



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Indicazioni pratiche per un modello di gestione condivisa tra medico di medicina generale e specialista epatologo del paziente con cirrosi epatica

Marco Marzioni¹, Maria Rendina¹, Ignazio Grattagliano², Alessandro Rossi², Enzo Ubaldi²

¹ Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF); Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)

Introduzione. Una gestione condivisa

La gestione del *paziente con malattia cronica* è uno dei principali problemi della medicina odierna, in quanto richiede lo sviluppo di modelli organizzativi strutturati ma al tempo stesso flessibili e 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”.

La cirrosi epatica come modello classico di patologia cronica: la malattia rappresenta l'evoluzione di patologie epatiche croniche infiammatorie e/o degenerative che portano alla cirrosi nell'arco di alcuni decenni. Questo stadio rappresenta spesso il passaggio intermedio verso forme più avanzate di compromissione morfofunzionale epatica e di coinvolgimento sistemico dell'organismo, caratterizzate dall'insorgenza di complicanze e di scompenso.

Le cause principali della malattia cirrotica sono le infezioni epatiche sostenute dai virus (HBV, HCV e HDV), l'alcol e la malattia metabolica. Accanto a queste, esistono numerose altre cause meno frequenti di danno epatico cronico nel soggetto adulto, quali, ad esempio, autoimmunità, accumulo di ferro e rame, malattie genetiche.

Studi epidemiologici indicano che in Italia ci sono circa 1.000.000 di soggetti con infezione attiva da HCV e circa 300.000 portatori di epatopatia cronica HBV-indotta. Non è noto il numero di soggetti con epatopatia cronica alcol-correlata e quanti siano quelli con steatoepatite metabolica (NASH). Quest'ultima sarebbe probabilmente responsabile dell'innalzamento delle transaminasi nel 2-3% della popolazione generale. Calcolando che circa il 20-30% dei *pazienti con epatopatia cronica* sviluppa una *cirrosi epatica* nel corso di due-tre decenni e che una quota consistente di questi andrà incontro all'insorgenza di complicanze della cirrosi, quali l'*insufficienza epatica* e l'*epatocarcinoma*, ne risulta che circa 200.000 Italiani sarebbero oggi

affetti da cirrosi epatica. Ogni anno il 5% di essi muore a causa della malattia cirrotica (circa 10.000) e circa 1.000 cirrotici all'anno subiscono in Italia il trapianto di fegato.

La maggior parte delle malattie croniche di fegato sono oggi controllabili o curabili e quindi l'arrivo alla cirrosi può essere efficacemente ritardato o persino bloccato. Allo stesso tempo, alcune forme di cirrosi possono essere efficacemente controllate, così come possono essere gestite per tempi più lunghi le complicanze della malattia. Da alcuni anni sono disponibili farmaci efficaci e sicuri, in grado di inibire stabilmente la replicazione del virus dell'epatite B in quasi tutti i pazienti, mentre sono già in commercio i primi farmaci (e altri ancora più efficaci e sicuri sono in arrivo) ad azione antivirale diretta, in grado di eliminare il virus dell'epatite C in oltre l'80% dei pazienti. A questi si aggiunge l'efficacia indiscussa delle misure dietetico-comportamentali per le forme tossiche e metaboliche.

L'efficacia delle terapie ha una ricaduta pratica in tutti gli stadi della malattia di fegato:

- nei *pazienti con epatite cronica a rischio evolutivo elevato*, un intervento precoce è in grado di indurre una completa guarigione della malattia di fegato;
- nei *pazienti con cirrosi ancora compensata*, un trattamento efficace stabilizza la malattia e previene o rallenta lo sviluppo di complicanze cliniche (ascite, sanguinamento digestivo, insufficienza epatica, ecc.), con l'eccezione dell'epatocarcinoma;
- nei *pazienti con cirrosi scompensata*, il trattamento antivirale, nel caso dell'infezione da HBV, e la sospensione dell'assunzione di alcol, riduce significativamente mortalità e morbilità, permettendo il trapianto per i pazienti in lista di attesa.

La cirrosi epatica è una causa importante di morbilità e mortalità dipendenti sia dalle complicanze della malattia stessa che dalle comorbilità (osteoporosi, malassorbimento, diabete). A causa dell'aumentata prevalenza, nei paesi

occidentali, di epatiti virali croniche e di steatoepatiti, e del loro rischio evolutivo, programmi di prevenzione e di gestione sin dai primi stadi di malattia rivestono primaria importanza.

Il medico di medicina generale (MMG) ha il compito fondamentale di identificare precocemente i soggetti con epatopatia cronica a rischio evolutivo e di gestire efficacemente quelli con cirrosi epatica considerando che quest'ultima spesso non presenta manifestazioni cliniche fino al comparire delle complicanze. Il sospetto dovrà essere suggerito dall'alterazione di parametri ematici (rapporto AST/ALT, piastrinopenia, aumento della bilirubina e della fosfatasi alcalina, riduzione dell'albumina e del tempo di protrombina) ed ecografici (nodularità, ipertrofia lobo caudato, irregolarità dei margini).

Al MMG interessa in particolar modo sia la diagnosi eziologica che quella clinica differenziale con gli stadi pre-cirrotici, al fine di programmare specifici interventi preventivi, terapeutici e di sorveglianza. Per quanto riguarda la diagnosi, nuove metodiche non-invasive, atte a quantificare l'estensione della fibrosi epatica, stanno affiancando e precedendo sempre più l'esame istologico su biopsia epatica. Alcune di queste presentano valori predittivi positivi superiori all'85%.

Pertanto l'approccio sequenziale di fronte ad un sospetto di cirrosi epatica dovrà essere: conferma diagnostica, identificazione eziologica, stadiazione e prognosi, eventuale selezione per trapianto.

