS di tipo 2. Tuttavia in questi pazienti la recidiva dopo sospensione del trattamento è molto elevata.

Terapia di II linea

TIPS: L'uso della TIPS può migliorare la funzione renale nei pazienti con HRS di tipo 1. Tuttavia l'applicabilità della TIPS in molti pazienti è limitata a causa della severa malattia epatica. La TIPS ha mostrato di migliorare la funzione renale nei pazienti con ascite refrattaria e HRS- di tipo 2.

RRT (terapia sostitutiva della funzione renale): Deve essere considerata nei pazienti con AKI-HRS non responsivi ai vasocostrittori e nei pazienti con malattia renale terminale. Le indicazioni per RRT sono le stesse della popolazione generale: grave e/o refrattario squilibrio elettrolitico o acido-base, grave e

refrattario sovraccarico di volume, iperazotemia sintomatica. In linea generale la dialisi può essere considerata nei pazienti in attesa di trapianto, mentre negli altri pazienti deve essere considerata caso per caso.

Trattamento extracorporeo – Liver support (LS): Sia il *sistema MARS* (sistema di ricircolo molecolare adsorbente) che il *Prometheus* sono in grado di rimuovere tossine di basso peso molecolare e di ridurre i livelli di bilirubina e di altre sostanze legate a proteine eliminando sostanze tossiche svolgendo un'azione terapeutica non farmacologica importante. Nel contesto della HRS, tali sistemi hanno essenzialmente una funzione di *bridge al trapianto.*

Trapianto epatico: È l'unica strategia risolutiva con aumento della sopravvivenza a lungo termine (sopravvivenza a tre anni del 60%). Tuttavia la presenza di HRS al momento del trapianto ha un impatto negativo sulla sopravvivenza. Il trapianto simultaneo fegato-rene è la procedura di scelta qualora non ci si aspetti un recupero della funzione renale nativa dopo la fase acuta di malattia.

3.8 ENCEFALOPATIA EPATICA

Tra le complicanze della cirrosi epatica, l'encefalopatia epatica (EE) è quella con il maggior impatto socio-economico. L'encefalopatia epatica è una causa rilevante di ospedalizzazione e incide significativamente sul sistema sanitario con costi diretti ed indiretti. È associata ad una prognosi sfavorevole in termini di sopravvivenza e di rischio di ricorrenza, ad una riduzione della qualità di vita e ad un carico oneroso per i caregivers. L'encefalopatia epatica viene definita come una "disfunzione cerebrale causata dall'insufficienza epatica e/o dallo shunt porto-sistemico, caratterizzata da una serie di manifestazioni neurologiche e psichiatriche che variano da alterazioni subcliniche fino al coma". La prevalenza di encefalopatia epatica minima o "covert" è tra il 20 e l'80% nei pazienti con cirrosi epatica. Il rischio di sviluppare un primo episodio di encefalopatia epatica conclamata ("overt") è di circa il 25% a 5 anni dalla diagnosi di cirrosi epatica, con un rischio successivo di recidiva del 42% a un anno.

<u>Fisiopatologia e patogenesi</u>

La cirrosi porta alla disfunzione epatica, all'ipertensione portale e shunt porto-sistemico, all'alterazione del microbiota con traslocazione batterica, alla malnutrizione con sarcopenia, allo squilibrio elettrolitico, alla stipsi ed al sanguinamento gastrointestinale. Conseguentemente vengono generati fattori patogenetici come l'iperammoniemia, l'infiammazione sistemica e lo stress ossidativo. Tali fattori sistemici aumentano la permeabilità della barriera ematoencefalica con passaggio di molecole neuroinfiammatorie incluso l'ammonio. L'ammonio svolge un ruolo centrale nella patogenesi dell'EE. I suoi livelli hanno valore prognostico e sono un importante target terapeutico.

<u>Classificazione</u>

L'encefalopatia epatica va classificata secondo tutti i seguenti 4 fattori:

1) <u>Condizioni che portano all'EE</u>:

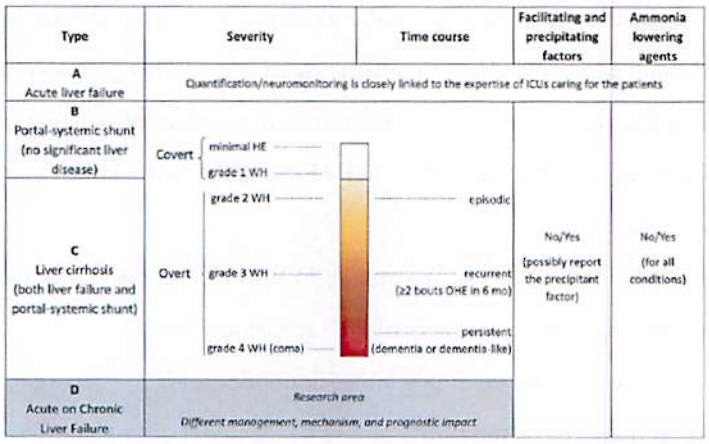
- Tipo A: secondaria a insufficienza epatica acuta;
- Tipo B: secondaria a shunt o bypass portosistemico;
- Tipo C: secondaria a cirrosi epatica.

2) Gravità delle alterazioni mentali (covert o conclamata), con gradi che vanno da grado 1(diminuzione capacità attentiva, alterato ritmo sonno-veglia) nelle forme covert e, nelle forme conclamate, grado 2(apatia, disorientamento TS, alterazione personalità), grado 3 (sonnolenza o semi-stupor, confusione, disorientamento TS) e grado 4 (coma);
3) Decorso temporale delle alterazioni mentali (episodica, ricorrente, persistente);
4) Presenza di eventi precipitanti e facilitanti [si (e se si, quali), no].

Tabella7. Fattori precipitanti l'EE con frequenza decrescente

Episodica	Ricorrente
Infezioni	Disordini elettrolitici
Sanguinamento GI	Infezioni
Sovradosaggio di diuretici	Non identificato
Disordini elettrolitici	Stipsi
Stipsi	Sovradosaggio di diuretici
Non identificato	Sanguinamento GI

Figura 16. Classificazionedell'EE



Fonte dati: HepaticEncephalopathy 2018 CPG AISF.DigLiverDis. 2019 Feb;51(2):190-205.

Presentazione clinica

L'EE produce un ampio spettro di manifestazioni neurologiche e psichiatriche. Esse possono variare da disturbi di personalità, disorientamento temporo-spaziale, alterazione del ciclo sonno-veglia con eccessiva sonnolenza diurna, stato confusionale acuto con agitazione, sonnolenza, fino al coma. Altri disturbi possono essere il flapping tremor o asterixis (non patognomonico dell'EE), segni extrapiramidali, e la cosiddetta mielopatia epatica, caratterizzata da prevalenza di disfunzione motoria. È ormai noto che le manifestazioni

cliniche dell'encefalopatia epatica non sono sempre reversibili ed episodi ricorrenti e multipli si possono associare ad alterazioni neurocognitive persistenti anche dopo il trapianto di fegato.

Diagnosi

La diagnosi di EE epatica si basa su 4 fattori: 1) quadro clinico caratteristico; 2) presenza di insufficienza epatica severa e/o shunt porto-sistemico; 3) esclusione di cause alternative che possono spiegare il quadro clinico; 4) risposta al trattamento di riduzione dell'ammonio.

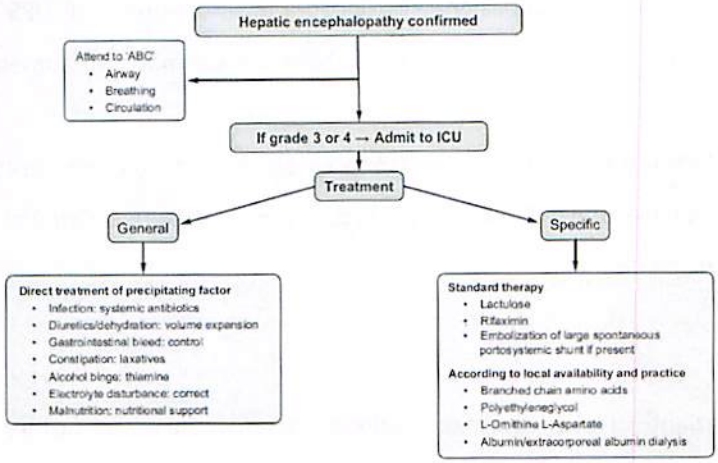
Per la diagnosi vengono utilizzati i criteri di West Haven che comprendono la descrizione clinica ed i gradi di encefalopatia. In caso di alterazione significativa dello stato di coscienza fino al coma, si utilizza anche la scala GCS (Glasgow Coma scale). Tra i test di laboratorio, oltre all'emocromo, funzionalità epatica e renale, elettroliti, glicemia, TSH, PCR, assume ruolo centrale il dosaggio dell'ammoniemia, che ha un elevato valore predittivo negativo. Pertanto la diagnosi di EE è incompatibile in un paziente cirrotico con normali valori di ammoniemia e ciò deve indirizzare verso la ricerca di diagnosi alternative causa di alterazioni neurocognitive. Inoltre, i valori di ammoniemia hanno anche un valore prognostico, con valori più elevati che si associano a forme più severe di encefalopatia epatica. Gli esami di neuroimaging (TC o RM) si utilizzano per escludere cause alternative o concomitanti di danno cerebrale, in particolare se il profilo clinico è inusuale, se i sintomi sono comparsi improvvisamente, se vi sono segni neurologici focali o in caso di assente risposta al trattamento (della causa precipitante o ipoammoniemizzante) dopo 12-24 ore.

Trattamento

Nell'EE di tipo A e in generale nei pazienti con EE di grado 3 e 4 dovrebbe essere considerata l'intubazione. La presenza di segni di ipertensione endocranica dovrebbe essere controllata ad intervalli regolari. Nell'EE di tipo B va valutata la fattibilità ed i pro e i contro della chiusura di uno shunt porto-sistemico. Da un punto di vista farmacologico va trattata come l'EE di tipo C. Il trattamento dell'EE di tipo C prevede 4 fronti di intervento:

- Assistenza ai pazienti con alterazione dello stato di coscienza, in particolare nei pazienti con forme severe, a rischio di inalazione, che andrebbero assistiti in terapia intensiva;
- Ricerca e trattamento di possibili cause alternative di tale alterazione mentale;
- Identificazione dei fattori precipitanti e loro trattamento;
- Inizio di una terapia empirica ipoammoniemizzante.

