



LIBRO BIANCO



LE MALATTIE EPATICHE

Definizione di ambiti e interventi per un approccio integrato

2024



A.I.S.F.

LIBRO BIANCO

LE MALATTIE EPATICHE

Definizione di ambiti e interventi per un approccio integrato

In collaborazione con **LS CUBE**



© Edizione Novembre 2024

PRESENTAZIONE SOCIA.I.S.F.

CHE HANNO CONTRIBUITO ALLA STESURA DEL LIBRO BIANCO

Alessio Aghemo, MD, PhD, è Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Digerente e Direttore del Dipartimento di Scienze Biomediche presso Humanitas University a Milano. È autore di oltre 300 pubblicazioni focalizzate principalmente sulla diagnosi, storia naturale e terapia delle epatopatie croniche. È stato Segretario Generale di A.I.S.F. dal 2021 al 2023.

Giuseppe Cabibbo, MD, PhD, è Professore Associato di Gastroenterologia c/o l'Università di Palermo. È specialista in Gastroenterologia dal 2008. Esperto nella gestione dei pazienti con epatocarcinoma, dei trattamenti locoregionali e delle terapie sistemiche. Autore di oltre 200 pubblicazioni indicizzate su PubMed; ha contribuito alla redazione di linee guida italiane sulla gestione dell'epatocarcinoma. È stato membro del Comitato Scientifico di A.I.S.F.

Vincenza Calvaruso, MD, PhD, è Professore Associato di Gastroenterologia presso l'Università degli Studi di Palermo. È specialista in Gastroenterologia dal 2008. Esperto nella gestione dei pazienti con malattie croniche di fegato con particolare attenzione alla cirrosi e all'ipertensione portale, le malattie autoimmuni del fegato e le epatiti virali. Autore di >150 pubblicazioni indicizzate su PubMed con scopus H-index di 45, Google-Scholar H-index di 53. È membro del Comitato Scientifico della Cooperazione di Baveno e ha partecipato alla stesura delle ultime raccomandazioni della Consensus sull'ipertensione portale (Baveno VII). È componente del comitato esecutivo del Network italiano per la ricerca e la cura delle malattie autoimmuni del fegato (ITAILD). Attualmente ricopre la carica di Segretario di A.I.S.F.

Marco Carbone è Professore Associato della Università di Milano-Bicocca e Dirigente Medico della Unità di Epatologia e Gastroenterologia della ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Milano). Insieme al Prof. Invernizzi coordina il gruppo di ricerca del Centro delle Malattie Autoimmuni del Fegato dell'Università di Milano-Bicocca. Si è laureato a Roma, ha proseguito la sua formazione epatologica nel Regno Unito, dove ha portato avanti gli studi di dottorato di ricerca sulle malattie colestatiche del fegato nel Dipartimento di Genetica Medica della University of Cambridge. La sua ricerca è focalizzata sullo studio dei meccanismi che causano le malattie colestatiche croniche, la colangite sclerosante primitiva e la colangite biliare primitiva.

Vincenzo Cardinale, MD, PhD, Professore Associato di Gastroenterologia, Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I di Roma, dipartimento di Medicina Traslationale e di Precisione. Ha dedicato la sua carriera alla ricerca multidisciplinare traslationale in epatologia e gastroenterologia negli ultimi 15 anni. Ha scoperto nicchie di cellule staminali/progenitrici nell'albero biliare e nel duodeno e ha studiato il loro ruolo nella rigenerazione dei tessuti, nelle malattie del fegato e nelle neoplasie. In seguito ai suoi studi, la ricerca sull'albero biliare ha guadagnato sempre più attenzione e le sue indagini hanno introdotto nuove prospettive in fisiopatologia, patobiologia e medicina rigenerativa.

Roberta D'Ambrosio è Dirigente Medico presso la S.C. Gastroenterologia ed Epatologia della Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico. È specialista in Gastroenterologia ed Endoscopia dal 2009 e ha una formazione in Anatomia Patologica, che l'ha portata a vivere e lavorare in Francia. Da sempre si occupa di epatopatie croniche, con un focus particolare su quelle a genesi virale. Inoltre, si occupa delle complicanze epatiche in setting specifici, tra cui le emoglobinopatie e il trapiant-

to, sia di midollo che di organo solido. Autore di numerose pubblicazioni indicizzate su PubMed, è Professore a Contratto presso l'Università degli Studi di Milano. Inoltre, è membro del Comitato Scientifico di A.I.S.F., membro della Commissione Tecnica "Steatoepatite Non-Alcolica" della Rete Regionale Epato-Gastroenterologica di Regione Lombardia e referente per lo screening regionale HCV.

Giacomo Germani, MD, PhD, è Professore Associato di Gastroenterologia presso l'Università degli Studi di Padova. È specialista in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva dal 2010 e lavora presso l'Unità Trapianto Multiviscerale dell'Azienda Ospedale - Università di Padova. Esperto nella gestione dei pazienti con malattia epatica acuta e cronica, prima e dopo trapianto di fegato, con particolare attenzione alle patologie alcol-correlate. Autore di oltre 150 pubblicazioni indicizzate su PubMed. Ha ottenuto il Diploma dell'European Board of Transplant Medicine nel 2011 e il Diploma di Transplant Hepatologist dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (A.I.S.F.) nel 2013. Dal 2023 è Chair dell'European Liver and Intestine Transplant Association e dal 2024 membro del Comitato Scientifico di A.I.S.F.

Stefano Gitto, MD, PhD, è ricercatore a tempo Determinato di tipologia B c/o il Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica dell'Università degli Studi di Firenze. Attività clinica presso la SOD di Medicina Interna ed Epatologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze. Specialista in Malattie dell'apparato digerente dal 2016. Qualifica professionale di Epatologo dei Trapianti. Abilitazione Scientifica Nazionale a Professore di II fascia in Gastroenterologia e Medicina Interna. È membro del Comitato Coordinatore di A.I.S.F.

Massimo A Iavarone, MD, PhD, è Professore Associato di Gastroenterologia presso l'Università degli Studi di Milano. È specialista in Gastroenterologia dal 2007. Esperto nella gestione dei pazienti con epatocarcinoma (dalla diagnosi precoce al trattamento locoregionale e sistemico), con cirrosi ed indicazione a trapianto di fegato. Autore di oltre 150 pubblicazioni indicizzate su PubMed, ha contribuito alla redazione di linee guida italiane sulla gestione delle lesioni epatiche benigne ed è stato revisore delle linee guida Italiane ed Europee per la gestione dell'epatocarcinoma. È membro dell'Educational Committee di EASL (European Association for the Study of the Liver) e Associate Editor di Hepatology.

Loreta Kondili è professoressa di Medicina presso l'Università Internazionale di Medicina Unicamillus ed è specialista in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva dal 2005. Ha conseguito il dottorato di ricerca nel 2015. È Primo Ricercatrice presso il Centro per la Salute Globale dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma. Ha svolto la sua attività di ricerca principalmente all'epidemiologia clinica della malattia del fegato e all'epatopatia virale cronica. È esperta del Ministero della Salute per il Piano Nazionale di Eliminazione delle Epatiti Virali B e C, e dell'Agenzia Europea del Farmaco. È membro di A.I.S.F. e dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) di cui è parte del Policy, Public Health and Advocacy Committee. È coautrice di oltre 100 pubblicazioni scientifiche indicizzate su Pubmed e Scopus, ha coordinato il consensus di varie società scientifiche per lo screening dell'epatite C ed è frequente relatrice in convegni nazionali e internazionali.

Quirino Lai, MD, PhD, è Professore Associato di Chirurgia Generale presso Sapienza Università di Roma. È specialista in Chirurgia Generale dal 2011. Esperto nei trapianti

di d'organo addominali, con particolare attenzione all'epatocarcinoma, alla transplant oncology e alle nuove tecnologie di rigenerazione degli organi. Autore di circa 300 pubblicazioni indicizzate su PubMed. È membro dello Special Interest Group sulla Transplant Oncology dell'International Liver Transplant Society (I.L.T.S.). È stato membro del Comitato Scientifico di A.I.S.F.

Vincenzo La Mura, MD, PhD, è Professore Associato di Medicina Interna presso l'Università Statale di Milano. Specialista in Medicina Interna dal 2007 presso l'Università di Napoli, ha conseguito il dottorato di ricerca in emodinamica epatica presso l'Università di Barcellona, Spagna, nel 2010. Attualmente è Internista Epatologo presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. Le sue ricerche sono nel campo della cirrosi, delle malattie rare del fegato su base vascolare, delle connessioni tra fegato e malattie della coagulazione. Ha partecipato alla scrittura delle ultime linee guida italiane e internazionali sulla ipertensione portale ed è nello steering committee del gruppo internazionale di Baveno. È autore di documenti guida internazionali per preservare la salute del fegato nei pazienti con disturbi emorragici congeniti e nei candidati a terapia genica per l'emofilia. È membro del Comitato Scientifico A.I.S.F. Partecipa all'Editorial board di Journal of Hepatology, la rivista ufficiale della associazione Europea per lo Studio del Fegato (E.A.S.L.), e di Digestive and Liver Disease, la rivista ufficiale dell'A.I.S.F.

Giuseppe Marrone, MD, PhD, è Dirigente Medico presso la Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma. È specialista in Medicina Interna dal 2015. Fin dal 2014 si occupa della gestione dei pazienti candidati a trapianto di fegato presso il Centro Trapianti del Policlinico Gemelli. Nel 2019 ha ottenuto la qualifica professionale di Epatologo dei Trapianti di A.I.S.F. Autore di oltre 60 pubblicazioni indicizzate su PubMed. È membro del Comitato Scientifico di A.I.S.F.

Mario Masarone, MD, PhD, è Professore Associato di Medicina Interna presso l'Università degli Studi di Salerno. Specialista in Medicina Interna. Esperto di Malattie Epatiche. Autore di oltre 100 pubblicazioni indicizzate su PubMed e Scopus. Ha contribuito alla stesura delle linee guida Italiane sulla gestione della steatosi epatica non alcolica. Membro del Comitato Coordinatore Scientifico di A.I.S.F. dal 2018 al 2022.

Sara Montagnese, MD, PhD, è Professore Associato di Medicina Interna all'Università di Padova e Professore Ordinario di Cronobiologia all'Università del Surrey, UK. Si occupa di encefalopatia epatica e di disturbi del ritmo sonno-veglia nell'epatopatia avanzata e in altre patologie internistiche. Autrice di oltre 170 pubblicazioni, è stata Presidente della International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) e membro del Comitato Scientifico di A.I.S.F.

Salvatore Petta, MD, PhD, è Professore Associato di Gastroenterologia presso l'Università degli Studi di Palermo. È specialista in Gastroenterologia dal 2007. Esperto nella gestione dei pazienti con malattie croniche di fegato con particolare focus sulle epatopatie virali e metaboliche. Autore di >300 pubblicazioni indicizzate su PubMed con scopus H-index di 73, Google-Scholar H-index di 86. Ha partecipato alla stesura delle Linee guida italiane sulla MASLD ed alle linee guida europee sulla valutazione non invasiva del danno epatico. È stato membro e Segretario di A.I.S.F.

Francesca Romana Ponziani è ricercatrice presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma ed epatologo presso il Centro per le Malattie dell'Apparato Digerente (CEMAD) della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. È esperta di patologie epatiche virali, metaboliche e autoimmuni oltre ad essere coordinatrice del tumor board istituzionale per la gestione del carcinoma epatocellulare. Ha conseguito il diploma di Epatologo dei Trapianti di A.I.S.F. nel 2015 e successivamente il diploma onorario nel 2019. È stata membro del Comitato Scientifico di A.I.S.F. ed è parte del direttivo della società italiana di medicina interna (SIMI) sezione Lazio. È inoltre autrice di 200 articoli scientifici con più di 5.500 citazioni.

Marco Senzolo, MD, PhD, dirigente medico presso la Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova, responsabile della UOS Malattie Vascolari Epatiche e Trattamento Avanzato Ipertensione Portale. È specialista in Gastroenterologia dal 2006. Esperto nella gestione dei pazienti con malattie vascolari epatiche e complicanze della ipertensione portale, attuale segretario del Vascular Liver Disease Group (VALDIG). Autore di oltre 250 pubblicazioni indicizzate su PubMed; ha contribuito alla redazione di linee guida italiane sulla gestione delle malattie vascolari epatiche. È stato membro del Comitato Scientifico di A.I.S.F.

Luca Valenti è Professore Associato di Medicina Interna presso il Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti presso il Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Milano ed è stato research fellow presso il Diabetes Research Center della Columbia University, NY. È responsabile dell'Unità di Medicina di Precisione - Centro Risorse Biologiche e della ricerca clinica e traslazionale presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico di Milano. I suoi principali interessi di ricerca sono le malattie metaboliche e genetiche del fegato, l'applicazione di approcci di medicina di precisione nel campo dell'epatologia, con un focus particolare sulla malattia epatica steatosica/metabolica e sui disordini metabolici e genetici. È stato membro del comitato scientifico e del Consiglio Direttivo dell'EASL fino al 2022 ed è Editor-in-chief di Liver International.

Si ringrazia inoltre l'Advisory Board composto dai seguenti soci referenti di AISF:

Domenico Alvaro
Paolo Angeli
Raffaele Bruno
Elisabetta Bugianesi
Patrizia Burra
Calogero Cammà
Paolo Caraceni
Massimo Colombo
Antonio Craxì
Stefano Fagiuoli
Antonio Gasbarrini
Edoardo Giannini
Pietro Invernizzi
Pietro Lampertico
Ana Lleo
Fabio Marra
Marcello Persico

Francesco Paolo Russo
Pierluigi Toniutto
Franco Trevisani

ALLA PREPARAZIONE DEL LIBRO BIANCO HANNO CONTRIBUITO

Altems Advisory, Spin-off Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma

Miche Basile
Eugenio Di Brino
Sofia Di Pippo
Agostino Fortunato
Filippo Rumi

Associazione EpaC ETS

Marco Bartoli
Massimiliano Conforti
Ivan Gardini

Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio (DEP)

Nera Agabiti
Laura Angelici
Claudia Marino

Istituto Nazionale della Previdenza Sociale (INPS)

Fabrizia Favalli
Raffaele Migliorini
Roberto Muscatello
Marco Trabucco Aurilio

Istituto nazionale di Statistica (ISTAT), Servizio Sistema integrato salute, assistenza e previdenza

Roberta Crialesi
Enrico Grande
Francesco Grippo

LS CUBE

Filippo Metalli
Maria Petruccelli
Rosanna Sovani

INDICE

<i>ABBREVIAZIONI</i>	12
<i>PREFAZIONE</i>	16
<i>L'IMPEGNO DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ</i>	18
<i>INTRODUZIONE</i>	20
<i>EPATITI VIRALI CRONICHE</i>	24
<i>STEATOSI EPATICA AD ETIOLOGIA METABOLICA</i>	42
<i>EPATOPATIA ALCOL-CORRELATA</i>	62
<i>MALATTIE GENETICHE E RARE DEL FEGATO</i>	80
<i>MALATTIE AUTOIMMUNI E COLESTATICHE</i>	96
<i>CIRROSI EPATICA</i>	114
<i>NEOPLASIE PRIMITIVE DEL FEGATO</i>	132
<i>TRAPIANTO DI FEGATO</i>	148
<i>IMPATTO ECONOMICO DELLE MALATTIE EPATICHE IN ITALIA</i>	168
<i>CORNICE NORMATIVA: LA "CASSETTA DEGLI ATTREZZI"</i>	204
<i>ANALISI DEI BENEFICI ASSISTENZIALI INPS PER LE MALATTIE EPATOBILIARI</i>	224
<i>APPROFONDIMENTO - ANALISI DEI DATI E SISTEMI INFORMATIVI NELLA REGIONE LAZIO: CIRROSI E EPATITI</i>	230
<i>CONCLUSIONI</i>	240

ABBREVIAZIONI

AA	ALCOLISTI ANONIMI
ADI	ASSISTENZA DOMICILIARE INTEGRATA
AGENAS	AGENZIA NAZIONALE PER I SERVIZI SANITARI REGIONALI
AIC	AUTORIZZAZIONE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIDO	ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA DONAZIONE DI ORGANI
AIDS	ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SINDROME
ALD	ALCOHOL-RELATED LIVER DISEASE
ANCI	ASSOCIAZIONE NAZIONALE COMUNI ITALIANI
ASL	AZIENDA SANITARIA LOCALE
ATC	CLASSIFICAZIONE ANATOMICA- TERAPEUTICA - CHIMICA
AUD	ALCHOL USE DISORDER
BCS	BUDD-CHIARI SYNDROME
BI	INTERVENTO BREVE
BPCO	BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA
CDC	CASE DI COMUNITÀ
CE	CIRROSI EPATICA
CEIS	CENTRO DI STUDI ECONOMICI ED INTERNAZIONALE
CESD	CHOLESTERYL ESTER STORAGE DISEASE
CLEP	COMITATO DETERMINAZIONE LIVELLI ESSENZIALI DELLE PRESTAZIONI
CNT	CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI
COT	CENTRALI OPERATIVE TERRITORIALI
D.LGS.	DECRETO LEGISLATIVO
DAA	DIRECT-ACTING ANTIVIRALS
DL	DECRETO LEGGE
DM	DECRETO MINISTERIALE
DPCM	DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
DRG	DIAGNOSIS RELATED GROUPS
EASL	EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER
EBP	EVIDENCE BASED PROGRAMS
EE	ENCEFALOPATIA EPATICA
ELTR	EUROPEAN LIVER TRANSPLANT REGISTRY
EMA	EUROPEAN MEDICINES AGENCY
ERN	EUROPEAN RARE NETWORK
ESLD	END-STAGE LIVER DISEASE
FDA	FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
HBV	HEPATITIS B VIRUS
HBV	HEPATITIS B VIRUS
HCC	HEPATOCELLULAR CARCINOMA
HCC	HEPATOCELLULAR CARCINOMA
HCV	HEPATITIS C VIRUS
HCV	HEPATITIS C VIRUS
HDL	HIGH DENSITY LIPOPROTEINS
HDV	HEPATITIS D VIRUS
HEA	HEALTH EQUITY AUDIT
HIV	HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS
HIV	HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS
ICC	INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA
ICD	INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES

IFEC *INFERMIERE DI FAMIGLIA E COMUNITÀ*
IFN *INTERFERON*
ISTAT *ISTITUTO NAZIONALE DI STATISTICA*
LEA *LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA*
LEP *LIVELLI ESSENZIALI DELLE PRESTAZIONI*
LOF *LOSS OF FUNCTION*
LT *LIVER TRANSPLANT*
MASH *METABOLIC-DYSFUNCTION ASSOCIATED STEATOHEPATITIS*
MASLD *METABOLIC-DYSFUNCTION ASSOCIATED STEATOSIC LIVER DISEASE*
MCNT *MALATTIE CRONICHE NON TRASMISSIBILI*
MDC *MAJOR DIAGNOSTIC CATEGORIES*
MELD *MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE*
MMG *MEDICO DI MEDICINA GENERALE*
MSM *MEN WHO HAVE SEX WITH MEN*
NAFLD *NON ALCOLIC FATTY LIVER DISEASE*
NASH *NON-ALCOHOLIC STEATO-HEPATITIS*
NEA *NUMERO EUROPEO ARMONIZZATO*
NGS *NEXT GENERATION SEQUENCING*
NUC *NUCLEOS(T)IDICI*
OMS *ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ*
ONG *ORGANIZZAZIONE NON GOVERNATIVA*
ONU *ORGANIZZAZIONE DELLE NAZIONI UNITE*
PAI *PROGETTO DI ASSISTENZA INDIVIDUALE*
PDTA *PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE*
PITER *PIATTAFORMA ITALIANA PER LO STUDIO DELLE TERAPIE DELLE EPATITI VIRALI*
PNC *PIANO NAZIONALE CRONICITÀ*
PNEV *PIANO NAZIONALE PER LA PREVENZIONE DELLE EPATITI VIRALI*
PNMR *PIANO NAZIONALE PER LE MALATTIE RARE*
PNP *PIANO NAZIONALE DELLA PREVENZIONE*
PNP *PIANO NAZIONALE PER LA PREVENZIONE*
PNRR *PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA*
PRP *PIANO REGIONALE DELLA PREVENZIONE*
PSVD *PORTO-SINUSOIDAL VASCULAR DISORDER*
PUA *PUNTI UNICI DI ACCESSO*
PVT *PORTAL VEIN THROMBOSIS*
SDO *SCHEDE DI DIMISSIONI OSPEDALIERA*
SEE *SPAZIO ECONOMICO EUROPEO*
SEIEVA *SISTEMA EPIDEMIOLOGICO INTEGRATO DELLE EPATITI VIRALI ACUTE*
SIAS *SISTEMA INFORMATIVO DELL'ASSISTENZA SPECIALISTICA*
SID *SOCIETÀ ITALIANA DI DIABETOLOGIA*
SIMID *SISTEMA DI NOTIFICA DELLE MALATTIE INFETTIVE E DIFFUSIVE*
SIO *SISTEMA INFORMATIVO OSPEDALIERO*
SIO *SOCIETÀ ITALIANA OBESITÀ*
SIS *SISTEMI INFORMATIVI SANITARI*
SIMIT *SOCIETÀ ITALIANA DI MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI*
SSN *SISTEMA SANITARIO NAZIONALE*
TBC *TUBERCOLOSI*
TIPS *TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTO-SYSTEMIC SHUNT*

TT *THINK TANK*
UCA *UNITÀ DI CONTINUITÀ ASSISTENZIALE*
UE *UNIONE EUROPEA*
UPI *UNIONE PROVINCE ITALIANE*
VLD *VASCULAR LIVER DISEASES*

PREFAZIONE

**A cura del Sen. Giovanni Berrino,
Presidente dell'Intergruppo Epatiti Virali e
Malattie del Fegato**

È con grande piacere che ho voluto sottoscrivere la Prefazione del Libro Bianco di AISF 2024.

Nel mio ruolo di componente della 10° Commissione Affari Sociali, Sanità, Lavoro pubblico e privato, Previdenza sociale del Senato della Repubblica e di Presidente dell'Intergruppo Parlamentare "Epatiti Virali e Malattie del Fegato", ho apprezzato molto il lavoro portato avanti da AISF – Associazione Italiana per lo Studio del Fegato, nel delineare l'attuale scenario di riferimento per tutte le patologie croniche del fegato.

Le malattie del fegato rappresentano un'emergenza epidemiologica e clinica sia a livello mondiale che nazionale, con forte impatto economico per il Servizio Sanitario Nazionale, e purtroppo con ancora molte barriere che impediscono una corretta ed efficiente gestione del paziente.

Ritengo fondamentale rafforzare la comunicazione tra la Comunità Scientifica, i Pazienti e le Istituzioni di riferimento su tematiche di tale impatto per la salute pubblica e per il sistema stesso.

Pertanto, con questa Prefazione voglio ribadire il mio impegno personale e di Presidente dell'Intergruppo "Epatiti Virali e Malattie del Fegato" a lavorare in sinergia con AISF, affinché questo Libro Bianco possa rappresentare la base per una consensus proattiva, superare le attuali barriere strutturali e delineare la migliore strategia di gestione e cura del paziente.

Presidente dell'Intergruppo Epatiti Virali e Malattie del Fegato
GIOVANNI BERRINO

L'IMPEGNO DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**A cura del Prof. Rocco Bellantone,
Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità**

Il lavoro di redazione del Libro Bianco sulle malattie del fegato di AISF, che ha coinvolto diversi stakeholders impegnati nell'ambito della salute pubblica e delle malattie del fegato, presenta a tutte le parti interessate un quadro completo e mostra, in maniera evidente, come quella delle patologie epatiche sia un'area terapeutica complessa e in continua mutazione come dimostrano i recenti studi epidemiologici. La modificazione dell'epidemiologia della malattia, delle coorti di riferimento e l'influenza di molteplici fattori spronano la scienza a costanti progressi. Una tale complessità, nell'ottica di essere gestita al meglio a beneficio della qualità di vita dei pazienti e della sostenibilità del nostro sistema sanitario, richiede un intervento sistemico e che coinvolga tutte parti interessate, dai decisori pubblici alle società scientifiche, passando per i maggiori esperti del settore.

In qualità di presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, che lavora quotidianamente per la tutela, la sicurezza e la prevenzione della salute pubblica orientando le politiche sanitarie nazionali sulla base di evidenze scientifiche, sono orgoglioso del patrimonio di competenze che il Libro Bianco contiene e al quale l'ISS ha avuto il piacere di contribuire.

L'ISS riconosce la volontà e l'impegno di AISF per accrescere ogni giorno la consapevolezza collettiva sulle malattie del fegato, che è cruciale per implementare strategie di prevenzione efficaci, poiché una popolazione informata è più capace di riconoscere i sintomi precoci e adottare comportamenti salutari. Strumenti come questo Libro Bianco, rappresentano un valido supporto per affrontare con maggiore consapevolezza e prontezza le sfide attuali e future che interessano il mondo delle epatopatie, come la prevenzione del carcinoma epatocellulare e la progressione della steatosi epatica non alcolica, che sta registrando un forte aumento a causa della diffusione dell'obesità e del diabete. Riunire competenze ed expertise diverse è fondamentale per garantire la migliore gestione di malattie, come quelle del fegato, che ad oggi è resa ancora più critica dalla diffusione di stili di vita poco sani e dalla carenza di programmi di screening preventivi su larga scala.

L'informazione e la consapevolezza possono ridurre i fattori di rischio legati a condizioni come l'epatite e la steatosi epatica, migliorando la salute pubblica e alleviando il carico sui sistemi sanitari. Tale consapevolezza deve essere propria anche delle istituzioni, al fine di affrontare in modo strategico e coordinato le sfide sanitarie legate a queste condizioni.

Il Libro Bianco, affronta nel dettaglio tutte queste importantissime sfide a cui l'ISS contribuisce ogni giorno con il potente strumento della ricerca, che rappresenta la 'missione' che contraddistingue l'Istituto da novant'anni. E domani, come ieri, il lavoro proseguirà nello spirito di una rigorosa, continua, e sistematica raccolta dati, confermando la proficua collaborazione con AISF volta a garantire le migliori cure per tutti i cittadini.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
ROCCO BELLANTONE

INTRODUZIONE

A cura di Vincenza Calvaruso e Alessio Aghemo

L'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) fondata nel 1970 e riconosciuta, nel maggio 1998, con decreto ministeriale dal Governo italiano, è l'unica associazione nazionale rappresentativa per lo studio del fegato. Con oltre 1000 soci, provenienti da diverse aree di specializzazione (gastroenterologia, medicina interna, infettivologia, chirurgia, immunologia e scienze di base), AISF promuove la divulgazione delle conoscenze scientifiche e l'avanzamento della ricerca in campo epatologico. Contribuisce al miglioramento della pratica medica epatologica attraverso iniziative dedicate alla formazione di nuove generazioni di specialisti nel campo delle malattie epatiche. L'AISF collabora ed è punto di riferimento di associazioni e istituzioni affini sia a livello nazionale, sia internazionale.

In linea con queste missioni, AISF ha deciso di avviare il progetto di stesura di un Libro Bianco sulle malattie del fegato, un documento informativo di grande rilevanza che nasce dalla volontà di **accrescere la consapevolezza sulle patologie epatiche e tutti gli aspetti ad esse correlati**. Questo lavoro non si limita a essere un semplice compendio di informazioni, ma si propone come uno **strumento concreto per migliorare la comprensione e la gestione delle malattie del fegato in Italia** con approccio transdisciplinare.

In particolare, il Libro Bianco ha l'ambizione di oltrepassare i confini che separano paradigmi, rigide norme istituzionali ed etichette disciplinari, ampliando il più possibile la visione del vasto e complesso mondo delle epatopatie, attraverso il coinvolgimento e l'inclusione dei principali stakeholders legati ed interessati a questo settore nel processo di elaborazione. Le principali patologie, dalle epatiti virali alla steatosi epatica, dall'epatite alcolica alle malattie genetiche e rare, fino alle malattie autoimmuni e colestatiche, alla cirrosi epatica, alle neoplasie primitive e al trapianto di fegato, vengono trattate in maniera olistica, andando ad indagare ciascun singolo aspetto che ne compone il quadro generale: dall'inquadramento epidemiologico a quello clinico e scientifico, analizzando poi le necessità dei pazienti, l'inquadramento normativo/regolatorio ed organizzativo per poi arrivare a delineare, con il supporto dell'analisi di dati forniti ed analizzati dalle istituzioni deputate a raccogliarli e trattarli, raccomandazioni concrete per migliorare il percorso di cura e la gestione della patologia.

Questo **approccio transdisciplinare** ha permesso di coinvolgere nella stesura del Libro Bianco diversi attori: comunità scientifica, enti istituzionali, associazioni di pazienti, accademia ed esperti di scienze giuridiche e diritto sanitario. Tra i contributori di spicco, si annoverano EpaC (l'Associazione dei pazienti con epatiti e malattie del fegato), Altems Advisory, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, LS CUBE ed enti nazionali e regionali quali l'ISTAT, l'INPS, l'ISS e il DEP della Regione Lazio.

Lo scopo finale di questo documento va, dunque, oltre la semplice informazione, ma intende rappresentare uno **strumento operativo per rafforzare e migliorare la comunicazione tra la comunità istituzionale, scientifica e i pazienti, stimolando anche il dibattito sui temi trattati**. L'auspicio è che, attraverso una stretta collaborazione tra tutte le parti coinvolte, si possa creare un consenso proattivo sulle raccomandazioni individuate, con l'obiettivo di **migliorare significativamente la prevenzione, la diagnosi e la cura delle malattie croniche del fegato, a beneficio di tutti i pazienti**.

A large, irregular teal shape with a soft, organic edge, resembling a splash or a stylized cloud, set against a dark teal background. The shape is centered horizontally and occupies most of the vertical space.

LE MALATTIE

DEL FEGATO

1

EPATITI VIRALI CRONICHE

**A cura di Alessio Aghemo, Roberta D'Ambrosio
e Loreta Kondili**

Le infezioni croniche virali sono sostenute da virus caratterizzati da specifico tropismo epatico: il virus dell'epatite B (HBV; *Hepatitis B Virus*), il virus dell'epatite C (HCV; *Hepatitis C Virus*), e il virus dell'epatite delta (HDV; *Hepatitis D Virus*). Mentre HCV e HBV sono in grado di infettare gli epatociti in maniera indipendente, HDV necessita della presenza di HBV per poter superinfettare o coinfectare gli epatociti (*v. oltre*). Questo succede perché il virus delta è un virus "difettivo" che non riesce a determinare l'infezione del fegato da solo perché gli mancano alcune funzioni elementari e indispensabili che gli sono messe a disposizione dal virus B. Per questa ragione, il virus delta non può esistere senza il virus B, mentre il virus B è assolutamente autonomo.

Le epatiti croniche virali hanno costituito per anni un problema sanitario rilevante a livello globale. La **scoperta tardiva dei virus** (1965 per HBV, 1989 per HCV e 1977 per HDV) ne ha favorito la diffusione nella popolazione generale, mentre **l'assenza di terapie specifiche** ha per lungo tempo condizionato la progressione di molte forme di epatite cronica a cirrosi, il principale fattore di rischio di insufficienza epatica (ESLD; *End-Stage Liver Disease*), carcinoma epatocellulare (HCC; *Hepatocellular Carcinoma*) e mortalità fegato-correlata^{1,2,3,4}.

L'attuale epidemiologia delle epatiti croniche virali e, conseguentemente, la mortalità ad esse correlate sono state fortemente influenzate dalla progressiva riduzione della circolazione dei virus conseguente al miglioramento delle condizioni economiche e igienico-sanitarie della popolazione, all'introduzione obbligatoria del vaccino anti-HBV per tutti i nati dopo il 1979, e alla disponibilità di efficaci terapie antivirali.

Per quanto riguarda HCV, per il quale non esiste un vaccino, **i farmaci ad azione antivirale diretta** (DAA; *Direct-Acting Antivirals*) **sono in grado di guarire oltre il 98% dei pazienti**⁵. La **terapia antivirale** rappresenta dunque l'unico strumento in grado di ridurre la morbilità e la mortalità e di contrastare la diffusione dell'infezione insieme alle **misure per la riduzione del danno**, ovvero tutte le politiche necessarie a minimizzare l'impatto negativo sulla salute derivato dall'uso di sostanze per via venosa e tra i danni è incluso anche il rischio di infezione da HCV). Per quanto riguarda, invece, l'epatite B, la vaccinazione anti-HBV – disponibile dal 1981^{6,7} e resa obbligatoria in Italia dalle legge 165/1991⁸ a partire dal 1992 per tutti i nati dal 1980⁹ - ha avuto un ruolo di primo piano nella riduzione dell'incidenza di nuove infezioni B e, di conseguenza, anche nella diffusione dell'epatopatia HDV-correlata. Dal punto di vista terapeutico, lo sviluppo degli analoghi nucleos(t)idici (NUC), in grado di bloccare la replicazione virale, HBV ha permesso di ridurre la mortalità associata all'epatopatia cronica¹⁰.

EPIDEMIOLOGIA

L'epidemiologia delle infezioni da HCV e da HBV (±HDV) riflette la diffusione dei fattori di rischio nelle diverse epoche storiche.

Infezione cronica da HCV

Il virus dell'epatite C si trova prevalentemente nel torrente circolatorio, mentre

la sua concentrazione all'interno degli altri fluidi biologici è scarsa. **In Italia, la maggior parte delle infezioni è avvenuta per via iatrogena, ossia mediante procedure medico-chirurgiche e/o utilizzo di sangue ed emoderivati infetti prima della scoperta del virus (1989).** Diversi studi condotti negli anni '90 in Italia hanno mostrato due aspetti che possono spiegare l'epidemiologia dell'epatite C nel nostro Paese. Da un lato, il gradiente Nord-Sud riflette le grandi differenze socio-economiche e sanitarie del passato tra queste aree. Dall'altro, esiste un incremento significativo della sieroprevalenza (e delle infezioni croniche C) che aumenta con l'età, con tassi di infezione più rilevanti nei soggetti di età superiore ai 60 anni.

A partire dagli anni '90, sia a causa della riduzione del rischio iatrogeno - dovuta alla scoperta del virus e alla messa in sicurezza delle procedure medico-chirurgiche - sia per l'esaurimento delle coorti di pazienti infetti più anziani, dovuti a motivi meramente epidemiologici, il numero di soggetti infetti ha subito una contrazione numerica. In parallelo, la diffusione - a partire dagli anni '70 - dell'utilizzo di sostanze stupefacenti per via iniettiva ha reso conto di una quota rilevante di infezioni, che ancora oggi - seppur in maniera meno importante - mantiene rifornito il serbatoio delle infezioni croniche e ricalca quanto avvenuto in altri Paesi del Nord Europa e del Nord America, dove la via di trasmissione legata all'uso di sostanze iniettive è stata preponderante^{11,12,13}.

Al contrario, si ritiene che la trasmissione di HCV attraverso altre vie sia meno efficace. In particolare, il rischio di trasmissione per via sessuale in soggetti eterosessuali si attesta intorno al 1.5%, per aumentare fino al 4-6% in presenza di co-infezioni (es. HIV; *Human Immunodeficiency Virus*) e in caso di rapporti tra omosessuali maschi (MSM; *Men who have Sex with Men*)¹⁴. La trasmissione verticale (i.e. materno-fetale) si attesta intorno al 6%, ma raggiunge tassi del 16% in caso di madre co-infetta HCV-HIV¹⁵; la trasmissione avviene al momento del passaggio nel canale del parto, e il rischio di infezione del neonato è proporzionale alla carica virale. Infine, il rischio di infezione a seguito di puntura accidentale con ago infetto è basso, circa 1-2%.

Infezione cronica da HBV (±HDV)

A differenza di HCV, **HBV si trova in concentrazioni elevate non solo nel sangue, ma anche in altri fluidi biologici (es. saliva, liquido seminale, secrezioni vaginali).** Minime quantità di virus possono essere trovate anche altrove (es. latte materno, urine, feci, ecc). Queste caratteristiche del virus rendono conto dell'elevato rischio di trasmissione per via non solo iatrogena, ma anche intrafamiliare e sessuale. In particolare, il rischio di infezione per via sessuale aumenta fino al 50% in relazione alla carica virale, ed è maggiore in caso di co-infezione HIV. I dati di SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta) hanno mostrato una diminuzione dell'incidenza di nuovi casi di epatite B acuta - in tutte le fasce di età - soprattutto dopo l'introduzione della vaccinazione anti-HBV nel 1981¹⁶. Il rischio di trasmissione materno-fetale viene considerato moderato-elevato (fino al 10%), e aumenta in caso di cariche virali elevate e co-infezioni. La trasmissione verticale è però prevenibile con il trattamento antivirale nelle madri alto viremiche (terzo trimestre) e con la somministrazione di immunoglobuline (HBIG) e la vaccinazione del neonato alla nascita¹⁷.

Il virus dell'epatite delta (HDV) necessita della presenza di HBV per infettare l'ospite. Le modalità di trasmissione di questo virus, pertanto, riflettono quelle del virus B.

In mancanza di un registro nazionale i dati epidemiologici relativi alle infezioni da HCV

e HBV (±HDV) sono ancora oggi largamente incompleti. Ad oggi si dispone per lo più di stime, ottenute da modelli matematici che hanno elaborato i dati provenienti dagli studi pubblicati nelle diverse epoche storiche. Per tracciare l'attuale epidemiologia delle infezioni virali da HCV e da HBV (±HDV), pertanto, ad oggi disponiamo di due tipologie di strumenti. Da un lato vi sono le stime ottenute da modelli matematici sviluppati a partire dagli studi di storia naturale (es. Osservatorio Polaris; Istituto Superiore di Sanità); dall'altro vi sono i dati provenienti dagli studi di pratica clinica, focalizzati su programmi locali di screening, diagnosi e terapia delle epatiti virali croniche.

PREVALENZA

Infezione cronica da HCV

Considerando le due ondate sopra descritte e il fatto che in Italia l'esposizione al virus è stata più protratta negli anni del dopoguerra, l'infezione da HCV ha generato un numero cospicuo di portatori cronici del virus. In Europa, l'Italia ha mantenuto a lungo il primato di più elevata prevalenza dell'infezione C^{18,19,20}.

Nel 2017 l'Osservatorio Polaris riportava dati epidemiologici provenienti dall'analisi di studi pubblicati prima del 2013²¹, ossia prima dell'approvazione in Italia dei farmaci anti epatite C (DAA), a somministrazione orale. Sulla base dei dati raccolti, in Italia si stimava una prevalenza di soggetti viremici (i.e. HCV-RNA positivi) del 1.1% (0.7% - 2.7%), pari a circa 680,000 (455,000 - 1,641,000) individui. Più recentemente, l'Osservatorio Polaris ha diffuso i dati relativi alla situazione epidemiologica del quinquennio 2015-2020²². I dati forniti si basano sull'applicazione di modelli markoviani e sull'analisi di dati provenienti da studi pubblicati tra il 2016 e il 2021 o forniti da *opinion leader* a livello nazionale. Nel quinquennio in oggetto, in Italia si è osservata una riduzione della prevalenza dei soggetti viremici, che - sulla base delle analisi aggiornate - sarebbe passata dal 1.4% (0.6% - 2.0%) al 1.0% (0.4% - 1.4%). In accordo ai dati dell'Osservatorio Polaris, pertanto, **nel 2020 si stimava una prevalenza di soggetti viremici pari a circa 577,000 (252,000-843,000).**

I dati dell'ISS nel 2019 stimavano in 410,775 il numero di infezioni attive in Italia, pari allo 0.68% (95% C.I. 0.64% - 0.71%) della popolazione²³. La maggior parte dei soggetti viremici sarebbe stata portatrice di stadi di fibrosi non evoluti, compresi tra F0 (assente) e F3 (avanzata) [281,809; 0.47% (95% C.I. 0.35% - 0.60%)]. Tra i fattori di rischio associati all'infezione HCV in Italia vi erano la storia - pregressa o attuale - di uso di sostanze endovena [146,652; 52.0% (95% C.I. 37.9% - 66.6%)], l'esecuzione di tatuaggi [81,153; 28.8% (95% C.I. 23.0% - 32.3%)], la trasmissione sessuale [33,871; 12.0% (95% C.I. 9.6% - 13.7%)], la trasmissione iatrogena mediante siringhe di vetro e/o emotrasfusioni [18,038; 6.4% (95% C.I. 2.4% - 17.8%)] e la trasmissione verticale [2,095; 0.7% (95% C.I. 0.4% - 1.2%)]²⁴. I soggetti infettatisi per via iatrogena o a seguito di uso di sostanze endovena risultavano essere quelli di età più avanzata e maggiormente a rischio di essere portatori di cirrosi (fibrosi F4)^{25,26}.