Appare evidente che l'identificazione precoce del soggetto con epatopatia cronica, la stadiazione della sua malattia e un intervento personalizzato di terapia e/o monitoraggio sono passaggi essenziali per la cura ottimale di questi pazienti e per garantire, al tempo stesso, la sostenibilità economica degli interventi sanitari. Da un punto di vista terapeutico, al di là dei trattamenti specifici, molta attenzione dovrà essere posta all'immunizzazione (vaccinazioni), all'apporto nutritivo e al mantenimento dello stato di salute generale.

Una gestione condivisa basata sulla stretta collaborazione tra MMG e specialista epatologo, attraverso l'individuazione dei rispettivi

compiti, appare necessaria affinché il percorso assistenziale complessivo del paziente con cirrosi epatica sia caratterizzato da appropriatezza diagnostico-terapeutica, anche in virtù degli elevati costi di gestione di questo specifico paziente sia in termini di indagini diagnostiche che di trattamento.

Il MMG può contribuire in maniera significativa alla gestione di questo percorso assistenziale mediante:

- precoce identificazione dei soggetti portatori di malattia epatica cronica a rischio evolutivo;
- identificazione dei pazienti da avviare allo specialista epatologo per completamento diagnostico (stadiazione malattia) e definizione del programma di cura e monitoraggio;
- informazione del paziente;
- 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), incluse anche le complicanze sistemiche della malattia epatica e quelle del paziente trapiantato.

Il presente documento, elaborato e condito dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e dalla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), costituisce un rapido strumento di consultazione (cartaceo o elettronico) che fornisce semplici e chiare indicazioni sulla gestione quotidiana del paziente con cirrosi epatica.

Il documento è organizzato in 12 sezioni che ripercorrono il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con cirrosi epatica. In ciascuna delle sezioni, sono specificate, sotto forma di domande, le principali azioni che il MMG deve intraprendere per questi pazienti. Per ciascuna domanda, è stata elaborata una scheda di risposta con indicazioni sintetiche e pratiche. È inoltre possibile approfondire quanto riportato nelle schede andando nella sezione "Per saperne di più", dove è allegata una selezione degli articoli scientifici più rappresentativi.

Sezione 1. "Case finding"

Scheda 1.1. Quali soggetti sono a rischio di cirrosi epatica e devono essere sottoposti a valutazione clinico-laboratoristica-strumentale?

Categorie a rischio di cirrosi:

- portatori di malattia epatica cronica da virus epatitico maggiore (HBV, HCV, HDV);
- soggetti dediti cronicamente all'alcol;
- pazienti affetti da epatopatia cronica metabolica con transaminasi elevate e/o fibrosi (NASH);
- portatori di alterazioni del metabolismo del ferro o del rame;
- pazienti affetti da malattia epatica di natura autoimmune;
- portatori cronici di elevazione degli indici epatici in assenza di una causa identificata;

- soggetti in cui l'indice APRI (AST/Piastriane) sia > 1,5-2;
- pazienti con rapporto AST/ALT > 1, laddove siano state escluse le forme autoimmuni e le alcoliche.

Non deve essere mai tralasciata:

- la possibile concomitanza di due o più cause di malattia epatica cronica nello stesso paziente;
- l'uso cronico di farmaci e/o rimedi alternativi epatotossici;
- la ricerca dettagliata del consumo di alcol;
- anamnesi familiare positiva per patologie epatiche.

Scheda 1.2. Quali esami ematici richiedere per accertare la causa di una cirrosi epatica?

Pur essendo espressione di citolisi e quindi di danno epatocellulare, la presenza di ipertransaminasemia non è né indice di gravità di malattia né di evoluzione. Molti casi di pazienti con epatopatia cronica anche già cirrotica decorrono per anni con andamento ondulante delle transaminasi o addirittura con costante normo-transaminasemia.

Marcatori di malattia epatica cronica e abbinamento eziologico

Marcatori virali	Categorie diagnostiche
HBsAg, anti-HBc, HBV-DNA	Epatite da HBV
Anti-HCV, HCV-RNA	Epatite da HCV
Anti-HDV	Epatite da virus delta
Parametri biomorali	Categorie diagnostiche
MCV ↑ gGT ↑	Epatopatia da alcol
Glicemia, colesterolo, trigliceridi	NAFLD/NASH
Sideremia ↑, ferritina ↑, saturazione transferrina % ↑	Emocromatosi
gGT ↑, fosfatasi alcalina ↑, bilirubina ↑	Colestasi
Ceruloplasmina ↓, cupremia ↑	M. Wilson
Anti-mitocondrio	Cirrosi biliare primitiva
Anti-nucleo, anti-muscolo liscio, anti-LKM	Epatite autoimmune
p-ANCA	Colangite sclerosante primitiva
α1-antitripsina ↓	Deficit α1-antitripsina

Sezione 2. Inquadramento diagnostico in Medicina Generale e definizione dei pazienti da inviare allo specialista

Scheda 2.1. Quali esami di I livello richiedere nel sospetto di cirrosi epatica? Quando inviare allo specialista epatologo un soggetto con cirrosi epatica?

Lo screening biomorale di I livello per epatopatia cronica in genere segue il riscontro occasionale o ricercato, nei soggetti a rischio, di alterazione degli indici epatici (transaminasi, gGT, bilirubina) o quello di immagini di indagini strumentali eseguite per altri motivi, e può configurare differenti situazioni:

Alterazioni laboratoristiche di I livello da ricercare in caso di epatopatia cronica

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, ...)

In base ai risultati ottenuti dalle indagini di I livello, il paziente ha spesso indicazione ad ulteriori approfondimenti diagnostici che il MMG può richiedere in base alle sue competenze o affidarle allo specialista.