Figura 17. Algoritmo terapeutico nel paziente ospedalizzato per EE conclamata



Fonte dati: J Hepatol 2020; 73: 1526-1547

L'EE minima o covert non va in genere trattata, ma va valutato caso per caso. Come primo approccio vanno indicate modifiche nella dieta, soprattutto con apporto di fibre, probiotici e adeguato introito proteico. La profilassi primaria non è generalmente raccomandata, tranne per i pazienti cirrotici con un elevato rischio di sviluppare una EE conclamata, come nel caso di emorragia dal tratto digestivo superiore. Il trattamento dei fattori causali ed aggravanti la cirrosi epatica (ad esempio eliminare gli alcolici nelle cirrosi esotossiche, istituire il trattamento antivirale nelle forme virus-correlate) è da considerarsi una strategia di profilassi primaria.

Trattamento dell'encefalopatia conclamata:

- Disaccaridi non assorbibili - lattulosio: rappresentano la prima linea di trattamento. Meccanismi di azione: a) come lassativi osmotici, favorendo l'eliminazione dell'ammonio; b) acidificando il contenuto intestinale con ridotto assorbimento dell'ammonio; c) come probiotici, con conseguente ridotta produzione di ammonio. Dose iniziale: 15-20 ml ogni 12 ore allo scopo di ottenere 2-3 evacuazioni di feci morbide. La dose va poi adattata.

- Antibiotici non assorbibili - rifaximina: rappresenta la terapia add-on al lattulosio, per prevenire la ricorrenza dell'EE conclamata ovvero nei pazienti che hanno sviluppato un secondo episodio di EE conclamata entro 6 mesi dal primo (profilassi secondaria). Meccanismi di azione: a) modulazione della composizione e funzione del microbiota intestinale; b) effetti anti-infiammatori ed eubiotici. Dosaggio: 1 cp da 550 mg due volte al giorno. Qualora non fosse disponibile tale formulazione sono indicati 400 mg tre volte al giorno. Il suo utilizzo a lungo termine, insieme al lattulosio, si associa anche a riduzione della mortalità.

Durata del trattamento: generalmente, dopo un primo episodio di EE, la terapia di profilassi viene mantenuta in maniera continuativa dato l'alto rischio di ricorrenza. In alcuni casi, in cui si ottiene il controllo dei fattori precipitanti o il miglioramento della funzione epatica o dello stato nutrizionale, la terapia profilattica può essere interrotta.

Tale terapia invece non si è mostrata efficace per l'EE nei pazienti sottoposti a posizionamento di TIPS. In tali casi può essere risolutiva una riduzione del diametro dello stent, sebbene ciò comporti un aumento della pressione portale.

Nei pazienti con risposta sub-ottimale a lattulosio e rifaximina, possono essere impiegati, come terapie complementari, gli aminoacidi ramificati per via orale (BCAAs), i probiotici (come VSL#3), L-Ornitina L-Aspartato per ev (non disponibile in Italia) e l'albumina.

Aspetti nutrizionali

L'EE si verifica più frequentemente nei pazienti cirrotici con malnutrizione. La sarcopenia è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di encefalopatia epatica dopo posizionamento di TIPS. La stessa iperammoniemia può alterare la funzione muscolare contribuendo alla perdita muscolare innescandosi così un circolo vizioso. La riduzione dell'apporto proteico non è raccomandata. Lo stato nutrizionale di tutti i pazienti con EE dovrebbe essere valutato accuratamente mediante anamnesi relativa alle abitudini alimentari e dati antropometrici. Sono consigliati piccoli pasti equamente distribuiti durante la giornata e uno snack in tarda serata, evitando il digiuno. L'apporto energetico giornaliero dovrebbe essere di 35-40 kcl/Kg di peso e l'apporto proteico giornaliero di 1.2-1.5 g/Kg/di peso. L'uso di aminoacidi a catena ramificata potrebbe essere utile nei pazienti che non tollerano la dieta ricca di proteine. Nei pazienti che non possono assumere cibo per bocca, con EE di grado 3-4, vanno considerati il posizionamento di un sondino naso-gastrico o la nutrizione parenterale.

Trapianto

Considerato che l'EE conclamata è un predittore di mortalità e che lo sviluppo di episodi di EE conclamata indica un peggioramento della funzione epatica e della prognosi, dopo il primo episodio il paziente dovrebbe essere indirizzato ad un centro trapianti di fegato. Anche l'associazione con la mielopatia epatica rappresenta un'indicazione al trapianto di fegato. Inoltre, il trapianto andrebbe preso in considerazione per i casi in cui l'encefalopatia epatica compromette severamente la qualità di vita del paziente, nonostante una terapia medica massimale.

Follow-up

È fondamentale istruire i pazienti ed i caregivers sugli effetti della terapia, sull'importanza dell'aderenza e dell'adeguata nutrizione, sul riconoscimento dei primi sintomi di ricorrenza dell'EE e sulle azioni da intraprendere. Dopo la dimissione ospedaliera vanno programmati controlli clinici ambulatoriali.

3.10 INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA SU CRONICA (ACLF)

Definizione

ALF è definita da encefalopatia epatica e coagulopatia in un paziente con danno epatocellulare acuto in assenza di una preesistente malattia epatica. Il denominatore comune è il danno/scompenso epatico acuto.

Il termine insufficienza epatica acuta su cronica (ACLF) definisce un brusco e pericoloso peggioramento delle condizioni cliniche in pazienti con cirrosi o malattie epatiche croniche con comparsa di coagulopatia a genesi epatica (deficit di sintesi dei fattori della coagulazione) a cui si aggiungono uno o più insufficienze d'organo. Lo scompenso acuto di una epatopatia cronica si manifesta sotto forma di cirrosi epatica acutamente scompensata o come insufficienza epatica acuta su cronica. E' necessario comprendere se ci troviamo di fronte a un paziente con solo scompenso acuto della cirrosi o se ci troviamo di fronte a un paziente con insufficienza epatica acuta su cronica, che, allo stesso quadro associa una severa coagulopatia e, alla presentazione o successivamente, compaiono insufficienze d'organo. Questa sindrome, a differenza del mero scompenso della cirrosi, è associata ad un alto rischio di morte a breve termine (cioè, morte <28 giorni dopo il ricovero in ospedale). E' quindi necessario un inquadramento iniziale che permetta di distinguere tra varie forme di epatopatia con presentazione acuta. Di fronte a un paziente che presenta segni di danno epatico acuto è importante conoscere l'esistenza o meno di una patologia cronica di fegato.
Una volta fatta la diagnosi, si dovrà determinare la severità alla presentazione con l'impiego di scoring system che attribuiscono un punteggio in base alla severità di ognuna delle insufficienze d'organo rilevate.
Per l'European Association for the Study of the Liver – Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) Consortium, la diagnosi di organ failure si basa sul Chronic Liver Failure Consortium (CLIF-C) OF (CLIF-C OF) scoring system che valuta 6 sistemi di organi (fegato, reni, cervello, coagulazione, circolazione e respirazione).

Figura 20.

The Chronic Liver Failure-Consortium Organ Failure scale				
Organ system	**Variable**	**Scale**		
		1 point	2 points	3 points
Liver	Bilirubin (mg/dl)	<6.0	≥6.0 to <12.0	≥12
Kidney	Creatinine (mg/dl)	<1.5	≥2.0 to <3.5	≥3.5 or use of RRT
		>1.5 to <2.0		
Cerebral	HE grade (West Haven criteria)	0	I - II	III – IV or endotracheal intubation for HE
Coagulation	INR	<2.0	≥2.0 to <2.5	≥2.5
Circulation	MAP (mm Hg)	≥70	<70	Use of vasopressors
Respiration	PaO_2/FiO_2 SpO_2/FiO_2	>300 >357	>200 to ≤300 >214 to ≤357	≤200 ≤214 Or use of mechanical ventilation

Sono definiti 4 gruppi di pazienti con cirrosi scompensata acutamente: un gruppo di pazienti senza ACLF e 3 gruppi di pazienti con gravità crescente di ACLF (grado 1, grado 2 e grado 3) sulla base del tipo e numero di OFs.
La definizione del Consorzio Nordamericano per lo Studio delle Malattie del Fegato in Fase Terminale (NACSELD) utilizza le definizioni standard di shock, la necessità di ventilazione meccanica, la necessità di terapia sostitutiva renale e West Haven grado III o IV di encefalopatia epatica per la diagnosi di OFs extraepatica. Questa definizione non include i cambiamenti nella funzione epatica e della coagulazione. La

ACLF è definita dalla presenza di ≥ 2 OFs extraepatici. Un secondo studio del NACSELD ha convalidato la definizione di ACLF in un'ampia coorte di pazienti con cirrosi acutamente scompensata, precipitata o meno dall'infezione.

Figura 21.

The definition of organ system failures by the NACSELD (North American Consortium for the Study of End-stage Liver Disease)	
Organ system	**Definition of organ system failure**
Kidney	Need for dialysis or other forms of renal-replacement therapy
Brain	HE grade III or IV (West Haven Criteria)
Circulation	Shock: MAP <60 mmHg or a reduction of 40 mmHg in systolic blood pressure from baseline, despite adequate fluid resuscitation and cardiac output
Respiration	Need for mechanical ventilation

Il gruppo cinese per studio dell'epatite B severa (COSSH) ha sviluppato una definizione per le ACLF relative all'HBV. Questa definizione si applica ai pazienti con malattia epatica cronica HBV-correlata (con o senza cirrosi epatica) acutamente scompensata. Gli investigatori cinesi utilizzano il sistema di punteggio CLIF-C OF per la diagnosi di Organ Failure e distinguono 3 gradi di ACLF che sono molto simili a quelli definiti dagli investigatori europei. Tuttavia, il grado 1 dell'ACLF nella classificazione cinese considera un ulteriore sottogruppo che comprende pazienti con insufficienza epatica singola che hanno un rapporto internazionale normalizzato (INR) di ≥ 1,5.

Figura 22.