In merito ai **dati di prevalenza real-life**, la maggior parte degli studi condotti in Italia su campioni selezionati di popolazione generale proviene da due Regioni - Lombardia

e Campania – e conferma il gradiente Nord-Sud già descritto in passato. Si tratta per lo più di studi retrospettivi o trasversali, pubblicati tra il 2014 e il 2023²⁷, nei quali vengono riportati dati di sieroprevalenza e/o dati relativi alla prevalenza di infezioni attive (i.e., HCV-RNA positività). Per quanto riguarda il tracciamento recente dell'infezione HCV, i dati ottenuti provengono in maggior parte dai programmi di micro-eliminazione disegnati e condotti dopo la pubblicazione del documento dell'OMS²⁸ e dopo la pubblicazione del Decreto Milleproroghe del 2019²⁹ (v. oltre).

Gli studi condotti in Lombardia su gruppi più o meno selezionati nell'ambito della popolazione generale riportano tassi di anti-HCV compresi tra 0.10% e 2.87%, e tassi di infezione attiva (HCV-RNA positività) compresi tra 0.05% e 0.029%^{30,31,32,33,34,35}.

In Regione Campania, studi simili indicano una sieroprevalenza (anti-HCV positività) del 0.23% - 8.96% (0.07% - 2.97% nei soggetti mai testati in precedenza)^{36,37} con tassi di infezione attiva del 0,10% - 3.20%^{38,39,40,41}.

Infezione cronica da HBV (±HDV)

A livello nazionale, le stime più aggiornate sono state pubblicate nel 2023 ad opera dell'Osservatorio Polaris⁴². I dati originano dall'analisi di lavori pubblicati tra il 2016 e il 2022 e suggeriscono una prevalenza di HBsAg positività pari al 0.5% (0.3% - 0.6%) della popolazione italiana, corrispondente a 303,000 (187,000 - 383,000) individui infetti. Nei bambini di età inferiore ai 5 anni, la prevalenza scende a <0.1%, pari a circa 50,000 (18,000 - 79,000) infezioni; questo dato risente dalla copertura vaccinale alla nascita (94%), della tempestiva somministrazione di immunoglobuline (HBIG) ai bambini nati da madri infette (100%) e solo parzialmente del trattamento antivirale somministrato alla madre HBsAg positiva durante la gravidanza (10%). Attraverso l'utilizzo di un modello matematico, è stato possibile elaborare anche un dato relativo al numero delle nuove diagnosi (93,300; 31%), al numero dei soggetti eleggibili a trattamento antivirale (91,700) e al numero dei soggetti effettivamente trattati (42,600; 46%)⁴³.

Nel 2024 sono stati pubblicati per la prima volta anche i dati dell'Osservatorio Polaris relativi alla prevalenza stimata di infezioni delta (HDV-correlate) a livello globale e delle singole nazioni. In **Italia** viene riportata **una prevalenza aggiustata del 3.4% dei soggetti HBsAg positivi (vs. 8.5% della letteratura) con un tasso di soggetti HDV-RNA positivi aggiustati pari al 60.5% (6,800)**⁴⁴, dato ottenuto dalla coorte PITER HDV⁴⁵.

I dati di prevalenza real-life su HBV sono piuttosto scarsi. Dall'analisi retrospettiva condotta su soggetti ricoverati per infezione da SARS-CoV-2 in un ospedale di Genova (periodo 2020-2021), la prevalenza di HBsAg positività è risultata essere dello 0.5% (vs. 17% HBcAb positività che indica infezione pregressa)⁴⁶. Pur non potendo fornire dati di prevalenza, la coorte PITER HBV/HDV ha permesso di definire le caratteristiche cliniche dei pazienti con epatopatia HBV-correlata afferenti alle strutture ospedaliere in epoca recente (2019-2021)^{47,48}. Il campione analizzato (4,583 soggetti seguiti in 46 Centri) è per lo più rappresentato da italiani (78%), di sesso maschile (62%) ed età mediana di 59 anni.

Uno studio trasversale recentemente pubblicato **riporta tassi di anti-HDV positività superiori al 10.2% in una larga coorte multicentrica italiana seguita presso Centri di riferimento terziari**⁴⁹. Più nel dettaglio, i tassi di sieroprevalenza sono risultati essere del 9.0% nel Centro Italia (periodo 2019-2022)⁵⁰ e del 8.4% in Puglia⁵¹. Uno studio condotto presso un singolo Centro in Campania sfruttando il test reflex ha

riportato tassi di anti-HDV positività pari al 10.7% in 484 pazienti HBsAg positivi testati nel 2022⁵². Resta da sottolineare che **il tasso di screening per HDV nei pazienti con epatite B in Italia è al di sotto del desiderabile** e questo da un lato crea una distorsione grave dei dati epidemiologici e dall'altro mantiene alto il rischio di diffusione del virus Delta tra i portatori di HBV, poiché il virus Delta è estremamente infettivo e diffusivo nei confronti di soggetti HBsAg positivi.

Rispetto all'andamento temporale del dato, uno studio riferito alle regioni dell'Italia Centrale riporta la prevalenza di anti-HDV incrementata dal 2005 al 2022 (2005-2010 15.6% vs. 2011-2014 45.0% vs. 2015-2018 49.4% vs. 2019-2022 71.8%)⁵³, e riflette verosimilmente l'incremento dell'attenzione dei clinici verso questa infezione. Recentemente, una *survey* condotta in Puglia (Maggio-Settembre 2022), e che ha coinvolto tutte le 8 Strutture di Malattie Infettive presenti sul territorio regionale, indica tassi di screening variabili tra il 30% e il 90% (globalmente 65%)⁵⁴. Sorprendentemente, nelle coorti MASTER e PITER rispettivamente il 33.6% e il 26.1% dei pazienti HBsAg positivi non era stato testato per anti-HDV^{55,56}. Analizzando le caratteristiche dei pazienti anti-HDV positivi, tutti gli studi evidenziano la presenza di un numero significativo – e progressivamente crescente – di individui migrati nel nostro Paese, provenienti da aree ad elevata endemia oppure da aree in cui la vaccinazione anti-HBV non è stata implementata efficacemente come in Italia. Le casistiche pubblicate mostrano tassi di prevalenza in queste categorie che oscillano tra l'11.8% e il 36.8%. Come atteso, la prevalenza di fibrosi avanzata e cirrosi è significativamente più elevata nei soggetti co-infetti HBV-HDV rispetto ai monoinfetti HBV: lo studio campano riporta prevalenze del 76.9%, lo studio pugliese del 51% (tra cui 9.7% con HCC) e lo studio multicentrico italiano del 48% (periodo 2015-2022), benchè in quest'ultimo caso il dato sia riferito alla totalità dei soggetti positivi per anti-HDV (analisi non eseguita nei soli HDV-RNA positivi)^{57,58,59,60}.

Il dato più recente dello studio PITER HBV/HDV ha riportato che **l'HDV-RNA è presente in circa 60% dei pazienti anti-HDV-positivi**, che presentavano prevalenze di cirrosi e HCC significativamente più alti rispetto ai pazienti HDV RNA negativi. **Tuttavia, le varie stime di fibrosi avanzata e cirrosi in presenza di infezione attiva da HDV, soffrono di assenza di test standardizzati e riconosciuti dai LEA sia per la definizione di fibrosi (Fibroscan) sia per la della determinazione di HDV RNA.**

INCIDENZA

In Italia la sorveglianza speciale dell'epatite acuta - SEIEVA, coordinato dal Centro Nazionale per la Salute Globale dell'ISS, raccoglie dal 1985 le notifiche relative alle nuove infezioni da HCV e HBV ±HDV (oltre che da HAV e HEV). Esso affianca e integra il SIMID (Sistema di notifica delle Malattie Infettive e Diffusive) del Ministero della Salute⁶¹. Le informazioni provenienti dai questionari epidemiologici SEIEVA consentono una più approfondita conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale, anche attraverso la comprensione e la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio. **Come tutti i sistemi di notifica non obbligatoria, il sistema SEIEVA ha il limite della potenziale sottostima del dato, tuttavia, contribuisce alla definizione del-**

le misure preventive da intraprendere e al monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione.

Infezione acuta da HCV

Per quanto riguarda l'infezione da HCV, nel corso degli anni 2022-2023 l'incidenza dell'infezione da HCV è risultata di circa 0.10-0.11 casi per 100,000 abitanti. Negli ultimi due anni il tasso di incidenza si è riportato ai livelli osservati nel 2017, dopo un decennio in cui si era osservato un trend in riduzione. Nel 2023 si osserva un maggior numero di casi tra gli uomini (72,5% dei casi) e nella fascia d'età 35-54 (52,4%), in linea con le osservazioni degli anni precedenti. **L'esposizione nosocomiale e l'infezione mediante trattamenti estetici (manicure/pedicure, piercing e tatuaggi), utilizzo di sostanze stupefacenti per via endovena, attività sessuale promiscua (partner sessuali multipli o mancato uso dei metodi di barriera), risultano i principali fattori di rischio di trasmissione nel trend temporale dal 2009 al 2023.**

Infezione acuta da HBV (±HDV)

Per quanto riguarda l'infezione da HBV, tra il 2001 e il 2022 si è osservata una riduzione dei casi notificati dal SEIEVA. Nel 2023 il tasso di incidenza delle infezioni acute da virus dell'epatite B nel 2023 è di 0.29 casi ogni 100,000 abitanti, e mostra un lieve aumento rispetto agli anni precedenti. L'età mediana dei soggetti con epatite acuta B è di 53 anni (range 17-89) e i soggetti più colpiti sono quelli di età compresa fra i 35 e i 54 anni. Come negli anni passati si osserva una maggior percentuale di casi in soggetti di sesso maschile (78,4%). **I fattori di rischio più frequentemente riportati sono l'esposizione a trattamenti estetici (manicure, piercing, tatuaggi), le cure odontoiatriche e l'esposizione nosocomiale, i comportamenti sessuali a rischio e/o la convivenza con portatori di infezione cronica in assenza di vaccinazione anti-HBV.**

Uno studio recente che ha analizzato 8.176 casi con epatite acuta B e 2.179 casi con epatite acuta C notificati al SEIEVA dal 2000 al 2021, ha mostrato che nonostante i progressi compiuti negli ultimi anni, le procedure invasive rappresentano ancora un significativo fattore di rischio di infezione⁶².

Nella Tabella 1 sono riportati i diversi tassi di incidenza dei virus B e C (D non sono disponibili) registrati dal 1990 al 2023, secondo le stime più aggiornate di SEIEVA. Dalla lettura dei dati emerge una **riduzione molto significativa dei tassi di incidenza** e questo conferma che attraverso **l'identificazione e la cura dei casi prevalenti** potrebbe essere possibile **realizzare l'obiettivo della eliminazione di questi virus auspicato dall'OMS.**

Tabella 1: Incidenza (casi/100.000 abitanti) delle Epatiti virali acute da HBV e HCV in Italia Fonte SEIEVA⁶³

	1990	2000	2010	2020	2023
Epatite B	5	2	0.9	0.21	0.29
Epatite C	2	0.7	0.2	0.04	0.1

MORBIDITÀ E MORTALITÀ

La diffusione delle terapie antivirali orali – DAA e NUC – per il trattamento delle infezioni virali croniche ha modificato la storia naturale di queste epatopatie, grazie all'effetto di riduzione delle complicanze fegato-correlate (HCC, ESLD) ad esse associate. Già nel 2018, i dati provenienti dal Registro Europeo dei Trapianti di Fegato (ELTR; *European Liver Transplant Registry*) riportavano una riduzione dei trapianti di fegato (LT; *Liver Transplant*) dovuti ad HCV a seguito dell'introduzione dei DAA. In particolare, negli anni 2014-2017 la quota di LT per HCV (HCC o malattia terminale) era in media del 17.4% rispetto al 22.8% registrato quando il trattamento dell'epatite C era basato sull'interferone (IFN; *Interferon*), terapia con efficacia antivirale molto inferiore rispetto ai DAA. Inoltre, durante l'intervallo 2014-2017 veniva riportata una riduzione significativa delle indicazioni a LT per HCV, dal 21.1% del primo trimestre del 2014 al 10.6% del primo semestre del 2017⁶⁴. Il maggior beneficio è stato registrato nell'ambito della malattia scompensata (11.4% nel 2014 vs. 4.5% nel 2017), più che per HCC (10.6% nel 2014 vs. 6.1% nel 2017). Per quanto riguarda HBV si è osservata una riduzione dei trapianti per ESLD (7.7% nel 2014 vs. 5.4% nel 2017) ma non per HCC (3.5%, stabile)⁶⁵.

Nel 2022 sono stati pubblicati i dati provenienti dal Registro del Centro Nazionale Trapianti (CNT), che ha raccolto informazioni relative a donatori e riceventi di LT in Italia nel periodo 2004-2020⁶⁶.

Lo studio indica, globalmente, nell'infezione da HCV la prima indicazione a trapianto (43%), seguita da HBV (21.2%), pur evidenziando modifiche significative occorse nel corso del periodo di riferimento. Innanzitutto, nel corso degli anni vengono riportati un aumento di LT per HCC (28.7% nel 2004-2011 vs. 48.7% nel 2015-2020) e una riduzione per cirrosi scompensata (65.9% nel 2004-2011 vs. 46.1% nel 2015-2020). Dal punto di vista dell'eziologia, si è osservata una riduzione dell'inserimento in lista per HCV (53.2% prima del 2014 vs. 33% nel 2020), a favore di altre eziologie, tra cui HBV (17.2% vs. 24%), alcool (18.8% vs. 16%) e le forme di epatopatia metabolica (MAFLD; *Metabolic-dysfunction Associated Fatty Liver Disease*) (0.4% vs. 5.8%)⁶⁷.

Più nel dettaglio, per quanto riguarda HCV, si è osservata una riduzione dell'indicazione cirrosi (35.9% nel 2004-2011 vs. 12.1% nel 2015-2020) e un incremento dell'indicazione HCC (8.5% vs. 26.7%). Lo stesso andamento si è registrato per HBV (cirrosi: 13.2% vs. 12.4%; HCC 4.0% vs. 11.6%). L'incremento di trapianti in soggetti HBV, la cui prevalenza è in riduzione in Italia, è stata attribuita al persistente rischio di HCC con cui si confrontano pazienti affetti da epatopatia HBV-correlata - nonostante l'efficace soppressione virale dovuta al trattamento con NUC, e all'aumento del numero di pazienti provenienti da regioni a elevata endemia B.

In accordo ai **dati delle dimissioni ospedaliere (SDO)** relativi al periodo 2012-2020, abbiamo assistito a una progressiva e significativa riduzione dei casi di ospedalizzazione per complicanze della cirrosi non alcool-correlata. Questa deflessione fa seguito all'approvazione e alla successiva diffusione dei farmaci antivirali per la cura di HCV (2015-2020)⁶⁸.

Secondo i **dati ISTAT** relativi al periodo 2014-2021, in Italia si è osservata una riduzione della mortalità sia per epatiti virali (2,820 nel 2014 vs. 1,412 nel 2021) che per neoplasie epatiche (9,915 nel 2014 vs. 8,102 nel 2021)⁶⁹.

Relativamente alla mortalità globale, l'analisi dei codici ICD in Regione Veneto per gli

anni 2008-2021 ha evidenziato una riduzione della mortalità per HCV (19.41 per 100,000 nel 2008 vs. 8.13 per 100,000 nel 2021)⁷⁰; non sono invece disponibili dati equivalenti relativi all'impatto di HBV sulla mortalità.

Appare dunque evidente che l'introduzione di terapie efficaci contro HCV e HBV, insieme alla diminuita incidenza di nuovi casi di epatite virale in Italia, abbia di fatto portato a una riduzione significativa della mortalità, attribuibile soprattutto all'effetto di prevenzione e cura dello scompenso epatico dei farmaci orali – sia DAA che NUC – soprattutto in soggetti che non presentano comorbidità epatiche significative^{71,72,73}

Il rischio di HCC, invece, persiste nonostante il raggiungimento della durevole soppressione virologica nel paziente con infezione cronica da HBV, indipendentemente dal tempo trascorso dall'inizio del trattamento antivirale e da altri fattori clinici^{74,75}. Tuttavia, la guarigione e il controllo dell'infezione virale possono condizionare la scelta di trattamenti curativi (vs. palliativi) del tumore, riflettendosi indirettamente in un aumento di sopravvivenza rispetto a quella osservata in soggetti nei quali HCC si sviluppa in presenza di un'infezione attiva⁷⁶.

VERSO L'ELIMINAZIONE DELL'EPATITE VIRALE IN ITALIA: TRA CRITICITÀ E OPPORTUNITÀ

La disponibilità di terapie antivirali efficaci per HBV e HCV e del vaccino contro l'infezione HBV ha permesso all'OMS di disegnare una strategia di eliminazione dell'epatite virale HBV e HCV da raggiungere entro il 2030. L'eliminazione delle infezioni prevede da un lato la diminuzione del 90% dei nuovi casi (incidenza) e dall'altro la riduzione del 65% della mortalità fegato-correlata.

Per raggiungere questi obiettivi è stato ritenuto necessario agire su più fronti:

- Mantenere un tasso di vaccinazione HBV nei neonati >90%
- Distribuire almeno il 90% di dosi di vaccino ai neonati da madri HBsAg positive
- Ridurre il rischio di trasmissione in contesti ad alto rischio come nei tossicodipendenti
- Identificare il 90% dei pazienti con infezione da HCV e trattarne l'80% con DAA.

Tuttavia, **già prima della definizione degli obiettivi dell'OMS, l'Italia aveva elaborato delle strategie ben definite per l'ottimizzazione dell'accesso alle cure**, con particolare riferimento alle terapie anti-HCV. L'avvio dell'uso dei DAA in Italia - nel 2015 - è stato graduato dando la priorità ai pazienti con malattia epatica più severa, con l'obiettivo di ridurre il rischio di insorgenza di complicanze e mortalità a breve termine in questi pazienti.

In seguito, la Piattaforma Italiana per lo Studio delle Epatiti Virali (PITER)⁷⁷, nata dalla collaborazione tra ISS, AIFS e SIMIT e circa 100 Centri clinici affiliati distribuiti su tutto il territorio nazionale, ha dato un notevole contributo allo sviluppo di politiche sanitarie di accesso universale alla terapia. I risultati ottenuti in collaborazione con ALTEMS

dell'Università Cattolica del Sacro Cuore hanno dimostrato che un accesso universale al trattamento con DAA avrebbe portato in Italia un guadagno significativo sia in termini di salute che economico⁷⁸, orientando così la strategia messa in atto dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ossia il trattamento di tutti i pazienti con infezione cronica da HCV, attraverso un Fondo costituito *ad hoc* per i farmaci innovativi. Da marzo 2017 è stato possibile avviare al trattamento antivirale con DAA tutti i portatori di epatopatia HCV-correlata, indipendentemente dallo stadio di fibrosi.

Pertanto, se l'accesso ristretto ai farmaci e il trattamento prioritizzato dei pazienti a maggior rischio di complicanze epatiche ha permesso di ridurre la mortalità fegato-correlata a breve termine, l'espansione dei criteri di trattamento ha permesso la cura virologica dei pazienti a rischio di progressione e soprattutto lo svuotamento del serbatoio di pazienti a maggior rischio di trasmissione dell'infezione⁷⁹. Grazie al trattamento – tra il 2015 e il 2018 - di un numero molto alto dei pazienti con malattia cronica di fegato (il numero più alto dei pazienti trattati in Europa), fino al 2019 sembrava che l'Italia potesse raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione delle epatiti virali entro il 2030.

Tuttavia, nonostante dal 2015 ad oggi oltre 270,000 persone abbiano ricevuto i DAA in Italia, **dal 2019 ad oggi abbiamo assistito a una riduzione dei tassi di trattamento**, che sono attualmente di circa 1,000 pazienti/mese. **Questo ha impattato negativamente sulle possibilità di raggiungere l'obiettivo dell'OMS**, e lascia all'infezione da HCV lo status di potenziale minaccia di salute pubblica.

RACCOMANDAZIONI



AUMENTARE GLI SCREENING PER HCV AL FINE DI ERADICARE IL SOMMERSO

Attualmente gli studi indicano tassi di sommerso (i.e. infezione non precedentemente nota) variabili e compresi tra il 12% e il 46% dei soggetti HCV positivi⁸⁰, suggerendo la **necessità di ottimizzazione delle strategie di screening (a più livelli) per la diagnosi di infezione attiva e la successiva efficace e pronta presa in carico (linkage-to-care) dei pazienti con infezione attiva.**

Le analisi condotte da ISS, in collaborazione con il CEIS (Centro di Studi Economici ed Internazionale) dell'Università di Tor Vergata, e dal *Center for Disease Analysis* (Osservatorio Polaris) hanno permesso di identificare in Italia la strategia di screening per HCV con il miglior profilo di costo-efficacia. Tale strategia prevede uno screening attivo graduato, che parte dalle popolazioni più giovani (coorti di nascita 1968-1987) per poi espandersi agli individui più anziani (coorti di nascita 1948-1967), e che include alcune popolazioni chiave (tossicodipendenti e carcerati), indipendentemente dalla fascia di età di appartenenza. Questa evidenza scientifica ha supportato la decisione politica, che attraverso il Decreto Milleproroghe⁸¹ ha previsto, in via sperimentale per gli anni 2020 e 2021, uno screening nazionale gratuito per l'eliminazione del virus HCV. Tale screening, per il quale sono stati stanziati 71,5 milioni di euro, si rivolge a tutta la popolazione nata dal 1969 al 1989, inclusi gli stranieri temporaneamente presenti, oltre che ai soggetti seguiti dai Servizi pubblici per le Dipendenze (SerD) e ai soggetti detenuti in carcere, indipendentemente dalla coorte di nascita e dalla nazionalità⁸².

In considerazione del ritardo maturato sulla tempistica di implementazione dello screening, rispetto a quanto previsto, il decreto ha prorogato il termine della sperimentazione al 31 dicembre 2024.

Con il Decreto attuativo interministeriale del 14 maggio 2021 "Esecuzione dello screening nazionale per l'eliminazione del virus dell'HCV"⁸³ sono stati definiti i criteri e le modalità per l'attuazione dello screening, e, in particolare, le modalità di coinvolgimento della popolazione target, i test da utilizzare o da preferire, il percorso verso cui indirizzare i soggetti con infezione attiva identificati e quelli con indicazione al trattamento, in modo da realizzare un tempestivo *linkage-to-care*⁸⁴.

L'analisi sulla tempistica di ritorno di investimento per la terapia antivirale ha dimostrato che **l'investimento iniziale nel trattamento universale con i DAA si tradurrebbe in un risparmio sui costi della gestione della malattia HCV-correlata, con un rientro in termini di investimenti iniziali per l'acquisto dei DAA entro 6,4 anni. Questa tempistica è ridotta a circa 4,5 anni con il trattamento dei pazienti diagnosticati attraverso lo screening**^{85,86}.

Un recente studio ha mostrato che in Italia uno screening allargato alla coorte 1948-1968 che utilizza un "*fast approach*", cioè che raggiunge una copertura del 50% della popolazione da screenare già dal 1° anno, rispetto a uno screening con percentuali di copertura progressivamente più elevate negli anni ("*incremental approach*"), o rispetto all'assenza di screening, porterà a evitare 5.600 decessi in 10 anni circa, a prevenire 3.500 HCC e/o a impedire oltre 3.000 episodi di scompenso clinico. Implementando uno screening "rapido" e successivamente l'eradicazione dell'epatite C negli infetti, i costi complessivi stimati a 10 anni potrebbero essere ridotti di circa €62.289.549 rispetto a quelli propri di una strategia di screening meno rapida e non efficace⁸⁷.

Allo stato attuale, tuttavia, lo screening gratuito dell'infezione da HCV non è stato implementato per la popolazione nata tra 1948-1968. Pertanto, ai fini di massimizzare i benefici di tale screening per HCV e proseguire nel percorso virtuoso verso l'eradicazione della malattia, sarebbe auspicabile prorogare oltre il 2024 il finanziamento dei test gratuiti per l'individuazione dell'infezione da HCV, estendendo potenzialmente la platea dei soggetti ai nati dal 1948 al 1968.

PREVEDERE DELLE CAMPAGNE DI SCREENING PER HBV E HDV

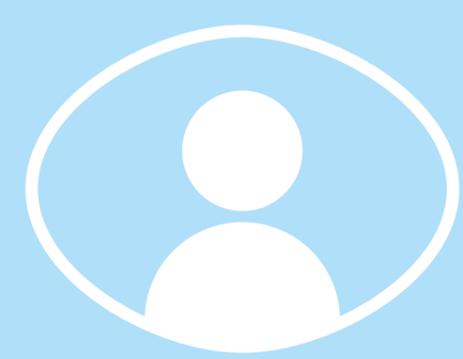
Diversamente da quanto fatto fino ad oggi per HCV, al momento non sono stati formalizzati piani per l'implementazione e il controllo dello screening e il linkage-to-care delle infezioni da HBV e HDV. Tuttavia, il facile accesso alla vaccinazione e alle terapie orali per HBV, così come la disponibilità di nuovi trattamenti per HDV, dovrebbe portare a una progressiva riduzione dei casi incidenti e a un progressivo incremento delle diagnosi precoci che consegue alla maggiore consapevolezza di questi problemi sanitari. Ciononostante, per via delle molteplici modalità di trasmissione di HBV, unito al fatto che l'infezione può rimanere potenzialmente asintomatica per molti anni, si rende necessaria una diagnosi precoce attraverso uno **screening esteso e mirato** che permetta di individuare i soggetti infetti prima che sviluppino complicanze gravi.

Queste campagne di screening sarebbero essenziali per **interrompere la trasmissione soprattutto nelle popolazioni ad alto rischio** e per garantire l'accesso tempestivo a cure e trattamenti antivirali. In aggiunta, ad oggi **meno di 1 paziente su 2 positivo all'HBV viene testato per verificare l'eventuale presenza di HDV.** Nonostante l'epatite delta sia la forma più grave di epatite, la sua diagnosi e il successivo trattamento risultano ancora difficoltosi, rischiando così di compromettere il **raggiungimento dell'obiettivo di eradicazione della malattia.**

Pertanto, sarebbe opportuno prevedere e istituire **campagne di screening dedicate** per le epatiti B e Delta, rafforzando così le strategie di vaccinazione e monitoraggio, **aumentando la consapevolezza** verso le stesse e arrivando ad interrompere la catena di trasmissione virale. Unitamente a questo si ritiene altrettanto necessario **incrementare la consapevolezza dell'importanza di testare immediatamente per HDV a seguito di una diagnosi di HBV anche negli stessi specialisti** e portare avanti in concomitanza una progressiva sensibilizzazione da svolgersi soprattutto presso i centri di riferimento.

INSERIMENTO DI TEST HDV RNA NEI LEA

Una delle potenziali spiegazioni dei tassi subottimali di screening per l'infezione HDV nei soggetti HBsAg positivi è legata principalmente alla necessità di utilizzare test diagnostici ancora poco diffusi, soprattutto in alcuni **setting di pazienti marginalizzati** o con limitato accesso ai servizi sanitari. Tra i test a diffusione più limitata vi è indubbiamente **HDV-RNA**, i cui costi al momento non sono rimborsati dal SSN. Si tratta, tuttavia, di un test fondamentale per la diagnosi di epatite Delta (HDV-RNA positiva), che ha indicazione al trattamento antivirale. Sarebbe pertanto auspicabile, al fine di giungere all'attuazione di campagne di screening efficaci e nell'ottica di arrivare all'eradicazione dell'epatite D, come da obiettivi dell'OMS, garantire la **possibilità di testare tutti i pazienti anti-HDV positivi con il test HDV-RNA**, rendendo quest'ultimo più accessibile (perché gratuito) mediante **inserimento nei Livelli Essenziali di Assistenza**. Il tutto si auspica possa avvenire nell'aggiornamento dei LEA 2017, i cui decreti sono in fase di ultimazione e in attesa dell'entrata in vigore del Decreto Tariffe⁸⁸.



EpaC

IL PUNTO DI VISTA DEI PAZIENTI

L'Associazione EpaC, da 25 anni, è in prima linea nel contrastare la diffusione delle infezioni epatiche da virus, prevenire e diagnosticare precocemente le epatiti virali e indirizzare i pazienti in strutture di alta specializzazione in grado di curare con farmaci innovativi ed efficaci.

Per quanto concerne l'Epatite C, l'attivazione dello screening nazionale per HCV rappresenta una grande conquista, poichè permetterà di relegare l'Epatite C tra le malattie rare se non rarissime. La strategia OMS è chiara e fissa obiettivi da raggiungere entro il 2030. Tuttavia, lo screening dell'Epatite C è ad oggi ancora considerato "sperimentale", e non strutturale, come invece sarebbe raccomandabile almeno sino al 2030.

Dunque, sarebbe opportuno estendere e ampliare ad altre fasce di popolazione la copertura del Fondo per screening HCV in maniera strutturale, fino al raggiungimento degli obiettivi OMS. Difatti, nei primi 3 anni di screening sono state scoperte oltre 10.000 infezioni attive, ma tale attività di individuazione precoce andrebbe incrementata al fine di eradicare questa patologia, portando tutte le regioni a rendere pienamente operativo lo screening anche sulla popolazione generale.

D'altra parte, risulta più che mai imprescindibile continuare un'attività di informazione adeguata e garantire un accesso facilitato a tale screening, attraverso l'abbattimento di ostacoli organizzativi importanti quali la mancanza di personale dedicato, fondi per la comunicazione e strutture adeguatamente attrezzate.

I pilastri su cui basare la strategia di contrasto ed eliminazione dell'HCV risultano pertanto essere la stabilizzazione dell'attività di screening e una rivisitazione delle norme che lo regolano, prevedendo anche un ampliamento della fascia dei cittadini ai quali esso viene offerto in virtù di una maggiore prevalenza di infezione attiva in fasce di popolazione over50 riscontrata in recenti e numerosi studi clinici.

In merito all'HBV, è indiscutibile il grande successo della campagna vaccinale contro l'Epatite B posta in essere dall'Italia.

Per rafforzare e non vanificare i risultati raggiunti, si ritiene opportuno, sulla base di alcuni studi clinici, effettuare uno studio che valuti se, quanti, e quali cittadini potrebbero necessitare di una dose booster del vaccino, poichè la "memoria immunologica" in alcuni soggetti potrebbe non essere sufficiente a contrastare un'infezione da virus HBV.

Da ultimo, al fine di raggiungere davvero l'obiettivo previsto dall'OMS di eradicare completamente le epatiti entro il 2030, si potrebbe considerare l'opportunità di inserire all'interno dei LEA tutti i test (compresi quelli di monitoraggio e follow-up) per HCV, HBV, HIV, HDV e le infezioni sessualmente trasmesse (IST), dal momento infatti che diverse di queste patologie, come HBV e HDV, presentano interrelazioni significative dal momento che l'HDV si manifesta solo in pazienti con HBV.

Ciò consentirebbe un'attività di individuazione e monitoraggio di tali patologie sistematica ed uniforme, eliminando il sommerso e garantendo il trattamento continuativo dei pazienti già sottoposti a screening.