Alterazioni laboratoristiche di II livello da ricercare in caso di epatopatia cronica

Parametri ematici	Abbinamento clinico
Ceruloplasmina	M. Di Wilson (< 40 aa) (↓)
α1-antitripsina	Deficit α1-antitripsina (↓)
Autoanticorpi ANA, SMA, LKM-1, LC-1	Epatite autoimmune
HBV-DNA	Epatite HBV
HCV-RNA	Epatite HCV



Valutazione epatologica

Le indagini laboratoristiche su riportate sono spesso fortemente indicative di malattia cronica di fegato. Quando completate le indagini di I e II livello, il paziente necessita di inquadramento specialistico, possibilmente dopo aver già eseguito un'ecografia dell'addome.

Alterazioni dell'imaging ecografico indicative di cirrosi epatica

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

Ulteriori indagini di esclusiva competenza specialistica

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

Sezione 3. Stadiazione e monitoraggio del paziente con cirrosi epatica

Scheda 3.1. Classificazione di Child-Pugh e score MELD

La storica classificazione di Child-Pugh, pur rappresentando i pazienti in maniera statica, risulta essere a tutt'oggi un valido strumento per inquadrare anche prognosticamente il paziente cirrotico.

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 < 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*, <http://www.mdcalc.com/meld>) fornisce invece valide informazioni sulla mortalità per cirrosi ed è usato per assegnare ai pazienti il grado di priorità nelle liste per trapianto.

Scheda 3.2. Monitoraggio del paziente

Un paziente affetto da cirrosi epatica necessita di un programma di stretta sorveglianza per la diagnosi precoce delle complicanze della malattia. La valutazione dello stato nutrizionale e la misurazione periodica del peso corporeo sono misure importanti per la gestione del paziente.

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. In genere, i pazienti con cirrosi stabilmente compensata sono autosufficienti e richiedono solo controlli semestrali dei parametri ematici ed ecografici.

- *Funzionalità epatica e renale* (transaminasi, γ-GT, fosfatasi alcalina, protidogramma, bilirubina totale e frazionata, INR, emocromo, creatinina, sodiemia, potassiemia);
- *ecografia dell'addome superiore*. L'ecografia potrebbe essere eseguita direttamente dallo specialista in occasione della visita, in relazione alle differenti realtà locali.

I controlli biomorali 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 (ogni 3-4 mesi). In questi ultimi si aggiunge anche il monitoraggio dell'eventuale ipertensione portale (ecocolor Doppler, esofagogastroscoopia).

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

In presenza di scompenso o complicanze mediche, è necessario e utile organizzare quanto prima un'assistenza domiciliare che eviti continue e ripetute ospedalizzazioni. Creando sinergie tra il MMG, il distretto e lo specialista, è possibile attivare un programma di assistenza domiciliare integrata dedicato ai pazienti con cirrosi epatica scompensata o complicata. Mantenere questi assistiti in cura domiciliare presenta vantaggi economici per il SSN (riduzione dei costi) e pratici per l'ammalato (offerta di continuità assistenziale). La grande rilevanza sociale di queste considerazioni è intuibile se si considera che la speranza di vita media a 5 anni di un cirrotico compensato è del 69-75%, mentre quella del soggetto scompensato è del 16-22%.

I requisiti essenziali per garantire l'eleggibilità del paziente ad adeguate cure domiciliari sono:

- presenza di condizioni cliniche compatibili con la permanenza a domicilio e di risorse che permettano interventi sanitari effettuali e appropriati;
- presenza di un valido supporto familiare che consenta la continuità delle cure;
- valutazione dell'autosufficienza mediante scale a punteggio per malati cronici, tipo quella di Karnofsky.

Sezione 4. "Counselling"

Scheda 4.1. Comunicare al paziente e ai familiari la diagnosi di cirrosi epatica

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). A questo spesso si aggiunge la percezione della condizione di "essere infetto e potenzialmente contagioso" nel caso di infezione cronica virale.

Il MMG ha il compito importante di guidare il paziente e i suoi familiari, in sintonia con lo specialista epatologo, 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 (*non è pensabile che una persona modifichi la visione e*

la prospettiva di vita senza cognizione dei vantaggi che possono derivargli dal seguire i consigli e le prescrizioni terapeutiche).

Scheda 4.2. Quali misure comportamentali/indicazioni sullo stile vita consigliare a un soggetto con cirrosi epatica?

Ruolo fondamentale del MMG è quello di guidare il paziente verso una consapevole gestione del proprio problema. È 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 e 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 e attività fisica

- È noto che la presenza di fattori di danno epatico (alcol, obesità, diabete, insulino-resistenza, dislipidemia, farmaci epatotossici) sia 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).
- È sempre opportuno consigliare una dieta varia ed equilibrata.
- In caso di sovrappeso, dislipidemia o accerata insulino-resistenza, motivare il paziente a ridurre l'introito di carboidrati a rapido assorbimento e di grassi animali.
- È 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, rasoio, oggetti personali da taglio);
- praticare tatuaggi e piercing in ambienti non controllati;
- rapporti sessuali non protetti con partner 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) e 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 anti-epatite B*.
- I pazienti con cirrosi epatica e i pazienti trapiantati, se non presenti controindicazioni specifiche, devono essere sottoposti a *vaccinazione stagionale contro l'influenza e a vaccinazione anti-pneumococcica*.

Scheda 4.3. Quali indicazioni dare 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 ed lo pneumococco.

Sezione 5. Definizione del programma diagnostico-terapeutico del paziente con cirrosi epatica

Scheda 5.1. Quali sono i ruoli dello specialista epatologo e del MMG e le loro modalità di interazione nella definizione del programma diagnostico-terapeutico?

- La stadiazione della malattia e l'impostazione del successivo iter di monitoraggio o terapeutico sono responsabilità dello spe-

cialista epatologo, che deve condividere le scelte con il MMG.