Organ system assessment with the HBV-SOFA scale developed by the COSSH				
Organ system	**Variable**	**Scale**		
Kidney	Creatinine (mg/dl)	<2	2-3.4	≥3.5
Brain	HE grade (West Haven criteria)	0	I-II	III-IV
Circulation	MAP (mmHg)	≥70	<70	Vasopressors
Respiration	PaO_2/FiO_2	>300	201-300	≤200
	SpO_2/FiO_2	>357	215-357	≤214

La definizione dell'Asian Pacific Association for the Study of the Liver ACLF (APASL) aggiornata dal Consorzio di ricerca APASL ACLF (AARC) nel 2014 e nel 2019 considera pazienti con cirrosi compensata (diagnosticata o non diagnosticata) e quelli con una malattia epatica cronica non cirrotica, che hanno un primo episodio di deterioramento acuto del fegato a causa di un insulto acuto diretto. L'insulto epatico acuto (es. riattivazione di HBV (HBVr) o epatite alcolica acuta) è definito da ittero (livelli totali di bilirubina ≥5 mg/dl) e

coagulopatia (INR di ≥ 1,5, o attività di protrombina di <40%) complicato all'interno di un periodo temporale di 4 settimane per ascite clinicamente evidente, encefalopatia epatica o entrambe. Pazienti che hanno fattori precipitanti extraepatici e quelli con insufficienza renale, circolatoria o respiratoria sono esclusi da questa definizione.

Figura 23.

AARC scoring system					
Points	Total bilirubin (mg/dl)	HE grade	INR	Lactate (mmol/L)	Creatinine (mg/dl)
1	<15	0	<1.8	<1.5	<0.7
2	15-25	I-II	1.8-2.5	1.5-2.5	0.7-1.5
3	>25	III-IV	>2.5	>2.5	>1.5

AARC-ACLF grade according to AARC scores	
ACLF grade	AARC scores
1	5-7
2	8-10
3	11-15

Quindi a differenza di altre definizioni non sono incluse OFs di tipo extra-epatico. Non è applicabile a pazienti che hanno avuto già un precedente scompenso e ai pazienti con cirrosi scompensata. Gli insulti extra-epatici non sono visti come condizioni che precipitano una ACLF ma come complicanze della sindrome.

In presenza di un paziente con scompenso acuto dell'epatopatia cronica e/o della cirrosi, è necessario valutare nell'ordine:

- ✓ Se esistono i criteri per definire la condizione di ACLF;
- ✓ Ricercare i fattori precipitanti;
- ✓ Impiegare scoring systems al fine di definire una stratificazione dei pazienti in base a criteri di gravità crescente per cui sono attesi tassi di mortalità a breve diversi.

Figura 24. Classificazione della ACLF

Grades of ACLF	Clinical characteristics
No ACLF	No organ failure, or single non-kidney organ failure, creatinine <1.5 mg/dl, no HE
ACLF Ia	Single renal failure
ACLF Ib	Single non-kidney organ failure, creatinine 1.5–1.9 mg/dl and/or HE grade 1–2
ACLF II	Two organ failures
ACLF III	Three or more organ failures

ACLF, acute-on-chronic liver failure; HE, hepatic encephalopathy.

Principi di trattamento

Il principio fondamentale del trattamento della ACLF è di diagnosticare e trattare l'evento precipitante e poi fornire una terapia di supporto delle insufficienze d'organo, principalmente in terapia intensiva. Per

pazienti selezionati, il trapianto di fegato è un trattamento efficace che offre una buona prognosi a lungo termine.

Trattamento degli eventi precipitanti acuti

Infezioni

In un recente studio, circa il 37% dei pazienti con ACLF ha presentato un'infezione batterica al momento della diagnosi. Inoltre, il 46% dei restanti pazienti con ACLF hanno sviluppato infezioni batteriche entro le prossime 4 settimane. Una terapia antibiotica empirica mirata per la sede sospetta di infezione e l'ecologia locale dovrebbero essere avviate rapidamente. Le molecole ad ampio spettro dovrebbero essere preferite in caso di grave infezione o in presenza di fattori di rischio per agenti patogeni MDR. Una ricerca sistematica dell'infezione, compreso l'esame microbiologico e citologico del liquido ascitico, dovrebbe essere eseguito sistematicamente all'ammissione.

Emorragia acuta da varici esofagee

Il trattamento medico standard include la combinazione di un vasocostrittore sicuro (terlipressina, somatostatina, o analoghi come l'octreotide o vapreotide, somministrato dal momento dell'ammissione e mantenuto per 2-5 giorni) e terapia endoscopica (preferibilmente legatura endoscopica delle varici, eseguita in endoscopia diagnostica <12 ore dopo l'ammissione), insieme a profilassi antibiotica.

La TIPS preventiva può migliorare la sopravvivenza dei pazienti con emorragia acuta da varici e ACLF. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per convalidare il ruolo della TIPS preventiva sugli esiti nei pazienti affetti da ACLF prima di incoraggiare il loro trasferimento negli ospedali con accesso a TIPS.

Epatite alcolica

La terapia con Prednisolone e Pentossifillina è indicata per i pazienti con grave epatite alcolica. Il punteggio di Lille è utilizzato per l'identificazione precoce dei pazienti che non avrà una risposta al trattamento. Il punteggio è calcolato in base all'età, bilirubina e i valori di albumina, il tempo di protrombina, lo stato di base rispetto all'insufficienza renale e la variazione dei livelli di bilirubina tra il giorno 0 e il giorno 7 di terapia con prednisolone. Il punteggio varia da 0 a 1. Un punteggio di 0,45 o superiore al settimo giorno di trattamento indica che non ci sono stati miglioramenti al prednisolone e una bassa probabilità di sopravvivenza a breve termine, rispetto a pazienti che hanno una risposta; il trattamento dovrebbe essere interrotto. Un punteggio inferiore a 0,45 indica una risposta positiva al trattamento, che dovrebbe essere continuato per un massimo di 28 giorni.

Dato il rischio di infezione batterica, il rapporto rischio/beneficio dovrebbe essere attentamente valutato prima di iniziare la somministrazione di corticosteroidi in pazienti con ACLF ed epatite alcolica grave.

Riattivazione del virus dell'epatite B

Gli analoghi nucleotidici o nucleosidici dovrebbero essere iniziati immediatamente in tutti i pazienti con infezione da virus B alla presentazione, in attesa della conferma dell'infezione sulla base del livello di DNA

virale. Dovrebbero essere usati potenti farmaci antivirali, come tenofovir, tenofovir alafenamide, o entecavir.

Terapia di supporto

Fluidi endovenosi

La terapia con i fluidi dovrebbe utilizzare i cristalloidi oppure soluzioni saline bilanciate che possono limitare il rischio di acidosi ipercloremica e i conseguenti eventi renali avversi. L'infusione di Albumina ha dimstrato un miglioramento della sopravvivenza. E' stato osservato che nei pazienti con ACLF oltre che alla diminuzione complessiva dell'albumina, è anche compromessa la sua funzione con alterazioni nella sua struttura chimica, con conseguente riduzione della capacità di binding di prodotti batterici, specie reattive dell'ossigeno e altri mediatori coinvolti nell'ACLF.

Terapia sostitutiva renale

Nella popolazione generale, il momento dell'inizio della RRT è controverso e ritardare l'inizio della RRT, con un attento monitoraggio del paziente potrebbe portare ad un uso ridotto di RRT, risparmiando così risorse sanitarie. Tra i pazienti con HRS di tipo 1 che non ha risposto alla terapia vasocostrittrice, non è stata riscontrata alcuna differenza di sopravvivenza a 30 e 180 giorni tra chi ha ricevuto la RRT e coloro che non hanno ricevuto la RRT. Pertanto, la RRT potrebbe ragionevolmente essere vista come un ponte verso LT.

Extracorporeal Liver Support

Ad oggi, i dispositivi più noti si basano sul principio della dialisi dell'albumina che, tuttavia, rispetto ai normali standard di terapia medica, non ha migliorato la sopravvivenza a breve termine tra i pazienti con insufficienza epatica acuta-su-cronica.

L'uso del sistema di supporto epatico artificiale è stato associato a una migliore sopravvivenza a breve termine (14 e 28 giorni) in pazienti con ACLF e multipli OFs. Pertanto, questi dispositivi possono essere interessanti come trattamento ponte verso il trapianto di fegato o la guarigione. Infine, l'evidenza indica il possibile utilizzo del plasma exchange per rimuovere le endotossine e i mediatori infiammatori e sostituire l'albumina.

3.11 EPATOCARCINOMA

3.11.1 Epidemiologia

Fattori di rischio

Oltre il 70% dei casi di tumori primitivi del fegato è riconducibile a fattori di rischio noti. La cirrosi epatica rappresenta, a prescindere dalla eziologia, la principale causa di HCC.

Le infezioni da virus B e C sono responsabili di circa l'85% dei casi nel mondo, con una prevalenza dell'epatite B in Asia ed Africa e dell'epatite C in Giappone e in occidente.

In ambito nazionale il ruolo delle infezioni virali è prevedibilmente destinato a calare nei prossimi decenni, in conseguenza sia delle campagne di vaccinazione contro l'epatite B nei nati dal 1978 in poi, che dei trattamenti antivirali attivati sull'intero territorio nazionale contro l'HCV.

Altre cause di rischio per HCC sono: l'abuso di alcol, alcune malattie ereditarie (emocromatosi e deficit di alfa-1-antitripsina) e la sindrome metabolica rappresentata da obesità, diabete, iperlipemia, ipertensione, che ha, come associata patologia epatica, la NAFLD (Non Alcolich Fatty Liver Desease) che attualmente rappresenta la più importante causa emergente di HCC negli USA e, più in generale, nei paesi industrializzati.

Incidenza

È stata stimata nel 2020 la diagnosi di circa 13.000 nuovi casi di epatocarcinoma (HCC) in Italia, circa il 3% di tutti i nuovi casi di tumore, con un rapporto maschi: femmine di circa 2,2:1, con un'età mediana di diagnosi ai 65 anni, con picchi di incidenza che si collocano tra i 75 e gli 84 anni.

Il numero di nuovi casi annui di epatocarcinoma in Italia è 31,6 per 100.000 maschi e 11,1 per 100.000 donne.

La situazione della Regione Abruzzo è riassunta nella seguente tabella, basata sui numeri dei nuovi casi dell'anno 2019 inseriti nel report n. 9 del Registro Tumori Regionale dell'Abruzzo, confrontati con i casi attesi del registro AIRTUM. Da essa si evince che a livello regionale nel 2019, ci sono stati 235 casi registrati e che la provincia con numeri più elevati di tumore epatico è quella de L'Aquila (con 70 casi).

Tabella 9. Numero di nuovi casi di tumore epatico a carico di residenti in Abruzzo. Anno 2019.