Note e riferimenti bibliografici

- 1 European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel: Chair.; EASL Governing Board representative.; Panel members.: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020 Nov;73(5):1170-1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018. Epub 2020 Sep 15. Erratum in: *J Hepatol.* 2023 Feb;78(2):452. doi: 10.1016/j.jhep.2022.10.006. PMID: 32956768.
- 2 European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427875.
- 3 Stroffolini T, Stroffolini G. Five Decades of HBV Infection in Italy: A Continuous Challenge. *Biology (Basel).* 2023 Aug 2;12(8):1075. doi: 10.3390/biology12081075. PMID: 37626961; PMCID: PMC10451692.
- 4 Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jun;3(6):383-403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29599078.
- 5 European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel: Chair.; EASL Governing Board representative.; Panel members.: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020 Nov;73(5):1170-1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018. Epub 2020 Sep 15. Erratum in: *J Hepatol.* 2023 Feb;78(2):452. doi: 10.1016/j.jhep.2022.10.006. PMID: 32956768.
- 6 European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427875.
- 7 Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jun;3(6):383-403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29599078.
- 8 Legge 27 maggio 1991, n. 165 (GU Serie Generale n.127 del 01-06-1991)
- 9 Stroffolini T, Stroffolini G. Five Decades of HBV Infection in Italy: A Continuous Challenge. *Biology (Basel).* 2023 Aug 2;12(8):1075. doi: 10.3390/biology12081075. PMID: 37626961; PMCID: PMC10451692.
- 10 European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427875.
- 11 Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Mühlberger N, Siebert U, Moreno C, Hatzakis A, Rosenberg W, Zeuzem S, Mathurin P. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology.* 2012 Oct;143(4):974-85.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.054. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22863764.
- 12 Andreoni M, Giacometti A, Maida I, Meraviglia P, Ripamonti D, Sarmati L. HIV-HCV co-infection: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Oct;16(11):1473-83. PMID: 23111959.
- 13 Spada E, Mele A, Mariano A, Zuccaro O, Tosti ME, Risk factors for and incidence of acute hepatitis C after achievement of blood supply safety in Italy: results from the national surveillance system. *J Med Virol* 2013;85:433-440
- 14 European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel: Chair.; EASL Governing Board representative.; Panel members.: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020 Nov;73(5):1170-1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018. Epub 2020 Sep 15. Erratum in: *J Hepatol.* 2023 Feb;78(2):452. doi: 10.1016/j.jhep.2022.10.006. PMID: 32956768.
- 15 *Ibidem*
- 16 Stroffolini T, Mele A, Tosti ME, Gallo G, Balocchini E, Ragni P, Santonastasi F, Marzolini A, Ciccozzi M, Moiraghi A. The impact of the hepatitis B mass immunisation campaign on the incidence and risk factors of acute hepatitis B in Italy. *J Hepatol.* 2000 Dec;33(6):980-5. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80132-4. PMID: 11131462.
- 17 European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427875
<https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/fedn-20200728-1>
- 18 Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Mühlberger N, Siebert U, Moreno C, Hatzakis A, Rosenberg W, Zeuzem S, Mathurin P. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology.* 2012 Oct;143(4):974-85.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.054. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22863764.
- 19 Andreoni M, Giacometti A, Maida I, Meraviglia P, Ripamonti D, Sarmati L. HIV-HCV co-infection: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Oct;16(11):1473-83. PMID: 23111959.
- 20 Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Mar;2(3):161-176. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9. Epub 2016 Dec 16. PMID: 28404132.
- 21 Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 May;7(5):396-415. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35180382.
- 22 Kondili LA, Andreoni M, Alberti A, Lobello S, Babudieri S, Roscini AS, Merolla R, Marrocco W, Craxi A. Estimated prevalence of undiagnosed HCV infected individuals in Italy: A mathematical model by route of transmission and fibrosis progression. *Epidemics.* 2021 Mar;34:100442. doi: 10.1016/j.epidem.2021.100442. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33607538.
- 24 *Ibidem*
- 25 *Ibidem*
- 26 Kondili LA, Andreoni M, Aghemo A, Mastroianni CM, Merolla R, Gallinaro V, Craxi A. Prevalence of hepatitis C virus estimates of undiagnosed individuals in different Italian regions: a mathematical modelling approach by route of transmission and fibrosis progression with results up to January 2021. *New Microbiol.* 2022 Dec;45(4):249-259. Epub 2022 May 25. PMID 21. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>: 36066213.
- 27 D'Ambrosio R, Anolli MP, Pugliese N, Masetti C, Aghemo A, Lampertico P. Prevalence of HCV infection in Europe in the DAA era: Review. *Liver Int.* 2024 Jul;44(7):1548-1563. doi: 10.1111/liv.15981. Epub 2024 May 28. PMID: 38804727.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- 28 Decreto-Legge 30 dicembre 2019, n. 162 (GU Serie Generale n.305 del 31-12-2019)
- 29 Giacomelli A, Pagani G, Conti F, Bassoli C, Galli M. Detecting HCV infection by means of mass population SARS-CoV-2 screening: A pilot experience in Northern Italy. *J Hepatol.* 2021 Aug;75(2):484-486. doi: 10.1016/j.jhep.2020.12.026. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33453329; PMCID: PMC7804391.
- 31 Viganò M, Cerini F, Ridolfo S, Rumi MG. Hepatitis C virus screening in the 1969-1989 birth cohort: Is not enough! *Liver Int.* 2022 Aug;42(8):1915. doi: 10.1111/liv.15316. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35596923.
- 32 Beltrami M, Pagani G, Conti F, Pezzati L, Casalini G, Rondanin R, Prina A, Zagari A, Galli M, Giacomelli A. HCV point of care screening in people tested for SARS-CoV-2 in a social-housing neighbourhood of Milan, Italy. *Liver Int.* 2023 Jan;43(1):251-255. doi: 10.1111/liv.15375. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35869660; PMCID: PMC9467641.
- 33 D'Ambrosio R, Rizzardini G, Puoti M, Fagioli S, Anolli MP, Gabiati C, D'Amico F, Pasulo L, Restelli U, Colombo M, Lampertico P. Implementation of HCV screening in the 1969-1989 birth-cohort undergoing COVID-19 vaccination. *Liver Int.* 2022 May;42(5):1012-1016. doi: 10.1111/liv.15216. Epub 2022 Mar 12. PMID: 35220667; PMCID: PMC915160.
- 34 D'Ambrosio R, Piccinelli S, Beccalli B, Spinetti A, Puoti M, Fagioli S, Magni CF, Vavassori A, Sacchi P, Castaldi S, Bombardieri G, Farina C, Buoro S, Amorosi A, Corradin M, Cereda D, Lampertico P; Regional HCV Working Group. A territory-wide opportunistic, hospital-based HCV screening in the general population from northern Italy: The 1969-1989 birth-cohort. *Liver Int.* 2023 Dec;43(12):2645-2656. doi: 10.1111/liv.15727. Epub 2023 Sep 16. PMID: 37715524.
- 35 D'Ambrosio R, Anolli MP, Pugliese N, Masetti C, Aghemo A, Lampertico P. Prevalence of HCV infection in Europe in the DAA era: Review. *Liver Int.* 2024 Jul;44(7):1548-1563. doi: 10.1111/liv.15981. Epub 2024 May 28. PMID: 38804727.
- 36 *Ibidem*
- 37 Morisco F, Loperto I, Stroffolini T, Lombardo FL, Cossiga V, Guarino M, De Feo A, Caporaso N. Prevalence and risk factors of HCV infection in a metropolitan area in southern Italy: Tail of a cohort infected in past decades. *J Med Virol.* 2017 Feb;89(2):291-297. doi: 10.1002/jmv.24635. Epub 2016 Jul 27. PMID: 27431017.
- 38 Messina V, Pisaturo M, Alessio L, Russo A, Tripaldelli E, Petruzzello A, Annecchiarico A, Romano MR, Maggi P, Coppola N. Hepatitis C virus (HCV) micro-elimination in the hospital setting: The results of the HCV Caserta hospital project. *J Infect Public Health.* 2022 May;15(5):562-565. doi: 10.1016/j.jiph.2022.04.003. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35461078.
- 39 Rosato V, Kondili LA, Nevala R, Perillo P, Mastrocinque D, Aghemo A, Claar E. Elimination of Hepatitis C in Southern Italy: A Model of HCV Screening and Linkage to Care among Hospitalized Patients at Different Hospital Divisions. *Viruses.* 2022 May 19;14(5):1096. doi: 10.3390/v14051096. PMID: 35632837; PMCID: PMC9143022.
- 40 Torre P, Annunziata M, Sciorio R, Coppola C, Masarone M, Persico M. Hepatitis C screening during SARS-CoV-2 testing or vaccination. Experience in an area of southern Italy in the province of Salerno. *Liver Int.* 2022 Jun;42(6):1467-1469. doi: 10.1111/liv.15273. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35395130; PMCID: PMC9115238.
- 41 Coppola C, Kondili LA, Staiano S, Cammarota S, Citarella A, Aloisio MP, Annunziata A, Bernardi FF, D'Avino A, D'Orazio M, Fogliasecca M, Fusco M, Pisano F, Vercellone A, Bianco E, Trama U. Hepatitis C Virus Micro-Elimination Plan in Southern Italy: The "HCV ICEberg" Project. *Pathogens.* 2023 Jan 28;12(2):195. doi: 10.3390/pathogens12020195. PMID: 36839474; PMCID: PMC9967587.
- 42 Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023 Oct;8(10):879-907. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00197-8. Epub 2023 Jul 27. PMID: 37517414.
- 43 *Ibidem*
- 44 Polaris Observatory Collaborators. Adjusted estimate of the prevalence of hepatitis delta virus in 25 countries and territories. *J Hepatol.* 2024 Feb;80(2):232-242. doi: 10.1016/j.jhep.2023.10.043. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38030035.
- 45 Brancaccio G, Coco B, Nardi A, Quaranta MG, Tosti ME, Ferrigno L, Cacciola I, Messina V, Chessa L, Morisco F, Milella M, Barbaro F, Ciancio A, Russo FP, Coppola N, Blanc P, Claar E, Verucchi G, Puoti M, Zignego AL, Chemello L, Madonia S, Fagioli S, Marzano A, Ferrari C, Lampertico P, Di Marco V, Craxi A, Santantonio TA, Raimondo G, Brunetto MR, Gaeta GB, Kondili LA; PITER collaborating investigators. Trends in chronic hepatitis B virus infection in Italy over a 10-year period: Clues from the nationwide PITER and MASTER cohorts toward elimination. *Int J Infect Dis.* 2023 Apr;129:266-273. doi: 10.1016/j.ijid.2023.02.006. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36791877.
- 46 Dettori S, Russo C, Mora S, Giacomini M, Taramasso L, Dentone C, Vena A, Bassetti M, Di Biagio A. Prevalence of Viral Hepatitis in Unselected, Consecutively Enrolled Patients Hospitalised for SARS-CoV-2. *J Community Health.* 2022 Oct;47(5):800-805. doi: 10.1007/s10900-022-01111-6. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35729474; PMCID: PMC9211782.
- 47 Brancaccio G, Coco B, Nardi A, Quaranta MG, Tosti ME, Ferrigno L, Cacciola I, Messina V, Chessa L, Morisco F, Milella M, Barbaro F, Ciancio A, Russo FP, Coppola N, Blanc P, Claar E, Verucchi G, Puoti M, Zignego AL, Chemello L, Madonia S, Fagioli S, Marzano A, Ferrari C, Lampertico P, Di Marco V, Craxi A, Santantonio TA, Raimondo G, Brunetto MR, Gaeta GB, Kondili LA; PITER collaborating investigators. Trends in chronic hepatitis B virus infection in Italy over a 10-year period: Clues from the nationwide PITER and MASTER cohorts toward elimination. *Int J Infect Dis.* 2023 Apr;129:266-273. doi: 10.1016/j.ijid.2023.02.006. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36791877.
- 48 Kondili LA, Brancaccio G, Tosti ME, Coco B, Quaranta MG, Messina V, Ciancio A, Morisco F, Cossiga V, Claar E, Rosato V, Ciarallo M, Cacciola I, Ponziani FR, Cerrito L, Coppola R, Longobardi F, Biliotti E, Rianda A, Barbaro F, Coppola N, Stanzione M, Barchiesi F, Fagioli S, Viganò M, Massari M, Russo FP, Ferrarese A, Laccabue D, Di Marco V, Blanc P, Marrone A, Morsica G, Federico A, Ieluzzi D, Rocco A, Foschi FG, Soria A, Maida I, Chessa L, Milella M, Rosselli Del Turco E, Madonia S, Chemello L, Gentile L, Toniutto P, Bassetti M, Surace L, Baiocchi L, Pellicelli A, De Santis A, Puoti M, Degasperis E, Niro GA, Zignego AL, Craxi A, Raimondo G, Santantonio TA, Brunetto MR, Gaeta GB; PITER Collaborating Investigators. A holistic evaluation of patients with chronic Hepatitis D virus (HDV) infection enrolled in the Italian PITER-B and delta cohort. *Int J Infect Dis.* 2024 Sep;146:107115. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107115. Epub 2024 May 26. PMID: 38801968.
- 49 *Ibidem*
- 50 Salpini R, Piermatteo L, Torre G, D'Anna S, Khan S, Duca L, Bertoli A, La Frazia S, Malagnino V, Teti E, Iannetta M, Paba P, Ciotti M, Lenci I, Francioso S, Paquazzi C, Lichtner M, Mastroianni C, Santopaolo F, De Sanctis G, Pellicelli A, Galati G, Moretti A, Casinelli K, Caterini L, Iapadre N, Parruti G, Vecchiet I, Paoloni M, Marignani M, Ceccherini-Silberstein F, Baiocchi L, Grelli S, Sarmati L, Svicher V. Prevalence of hepatitis D virus infection in Central Italy has remained stable across the last 2 decades with dominance of subgenotypes 1 and characterized by elevated viral replication. *Int J Infect Dis.* 2024 Jan;138:1-9. doi: 10.1016/j.ijid.2023.11.005. Epub 2023 Nov 7. PMID: 37944585.
- 51 Fasano M, Milella M, Carbonara S, Tundo P, Minniti S, Buccoliero G, Maci AM, Lo Caputo S, Santantonio TA. Apulian infectious diseases network: survey on the prevalence of delta infection among chronic HBV carriers in Apulia. *Front Public Health.* 2023 Sep 26;11:1247454. doi: 10.3389/fpubh.2023.1247454. PMID: 37822539; PMCID: PMC10562714.
- 52 Cossiga V, Brusa S, Montalti R, De Conte A, Jannuzzi G, Ranieri L, Sorrentino R, Vallefuoco L, Pignata L, Guarino M, Portella G, Morisco F. Anti-HDV reflex testing in HBsAg-positive subjects: An efficacious strategy to identify HDV infection. *Liver Int.* 2024 Jan;44(1):148-154. doi: 10.1111/liv.15746. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37789576.
- 53 Salpini R, Piermatteo L, Torre G, D'Anna S, Khan S, Duca L, Bertoli A, La Frazia S, Malagnino V, Teti E, Iannetta M, Paba P, Ciotti M, Lenci I, Francioso S, Paquazzi C, Lichtner M, Mastroianni C, Santopaolo F, De Sanctis G, Pellicelli A, Galati G, Moretti A, Casinelli K, Caterini L, Iapadre N, Parruti G, Vecchiet I, Paoloni M, Marignani M, Ceccherini-Silberstein F, Baiocchi L, Grelli S, Sarmati L, Svicher V. Prevalence of hepatitis D virus infection in Central Italy has remained stable across the last 2 decades with dominance of subgenotypes 1 and characterized by elevated viral replication. *Int J Infect Dis.* 2024 Jan;138:1-9. doi: 10.1016/j.ijid.2023.11.005. Epub 2023 Nov 7. PMID: 37944585.

- 54 Fasano M, Milella M, Carbonara S, Tundo P, Minniti S, Buccoliero G, Maci AM, Lo Caputo S, Santantonio TA. Apulian infectious diseases network: survey on the prevalence of delta infection among chronic HBV carriers in Apulia. *Front Public Health*. 2023 Sep 26;11:1247454. doi: 10.3389/fpubh.2023.1247454. PMID: 37822539; PMCID: PMC10562714.
- 55 Brancaccio G, Coco B, Nardi A, Quaranta MG, Tosti ME, Ferrigno L, Cacciola I, Messina V, Chessa L, Morisco F, Milella M, Barbaro F, Ciancio A, Russo FP, Coppola N, Blanc P, Claar E, Verucchi G, Puoti M, Zignego AL, Chemello L, Madonia S, Fagioli S, Marzano A, Ferrari C, Lampertico P, Di Marco V, Craxi A, Santantonio TA, Raimondo G, Brunetto MR, Gaeta GB, Kondili LA; PITER collaborating investigators. Trends in chronic hepatitis B virus infection in Italy over a 10-year period: Clues from the nationwide PITER and MASTER cohorts toward elimination. *Int J Infect Dis*. 2023 Apr;129:266-273. doi: 10.1016/j.ijid.2023.02.006. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36791877.
- 56 Brancaccio G, Nardi A, Madonia S, Fasano M, Verucchi G, Massari M, Maimone S, Contini C, Levantesi F, Alfieri A, Gavrila C, Andreone P, Milella M, Gaeta GB. The present profile of chronic hepatitis B virus infection highlights future challenges: An analysis of the Multicenter Italian MASTER-B cohort. *Dig Liver Dis*. 2019 Mar;51(3):438-442. doi: 10.1016/j.dld.2018.09.008. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30314950.
- 57 Kondili LA, Brancaccio G, Tosti ME, Coco B, Quaranta MG, Messina V, Ciancio A, Morisco F, Cossiga V, Claar E, Rosato V, Ciarallo M, Cacciola I, Ponziani FR, Cerrito L, Coppola R, Longobardi F, Biliotti E, Rianda A, Barbaro F, Coppola N, Stanzone M, Barchiesi F, Fagioli S, Viganò M, Massari M, Russo FP, Ferrarese A, Laccabue D, Di Marco V, Blanc P, Marrone A, Morsica G, Federico A, Ieluzzi D, Rocco A, Foschi FG, Soria A, Maida I, Chessa L, Milella M, Rosselli Del Turco E, Madonia S, Chemello L, Gentile I, Toniutto P, Bassetti M, Surace L, Baiocchi L, Pellicelli A, De Santis A, Puoti M, Degasperi E, Niro GA, Zignego AL, Craxi A, Raimondo G, Santantonio TA, Brunetto MR, Gaeta GB; PITER Collaborating Investigators. A holistic evaluation of patients with chronic Hepatitis D virus (HDV) infection enrolled in the Italian PITER-B and delta cohort. *Int J Infect Dis*. 2024 Sep;146:107115. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107115. Epub 2024 May 26. PMID: 38801968.
- 58 Salpini R, Piermatteo L, Torre G, D'Anna S, Khan S, Duca L, Bertoli A, La Frazia S, Malagnino V, Teti E, Iannetta M, Paba P, Ciotti M, Lenci I, Francioso S, Paquazzi C, Lichtner M, Mastroianni C, Santopaolo F, De Sanctis G, Pellicelli A, Galati G, Moretti A, Casinelli K, Caterini L, Iapadre N, Parruti G, Vecchiet I, Paoloni M, Marignani M, Ceccherini-Silberstein F, Baiocchi L, Grelli S, Sarmati L, Svicher V. Prevalence of hepatitis D virus infection in Central Italy has remained stable across the last 2 decades with dominance of subgenotypes 1 and characterized by elevated viral replication. *Int J Infect Dis*. 2024 Jan;138:1-9. doi: 10.1016/j.ijid.2023.11.005. Epub 2023 Nov 7. PMID: 37944585.
- 59 Fasano M, Milella M, Carbonara S, Tundo P, Minniti S, Buccoliero G, Maci AM, Lo Caputo S, Santantonio TA. Apulian infectious diseases network: survey on the prevalence of delta infection among chronic HBV carriers in Apulia. *Front Public Health*. 2023 Sep 26;11:1247454. doi: 10.3389/fpubh.2023.1247454. PMID: 37822539; PMCID: PMC10562714.
- 60 Cossiga V, Brusa S, Montalti R, De Conte A, Jannuzzi G, Ranieri L, Sorrentino R, Vallefucio L, Pignata L, Guarino M, Portella G, Morisco F. Anti-HDV reflex testing in HBsAg-positive subjects: An efficacious strategy to identify HDV <https://www.epicentro.iss.it/epatite/seieva>
- 61 <https://www.epicentro.iss.it/epatite/seieva>
- 62 Caminada S, Mele A, Ferrigno L, Alfonsi V, Crateri S, Iantosca G, Sabato M, Tosti ME; SEIEVA Collaborating Group. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to invasive procedures in Italy: SEIEVA surveillance 2000-2021. *J Hepatol*. 2023 Jul;79(1):61-68. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.002. Epub 2023 Mar 20. PMID: 36935022.
- 63 <https://www.epicentro.iss.it/epatite/seieva>
- 64 Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, Karam V, Salizzoni M, Andujar RL, Fondevila C, De Simone P, Morelli C, Fabregat-Prous J, Samuel D, Agarwaal K, Moreno Gonzales E, Charco R, Zieniewicz K, De Carlis L, Duvoux C; all the contributing centers (www.eltr.org) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol*. 2018 Oct;69(4):810-817. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.010. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29940268.
- 65 *Ibidem*
- 66 Manzia TM, Trapani S, Nardi A, Ricci A, Lenci I, Milana M, Angelico R, De Feo TM, Agnes S, Andorno E, Baccarani U, Carraro A, Cescon M, Cillo U, Colledan M, De Carlis L, De Simone P, Di Benedetto F, Ettorre GM, Gruttadauria S, Lupo LG, Mazzaferro V, Romagnoli R, Rossi G, Rossi M, Spada M, Vennarecci G, Vivarelli M, Zamboni F, Tisone G, Cardillo M, Angelico M. Temporal trends of waitlistings for liver transplantation in Italy: The ECALITA (Evolution of IndiCAtion in Liver transplantation in ITAly) registry study. *Dig Liver Dis*. 2022 Dec;54(12):1664-1671. doi: 10.1016/j.dld.2022.08.033. Epub 2022 Sep 10. PMID: 36096992.
- 67 *Ibidem*
- 68 Mennini FS, Sciattella P, Simonelli C, et al. Hospitalizations for HCV and HCV-related diseases in the last decade: data analysis of records of hospital discharge (SDO) at national level. *J Hepatol* 2022; 77: S232-S233 <https://www.istat.it>
- 69 Casotto V, Amidei CB, Saia M, Gregori D, Zanetto A, Fedeli U, Russo FP. Mortality related to HCV and other chronic liver diseases in Veneto (Italy), 2008-2021: Changes in trends and age-period-cohort effects. *Liver Int*. 2024 Feb;44(2):559-565. doi: 10.1111/liv.15798. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38031995.
- 70 European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel: Chair.; EASL Governing Board representative.; Panel members.: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series . *J Hepatol*. 2020 Nov;73(5):1170-1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018. Epub 2020 Sep 15. Erratum in: *J Hepatol*. 2023 Feb;78(2):452. doi: 10.1016/j.jhep.2022.10.006. PMID: 32956768.
- 71 European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427875.
- 72 D'Ambrosio R, Degasperi E, Anolli MP, Fanetti I, Borghi M, Soffredini R, Iavarone M, Tosetti G, Perbellini R, Sangiovanni A, Syrsa V, Lampertico P. Incidence of liver- and non-liver-related outcomes in patients with HCV-cirrhosis after SVR. *J Hepatol*. 2022 Feb;76(2):302-310. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.013. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34592366.
- 73 European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel: Chair.; EASL Governing Board representative.; Panel members.: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series . *J Hepatol*. 2020 Nov;73(5):1170-1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018. Epub 2020 Sep 15. Erratum in: *J Hepatol*. 2023 Feb;78(2):452. doi: 10.1016/j.jhep.2022.10.006. PMID: 32956768.
- 74 European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427875.
- 75 Cabibbo G, Celsa C, Calvaruso V, Petta S, Cacciola I, Cannavò MR, Madonia S, Rossi M, Magro B, Rini F, Distefano M, Larocca L, Prestileo T, Malizia G, Bertino G, Benanti F, Licata A, Scalisi I, Mazzola G, Di Rosolini MA, Alaimo G, Averna A, Cartabellotta F, Alessi N, Guastella S, Russello M, Scifo G, Squadrito G, Raimondo G, Trevisani F, Craxi A, Di Marco V, Cammà C; Rete Sicilia Selezione Terapia – HCV (RESIST-HCV) and Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA.) Group. Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2019 Aug;71(2):265-273. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.027. Epub 2019 Apr 6. PMID: 30959157.
- 76 www.progettopiter.it
- 77 Kondili LA, Romano F, Rolli FR, Ruggeri M, Rosato S, Brunetto MR, Zignego AL, Ciancio A, Di Leo A, Raimondo G, Ferrari C, Taliani G, Borgia G, Santantonio TA, Blanc P, Gaeta GB, Gasbarrini A, Chessa L, Erne EM, Villa E, Ieluzzi D, Russo FP, Andreone P, Vinci M, Coppola C, Chemello L, Madonia S, Verucchi G, Persico M, Zuin M, Puoti M, Alberti A, Nardone G, Massari M, Montalto G, Foti G, Rumi MG, Quaranta MG, Cicchetti A, Craxi A, Vella S; PITER Collaborating Group. Modeling cost-effectiveness and health gains of a "universal" versus "prioritized" hepatitis C virus treatment policy in a real-life cohort. *Hepatology*. 2017 Dec;66(6):1814-1825. doi: 10.1002/hep.29399. Epub 2017 Oct 30. PMID: 28741307; PMCID: PMC5765396.
- 78 Kondili LA, Craxi L, Nava F, Babudieri S, D'Ambrosio R, Marcellusi A, Mennini FS, Valle S, Russo P, Olimpieri PP, Andreoni M, Aghemo A. From Prioritization to Universal Treatment: Successes and Challenges of Hepatitis C Virus Elimination in Italy. *J Infect Dis*. 2023 Sep 13;228(Suppl 3):S211-S220. doi: 10.1093/infdis/jiad038. PMID: 37703346.
- 79 D'Ambrosio R, Anolli MP, Pugliese N, Masetti C, Aghemo A, Lampertico P. Prevalence of HCV infection in Europe in the DAA era: Review. *Liver Int*. 2024 Jul;44(7):1548-1563. doi: 10.1111/liv.15981. Epub 2024 May 28. PMID: 38804727.
- 80 Art. 25-sexies, Decreto-Legge 30 dicembre 2019, n. 162 (GU Serie Generale n.305 del 31-12-2019)
- 81 Kondili LA, Aghemo A, Andreoni M, Galli M, Rossi A, Babudieri S, Nava F, Leonardi C, Mennini FS, Gardini I, Russo FP. Milestones to reach Hepatitis C Virus (HCV) elimination in Italy: From free-of-charge screening to regional roadmaps for an HCV-free nation. *Dig Liver Dis*. 2022 Feb;54(2):237-242. doi: 10.1016/j.dld.2021.03.026. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33926816.
- 82 Decreto Ministero della Salute del 14 maggio 2021 (GU Serie Generale n.162 del 08-07-2021)
- 83 Kondili LA, Craxi L, Nava F, Babudieri S, D'Ambrosio R, Marcellusi A, Mennini FS, Valle S, Russo P, Olimpieri PP, Andreoni M, Aghemo A. From Prioritization to Universal Treatment: Successes and Challenges of Hepatitis C Virus Elimination in Italy. *J Infect Dis*. 2023 Sep 13;228(Suppl 3):S211-S220. doi: 10.1093/infdis/jiad038. PMID: 37703346
- 84 Mennini FS, Marcellusi A, Robbins Scott S, Montilla S, Craxi A, Buti M, Gheorghe L, Ryder S, Kondili LA. The impact of direct acting antivirals on hepatitis C virus disease burden and associated costs in four European countries. *Liver Int*. 2021 May;41(5):934-948. doi: 10.1111/liv.14808. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33529499; PMCID: PMC8248004.
- 85 Marcellusi A, Simonelli C, Mennini FS, Kondili LA; PITER Collaborating Group available at <http://www.progettopiter.it>. Economic Consequences of Anti-HCV Treatment of Patients Diagnosed Through Screening in Italy: A Prospective Modelling Analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2022 Jan;20(1):133-143. doi: 10.1007/s40258-021-00677-x. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34636024; PMCID: PMC8752541.
- 86 *Ibidem*
- 87 Decreto Ministero della Salute 31 marzo 2024 (GU Serie Generale n.101 del 02-05-2024)

2

STEATOSI EPATICA AD ETIOLOGIA METABOLICA

A cura di Mario Masarone e Salvatore Petta

DEFINIZIONE

La “steatosi epatica associata a disfunzione metabolica” (“*Metabolic-Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease- MASLD*”¹⁾), precedentemente nota come steatosi non alcolica (“*Non alcoholic fatty liver disease – NAFLD*”), è una condizione caratterizzata dalla presenza di accumulo di grasso nelle cellule del fegato. Essa è associata alla presenza di almeno una componente della Sindrome Metabolica, quale sovrappeso o obesità, diabete o pre-diabete, ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia e bassi livelli sierici di colesterolo HDL (il colesterolo “protettivo”), che ne sono i fattori predisponenti. È una condizione che viene diagnosticata sempre più frequentemente alle persone che, per altri motivi, effettuano una ecografia addominale ed è molto diffusa, soprattutto nei Paesi economicamente avanzati. L’accumulo di grasso nel fegato, a sua volta, condiziona l’aggravarsi dei disordini del metabolismo di grassi e zuccheri, generando un circolo vizioso, che progressivamente peggiora l’andamento di ciascun disturbo.

L’accumulo di grasso nel fegato resta stabile senza conseguenze nella maggior parte delle persone, ma una percentuale delle persone affette da MASLD (20%-30% circa) si caratterizza per la contemporanea presenza di infiammazione e di degenerazione balloniforme degli epatociti (“*ballooning*”) che nell’insieme configurano il quadro della steatoepatite associata a disfunzione metabolica (*Metabolic-Dysfunction Associated Steatohepatitis -MASH*²⁾), precedentemente nota come steatoepatite non alcolica (*Non-alcoholic steato-hepatitis – NASH*). Tale stratificazione è clinicamente rilevante perché la MASH, considerata la forma progressiva della MASLD, a differenza della semplice steatosi epatica, conferisce un rischio doppio di sviluppare, attraverso differenti stadi di fibrosi epatica, la cirrosi e le sue complicanze.

La sequenza della malattia:



Di qui l’importanza della diagnosi precoce e della cura del disturbo per evitare le conseguenze più gravi. Fino a qualche anno fa, le principali cause di malattia di fegato erano rappresentate dalle infezioni da virus delle epatiti B, C e delta.

Oggi le epatiti B e C sono largamente controllabili mediante i farmaci, mentre la steatosi non solo non è controllabile farmacologicamente, ma è in costante continua crescita. Il che la rende una preoccupazione sanitaria per il presente e per il futuro, anche in termini di impatto economico per il sistema.

È strategico **riconoscere la steatosi come malattia in costante, progressiva crescita, che prevedibilmente richiederà ingenti risorse economiche**. Al momento non possiamo individuare, a priori e con precisione, chi evolverà verso la forma severa di malattia di fegato. **Quindi sono necessarie strategie urgenti e globali per aumentare la consapevolezza e affrontare tutti gli aspetti della MASLD a livello locale, regionale e globale**. La steatosi ha un costo che si paga in termini di cura oppure di prevenzione. La scelta è strategica implica l'assegnazione delle risorse all'una o all'altra delle opzioni.

PREVALENZA DELLA STEATOSI EPATICA E DELLA STEATOPATITE NEL MONDO E IN ITALIA

Prevalenza nel mondo

Una recente meta-analisi, che ha considerato 92 studi dal 1990 al 2019 sulla prevalenza della MASLD in una popolazione generale adulta, con età superiore a 20 anni, per un totale di più di 9 milioni di soggetti, ha stimato una prevalenza media mondiale di steatosi epatica non alcolica di circa il 30%, con picchi intorno al 44% in America Latina e con dati stimati di prevalenza in Europa occidentale del 25.1% (20.55%-30.28%), per un totale circa di 366.000 pazienti³ (Figura 1).

Moderator	Studies, n	Total patients (range)	Prevalence % (95% CI)	I ²
Total	92	9,361,716 (102–8,120,674)	30.05 (27.88–32.32)	99.92
Survey year ^a				
1990–2006	12	62,819 (326–29,797)	25.26 (21.59–29.33)	98.97
2007–2010	27	8,848,492 (541–8,120,674)	28.46 (25.46–31.66)	99.94
2011–2015	30	402,361 (302–171,321)	27.78 (23.86–32.07)	99.83
2016–2019	23	48,044 (102–6326)	38.2 (33.72–42.89)	99.02
Region ^b				
North America and Australasia	19	56,133 (705–11,674)	31.20 (25.86–37.08)	99.49
Asia Pacific	25	8,787,162 (632–8,120,674)	28.02 (24.69–31.60)	99.94
Western Europe	15	366,448 (326–196,128)	25.10 (20.55–30.28)	99.86
South-East Asia	4	4646 (251–2985)	33.07 (18.99–51.03)	98.93
East Asia	14	115,311 (911–31,116)	29.71 (25.96–33.76)	99.50
South Asia	3	2932 (302–2089)	33.83 (22.91–46.79)	96.83
Latin America	3	5875 (102–5362)	44.37 (30.66–59.00)	96.77
North Africa and Middle East	9	23,209 (190–7723)	36.53 (28.63–45.22)	99.35

Figura 1. Prevalence of MASLD in general population (+20 y) by year, region, age, sample size, sample method, sample design, excessive alcohol consumption, and diagnostic method

Le persone con steatosi epatica sono moltissime nel mondo e il rilevante *burden* epidemiologico giustifica il crescente interesse clinico e scientifico sulla MASLD. I numeri elevati si confermano anche guardando all'ultimo anno in cui è stato condotto lo studio: nel 2019 in Europa Occidentale si stima che il 32.47% della popolazione abbia la MASLD, **cioè una persona su tre**, il che corrisponde a 111.718.667 persone (Figura 2). Il numero è più che inquietante se confrontato con i numeri delle epatiti virali B e C, ciascuna delle quali non supera l'1% di prevalenza in nessuno dei paesi di questa regione. È chiaro, dunque, che il problema del presente e del futuro in epatologia, e più in generale in sanità pubblica, è e sarà la steatosi epatica con tutte le sue implicazioni di costo biologico ed economico.

	NAFLD prevalent cases (95% CI)	NAFLD prevalence (%) (95% CI)
Global	1,659,117,735 (949,165,794–2,586,363,388)	32.16 (18.40–50.14)
North America and Australia	114,045,578 (67,231,734–169,372,899)	38.47 (22.68–57.13)
Asia Pacific	46,136,112 (27,330,451–70,714,153)	29.77 (17.63–45.62)
Western Europe	111,718,667 (65,698,291–170,257,947)	32.47 (19.10–49.49)
South-East Asia	108,737,386 (47,004,428–209,270,635)	24.25 (10.48–46.68)
East Asia	375,230,029 (231,125,331–555,524,082)	32.31 (19.90–47.84)
South Asia	325,282,875 (176,804,963–527,957,711)	29.29 (15.92–47.53)
Latin America	150,763,397 (79,944,455–241,897,379)	34.45 (18.27–55.27)
North Africa and Middle East	161,931,825 (102,266,579–227,841,906)	42.62 (26.92–59.97)

Figura 2. Global and regional prevalence of MASLD in general population (+20 y) in 2019

Per capire l'impatto della MASLD è interessante notare come la prevalenza sia aumentata dal 25.3% (1990-2006) al 38.2% (2016-2019), che corrisponde ad un aumento del 50,4% della prevalenza della MASLD in circa 3 decenni (Figura 3).

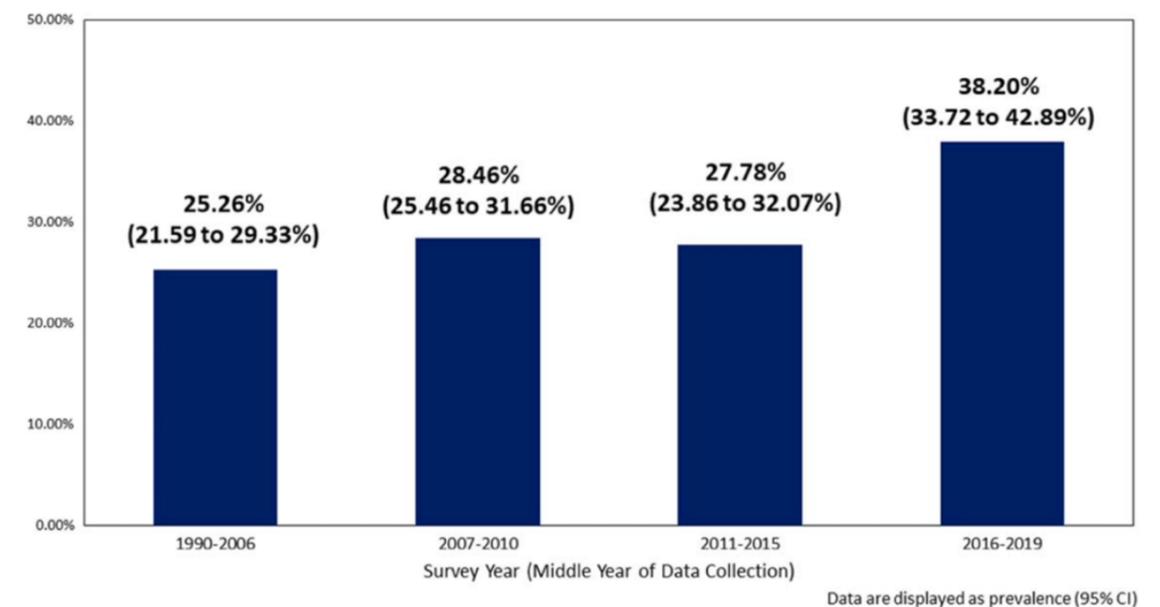


Figura 3. Tassi globali di MASLD in aumento nel tempo

In tale contesto clinico la stessa metanalisi ha permesso anche di stimare i numeri relativi alle fasi progressive della MASLD, indicando, nel 2019, una prevalenza di **MASH/NASH** a livello mondiale nella popolazione generale pari al 5.27% con tassi lievemente più bassi (4.02%) in Europa occidentale (figura 4).

	NASH prevalence % (SE)
Global	5.27 (2.63)
North America and Australasia	5.00 (2.50)
Asia Pacific	4.49 (2.24)
Western Europe	4.02 (2.01)
South-East Asia	5.30 (2.65)
East Asia	4.76 (2.38)
South Asia	5.42 (2.71)
Latin America	7.11 (3.55)
North Africa and Middle East	5.85 (2.93)

Figura 4. Global and regional MASH prevalence in general population (+20 y)

Per quel che riguarda, invece, la prevalenza di **fibrosi epatica** secondaria a epatopatia metabolica nella popolazione generale, le stime riportate variano dallo 0.9% a circa il 2.6%, ma soffermandosi su quegli studi che si sono focalizzati sulla valutazione non invasiva della presenza di fibrosi epatica severa, il tasso stimato è di circa l'1%-2%⁴. Dati altrettanto preoccupanti sono osservabili anche sulla popolazione pediatrica, laddove un'altra recente metanalisi riporta una prevalenza media di steatosi epatica non alcolica del 7.4% con picchi dell'8.5% in Nord America e prevalenza più bassa in Europa occidentale stimata al 1.65% (0.97/-2.80%)⁵. Tali dati acquisiscono ulteriore rilevanza clinica in relazione ad analisi di *trend* che mostrano un incremento di prevalenza media dal 4.62% del 2000 al 9.02% del 2017, con una stima di previsione che arriva al 30.7% della popolazione pediatrica mondiale nel 2040 (Figura 5).

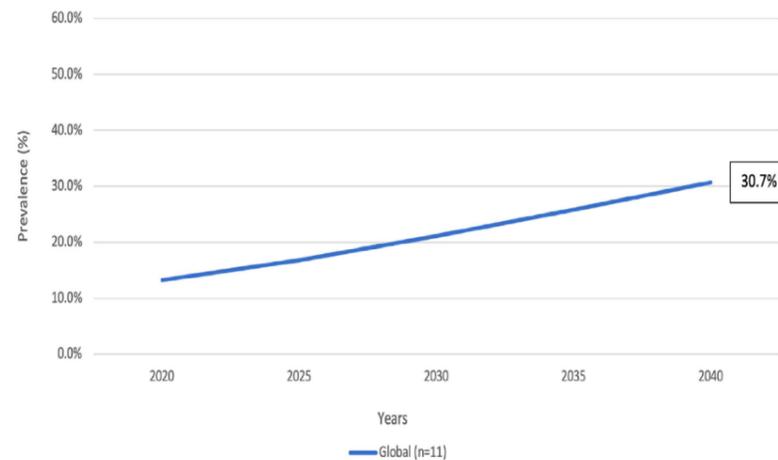


Figura 5: Previsione della prevalenza della MASLD nella popolazione pediatrica generale⁶

Dati in sintesi:

NAFLD/MASLD	NASH/MASH	FIBROSI --> CIRROSI
<ul style="list-style-type: none"> Sulla popolazione globale la percentuale è pari al 32.16%, mentre in Europa Occidentale il 32.47% della popolazione ha la MASLD (111,718,667 persone), cioè una persona su tre 	<ul style="list-style-type: none"> Ha una prevalenza stimata del 5.27% a livello mondiale, con tassi lievemente più bassi (4.02%) in Europa occidentale 	<ul style="list-style-type: none"> Ha una prevalenza globale stimata intorno all'1-2% (stime approssimative)

Due aspetti sono molto preoccupanti:

- nell'intervallo di tempo tra il 1990 ed il 2019 si è notato un incremento di prevalenza globale della steatosi epatica del 50.4%. Ciò fa ritenere che il trend della malattia sia in crescita, con tutte le implicazioni che questo comporta;
- dall'osservazione dei dati in età pediatrica, si evince che, **tra meno di 20 anni, un bambino su tre nel mondo rischierà di soffrire di steatosi epatica**. Questo dato di previsione è molto significativo, in quanto mina seriamente la prospettiva di salute a livello mondiale.

Prevalenza in Italia

I dati di prevalenza nella popolazione generale italiana si allineano perfettamente con quanto osservato nel resto del mondo. Lo studio, condotto nel 2002-2003 nell'ambito del progetto *Dionysos*, ha dimostrato che in una popolazione aperta della regione Emilia-Romagna la presenza di steatosi è legata **alla presenza di obesità, iperglicemia, iperinsulinemia (e quindi insulino-resistenza) e ipertensione arteriosa**⁷. In questo studio, si dimostra che la principale causa di deposito di grasso nel fegato è dovuta a disturbi del metabolismo dei grassi e degli zuccheri ed è molto marginalmente condizionata da altre cause di malattia del fegato, quali la presenza di epatite virale da virus B e virus C. Tanto è vero che, nei pazienti che hanno una causa dimostrabile di malattia di fegato (epatite virale), la steatosi è presente nel 25% dei casi, mentre nei soggetti, senza altre cause di malattia di fegato, la percentuale di steatosi è del 20%. Dunque, la presenza di steatosi risulta **omogeneamente distribuita** nella popolazione generale.

A distanza di circa 20 anni dallo studio precedente, lo studio ABCD eseguito in Sicilia, quindi in una popolazione diversa⁸, ha documentato un tasso elevato e un incremento della prevalenza della MASLD, dimostrando una percentuale di steatosi epatica del **48%**, dunque quasi **doppia**, rispetto al 20-25% riscontrato in Emilia-Romagna 20 anni prima. Tale studio conferma che la prevalenza della steatosi è associata alla presenza dei fattori di rischio tipicamente presenti nel disordine metabolico: età >50 anni, obesità, ipertensione, aumento delle transaminasi e bassi livelli di colesterolo HDL. Inoltre, la prevalenza di fibrosi avanzata e quindi di severo danno epatico, a sua volta associata a diabete mellito ed aumento delle transaminasi, è risultata piuttosto elevata e va **dal 3.4% (in soggetti senza fattori di rischio) fino al 60% dei casi (in chi possiede tutti i fattori di rischio)**.

PREVALENZA DELLA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA NELLE DIVERSE CATEGORIE DI SOGGETTI A PIÙ ELEVATO RISCHIO

I dati finora riportati suggeriscono, quindi, come un soggetto su 4 o un soggetto su 5 nella popolazione generale presenti un quadro di steatosi epatica non alcolica. Tale dato, tuttavia, rappresenta una media di prevalenze differenti in gruppi a diverso rischio di steatosi epatica, e pertanto appare estremamente importante individuare le categorie di soggetti a più elevato rischio.

• Nei soggetti sovrappeso e obesi

Una recente metanalisi di 151 studi, in cui è stata valutata la prevalenza della steatosi epatica a eziologia metabolica in soggetti sovrappeso e obesi, per un totale di più di 100,000 individui, ha riportato **un tasso di steatosi epatica del 69.99% in popolazione sovrappeso e del 75.27% in popolazione obesa**⁹. Lo stesso studio ha documentato tassi di MASH e di fibrosi epatica severa rispettivamente del 33.5% e 6.65% in soggetti sovrappeso, e del 33.67% e 6.85% in soggetti obesi.

Dati allarmanti sono anche disponibili a tale proposito nei bambini; infatti, la già citata metanalisi sugli studi nelle popolazioni pediatriche riporta una prevalenza di MASLD del 52.49% in bambini/adolescenti obesi e del 39.17% in quelli sovrappeso/obesi¹⁰.

I dati italiani relativi alla prevalenza di steatosi epatica in soggetti con comorbidità metabolica si allineano a quanto appena riportato a livello globale. In generale lo studio ABCD, sopra citato, dimostra che la steatosi presenta una relazione direttamente proporzionale allo stato di accumulo di grasso corporeo, andando da valori intorno al 2.6% in popolazione normopeso, al 24.6% in soggetti sovrappeso, a oltre il 50% (54%) nei soggetti obesi fino al 97% nei grandi obesi. Allo stesso modo la probabilità di progressione verso le forme più avanzate di malattia epatica (fibrosi e cirrosi) è una funzione quasi lineare dell'aumento di peso corporeo. Lo stesso quadro si ripropone anche in età pediatrica. Questo implica che sia necessario rendere consapevole la popolazione generale dell'importanza di mantenere un corretto peso corporeo e promuovere una corretta alimentazione nei bambini per mantenerli normopeso. Va tuttavia ricordato che esiste una quota di soggetti normopeso con steatosi e questa proporzione si aggira intorno al 12.1% (95% CI 9.3 - 15.6) di persone non-obese con MASLD e include anche il 5.1% (3.7 - 7.0) di persone decisamente magre con MASLD¹¹. Il tema è dunque complesso.

• Nei soggetti diabetici

Spostandoci dall'obesità al diabete, sono disponibili dati altrettanto critici in merito alla prevalenza della steatosi epatica. Una recente metanalisi su 156 studi, che hanno valutato la prevalenza di steatosi epatica in pazienti affetti da diabete tipo 2, per un totale di più di 1,500,000 soggetti, ha riportato **un tasso medio di steatosi epatica di ben il 65.04%**, con tassi stimati di MASH e di fibrosi epatica severa rispettivamente del 31.55% e del 14.95%¹².