- La *definizione del programma terapeutico deve essere posta dallo specialista epatologo*, tenendo in considerazione la progressione della malattia, le condizioni generali del paziente e le comorbidità eventualmente presenti.
- Il *MMG deve informare lo specialista epatologo* riguardo lo stato di salute generale del paziente, con particolare riferimento a patologie extra-epatiche (cardiache, metaboliche, renali, psichiatriche), alle terapie in corso e alla presenza di condizioni personali o familiari che possano influire negativamente sull'aderenza al programma diagnostico-terapeutico.
- Lo *specialista epatologo deve informare* con regolarità, e in maniera esaustiva, il MMG sulla situazione clinica del paziente, utilizzando i sistemi disponibili nella realtà locale (referti scritti, sistemi informatici integrati, ecc.). È altresì importante che si stabilisca, sin dall'inizio, un canale di comunicazione diretto e rapido tra lo specialista epatologo e il MMG (via mail o telefono), volto soprattutto a sostenere eventuali emergenze o necessità.

Scheda 5.2. Quali sono i pazienti con cirrosi epatica che devono essere seguiti prevalentemente dallo specialista epatologo?

- 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 alla gestione del programma di monitoraggio antropometrico, bioumorale e strumentale (ecografia).

Scheda 5.3. Quali sono i pazienti con cirrosi epatica che devono essere seguiti prevalentemente dal MMG?

- 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 nucleotidici.
- Pazienti con cirrosi epatica che per età e presenza di comorbidità non hanno indicazione a trattamento eziologico (virale, ferro-depletivo, ecc.).

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 visita specialistica periodica, al fine di rivalutare lo stadio e le caratteristiche della malattia e/o riconsiderare le eventuali indicazioni terapeutiche.

Sezione 6. Monitoraggio del paziente con cirrosi epatica affidato prevalentemente al MMG

Di seguito sono suggeriti dei profili di monitoraggio per i pazienti la cui gestione è affidata prevalentemente al MMG. Variazioni del quadro clinico epatologico osservate in corso di monitoraggio pongono indicazione a una rivalutazione da parte dello specialista.

Scheda 6.1. Quali esami di controllo prescrivere?

È sufficiente effettuare un controllo a cadenza semestrale di:

- transaminasi, γ -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.

Scheda 6.2. Quali indagini strumentali prescrivere?

Nei soggetti con cirrosi epatica che non abbiano mai riportato episodi di scompenso, è sufficiente effettuare un controllo a cadenza semestrale di:

- ecografia addome con ecocolordoppler della vena porta e dei vasi splanchnici.

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 esofagogastroscoopia.

Sezione 7. Gestione e monitoraggio del paziente con scompenso ascitico

L'ascite è la complicanza più frequente e la maggiore causa di ospedalizzazione dei pazienti cirrotici, ma anche la condizione meglio gestibile in ambito domiciliare.

Il riposo a letto, la restrizione idrica (< 1,5 l/die) e la dieta iposodica sono i primi presidi terapeutici. Tra le indicazioni generali da distribuire al paziente e ai suoi familiari è particolarmente importante che avvenga la misurazione giornaliera del peso corporeo, il metodo più efficace per il controllo della ritenzione idro-salina e dell'ascite. Il paziente deve interpellare il MMG quando l'aumento del peso supera i 2-4 kg in pochi giorni.

Il trattamento diuretico [antialdosteronici (100-400 mg/die) in associazione con diuretici d'ansa (furosemide 25-150 mg/die) a dosi progressivamente crescenti] è la terapia di scelta.

Scheda 7.1. Quali esami di controllo prescrivere?

In presenza del primo scompenso ascitico, il paziente andrebbe ospedalizzato al fine di effettuare una rivalutazione della condizione di malattia e per meglio identificare la causa determinante lo scompenso.

In ogni caso, l'inquadramento e il monitoraggio di un episodio di scompenso ascitico prevede, oltre all'esecuzione di un'ecografia, il dosaggio dell'albuminemia, della creatinina, della sodiemia e della potassiemia, della sodiuria e della potassiuria delle 24 h, la misurazione della diuresi e del peso corporeo. Queste indagini devono essere ripetute ogni 3-7 giorni fino al raggiungimento del compenso e successivamente ogni 1-3 mesi.

Scheda 7.2. Quando consultare lo specialista?

Il paziente necessita di una rivalutazione specialistica in presenza di un primo scompenso ascitico e successivamente, quando lo stesso dovesse diventare resistente ai trattamenti diuretici. In questi casi è possibile concordare con lo specialista il trattamento migliore da poter iniziare in ambiente ospedaliero e con eventuale prosecuzione a domicilio del paziente.

La terapia diuretica potrà essere affiancata dalla paracentesi, eseguibile anche in ambiente domiciliare, seguita dall'infusione di albumina (8 g albumina/l di ascite rimossa) insieme a diuretici. La paracentesi è da riservare ai casi di ascite recidivante e poco responsiva ai diuretici e deve consistere nella rimozione di volumi di 5-8 litri.

La somministrazione di albumina a cicli o dopo paracentesi, pur essendo un rimedio altamente efficace nel mantenere il compenso e la diuresi, è regolamentata da disposizioni generali (nota AIFA) e regionali, laddove emanate, con limitazioni legate al frequente uso improprio e ai costi del prodotto.

Occorre dedicare una particolare attenzione agli stati di oligoanuria conseguenti a disidratazione o a squilibrio elettrolitico, spesso legati ad uso protratto ed eccessivo di diuretici.

Scheda 7.3. Quando ricoverare il paziente?

Il ricovero in ospedale è consigliabile, in presenza di un primo scompenso ascitico e ogni qualvolta il paziente necessiti di una rivalutazione della condizione epatica incluso l'esame del liquido ascitico.

I pazienti con ascite refrattaria (non responsiva a diuretici ai massimi dosaggi e paracentesi), peritonite batterica spontanea (infezione del liquido ascitico) o insufficienza renale (sindrome epato-renale) devono essere tempestivamente ospedalizzati.

Sezione 8. Sorveglianza per epatocarcinoma (HCC) e indicazioni terapeutiche

Scheda 8.1. Quali pazienti sottoporre a sorveglianza per HCC?