TUMORE EPATICO	Casi rilevati da registro			Casi attesi AIRTUM		
	M	F	TOT	M	F	TOT
REGIONE ABRUZZO	164	71	**235**	174	99	273
L'AQUILA	49	21	**70**	40	22	62
CHIETI	48	20	**68**	51	29	80
TERAMO	34	15	**49**	41	23	64
PESCARA	33	15	**48**	42	25	67

Fonte Dati: Registro Tumori Regionale dell'Abruzzo Report n. 9 Incidenza di cancro in Abruzzo. Anno 2019

Mortalità

In Italia, Il tasso annuo di mortalità per tumore epatico è di 26,1 per 100.000 nei maschi e di 10 per 100.000 nelle donne e nel 2020 sono stimati 7.800 decessi (maschi = 5.400; femmine = 2.400).

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti totali con tumore primitivo in sede epatica in Italia è pari al 16.1% (più elevata rispetto la media europea 11.7%), specificando tali dati per sesso: 21% nei maschi e 20% nelle femmine.

La situazione della regione Abruzzo è riassunta nella seguente tabella, tratta dal Report n. 7 del Registro Tumori Regionale dell'Abruzzo.

Tabella 10. Sopravvivenza media netta a 5 anni, pesata per età, dei residenti in Abruzzo con una prima diagnosi di tumore epatico nel periodo 2013-2014.

TUMORE EPATICO	Sopravvivenza a 5 anni		
	M	F	TOT
REGIONE ABRUZZO	18.7%	13.9%	**17.4%**

Fonte Dati: Registro Tumori Regionale dell'Abruzzo Report n. 7 Sopravvivenza dei pazienti oncologici in Abruzzo, anni 2013-2019

3.11.2 Percorso per segmentazione

Sorveglianza del soggetto a rischio di epatocarcinoma

L'HCC è una delle neoplasie le cui cause sono meglio definite, pertanto, almeno teoricamente, prevenibile.

Dai dati epidemiologici emerge come siano da considerarsi a rischio di sviluppare HCC e pertanto necessitano di sorveglianza pazienti con:

- cirrosi epatica di qualsiasi eziologia, in stadio Child-Pugh A e B oppure in stadio Child-Pugh C in attesa di trapianto
- fibrosi avanzata (Metavir F3)
- infezione virale HCV-relata, anche dopo negativizzazione della viremia a seguito di terapia antivirale
- infezione virale B, anche dopo negativizzazione della viremia a seguito di terapia antivirale
- pazienti con NASH (Steatoepatite Non Alcolica), anche in assenza di cirrosi epatica o fibrosi severa anche se l'utilità e l'implementazione dei programmi di sorveglianza restano dubbi e mancano evidenze scientifiche definitive in relazione al timing dei controlli.

Il beneficio principale di un programma di screening oncologico è quello della diagnosi precoce della neoplasia oggetto del programma. Tale obiettivo, per l'HCC si intende raggiunto quando il tumore viene diagnosticato di piccole dimensioni (< 3 cm) e possibilmente singolo e comunque all'interno dei criteri di Milano e quindi trattabile con terapie curative (trapianto, resezione, ablazione).

- La sorveglianza viene effettuato esclusivamente con l'esecuzione di un'ecografia addome superiore, ogni 6 mesi. I referti ecografici devono riportare il grado di esplorabilità del fegato. In caso di una insoddisfacente esplorabilità ecografica del fegato è opportuno valutare un proseguimento della sorveglianza con altre metodiche di imaging (TC o RM con contrasto).

L'alfa-fetoproteina (AFP) è un indicatore di rischio di sviluppo di HCC, ma, per la ridotta sensibilità nei tumori di piccole dimensioni, non dovrebbe essere utilizzata come test di sorveglianza, si rischia di mettere in moto le strategie di richiamo ed i frequenti risultati positivi che ne conseguono peggiorano il rapporto costo/beneficio della sorveglianza semestrale rispetto alla sola ecografia.

Politica di richiamo del paziente sottoposto a sorveglianza e percorso diagnostico

Per politica di richiamo si intende l'applicazione di tutte quelle metodiche, invasive o non, finalizzate alla caratterizzazione oncologica di lesioni focali scoperte durante lo screening-sorveglianza nella popolazione a

rischio. Pertanto, un nuovo nodulo epatico riscontrato in corso di sorveglianza deve essere approfondito secondo la "politica di richiamo" che permette di direzionare il paziente nel protocollo diagnostico terapeutico, per arrivare allo specialista.

L' HCC possiede un peculiare comportamento nelle diverse fasi contrastografiche dopo mezzo di contrasto, sfruttato dalle metodiche di diagnostica per immagini per caratterizzare questa neoplasia: un incremento del segnale, o enhancement, della lesione in fase arteriosa rispetto al segnale basale e al parenchima circostante (denominato comunemente "ipervascolarizzazione arteriosa" o wash-in), seguito da una riduzione del segnale in fase venosa e/o tardiva (definito wash-out).

- I noduli epatici (≥10 mm) riscontrati all'ecografia (durante sorveglianza o alla diagnosi di cirrosi) vanno considerati altamente sospetti per HCC e debbono essere caratterizzati con tecniche di imaging contrastografiche come RM / TC con mezzo di contrasto o con CEUS per una diagnosi non invasiva di HCC.

L'uso di mezzi di contrasto ad escrezione epatobiliare in RM non aggiunge ulteriori elementi di caratterizzazione che permettano una diagnosi definitiva di HCC che prescinda dalla presenza di criteri vascolari standard. Tuttavia, il loro utilizzo, è ritenuto utile in quanto può fornire un contributo nel rafforzare la formulazione di diagnosi di HCC e aiuta ad evidenziare meglio ulteriori noduli inferiori al centimetro, sfuggiti nelle sole sequenze vascolari. Infatti, in fase epatobiliare la differenza di intensità di segnale dell'HCC rispetto al parenchima può diventare molto più evidente di quanto osservabile in fase arteriosa e venosa. Inoltre, nei noduli con enhancement "non - tipico" l'assenza di segnale nella fase epatobiliare può enfatizzare il sospetto di trasformazione neoplastica in corso e suggerire una più stretta sorveglianza dell'andamento della lesione.

Se la tecnica d'indagine è la CEUS, che permette lo studio contrastografico in tempo reale, l'aspetto di ipervascolarizzazione seguito da wash-out va considerato comunque diagnostico di malignità, ma può essere specificamente posta diagnosi di HCC solo quando il wash-out non sia precoce (cioè non compaia prima di 60 secondi dall'iniezione) e non sia marcato (cioè la lesione non diventi completamente ecopriva). In presenza di tali caratteristiche, da considerarsi tipiche per malignità, ma non unicamente per HCC, va infatti presa in considerazione l'ipotesi di una lesione maligna con altra componente cellulare (più comunemente colangiocellulare), la cui diagnosi richiede una conferma istologica.

Nonostante la validità di tutte le tecniche (TC, RM, CEUS) nel porre diagnosi di HCC, vanno comunque fatte alcune considerazioni nella scelta dell'ordine con cui procedere al loro utilizzo che tenga conto delle caratteristiche del paziente, della rapidità di accesso alle metodiche e della opportunità di procedere non solo alla caratterizzazione della lesione focale riscontrata ma anche alla stadiazione di malattia.

- Se non si raggiunge una diagnosi di certezza con le metodiche d'imaging con contrasto il nodulo deve essere sottoposto a biopsia eco guidata.

- Qualora la biopsia non sia tecnicamente eseguibile o non risulti diagnostica per HCC, il nodulo dovrebbe essere monitorato trimestralmente con l'ecografia e rivalutato periodicamente con RM, TC o CEUS, sottoponendolo nuovamente a biopsia in caso di aumento di dimensioni o cambiamento dell'aspetto contrastografico, o comparsa di un nuovo nodulo.
- I noduli epatici, ≤10 mm dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio trimestrale delle dimensioni ogni tre mesi, fino all'eventuale superamento della soglia di 10 mm. Se dopo due anni il nodulo è rimasto immutato, si può tornare alla sorveglianza semestrale.
- La presenza di un nodulo epatico al di fuori del contesto di cirrosi richiede sempre una caratterizzazione istologica.
- La citologia agoaspirativa non dovrebbe essere impiegata per la caratterizzazione di un nodulo epatico in fegato cirrotico – specialmente in caso di noduli ≤ 3 cm di diametro – perché non consente la valutazione delle caratteristiche architetturali fondamentali per la diagnosi di HCC ben differenziato.

<u>Percorso stadiativo per pazienti con epatocarcinoma accertato</u>

I pazienti con diagnosi di epatocarcinoma dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio MMG o altro medico specialista di riferimento presso uno specialista epatologo ed oncologo, è infatti necessario una approccio multidisciplinare.

Poiché la maggior parte dei casi di HCC insorge in pazienti affetti da cirrosi epatica, con un grado variabile di insufficienza d'organo, la prognosi è condizionata non solo dalla estensione della neoplasia, ma anche dalla residua funzionalità epatica che potrebbe essere ulteriormente compromessa dal trattamento oncologico. Questo spiega perché i sistemi di stadiazione che prendono in considerazione solo la funzione epatica (Child-Pugh) o solo l'estensione della neoplasia (TNM) non permettono di ottenere indicazioni prognostiche soddisfacenti.

- Il grado di disfunzione epatica del paziente cirrotico con HCC deve essere definito prima di ogni decisione terapeutica. Lo standard di riferimento per la valutazione della funzione epatica è *la stadiazione di Child-Pugh.*

La classe A definisce i pazienti con buona funzione epatica residua. In genere non vi sono importanti compromissioni del performance status e la storia naturale della cirrosi consente una sopravvivenza a due anni attorno al 90%. Per questi pazienti vanno prese in considerazione potenzialmente tutte le terapie oncologiche disponibili per l'HCC, valutate caso per caso.

La classe B definisce una condizione intermedia ed è particolarmente eterogenea. Può quindi comprendere sia pazienti già severamente compromessi con importante scompenso ascitico o ittero sia pazienti con funzione epatica ancora discretamente conservata. Per questi pazienti va considerata comunque subito l'ipotesi del trapianto di fegato. Se non trapiantabili, possono essere suscettibili di altre terapie, ma la scelta deve essere molto oculata, individualizzata e assolutamente gestita all'interno di un team multidisciplinare, per il rischio di causare con il trattamento un'insufficienza epatica irreversibile

La classe C definisce pazienti estremamente gravi con prognosi infausta a breve termine per la sola insufficienza epatica, la cui sopravvivenza ad un anno è inferiore al 50% e a due anni poco superiore al 35%. Anche per questi pazienti va considerata immediatamente l'ipotesi del trapianto di fegato se rispettano i criteri di eleggibilità per tale opzione. In linea generale, questi pazienti non sono eleggibili per nessun trattamento oncologico, in quanto qualsiasi sofferenza funzionale epatica li metterebbe a rischio di morte per progressione dell'insufficienza epatica senza produrre benefici di sopravvivenza.