Dati altrettanto allarmanti sono stati riportati nelle coorti Italiane di pazienti affetti da diabete tipo 2. In particolare, su una popolazione italiana di 38,880 pazienti diabetici provenienti da 160 differenti centri clinici, la prevalenza osservata di MASLD -diagno-

sticata mediante lo *score fatty liver index* - era del 59.6%; tale studio documentava inoltre come ben il 73.6% di questi pazienti con steatosi presentava valori di transaminasi entro i limiti della norma¹³.

Un altro studio, su 1527 pazienti diabetici italiani con steatosi epatica diagnosticata mediante lo *score fatty liver index* e focalizzato sulla valutazione della severità della malattia di fegato, riportava un tasso di fibrosi epatica avanzata del 13.1%, valutata mediante lo *score non invasivo FIB-4*¹⁴. Il significativo impatto delle comorbidità metaboliche sulla prevalenza di steatosi epatica veniva confermato anche in un altro studio italiano, che riportava, in una coorte di 203 pazienti non diabetici, ma con Sindrome Metabolica, una prevalenza di steatosi epatica ecografica del 78.8%¹⁵.

Lo scenario appena descritto rende conto quindi, a livello mondiale ma anche in Italia, di un significativo e allarmante impatto epidemiologico della steatosi epatica metabolica.

Le previsioni per il futuro non sono tuttavia incoraggianti; un recente modello, che simula l'andamento nel tempo della steatosi epatica e delle sue complicanze a livello globale e in singoli stati, inclusa l'Italia, facendo degli assunti, che ovviamente possono limitare la forza del modello stesso, stima come dal 2016 al 2030 si osserverà un ulteriore incremento di circa il 10% nella prevalenza della steatosi epatica¹⁶. Tale dato allarmante può trovare spiegazione nell'andamento nel tempo dei due più importanti fattori di rischio per steatosi epatica, quali l'obesità e il diabete.

È infatti ben noto, da dati dell'Istituto Superiore di Sanità, che in Italia nel 2021-2022 i tassi di sovrappeso e obesità sono rispettivamente del 32.6% e del 10.4%, in lieve aumento rispetto al 2011-2014 (31.7% e 10.2%)¹⁷. In analogia all'obesità, i dati dell'Istituto Superiore di Sanità riportano una prevalenza di diabete nel 2021 in Italia del 4.7%, in aumento rispetto al 4.3% del 2011-2014¹⁸.

Tali dati rendono quindi conto di come l'epidemia di steatosi metabolica progredisca in parallelo con la pandemia di diabete e obesità. Inoltre, queste tendenze, che non sembrano elevate, ma che mostrano un *trend* in crescita costante, vanno contrastate in modo efficace e determinato, perché non farlo significherebbe aumentare le possibilità che queste sfocino in una patologia metabolica, la steatosi epatica, che implica un peggioramento della qualità di vita dei pazienti e un aumento dei costi, oltre che a un aumento della mortalità sia da malattia di fegato che da malattie extraepatiche.

POPOLAZIONE IN STUDIO	STEATOSI	MASH	FIBROSI	STUDIO
ITALIA				
Popolaz. Generale Sicilia	48 %		3.4 %	ABC 29577560
Normopeso Italia	2.6 %			
Sovrappeso Italia	24.0 %			
Obesi Italia	54 %			
Diabetici	59.6 %		13.1 % Fi- brosi avan- zata	27123461
Sindrome metabolica	78.8 %			22684314
MONDO				
Popolazione sovrappeso	69.99 %	33.5 %	6.65 % Fibrosi avanzata	36400097
Popolazione obesa	75.27 %	33.67 %	6.85 %	
Popolazione normopeso	5 %			35736008
Diabetici	65.04 %	31.55 %		37491159
< 21 anni obesi	52.49 %			35736008
< 21 anni sovrappeso obesi	39.17 %			
< 21 anni normali	7.40 %			

Tabella 1: Prevalenza steatosi, MASH, fibrosi e cirrosi nelle diverse categorie di soggetti a più elevato rischio

A causa della crescente morbilità e mortalità della malattia epatica cronica da accumulo di grasso nel fegato, è **necessario adottare interventi urgenti per arrivare all'identificazione precoce e al trattamento dei pazienti**. Anche perché comincia ad essere chiaro che alcune condizioni, come l'età >50 anni, il diabete, l'obesità, l'ipertensione e la presenza di bassi livelli di colesterolo HDL (protettivo) sono fattori predisponenti per la steatosi e per la progressione verso la forma di malattia di fegato più severa, che si può presentare in circa il **3.4% dei soggetti, pur in assenza di fattori di rischio, ma arriva fino al 60% dei casi in chi possiede tutti i fattori di rischio**.

Naturalmente l'età non è modificabile, ma sugli altri fattori si può esercitare un effetto **correttivo mediante un appropriato stile di vita**. Di nuovo, il problema è intercettare le persone a rischio per effettuare la prevenzione secondaria della malattia. A questo proposito, lo studio ABCD mostra una possibile associazione della steatosi e della fibrosi con fattori genetici, e ciò affronta un tema di grande rilevanza, se proiettato in una visione futura, in quanto, da una parte si prefigura uno scenario in cui esami genetici vengano utilizzati come mezzi di screening di popolazione, dall'altra parte, se risultasse confermata l'associazione del rischio di steatosi epatica con uno specifico profilo genetico, la prevenzione primaria potrebbe essere rivolta in modo più insistente su alcuni sottogruppi di popolazione.

Al momento, tuttavia, non è prevedibile l'accuratezza diagnostica e non è calcolabile il rapporto costo/beneficio di questa strategia.

La **diffusione reale** della malattia epatica cronica da steatosi, non diagnosticata nella popolazione generale, **resta ancora da stabilire. Questo è il problema principale**. Si sa che può essere molto diffusa, che è in aumento anche nella popolazione pediatrica **e per questo vanno messi in atto meccanismi di sorveglianza della popolazione e dunque vanno fatti investimenti mirati**.

INCIDENZA DELLA STEATOSI EPATICA METABOLICA

A dispetto della presenza di numerosi studi sulla prevalenza della steatosi epatica metabolica, i dati relativi alla sua incidenza sono più deboli per l'assenza di studi metodologicamente corretti, mirati a questo tipo di valutazione nella popolazione generale e in gruppi a rischio. Fatta questa doverosa premessa, una recente metanalisi¹⁹, ha stimato un tasso annuo di incidenza di steatosi epatica di 48.9 casi per 1000 per anno, mostrando inoltre un trend in incremento di circa il 58% dal 1994-2006 al 2010-2014 e un tasso maggiore nei soggetti con più di 50 anni. Tassi più bassi sono stati invece riportati nella popolazione non obesa (24.6 casi per 1000 per anno)²⁰. L'unico dato disponibile in Italia riguarda lo studio *Dionysos*, prima citato e condotto nei primi anni 2000²¹. In un sottogruppo di 144 soggetti con sospetta malattia cronica di fegato ma senza steatosi al momento della valutazione iniziale e seguito per un tempo mediano di 8.5 anni, è stato riportato un tasso di incidenza di steatosi di 18.5 casi per 1000 per anno, identificando in un incremento di 20g/die del consumo di etanolo, il più rilevante fattore di rischio²².

OUTCOME CLINICI E MORTALITÀ IN PAZIENTI CON STEATOSI EPATICA METABOLICA

Una recente metanalisi ha stimato, in soggetti con steatosi epatica, un tasso di mortalità complessivo di 12.6 per 1000 persone per anno, di 4.20/1000p/anno correlata a cause cardiovascolari, di 2.83/1000p/anno correlata a neoplasia extraepatiche e di 0.92/1000p/anno secondaria a cause epatiche²³.

La mortalità, standardizzata per età, per epatocarcinoma ad eziologia metabolica risulta dello 0.29 per 100,000 nel 2019, con un aumento dello 0.9/100.000 rispetto allo 0.20/100,000 osservato nel 1990²⁴.

Dunque, anche su un *endpoint* molto duro, come la sopravvivenza, esiste un eccesso di mortalità, imputabile alla steatosi epatica e ai suoi rischi di progressione epatica e non epatica. Inoltre, il tasso di trapianti per epatocarcinoma secondario a MASLD è aumentato dallo 0.3% del 2007 all'1.1% del 2017 (+0.8%), e il tasso di trapianti per *end-stage liver disease* secondario a MASLD dall'1.2% del 2007 al 3.1% del 2017 (+2%)²⁵. In Italia, il quadro risulta anche peggiore: dai dati ITALICA emerge che la proporzione di epatocarcinomi, associati a steatosi metabolica con o senza altre eziologie concomitanti di epatopatia, è aumentata dal 50.4% e 3.6% rispettivamente del 2002-2003, al 77.3% e 28.9% del 2018-2019²⁶.

Per quel che riguarda il trapianto di fegato, dati relativi a 1,194 trapianti di fegato effettuati a Padova dal 2006 al 2017, dimostrano come la proporzione di trapianti eseguiti per *end-stage liver disease* secondaria a malattia metabolica del fegato è incrementata dal 3.2% del 2006-2013 al 8.9% del 2014-2017 (quasi triplicata), mentre la proporzione di trapianti di fegato per epatocarcinoma secondario a steatosi metabolica dal 2.3% al 4.6% (raddoppiata)²⁷.

TRATTAMENTI E INNOVAZIONI

Riduzione del peso corporeo

Un **corretto approccio terapeutico** nel paziente con steatosi/steatoepatite ad eziologia metabolica deve mirare, dunque, a controllare e gestire le comorbidità metaboliche associate, con particolare attenzione all'obesità, al diabete e alle dislipidemie. Il primo passo consiste nella riduzione del peso corporeo (che è un elemento chiave per ridurre i rischi di progressione della malattia di fegato), attraverso la correzione dello stile di vita in termini sia di attività fisica aerobica o anaerobica che di dieta ipocalorica, seguendo preferibilmente una dieta di tipo Mediterranea e riducendo/abolendo il consumo di alcolici.

Un recente studio su una coorte di più di 250 soggetti con diagnosi istologica di MASLD ha chiaramente documentato come, al controllo a distanza di un anno, una **perdita di peso di almeno il 7%** rispetto al basale si associ alla risoluzione istologica della steatoepatite nonché alla regressione della fibrosi epatica in una elevata proporzione dei pazienti, ancora sottolineando come la proporzione dei pazienti, che ottengono il miglioramento istologico, aumenti in funzione della percentuale di peso corporeo persa²⁸.

Qualora una corretta dieta e l'attività fisica non fossero sufficienti, altra possibilità terapeutica, che prevede sempre un approccio multidisciplinare nei pazienti con obesità grave, è rappresentata **dalla chirurgia/endoscopia bariatrica**. Questa è in grado di determinare un significativo miglioramento del danno epatico e del profilo metabolico, però può essere applicata solo in casi specifici²⁹.

Appare **necessario che i pazienti con MASLD siano inclusi in programmi strutturati di modifiche dello stile di vita e di perdita di peso, anche se** tale approccio, che tiene conto delle comorbidità associate, è spesso non facilmente applicabile in quanto **necessita della presa in carico da parte di un team multidisciplinare**.

Trattamenti farmacologici

Dal punto di vista farmacologico, **invece, non vi sono ancora farmaci approvati per la terapia della steatoepatite**. Le uniche due molecole, che hanno mostrato parziale efficacia sul danno epatico in studi clinici randomizzati e suggerite dalle linee guida italiane multisocietarie, AISF, SID, SIO sono la vitamina E ad alto dosaggio (800 unità al giorno) e il pioglitazone³⁰.

Tali farmaci, tuttavia, sono gravati da potenziali effetti collaterali, sono utilizzabili "off

label" (eccetto il pioglitazone nel paziente diabetico) e quindi possono essere usati solo in casi selezionati.

Lo scenario relativo al trattamento farmacologico della malattia cronica di fegato a eziologia metabolica è in rapida ed emergente evoluzione per la presenza di numerosi studi clinici randomizzati di fase 1, 2 e 3 che stanno testando la sicurezza e l'efficacia di numerose molecole in pazienti con steatoepatite ad azione metabolica.

Sono *in primis* le agenzie regolatorie internazionali, ovvero la *Food and Drug Administration* (FDA) e la *European Medicines Agency* (EMA), a incoraggiare la ricerca farmacologica in malattie metaboliche del fegato e, in particolare, lo sviluppo di farmaci in studi clinici di fase IIb e III sull'area di maggiore necessità e potenziale effetto sulla salute, ovvero in pazienti con steatoepatite e fibrosi epatica F2-F3 - definiti come pazienti con steatoepatite ad alto rischio -, oppure, in studi clinici separati, in pazienti con cirrosi epatica compensata a eziologia metabolica³¹.

Per la registrazione dei farmaci negli studi in **pazienti con steatoepatite ad alto rischio**, le stesse agenzie regolatorie internazionali identificano:

- degli **outcome** clinici rilevanti a 5 anni (progressione verso la cirrosi, scompenso epatico, trapianto di fegato, mortalità, etc) e
- degli **outcome** istologici surrogati a 48-72 settimane di trattamento (risoluzione della steatoepatite senza peggioramento della fibrosi e/o miglioramento di almeno un punto nello score di fibrosi senza peggioramento della steatoepatite), il cui raggiungimento consente la **registrazione condizionata del farmaco stesso**.
- Per quel che riguarda, invece, la registrazione dei farmaci negli studi in **pazienti con cirrosi epatica compensata a eziologia metabolica**, gli **outcome** da raggiungere sono la riduzione della fibrosi di almeno un punto senza peggioramento della MASH, variazioni dello score MELD (*Model for End Stage Liver Disease*, punteggio per indicare la severità della cirrosi) , scompenso epatico, mortalità, trapianto di fegato, etc.
- Inoltre, in tale complesso contesto, numerosi farmaci con differenti meccanismi di azione, nonché farmaci già in commercio per il trattamento di obesità e diabete, sono in corso di valutazione in studi clinici e alcuni di essi hanno già mostrato risultati preliminari positivi in pazienti con steatoepatite ad alto rischio, per cui sono sotto revisione da parte delle agenzie regolatorie internazionali.

Vi sono **ottime prospettive** nei prossimi anni per il **trattamento cronico dei pazienti con steatosi ad eziologia metabolica**, anche grazie al supporto di efficaci strumenti farmacologici.

MODELLO DI GESTIONE DEL PAZIENTE TRA CRITICITÀ ED OPPORTUNITÀ



L'attuazione di tale gestione deve tenere conto di quanto raccomandato dalle Linee Guida italiane multisettoriali, ASIF, SID, SIO, validate dall'Istituto Superiore di Sanità³² e ispirate alle Linee Guida europee, nonché del documento AISF-GIMBE - Modello Ragionato di Rete Clinico-Assistenziale Epatologica- validato da AGENAS³³.

Individuazione dei soggetti a rischio:

Lo screening di tutta la popolazione per individuare pazienti con MASH o fibrosi epatica secondaria a MASLD non è considerato conveniente da un punto di vista di costo-efficacia, a causa dell'invasività e della mancanza di trattamenti adeguati. **Le Società Scientifiche, quindi, raccomandano che tutti i soggetti con steatosi epatica e/o con almeno una alterazione metabolica, in presenza di valori di transaminasi e GGT alterati o nei limiti, siano sottoposti a screening per identificare i soggetti a rischio di fibrosi epatica severa e quindi di complicanze correlate alla malattia di fegato.**

Diagnosi di severità della malattia:

I medici di medicina generale possono svolgere uno screening nei pazienti ad alto rischio, utilizzando la 'medicina di iniziativa' o 'medicina di opportunità', utilizzando semplici test per escludere gravi malattie epatiche. **I test di primo livello**, consigliati perché facili da calcolare (grazie a calcolatori automatici gratuitamente disponibili online) a partire da dati clinico-laboratoristici semplici e facilmente accessibili e pertanto implementabili anche presso ambulatori di medicina generale e di diabetologia/endocrinologia (ovvero presso centri non specialistici). Essi sono **il FIB-4**, basato sulla combinazione di età, AST, ALT e conta piastrinica, oppure il **NAFLD Fibrosis Score - NFS** - basato sulla combinazione di età, BMI, diabete, AST, ALT, conta piastrinica e albumina. In relazione all'elevato valore predittivo negativo di tali test (>90%), i pazienti in cui tali score escludano la presenza di fibrosi epatica severa (FIB-4 <1.3; NFS <-1.455) potranno rimanere in *follow-up*, senza che sia necessario eseguire ulteriori test diagnostici ed essere quindi rivalutati per danno epatico dopo 1-3 anni. I pazienti, in cui lo score invece indichi un rischio intermedio-elevato di fibrosi epatica severa (FIB-4 ≥1.3; NFS ≥-1.455), dovranno essere valutati presso centri di riferimento per esegui-

re un **test di secondo livello**, identificato, in relazione alla buona accuratezza diagnostica e a disponibilità su territorio nazionale, nella valutazione della *stiffness* epatica mediante elastografia transiente (*FibroScan*).

Riferimento ai centri specialistici:

Tale ulteriore test permetterà di identificare pazienti a basso rischio di fibrosi epatica avanzata (LSM <8 KPa) che non necessitano di *follow-up* specialistico, rivalutabili per danno epatico dopo 1-3 anni e pazienti a rischio intermedio-elevato (LSM ≥8 KPa), meritevoli di valutazione specialistica. In caso di conferma di fibrosi epatica severa/cirrosi epatica, questi ultimi saranno oggetto di programmi di *follow-up* comuni a pazienti con malattia cronica di fegato compensata avanzata (Figura 6)

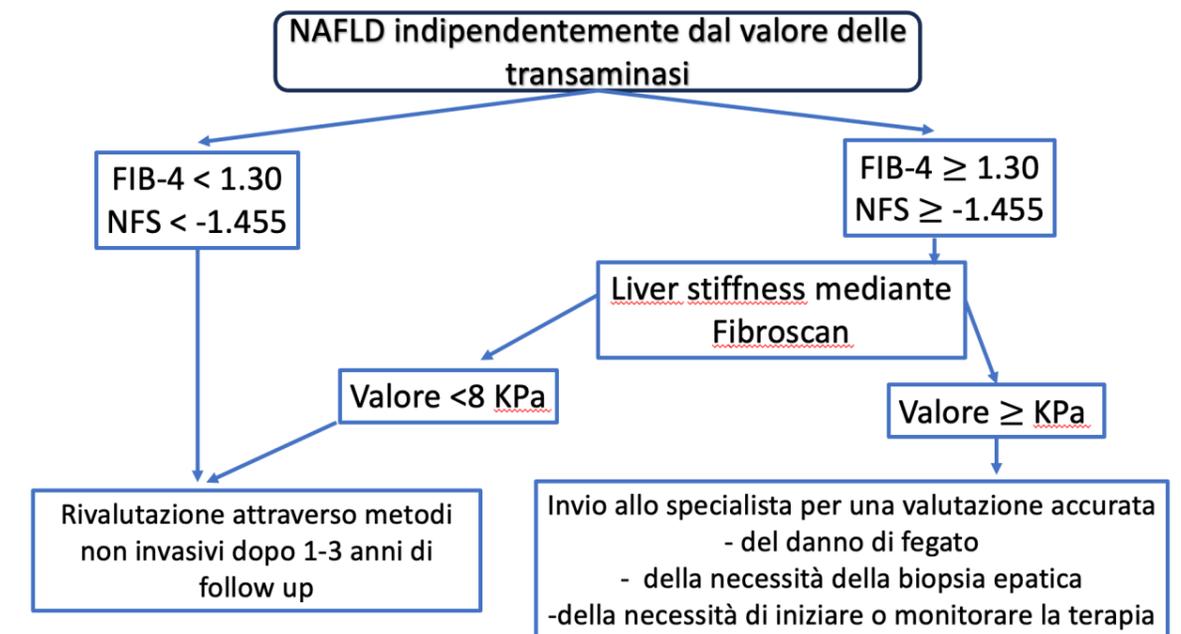


Figura 6. Algoritmo diagnostico delle linee guida multisettoriali italiane sulla NAFLD³⁴

La realizzazione nella pratica di questo algoritmo di gestione, necessario per far sì che solo i pazienti con steatosi metabolica e danno epatico afferiscano ai centri di riferimento, aumentando quindi l'appropriatezza e riducendo i *referral* futili, necessita di una maggiore consapevolezza da parte dei medici di base sui rischi associati alla steatosi epatica, che, associata al calcolo automatico di score non invasivi per la valutazione del danno epatico, aiuterebbe a individuare i pazienti che devono essere trattati nel contesto dell'assistenza primaria e quelli da riferire all'assistenza secondaria/terziaria, riducendo di conseguenza anche i costi di gestione dei pazienti.

RACCOMANDAZIONI



L'indagine svolta dalla Società europea delle malattie del fegato, mirata a valutare il "Preparedness Index" come risultante di 6 domini, che includono presenza di strategie nazionali, linee guida, awareness civile, dati epidemiologici, detection di MASLD e cura-gestione della MASLD, pone l'Italia in una posizione intermedia, che dovrebbe essere migliorata³⁵.

Alla luce di quanto emerso sopra, diverse sono le azioni da intraprendere:

AWARENESS MALATTIA CRONICA DI FEGATO METABOLICA

Innanzitutto, è necessario incrementare la **awareness** relativa alla malattia cronica di fegato metabolica fra la popolazione generale, i pazienti, il personale medico e la classe dirigente. È fondamentale che quest'ultima in particolare riconosca la steatosi come malattia in costante crescita e che sia consapevole dell'impatto che avrà nel prossimo futuro, non solo sui pazienti, ma anche in termini economici. Una formazione più specifica rivolta agli operatori sanitari, soprattutto dei medici di base, invece, garantirebbe da un lato una migliore gestione del paziente e dall'altro un impegno razionale delle risorse. Infine, una campagna di sensibilizzazione rivolta direttamente ai cittadini, che intervenendo in tempo utile su un corretto stile di vita potrebbero prevenirne la comparsa. In generale, quindi, una maggiore consapevolezza è propedeutica a tutte le altre raccomandazioni. Difatti, una maggiore consapevolezza sui rischi della steatosi ma soprattutto sulla possibilità che attraverso semplici azioni questa sia del tutto gestibile, ci porta al secondo tema che è quello della **prevenzione**.

PREVENZIONE

La steatosi ha un costo che si paga in termini di cura oppure di **prevenzione**. La scelta è strategica e implica l'assegnazione delle risorse all'una o all'altra delle opzioni. Bisogna tenere in considerazione, però, che le malattie di fegato sono in genere malattie evitabili o prevenibili, investire sulla prevenzione sembra di certo più strategico rispetto alla cura di una patologia che tende a cronicizzarsi.

La prevenzione deve riguardare soprattutto l'adozione di un sano stile di vita, che comprenda una corretta alimentazione e adeguata attività fisica. Difatti, essendo la steatosi strettamente collegata all'obesità e al diabete, le attività di prevenzione diventano cruciali per evitare lo sviluppo della patologia stessa. Nel **Piano della Prevenzione**, alimentazione e attività fisica sono centrali nella prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili (MCNT) e in particolare dell'obesità che, lo stesso PNP specifica che incide profondamente sullo stato di salute, poiché si accompagna a importanti malattie che peggiorano la qualità di vita e ne riducono la durata. A tal proposito, sarebbe importante stressare il legame con le malattie del fegato che ne derivano (in primis la steatosi con la possibilità di uno sviluppo di forme più severe di malattie del fegato, come la fibrosi e la cirrosi) che il PNP invece affronta solo in collegamento con le epatiti virali.

MIGLIORARE LA CAPACITÀ DI DIAGNOSI PRECOCE E DI GESTIONE DEL PAZIENTE

Per consentire il tempestivo riferimento ai centri specialistici, garantire al paziente l'accesso ai trattamenti più appropriati ed evitare sprechi di risorse economiche è necessario:

- creare delle **reti epatologiche**, che consentano di mettere in collegamento i differenti attori che gestiscono tali pazienti, ovvero Medici di medicina generale, diabetologi/endocrinologi, specialisti in medicina interna, gastroenterologi, etc, e che consentano un accesso diretto agli esami diagnostici necessari (ad esempio il *FibroScan*) e a una eventuale necessaria valutazione specialistica. Per quanto riguarda le reti epatologiche, ad oggi le uniche regioni che ne hanno istituita una sono il Veneto e la Sicilia. Una così scarsa attivazione di reti epatologiche è dovuta anche al fatto che il **DM 70**³⁶, che al punto 8 dell'allegato prevede come necessaria l'articolazione di reti di patologia, non include nella lista prevista la rete epatologica, la cui costituzione resta su iniziativa regionale. Dunque, una modifica del DM 70, che mira all'inclusione della rete epatologica nella lista stilata al punto, 8 sarebbe necessaria per garantirne la presenza in tutte le regioni.
- **garantire la disponibilità su territorio nazionale, con capillare distribuzione territoriale, di strumentazioni** (ad esempio il *FibroScan*), personale medico e strutture in grado di gestire un flusso elevato di pazienti e di rendere omogenea la gestione e l'accesso alle cure del paziente.
- creare **teams multidisciplinari**, che consentano la valutazione globale della malattia cronica di fegato metabolica e che quindi includano anche nutrizionisti, *personal trainers*, specialisti in grado di valutare le comorbidità metaboliche associate ed esperti in malattie del fegato. L'approccio multidisciplinare è infatti la prima strategia messa in atto per contrastare le MCNT.

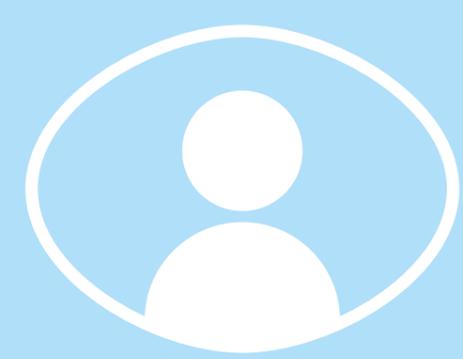
Una corretta diagnosi e presa in carico del paziente sarebbero inoltre favorite dal riconoscimento della steatosi come malattia metabolica cronica e in quanto tale, dal suo inserimento nel **Piano Nazionale della Cronicità**, che attualmente, invece, non tratta le malattie metaboliche del fegato. Tale inserimento consentirebbe l'ideazione a livello nazionale di un PDTA, in cui integrare il modello di gestione sopra illustrato.

RICERCA FARMACOLOGICA

Incentivare la **ricerca farmacologica**. Ad oggi, non esiste una terapia farmacologica approvata per la cura della steatosi, ma la ricerca in questo settore è in fermento e incoraggiata dalle stesse agenzie regolatorie.

LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA (LEA)

Definire nei LEA specifiche **codifiche inerenti alla malattia cronica di fegato metabolica attualmente non disponibili**. Una codificazione specifica è necessaria per agevolare gli operatori sanitari nell'individuare le prestazioni più appropriate, relative a diagnosi e cura, in particolare ora che la ricerca scientifica sta facendo importanti passi nell'ambito delle terapie farmacologiche, che, ci si auspica, saranno a breve disponibili, ma anche per monitorarne l'impatto, al fine di sviluppare politiche di programmazione sanitaria, utili ad arginare questo fenomeno in crescita.



EpaC

IL PUNTO DI VISTA DEI PAZIENTI

Negli ultimi anni si registra un crescente dibattito nel mondo scientifico sulle patologie legate al “fegato grasso” o della “steatosi”, dovuto al trend di progressivo aumento della patologia. Viceversa, rimane carente una corretta informazione sulla patologia ai cittadini, anche finalizzata al miglioramento degli stili di vita che, come abbiamo visto nei precedenti paragrafi, rimane la misura principale di contrasto della patologia.

In particolare, stando alle attuali indicazioni e classificazioni sulle patologie, in Italia la steatosi non è riconosciuta effettivamente come una patologia da contrastare. Da qui, le associazioni dei pazienti denunciano come di fatto ci si trovi di fronte ad una patologia-non patologia.

Tale assunto ha anche un impatto in termini di rimborsabilità di tutte le prestazioni associate al trattamento della steatosi epatica.

Ed infatti poiché questa patologia non è inserita nei LEA come patologia a sé stante, ad un paziente con diagnosi di steatoepatite viene rilasciata una generica esenzione per patologia epatica (Cod. 016). Tale esenzione copre solamente alcuni esami associati alla steatosi, ma essendo aspecifica, lascia scoperte una serie di altre prestazioni cui il paziente dovrebbe sottoporsi come, ad esempio, i test genetici che permettono di analizzare l'eventuale predisposizione genetica allo sviluppo di steatosi epatica o gli esami diagnostici utili a quantificare la fibrosi epatica, indispensabili per un corretto e adeguato inquadramento clinico della patologia.

Questo comporta una serie di disagi per i pazienti: non essendoci una codifica vi è estrema disuniformità nelle varie Regioni o, addirittura, tra una struttura ospedaliera e l'altra; spesso l'esame è economicamente a carico del paziente, totalmente o parzialmente, con relativi problemi di costi.

Tenendo conto della necessità di identificare precocemente la malattia al fine di educare sin dall'inizio il futuro paziente ad un sano stile di vita, così come la necessità di stadiazione della fibrosi anche in termini di av-

vio di percorsi terapeutici farmacologici nell'immediato futuro, il tema è assolutamente primario nell'ambito della definizione di un percorso terapeutico definito e ottimale, come già ampiamente affrontato nei capitoli precedenti.

Dunque, per dare dignità di “patologia” alla steatosi epatica e ai pazienti che ne soffrono, occorre mettere in atto tutta una serie di misure idonee a costruire un modello, un percorso di cura ed un programma per la gestione della steatosi epatica, che oggi rappresenta la epatopatia “del futuro”, tra cui:

- Programmi di screening della patologia specifici per la popolazione che effettivamente è a rischio;
- Esami diagnostici specifici in grado di rilevare e “quantificare” una condizione di steatosi/steatoepatite;
- Promozione della ricerca e sviluppo di soluzioni terapeutiche sicure ed efficaci;
- Campagne istituzionali concrete di informazione verso la popolazione dei rischi associati alla patologia nonché dei corretti stili di vita da adottare per prevenirla.

Ma non solo. Proprio nell'ottica di dare dignità a questa patologia e di concretamente sensibilizzare il cittadino, EpaC ha più volte denunciato la necessità di utilizzare una definizione terminologica della steatosi epatica facilmente riconoscibile per i pazienti che non sia semplicemente legata alla condizione di “fegato grasso” e che sia lontana dagli acronimi utilizzati ai fini clinici di difficile riconoscibilità per un non addetto ai lavori.

Tale aspetto non è del tutto secondario, posto che quando un paziente riesce facilmente a riconoscersi in una “patologia” ben definita e non semplicemente in una “condizione patologica”, lo stesso si riconosce come “paziente”, attivandosi proattivamente nell'entrare a far parte di un percorso clinico di gestione della patologia ed allontanandosi dalla medicina alternativa fatta da terapie olistiche fai-da-te o integratori vari pubblicizzati per “purificare il fegato”, che ritardano una tempestiva diagnosi e cura della patologia.

Un percorso, dunque, ancora tutto da costruire; ma agire è impellente è necessario, perché quel “futuro” delineato è ormai decisamente “presente”.

Note e riferimenti bibliografici

- 1 Tale recente definizione, espressione di una consensus promossa da Società Scientifiche epatologiche internazionali, pone l'accento sullo stretto rapporto eziopatogenetico, fisiopatologico e clinico che in modo bidirezionale correla la steatosi epatica con i disordini metabolici, e sostituisce la vecchia e finora utilizzata definizione di steatosi epatica non alcolica "Nonalcoholic fatty liver disease -NAFLD"
- 2 Anche in questo caso la definizione è cambiata di recente, infatti precedentemente si parlava di steatoepatite non alcolica (NASH).
- 3 Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36626630; PMCID: PMC10026948.
- 4 Harris R, Harman DJ, Card TR, Aithal GP, Guha IN. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;2(4):288-297. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30205-9. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28404158.
- 5 Li J, Ha A, Rui F, Zou B, Yang H, Xue Q, Hu X, Xu Y, Henry L, Barakat M, Stave CD, Shi J, Wu C, Cheung R, Nguyen MH. Meta-analysis: global prevalence, trend and forecasting of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents, 2000-2021. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Aug;56(3):396-406. doi: 10.1111/apt.17096. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35736008.
- 6 Ibidem
- 7 Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):44-52. doi: 10.1002/hep.20734. PMID: 15895401.
- 8 Petta S, Di Marco V, Pipitone RM, Grimaudo S, Buscemi C, Craxi A, Buscemi S. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease by transient elastography: Genetic and metabolic risk factors in a general population. *Liver Int*. 2018 Nov;38(11):2060-2068. doi: 10.1111/liv.13743. Epub 2018 May 7. PMID: 29577560.
- 9 Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, Tan DJH, Tang ASP, Tay P, Xiao J, Yong JN, Zeng RW, Chew NWS, Nah B, Kulkarni A, Siddiqui MS, Dan YY, Wong VW, Sanyal AJ, Noureddin M, Muthiah M, Ng CH. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan;8(1):20-30. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36400097.
- 10 Li J, Ha A, Rui F, Zou B, Yang H, Xue Q, Hu X, Xu Y, Henry L, Barakat M, Stave CD, Shi J, Wu C, Cheung R, Nguyen MH. Meta-analysis: global prevalence, trend and forecasting of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents, 2000-2021. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Aug;56(3):396-406. doi: 10.1111/apt.17096. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35736008.
- 11 Ye, Qing et al., Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, Volume 5, Issue 8, 739 – 752, August 2020.
- 12 En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZE, Tan DJH, Lim WH, Yong JN, Zeng R, Chee D, Nah B, Lesmana CRA, Bwa AH, Win KM, Faulkner C, Aboona MB, Lim MC, Syn N, Kulkarni AV, Suzuki H, Takahashi H, Tamaki N, Wijarnpreecha K, Huang DQ, Muthiah M, Ng CH, Loomba R. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2023 Nov;72(11):2138-2148. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330110. Epub 2023 Jul 25. PMID: 37491159.
- 13 Forlani G, Giorda C, Manti R, Mazzella N, De Cosmo S, Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Ceriello A, Guida P; AMD-Annals Study Group. The Burden of NAFLD and Its Characteristics in a Nationwide Population with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2931985. doi: 10.1155/2016/2931985. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27123461; PMCID: PMC4829721.
- 14 Ibidem
- 15 Soresi M, Noto D, Cefalù AB, Martini S, Vigna GB, Fonda M, Manzato E, Cattin L, Fellin R, Aversa MR, Notarbartolo A; Metabolic Syndrome Study Group. Nonalcoholic fatty liver and metabolic syndrome in Italy: results from a multicentric study of the Italian Arteriosclerosis society. *Acta Diabetol*. 2013 Apr;50(2):241-9. doi: 10.1007/s00592-012-0406-1. Epub 2012 Jun 9. PMID: 22684314.
- 16 Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, Colombo M, Craxi A, Crespo J, Day CP, Eguchi Y, Geier A, Kondili LA, Kroy DC, Lazarus JV, Loomba R, Manns MP, Marchesini G, Nakajima A, Negro F, Petta S, Ratziu V, Romero-Gomez M, Sanyal A, Schattenberg JM, Tacke F, Tanaka J, Trautwein C, Wei L, Zeuzem S, Razavi H. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018 Oct;69(4):896-904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29886156.
- 17 <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/sovrappeso>
- 18 <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/diabete>
- 19 Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36626630; PMCID: PMC10026948.
- 20 Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, Yang H, Liu C, Kam LY, Tan XE, Chien N, Trinh S, Henry L, Stave CD, Hosaka T, Cheung RC, Nguyen MH. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;5(8):739-752. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30077-7. Epub 2020 May 12. PMID: 32413340.
- 21 Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):44-52. doi: 10.1002/hep.20734. PMID: 15895401.
- 22 Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A, Crocè LS, Tiribelli C, Bellentani S. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology*. 2007 Nov;46(5):1387-91. doi: 10.1002/hep.21827. PMID: 17685472.
- 23 Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36626630; PMCID: PMC10026948.
- 24 Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, Carrieri P, Dusheiko G, Bugianesi E, Pryke R, Hutchinson SJ, Sangro B, Martin NK, Cecchini M, Dirac MA, Belloni A, Serra-Burriel M, Ponsioen CY, Sheena B, Lerouge A, Devaux M, Scott N, Hellard M, Verkade HJ, Sturm E, Marchesini G, Yki-Järvinen H, Byrne CD, Targher G, Tur-Sinai A, Barrett D, Ninburg M, Reic T, Taylor A, Rhodes T, Treloar C, Petersen C, Schramm C, Flisiak R, Simonova MY, Pares A, Johnson P, Cucchetti A, Graupera I, Lionis C, Pose E, Fabrellas N, Ma AT, Mendive JM, Mazzaferro V, Rutter H, Cortez-Pinto H, Kelly D, Burton R, Lazarus JV, Ginès P, Buti M, Newcombe PN, Burra P, Manns MP. The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet*. 2022 Jan 1;399(10319):61-116. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01701-3. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34863359.
- 25 Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, Karam V, Salizzoni M, Andujar RL, Fondevila C, De Simone P, Morelli C, Fabregat-Prous J, Samuel D, Agarwaal K, Moreno Gonzales E, Charco R, Zieniewicz K, De Carlis L, Duvoux C; all the contributing centers (www.eltr.org) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol*. 2018 Oct;69(4):810-817. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.010. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29940268.
- 26 Vitale A, Svegliati-Baroni G, Ortolani A, Cucco M, Dalla Riva GV, Giannini EG, Piscaglia F, Rapaccini G, Di Marco M, Caturelli E, Zoli M, Sacco R, Cabibbo G, Marra F, Mega A, Morisco F, Gasbarrini A, Foschi FG, Missale G, Masotto A, Nardone G, Raimondo G, Azzaroli F, Vidili G, Oliveri F, Pelizzaro F, Ramirez Morales R, Cillo U, Trevisani F, Miele L, Marchesini G, Farinati F; Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Epidemiological trends and trajectories of MAFLD-associated hepatocellular carcinoma 2002-2033: the ITA.LI.CA database. *Gut*. 2023 Jan;72(1):141-152. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324915. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34933916.
- 27 Choudhary, N.S., Saraf, N., Saigal, S. et al. Outcome of hepatitis C-related liver transplantation in direct-acting antiviral era. *Indian J Gastroenterol* 39, 539–543 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12664-020-01105-z>
- 28 Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):367-78.e5; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25865049.
- 29 Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, De Gaetano A, Lembo E, Capristo E, Guidone C, Angelini G, Pennestrì F, Sessa L, Vecchio FM, Riccardi L, Zocco MA, Boskoski I, Casella-Mariolo JR, Marini P, Pompili M, Casella G, Fiori E, Rubino F, Bornstein SR, Raffaelli M, Mingrone G. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2023 May 27;401(10390):1786-1797. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00634-7. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37088093.
- 30 Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), Società Italiana di Diabetologia (SID) and Società Italiana dell'Obesità (SIO); Members of the guidelines panel; Coordinator; AISF Members; SID Members; SIO Members; Metodologists. Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO). *Dig Liver Dis*. 2022 Feb;54(2):170-182. doi: 10.1016/j.dld.2021.04.029. Epub 2021 Dec 16. Erratum in: *Dig Liver Dis*. 2023 Apr;55(4):561. doi: 10.1016/j.dld.2023.01.152. PMID: 34924319.
- 31 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/noncirrhotic-nonalcoholicsteatohepatitis-liver-fibrosis-developing-drugs-treatment>
- 32 Steatosi epatica non alcolica 2021 Linee guida per la pratica clinica dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana dell'Obesità (SIO) https://www.iss.it/documents/20126/8404074/LG-402-AISF-et-al_Steatosi-epatica-non-alcolica_2.pdf/54e03baa-7d40-de10-1104-5e-1d796c179e?t=1678806526227
- 33 AISF, Modello ragionato di Rete clinico-assistenziale epatologica https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2022/09/Rete_Epatologica_AISF_22092022.pdf
- 34 <https://www.iss.it/-/snlg-steatosi-epatica-non-alcolica>
- 35 Lazarus JV, Mark HE, Villota-Rivas M, Palayew A, Carrieri P, Colombo M, Ekstedt M, Esmat G, George J, Marchesini G, Novak K, Ocamo P, Ratziu V, Razavi H, Romero-Gómez M, Silva M, Spearman CW, Tacke F, Tsochatzis EA, Yilmaz Y, Younossi ZM, Wong VW, Zelber-Sagi S, Cortez-Pinto H, Anstee QM; NAFLD policy review collaborators. The global NAFLD policy review and preparedness index: Are countries ready to address this silent public health challenge? *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):771-780. doi: 10.1016/j.jhep.2021.10.025. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34895743.
- 36 Decreto 2 aprile 2015, n. 70 (GU Serie Generale N.127 04/06/2015)

3

EPATOPATIA ALCOL-CORRELATA

A cura di **Giacomo Germani e Francesca Romana Ponziani**

INCIDENZA, PREVALENZA E MORTALITÀ

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) il consumo rischioso di alcol ha causato nel 2018 circa **3 milioni di decessi a livello globale** (5.3% di tutti i decessi)¹. L'alcol è il settimo principale fattore di rischio sia per le morti premature che le disabilità in tutto il mondo² ed è responsabile di malattie cardiovascolari e gastrointestinali, nonché dello sviluppo di neoplasie epatiche e non epatiche^{2,3}.