La sorveglianza per HCC deve essere effettuata in quanto costo-efficace in tutti i seguenti pazienti:

- pazienti con cirrosi in classe A o B di Child-Pugh;
- pazienti con cirrosi in classe C di Child-Pugh in attesa di trapianto di fegato;
- pazienti non-cirrotici con epatopatia cronica (fibrosi epatica \geq F3 Metavir o \geq 10 Kpa all'elastografia [Fibroscan]).

Nota bene: condizione essenziale per tutte le categorie di pazienti sopra elencate è quella di non presentare controindicazioni al trattamento radicale o palliativo efficace.

Scheda 8.2. Quali esami richiedere per la sorveglianza per HCC?

- La sorveglianza deve basarsi sull'impiego dell'*ecografia epatica ripetuta ogni 6 mesi*;
- L'ecografia dovrebbe essere eseguita *sempre* da un operatore medico esperto di ecografia epatica.
- Il dosaggio ematico dell'alfa-fetoproteina (AFP) *non* è un test efficace per la sorveglianza.

Scheda 8.3. Quale follow-up post-trattamento è suggerito in un paziente con HCC?

La scelta del trattamento in un paziente con HCC è innanzitutto guidata dalla presenza di eventuali controindicazioni, dalla grandezza, numerosità e localizzazione dei noduli, età del paziente, comorbidità e classe di Child. Esistono alcune classificazioni internazionali basate su questi parametri che aiutano lo specialista nella scelta. Quest'ultima dipende anche dalle locali possibilità di trattamento e in alcuni casi possono essere anche combinate.

In genere, il sospetto di HCC è posto dall'ecografia o dalla TAC. Qualunque trattamento venga

intrapreso dovrebbe essere sempre successivo alla conferma istologica di HCC su agobiopsia ecoguidata.

I trattamenti loco-regionali a invasività limitata sono: la termoablazione con radiofrequenza e l'alcolizzazione (entrambe eco-guidate), segue la chemioembolizzazione, in genere più invasiva e determinante, una distruzione di una quota maggiore di parenchima epatico, e quindi la resezione chirurgica. La chemioterapia con *Sorafenib*, farmaco anti-angiogenico, è indicata nei casi più avanzati e non altrimenti trattabili. Per una quota limitata di pazienti, un'opzione risolutiva è rappresentata dal trapianto di fegato.

Il monitoraggio domiciliare del paziente dimesso dopo trattamento per HCC, prevede soprattutto la valutazione dell'andamento degli indici di citolisi e di sintesi epatica insieme all'*imaging* ecografico e/o TAC, allo scopo di monitorare l'estensione dell'area di necrosi e la funzione epatica residua.

Il paziente con diagnosi di HCC, trattato con successo o non, rimane un paziente critico per recidiva o diffusione del tumore. Per questi motivi, il monitoraggio clinico-laboratoristico-strumentale – lo stesso descritto in scheda 3.2 – deve essere più ravvicinato (2-3 mesi). Spesso è necessaria l'esecuzione di TAC o RMN con mezzo di contrasto.

Sezione 9. Gestione e monitoraggio del paziente con encefalopatia epatica

La diagnosi di encefalopatia epatica è fondamentalmente una diagnosi clinica. Il paziente con cirrosi epatica che presenti sonnolenza, stato confusionale, disorientamento temporospaziale, *flapping tremor* delle mani, andatura instabile, parola rallentata è verosimilmente affetto da encefalopatia epatica. Questa è classificabile in quattro stadi che giungono fino al coma. Qualunque stadio può potenzialmente regredire con adeguata terapia.

Scheda 9.1. Identificazione delle cause determinanti la comparsa di encefalopatia epatica

Le cause responsabili dell'insorgenza di encefalopatia epatica possono essere diverse. Non deve essere tralasciata la considerazione che queste manifestazioni sono indice di una malattia avanzata e di una riserva epatica funzionale estremamente ridotta.

Tra le cause precipitanti un'encefalopatia epatica devono essere ricercati soprattutto gli squilibri idro-elettrolitici spontanei o farmaco-indotti (diuretici), la stipsi, i sanguinamenti gastro-intestinali, le infezioni (urinarie e respiratorie), l'uso di sedativi del SNC, lo scompenso glicemico e l'avanzamento della malattia epatica.

Scheda 9.2. Quale trattamento domiciliare instaurare?

Il trattamento di questa complicanza della cirrosi epatica prevede di pari passo l'identificazione della causa sottostante e quindi il suo trattamento specifico (antibiotici, reidratazione, sospensione di alcune terapie farmacologiche, normalizzazione dell'evacuazione, arresto del sanguinamento gastro-intestinale, ecc.) e la terapia per l'encefalopatia [somministrazione di lattulosio per clistere (500 ml diluito al 50% con acqua), somministrazione orale di lattulosio o lattitolo (1-3 cucchiaini 3 volte al dì) e di rifaximina (400 mg tre volte al dì)].

Scheda 9.3. Quando ricoverare il paziente?

Il paziente con encefalopatia epatica può essere trattato a domicilio con l'intervento di personale infermieristico laddove le condizioni ambientali e familiari lo consentano.

In presenza di un mancato o insufficiente miglioramento del quadro neurologico dopo 12-24 ore di trattamento, è consigliabile ricoverare il paziente in ambiente ospedaliero per ottimizzare il monitoraggio dei parametri bioumorali e gli interventi terapeutici.

Sezione 10. Gestione e monitoraggio del paziente con ipertensione portale

Scheda 10.1. Diagnosi di ipertensione portale e delle sue complicanze

Si definisce ipertensione portale una differenza di pressione tra la vena porta e la pressione nelle vene sovraepatiche (gradiente porto sistemico) > 6 mmHg. La diagnosi di ipertensione portale è effettuata clinicamente quando sono presenti le sue complicanze (ascite, varici, encefalopatia porto-sistemica) o mediante segni radiologici o clinici.