- Tutti i pazienti con HCC insorto su cirrosi devono essere sottoposti ad una esofagogastroduodenoscopia (EGDS) prima del trattamento. L'EGDS dovrebbe essere stata eseguita non oltre 12 mesi prima del trattamento dell'HCC e dovrebbe essere ripetuta se si è verificata, nel frattempo, trombosi portale. Nei casi di varici a rischio elevato di rottura è indicata la profilassi del sanguinamento con betabloccanti e/o legatura elastica.
- Nei pazienti con infezione da HBV viremici (ricerca dell'HBV-DNA positiva) è indicata una terapia con analoghi nucleot(s)idici secondo le indicazioni delle linee guida specifiche.
- Nei pazienti con infezione da HCV viremici (ricerca dell'HCV-RNA positiva), sottoposti a terapia radicale dell'HCC, vi è indicazione alla terapia antivirale, secondo le raccomandazioni previste nelle specifiche linee guida.

Tra i sistemi maggiormente utilizzati per la stadiazione dell'HCC (funzione epatica ed estensione neoplasia) ci sono: il *CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)* score è quello maggiormente studiato e validato in diverse popolazioni, con valenza prognostica; *l'algoritmo BCLC (Barcelona Clinic for Liver Cancer),* che fornisce anche un'indicazione terapeutica di prima scelta per ogni stadio, ed è il più utilizzato nel mondo occidentale.

- Prima di qualsiasi trattamento oncologico, la prognosi del paziente con HCC su cirrosi epatica dovrebbe essere valutata con un sistema che tenga conto della estensione della neoplasia e del grado di compenso della cirrosi (es.: CLIP score, BCLC).

CLIP SCORE	PUNTEGGIO		
PARAMETRO	0	1	2
Child-Pugh	A	B	C
Morfologia del tumore	Uninodulare e ≤50% di fegato coinvolto della neoplasia	Multinodulare e ≤50% di fegato coinvolto della neoplasia	Massivo o > 50% di fegato coinvolto della neoplasia
Trombosi portale	Assente	Presente	
Valore di Alfafetoproteina	< 400 ng/ml	≥400 ng/ml	

CLIP score	Sopravvivenza mediana (mesi)
0	41,5
1	28,7
2	15,2
3	7,0
4-6	3,4

CLASSIFICAZIONE BCLC	TUMORE	Classe Child-Pugh	ECOG- PS	Invasione vascolare e/o metastasi extraepatiche	Elementi aggiuntivi	Sopravviv mediana (mesi)
A = precoce						
A0	Singolo <2 cm	A	0	No	No ipert portale, Bil tot <1.0mg/dl	
A1	Singolo	A	0	No	No ipert portale, Bil tot <1.0mg/dl	43
A2	Singolo	A	0	No	Ipert portale, Bil tot <1.0mg/dl	29
A3	Singolo	A	0	No	No ipert portale, Bil tot >1.0mg/dl	25
A4	2-3 tumori tutti <3 cm	A-B	0	No		22
B=intermedio	Multifocale	A-B	0	No		18
C=avanzato	Qualsiasi numero e morfologia	A-B	1-2	Si		11

Trattamento epatocarcinoma

In considerazione della varietà delle opzioni terapeutiche, della complessità degli aspetti tecnici dei trattamenti e della ridotta funzione epatica, la decisione terapeutica riguardante un paziente cirrotico con HCC dovrebbe essere sempre assunta in un ambito multidisciplinare. Si rende necessaria, inoltre, una valutazione globale del paziente che includa performance status, co-morbilità, funzione epatica, numero, sede ed eventuale localizzazione extraepatica delle lesioni, storia di precedenti trattamenti.

HCC limitato al fegato (Child-Pugh A)

HCC singolo

I pazienti con HCC singolo, in classe Child-Pugh A, bilirubina normale (< 1 mg/dl) e senza ipertensione portale, hanno la prognosi migliore e sono i candidati ideali alla resezione epatica che dovrebbe essere anatomica (asportazione del segmento contenente il tumore e, con esso, il parenchima dove l'inseminazione di cellule neoplastiche per via portale è più facile). La presenza di caratteristiche al di fuori di questi criteri non rappresenta una controindicazione assoluta alla chirurgia resettiva. La presenza di ipertensione portale clinicamente significativa (gradiente pressorio porto-epatico superiore a 12 mmHg) oppure clinicamente manifesta (conta piastrinica < 100.000/ml, associata a splenomegalia o varici esofagee) sembra associarsi ad una prognosi peggiore, ma non preclude la resezione in pazienti adeguatamente selezionati.

- Nel caso di nodulo epatico > di 3 cm la scelta va indirizzata se possibile verso la resezione chirurgica.
- La Termo Ablazione (TA), decisa in un contesto multidisciplinare, può essere considerata il trattamento di prima linea per il nodulo singolo fino ai 2 cm, in quanto, rispetto alla resezione chirurgica è gravata da minori morbilità e mortalità e comporta una durata del ricovero e spese sanitarie inferiori a fronte di sopravvivenze sovrapponibili. Per il nodulo fra 2 e 3 cm, la scelta fra resezione e termoablazione va valutata sempre in modo interdisciplinare in relazione alle caratteristiche del paziente ed alla sede della lesione.
- La tecnica dell'alcolizzazione percutanea (PEI) produce risultati inferiori a quelli della TA, ma può essere impiegata in un 10-15% dei pazienti con HCC ≤ 3 cm localizzati in sedi "rischiose" per il trattamento con TA.
- Quando il diametro del nodulo supera i 3 cm, nel paziente non resecabile e con buona riserva funzionale epatica, è ragionevole considerare l'impiego di trattamenti combinati/sequenziali: chemioembolizzazione (TACE) + termoablazione (TA) o alcolizzazione (PEI).

HCC oligonucleare (bi-trifocale)

- Nel caso di pazienti con caratteristiche favorevoli per la chirurgia resettiva (assenza di comorbidità, assenza di ipertensione portale clinicamente evidente, localizzazione monolobare o monosegmentaria dei noduli) o per noduli < 3 cm, la resezione chirurgica sembra preferibile alle tecniche ablative percutanee.

HCC su cirrosi – Il trapianto d'organo

I pazienti con HCC su cirrosi hanno una prognosi molto buona con la sostituzione dell'organo (in quanto il trapianto cura sia la patologia oncologica che la cirrosi). Tuttavia, questa opzione terapeutica è limitata dalla scarsità dei donatori e da controindicazioni specifiche (età avanzata e comorbidità).

Pertanto, stante la limitata disponibilità di organi, il ricorso al trapianto deve basarsi sul concetto di "equità" fra le diverse categorie di pazienti e non può prescindere dal calcolo del "beneficio" di sopravvivenza fornito al singolo paziente con il trapianto rispetto ai risultati attesi con altri possibili trattamenti antitumorali.

Il trapianto è associato a massima sopravvivenza post-intervento, se il paziente rientra nei "criteri di Milano":

Criteri di Milano	Presenza di: • nodulo singolo ≤ 5 cm oppure • noduli multipli di numero non superiore a 3 e di diametro ≤ 3 cm.

Oltre al sistema prognostico Child-Pugh, per stratificare la prognosi dei pazienti e la priorità dei candidati alla lista trapianto anche c'è il *sistema MELD (Model for End Stage Liver Disease),* con un punteggio finale che si evince da una formula, dove le variabili sono la concentrazione di bilirubina, la creatinina e il tempo di protrombina normalizzato:

Sistema MELD	$3.78 * \ln[bilirubina\ sierica\ (mg/dL)] + 11.2 * \ln[INR] + 9.57 * \ln[creatinina\ sierica\ (mg/dL)] + 6.43$

La **Regione Abruzzo**, con il DCA 52/2014 del 11 aprile 2014 e s.m.i. ha stipulato una convenzione con l'U.O.C Chirurgia Generale e Trapianti D'Organo del Policlinico Gemelli di Roma per cui i cittadini abruzzesi affetti da insufficienza epatica, potranno essere iscritti nella lista trapianti della Regione Abruzzo ed essere inviati presso il suddetto centro trapianti del Policlinico Gemelli. Alla gestione dei pazienti epatopatici cronici candidati al trapianto di fegato sono deputati centri epatologici della regione che hanno in cura il paziente, che attivano l'iter necessario per la valutazione, l'inserimento ed il mantenimento in lista d'attesa per il trapianto ed eseguono poi il follow-up post trapianto.

L'opzione terapeutica del trapianto di fegato può essere considerata in tutti i pazienti con cirrosi epatica e HCC che rientra nei "criteri di Milano".

- Nei pazienti in lista d'attesa per trapianto potrebbe essere indicato l'utilizzo di trattamenti neoadiuvanti (ablazione percutanea e chemioembolizzazione) allo scopo di ottenere "downstaging" dei tumori eccedenti i criteri di Milano;
- Nei pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh A e HCC che rientra nei "criteri di Milano", non candidabili al trapianto, può essere valutata la resezione chirurgica, particolarmente, ma non esclusivamente, in assenza di ipertensione portale;

- Nel caso di HCC singoli ≤ 5 cm (in particolare se < 3 cm), in pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh A per i quali la resezione chirurgica è controindicata o rifiutata dal paziente, dovrebbe essere considerato il trattamento ablativo percutaneo;
- Nel caso di HCC singolo ≤2 cm, posizionato in una sede che permetta di prevedere un'applicazione sicura della RFA, questa tecnica può essere preferita alla resezione, in quanto gravata da minori costi diretti, tempi di ricovero, morbilità e mortalità;
- Nei pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh A la TACE dovrebbe essere preferita come trattamento per le forme multinodulari e per i tumori singoli di grandi dimensioni (> 5cm), in caso di controindicazione alla chirurgia;
- Nei casi di controindicazione o di mancata risposta alla TACE dovrebbe essere considerato il trattamento con sorafenib.