Nel mondo occidentale, il disturbo da uso di alcol (Alcohol Use Disorder – AUD) rappresenta una delle cause più comuni di danno epatico. Il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-V) definisce il **disturbo da uso di alcol come l'incapacità cronica di interrompere l'uso di alcol nonostante avversità sociali, lavorative e conseguenze sulla salute**⁴. La malattia epatica associata all'alcol comprende un ampio spettro di lesioni epatiche⁵ che spazia dalla semplice steatosi alla steatoepatite, fibrosi, cirrosi ed epatocarcinoma (HCC)⁶. La Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10) riconosce steatosi, steatoepatite e fibrosi precoce come stadi di patologia suscettibili di regredire, mentre cirrosi, insufficienza epatica e cancro costituiscono gli stadi tardivi gravi e irreversibili⁷ (Figura 1).

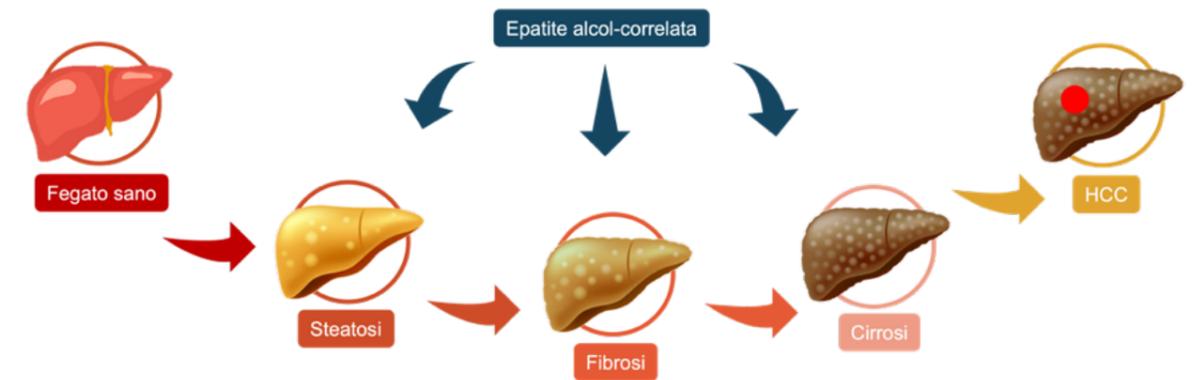


Figura 1. Spettro delle malattie epatiche legate all'alcol

Le varie fasi dell'epatopatia alcol-correlata e la gravità della patologia sono direttamente connesse alla quantità di alcol consumato⁸. Dati di letteratura suggeriscono che il consumo di alcol superiore a 80 g/giorno negli uomini e 20 g/giorno nelle donne sono associati a cirrosi epatica⁹. Tuttavia, uno studio condotto in Nord Italia su 6534 soggetti, ha indicato 30g di alcol al giorno quale limite di utilizzo oltre il quale si registra un aumentato rischio di sviluppo di danno epatico sia negli uomini che nelle donne che aumenta sostanzialmente con l'aumento dell'introito alcolico¹⁰.

In una recente review sistematica, la prevalenza globale dell'epatopatia alcol-correlata nella popolazione generale è risultata del 4.8% (IC 95%: 4.1–5.6)¹¹. L'Europa, regione con il più alto consumo di alcol nel mondo¹², presenta la prevalenza più alta pari al 5.4% (IC 95%: 3.9–7.1) rispetto a Nord America ed Asia.

L'Italia presenta la prevalenza più alta, in Europa, pari al 16.1% (IC 95%: 1.2–43.3), seguita da Svezia 14% (IC 95%: 13–15) e Regno Unito 7.2% (IC 95%: 3–13), mentre Francia, Danimarca, Islanda e Portogallo mostrano tassi di prevalenza più bassi: 1.4% (IC 95%: 1.3–1.4), 1.2% (IC 95%: 0.1–3.4), 1% (IC 95%: 0.8–1.2) e 1% (IC 95%: 0.9–1.1) rispettivamente (Figura 2).

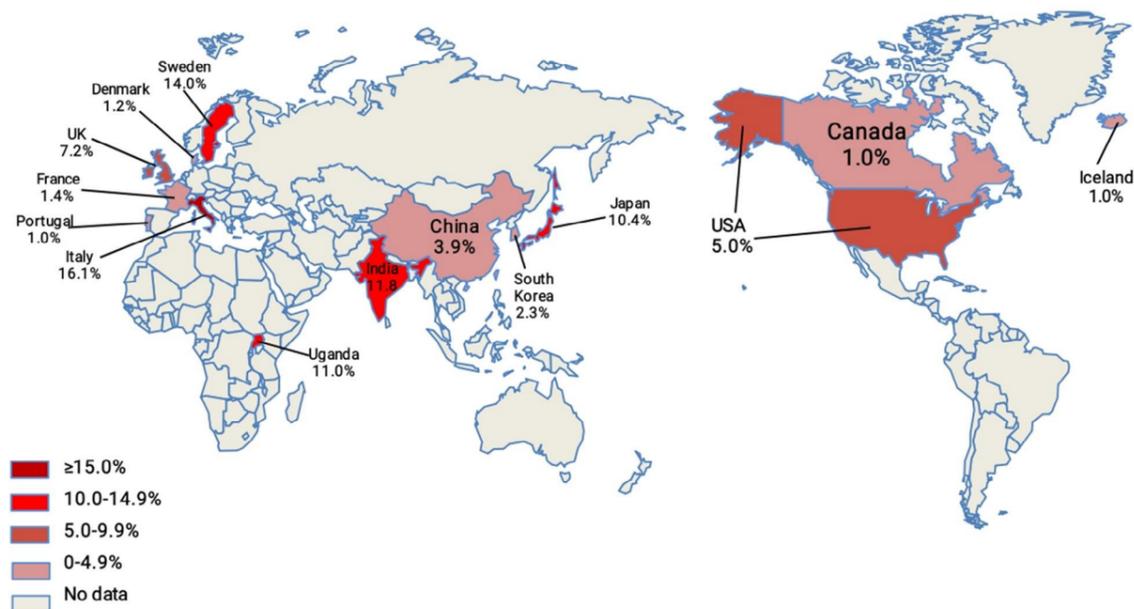


Figura 2. Prevalenza globale epatopatia alcol-correlata¹³

L'incidenza e la prevalenza precise dell'epatite acuta alcol-correlata, associata ad abuso alcolico recente, non sono note.

Secondo un'analisi sistematica, nel 2017 la **prevalenza globale di cirrosi alcol-correlata** è stata stimata in circa 23.6 milioni di casi di malattia compensata e 2.46 milioni di malattia scompensata mentre le morti per cirrosi alcol-correlata sono state oltre 332.000, con un significativo incremento rispetto alle 215.000 del 1990¹⁴.

Per quanto riguarda i **dati di incidenza**, gli studi disponibili in letteratura determinano l'incidenza della malattia epatica correlata all'alcol sintomatica in stadio avanzato, utilizzando cioè i dati dei pazienti ospedalizzati, presupponendo che il primo ricovero sia il momento dell'incidenza della malattia¹⁵.

In base ai dati dell'OMS, il **numero globale di decessi causati dall'alcol è stato di circa 3 milioni nel 2018**, di cui il 21.3% (pari a circa 637.000 decessi) causati da malattie digestive legate all'alcol. Inoltre, sul numero totale di decessi causati dalle suddette malattie digestive, **607.000 rappresentano casi di epatopatia alcol-correlata**¹⁶. L'alcol è riconosciuto come causa di oltre 200 malattie e lesioni nella Classificazione Internazionale delle Malattie e almeno 40 malattie e lesioni sono attribuibili completamente ad esso.

A **livello globale**, si stima che nel 2019 il 25% dei decessi per cirrosi fosse associato all'alcol. **La percentuale più alta di decessi per cirrosi associata all'alcol si è verificata in Europa (42%)** e la percentuale più bassa è stata nella regione del Mediterraneo orientale (8%)¹⁷.

Con riferimento **all'Europa**, nella Tabella 1 sono riportati i decessi attribuibili all'alcol nel 2016, suddivisi nelle diverse categorie di causa di morte e per sesso. La maggior parte dei decessi attribuibili all'alcol nell'Unione Europea non sono dovuti a danni acuti (come lesioni e avvelenamenti), ma derivano da malattie croniche. La principale causa di morte è stata infatti il cancro (29% dei decessi attribuibili all'alcol), seguito dalla cirrosi epatica (20%), malattie cardiovascolari (19%) e traumi fisici (18%)^{18,19,20}(Tabella 1).

Cause di morte	Donne		Uomini		Totale	
	Numero	%	Numero	%	Numero	%
Malattie trasmissibili	3.452	4.6	11.965	5.5	15.416	5.3
Malattie non trasmissibili	63.030	83.7	159.396	73.8	222.426	76.4
Neoplasie	22.493	29.9	62.986	29.2	85.479	29.4
Disturbo da uso di alcol	4.387	5.8	16.717	7.7	21.104	7.2
Eventi cardio-vascolari	26.155	34.8	29.704	13.8	55.860	19.2
Cirrosi epatica	16.329	21.7	41.465	19.2	57.794	19.9
Infortuni	8.784	1.7	44.478	20.6	53.261	18.3
Non intenzionali	6.616	8.8	28.517	13.2	35.133	12.1
Intenzionali	2.168	2.9	15.961	7.4	18.129	6.2
Danni ad altri	1.830	2.4	3.217	1.5	5.048	1.7
Totale cause attribuibili all'alcol	75.265	100	215.838	100	291.103	100

Tabella 1. Distribuzione della mortalità attribuibile all'alcol (numero di decessi), per causa di morte e sesso in Europa nel 2016

I tassi di mortalità standardizzati per età stimati per la cirrosi associata all'alcol nel 2019 per paese/territorio sono riepilogati nella Figura 3. In Europa, nel 2018, il tasso standardizzato di mortalità per cirrosi alcol-correlata nella popolazione con età maggiore di 15 anni è stato di 11.1 per 100.000 abitanti per gli uomini e 5.5 per le donne, con una riduzione annua tra il 2012 e il 2017 dello 0,44%²¹.

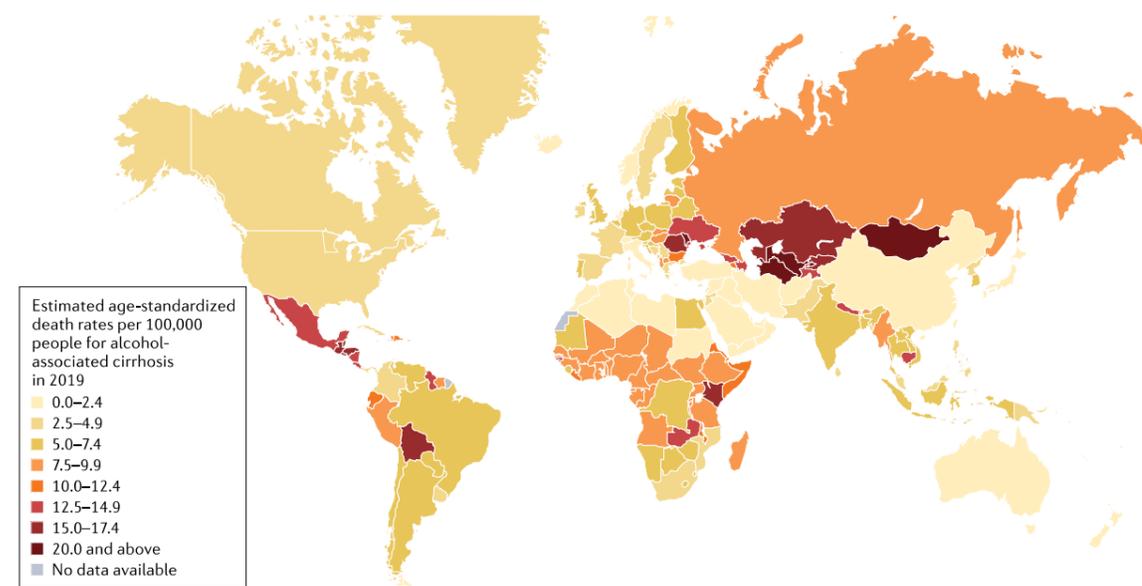


Figura 3. Tassi di mortalità standardizzati per età stimati per cirrosi associata all'alcol per 100.000 abitanti nel 2019, per paese/territorio²²

In Italia, invece, nel 2019, sono state registrate **22.699 dimissioni per cirrosi alcol-correlata** o epatite acuta alcol-correlata, con una degenza media di 10.2 giorni. **In Italia nel 2018 il numero di decessi per patologie totalmente alcol-attribuibili (in soggetti >15 anni) è stato pari a 1.257 e la causa del maggior numero di decessi è risultata l'epatopatia alcol-correlata**, sia tra gli uomini che tra le donne (Tabella 2)²³.

	Maschi		Femmine		Totale	
	Decessi	%	Decessi	%	Decessi	%
Disturbi psichici e comportamentali dovuti all'uso di alcol	213	20.8	45	19.3	258	20.5
Degenerazione del sistema nervoso dovuta all'alcol	14	1.4	4	1.7	18	1.4
Polineuropatia alcol-correlata	4	0.4	2	0.9	6	0.5
Cardiomiopatia alcol-correlata	23	2.2	2	0.9	25	2
Gastrite alcol-correlata	4	0.4	0	0	4	0.3
Epatopatia alcol-correlata	749	73.1	174	74.7	923	73.4
Pancreatite cronica indotta da alcol	4	0.4	1	0.4	5	0.4
Effetti tossici dell'alcol	13	1.3	5	2.1	18	1.4
Totale decessi	1024	100	233	100	1257	100

Tabella 2. Mortalità per patologie totalmente alcol-attribuibili in Italia, numero di decessi e distribuzione percentuale. Maschi e Femmine. Italia, anno 2018

L'analisi temporale del tasso di mortalità standardizzato per 100.000 abitanti per epatopatia alcol-correlata ha dimostrato un calo complessivo dal 2005 (2.1 per 100.000 abitanti) al 2020 (1.3 per 100.000 abitanti) sia negli uomini (da 3.5 a 2.3 per 100.000), che nelle donne (da 0.8 a 0.5 per 100.000) (Figura 4). **Va sottolineato che l'epatopatia alcol-correlata nel 2020 rappresentava il 13% dei decessi per malattia di fegato, con decessi maschili quasi 3 volte superiori a quelli femminili (6.7% vs. 2.7%).**

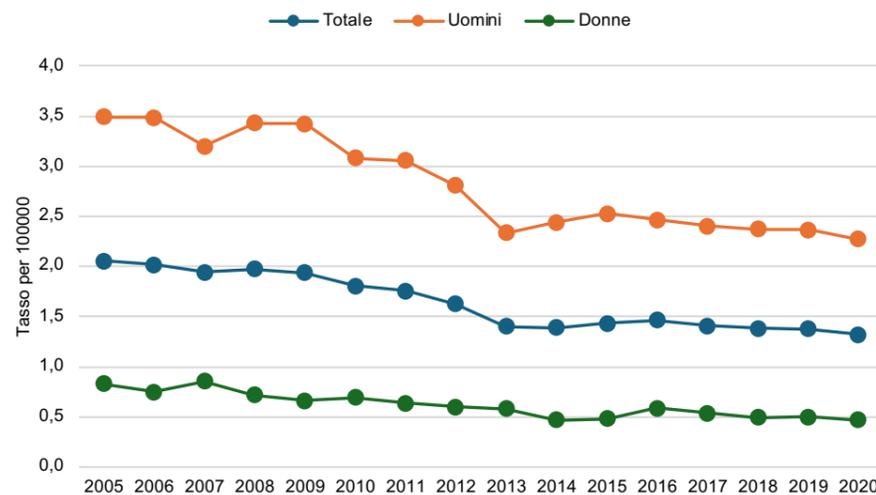


Figura 4. Dati ISTAT (2023). Mortalità per epatopatia alcol-correlata (causa iniziale) per anno e sesso. Italia anni 2005-2020. Tassi standardizzati per 100.000 residenti.

Le regioni italiane del Nordest hanno presentato la riduzione maggiore (da 2.9 per 100.000 abitanti nel 2005 a 1 per 100.000 abitanti nel 2020). Il tasso di mortalità si è ridotto anche nelle regioni del Nordovest (da 2.2 a 1.3 per 100.000 abitanti) e nelle regioni del Centro (da 1.8 a 1.3 per 100.000), mentre è rimasto stabile al Sud e nelle Isole (Figura 5).

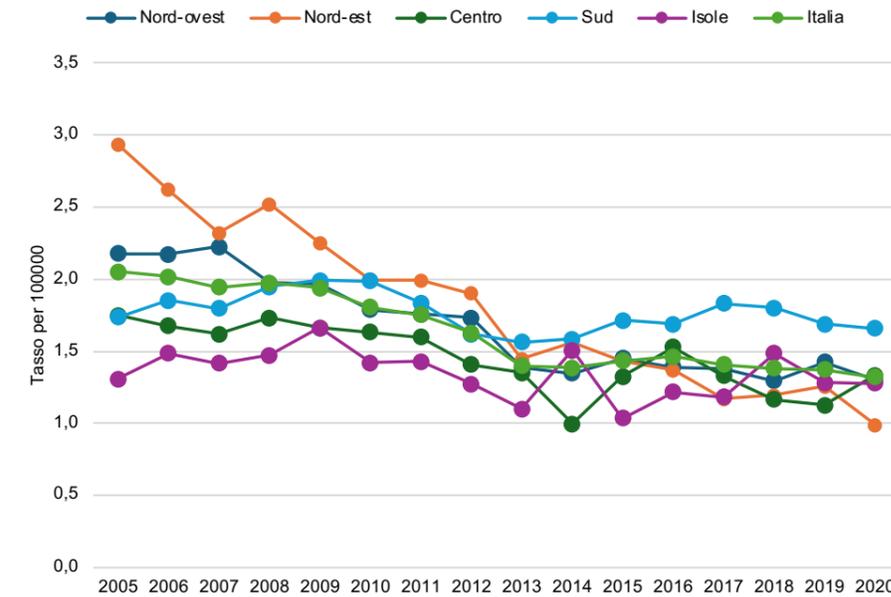
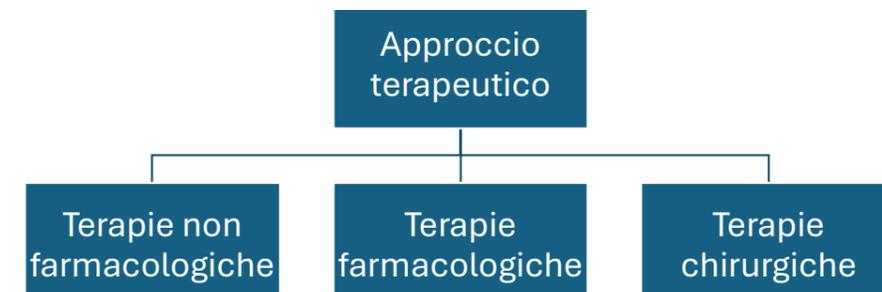


Figura 5. Dati ISTAT (2023). Mortalità per epatopatia alcol-correlata (causa iniziale) per anno e ripartizione geografica di residenza. Italia anni 2005-2020. Tassi standardizzati per 100.000 residenti.

TRATTAMENTI E INNOVAZIONI

La gestione terapeutica del paziente con problematiche relate all'assunzione di alcol è senza dubbio multidisciplinare²⁴. Il primo approccio con il paziente è spesso quello con il medico di medicina generale, il quale quindi è la persona che pone il sospetto clinico di epatopatia alcol-relata. In questa sede è opportuno ricercare eventuali problematiche relate allo stile di vita e informare il paziente sulle problematiche che si associano al costante e/o eccessivo consumo di alcol.

Una gestione multidisciplinare si rende inoltre necessaria in caso di epatopatia alcol-relata, l'identificazione della quale è sempre in prima istanza da sospettare ricercandone i segni clinici, laboratoristici e strumentali.



Terapie non farmacologiche

Le terapie non farmacologiche includono intervento motivazionale, intervento breve, la terapia cognitivo-comportamentale e la partecipazione agli Alcolisti Anonimi (AA). Nell'approccio motivazionale, il medico deve porsi in maniera non giudicante e accogliente, al fine di acuire la consapevolezza del paziente. L'intervento breve (BI) è basato sulle 5 A: Ask about use, Advice to quit or reduce, Assess willingness, Assist to quit or reduce e Arrange follow-up. Si distingue a sua volta in: a) "intervento di avvertimento", secondo il quale vengono fornite informazioni sui rischi connessi al bere si individua un obiettivo da perseguire e si forniscono consigli pratici per ridurre il consumo di alcol incoraggiando anche il paziente; b) "intervento di supporto", che consiste nell'adattare i consigli al cambiamento del paziente e alle sue abitudini²⁵. Un altro supporto specifico è rappresentato dai **gruppi di aiuto, che fanno parte insieme al BI dell'intervento "psicosociale", a cui il paziente può essere inviato dal medico di medicina generale o da altri specialisti.**

Una tecnica innovativa in corso di sperimentazione è l'associazione tra realtà virtuale aumentata e la terapia **cognitivo-comportamentale**: mediante programmi ad hoc i pazienti possono venir esposti in situazioni di rischio (pub, bar, ristoranti, supermercati) al fine di attivare i circuiti del craving utilizzando nel contempo le strategie cognitive comportamentali suggerite dallo specialista²⁶. Di recente è stato effettuato uno studio randomizzato sull'uso di un'app che abbinava il linguaggio motivazionale, la correzione delle idee cognitive e la valutazione delle preferenze del paziente nel trattamento del disturbo AUD. I risultati sono promettenti²⁷.

Anche se questo primo approccio può portare alla riduzione del consumo alcolico nei soggetti ancora non dipendenti dall'alcol definiti come "bevitori problematici", in almeno il 50% dei casi ciò può non essere sufficiente; perciò, è necessario intervenire con le strategie farmacologiche più appropriate.

Terapie farmacologiche

La terapia farmacologica dell'AUD si basa su due categorie di farmaci²⁸:

- Farmaci ad azione di interdizione/avversione: disulfiram
- Farmaci che contrastano il desiderio impulsivo (*craving*) di alcol: naltrexone, acamprosato, gamma-idrossibutirrato (GHB) o sodio oxibato, nalmeffene, baclofen.

Tra questi, sono attualmente approvati in Italia l'acamprosato, il disulfiram, il sodio oxibato, il naltrexone e il nalmeffene, anche se bisogna sottolineare che per il loro metabolismo epatico e il rischio di epatotossicità possono essere somministrati principalmente a pazienti con epatopatia in fase non avanzata, ovvero senza cirrosi, e per il disulfiram, il GHB, il naltrexone è necessario un monitoraggio dei test epatici nel tempo²⁹.

Il baclofen è l'unico farmaco che può essere utilizzato come anti-craving nei pazienti cirrotici³⁰.

L'uso dei farmaci è legato allo specifico *setting* clinico:

Acamprosato	indicato nei pazienti con <i>relief craving</i> . Controindicato nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale.
Baclofen	indicato nei pazienti con ossessive e/o compulsive <i>craving</i> . Controindicato nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale.
Disulfiram	causa sensazione di calore con "rash" cutaneo, tachicardia, ipertensione arteriosa, nausea, vomito, diarrea, cefalea e difficoltà respiratorie. Pertanto, è indicato nei pazienti con buona motivazione al mantenimento dell'astinenza e con presenza di un familiare di riferimento per l'affido e la somministrazione controllata del farmaco. Controindicato in gravidanza e cardiopatia ischemica.
Sodio oxibato	per i suoi effetti "alcol-mimetici" è indicato nei pazienti con <i>relief craving</i> da ricompensa e tensione. Controindicato nei pazienti con comorbidità psichiatriche e dipendenza da altre sostanze d'abuso.
Naltrexone	riduce gli effetti piacevoli ed il <i>craving</i> per l'alcol ed è indicato nei pazienti con <i>reward craving</i> da ricompensa. Controindicato nei pazienti con dipendenza da oppiacei.

Recentemente, sono state introdotte anche delle strategie terapeutiche che agiscono su craving e riprogrammazione neuronale³¹.

Il management medico dell'epatite acuta alcolica, ovvero l'esordio acuto di ittero in un paziente con consumo attivo di alcol, associato o meno a segni di scompenso epatico, merita una menzione particolare e ha come fondamento la terapia steroidea. Tuttavia, il suo impiego è controverso e soprattutto è dubbio il beneficio nel miglioramento della sopravvivenza del paziente a breve e lungo termine, eccetto nei casi severi con prognosi infausta (Maddrey score > 32). Altre terapie antinfiammatorie come gli inibitori dell'interleuchina 1 (Anakinra)³⁶ e gli inibitori del tumor necrosis factor alfa sono stati valutati nel trattamento dell'epatite acuta alcolica, ma con scarsa efficacia ed un rischio aumentato di infezioni e il loro utilizzo è stato associato ad elevata mortalità³². Tuttavia, anche l'uso profilattico di antibiotici non ha mostrato un beneficio sulla mortalità³³⁻⁴².

La mancata risposta alla terapia steroidea rappresenta in pazienti selezionati l'indicazione al trapianto di fegato, seppur nella complessità dello scenario clinico e sociale che contraddistingue il setting dell'epatite alcolica³⁴.

Terapie chirurgiche: il trapianto

Il trapianto di fegato rimane la miglior arma terapeutica nel paziente con epatite acuta alcolica severa non responsiva a terapia steroidea o per trattare la cirrosi epatica in fase di scompenso o complicata da epatocarcinoma. Il ruolo dell'astinenza alcolica come prerequisito all'eleggibilità del paziente candidato a trapianto di fegato è un tema dibattuto e controverso, soprattutto a causa della carenza di organi trapiantabili e della enorme richiesta per altre cause di malattia epatica (virale, metabolica ad esempio). Infatti, da sempre destinare un organo trapiantabile ad un paziente potenzialmente a rischio di riprendere il consumo alcolico e quindi di sviluppare nuovamente un danno epatico ha rappresentato un ostacolo al trapianto precoce di questi pazienti.

La maggior parte dei centri di trapianto di fegato in tutto il mondo richiede spesso **un periodo di astinenza di sei mesi come criterio minimo per l'inserimento in lista;**

tuttavia, ci sono prove limitate per documentare la validità di questo criterio. Le linee guida EASL suggeriscono di considerare il trapianto di fegato in pazienti altamente selezionati anche non astinenti da almeno 6 mesi (trapianto di fegato precoce)³⁵, ma **la politica al riguardo è altamente disomogenea**.

Il trapianto di fegato precoce, ovvero prima di aver raggiunto i 6 mesi di astinenza, si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità nei primi 6 mesi nei pazienti non responsivi a terapia steroidea e nel migliorare la sopravvivenza a 2 anni.

In Italia, nella seconda più grande casistica europea, è stato osservato un tasso di sopravvivenza a 24 e 36 mesi di follow-up migliore nella coorte sottoposta a trapianto di fegato precoce rispetto ai pazienti che rispondevano alla terapia medica e ai pazienti non idonei al trapianto (100% vs. 38% e 35%, rispettivamente)³⁶. È inoltre noto che circa il 56% dei pazienti valutati per trapianto di fegato precoce è stato successivamente rifiutato per motivi psicosociali. Le probabilità di sopravvivenza a 30 giorni, 90 giorni, 6 mesi e 1 anno erano rispettivamente del 76%, 59%, 49% e 46%³⁷.

Come già accennato, **la ripresa del consumo alcolico post-trapianto rappresenta un ulteriore problema, associata ad un significativo aumento del rischio di sviluppare steatosi ed epatite acuta**⁶⁰. Nonostante i pazienti con epatite acuta alcolica e cirrotici con AUD presentino la stessa sopravvivenza post-trapianto a 1 e 3 anni, l'occorrenza di relapse è aumentata nel gruppo con l'epatite alcolica severa³⁸. Circa un terzo dei pazienti con relapse severo rischia di sviluppare cirrosi dell'organo trapiantato entro 5 anni dal trapianto con un elevato rischio di morte che risulta essere 3 volte superiore rispetto ai pazienti astinenti da 10 anni.

Dunque, è necessario **tenere sotto controllo il rischio di una recidiva nei pazienti trapiantati**. A tal proposito, grandi aspettative sono riposte nel ruolo dell'**intelligenza artificiale nel predire il rischio di relapse post-trapianto**, mediante un modello che identifica diversi fattori psicosociali³⁹.

MODELLO DI GESTIONE DEL PAZIENTE

TRA CRITICITÀ ED OPPORTUNITÀ

Criticità

I pazienti affetti da epatopatia alcol-correlata soffrono di 2 disturbi, la malattia epatica e l'AUD. Ad oggi, **la terapia più efficace per rallentare il decorso clinico dell'epatopatia alcol-correlata e, in alcuni casi, per invertire il danno epatico è l'astinenza prolungata dall'alcol**^{40,41}.

I pazienti con AUD e malattia epatica avanzata dovrebbero essere trattati da un team di specialisti, tra cui epatologi, psichiatri e psicologi con esperienza nella gestione delle dipendenze o, in alternativa, da epatologi esperti in medicina delle dipendenze⁴³. In questo modello, **sarebbe auspicabile che ogni unità epatologica che gestisce questa tipologia di pazienti abbia uno specialista in medicina delle dipendenze**

nel proprio staff piuttosto che ricorrere a un consulente esterno. Questo è purtroppo un limite che difficilmente è possibile superare, anche a causa della **difficoltà nel reperire personale specialistico**, nonostante vi sia sempre maggiore evidenza che **la gestione integrata di un epatologo con uno specialista delle dipendenze è più efficace della presa in carico da parte di un solo specialista** (Figura 7).

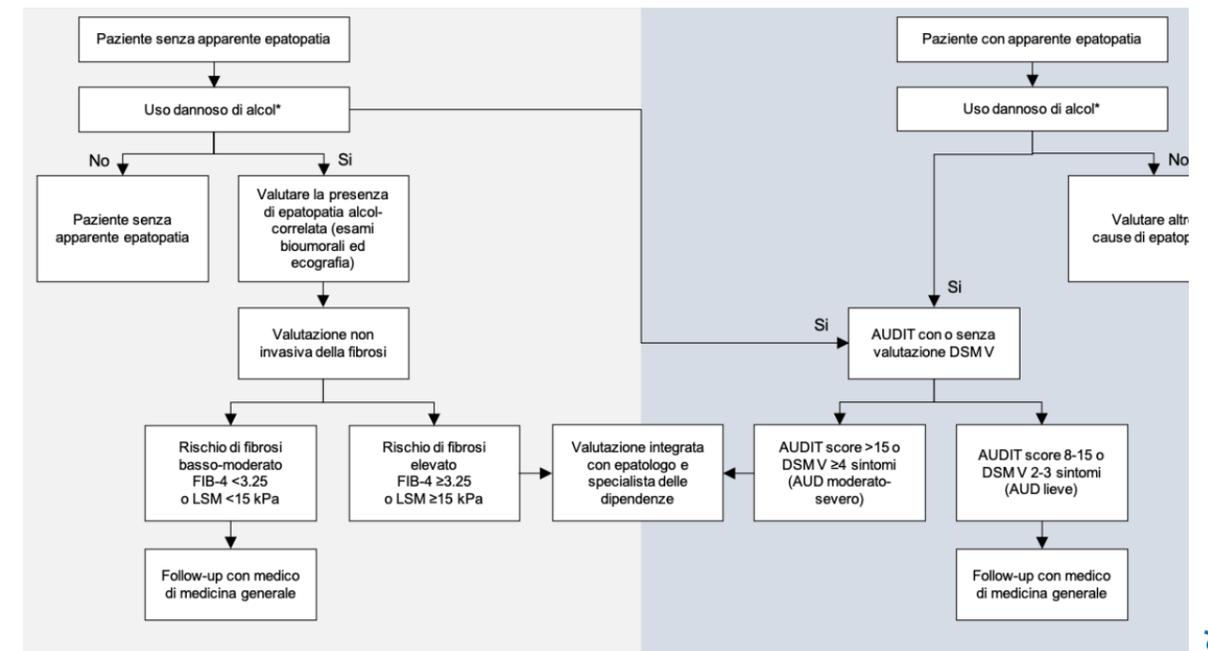


Figura 7. Proposta di modello di cura multidisciplinare integrato per la gestione dei pazienti con disturbo da uso di alcol e malattia epatica associata all'alcol⁴²

Il punteggio FIB-4 considera l'età del paziente, la conta piastrinica e le concentrazioni di aminotransferasi epatica (aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi). LSM considera i risultati dell'ecografia FibroScan. AUDIT: test di identificazione dei disturbi legati all'uso di alcol. DSM-V: manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (5a edizione). FIB-4=Indice di fibrosi-4. LSM=misurazione della rigidità epatica.

*Il consumo dannoso di alcol è definito dal National Institute of Alcoholism and Alcohol Abuse degli Stati Uniti come più di due drink alcolici al giorno per le donne e più di tre drink al giorno per gli uomini; per bevanda si intendono 360 ml di birra, 150 ml di vino o 45 ml di superalcolici (ovvero 14 g di alcol).

Un altro aspetto controverso nella gestione dei pazienti affetti da AUD è rappresentato dal **mancato utilizzo di terapie farmacologiche adeguate e basate sull'evidenza scientifica**. Il trattamento dell'AUD **comprende interventi psicosociali e/o farmacologici**.

Quest'ultimi, tuttavia, non vengono utilizzati ampiamente nella pratica clinica, nonostante la disponibilità e l'approvazione da parte delle Agenzie Regolatorie del farmaco.

Uno studio americano del 2019 ha dimostrato che tra circa 14 milioni di soggetti adulti con diagnosi di AUD, solo il 7% ha ricevuto un qualsiasi trattamento e solo 1.6% ha ricevuto un trattamento farmacologico secondo evidenza scientifica⁴³.

Un recente studio di coorte retrospettivo ha mostrato che, tra i pazienti con AUD e

cirrosi, solo il 12% ha ricevuto trattamenti comportamentali per AUD (12%), lo 0.4% ha ricevuto trattamenti farmacologici e l'1% entrambi.

I pazienti che hanno ricevuto un trattamento comportamentale e/o farmacologico hanno presentato una significativa riduzione dell'incidenza dello scompenso epatico e di tutte le cause di mortalità⁴⁴. È quindi evidente la necessità di maggiori investimenti destinati alla creazione di centri specialistici in grado di colmare il vuoto terapeutico che al momento interessa la maggioranza dei pazienti.

In questo caso la **mancata formazione specialistica dei medici (soprattutto internisti, gastroenterologi ed epatologi) nel gestire pazienti con AUD e ALD potrebbe spiegare perché tali pazienti solo raramente ricevono trattamenti adeguati.**

Questa, pertanto, rappresenta una lacuna da colmare, anche alla luce di un recente studio di coorte che ha incluso quasi 10.000 pazienti con AUD trattati con uno dei farmaci prima elencati (disulfiram, acamprosato, naltrexone, gabapentin, topiramato, o baclofen) e che ha chiaramente dimostrato che ricevere uno qualunque di tali trattamenti riduce l'incidenza e/o la progressione del danno epatico⁴⁵.

Inoltre, la mancanza di utilizzo di tali trattamenti è dovuta anche alla scarsità di modelli di cura multidisciplinari che integrino l'epatologia e la medicina delle dipendenze. Tale integrazione è fondamentale per il trattamento e la cura adeguati dei pazienti con AUD e epatopatia alcol-correlata.

Tuttavia, uno degli aspetti che maggiormente ostacolano l'implementazione di sistemi di cura integrati è la stigmatizzazione e discriminazione del paziente con AUD e del paziente con malattia epatica alcol-correlata. Lo stigma pubblico, l'autostigma e lo stigma strutturale disincentivano la ricerca di aiuto, favoriscono un'assistenza sanitaria inferiore e contribuiscono alla produzione di esiti negativi sulla salute. Lo stigma influisce a tutti i livelli dell'assistenza sanitaria per i pazienti con malattia epatica alcol-correlata, dalla prevenzione, alla diagnosi precoce e all'intervento medico, fino alla eventuale indicazione per trapianto di fegato⁴⁶.

In estrema sintesi, si crea un circolo vizioso (Figura 8) che parte da un fattore sociale, vale a dire la stigmatizzazione delle persone con problemi legati all'alcol che compromette di fatto l'accesso alle cure e il diritto di tali pazienti di ricevere i migliori trattamenti.