Le complicanze più frequenti che compaiono nella storia naturale del paziente con ipertensione portale sono la splenomegalia che si associa spesso a ipersplenismo e quindi a pancitopenia e la comparsa di varici esofagee e/o gastriche e di gastropatia congestizia con relativo rischio di sanguinamento.

La diagnosi delle alterazioni vascolari esofago-gastriche è affidata all'endoscopia.

Scheda 10.2. Quale follow-up del paziente con ipertensione portale?

La presenza di ipertensione portale spesso complica la storia naturale del paziente con cirrosi epatica.

Il follow-up del paziente con ipertensione portale prevede l'esecuzione di un'esofagogastroscoopia ogni 3 anni se al primo controllo non

sono state rilevate varici, e ogni anno in presenza di varici.

Nel paziente con varici importanti, oppure con varici di piccole dimensioni ma in stadio Child B-C, occorre avviare la profilassi farmacologica.

Scheda 10.3. Quali competenze per il MMG e quali per lo Specialista nel trattamento del paziente?

Il trattamento dell'ipertensione portale è rivolto prevalentemente alla prevenzione del sanguinamento da rottura di varici esofagee. La terapia dell'ipertensione portale è di prevalente competenza dello specialista. Inizialmente, qualora non sussistano controindicazioni, è possibile trarre giovamento da una terapia con β -bloccanti non selettivi (propranololo, carvedilolo) a dosi in grado di ridurre la frequenza cardiaca del 25%.

Il MMG ha il compito di verificare e controllare l'efficacia del trattamento con β -bloccanti attraverso la misurazione della frequenza cardiaca che deve mantenersi più bassa di almeno il 25% rispetto a quella pre-trattamento affinché abbia un effetto ipotensivante a livello splancnico.

Lo specialista disegna il programma di follow-up in base alle caratteristiche emodinamiche del paziente (timing dell'ecocolordoppler portale, della esofagogastroscoopia, ecc.) ed è sua competenza la decisione sul tipo di intervento da effettuare in caso di sanguinamento gastrointestinale (legatura varici, TIPS, anastomosi chirurgica, ecc.).

Sezione 11. Gestione delle comorbidità della cirrosi epatica

Scheda 11.1. Il diabete

Diabete e cirrosi sono due entità cliniche spesso strettamente correlate. Il diabete ha una prevalenza maggiore nei pazienti con cirrosi metabolica (NASH), da epatite C e da emocromatosi, e rappresenta un fattore evolutivo negativo.

Il trattamento dietetico è il primo rimedio per contrastare l'iperglicemia. La terapia successiva è rappresentata dagli antidiabetici orali, preferenzialmente di nuova generazione, nei pazienti con cirrosi compensata (Child A) e insulina nei gradi più avanzati di malattia.

Le sulfaniluree possono essere somministrate avendo particolare cautela al rischio di ipoglicemia. Non ci sono studi sufficienti a stabilire se i glicozoni e le incretine possano essere usati nel paziente cirrotico.

In linee generali, gli antidiabetici orali non sono indicati nel trattamento del diabete in soggetti con cirrosi scompensata. In queste condizioni, l'insulinoterapia rappresenta il miglior approccio terapeutico.

Scheda 11.2. L'osteoporosi

Le epatopatie croniche si associano molto spesso a osteodistrofia metabolica che rappresenta una grave complicanza compromettente la qualità di vita del paziente cirrotico.

La prevenzione e la cura dell'osteoporosi sono particolarmente importanti nei pazienti con cirrosi candidabili a trapianto di fegato.

Lo studio del metabolismo fosfo-calcico rappresenta, pertanto, un'importante valutazione da effettuare annualmente nel paziente cirrotico. Questo ha particolare rilievo nei soggetti con cirrosi colestatiche e autoimmuni.

Il controllo del metabolismo fosfo-calcico è importante anche nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo per l'attività pro-osteoporotica di alcune terapie farmacologiche.

Il trattamento dell'osteoporosi si basa sull'uso dei bifosfonati, calcio e vitamina D.

Scheda 11.3. La malnutrizione e il malassorbimento

La malnutrizione è un fattore prognostico negativo nel paziente cirrotico. Consiste nella perdita di massa muscolare, ipoalbuminemia, ridotta resistenza alle infezioni, sanguinamento da varici esofagee.

Le cause sono molteplici e includono uno scarso apporto nutrizionale, malassorbimento, uso di alcolici, nausea cronica e senso di ripienezza gastrica soprattutto nei pazienti con compressione addominale da ascite.

Lo stato nutrizionale del paziente con cirrosi epatica dovrebbe essere monitorato.

Le cure odontoiatriche sono particolarmente importanti per consentire un'adeguata mastica-

zione. La supplementazione multivitaminica è spesso indicata; quella con aminoacidi ramificati *per os* può essere utile nei soggetti con cirrosi scompensata.

Il supporto nutrizionale ha indicazione solo nei soggetti gravemente malnutriti in lista d'attesa per trapianto.

Scheda 11.4. Vaccinazioni e prevenzione delle infezioni

Le infezioni rappresentano un grave fattore di rischio per mortalità nel paziente cirrotico, in quanto possono precipitare sia verso un'insufficienza epatica che renale. I pazienti cirrotici spesso non presentano segni tipici dell'infezione e a volte sono anche apiretici; pertanto la comparsa di febbre rappresenta indicazione sufficiente al trattamento antibiotico. La prima scelta ricadrà su chinolonici e cefalosporine. Il ricovero in ospedale sarà riservato ai casi di debilitazione grave e/o comparsa di insufficienza d'organo.

La prevenzione delle infezioni è quindi un intervento sanitario particolarmente importante in questi soggetti e comporta l'immunizzazione attiva contro l'epatite A e B in tutti i pazienti con cirrosi epatica che non risultino immuni. A tutti i

soggetti con cirrosi epatica e a tutti i trapiantati è fortemente consigliata anche la vaccinazione antinfluenzale e quella anti-pneumococcica. Queste vaccinazioni sono da estendere anche ai conviventi dei pazienti epatopatici.