<u>HCC limitato al fegato (Child-Pugh B)</u>

- Nei pazienti con HCC con Child-Pugh B, che rientrano nei "criteri di Milano" la prima opzione che va considerata è il trapianto di fegato;
- Nei pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh B e HCC, la resezione chirurgica può essere considerata in caso di tumore singolo, senza ipertensione portale clinicamente manifesta, e se è prevista una resezione limitata con buona funzionalità epatica residua (da valutare pre-intervento);
- I trattamenti ablativi percutanei rappresentano il trattamento di scelta per i pazienti con cirrosi epatica in classe Child-Pugh B non scompensata (senza ascite) ed HCC che rientra nei "criteri di Milano", ma non trapiantabili;
- Nei pazienti con cirrosi epatica in classe Child-Pugh B e tumori multifocali, la TACE può essere presa in considerazione solo in casi molto ben selezionati.

<u>HCC limitato al fegato (Child-Pugh C)</u>

La prognosi dei pazienti con HCC e cirrosi epatica in classe Child-Pugh C è dettata principalmente dallo scompenso funzionale epatico e le condizioni cliniche generali rendono inapplicabile qualsiasi trattamento oncologico sia esso locoregionale o sistemico (per l'alta probabilità di indurre un ulteriore deterioramento della funzione epatica).

- Unica opzione possibile è il trapianto, qualora si rientri nei criteri oncologici di trapiantabilità;
- Quando il trapianto non è possibile, questi pazienti devono ricevere la migliore terapia di supporto.

<u>HCC avanzato (Child-Pugh A)</u>

L'HCC avanzato è caratterizzato dalla presenza di trombosi della vena porta e/o metastasi extraepatiche. In questi casi non vi è indicazione a trattamenti locoregionali in quanto si tratta di una malattia sistemica. Nei pazienti con metastasi ossee e/o linfonodali sintomatiche è indicata la radioterapia (RT) palliativa.

- I pz con buona funzionalità epatica (Child-Pugh A) e HCC avanzato o con HCC precoce o intermedio non eleggibili per trattamenti chirurgici o loco-regionali (o nei quali tali approcci abbiano fallito), dovrebbero essere considerati candidati al trattamento con sorafenib (inibitore delle protein-chinasi con attività anti proliferativa e anti angiogenica).

Il dosaggio pieno di Sorafenib è 400 mg, per via orale, 2 volte al giorno. Gli eventi avversi più comunemente riportati sono tossicità cutanea (HFSR, *hand-foot skin reaction*), diarrea e astenia; Meno frequente è l'ipertensione arteriosa. La gestione degli effetti collaterali (in particolare HFSR e diarrea) correlati a sorafenib deve prevedere la corretta informazione del paziente in modo che possa mettere in atto misure preventive (in particolare per la tossicità cutanea), tempestivo trattamento sintomatico, l'interruzione temporanea del trattamento e/o riduzioni di dose, in base alla severità della tossicità osservata.

- Nei pazienti affetti da HCC avanzato o intermedio non eleggibili per un trattamento loco-regionale, in classe di Child-Pugh A, il trattamento in prima linea con lenvatinib (inibitore selettivo della tirosin-chinasi con attività anti angiogenica) può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto al trattamento con sorafenib.
- Nei pazienti affetti da HCC avanzato o intermedio non eleggibili per un trattamento loco-regionale in classe di Child-Pugh A, in progressione dopo terapia di prima linea con sorafenib, il trattamento con regorafenib (inibitore delle protein-chinasi con attività anti-angiogenica ed anti proliferativa) dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.
- Nei pazienti con buona funzionalità epatica (Child-Pugh A) e HCC avanzato o con HCC intermedio non eleggibili per trattamenti loco-regionali (o nei quali tali approcci abbiano fallito), pretrattati con sorafenib e una eventuale ulteriore linea di trattamento, in progressione ad almeno una di esse, il trattamento con cabozantinib (inibitore delle protein-chinasi, con attività anti angiogenica e anti proliferativa) dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.

<u>HCC avanzato (Child-Pugh B e C)</u>

- Nei pz con HCC avanzato e funzionalità epatica piuttosto compromessa (classe Child-Pugh B e C), la terapia sistemica non dovrebbe essere utilizzata.

<u>Cure Palliative</u>

Obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nella fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.

- Con un team di cure palliative, l'applicazione del modello integrato (cioè cure palliative precoci e simultanee concomitanti alle terapie oncologiche attive) dovrebbe essere sempre preso in considerazione come prima opzione per i pazienti in fase metastatica o sintomatici.

Follow-up HCC

PROCEDURA	RACCOMANDAZIONE
Esame clinico	Ogni 4 mesi nei primi 2 anni. Ogni 6 mesi successivamente
Esami ematochimici + AFP	Emocromo, funzionalità epatica e renale ogni 4 mesi nei primi 2 anni. Ogni 6 mesi successivamente. Il dosaggio dell'AFP non trova indicazione per il follow-up dopo un trattamento che ha indotto una risposta completa.
TC torace-addome-pelvi con m.d.c o RM con m.d.c. + TC torace senza mdc	Ogni 4 mesi nei primi 2 anni nei pazienti con funzione epatica buona o sufficiente (Child-Pugh A o B7) e risposta completa alla chirurgia o ad una tecnica ablativa percutanea (motivato dalla possibilità di individuare una recidiva curabile nell'80% dei pazienti). Ogni 6-12 mesi successivamente, da integrare /sostituire eventualmente con l'ecografia.
Gestione delle complicanze	Nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato identificazione di patologie cardiovascolari ed ossee. Rischio aumentato di secondi tumori.
Procedure non raccomandate	Scintigrafia ossea; PET o TC-PET
Dopo i primi 3 anni	In considerazione della complessità legata alla coesistenza della epatopatia cronica e della neoplasia è opportuno che il paziente sia seguito in ambito specialistico, preferibilmente multidisciplinare

4. CURE PALLIATIVE E CIRROSI EPATICHE

l'Italia è il Paese più vecchio d'Europa, nel quale la disabilità prolungata nell'ultima fase di vita ha imposto importanti revisioni in tema di spesa sanitaria, in modo da contenerla e da fornire risposte appropriate a nuovi modelli organizzativi. La gestione della cronicità si fonda sulle cure domiciliari ed integrate. Il 60% delle patologie croniche non oncologiche necessita di cure palliative. Le cure palliative hanno quindi la finalità di garantire un elevato standard qualitativo delle cure del fine-vita nei pazienti affetti da cirrosi epatica terminale e/o non candidati a trapianto di fegato.

Secondo la Who (World Health Organization), "le cure palliative rappresentano un approccio che migliora la qualità della vita dei pazienti e delle famiglie che si confrontano con problemi connessi alle malattie mortali, attraverso la prevenzione ed il sollievo della sofferenza per mezzo della identificazione precoce, della valutazione e del trattamento del dolore e di altri problemi fisici, psicosociali e spirituali".

Nate in ambito oncologico sono state estese a tutti i pazienti affetti da patologie croniche caratterizzate da insufficienza d'organo, attraverso un modello di simultaneous care, nel quale vengono proposte precocemente al paziente nel percorso di cura, attraverso la collaborazione tra specialisti e medici di medicina generale. Le simultaneous care hanno dimostrato di garantire al paziente una migliore qualità della vita ed migliore controllo dei sintomi.

Attualmente i pazienti con cirrosi epatica rappresentano il 60% dei bisogni di cure palliative caratterizzate da elevati standard di qualità, a causa della estrema fragilità e complessità dei soggetti coinvolti.

Questi pazienti presentano una sintomatologia particolarmente invalidante caratterizzata da dolore, prurito, ascite, compromissione dello stato di coscienza, e lamentano spesso un disagio psicologico e sociale correlato a stili di vita che hanno determinato l'insorgenza della malattia (alcolismo o abuso di sostanze a scopo voluttuario); hanno, inoltre, un'età media relativamente più bassa rispetto ad altre patologie cronico degenerative, con conseguenti e precoci ripercussioni sull'attività lavorativa.

Nel caso della cirrosi epatica, riconoscere il momento più opportuno per segnalare il paziente al servizio di cure palliative è cruciale, ma può a volte essere estremamente complesso proprio per le caratteristiche di imprevedibilità della patologia, che alterna periodi anche lunghi di relativa stabilità clinica, gestibili nel setting di assistenza primaria, a fasi caratterizzate da riacutizzazioni improvvise e a volte catastrofiche.

Risulta quindi necessario definire il momento in cui il paziente deve essere affidato al palliativista, evitando continue ed inutili riospedalizzazioni che incidono pesantemente sui costi sanitari senza produrre benefici.

L'unico strumento per ridurre la necessità di riospedalizzazione è rappresentato dalla rete di assistenza extraospedaliera, articolata nei servizi ambulatoriali, nell'assistenza domiciliare integrata e negli hospice. Anche la famiglia, in quanto elemento basilare del welfare del nostro Paese, svolge un ruolo importante in questo modello organizzativo di gestione sanitaria, nel quale il setting privilegiato è il domicilio. Nella scelta del setting assistenziale e del livello di intensità delle cure (bassa-media-alta), non si possono trascurare la

compliance del malato, la tipologia del caregiver e la rete di sostegno disponibile. In questo modello di approccio integrato i medici di medicina generale e le equipe di cure palliative specialistiche esprimono tutte le loro peculiarità, avendo da sempre una visione olistica e non esclusivamente medico-specialistica della malattia e della persona.

Score prognostici

Ai noti score utilizzati per stratificare e classificare i pazienti cirrotici (Child-Pugh e MELD Score) si aggiunge un altro strumento che consente l'identificazione precoce dei pazienti con potenziali bisogni di cure palliative, indipendentemente dalla patologia cronica da cui sono affetti e, quindi, applicabile anche ai cirrotici, è il GSF-PIG (Gold Standard Framework - Prognostic Indicator Guidance). Si tratta di uno strumento che unisce la percezione clinica dell'operatore sanitario (mediante la cosiddetta domanda"sorprendente") ad una serie di indicatori clinici generali e specifici della patologia, che sono:

- declino fisico;
- ricoveri ospedalieri ripetuti e non programmati;
- indice di Karnowsky in peggioramento;
- richiesta da parte del paziente di sospensione del trattamento;
- cadute;
- segni evidenti di malnutrizione;
- scarsa risposta ai trattamenti in corso;
- presenza di comorbidità rilevanti;
- malattia avanzata e/o con sintomi rilevanti;
- albumina sierica <2.5gr/dl;

Indicatori specifici di gravità epatologica sono:

- carcinoma epatocellulare;
- cirrosi epatica scompensata caratterizzata da ascite,encefalopatia epatica,sindrome epatorenale, infezioni batteriche ricorrenti, peggioramento del meld/child-pugh score;
- sanguinamenti digestivi.