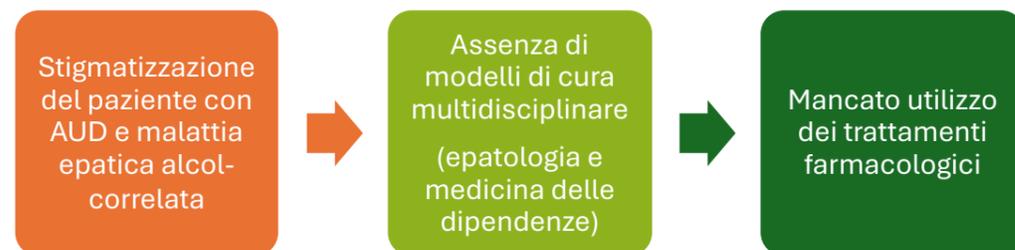


Figura 8. Criticità nel modello di gestione del paziente con AUD e malattia epatica alcol correlata

RACCOMANDAZIONI



PREVENZIONE E INFORMAZIONE

Politiche preventive e interventi volti a ridurre il consumo di alcol

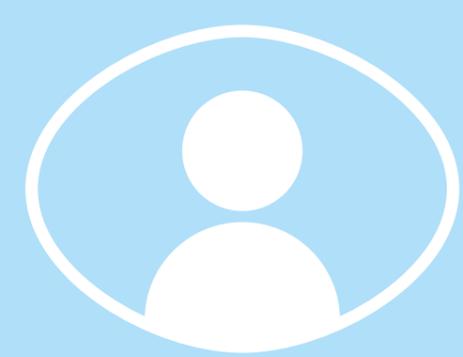
- **Rafforzamento del Piano Nazionale Prevenzione.** È stato dimostrato che efficaci misure politiche di contrasto all'alcol ne riducono la mortalità correlata, inclusa quella dell'epatopatia alcol-correlata^{47,48}. A tal riguardo, il Piano Nazionale Prevenzione (PNP) 2020-2025⁴⁹ prevede l'adozione di specifiche azioni preventive, quali ad esempio il counseling breve per l'alcol-dipendenza e la sensibilizzazione sui danni alla salute causati dal binge drinking tra i minorenni. In questi ambiti, diviene fondamentale dunque la sorveglianza sull'adeguata applicazione delle leggi che regolano la vendita di alcolici, ma anche rafforzare le azioni di contrasto all'offerta e acquisto di alcol. Tra queste, anche nell'ottica dell'ormai prossimo aggiornamento del Piano Nazionale Prevenzione si possono suggerire misure economiche, tra le quali l'aumento delle tasse sulla vendita di alcolici, le restrizioni alla commercializzazione di alcolici compreso il divieto di pubblicizzarli su piattaforme pubbliche, l'innalzamento dell'età legale per l'acquisto di alcolici, la promozione di interventi psicosociali da parte dei medici, le limitazioni al consumo di alcol in pubblico e la definizione di misure legali e conseguenze penali più severe per la guida in stato di ebbrezza⁵⁰, come suggerito anche dall'OMS⁵¹. In aggiunta, il PNP 2020-2025 prevede all'interno del Macro Obiettivo 2 (Dipendenze e Problemi correlati), l'istituzione di un Tavolo di Lavoro interistituzionale (costituito inizialmente nel 2021 e rinnovato dopo il cambio di Legislatura nel 2022) il cui scopo è quello di definire linee di indirizzo uniformi per la prevenzione, cura e riabilitazione di tutte le dipendenze. È auspicabile, dunque, che il nuovo Tavolo sulle Dipendenze arrivi alla formulazione di tali linee di indirizzo che vengano successivamente applicate e vadano a definire percorsi integrati, uniformi su tutto il territorio nazionale, per la riduzione del danno e la limitazione dei rischi associati alle dipendenze.
- **Aggiornamento del Piano Nazionale Alcol e Salute.** Il Piano Nazionale Alcol e Salute⁵², varato nel 2007 con valenza triennale, si era prefisso dieci obiettivi (prevalentemente focalizzati sulla prevenzione) da raggiungere attraverso azioni strategiche, in collaborazione con le Regioni e con il coinvolgimento di varie strutture e soggetti del Sistema sanitario nazionale; tuttavia, non è stato rinnovato oltre il 2009 e alcune delle sue previsioni sono successivamente confluite nel PNP. Sarebbe auspicabile ora la progettazione di un rinnovato Piano Alcol e Salute, che valorizzi la consulenza tecnico-scientifica del settore e che, in continuità con gli interventi previsti dal PNP, arrivi a formulare dei Piani Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) dettagliati e percorsi di cura specifici legati alle patologie derivanti dalla dipendenza da alcol con particolare attenzione ai pazienti di AUD. Tale Piano avrebbe il vantaggio di essere focalizzato interamente su quelle dipendenze causate dall'abuso di alcolici e sulla lotta alle patologie alcol-dipendenti (come già detto che sono la causa più comune di danni epatici), andando anche a incentivare una formazione specialistica sulle dipendenze da alcol rivolta agli operatori e sottolineando il valore dell'utilizzo di trattamenti farmacologici che hanno dimostrato di avere un significativo impatto nella cura di tali pazienti.

- **Campagne di sensibilizzazione.** Sempre conformemente alle previsioni del Piano Nazionale Prevenzione, un'importante misura per ridurre la stigmatizzazione e la discriminazione del paziente con AUD e con malattia epatica alcol-correlata sia a livello pubblico sia privato, dovrebbe basarsi sull'avvio di campagne di sensibilizzazione rivolte principalmente agli specialisti del settore sanitario sulle difficoltà affrontate da queste tipologie di pazienti e le varie possibilità terapeutiche offerte dai trattamenti comportamentali e farmacologici e sull'importanza di modelli di cura multidisciplinare.

GESTIONE DEL PAZIENTE E FORMAZIONE

Team multiprofessionali e formazione degli operatori sanitari

- **Coordinamento tra centri specialisti e modelli di cura multidisciplinari.** Risulta fondamentale adottare un approccio multidisciplinare che tenga conto degli aspetti psico-sociali legati alle dipendenze che giocano un ruolo fondamentale nel trattamento di pazienti con AUD. Unitamente a questo, al fine di colmare il vuoto terapeutico a cui sono soggetti tali pazienti è altresì auspicabile un maggior coordinamento tra i centri epatologici distribuiti sul territorio e che contemplino una gestione integrata fatta di specialisti delle dipendenze che affianchino gli epatologi nella fase di presa in carico. Al fine di raggiungere questi obiettivi sarebbe necessario prevedere l'istituzione, all'interno del prossimo aggiornamento del DM70⁵³, di una specifica rete epatologica che consenta di mettere in collegamento tra loro i centri specialistici andando così anche a cercare di sopperire alle difficoltà di reperimento di personale specializzato formato sulla gestione delle dipendenze. Si potrebbe in tal modo creare una maggiore integrazione tra centri basata anche sulla condivisione di team multiprofessionali.
- **Formazione degli operatori sanitari sullo stigma correlato all'epatopatia alcol-correlata.** Le misure sopradescritte possono costituire un importante punto di partenza per affrontare la disuguaglianza sociale nell'accesso alle cure e ridurre le dimensioni sociali del rischio di epatopatia alcol-correlata, nonché garantire la parità di accesso ai servizi. A tal fine, sempre secondo le previsioni del DM70, risulta necessario integrare non solo la formazione degli specialisti di settore (internisti, epatologi e gastroenterologi) ma soprattutto formare specialisti delle dipendenze che possano far parte di un team multidisciplinare all'interno dei centri epatologici distribuiti sul territorio.



EpaC

IL PUNTO DI VISTA DEI PAZIENTI

L'epatopatia associata all'alcol è una forma grave di malattia del fegato con morbilità e mortalità molto elevate, come confermato dai dati che dimostrano come le morti per malattie epatiche alcol-correlate siano in aumento, così come l'abuso di alcol, soprattutto tra i più giovani e in particolare negli ultimi anni.

L'abuso di alcol che rappresenta una dipendenza cronica, è un fenomeno complesso e multifattoriale, influenzato da dinamiche personali, sociali ed economiche. Le cause principali includono fattori psicologici, come lo stress cronico, l'ansia, la depressione e il trauma, che spingono molte persone a ricorrere all'alcol per alleviare il disagio emotivo.

L'utilizzo di farmaci può aiutare a contenere i danni causati da un'assunzione smodata e continuativa di alcol, ma questi non sono risolutivi. Data la complessità del fenomeno, risulta fondamentale sviluppare approcci individuali di natura psicologica, volti ad analizzare le problematiche del singolo individuo ed insistere con un dialogo motivazionale che miri al rafforzamento dell'autostima; elemento questo alla base delle risoluzioni di qualunque tipo di dipendenza. In un tale contesto, la nostra Associazione ritiene di fondamentale importanza implementare alcune attività che vadano in questa direzione.

Sarebbe opportuno iniziare a valutare l'efficacia di modelli organizzativi virtuosi che prevedano l'affiancamento dei gruppi di aiuto, c.d. "alcolisti anonimi", ai servizi offerti dai Ser.D (Servizi per le Dipendenze) dislocati sul territorio, idealmente attraverso progetti sperimentali con protocolli sviluppati con l'aiuto di team multidisciplinari composti di esperti, quali psicologi ed epatologi.

In aggiunta andrebbero attivati protocolli sperimentali di validazione, sostenuti da adeguati investimenti pubblici, su metodi e programmi che hanno mostrato successi preliminari interessanti, sia in Italia sia a livello internazionale.

Un esempio può essere la Stimolazione Magnetica Transcranica⁵⁴, metodo non invasivo e non farmacologico utilizzabile per trattare diverse dipendenze e già inserito dalla Valle d'Aosta nell'elenco delle sue prestazioni rimborsate in extra-LEA. Un ulteriore esempio potrebbe essere l'utilizzo sperimentale della psilocibina⁵⁵, un estratto di funghi "allucinogeni" che, laddove somministrati in dosi corrette, hanno portato a una riduzione dell'83% nell'assunzione di alcol in forti bevitori e, tra questi, il 48% ha cessato del tutto di assumere alcol.

I due esempi citati, come altri che potrebbero essere meritevoli, mostrano l'importanza degli studi di convalida, effettuati mediante investimenti pubblici che mirano ad offrire a tutti i soggetti interessati le migliori soluzioni terapeutiche disponibili.

Una menzione fondamentale merita la prevenzione primaria. Essa riveste un ruolo cruciale nel contrastare le problematiche legate all'abuso di alcol, poiché agire in modo proattivo e preventivo può ridurre significativamente l'incidenza di danni fisici, psicologici e sociali associati a questo fenomeno. Interventi educativi mirati, fin dall'adolescenza, sono essenziali per aumentare la consapevolezza sui rischi a breve e lungo termine del consumo eccessivo di bevande alcoliche, promuovendo comportamenti più sani e responsabili e favorendo una cultura che non normalizzi l'abuso di alcol.

Tali programmi educativi, che si stanno già diffondendo nel resto del mondo, devono coinvolgere scuole, famiglie e comunità ed essere inseriti regolarmente all'interno dei percorsi scolastici. Infine, sarebbe opportuno rafforzare le politiche di controllo sull'accesso all'alcol, limitandone la vendita ai minorenni e adottando strategie per ridurre l'offerta e la pubblicità, con l'obiettivo di contrastare la sua sempre crescente diffusione tra i giovani.

Note e riferimenti bibliografici

- 1 Organization WH. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
- 2 GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018 Sep 22;392(10152):1015–1035. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2. Epub 2018 Aug 23. Erratum in: *Lancet*. 2018 Sep 29;392(10153):1116. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32338-9. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31050-5. PMID: 30146330; PMCID: PMC6148333.
- 3 Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Altieri A, Coglianò V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol*. 2007 Apr;8(4):292–3. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70099-2. PMID: 17431955.
- 4 Leggio L, Lee MR. Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients with Alcoholic Liver Disease. *Am J Med*. 2017 Feb;130(2):124–134. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.004. Epub 2016 Oct 29. PMID: 27984008; PMCID: PMC5263063.
- 5 Stein E, Cruz-Lemini M, Altamirano J, Ndugga N, Couper D, Abroades JG, Bataller R. Heavy daily alcohol intake at the population level predicts the weight of alcohol in cirrhosis burden worldwide. *J Hepatol*. 2016 Nov;65(5):998–1005. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.018. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27392424.
- 6 Frazier TH, Stocker AM, Kershner NA, Marsano LS, McClain CJ. Treatment of alcoholic liver disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011 Jan;4(1):63–81. doi: 10.1177/1756283X10378925. PMID: 21317995; PMCID: PMC3036962.
- 7 O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):307–28. doi: 10.1002/hep.23258. PMID: 20034030.
- 8 Ramstedt M, et al. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. *Addiction*. 2001 Feb;96 Suppl 1:S19–33. doi: 10.1080/09652140020021152.
- 9 Mellinger JL. Epidemiology of Alcohol Use and Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019 May 31;13(5):136–139. doi: 10.1002/cld.806. PMID: 31236261; PMCID: PMC6544412.
- 10 Bellentani S, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. 1997 Dec;41(6):845–50. doi: 10.1136/gut.41.6.845.
- 11 Niu X, Zhu L, Xu Y, Zhang M, Hao Y, Ma L, Li Y, Xing H. Global prevalence, incidence, and outcomes of alcohol related liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2023 May 11;23(1):859. doi: 10.1186/s12889-023-15749-x. Erratum in: *BMC Public Health*. 2023 Jul 18;23(1):1380. doi: 10.1186/s12889-023-15986-0. PMID: 37170239; PMCID: PMC10173666.
- 12 Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Mueller S, Szabo G, Tsukamoto H. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Aug 16;4(1):16. doi: 10.1038/s41572-018-0014-7. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Aug 28;4(1):18. doi: 10.1038/s41572-018-0021-8. PMID: 30115921.
- 13 Niu X, Zhu L, Xu Y, Zhang M, Hao Y, Ma L, Li Y, Xing H. Global prevalence, incidence, and outcomes of alcohol related liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2023 May 11;23(1):859. doi: 10.1186/s12889-023-15749-x. Erratum in: *BMC Public Health*. 2023 Jul 18;23(1):1380. doi: 10.1186/s12889-023-15986-0. PMID: 37170239; PMCID: PMC10173666.
- 14 GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;5(3):245–266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8. Epub 2020 Jan 22.
- 15 Alcohol and Alcohol-related Diseases (Textbook 2023) Editors: Sebastian Mueller, Markus Heilig.
- 16 Global status report on alcohol and health 2018 [https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report]
- 17 GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- 18 World Health Organization. Regional Office for Europe. Fact sheet on the SDGs: Alcohol consumption and sustainable development (2020). Copenhagen: WHO; 2020. https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/464642/Alcohol-consumption-and-sustainabledevelopment-factsheet-eng.pdf.
- 19 World Health Organization, Regional Office for Europe. Fact Sheet on Alcohol Consumption, Alcohol-Attributable Harm and Alcohol Policy Responses in European Union Member States, Norway and Switzerland (2018). Copenhagen: WHO; 2018. https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/386577/fs-alcohol-eng.pdf.
- 20 World Health Organization. Targets of Sustainable Development Goal 3 (2020). Geneva: WHO; 2020. https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-policy/sustainable-developmentgoals/sustainable-development-goals-sdgs/targets-of-sustainable-development-goal-3
- 21 Paik JM, et al. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology*. 2020 Nov;72(5):1605–1616. doi: 10.1002/hep.31173. Epub 2020 Oct 27.
- 22 Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan;20(1):37–49. doi: 10.1038/s41575-022-00688-6. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36258033; PMCID: PMC9579565.
- 23 Libro Bianco “Informare, educare, curare: verso un modello partecipativo ed integrato dell’alcolologia italiana”. A cura di Ministero della Salute 2022 https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3274_allegato.pdf
- 24 ALCOL ED EPATOPATIE: Indicazioni pratiche per una gestione condivisa tra medico di medicina generale e specialista. AISF e SIMG https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/02/alcol_ed_epatopatie_2017-1.pdf
- 25 Idem
- 26 Thaysen-Petersen D, Hammerum SK, Vissing AC, Arnfred BT, Nordahl R, Adjorlu A, Nordentoft M, Oestrich IH, Düring SW, Fink-Jensen A. Virtual reality-assisted cognitive behavioural therapy for outpatients with alcohol use disorder (CRAVR): a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2023 Mar 29;13(3):e068658. doi: 10.1136/bmjopen-2022-068658. PMID: 36990475; PMCID: PMC10069573.
- 27 Mellinger JL, Medley S, Kidwell KM, Asefah H, Winder GS, Fernandez AC, Lok ASF, Blow F. Improving alcohol treatment engagement using integrated behavioral interventions in alcohol-associated liver disease: A randomized pilot trial. *Hepatol Commun*. 2023 Sep 15;7(10):e0181. doi: 10.1097/HCG.000000000000181. PMID: 37708435; PMCID: PMC10503679.
- 28 ALCOL ED EPATOPATIE: Indicazioni pratiche per una gestione condivisa tra medico di medicina generale e specialista. AISF e SIMG https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/02/alcol_ed_epatopatie_2017-1.pdf
- 29 Tarli C, Mirijello A, Addolorato G. Treating Alcohol Use Disorder in Patients with Alcohol-Associated Liver Disease: Controversies in Pharmacological Therapy. *Semin Liver Dis*. 2022 May;42(2):138–150. doi: 10.1055/a-1798-2872. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35292951.
- 30 Dig Liver Dis. 2020;52(4):374–391. Alcohol associated liver disease 2020: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF)
- 31 Petit B, Soudry-Faure A, Jeanjean L, Foucher J, Lalanne L, Carpentier M, Jonval L, Allard C, Ravier M, Mohamed AB, Meille V, Trojak B. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for reducing consumption in patients with alcohol use disorders (ALCOSTIM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2022 Jan 12;23(1):33. doi: 10.1186/s13063-021-05940-z. PMID: 35022086; PMCID: PMC8756711.
- 32 Majeed MB, Agrawal R, Attar BM, Abu Omar Y, Gandhi SR. Safety and Efficacy of Infliximab in Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review. *Cureus*. 2019 Jul 4;11(7):e5082. PMID: 31516791; PMCID: PMC6721913.
- 33 Jiménez C, Ventura-Cots M, Sala M, Calafat M, Garcia-Retortillo M, Cirera I, Cañete N, Soriano G, Poca M, Simón-Talero M, Altamirano J, Lucey M, Garcia-Tsao G, Brown RS Jr, Schwabe RF, Verna EC, Schnabl B, Bosques-Padilla F, Mathurin P, Caballería J, Louvet A, Shawcross DL, Abroades JG, Genescà J, Bataller R, Vargas V. Effect of rifaximin on infections, acute-on-chronic liver failure and mortality in alcoholic hepatitis: A pilot study (RIFA-AH). *Liver Int*. 2022 May;42(5):1109–1120. doi: 10.1111/liv.15207. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35220659; PMCID: PMC9311407.
- 34 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):154–181. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29628280.
- 35 Idem
- 36 Germani G, Mathurin P, Lucey MR, Trotter J. Early liver transplantation for severe acute alcohol-related hepatitis after more than a decade of experience. *J Hepatol*. 2023 Jun;78(6):1130–1136. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.007. PMID: 37208100.
- 37 Hsu CC, Dodge JL, Weinberg E, Im G, Ko J, Davis W, Rutledge S, Dukewich M, Shoreibah M, Aryan M, Vosooghi A, Lucey M, Rice J, Terrault NA, Lee BP. Multicentered study of patient outcomes after declined for early liver transplantation in severe alcohol-associated hepatitis. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1253–1262. doi: 10.1097/HEP.000000000000267. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36651183.
- 38 Schroeder M, Pedersen M, Petrsek J, Grant L. Outcomes following liver transplant for alcohol-associated liver disease: comparing alcohol-associated hepatitis and cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2023 May 4;7(5):e0132. doi: 10.1097/HCG.000000000000132. PMID: 37141503; PMCID: PMC10162787.
- 39 Lee BP, Roth N, Rao P, Im GY, Vogel AS, Hasbun J, Roth Y, Shenoy A, Arvelakis A, Ford L, Dawe I, Schiano TD, Davis JP, Rice JP, Eswaran S, Weinberg E, Han H, Hsu C, Fix OK, Maddur H, Ghobrial RM, Theraponos G, Dilinka B, Terrault NA. Artificial intelligence to identify harmful alcohol use after early liver transplant for alcohol-associated hepatitis. *Am J Transplant*. 2022 Jul;22(7):1834–1841. doi: 10.1111/ajt.17059. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35416409; PMCID: PMC9541176.
- 40 Louvet A, Labreuche J, Artru F, Bouthors A, Rolland B, Saffers P, Lollivier J, Lemaître E, Dharancy S, Lassailly G, Canva-Delcambre V, Duhamel A, Mathurin P. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology*. 2017 Nov;66(5):1464–1473. doi: 10.1002/hep.29240. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28459138.
- 41 Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, Douschan P, Rainer F, Terracciano L, Haas J, Berghold A, Bataller R, Stauber RE. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2017 Mar;66(3):610–618. doi: 10.1016/j.jhep.2016.11.011. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27894795.
- 42 DiMartini AF, Leggio L, Singal AK. Barriers to the management of alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease: strategies to implement integrated care models. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb;7(2):186–195. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00191-6. PMID: 35026172.
- 43 Han B, Jones CM, Einstein EB, Powell PA, Compton WM. Use of Medications for Alcohol Use Disorder in the US: Results From the 2019 National Survey on Drug Use and Health. *JAMA Psychiatry*. 2021 Jun 16;78(8):922–4. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.1271. Epub ahead of print. PMID: 34132744; PMCID: PMC8209593.
- 44 Rogal S, Youk A, Zhang H, Gellad WF, Fine MJ, Good CB, Chartier M, DiMartini A, Morgan T, Bataller R, Kraemer KL. Impact of Alcohol Use Disorder Treatment on Clinical Outcomes Among Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2020 Jun;71(6):2080–2092. doi: 10.1002/hep.31042. Epub 2020 May 22. PMID: 31758811; PMCID: PMC8032461.
- 45 Vannier AGL, Shay JES, Fomin V, Patel SJ, Schaefer E, Goodman RP, Luther J. Incidence and Progression of Alcohol-Associated Liver Disease After Medical Therapy for Alcohol Use Disorder. *JAMA Netw Open*. 2022 May 2;5(5):e2213014. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13014. PMID: 35594048; PMCID: PMC9123494.
- 46 Schomerus G, Leonhard A, Manthey J, Morris J, Neufeld M, Kilian C, Speerforck S, Winkler P, Corrigan PW. The stigma of alcohol-related liver disease and its impact on healthcare. *J Hepatol*. 2022 Aug;77(2):516–524. doi: 10.1016/j.jhep.2022.04.026. Epub 2022 May 5. PMID: 35526787.
- 47 Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe--Simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol*. 2016 Apr;64(4):957–67. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.006. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26592352.
- 48 Mann RE, Smart RG, Stoduto G, Adlaf EM, Ialomiteanu A. Alcohol consumption and problems among road rage victims and perpetrators. *J Stud Alcohol*. 2004 Mar;65(2):161–8. doi: 10.15288/jsa.2004.65.161. PMID: 15151345.
- 49 Piano Nazionale della Prevenzione 2020–2025
- 50 Chisholm D, Moro D, Bertram M, Pretorius C, Gmel G, Shield K, Rehm J. Are the “Best Buys” for Alcohol Control Still Valid? An Update on the Comparative Cost-Effectiveness of Alcohol Control Strategies at the Global Level. *J Stud Alcohol Drugs*. 2018 Jul;79(4):514–522. PMID: 30079865.
- 51 Global alcohol action plan 2022–2030 to strengthen implementation of the Global Strategy to Reduce the Harmful Use of Alcohol: il nuovo Piano d’Azione europeo dell’OMS, 2022
- 52 Piano Nazionale Alcol e Salute
- 53 Decreto 2 aprile 2015, n. 70 (GU Serie Generale N.127 04/06/2015)
- 54 https://aostasera.it/notizie/sanita-notizie/al-serd-si-sperimenta-una-tecnologia-con-i-campi-magnetici-contro-le-dipendenze/
- 55 https://nyulangone.org/news/psychedelic-drug-therapy-may-help-treat-alcohol-addiction

79
Epatopatia alcol-correlata

78

4

MALATTIE GENETICHE E RARE DEL FEGATO

A cura di Marco Senzolo e Luca Valenti

Sono definite rare le malattie, comprese quelle di origine genetica, che presentano una bassa prevalenza, ovvero - come definito dal Testo Unico Malattie Rare¹ - **inferiore a cinque individui su diecimila**. Nell'ambito delle malattie rare sono comprese anche le **malattie ultra-rare**, caratterizzate, ai sensi della normativa europea², **da una prevalenza inferiore a un individuo su cinquantamila**.

MALATTIE RARE
Bassa prevalenza, ovvero inferiore a 5
individui su 10.000

MALATTIE ULTRA-RARE
Prevalenza inferiore a 1 individuo su
50.000

Anche il fegato può essere affetto da malattie rare. Oltre alle patologie autoimmuni e colestatiche presentate altrove³ che rientrano nell'elenco delle malattie rare di fegato, fanno parte di questa categoria le **malattie genetiche e metaboliche e le malattie vascolari epatiche** anche identificabili nell'elenco delle malattie del fegato riconosciute dalle reti ERN⁴, l'ampia rete europea che raccoglie i centri di eccellenza per la gestione delle malattie rare in ogni Stato membro dell'UE.

MALATTIE GENETICHE E METABOLICHE

In merito alle malattie genetiche quelle severe si presentano principalmente in età neonatale o pediatrica; tuttavia, nel presente lavoro ci si concentrerà esclusivamente sulle **patologie genetiche e metaboliche che si possono manifestare anche in età adulta**⁵, tra cui le più comuni, severe e tipiche sono rappresentate da:

- Emocromatosi
- Deficit di alfa1-antitripsina
- Ipobetalipoproteinemie familiari
- Malattie da accumulo lisosomiali
- Malattie colestatiche ereditarie (trattate altrove)
- Malattia di Wilson
- Altro

CARATTERISTICHE GENERALI

EMOCROMATOSI

Causata da progressivo accumulo di ferro negli organi vitali dovuto a perdita di funzione (LoF: *loss of function*) dei geni che regolano il metabolismo e l'assorbimento intestinale del ferro. Queste alterazioni causano malattia di fegato, diabete, disfunzioni dello sviluppo sessuale, artropatia, osteoporosi, cardiopatia, alterazioni della colorazione cutanea. È la patologia più comune nell'adulto (età di insorgenza 4-6^a decade, maggiore frequenza nell'uomo).

La terapia consiste nell'esecuzione di salassi per prevenire le complicazioni⁶.

DEFICIT DI ALFA1-ANTITRIPSINA	È la seconda forma più comune di malattie genetiche legata ad un disturbo nella sintesi di un enzima prodotto dal fegato. Si può manifestare fin dalla nascita con ittero ed epatite nel neonato, o con epatopatia cronica progressiva nell'adulto. Si può associare un danno polmonare dovuto al malfunzionamento dell'enzima. Attualmente è in corso di sperimentazione clinica una terapia genica per il trattamento della malattia epatica ⁷ .
IPOBETALIPROTEINEMIE FAMILIARI	Malattie genetiche causate da ritenzione lipidica negli epatociti per deficit di secrezione di trigliceridi e colesterolo che pertanto presentano livelli bassi nel sangue. A seconda della severità dell'alterazione genetica, si può determinare steatosi epatica ⁸ di variabile entità oppure disturbi della vista, del movimento e dei globuli rossi ⁹ . Attualmente non esistono trattamenti specifici e si interviene con cambiamenti dietetico-comportamentali, supplementazione vitaminica e terapie farmacologiche scelte in base al caso specifico.
MALATTIE LISOSOMIALI	Causate da mutazioni di alcuni enzimi attivi a livello di alcuni organelli cellulari chiamati lisosomi. Includono la malattia di Gaucher (gene <i>GBA</i>), le forme dell'adulto del deficit della sfingomieliasi acida (<i>SMPD1</i>), la malattia di Niemann-Pick tipo c (<i>NPC1</i> ed <i>NPC2</i>) ed il deficit di lipasi acida lisosomiale (CESD: <i>cholesteryl ester storage disease</i> , gene <i>LIPA</i>) ¹⁰ . Attualmente queste forme morbose possono essere trattate con terapie sostitutive o di inibizione enzimatica.
MORBO DI WILSON	Malattia molto rara, più frequente in Sardegna ed in emigrati dal medio-oriente, causata da mutazione di un gene (<i>ATP7B</i>) che porta ad accumulo di rame in molti tessuti diversi, tra cui il fegato. La malattia epatica può avere un esordio infantile o nell'adulto. Si può associare a deficit neurologici e neuropsichiatrici per accumulo di rame nel sistema nervoso centrale. Si tratta con inibitori dell'assorbimento intestinale (Sali di zinco) o farmaci chelanti del rame.

MALATTIE VASCOLARI DEL FEGATO

Le malattie vascolari del fegato (VLD) sono patologie caratterizzate dall'occlusione dei vasi sanguigni nel fegato. In questo paragrafo saranno trattate le problematiche epidemiologiche e clinico-organizzative relative alle malattie che interessano i grandi vasi epatici, come la sindrome di Budd-Chiari (BCS) e la trombosi della vena porta (PVT), e la malattia che interessa i piccoli vasi epatici, come il disturbo vascolare porto-sinusoidale (PSVD)¹¹.

CARATTERISTICHE GENERALI	
La BCS (ORPHA 131)	È caratterizzata da un coinvolgimento primario delle vene epatiche. L'occlusione trombotica di almeno due vene sovraepatiche su tre è la forma più comune in Occidente e riconosce una causa onco-ematologica e/o di predisposizione genetica fino al 60% dei casi. Il trattamento di prima linea è la terapia anticoagulante ma potrebbe richiedere un approccio graduale includendo anche manovre di radiologia interventistica e trapianto di fegato per complicanze da ipertensione portale e/o carcinoma epato-cellulare, ossia, tumore primitivo di fegato.

PVT (ORPHA 854)	È caratterizzata da un coinvolgimento del sistema portale. L'occlusione trombotica del sistema venoso portale può essere totale o parziale, l'estensione può interessare diversi segmenti vascolari che compongono l'intero sistema portale. La presentazione clinica può essere sintomatica, particolarmente quando l'impegno della confluenza tra la vena splenica e la vena mesenterica pone a rischio il paziente per ischemia intestinale. A volte è asintomatica finché non insorgono complicanze acute legate alla ipertensione portale come l'emorragia gastro-intestinale acuta da rottura di varici esofagee che insorgono nel corso del tempo a causa dell'aumento di pressione endovascolare dovuta alla ostruzione del sistema portale. La trombosi spesso riconosce un fattore secondario come pancreatiti, interventi chirurgici addominali, infezioni, ma può essere anche conseguenza di manovre in età neonatale, come l'incannulamento della vena ombelicale nei neonati con necessità di cure intensive, o cause onco-ematologiche o di predisposizione genetica alle trombosi. Il trattamento utilizzato in questo caso è innanzitutto quello della terapia anticoagulante, ma può richiedere anche, nei casi più complessi, approcci di radiologia interventistica e trapianto di fegato dipendendo dalla evoluzione clinica e la severità delle conseguenze legate a una alterata perfusione ematica del fegato.
PSVD	In passato denominato come ipertensione portale idiopatica o ipertensione portale non cirrotica, è una condizione eterogenea che coinvolge i piccoli vasi sanguigni nel fegato, in particolare le piccole venule portali e/o i sinusoidi, di solito riconosciuto quando compaiono segni correlati all'ipertensione portale. La malattia può o meno associarsi a complicanze legate alla ipertensione portale. Si può trovare frequentemente in pazienti positivi all'HIV che sono stati sottoposti a regimi di HAART therapy. Può associarsi nel tempo a rischi come lo sviluppo di trombosi portale e complicanze epatiche tali da richiedere approcci radiologici interventistici e/o trapianto di fegato. Ad oggi non ci sono trattamenti specifici essendo la patogenesi della malattia solo in parte nota.

PREVALENZA DELLE MALATTIE GENETICHE E MALATTIE RARE DEL FEGATO

In generale, diagnosi e prevalenza di queste malattie **sono sottostimate**. In Italia, la maggior parte delle varie patologie rare che possono colpire il fegato sono state riconosciute ufficialmente solo in tempi relativamente recenti. Questo comporta che per molte di esse l'incidenza e la prevalenza siano poco note e i numeri che spesso vengono riportati rischiano di essere sottostimati.

Nel caso della stima della prevalenza¹² nelle malattie genetiche e metaboliche, uno dei limiti maggiori è dato dalla **penetranza ed espressione incompleta dei genotipi a rischio di malattia e dalla tuttora incompleta comprensione di meccanismi fisiopatologici**.

Uno studio genomico condotto in >3800 soggetti del Nord Italia, ha potuto stimare, per le patologie genetiche più comuni legate a singola mutazione, che la frequenza di emocromatosi ereditaria per la variante è di 4/10,000 individui, mentre forme di predisposizione genetica più lieve possono interessare fino a 1/200 individui. La frequenza

di deficit di alfa 1 antitripsina (AAT), dipendendo dalle varianti genetiche che la determinano va da 2/10,000 individui, a < 1/1,000,000 di individui¹³.

Anche per le malattie vascolari, le difficoltà nella diagnosi inficiano una stima precisa della prevalenza. In generale, la diagnosi delle malattie vascolari del fegato che coinvolgono i grandi vasi sanguigni è di tipo radiologico¹⁴. Se le alterazioni invece interessano la microcircolazione, diventa di fondamentale importanza la valutazione multidisciplinare del paziente con accesso a procedure di radiologia interventistica e confronto tra radiologia ed esame istologico^{15,16}.

Tuttavia, questo standard si raggiunge solo in centri di alta specializzazione, non sempre facilmente disponibili sul territorio, e ciò influenza **l'accuratezza diagnostica** di queste forme morbose (e questo provoca anche importanti ritardi nella formulazione della diagnosi stessa).

Ad esempio, si stima che il PSVD, che può essere confuso clinicamente con la cirrosi epatica, sia sotto-diagnosticato poiché la diagnosi di certezza si raggiunge solo attraverso una valutazione specialistica, con indagini invasive, quali la biopsia epatica (imprescindibile nel percorso diagnostico, trattandosi di un disturbo innanzitutto dei piccoli vasi intraepatici), e indagini radiologiche avanzate, quali la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica. Una vera prevalenza di questa malattia nella popolazione generale non è ad oggi nota né è chiaro se forme istologicamente comprovate, ma senza ipertensione portale, costituiscano realmente una condizione potenzialmente evolutiva verso forme più avanzate di malattia a rischio di complicanze cliniche severe.

Per quanto riguarda, invece, il PVT, la prevalenza in Europa è di 1,4-4 per milione di abitanti per la BCS, e 2-4 per 100.000 abitanti. L'età media alla diagnosi è di 38 e 42 anni rispettivamente, ma possono essere colpiti anche bambini e adolescenti. Diversi fattori genetici ereditari possono essere implicati nella loro eziologia nonché malattie onco-ematologiche.

TRATTAMENTI ED INNOVAZIONI

Ogni malattia rara prevede trattamenti che si applicano a tutte le malattie croniche di fegato, come quelli legati alla prevenzione e gestione delle complicanze da ipertensione portale e al carcinoma epatocellulare (HCC)¹⁷, ed alcune peculiarità altamente specifiche della malattia che possono distinguersi in trattamenti tradizionali e trattamenti innovativi.

Tra i trattamenti tradizionali abbiamo quello della salassoterapia periodica o trattamenti ferro-chelanti per l'emocromatosi, dei trattamenti farmacologici per l'attenuazione del danno da accumulo di rame nella malattia di Wilson e l'approccio combinato medico, endoscopico e radiologico interventistico per la gestione della BCS, della PVT, del PSVD.

Discorso a parte meritano le terapie innovative. Studi di efficacia hanno dimostrato che le principali malattie lisosomiali possono essere gestite con terapie sostitutive¹⁸.

L'accesso però a tali cure è particolarmente inficiato dagli elevati costi, dalla distanza geografica del paziente dai centri che sono erogatori di tale tipo di terapie, dall'enorme carico di controlli che il monitoraggio delle terapie innovative può richiedere con un impatto anche sulla attività lavorativa dei pazienti stessi o di chi ne fa da caregiver/accompagnatore.

Tali problematiche vanno tenute presenti al momento della riorganizzazione dei servizi che erogano terapie innovative e il discorso può valere, nel prossimo futuro, proprio per le malattie metaboliche su base monogenica che sono le migliori candidate a un approccio farmacologico innovativo mediante terapia genica. L'enorme sviluppo tecnologico farmaceutico permette infatti di prevedere nei prossimi anni l'introduzione di terapia genica ad oggi solo in fase sperimentale per patologie come il deficit di alfa1-AT, ma anche il Wilson o l'emocromatosi¹⁹.

Queste terapie saranno estremamente costose e porranno, nei prossimi anni, problematiche etiche di accesso alle cure e di sostenibilità per il sistema sanitario, come già sta accadendo in altri contesti di malattie monogeniche che non sono propriamente malattie del fegato. Inoltre, potenziali problemi di controllo di tossicità legati proprio alle terapie innovative richiedono, a tutela della salute dei pazienti, creazione di profili medici di alta specializzazione nonché un incremento del livello di comunicazione da parte degli specialisti di settore e una adeguata organizzazione territoriale del tipo *hub-and-spoke*.

MODELLO DI GESTIONE DEL PAZIENTE TRA CRITICITÀ ED OPPORTUNITÀ

Le malattie rare su riportate implicano una terapia medica complessa e articolata. Inoltre, è auspicabile garantire il supporto psicologico, sociale, e delle associazioni dei pazienti, così come un follow-up continuo per prevenire complicanze, come il cancro al fegato o l'evoluzione di malattie ematologiche.

La pratica clinica quotidiana permette di individuare importanti criticità per la gestione dei pazienti con malattie rare di fegato come:

*Ritardo nella formulazione
della diagnosi*

*Trattamenti specialistici finalizzati
a rallentare il rischio di complicanze
legate allo sviluppo di una malattia
avanzata di fegato/cirrosi*

Il ritardo nella formulazione della diagnosi

La diagnosi precoce è un elemento chiave per le malattie rare di fegato perché permetterebbe di avviare per tempo trattamenti specialistici che ridurrebbero così il rischio di complicanze epatiche e, eventualmente, extraepatiche. Ciò si ottiene **indirizzando precocemente il paziente all'attenzione di centri specialistici di conferma diagnostica e cura**. Tuttavia, la diagnosi presuntiva che porta poi all'indirizzamento del paziente ai centri con l'adeguata esperienza e supporto tecnico per la diagnosi può richiedere tempo. Report scientifici internazionali, infatti, dichiarano che il tempo medio alla diagnosi di una malattia rara è di circa 4.8 anni²⁰ con tempistiche di percorsi diagnostici che possono arrivare fino a 30 anni²¹. Pur non essendoci dati specifici sulle malattie rare epatiche che permettano di conoscere il tempo medio alla diagnosi, l'esperienza clinica suggerisce che situazioni analoghe potrebbero riprodursi anche per una parte delle malattie trattate in questo capitolo.

Prendendo il caso delle malattie vascolari, lo studio emodinamico epatico, insieme allo studio angiografico diretto (una procedura radiologica endovascolare che implica la cateterizzazione delle vene epatiche), può essere orientativo soprattutto nei casi con manifestazioni cliniche di ipertensione portale (es. presenza di varici esofagee, storia di emorragia acuta da rottura di varici, ascite, circoli collaterali etc.)²². A volte lo studio emodinamico epatico, eseguibile in mani esperte in centri di alta specializzazione, è anche l'unico modo per ottenere una biopsia epatica minimizzando i rischi emorragici in pazienti con ipertensione portale. Questo fa sì che il mancato accesso a tali tipi di expertise, a volte non disponibili neppure in centri di alta specialità, ritardi la possibilità diagnostica.

Va da sé che **una diagnosi precoce e la garanzia di un rapido referral a centri specialistici** consente l'individuazione e l'avvio dei trattamenti mirati e più appropriati, finalizzati alla **riduzione dell'impatto della malattia rara sul rischio di complicanze epatiche** e, in molti casi, anche extraepatiche.

Altra criticità è la **enorme eterogeneità di presentazione clinica di tali malattie di fegato**. Questo fa sì che non esista un singolo specialista epatologo per tutte le potenziali malattie rare del fegato, con ulteriori conseguenze sul ritardo nella diagnosi e un notevole passaggio del paziente da uno specialista all'altro o da un centro all'altro, dipendendo dalle possibilità diagnostiche proprie dell'ambiente ospedaliero al quale viene indirizzato il paziente.

Similmente, per via del carattere sindromico di queste malattie, che può determinare un impegno contemporaneo di più organi oltre al fegato, **l'organizzazione ed educazione sanitaria sul territorio, basata molto su ambulatori altamente specialistici** piuttosto che ambulatori che abbiano una visione generale delle problematiche cliniche con competenze anche sulle malattie rare, fa sì che siano specialisti di organi diversi dal fegato a vedere per primi tali pazienti con un ritardo sulla diagnosi e cura della malattia epatica nell'adulto.