L'antibiotico-profilassi a lungo termine è indicata nella prevenzione della recidiva della peritonite batterica spontanea (norfloxacina 400 mg/die o ciprofloxacina 750 mg/una volta a settimana).

Sezione 12. Gestione e monitoraggio del paziente in fase pre- e post-trapianto

Il trapianto di fegato è una terapia ormai consolidata per la cura della cirrosi epatica scompensata e, in casi selezionati, dell'epatocarcinoma. Il perfezionamento delle tecniche chirurgiche, delle soluzioni di conservazione degli organi e la possibilità di controllare il rigetto con una serie di farmaci ad azione immunosoppressiva estremamente efficace, ne rende ormai la terapia di scelta in una ampia serie di malattie epatiche che evolvono verso l'insufficienza epatica.

La diffusione delle indicazioni al trapianto ha tuttavia portato a far crescere la discrepanza tra il numero sempre più ampio dei pazienti che sono bisognosi di questo intervento e il numero di donatori disponibili (<http://ministerosalute.it/trapianti>) rendendo necessario lo stabilire regole di accessibilità al trapianto ampiamente condivise a livello internazionale e basate sui dati di evidenza disponibili.

Diverse sono le competenze del MMG e dello specialista epatologo dei trapianti.

Scheda 12.1. Quali competenze per lo specialista

Le indicazioni e controindicazioni al trapianto di fegato in Italia sono ampiamente note (http://www.webaisf.org/media/7898/commissione_trapianto_fegato.pdf) e sostanzialmente condivise nei Centri Trapianto Nazionali, i quali operano, pur con delle variazioni legate alle specifiche esperienze del Centro, sulla base di un corpo comune di norme e discipline coordinate dal Centro Nazionale Trapianti (www.trapianti.salute.gov.it).

Il trapianto rappresenta l'ambito medico nel quale la stretta collaborazione tra MMG e specialista epatologo deve raggiungere il livello più alto, nella consapevolezza che la loro migliore interazione rappresenti un presupposto fondamentale per il successo di questa cura. Qui di seguito sono elencate le principali competenze dello specialista epatologo dei trapianti:

1. **Identificazione del potenziale candidato:** alla individuazione della comparsa, da parte del MMG o dello specialista epatologo, dei segni e sintomi di scompenso della malattia o di epatocarcinoma segue il riferimento del paziente ad un Centro specialistico direttamente collegato al Centro trapianti.
2. **Valutazione pre-trapianto.** Tale fase, affi-

data prevalente all'epatologo dei trapianti, attraverso l'esecuzione di una serie di esami ematochimici e strumentali di approfondimento è volta non solo a confermare l'indicazione ma anche a definire eventuali fattori di rischio o controindicazioni alla procedura. Un momento fondamentale di questo processo sarà la definizione dello "stadio di malattia" del paziente per la attribuzione, una volta in lista di attesa, del punteggio di gravità e quindi della priorità di allocazione dell'organo.

3. **Immissione in lista di attesa:** il cosiddetto bilancio pre-trapianto culminerà in una valutazione collegiale e condivisa dell'epatologo, del Chirurgo e dell'Anestesista, al termine della quale il paziente riceverà un parere sulla sua candidabilità a trapianto. Tale giudizio potrà essere di iscrizione in lista, di necessità di ulteriori approfondimenti ovvero di non inclusione in lista per la presenza di controindicazioni che rendono non vantaggiosa l'opzione trapiantologica.
4. **Codice di esenzione:** il paziente in lista di attesa per trapianto ha diritto ad una esenzione per patologia (050) che di fatto permette allo stesso di poter usufruire delle prestazioni necessarie al monitoraggio della sua malattia seguendo una corsia preferenziale che ne abbrevi i tempi di attesa.

I limiti della trapiantabilità: la notevole sproporzione esistente tra il numero di organi disponibili e il numero di pazienti bisognosi della cura e l'importante impegno di risorse che la procedura richiede ha reso necessario la identificazione di *score* prognostici di gravità di malattia: il Child-Pugh ma soprattutto il MELD score, che è di fatto il linguaggio comune sulla base del quale viene gestita la lista di attesa. In assenza di eccezioni, il punteggio di MELD 15 è ritenuto essere il punteggio di severità della malattia epatica al di sotto del quale il trapianto epatico non risulta essere accompagnato da un beneficio per il ricevente mentre risulta dannoso per il sistema in quanto sottrae un organo utilizzabile per un altro ricevente con punteggio MELD superiore. Fa eccezione l'epatocarcinoma che trova indicazione al trapianto a prescindere dallo score MELD se in stadio T2 come descritto dai cosiddetti criteri di Milano (nodulo singolo inferiore a 5 cm o massimo tre noduli singolarmente con diametro non superiore ai 3 cm di diametro).

La lista di attesa: mentre il paziente è in lista di attesa, un attento e regolare follow-up ha l'obiettivo di controllare la permanenza della indicazione e a gestire, il più prontamente possibile, eventi come infezioni, emorragia digestiva, squilibrio idro-elettrolitico e metabolico che potrebbero pregiudicare il risultato del trapianto stesso o porre il paziente in una condizione di rischio inaccettabile.

L'assegnazione dell'organo avviene sulla base di quattro fondamentali parametri: compatibilità di gruppo sanguigno, stadio di gravità di malattia, compatibilità antropometrica tra donatore e ricevente e anzianità di permanenza in lista di

attesa. È una lista dinamica che viene periodicamente aggiornata in base al variare delle condizioni dei singoli pazienti all'interno dello stesso gruppo sanguigno.