La valutazione periodica del paziente consente al medico di valutare e documentare i bisogni del malato e della famiglia, di pianificare le cure, di dedicare un'attenzione particolare alla comunicazione, di condividere le informazioni con la rete delle cure palliative e con gli operatori del sistema e di attivare la rete delle cure palliative secondo il livello di complessità, valutata con strumenti validati.

La rete delle cure palliative

Da un punto di vista organizzativo, il paziente con cirrosi epatica può avvalersi della rete locale delle cure palliative, intesa come aggregazione funzionale ed integrata di attività assistenziali erogate, ai sensi degli articoli 23 e 31 del DPCM LEA del 12 gennaio 2017e della DGR 311 del 18/05/2018, a domicilio o in hospice

con l'obiettivo di applicare concretamente i principi delle cure palliative in ogni setting ed in ogni fase di malattia, dalle early palliative care all'end of life.

Le cure palliative rappresentano un complesso integrato di prestazioni sanitarie di tipo medico, infermieristico, fisioterapico e psicologico, completate da interventi di assistenza sociale e di supporto spirituale destinate ai pazienti con cirrosi epatica in fase molto avanzata di malattia, quando l'ammalato desidera essere assistito a casa.

Competenze della medicina generale

Il medico di medicina generale ha il compito fondamentale di occuparsi del paziente lungo tutto il percorso di malattia, gestendo in prima persona i rapporti con gli specialisti e la famiglia. La sua presenza costante garantisce una buona risposta ai mutevoli bisogni sanitari del paziente e della sua famiglia, riducendo i ricoveri ospedalieri e consentendo di affrontare le fasi finali della malattia anche a domicilio, tra i suoi affetti.

Poiché le cure e l'intensità dell'assistenza sanitaria dipendono principalmente dallo stadio di malattia, dalla presenza o meno di complicanze e dal grado di autosufficienza, l'eleggibilità del paziente affetto da cirrosi epatica in fase avanzata alle cure domiciliari è vincolata alla presenza di un valido supporter familiare a cui il medico di base deve fare riferimento.

L'assistenza della medicina di base è rivolta all'intero nucleo familiare; infatti, i familiari/conviventi di soggetti con cirrosi epatica hbv-hcv correlata devono essere sottoposti a screening sierologico ed eventualmente vaccinati, anche contro l'influenza e lo pneumococco.

Valutazione multidimensionale dei bisogni

La valutazione multidimensionale dei bisogni è una procedura indispensabile per individuare le necessità di ciascun paziente e del nucleo familiare, in modo da delineare l'approccio più adeguato. Le dimensioni incluse sono quella clinica, psicologica, nutrizionale, sociale ed eventualmente anche quella spirituale.

Ad oggi non esiste un modello di valutazione multidimensionale parametrato sul paziente epatopatico. Il "chronic liver disease questionnaire" è uno strumento disegnato per il paziente affetto da cirrosi epatica; al paziente viene chiesto di quantificare con un valore numerico da 1 (mai) a 6 (sempre) il tempo di presentazione di un sintomo nelle due settimane precedenti la valutazione; nella seconda parte viene chiesto al paziente se abbia riscontrato un cambiamento rispetto alla vita precedente e quanto esso sia stato significativo. Tale valutazione è articolata in sei domini: sintomi generali, preoccupazione, emotività, sintomi addominali, affaticamento, affettività.

Un altro strumento utile è l'Integrated Patient Care Outcome Scale (Fig. 27): si tratta di un questionario che può essere compilato dal paziente o dall'equipe sanitaria e può essere somministrato ogni 3/7 giorni. Permette di evidenziare nel tempo le modificazioni delle problematiche fisiche, psicologiche, sociali ed esistenziali, favorendo la verifica dell'efficacia degli interventi attuati ed eventualmente la loro rimodulazione.

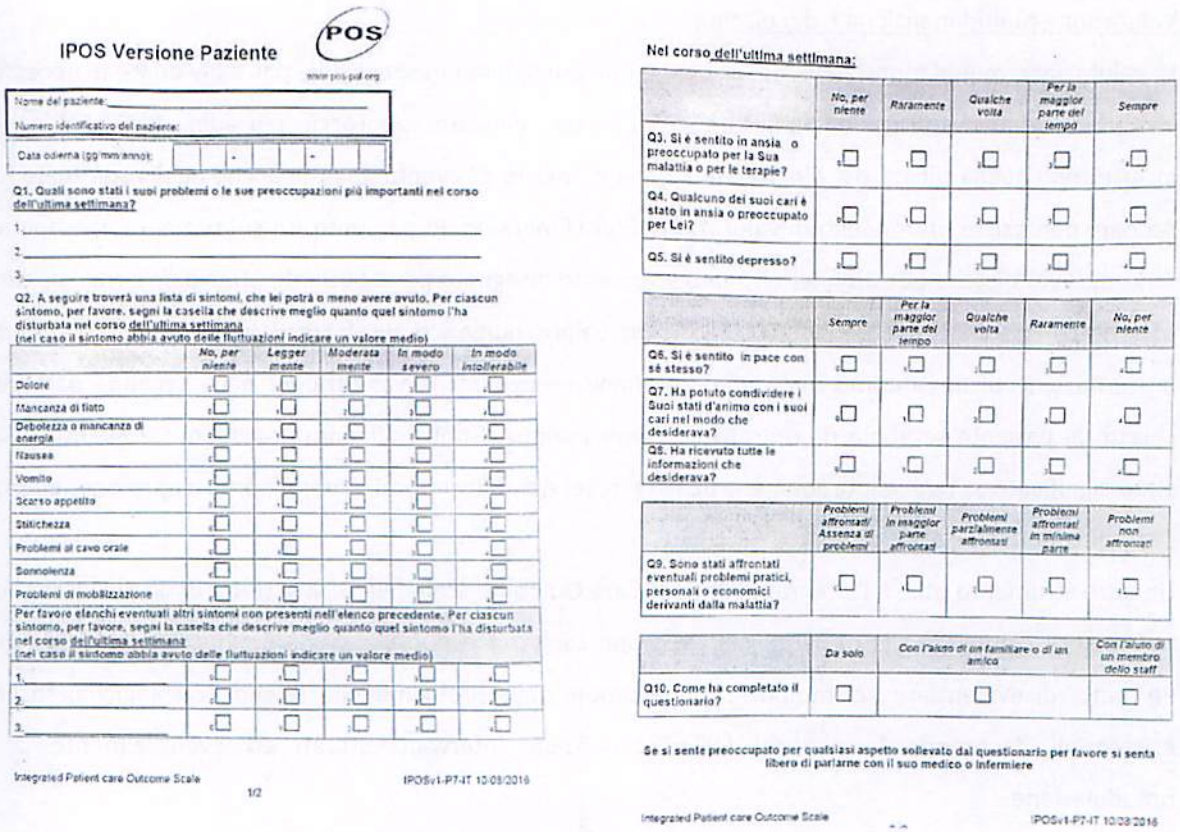
Pianificazione progressiva e condivisa delle cure

La pianificazione progressiva e condivisa delle cure rappresenta un elemento imprescindibile nell'assistenza di pazienti affetti da patologie in stadio terminale .Progettare l'assistenza con la persona ammalata significa intercettare precocemente problematiche cliniche, psicologiche, deontologiche ed etiche come, ad es., il consenso/dissenso informato nei confronti delle proposte diagnostiche e terapeutiche offerte dal personale sanitario, che possono essere affrontate solo in presenza di un'interazione relazionale di elevato livello qualitativo, che utilizzi strategie comunicative modulate sulla capacità di comprensione del paziente.

Il gap comunicativo tra paziente/famiglia e curanti può essere, infatti, multifattoriale. Da una parte, il malato ed i suoi familiari vorrebbero ricevere informazioni veritiere, ma spesso non sono in grado di prevedere che questo implica prendere coscienza del fatto che la malattia è grave e potenzialmente mortale, e per molti di loro l'offerta di cure palliative assume, paradossalmente, il significato di una condanna; dall'altra parte, questa problematica ha impatto sui curanti, che temono di infrangere le speranze degli assistiti, che spesso non sono pronti o adeguatamente preparati ad affrontare tematiche connesse al fine vita.

È importante far capire che le cure palliative rappresentano una risorsa preziosa che, insieme al lavoro degli specialisti epatologi e dei medici di medicina generale, consente la pianificazione progressiva delle cure e la riduzione degli interventi invasivi e futili nell'ultima parte della vita.

Figura 27. Integrated Patient Care Outcome Scale



IPOS Versione Paziente

Nome del paziente:

Numero identificativo del paziente:

Data odierna (gg mm/anno):

Q1. Quali sono stati i suoi problemi o le sue preoccupazioni più importanti nel corso dell'ultima settimana?

1.
2.
3.

Q2. A seguire troverà una lista di sintomi, che lei potrà o meno avere avuto. Per ciascun sintomo, per favore, segni la casella che descrive meglio quanto quel sintomo l'ha disturbata nel corso dell'ultima settimana (nel caso il sintomo abbia avuto delle fluttuazioni indicare un valore medio)

	No, per niente	Leggermente	Moderatamente	In modo severo	In modo intollerabile
Dolore	0	1	2	3	4
Mancanza di fiato	0	1	2	3	4
Debolezza o mancanza di energia	0	1	2	3	4
Nausea	0	1	2	3	4
Vomito	0	1	2	3	4
Scarso appetito	0	1	2	3	4
Stitichezza	0	1	2	3	4
Problemi al cavo orale	0	1	2	3	4
Sonnolenza	0	1	2	3	4
Problemi di mobilizzazione	0	1	2	3	4

Per favore elenchi eventuali altri sintomi non presenti nell'elenco precedente. Per ciascun sintomo, per favore, segni la casella che descrive meglio quanto quel sintomo l'ha disturbata nel corso dell'ultima settimana (nel caso il sintomo abbia avuto delle fluttuazioni indicare un valore medio)

1.	0	1	2	3	4
2.	0	1	2	3	4
3.	0	1	2	3	4

Integrated Patient care Outcome Scale 1/2 IPOSv1-P7-IT 10/08/2016

Nel corso dell'ultima settimana:

	No, per niente	Raramente	Qualche volta	Per la maggior parte del tempo	Sempre
Q3. Si è sentito in ansia o preoccupato per la Sua malattia o per le terapie?	0	1	2	3	4
Q4. Qualcuno dei suoi cari è stato in ansia o preoccupato per Lei?	0	1	2	3	4
Q5. Si è sentito depresso?	0	1	2	3	4

	Sempre	Per la maggior parte del tempo	Qualche volta	Raramente	No, per niente
Q6. Si è sentito in pace con sé stesso?	0	1	2	3	4
Q7. Ha potuto condividere i Suoi stati d'animo con i suoi cari nel modo che desiderava?	0	1	2	3	4
Q8. Ha ricevuto tutte le informazioni che desiderava?	0	1	2	3	4

	Problemi affrontati/ Assenza di problemi	Problemi in maggior parte affrontati	Problemi parzialmente affrontati	Problemi affrontati in minima parte	Problemi non affrontati
Q9. Sono stati affrontati eventuali problemi pratici, personali o economici derivanti dalla malattia?	0	1	2	3	4

	Da solo	Con l'aiuto di un familiare o di un amico	Con l'aiuto di un membro dello staff
Q10. Come ha completato il questionario?	0	1	2

Se si sente preoccupato per qualsiasi aspetto sollevato dal questionario per favore si senta libero di parlarne con il suo medico o infermiere

Integrated Patient care Outcome Scale IPOSv1-P7-IT 10/08/2016

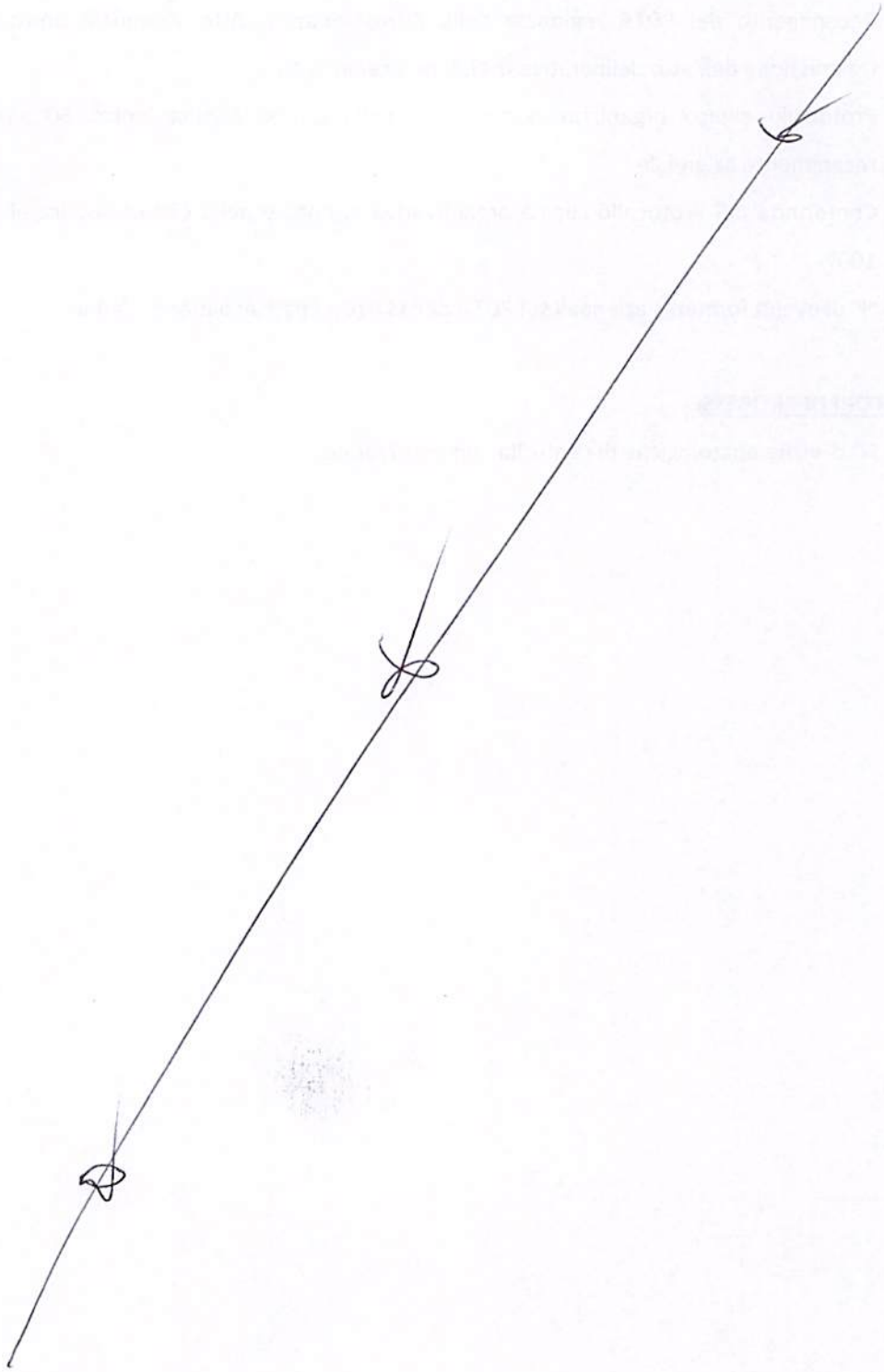
5. INDICATORI

INDICATORI ORGANIZZATIVI

- Recepimento del PDTA regionale della Cirrosi Epatica: Atto Aziendale antro 30 giorni dalla trasmissione dell'atto deliberativo di G.R. di recepimento.
- Protocollo clinico organizzativo aziendale della Cirrosi Epatica entro 60 giorni dall'atto di recepimento aziendale.
- Conformità del Protocollo clinico organizzativo aziendale della Cirrosi Epatica al PDTA regionale: 100%.
- N° di eventi formativi aziendali sul PDTA della Cirrosi Epatica: almeno 1/anno.

INDICATORI DI PROCESSO

- N° di visite epatologiche di controllo: almeno 2/anno.



(*proponente*)
UA DIREZIONE SANITARIA AZIENDALE

Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (*anno/numero*) sub (*numero*)

Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (*anno/numero*) sub (*numero*)

Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (*numero*)

Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (*numero*)

Fonte di finanziamento: _____

Data _____

Il Dirigente

_____

U.O.C. Attività Economiche e Finanziarie

Si attesta la REGOLARITÀ CONTABILE della presente spesa che trova capienza nel Bilancio di previsione anno _____.

Data: _____

Il Contabile

_____

Il Dirigente

_____

Della suestesa deliberazione viene iniziata la pubblicazione il giorno 11 LUG. 2022 con prot. n. _____ all'Albo informatico della ASL per rimanervi 15 giorni consecutivi ai sensi del d.lgs. n. 267/2000 e della L.R. n. 28/1992.

☐ La suestesa deliberazione diverrà esecutiva a far data dal_____ quindicesimo giorno successivo alla pubblicazione.

☐ La suestesa deliberazione è stata dichiarata "immediatamente eseguibile"

Firma _____

L'Addetto alla pubblicazione informatica

La trasmissione al Collegio Sindacale è assolta mediante pubblicazione sull'Albo Aziendale.

Per l'esecuzione (E) ovvero per opportuna conoscenza (C) trasmessa a:

Coordinamenti/Dipartimenti e Distretti		***Unità Operative***		***Staff***	
Coordinamento Staff di Direzione		Segreteria Generale e Affari Legali		UOC Controllo di gestione	
Dipartimento Amministrativo	☐ E ☐ C	Acquisizione Beni e Servizi	☐ E ☐ C	UOC Formazione, Qualità e Comunicazione Strategica	☐ E ☐ C
Dipartimento Tecnico-Logistico	☐ E ☐ C	Attività Economiche e finanziarie	☐ E ☐ C	UOSD Ufficio Relazioni con il Pubblico	☐ E ☐ C
Dipartimento Assistenza Territoriale	☐ E ☐ C	Gestione del Personale	☐ E ☐ C	UOSD Servizio Prevenzione e Protezione Sicurezza Interna	☐ E ☐ C
Coordinamento Assistenza Ospedaliera	☐ E ☐ C	Attività Amministrative Assistenza Territoriale e Distrettuale	☐ E ☐ C	UOSD CUP Aziendale e monitoraggio Liste di attesa	
Dipartimento Emergenza Urgenza	☐ E ☐ C	Patrimonio, Lavori e manutenzioni	☐ E ☐ C		☐ E ☐ C
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare	☐ E ☐ C	Sistemi Informativi	☐ E ☐ C		☐ E ☐ C
Dipartimento Chirurgico	☐ E ☐ C	Attività amm.ve Dipartimenti Prevenzione e Salute Mentale	☐ E ☐ C		
Dipartimento Salute Mentale	☐ E ☐ C	Attività amm.ve dei Presidi Ospedalieri	☐ E ☐ C		☐ E ☐ C
Dipartimento Oncologico	☐ E ☐ C	Direzione medica e gestione complessiva del PO di Teramo	☐ E ☐ C		☐ E ☐ C
Dipartimento Medico	☐ E ☐ C	Direzione medica e Gestione complessiva PO di Atri	☐ E ☐ C		☐ E ☐ C
Dipartimento dei Servizi	☐ E ☐ C	Direzione medica e Gestione complessiva PO di Giulianova	☐ E ☐ C	***altre Funzioni di Staff***	
Dipartimento di Prevenzione	☐ E ☐ C	Direzione medica e Gestione complessiva PO di Sant'Omero	☐ E ☐ C	Comitato Unico di Garanzia	☐ E ☐ C
Dipartimento Materno-Infantile	☐ E ☐ C	Area Distrettuale Adriatico	☐ E ☐ C	Resp.le Prevenzione Corruzione e Trasparenza	☐ E ☐ C
Distretto di	☐ E ☐ C	Area Distrettuale Gran Sasso - Laga	☐ E ☐ C	Internal Audit	☐ E ☐ C
	☐ E ☐ C	Servizio Farmaceutico Territoriale	☐ E ☐ C	Organismo indipendente di valutazione	☐ E ☐ C
	☐ E ☐ C	Medicina Penitenziaria	☐ E ☐ C	Ufficio Procedimenti Disciplinari	☐ E ☐ C
	☐ E ☐ C	Servizio Dipendenze Patologiche	☐ E ☐ C	Gestione del Rischio	☐ E ☐ C
	☐ E ☐ C	Farmacia Ospedaliera di	☐ E ☐ C	Relazioni Sindacali	☐ E ☐ C
	☐ E ☐ C	U.O. di	☐ E ☐ C		