Una ulteriore differenziazione va fatta per le malattie rare con componente genetica-ereditaria. In questi casi, i fattori orientativi per il sospetto clinico di una malattia su base genetica possono essere individuati in: a) età d'esordio precoce; b) familiarità in parenti di primo grado; c) assenza di fattori di rischio acquisiti o sproporzione rispetto alla severità della presentazione clinica; d) esordio severo progressivo senza risposta alle terapie convenzionali; e) segni di coinvolgimento metabolico extra-epatico sistemico o sindromici, f) segni clinici specifici di alcune condizioni. Una adeguata formazione su questi fattori orientativi potrebbe ridurre il ritardo nella diagnosi

RACCOMANDAZIONI



Diverse sono le strategie che possono essere implementate per migliorare il percorso diagnostico e in generale la presa in carico dei pazienti affetti da malattie rare del fegato.

DIAGNOSI TEMPESTIVA

Sensibilizzazione degli operatori sanitari

Per garantire una maggiore tempestività nella diagnosi, sarebbe opportuno **sensibilizzare gli operatori sanitari della medicina generale e della specialistica ambulatoriale del territorio verso i fattori diagnostici orientativi delle malattie rare**. Quello della formazione, è un punto importante ripreso anche dal Piano Nazionale per le Malattie Rara 2023-2026²³, quale strumento per raggiungere l'obiettivo di una diagnosi precoce. Ciò si potrebbe raggiungere prevedendo un obbligo formativo periodico dei medici di medicina generale e di specialistica ambulatoriale del territorio in sedute teorico-pratiche costruite secondo il metodo del *problem solving*, partendo da casi clinici reali. Tale attività potrebbe essere condotta, ai sensi delle previsioni dell'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007²⁴ e come stabilito dal Decreto ministeriale 279 del 18 maggio 2001²⁵, dai **Centri di coordinamento regionali e/o interregionali** che costituiscono la **Rete nazionale per le malattie rare**. Essi, infatti, annoverano tra i loro compiti la consulenza ed il supporto ai medici del Servizio sanitario nazionale, nonché collaborano attivamente alla formazione degli operatori sanitari.

Potenziamento ed equa distribuzione dei Centri ERN (European Reference Network) per malattie epatiche rare

Viste le difficoltà diagnostiche sopracitate, è fondamentale che ogni potenziale paziente venga valutato da un **team multidisciplinare in centri di alta specializzazione**, i quali sono in grado non solo di consentire adeguate visite specialistiche, ma altresì hanno l'*expertise* per poter eseguire **procedure complesse e indagini con strumentazioni avanzate**. Tuttavia, i centri per malattie epatiche rare facenti parte della **rete ERN sono concentrati ad oggi solamente nel nord Italia**, con l'unica eccezione dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli, mentre sarebbe auspicabile una loro più **equa distribuzione su tutto il territorio nazionale** così da meglio adempiere alle previsioni dell'art. 12 della direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio²⁶ e recepita dal D. Lgs 4 marzo 2014, n. 38²⁷. In attesa di una loro maggiore diffusione, i centri ERN dedicati alle malattie del fegato dovrebbero dotarsi di un **numero unico di contatto** utilizzabile dai medici di medicina generale o di specialistica ambulatoriale perché possano ricevere il **contatto diretto** del referente ERN per un sospetto preciso di malattia e confrontarsi direttamente con lo specialista di riferimento per decidere se continuare o meno il *work-up* diagnostico in un centro di alta specialità.

Infine, si dovrebbe poi garantire una **informazione capillare sul territorio particolarmente rivolta ai prestatori di assistenza sanitaria in merito all'esistenza dei centri per malattie rare del fegato**, particolarmente quelli riconosciuti dall'ERN, e alle opportunità offerte dagli stessi, permettendo così un più **facile accesso al centro specialistico direttamente su segnalazione da parte del medico di medicina**

generale o da parte del medico di specialistica ambulatoriale del territorio. Tale attività sarebbe condotta conformemente, inoltre, a quanto previsto dall'art.13 del D. Lgs. 38 del 2014²⁸.

Test NGS

Visto poi l'enorme potenziale diagnostico definito dalle tecniche di *next generation sequencing* (NGS) inclusi **pannelli estesi ed esoma completo**, che si aggiungono ai classici test enzimatici, ogni centro specialistico per malattie rare del fegato dovrebbe essere in grado, in autonomia o su convenzione con laboratori di biologia molecolare dagli alti standard di qualità, di eseguire tale tipo di indagine^{29,30}. Ai fini di consentire un maggiore impatto nella diagnosi precoce di tali test sarebbe necessario che anche NGS più completi e incisivi come quelli sopracitati siano inseriti nel successivo **aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)** e, nelle more dell'aggiornamento stesso, si suggerisce l'opportunità di rifinanziare il fondo specifico per il loro rimborso, ovvero il **Fondo per i test di Next-Generation Sequencing per la diagnosi delle malattie rare**, istituito dall'art. 1, comma 556 della Legge di Bilancio 2024³¹. Peraltro, l'inserimento nei LEA dei test NGS, anche in relazione allo specifico quesito clinico, è una delle azioni indicate in merito alla diagnosi precoce dal **Piano Nazionale per le Malattie Rare 2023-2026**³².

In aggiunta, ogni centro di riferimento dovrebbe essere in grado di offrire una presa in carico per uno studio familiare per diagnosi precoci e *counseling* con figure professionali *ad hoc* introdotte nel *team* di gestione clinica dopo la diagnosi della malattia genetica.

PRESA IN CARICO E GESTIONE DEL PAZIENTE

Rafforzamento dei Centri di Riferimento nell'ambito della Rete nazionale malattie rare

Le malattie rare del fegato mostrano, come detto precedentemente, una **grande eterogeneità di presentazione clinica**; riguardano più organi e richiedono, sia nella diagnosi sia nel trattamento, **procedure altamente specialistiche** che sono **spesso disponibili solamente in centri d'eccellenza**. L'art. 2 del Decreto ministeriale 279 del 18 maggio 2001 indica che i centri di riferimento a livello regionale sono individuati tra quelli in possesso di documentata esperienza in attività diagnostica o terapeutica specifica per i gruppi di malattie rare e comprendono strutture di supporto e di servizi complementari. A questo si integra l'indicazione del **Piano Nazionale per le Malattie Rare**³³, la quale aggiunge che tali centri devono **garantire una copertura territoriale il più possibile uniforme**, nonché una presa in carico del **numero più significativo possibile di condizioni**. Sotto questi aspetti si rileva come per le patologie epatiche rare **i centri di riferimento in grado di garantire sia la presa in carico medica, sia la consulenza genetica siano in ancora in numero esiguo**. Pertanto, sarebbe opportuno che le Regioni, all'interno delle loro linee di programmazione sanitaria, valutassero l'opportunità di **portare ulteriori centri per malattie rare con competenze a livello epatologico a raggiungere le caratteristiche per divenire prima Centro di riferimento** e successivamente, idealmente, Centro di eccellenza facente parte della rete ERN. Infine, questi elementi dovrebbero essere tenuti in considerazione anche nell'ambito dell'aggiornamento del Piano Nazionale per le Malattie Rare che, come stabilito dall'art.9 della Legge 175/2021³⁴, deve avvenire con cadenza triennale.

Organizzazione territoriale

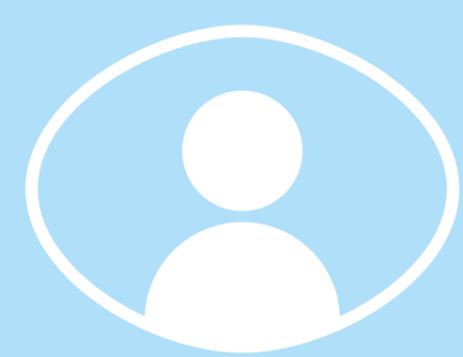
Le sfide poste dalla presa in carico e adeguato trattamento delle persone affette da malattie epatologiche rare rendono di estrema importanza **un'efficace organizzazione territoriale** che consenta il follow-up e una maggiore **aderenza terapeutica**, nonché permetta a più specialisti con una visione generale delle problematiche e un **expertise anche sulle malattie rare** di seguire da vicino il percorso del paziente. Si rivela dunque essenziale che, nell'ambito dell'aggiornamento del Decreto Ministeriale 77/2022³⁵, venga prioritizzato l'inserimento all'interno delle **Case della Comunità (CDC)** di un numero di specialisti tale da consentire una **presenza medica e infermieristica costante fatta di competenze anche sulle malattie rare**. Tale impostazione consentirebbe inoltre di evitare al paziente continui spostamenti da un centro all'altro e **migliorerebbe persino le tempistiche della diagnosi**, concentrando in un unico punto molti degli strumenti e delle professionalità ad essa necessari.

Terapie innovative

Le malattie metaboliche su base monogenica sono ad oggi le migliori candidate a un approccio farmacologico innovativo mediante terapia genica e, più in generale, le malattie lisosomiali hanno dimostrato di poter essere gestite con **terapie innovative**. Tuttavia, quando si parla di queste terapie è necessario considerare che non tutti i centri facenti parte della Rete nazionale per le malattie rare sono dotati di una **organizzazione tale da garantire l'accesso immediato alle stesse**. Da questo punto di vista, la **distribuzione geografica dei centri** e l'identificazione di **percorsi chiari per accedere a quelli in grado di erogare terapie avanzate e garantire i monitoraggi successivi** è un aspetto fondamentale che dovrà essere affrontato per garantire un accesso omogeneo alle cure. La questione della distribuzione dei Centri porta, infatti, in diversi casi a fenomeni di **migrazione sanitaria** che assume contorni molto rilevanti nel caso dei **farmaci innovativi, dove i centri specializzati sono pochi e concentrati in poche regioni**.

In aggiunta, si rileva una forte **esitazione nell'autorizzazione di terapie innovative dovuta principalmente alla mancanza di strumenti normativi e regolatori idonei, nonché ai costi elevati delle stesse**. Pertanto, per far arrivare tali terapie al paziente in modo sicuro e disponibili per l'uso clinico in tempi ragionevoli, sarà necessario sviluppare **nuovi quadri regolatori/normativi e una sperimentazione clinica adeguata**. In tema di costi poi, la **sostenibilità** è una questione centrale. Non si pone solamente, infatti, un problema di costo della terapia, ma di **costo del personale**, dal momento che si evidenziano costi significativi anche per gestire il **reclutamento e la formazione continua del personale** chiamato a trattare il paziente con malattia rara e a somministrare tali terapie. Tutto questo dovrà quindi vedere il coinvolgimento dei decisori pubblici, chiamati alla sfida di ripensare la struttura regolatoria complessiva, nonché, in virtù degli elevati costi sopramenzionati, gli **schemi di finanziamento** attuali delle terapie innovative per **garantirne un accesso che sia al tempo stesso efficace ed equo**.

Da ultimo, non si può evitare di considerare i **dilemmi etici** che devono essere affrontati. Si sottolinea la necessità di non limitare la possibilità di diffondere le terapie innovative a tutta la popolazione potenzialmente interessata per ragioni di contenimento dei costi, con il potenziale evidente rischio di iniquità. Tutto ciò mirando a garantire in futuro un **accesso rapido e uniforme alle terapie innovative**.



EpaC

IL PUNTO DI VISTA DEI PAZIENTI

Le malattie rare del fegato colpiscono, come visto, un numero ridotto di persone ma devono essere trattate con la massima attenzione poiché possono provocare un danno epatico progressivo che può condurre allo sviluppo di fibrosi, cirrosi ed ulteriori complicanze, lasciando, in molti casi, come unico trattamento efficace il trapianto di fegato.

Inoltre, le patologie rare interessano non solo l'adulto ma molto spesso anche i bambini, il che le rende ancor più di primaria importanza, considerato che hanno un impatto importante sulla qualità di vita di chi ne soffre e condizionano pesantemente anche quella dei familiari.

Le difficoltà di chi vive o convive con tali patologie sono dunque enormi, non solo per gli effetti diretti delle patologie, ma anche (e a volte soprattutto) per l'incertezza e il senso di impotenza che si prova nei tentativi, vani per lungo tempo, di comprendere le ragioni delle proprie problematiche.

Infatti, nell'ambito delle malattie rare ci si trova a fronteggiare una situazione ancora più complessa in quanto sono numerose le difficoltà nel poter effettuare una diagnosi precoce dovute alla mancanza di sufficienti strutture di eccellenza dotate di personale e capacità diagnostiche adeguate e all'esigua disponibilità di dati.

È certamente auspicabile un dialogo maggiore tra istituzioni nazionali, regionali, società scientifiche e associazioni di pazienti al fine di raggiungere una distribuzione omogenea delle strutture specializzate in malattie rare epatiche in tutte le regioni e affinché si riesca ad instaurare una continua comunicazione e collaborazione tra tali strutture ed i Centri di coordinamento regionali e/o interregionali che costituiscono la Rete nazionale per le malattie rare al fine di poter fornire risposte rapide ai pazienti.

Le difficoltà però non riguardano solo la diagnosi: nel momento in cui viene individuata la patologia restano comunque degli elementi critici

importanti legati alla disponibilità di terapie adeguate che possano da un lato ridurre l'impatto negativo delle patologie e dall'altro fornire una possibilità di cura.

A questo proposito sarebbe auspicabile ripensare il sistema nazionale di acquisto dei farmaci orfani per agevolarne l'accesso per i pazienti. Attualmente i farmaci orfani per il trattamento di malattie rare, in attesa della commercializzazione, vengono rimborsati, dal cosiddetto "Fondo 5%", ove ne sussistano le condizioni previste dalla legge. I centri di riferimento che hanno in cura i pazienti fanno richiesta ad AIFA di accesso al Fondo e, in caso di valutazione positiva dell'istanza, la spesa per il trattamento viene anticipata dalle Regioni e successivamente AIFA provvede al rimborso.

Al fine di ridurre i passaggi burocratici e quindi velocizzare gli iter terapeutici, si potrebbe centralizzare l'acquisto di farmaci orfani utilizzando per il loro acquisto le risorse del "Fondo 5%". In questo modo si eviterebbe la triangolazione del rimborso tra fondo nazionale e Regioni - che appesantisce i clinici nelle richieste e i bilanci delle strutture ospedaliere/ASL - e si garantirebbe una maggiore equità di accesso alle cure a prescindere dalla provenienza regionale dei pazienti.

Un altro fronte sul quale riteniamo sia importante intervenire, sono le procedure di sperimentazione e approvazione di un farmaco per malattia rara. Infatti, nel caso delle malattie rare, la sperimentazione clinica presenta notevoli complessità in quanto il numero esiguo di pazienti affetti rende difficile progettare studi clinici adeguati. Il bisogno di modifiche sostanziali è emerso in un recente caso che ha riguardato l'acido obeticolico per la cura della colangite biliare primitiva (CBP)³⁶. A giugno di quest'anno l'agenzia europea del farmaco (EMA) ne ha richiesto il ritiro dal mercato dopo ben 7 anni dalla la sua autorizzazione in commercio condizionata e con oltre 1.400 pazienti in cura solo in Italia. Non possiamo non notare che esistono altre 2 molecole che stanno per arrivare per la stessa patologia ma per queste terapie sono stati utilizzati 3 protocolli diversi tra loro per le fasi sperimentali e successiva approvazione temporanea.

Nel caso specifico della CBP, la lenta progressione della malattia rende difficile valutare l'efficacia dei farmaci basandosi sulla riduzione della mortalità come avviene, invece, per altre patologie epatiche ed extraepatiche. Pertanto, i marcatori biochimici epatici, validati per monitorare la progressione della malattia, sono utilizzati come parametri per valutare le terapie.

Tuttavia, affinché l'EMA autorizzi l'immissione in commercio di un farmaco il miglioramento biochimico non è sufficiente. È auspicabile, quindi, che per questi casi particolari che presentano evidenti complessità vengano sviluppati protocolli di studio alternativi che considerino anche i dati di real world evidence³⁷.

Tali dati assumono un ruolo estremamente importante se si considera anche che il reclutamento di pazienti affetti da patologie rare pone anche una questione etica, in quanto si continuerebbe a somministrare placebo ai pazienti (che spesso hanno già atteso molto tempo per una diagnosi) nonostante il farmaco sia già in commercio, per il solo fatto che questi rientrano in uno studio clinico.

Per tali ragioni riteniamo assolutamente necessario che venga instaurato un proficuo confronto tra l'agenzia regolatoria europea le società scientifiche europee e la federazione dei pazienti interessati al fine di trovare delle procedure diverse da quelle standard ma ugualmente efficaci, in tempi ragionevoli, per rassicurare i medici e i pazienti sui farmaci utilizzati. I pazienti portatori di malattie rare sono pochi e gli specialisti che se ne occupano anche e le procedure sperimentali dovrebbero essere adeguate a questo particolare contesto.

Note e riferimenti bibliografici

- 1 Legge 10 novembre 2021, n. 175 (GU Serie Generale n.283 del 27-11-2021)
- 2 REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE
- 3 Vedi capitolo sulle Malattie autoimmuni e biliari
- 4 European Reference Network, <https://rare-liver.eu/>
- 5 Pelusi S, Ronzoni L, Malvestiti F, Bianco C, Marini I, D'Ambrosio R, Giannotta JA, Soardo G, Moggiani M, Prati D, Valenti L, Clinical exome sequencing for diagnosing severe cryptogenic liver disease in adults: A case series. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* 42, 864–870 (2022)
- 6 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu & European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J. Hepatol.* 77, 479–502 (2022).
- 7 Schneider CV, Hamesch K, Gross A, Mandorfer M, Moeller LS, Pereira V, Pons M, Kuca P, Reichert MC, Benini F, Burbaum B, Voss J, Gutberlet M, Woditsch V, Lindhauer C, Fromme M, Kumpers J, Bewersdorf L, Schaefer B, Eslam M, Bals R, Janciauskiene S, Carvão J, Neureiter D, Zhou B, Wöran K, Bantel H, Geier A, Dirrachs T, Stickle F, Teumer A, Verbeek J, Nevens F, Govaere O, Krawczyk M, Roskams T, Haybaeck J, Lurje G, Chorostowska-Wynimko J, Genesca J, Reiberger T, Lammert F, Krag A, George J, Anstee QM, Trauner M, Datz C, Gaisa NT, Denk H, Trautwein C, Aigner E, Strnad P; European Alpha-1 Liver Study Group. Liver Phenotypes of European Adults Heterozygous or Homozygous for Pi * Z Variant of AAT (Pi * MZ vs Pi * ZZ genotype) and Noncarriers. *Gastroenterology.* 2020 Aug;159(2):534–548.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.058. Epub 2020 May 4. PMID: 32376409.
- 8 Per maggiori dettagli si veda capitolo sulla Steatosi epatica
- 9 Moretti V, Romeo S, Valenti L. The contribution of genetics and epigenetics to MAFLD susceptibility. *Hepatol Int.* 2024 Apr 25. doi: 10.1007/s12072-024-10667-5. Epub ahead of print. PMID: 38662298.
- 10 Nascimbeni F, Dionisi Vici C, Vespasiani Gentilucci U, Angelico F, Nobili V, Petta S, Valenti L; AISF Rare Diseases Committee. AISF update on the diagnosis and management of adult-onset lysosomal storage diseases with hepatic involvement. *Dig Liver Dis.* 2020 Apr;52(4):359–367. doi: 10.1016/j.dld.2019.12.005. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31902560.
- 11 De Gottardi A, Sempoux C, Berzigotti A. Porto-sinusoidal vascular disorder. *J Hepatol.* 2022 Oct;77(4):1124–1135. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.033. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35690264.
- 12 In base alla frequenza allelica delle più comuni varianti genetiche di rischio in una popolazione italiana.
- 13 Severe Covid-19 GWAS Group; Ellinghaus D, Degenerhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, Fernández J, Prati D, Baselli G, Asselta R, Grimsrud MM, Milani C, Aziz F, Kässens J, May S, Wendorff M, Wienbrandt L, Uellendahl-Werth F, Zheng T, Yi X, de Pablo R, Chercoles AG, Palom A, Garcia-Fernandez AE, Rodriguez-Frias F, Zanella A, Bandera A, Pratti A, Aghemo A, Lleo A, Biondi A, Caballero-Garralda A, Gori A, Tanck A, Carreras Nolla A, Latiano A, Fracanzani AL, Peschuck A, Julià A, Pesenti A, Voza A, Jiménez D, Mateos B, Nafria Jimenez B, Quereda C, Paccapelo C, Gassner C, Angelini C, Cea C, Solier A, Pestaña D, Muñoz-Díaz E, Sandoval E, Paroboschi EM, Navas E, García Sánchez F, Ceriotti F, Martinelli-Boneschi F, Peyvandi F, Blasí F, Téllez L, Blanco-Grau A, Hemmrich-Stanisak G, Grasselli G, Costantino G, Cardamone G, Foti G, Aneli S, Kurihara H, ElAbd H, My I, Galván-Femenia I, Martín J, Erdmann J, Ferrusquía-Acosta J, García-Etxebarria K, Izquierdo-Sanchez L, Bettini LR, Sumoy L, Terranova L, Moreira L, Santoro L, Scudeller L, Mesonero F, Roade L, Rühlmann MC, Schaefer M, Carrabba M, Riveiro-Barciela M, Figuera Basso ME, Valsecchi MG, Hernandez-Tejero M, Acosta-Herrera M, D'Angiò M, Baldini M, Cazaniga M, Schulzky M, Cecconi M, Wittig M, Ciccarelli M, Rodríguez-Gandía M, Bocciolone M, Miozzo M, Montano N, Braun N, Sacchi N, Martínez N, Özer O, Palmieri O, Faverio P, Preatoni P, Bonfanti P, Omodei P, Tentorio P, Castro P, Rodrigues PM, Blandino Ortiz A, de Cid R, Ferrer R, Gualtierotti R, Nieto R, Goerg S, Badalamenti S, Marsal S, Matullo G, Pelusi S, Juzenas S, Aliberti S, Monzani V, Moreno V, Wesse T, Lenz TL, Pumarola T, Rimoldi V, Bosari S, Albrecht W, Peter W, Romero-Gómez M, D'Amato M, Duga S, Banales JM, Hov JR, Folseraas T, Valenti L, Franke A, Karlsen TH. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 15;383(16):1522–1534. doi: 10.1056/NEJMoa2020283. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32558485; PMCID: PMC7315890.
- 14 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J. Hepatol.* 64, 179–202 (2016).
- 15 De Gottardi A, Sempoux C, Berzigotti A. Porto-sinusoidal vascular disorder. *J Hepatol.* 2022 Oct;77(4):1124–1135. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.033. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35690264.
- 16 De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, Murad SD, Vilgrain V, Hernandez-Gea V, Nery F, Plessier A, Berzigotti A, Bioulac-Sage P, Primignani M, Semela D, Elkrief L, Bedossa P, Valla D, Garcia-Pagan JC; VALDIG group. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 May;4(5):399–411. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30047-0. PMID: 30957754.
- 17 Si veda capitolo sulle Neoplasie primitive del fegato
- 18 Nascimbeni F, Dionisi Vici C, Vespasiani Gentilucci U, Angelico F, Nobili V, Petta S, Valenti L; AISF Rare Diseases Committee. AISF update on the diagnosis and management of adult-onset lysosomal storage diseases with hepatic involvement. *Dig Liver Dis.* 2020 Apr;52(4):359–367. doi: 10.1016/j.dld.2019.12.005. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31902560.
- 19 Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G, Griffiths W, Trautwein C, Loomba R, Schluep T, Chang T, Yi M, Given BD, Hamilton JC, San Martin J, Teckman JH. Fazirsiran for Liver Disease Associated with Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med.* 2022 Aug 11;387(6):514–524. doi: 10.1056/NEJMoa2205416. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35748699.
- 20 Baynam G, Hartman AL, Letinturier MCV, Bolz-Johnson M, Carrion P, Grady AC, Dong X, Dooms M, Dreyer L, Graessner H, Granados A, Groza T, Houwink E, Jamuar SS, Vasquez-Loarte T, Tumiene B, Wiafe SA, Bjornson-Pennell H, Groft S. Global health for rare diseases through primary care. *Lancet Glob Health.* 2024 Jul;12(7):e1192–e1199. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00134-7. PMID: 38876765.
- 21 Wu AC, McMahon P, Lu C. Ending the Diagnostic Odyssey-Is Whole-Genome Sequencing the Answer? *JAMA Pediatr.* 2020 Sep 1;174(9):821–822. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1522. PMID: 32597967; PMCID: PMC7928067.
- 22 Stift J, Semmler G, Walzel C, Mandorfer M, Schwarzer R, Schwabl P, Paternostro R, Scheiner B, Wöran K, Pinter M, Stätt-ermayer AF, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Ferlitsch A, Reiberger T. Transjugular aspiration liver biopsy performed by hepatologists trained in HVPG measurements is safe and provides important diagnostic information. *Dig Liver Dis.* 2019 Aug;51(8):1144–1151. doi: 10.1016/j.dld.2019.01.020. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30862438.
- 23 [Piano Nazionale per le Malattie Rare 2023-2026](#)
- 24 [Determinazione 10 maggio 2007](#) (Accordo Stato-Regioni sul riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o inter-regionali delle malattie rare)
- 25 [Decreto ministeriale 18 maggio 2001](#) (GU Serie Generale n.160 del 12-07-2001 - Suppl. Ordinario n. 180)

- 26 [Direttiva 2011/24/UE](#) concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera
- 27 [Decreto Legislativo 4 marzo 2014, n. 38](#) (GU Serie Generale n.67 del 21-03-2014)
- 28 *Ibidem*
- 29 Ibañez K, Polke J, Hagelstrom RT, Dolzhenko E, Pasko D, Thomas ERA, Daugherty LC, Kasperaviciute D, Smith KR; WGS for Neurological Diseases Group; Deans ZC, Hill S, Fowler T, Scott RH, Hardy J, Chinnery PF, Houlden H, Rendon A, Caulfield MJ, Eberle MA, Taft RJ, Tucci A; Genomics England Research Consortium. Whole genome sequencing for the diagnosis of neurological repeat expansion disorders in the UK: a retrospective diagnostic accuracy and prospective clinical validation study. *Lancet Neurol.* 2022 Mar;21(3):234–245. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00462-2. PMID: 35182509; PMCID: PMC8850201.
- 30 Valenti L, Ronzoni L. Genetics: A new clinical tool for the hepatologist. *Liver Int.* 2022 Apr;42(4):724–726. doi: 10.1111/liv.15205. PMID: 35289075.
- 31 [Legge 30 dicembre 2023, n. 213](#) (GU Serie Generale n.14 del 18-01-2024 - Suppl. Ordinario n. 4)
- 32 [Piano Nazionale per le Malattie Rare 2023-2026](#)
- 33 *Ibidem*
- 34 [Legge 10 novembre 2021, n. 175](#) (GU Serie Generale n.283 del 27-11-2021)
- 35 [Decreto 23 maggio 2022, N.77](#) (GU Serie Generale n.144 del 22-06-2022)
- 36 Per approfondimento vedi capitolo sulle Malattie autoimmuni e biliari
- 37 <https://www.epac.it/notizie/ultime-notizie/raccomandazione-ema-alla-revoca-autorizzazione-alla-commercializzazione-di-ocaliva-aisf-epac-e-amaf-rassicurano-i-pazienti#:~:text=L%E2%80%99esito%20di%20questo%20trial,%20proseguono,%20ha%20richiamato>

5

MALATTIE AUTOIMMUNI E COLESTATICHE

A cura di Marco Carbone e Vincenzo Cardinale

INCIDENZA, PREVALENZA E MORTALITÀ

Le epatopatie autoimmuni costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da una risposta immunitaria aberrante diretta contro le cellule epatiche, che determina un processo flogistico cronico con progressivo danno a carico dei tessuti del fegato e dei dotti biliari e, fino alla compromissione delle funzionalità epatiche. Infatti, la progressione delle epatopatie autoimmuni causa cirrosi epatica, ipertensione portale e insufficienza epatica. Appartengono alle malattie autoimmuni del fegato:

- la **Colangite sclerosante primitiva (CSP)**, che colpisce i dotti biliari, sia all'interno che all'esterno del fegato. I dotti biliari si infiammano e si restringono a causa della formazione di cicatrici, ostacolando il flusso biliare con conseguente danno epatico;
- la **Colangite biliare primitiva (CBP)**, in cui il sistema immunitario attacca i piccoli dotti biliari intraepatici, portando alla loro progressiva distruzione. Il danno ai dotti biliari provoca l'accumulo di bile nel fegato, causando infiammazione, fibrosi e potenzialmente cirrosi;
- l'**epatite autoimmune**, in cui il sistema immunitario attacca direttamente le cellule del fegato (epatociti), causando infiammazione cronica che può portare a cicatrici (fibrosi) e, se non trattata, a cirrosi e insufficienza epatica.

Colangite sclerosante primitiva (CSP)

È una malattia cronica del fegato e delle vie biliari, ad eziologia non nota e patogenesi probabilmente immuno-mediata. È caratterizzata da un processo infiammatorio e fibrotico delle vie biliari intra ed extraepatiche che porta ad una progressiva **ostruzione al deflusso biliare e può evolvere in cirrosi biliare complicata da insufficienza epatica e tumore del fegato**. La malattia è molto più frequente nel sesso maschile con un rapporto maschi/femmine di circa 2:1. L'età media di insorgenza è 40 anni ma può essere diagnosticata anche nei bambini e negli anziani. L'aspetto rilevante della malattia è che fino ad 8 pazienti su dieci sono affetti anche da una **malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI)**, in particolare da rettocolite ulcerosa o altra malattia non classificata. Dunque, in presenza di colangite primitiva sclerosante (CSP) è indicata l'esecuzione di ileo-colonscopia con esame istologico. Viceversa, nei soggetti con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) è raccomandata la ricerca attiva dei segni o sintomi suggestivi di danno epatico. Bisogna tenere presente che in genere la diagnosi di CSP può essere eseguita mediante l'ecografia e la colangio-RM. Tuttavia, in taluni casi la biopsia epatica resta fondamentale ai fini diagnostici. Tra questi le forme di CSP dette atipiche che sfuggono alla diagnostica non invasiva, e le forme di sovrapposizione (overlap) fenotipica con altre epatopatie immuno-mediate, in primis l'epatite autoimmune (AIH), che è più frequente in età pediatrica, è caratterizzata da positività per anticorpi antinucleo (ANA), anti-muscolo liscio (SMA), o anti-LKM, alta concentrazione di IgG e da infiltrato plasmacellulare ed "epatite da interfaccia" moderata/severa svelabile mediante biopsia epatica.

Va ricordato, inoltre, che la coesistenza di colangite sclerosante e malattia infiammatoria intestinale porta ad un rischio molto aumentato di tumore colon-rettale rispetto alla sola malattia intestinale, il che implica aumento dei costi di monitoraggio per sor-

veglanza con colonscopia e biopsia annuale.

I soggetti con CSP sono a rischio di colangiocarcinoma (CCA), **con un'incidenza di 1.2-21 per 100 pazienti/anno** (crescente con l'età e variabile in base ad alcune caratteristiche genetiche), di tumore del pancreas e tumore della colecisti. Essi, pertanto, devono sottoporsi ogni anno a sorveglianza mediante colangio-RM. In presenza di cirrosi è inoltre necessaria l'ecografia epatica semestrale per la sorveglianza dell'epatocarcinoma (HCC).

Nel complesso, **la mediana di incidenza a livello globale è di 0,8 per 100.000/anno. La prevalenza compresa tra 6,0 e 7,4 per 100.000.** Tuttavia, i dati epidemiologici italiani sono carenti e l'unico studio di popolazione, che ha utilizzato il Registro Nazionale delle Malattie Rare (RNMR) integrato al Database Nazionale della Mortalità (NMD) ha riportato dati notevolmente inferiori di incidenza (0,10 per 100.000 individui) con 502 casi incidenti¹. È però verosimile che questo studio sottostimi la reale incidenza di malattia per mancata registrazione dei casi nei registri regionali della CSP, in quanto i dati vengono caricati sul database regionale delle malattie rare dai singoli medici ospedalieri che fanno la diagnosi, ma **non vi è obbligo né controllo o sollecito per questa procedura**. Recentemente è stato attivato un Database Nazionale della CSP, coordinato dalla Università di Milano-Bicocca, che riunisce (in fase di redazione di questo documento) oltre 70 centri a livello nazionale e ha l'ambizione di arruolare ogni singolo paziente affetto da questa malattia contando sulla spinta propulsiva delle progettualità scientifiche. Scopo principale del registro è di fornire una fotografia epidemiologica della malattia; inoltre, la sua ricchezza di parametri clinici, permetterà anche di monitorare il decorso della malattia e l'efficacia e sicurezza delle terapie.

Infine, in merito al tasso di sopravvivenza a 10 anni, nella popolazione italiana risulta del 92%². Il tempo mediano di sopravvivenza libera da trapianto varia da 9,74 anni in una coorte di pazienti con CSP in un singolo centro terziario in Nord America tra il 1976 e il 2018, a 20,6 anni in uno studio di popolazione condotto dal 2000 al 2007 che comprendeva circa il 50% dell'intera popolazione olandese^{3,4}.

Colangite biliare primitiva (CBP)

È una rara malattia infiammatoria cronica delle vie biliari ad eziologia autoimmune con **un'incidenza di 0.3-5.8 nuovi casi ogni 100.000 abitanti e una prevalenza tra 1.9 e 40.2 casi ogni 100.000 abitanti, più frequente nel sesso femminile (9 pazienti su 10 sono donne)**⁵. Se non adeguatamente trattata, la CBP evolve in cirrosi, con le conseguenti complicanze. **Sono quindi fondamentali una diagnosi precoce e l'avvio di un adeguato trattamento e monitoraggio**. Un recente studio di popolazione condotto **in Italia** esaminando le cartelle cliniche elettroniche di 900 medici di medicina generale (codice cirrosi biliare 571.6) ha riportato **una incidenza di 5.31 CBP per 100.000 abitanti/anno ed una prevalenza di 27.90 per 100.000**⁶. L'analisi del registro della Regione Lombardia ha riportato tassi di sopravvivenza a 1, 5 e 10 anni di 86%, 70% e 61%⁷.

Epatite autoimmune (EA)

Si tratta di una malattia cronica del fegato, ad eziologia non nota e patogenesi autoim-

mune, caratterizzata da un processo infiammatorio e fibrotico del parenchima epatico che porta fino alla cirrosi. Il rapporto femmine/maschi è approssimativamente 3-4:1. L'EA può essere diagnosticata a qualunque età. **I tassi di prevalenza a livello globale sono di 10.7 – 16.9 casi/100,000 individui, quelli di incidenza sono di 0.85 – 1.9 casi/100.000 individui.** Fino al 50% dei pazienti con EA è affetto anche da una malattia autoimmune extra-epatica, in particolare da malattia infiammatoria intestinale (morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa), celiachia, artrite reumatoide e connettiviti sistemiche. L'epatite autoimmune non trattata può condurre la maggior parte dei pazienti a insufficienza epatica e morte entro cinque anni, mentre se adeguatamente trattata mostra una eccellente sopravvivenza a lungo termine ed una buona qualità di vita^{8,9}.

Patologia	Incidenza	Prevalenza
Colangite Primitiva sclerosante (CPS)	Globale: 0,8 per 100.000 abitanti/anno	Globale: compresa tra 6,0 e 7,4 per 100.000 abitanti/anno
Colangite biliare Primitiva (CBP)	Globale: 0.3-5.8 nuovi casi ogni 100.000 abitanti	Globale: tra 1.9 e 40.2 casi ogni 100.000 abitanti
	Italia: 5.31 per 100.000 abitanti/anno	Italia: 27.90 per 100.000 abitanti/anno
Epatite autoimmune (EA)	Globale: di 0.85 – 1.9 casi/100.000 individui	Globale: 10.7 – 16.9 casi/100,000 individui

TRATTAMENTI E INNOVAZIONI

Colangite sclerosante primitiva

Non vi sono terapie registrate per rallentare la progressione della CSP. L'acido ursodesossicolico può essere prescritto alla dose di 15-20 mg/kg/die in considerazione del miglioramento che si osserva sugli indici di colestasi, nonostante i dati a supporto della sua efficacia siano limitati. L'uso dei corticosteroidi andrebbe limitato a pazienti con sospetto clinico di epatite autoimmune e, inoltre, non è raccomandato in pazienti con CSP e moderata alterazione delle IgG4 (<2 v.n.). In aggiunta, l'utilizzo cronico di antibiotici non è raccomandato in assenza di colangiti batteriche ricorrenti. L'utilizzo del bezafibrato viene mutuato dalla CBP ed usato in centri specializzati come terapia off-label, con efficacia sulla risposta biochimica ma con dati mancanti circa la sua sicurezza¹⁰.

Numerose sono le terapie in fase di sperimentazione che al momento vengono offerte solo in centri di riferimento per la gestione di questa patologia. Tra que-

ste, l'acido nurocolico appartenente alla categoria degli acidi biliari, l'elafibranor (agonista di PPAR), la vancomicina orale e alcune molecole appartenenti alla categoria degli IBAT (Inibitori del Trasporto degli Acidi Biliari nell'Ileo).

L'accesso a terapie off-label e sperimentali diventa cruciale per offrire una opzione terapeutica potenzialmente efficace ai pazienti. Tali terapie, in genere disponibili in centri specializzati, offrono speranza ai pazienti che non rispondono alle opzioni terapeutiche standard. L'ambiente specialistico in cui queste terapie vengono somministrate è essenziale, poiché garantisce un monitoraggio continuo e l'applicazione delle migliori pratiche cliniche, riducendo i rischi associati e ottimizzando i risultati terapeutici.

Pertanto, è fondamentale promuovere l'accesso di tutti i pazienti, indipendentemente dalla loro regione di residenza, a queste opzioni terapeutiche all'interno di strutture specializzate che attualmente sono concentrate in poche regioni, spesso del Nord Italia, così da offrire ai pazienti con CSP opportunità terapeutiche avanzate e personalizzate in maniera omogenea su tutto il territorio nazionale.

Il prurito colestatico nella CSP andrebbe trattato secondo la seguente tabella:

Evidenze	Farmaco	Potenziali effetti collaterali
1 ^a linea	Bezafibrato	Insufficienza renale, mialgia, miopatia, epatite
2 ^a linea	Rifampicina	epatite
3 ^a linea	Naltrexone	Sindrome astinenziale da oppioidi
Non evidenze in CSP	Resine, come la colestiramina	Discomfort addominale
Non evidenze in CSP	Sertraline	

Il management e il trattamento della CSP, oltre alle terapie farmacologiche già elencate, si avvale di procedure endoscopiche come la CPRE (Sfinterotomia endoscopica associata ad eventuale dilatazione di stenosi e posizionamento di stent biliare) in presenza di stenosi biliare clinicamente significativa.

Il paziente può avere necessità di essere sottoposto a resezione epatica per la comparsa di complicanze come il colangiocarcinoma o l'epatocarcinoma. Infine, è necessario valutare l'opportunità di un trapianto di fegato in caso di cirrosi scompensata con severa compromissione funzionale epatica, colangiti batteriche recidivanti, ittero inaggravante non modificato da dilatazioni e/o stenting e/o non responsivo alla terapia medica (ad esempio steroidi nelle forme overlap), prurito intrattabile etc.

Appare quindi evidente come la complessità della gestione di questa patologia e delle sue complicanze necessita di un approccio multidisciplinare che deve includere l'epatologia, l'endoscopia interventistica e la chirurgia trapiantologica.

Colangite biliare primitiva (CBP)

Ad oggi gli unici farmaci disponibili per il trattamento della Colangite Biliare primitiva sono l'acido ursodesossicolico (UDCA) come prima linea terapeutica e l'acido obetico-lico (OCA) da aggiungere in seconda linea nel caso di inadeguata risposta all' UDCA. Questi farmaci riducono gli indici di colestasi e rallentano la naturale progressione del-

la malattia. Il bezafibrato ha dimostrato efficacia e sicurezza in un trial clinico randomizzato e controllato di fase III, ma ad oggi non è ancora registrato per il trattamento della malattia. Altre due molecole, proposte come terapia di seconda linea, hanno completato con successo gli studi registrativi e appartengono alla categoria degli agonisti di PPAR (seladelpar ed elafibranor) che diverranno disponibili nel prossimo futuro. Altre molecole della stessa categoria sono, infine, in fase di sperimentazione così come il Setanaxib, un anti-NOX che potrebbe essere capace di attenuazione i processi fibrotici.