Scheda 12.2. Quali competenze per il MMG

Il MMG riveste un ruolo importante nella gestione del paziente con cirrosi epatica sia in fase pre-trapianto, sia nel post-trapianto. Egli infatti è un attore fondamentale di questo articolato processo non solo nella collaborazione con lo specialista per la risoluzione delle problematiche cliniche di base (gestione delle infezioni, mantenimento dello stato nutrizionale, monitoraggio domiciliare dello stato idrodinamico) ma anche interagendo con l'ambito familiare di cui è il conoscitore più profondo.

Per tutto il periodo precedente l'intervento, il MMG deve contribuire a mantenere alte le aspettative del paziente e a garantirne uno stretto monitoraggio della condizione clinica. È indispensabile che il MMG e il personale medico del centro trapianti che segue il paziente siano in stretto contatto per tutto il periodo che precede ma anche di quello successivo all'intervento attraverso linee telefoniche e mail dedicate.

Nella fase pre-trapianto, l'aderenza del paziente ai programmi diagnostico-terapeutici deve essere assicurata con la collaborazione vigile del MMG. L'insorgenza di complicanze o la non aderenza ai programmi di monitoraggio deve essere tempestivamente segnalata al centro trapianti. Paziente e familiari/conviventi devono ricevere le proposte vaccinali (Scheda 11.4) sia nel periodo di attesa, sia nel post-trapianto.

Nella fase post-trapianto, è auspicabile che il paziente e il MMG ricevano dal centro trapianti un elenco di farmaci non somministrabili al paziente. L'eventuale insorgenza di una patologia extra-epatica rilevante deve essere segnalata allo specialista epatologo e di conseguenza concordata la gestione.

In Italia, il trapianto da donatore vivente è consentito in Centri selezionati. Tuttavia, tale pratica trova, a livello nazionale, una scarsa applicazione. Le ragioni sono da ricercare nella complessità del processo (valutazione del potenziale donatore, aspetti psicologici e iter autorizzativo) e nella necessità che il ricevente soddisfi comunque i criteri di eleggibilità per il trapianto da cadavere. Spesso invece, la richiesta del paziente e della famiglia viene formulata o per situazione di progressivo aggravamento delle condizioni generali (quando la probabilità

di insuccesso del trapianto sia talmente alta da risultare inaccettabile) o per la comparsa di condizioni ritenute controindicazioni al trapianto da cadavere (epatocarcinoma non soddisfacente i criteri di Milano). Inoltre, i potenziali donatori, da studiare in ambito familiare, dopo essere stati sottoposti ad un rigido protocollo di studio volto a verificare la effettiva idoneità alla epatectomia parziale, non infrequentemente risultano inidonei per l'alta prevalenza del dismetabolismo/steatosi nella popolazione generale.

Non ultimo, l'identificazione del donatore e la sua motivazione all'atto della donazione prevede molto spesso la partecipazione attiva del MMG, fondamentale ai fini di una valutazione sanitaria completa e di rassicurazione, indispensabili all'atto decisionale.

L'albumina nel paziente con cirrosi epatica

In Italia, come di seguito riportato, la prescrivibilità dell'albumina è regolamentata dalla nota AIFA n. 15 (<http://agenziafarmaco.gov.it>).

Nota 15

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:

- **dopo paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica;**
- **grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica, nella sindrome nefrosica o nelle sindromi da malassorbimento (ad es. intestino corto post-chirurgico o da proteino-dispersione), non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia.**

Mentre in diverse condizioni cliniche, come pazienti in condizioni critiche e ipovolemia, ustioni o ipoalbuminemia da malnutrizione non esistono dati di evidenza a favore dell'impiego dell'albumina, ci sono invece numerose evidenze scientifiche a supporto di una indicazione nella cirrosi epatica, rappresentate soprattutto dalla protezione della funzione renale post-paracentesi e nella peritonite batterica spontanea. Nella cirrosi è infatti generalmente riconosciuto un effetto favorevole dell'albumina dopo paracentesi evacuativa e, ad alte dosi, una riduzione della mortalità nella peritonite batterica spontanea attraverso la protezione della funzione renale.

L'utilizzo di brevi cicli periodici di albumina sarebbero associati a un lieve miglioramento nei pazienti con grave ritenzione idrosalina non

responsiva al trattamento diuretico. Una serie di problematiche metodologiche negli studi finora condotti non hanno reso finora forte questa indicazione. A livello nazionale si è in attesa di un importante studio multicentrico, finanziato dall'AIFA, che dovrebbe a breve fornire una risposta definitiva e identificare i dati effettivi di evidenza su cui riformulare le indicazioni di impiego e gli ambiti di prescrivibilità.

In attesa di questi dati di evidenza, ragioni legate al costo elevato di questo emoderivato hanno portato al differente declinare di questa Nota nelle differenti regioni italiane, tanto che in molte, appositi "tavoli tecnici" sono stati creati per monitorare i costi e gli ambiti di impiego che possono così variare di regione in regione o, addirittura, nei diversi ospedali della stessa regione. In alcune regioni, è stato finanche introdotto il valore sierico di 2 g/dl come soglia per la prescrivibilità in caso di cirrosi epatica scompensata.

Per saperne di più:

- Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF). *Libro bianco AISF 2011. Proposta per un piano nazionale per il controllo delle malattie epatiche. Definizione ambiti e possibili interventi.* <http://www.webaisf.org> Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. *The present and future disease burden of hepatitis C (HCV) infection with today's treatment paradigm.* J Viral hepat 2014;21(Suppl 1):34-59.
- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trial.* BMJ 1998;317: 35-40.
- de Franchis R, Baveno V Faculty. *Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension.* J Hepatol 2010;53:762-8.
- D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. *Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients.* Aliment Pharmacol Ther 2014;39:1180-93.
- Fagioli S, Colli A, Bruno R, et al. *Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AISF consensus conference.* J Hepatol 2014;60:1075-89.
- Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, et al. *Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial.* J Hepatol 1999;30:639-45.
- Italian Association of the Study of the Liver (AISF). *Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver: the multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma.* Dig Liver Dis 2013;45:712-23.