Da ultimo, l'unico intervento curativo in caso di cirrosi in stadio terminale e/o, raramente, prurito intrattabile è il trapianto di fegato. La gestione dell'ipertensione portale e le sue complicanze include inoltre il trattamento endoscopico di varici esofagee/gastriche e il posizionamento di TIPS (*Transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) per le indicazioni già evidenziate nel capitolo dedicato alla cirrosi epatica.

La gestione farmacologica del prurito colestatico nella CBP

I dati emergenti provenienti da diversi Paesi, che eseguono audit nazionali, concepiti specificamente per ottimizzare l'erogazione delle cure, hanno evidenziato significative limitazioni nella pratica clinica della terapia per la CBP. Queste carenze si manifestano nonostante l'esistenza di chiare indicazioni nelle linee guida¹¹. Sebbene la diagnosi e la terapia di prima linea con UDCA sembrano essere implementate in modo efficace, altri aspetti dell'assistenza mostrano limitazioni rilevanti. Una parte significativa dei pazienti che soddisfano i criteri per la terapia di seconda linea attualmente disponibile (OCA) non viene considerata per tale trattamento.

In altre parole, **tra i pazienti identificati come candidabili a seconde linee terapeutiche, esso sono proposte solo ad una minoranza. Se questo è legato ad una scarsa consapevolezza delle possibilità terapeutiche da parte di epatologi e gastroenterologi che lavorano al di fuori di centri di riferimento, tuttavia non è chiaro.**

Analogamente, è **sorpontentemente (e inappropriatamente) bassa la proporzione di pazienti considerati per il trapianto, nonostante l'aumento dei livelli di bilirubina.** Infine, risulta ancora molto basso il numero di pazienti che vengono interrogati su sintomi e qualità di vita.

L'esperienza dei gruppi di supporto per i pazienti suggerisce che questi dati di audit riflettano accuratamente **un problema più ampio nella corretta erogazione delle cure.** Attualmente non è chiaro il motivo per cui si verificano queste limitazioni nell'erogazione dei trattamenti, poiché la ricerca al riguardo è stata finora limitata. Tuttavia, se non affrontate, queste limitazioni potrebbero compromettere significativamente l'efficacia delle terapie emergenti per la CBP.

Epatite autoimmune (EA)

Vi sono diverse terapie mediche efficaci e sicure per il trattamento della EA, riportate nella tabella in basso. Secondo le linee guida internazionali, la remissione (endpoint della terapia medica) è definita come la normalizzazione di IgG e transaminasi (e istologicamente attività epatica assente o minimale [HAI<4]).

Una volta raggiunta la remissione mediante la terapia medica, **l'obiettivo della terapia di mantenimento è quello di far proseguire il processo di remissione mediante il progressivo adattamento della posologia della terapia medica, anche in**

relazione al rischio di effetti collaterali legati al trattamento.

La terapia di mantenimento dovrebbe essere prolungata per almeno 2 anni prima di valutare un'eventuale sospensione della terapia immunosoppressiva, anche sulla base di criteri istologici (HAI<4).

Il principale **problema clinico legato a questa patologia risiede nella gestione da parte di centri non specializzati nelle malattie autoimmuni, che spesso porta a un'inadeguata gestione della malattia**, con conseguente impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti e sulla progressione della malattia stessa. **È pertanto auspicabile che i pazienti affetti da questa patologia siano seguiti presso centri di riferimento nazionali specializzati.**

Terapia medica

Terapia	Dosaggio	Indicazione avvio	Durata / Indicazione sospensione
Prednisone/Prednisolone	0.5-1 mg/kg/die	Diagnosi AIH Terapia di induzione Terapia rescue dopo relapse	- Durata e decalage da individualizzare nel singolo paziente, basandosi sulla risposta biochimica - Effetti collaterali (ipertensione, diabete metasteroideo, osteoporosi, alterazioni tono dell'umore)
Azatioprina	1-2 mg/Kg/die	Terapia di induzione steroid-sparing Terapia di mantenimento	- Durata e titolazione da individualizzare nel singolo paziente, basandosi sulla risposta biochimica - Intolleranza (effetti GI) - Reazioni avverse (neutropenia, pancreatite, epatite colestatica)

Micofenolato Mofetile	1.5-2 g/die	Terapia di mantenimento Terapia di seconda linea in pazienti con risposta parziale	- Durata da individualizzare nel singolo paziente, basandosi sulla risposta biochimica - Intolleranza (diarrea)
Tacrolimus	1-6 mg/die (target 6 ng/ml)	Terapia di mantenimento Terapia di seconda linea in pazienti con risposta parziale Terapia rescue in casi selezionati in fase di induzione	- Durata e titolazione da individualizzare nel singolo paziente, basandosi sulla risposta biochimica - Reazioni avverse (ipertensione, insufficienza renale, dislipidemia)
Ulteriori terapie con dati clinici limitati - Ciclofosfamide - Metotrexate - Infliximab - Rituximab	1-1.5 mg/Kg/die 7.5 mg/settimana 5 mg/Kg ogni 4-8 sett 1000 mg ogni 2 sett	Terapia di terza linea in pazienti con risposta parziale	- Durata da individualizzare nel singolo paziente, basandosi sulla risposta biochimica

Analogamente a quanto già detto per le patologie autoimmuni colestatiche, nel caso di evoluzione verso la cirrosi e l'ipertensione portale, è necessario valutare l'indicazione ad eseguire gli esami endoscopici, il posizionamento di TIPS, così come avviare la valutazione per trapianto di fegato in caso di cirrosi end-stage o complicata da epatocarcinoma. Altra indicazione al trapianto per questa eziologia è l'epatite autoimmune acuta con insufficienza epatica/forme fulminanti.

MODELLO DI GESTIONE DEL PAZIENTE

TRA CRITICITÀ ED OPPORTUNITÀ

Di seguito sono riportati gli interventi chiave che maggiormente impattano sulla qualità del percorso di gestione diagnostica e terapeutica con riferimento a livello di appropriatezza, sicurezza, efficacia, efficienza dedicati a tutti gli stakeholder coinvolti nei processi di cura.

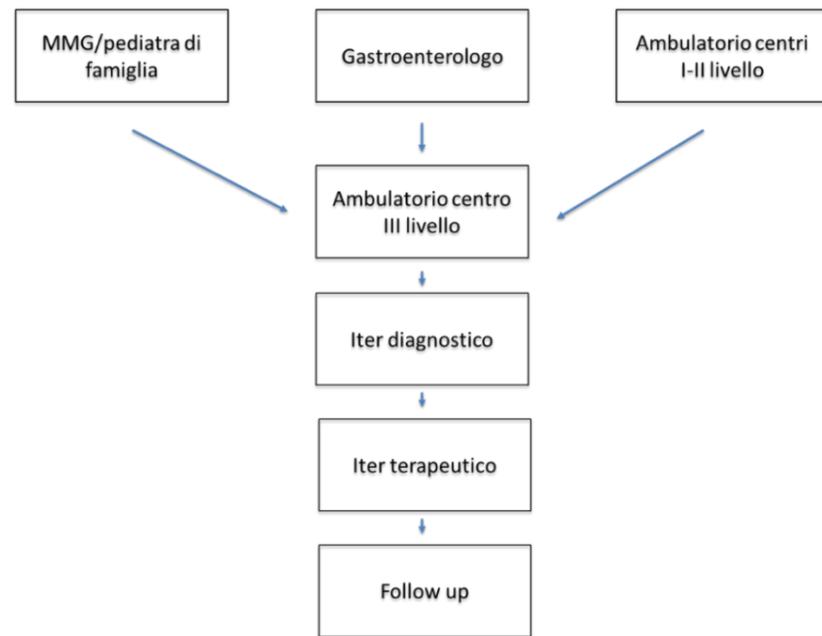


FIGURA 1. Stakeholders coinvolti nella gestione del paziente affetto da malattie autoimmuni e/o colestatiche.

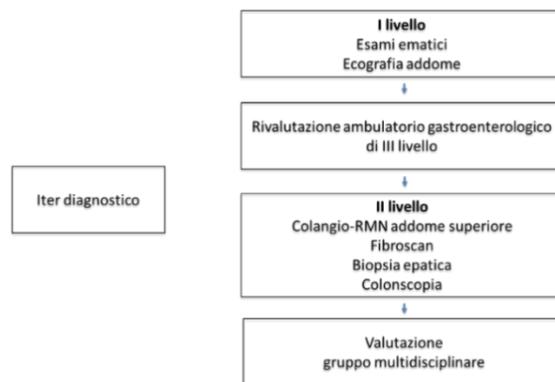


FIGURA 2a. Iter diagnostico per la CSP

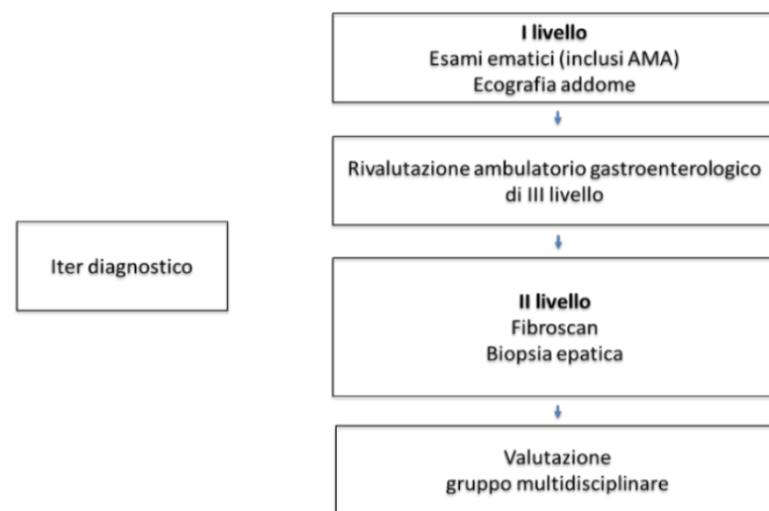


FIGURA 2b. Iter diagnostico per la CBP

ITER DIAGNOSTICO
(SETTING NON ACUTO)

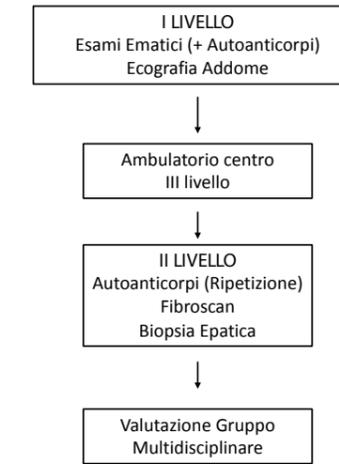


FIGURA 2c. Iter diagnostico per la EA

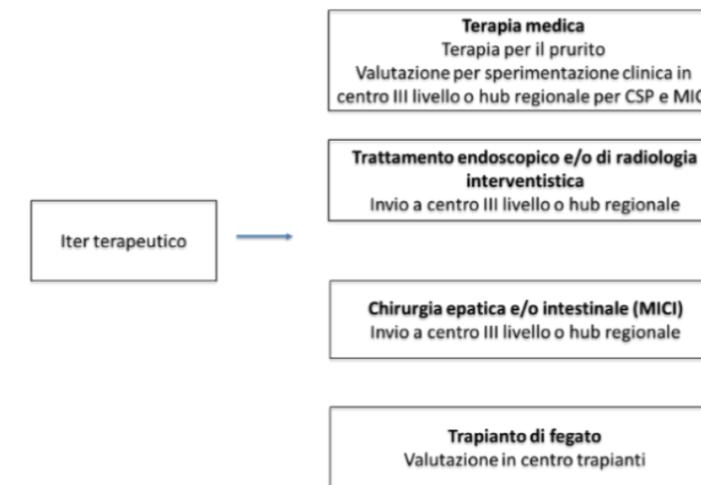


FIGURA 3a. Iter terapeutico per la CSP

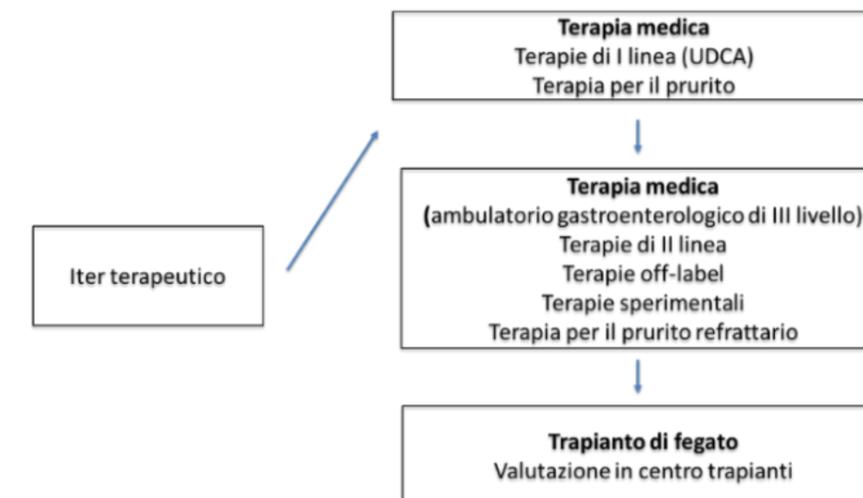


FIGURA 3b. Iter terapeutico per la CBP

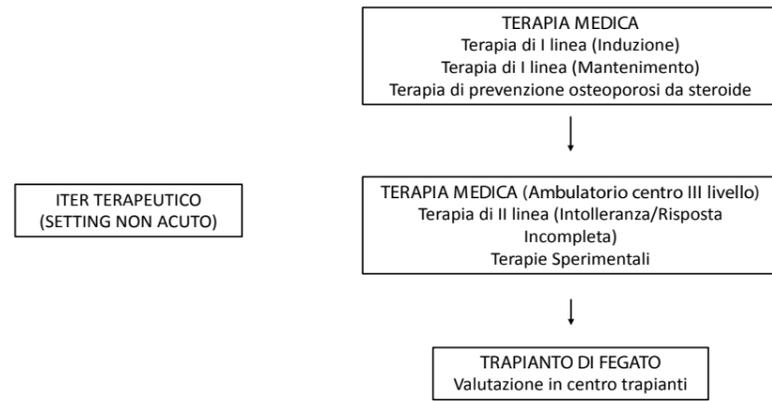


FIGURA 3c. Iter terapeutico per la EA

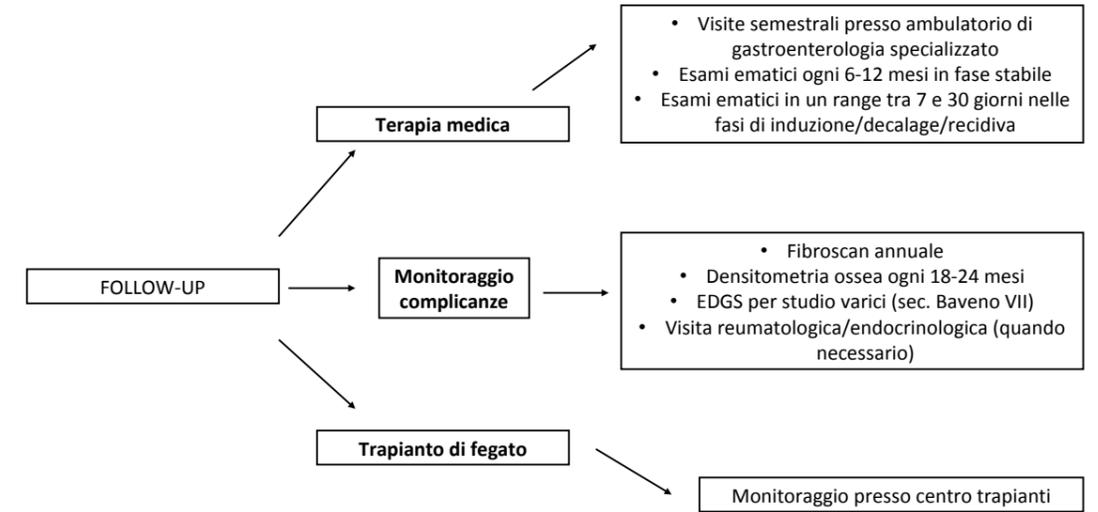


FIGURA 4c. Follow-up della EA

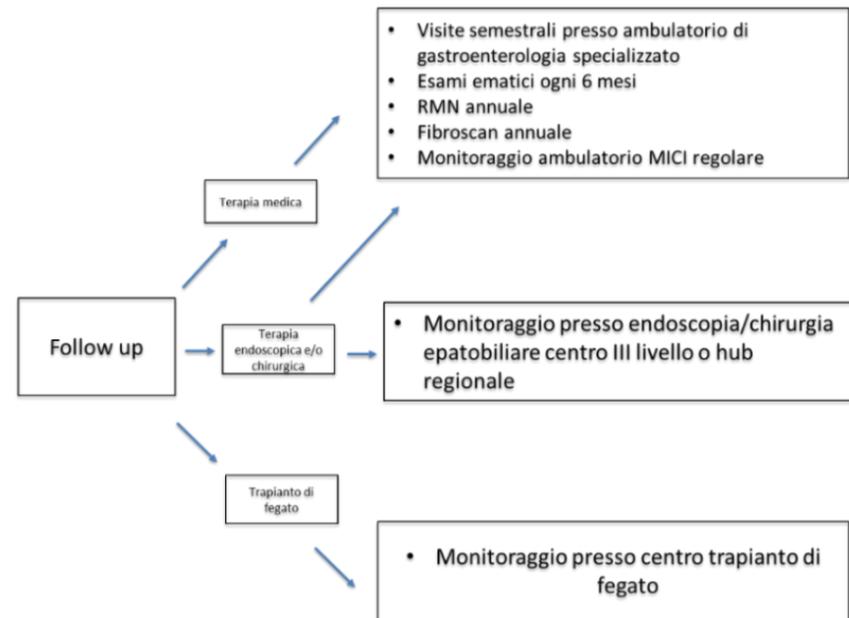


FIGURA 4a. Follow-up della CSP

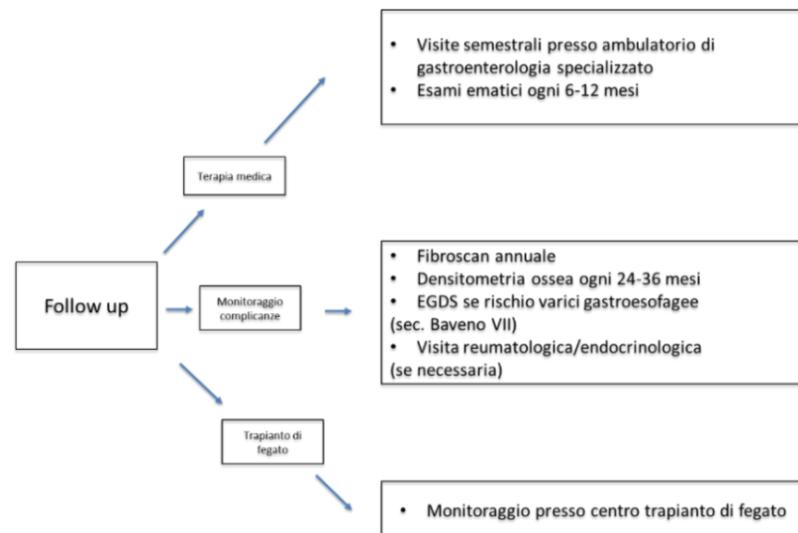


FIGURA 4b. Follow-up della CBP

RACCOMANDAZIONI



FORMAZIONE DEI MEDICI

Nel caso della CBP, trattandosi di una patologia rara, è fondamentale aumentare il know-how medico, affinché si possa garantire una diagnosi in tempi adeguati e indirizzare il paziente verso strutture specializzate per il trattamento e il monitoraggio della patologia. A tal proposito, diventa essenziale un'attività di **educazione e formazione medica continua** rivolta ai medici di medicina generale e ai gastroenterologi ed epatologi che non si occupano specificamente di malattie rare. D'altronde, come meglio dettagliato nel capitolo dedicato alle malattie rare¹², la formazione continua è essenziale per accorciare i tempi della diagnosi, come indicato anche dal Piano Nazionale per le malattie rare 2023-2026¹³.

SCARSO ACCESSO AI TRATTAMENTI

Come evidenziato sopra, la CBP può essere trattata attraverso terapia farmacologica e interventi terapeutici. Tuttavia, l'esperienza dei pazienti ha evidenziato uno scarso accesso ai trattamenti, in particolare alla terapia di seconda linea (OCA) e al trapianto di fegato. Nel caso di terapia medica, la CBP è trattata in prima linea con l'UDCA e i pazienti che non rispondono al trattamento di prima linea (in Italia circa il 40%) dovrebbero accedere alla suddetta terapia di seconda linea, che rappresenta per essi l'unica opzione terapeutica. Tuttavia, **solo una piccola parte dei pazienti candidabili alla seconda linea terapeutica, viene effettivamente sottoposta al trattamento**. Pur non essendoci evidenze del motivo per cui tale terapia non venga somministrata, si potrebbe trovare una **ragione nella scarsa consapevolezza delle possibilità terapeutiche da parte di epatologi e gastroenterologi che lavorano al di fuori di centri di riferimento**. Nonostante, tale trattamento sia indicato in tutte le linee guida della comunità scientifica, **resta essenziale una corretta diffusione delle stesse e una formazione continua di tutte le figure mediche coinvolte nella presa in carico dei pazienti con CBP**.

Lo stesso accade per gli interventi terapeutici, ed in particolare per il trapianto di fegato (che interviene nella fase avanzata della malattia caratterizzata da cirrosi e tumore al fegato). Si nota, infatti, che solo un basso numero di pazienti viene preso in considerazione per effettuare un trapianto, nonostante siano presenti i criteri per accedervi.

ACCESSO A CENTRI ALTAMENTE SPECIALIZZATI

L'accesso ai centri specializzati resta un punto nodale per tutte e tre le patologie autoimmuni illustrate in questo capitolo. Difatti, come già visto per la CBP spesso i pazienti non riescono ad avere accesso ai trattamenti disponibili. La presa in carico da parte di centri specializzati favorirebbe una più rapida e corretta individuazione del percorso di cura migliore e maggiormente personalizzato per i singoli pazienti.

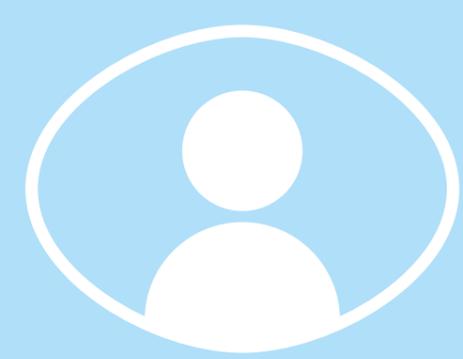
Per l'EA, **il problema clinico principale consiste nella presa in carico del paziente da parte di strutture non specializzate in malattie autoimmuni, che compromette una gestione appropriata della patologia**, con ripercussioni negative sulla qualità della vita dei pazienti e sull'evoluzione della malattia.

Per quel che concerne la CSP, **invece, l'accesso ai centri specializzati diventa essenziale per ricevere terapie off-label e sperimentali che rappresentano una opzione terapeutica potenzialmente efficace per i pazienti** e offrono speranza ai pazienti che non rispondono alle opzioni terapeutiche standard. Infatti, tali terapie solitamente sono disponibili solo in centri specializzati che sono in grado di garantirne un monitoraggio continuo e l'applicazione delle migliori pratiche cliniche, riducendo i rischi associati e ottimizzando i risultati terapeutici.

Al fine di garantire che i pazienti affetti da malattie autoimmuni del fegato siano sempre presi in carico dai suddetti centri specializzati, così da assicurare un'adeguata gestione della patologia e una corretta somministrazione delle cure, si ritiene necessario, come da obiettivi della Legge 10 novembre 2021, n. 175¹⁴ sulla cura delle malattie rare, la **predisposizione di specifici PDTA per tali patologie che tengano conto delle necessità terapeutiche di tutti i soggetti che ne sono affetti**. Solo in questo modo si può infatti arrivare a livelli di trattamento e follow-up adeguati che assicurino la massima rispondenza dei pazienti alle terapie più appropriate.

Tuttavia, come visto anche per le altre patologie trattate in questo libro bianco, tali strutture specializzate non sono presenti in maniera omogenea su tutto il territorio nazionale, anzi sono concentrate in poche regioni, spesso del Nord Italia.

Questa disomogeneità determina un fenomeno di **mobilità sanitaria** interregionale e compromette un equo accesso alle cure e ai migliori trattamenti di tutti i pazienti. Pertanto, **è fondamentale promuovere una migliore distribuzione dei centri specializzati al fine di** offrire ai pazienti con CSP opportunità terapeutiche avanzate e personalizzate in maniera il più possibile omogenea su tutto il territorio nazionale.



EpaC

IL PUNTO DI VISTA DEI PAZIENTI

Al pari delle malattie rare epatiche, le malattie autoimmuni necessitano di attenzioni particolari, sotto il profilo diagnostico, presa in carico, terapeutico e interventistico.

Certamente, come spiegato molto bene in questo capitolo, la formazione rivolta ai MMG, ed altre figure mediche e specialistiche in ambito gastroenterologico e di medicina interna, riveste un ruolo fondamentale. In particolare, una formazione con focus specifici su taluni segni, segnali, e sintomi che dovrebbero far sospettare un danno epatico e quindi meritevoli del corretto approfondimento clinico.

Dal punto di vista dell'Associazione, riteniamo importante la creazione di una rete epatologica in ogni regione, con strutture Hub e Spoke che abbiano compiti ben definiti sulla scorta del personale qualificato, capacità di approfondimento diagnostico, capacità di intervento terapeutico inclusa l'offerta di farmaci in sperimentazione, ovvero "off label".

In altre parole, sarebbe necessario stabilire e indicare, insieme ai decisori regionali, quali strutture sono le più qualificate per malattie specifiche del fegato, come, ad esempio, infezioni virali, cirrosi, tumore del fegato, malattie epatiche rare ecc., in modo tale che al cittadino sia chiaro a quale struttura rivolgersi e quale sia il percorso più rapido da intraprendere affinché possa giungere presso la struttura più adeguata.

L'esistenza di tali reti dovrebbe essere ampiamente divulgata e promossa presso i MMG e i reparti ospedalieri potenzialmente interessati e anche le strutture sanitarie private, convenzionate e non. Diagnosi precoci e indirizzamento rapido nelle strutture adeguate sono la chiave per guadagnare anni di vita, e la loro diffusione e concreta applicazione non richiederebbe uno stanziamento di grandi risorse, quanto piuttosto un maggiore sforzo in termini di organizzare e informazione.

Inoltre, la creazione di reti epatologiche regionali, porta con sé anche l'individuazione di PDTA, percorsi a cui tutti devono aderire, anch'essi

fondamentali per una corretta organizzazione delle strutture, indirizzamento e gestione dei pazienti.

Una rete organizzata, capace di mettere a sistema le varie competenze e strutture presenti sul territorio nazionale limiterebbe il fenomeno di mobilità sanitaria e si consentirebbe di evitare molti dei cosiddetti "viaggi della speranza" Sud-Nord, in quanto anche nel Sud Italia esistono strutture di eccellenza, ancora poco conosciute e talvolta non tenute in adeguata considerazione.

Infine, non smetteremo mai di sottolineare il ruolo cruciale dei MMG all'interno di questo sistema di Rete, che possono in maniera più tempestiva indicare ai potenziali pazienti con malattie autoimmuni gli esami di approfondimento da svolgere per poi essere indirizzati verso le strutture adeguate e la necessità di una più stretta collaborazione tra le società scientifiche affinché tale sistema possa sempre crescere e migliorarsi.

Note e riferimenti bibliografici

- 1 Carbone M, Kodra Y, Rocchetti A, Manno V, Minelli G, Gerussi A, Ronca V, Malinverno F, Cristoferi L, Floreani A, et al. Primary Sclerosing Cholangitis: Burden of Disease and Mortality Using Data from the National Rare Diseases Registry in Italy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(9):3095. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093095>
- 2 Idem
- 3 Trivedi PJ, Bowlus CL, Yimam KK, Razavi H, Estes C. Epidemiology, Natural History, and Outcomes of Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review of Population-based Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Aug;20(8):1687-1700.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2021.08.039. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34474162.
- 4 Carbone M, Kodra Y, Rocchetti A, Manno V, Minelli G, Gerussi A, Ronca V, Malinverno F, Cristoferi L, Floreani A, et al. Primary Sclerosing Cholangitis: Burden of Disease and Mortality Using Data from the National Rare Diseases Registry in Italy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(9):3095. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093095>
- 5 Marzioni M, Bassanelli C, Ripellino C, Urbinati D, Alvaro D. Epidemiology of primary biliary cholangitis in Italy: Evidence from a real-world database. *Dig Liver Dis*. 2019 May;51(5):724-729. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.008. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30584000.
- 6 Idem
- 7 Lleo A, Jepsen P, Morengi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, Podda M, Mackay IR, Gershwin ME, Invernizzi P. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Sci Rep*. 2016 May 19;6:25906. doi: 10.1038/srep25906. PMID: 27192935; PMCID: PMC4872151.
- 8 Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):593-608. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.005. PMID: 23419824.
- 9 Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *BMJ*. 2023 Feb 6;380:e070201. doi: 10.1136/bmj-2022-070201. Erratum in: *BMJ*. 2023 Feb 10;380:p330. doi: 10.1136/bmj.p330. PMID: 36746473.
- 10 Carrion AF, Lindor KD, Levy C. Safety of fibrates in cholestatic liver diseases. *Liver Int*. 2021 Jun;41(6):1335-1343. doi: 10.1111/liv.14871. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33751787.
- 11 Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281.
- 12 Si veda capitolo sulle Malattie genetiche e Malattie rare
- 13 [Piano Nazionale per le Malattie Rare 2023-2026](#)
- 14 [Legge 10 novembre 2021, n.175 \(GU Serie Generale n.283 del 27 novembre 2021\)](#)

6

CIRROSI EPATICA

A cura di **Vincenza Calvaruso, Vincenzo La Mura e Sara Montagnese**

La cirrosi epatica (CE) è la causa più comune di insufficienza epatica ed è il risultato di un danno ripetuto o prolungato, che provoca necrosi e rimodellamento epatocellulare, è pertanto la forma avanzata di ogni malattia cronica di fegato. La cirrosi riconosce una molteplicità di eziologie: virale (infezione cronica da HBV ed HCV), alcolica (abuso cronico di alcool), metabolica (MASLD, emocromatosi, malattia di Wilson, deficit di α 1-antitripsina, etc.) ed a genesi autoimmune (epatite autoimmune, colangite biliare primitiva, colangite sclerosante).

La cirrosi è una malattia estremamente diffusa nel nostro Paese. Una recente analisi condotta dall'associazione EPAC e pubblicata nel 2022 stima **la presenza in Italia di circa 140.000 pazienti con diagnosi nota di cirrosi che rappresentano lo 0.23% della popolazione generale**^{1,2}.

A questo numero di pazienti vanno aggiunti i soggetti con cirrosi epatica non diagnosticata perché ancora in compenso clinico. Questa quota è alimentata soprattutto dai casi di steatoepatite secondaria a disfunzione metabolica, il cui numero è in crescita e il cui riconoscimento è arduo.

Un dato rilevante in questo senso è stato fornito da uno studio condotto in regione Veneto su un campione di oltre 130.000 pazienti assistiti da 99 medici di medicina generale³.

Facendo riferimento all'alterazione delle transaminasi insieme alla riduzione del numero di piastrine, che sono un indicatore surrogato di cirrosi, è stato stimato che circa l'1,3% dei pazienti con transaminasi persistentemente elevate ha una cirrosi non diagnosticata. Questa condizione è spesso associata a sindrome metabolica, obesità, sovrappeso, diabete di tipo II e ipertensione arteriosa, oltre che ad età avanzata. Pertanto, **ai 140.000 pazienti con diagnosi nota di cirrosi epatica, ne andrebbero sommati circa 80.000 con cirrosi non diagnosticata, che porta a stimare in Italia circa 220-230.000 pazienti con questa patologia.**



Dopo una fase asintomatica e quindi spesso sottovalutata, il paziente con cirrosi può andare incontro ad episodi di scompenso clinico e sviluppare gravi complicanze come ascite, insufficienza renale, encefalopatia epatica, ipertensione portale, varici esofagee, peritonite batterica spontanea ed epatocarcinoma. La probabilità di passaggio da una condizione di cirrosi compensata ad una di cirrosi scompensata è del 5-7% all'anno, con ampia variabilità in relazione alla causa della cirrosi e alla complicanza che definisce il primo scompenso⁴.

Un importante lavoro condotto ancora una volta in Veneto ha identificato tutti i ricoveri ospedalieri correlati a malattie epatiche e alle loro complicanze⁵. Nel periodo 2006-2008 sono state registrate 57,720 ospedalizzazioni in 33,857 pazienti, ne deriva che durante il periodo di osservazione ogni paziente ha subito 1.7 ricoveri ospedalieri per anno. L'incidenza di ricovero per complicanze della cirrosi è stata stimata intorno allo 0.3% per anno. L'ascite rappresenta la complicanza più frequente con circa il 21% delle ospedalizzazioni, seguita dall'HCC con il 19% e dall'encefalopatia epatica (EE) con il 16% (Figura 1).

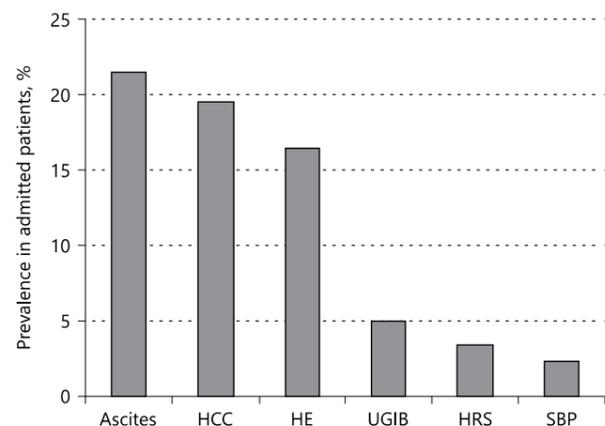


Figura 1. Prevalenza delle complicazioni in pazienti con cirrosi ospedalizzati. HCC, carcinoma epatocellulare; HE, encefalopatia epatica; UGIB, sanguinamento gastro-esofageo; HRS, sindrome epatorenale; SBP, peritonite batterica spontanea.

Questo comporta una complessa gestione e frequenti ospedalizzazioni con costi molto elevati per il Servizio sanitario nazionale. **Circa 1.300 pazienti vanno incontro a trapianto di fegato ogni anno ma, ciononostante, la CE rimane gravata da elevata mortalità, collocandosi tra le dieci principali cause di morte** (Figura 2).

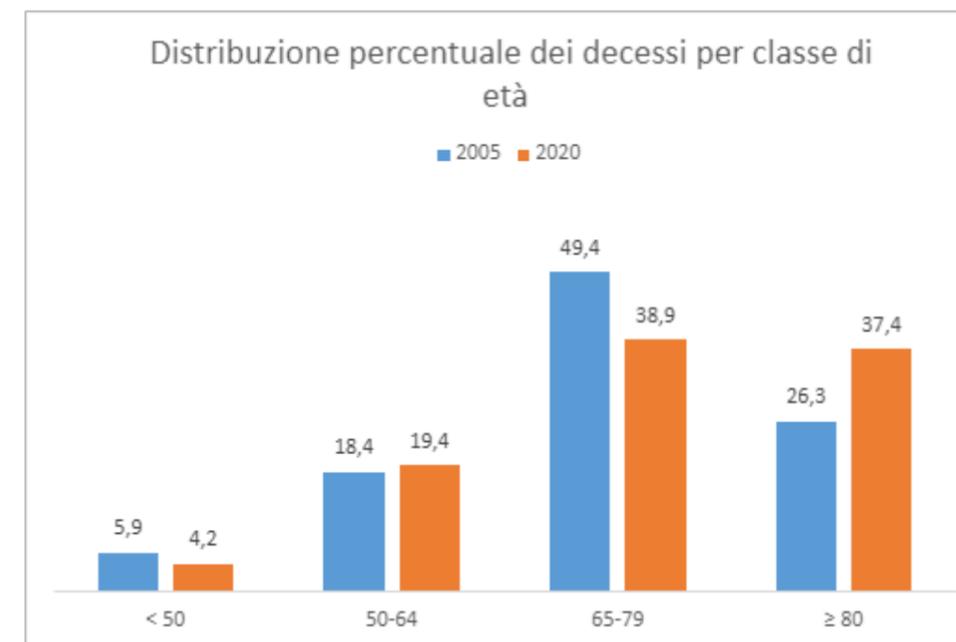
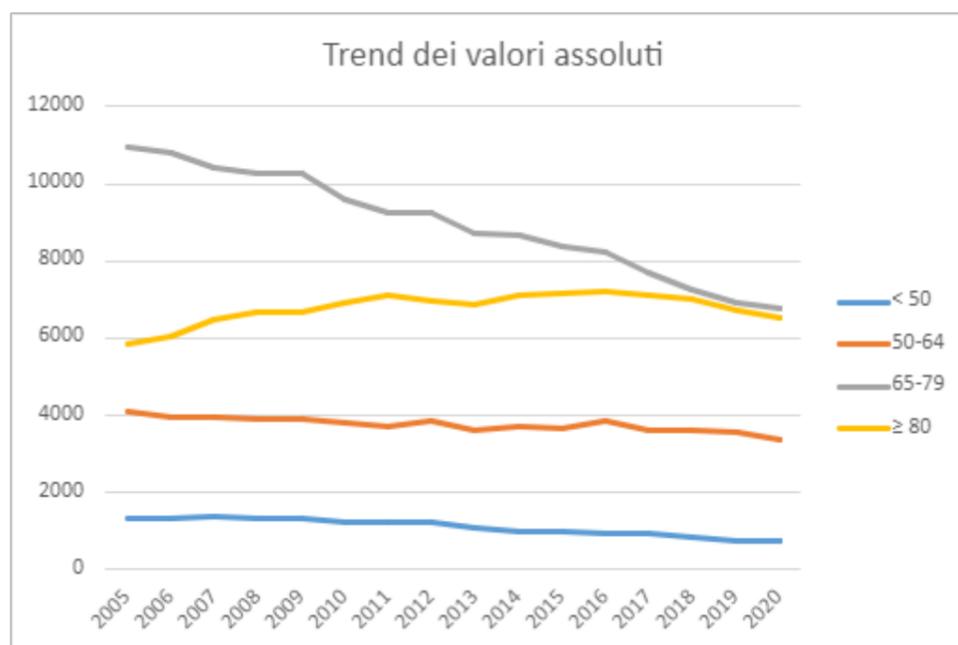


Figura 2. Dati ISTAT: decessi avvenuti in Italia per epatopatie per anno di decesso e classe di età. Italia, anni 2005-2020. Valori assoluti e distribuzione percentuale.

I dati ISTAT del 2020 mostrano che i decessi causati da epatopatie sono stati il 2,3% del totale dei decessi in Italia, pari a 17.392, con un trend in diminuzione rispetto agli oltre 22 mila decessi del 2005.

La maggiore riduzione si è verificata nella fascia 65-79 anni, che resta comunque quella con il maggior numero di decessi (Tabella 3).



	0-49	50-64	65-79	>= 80	Totale
Valori assoluti					
Tumori del fegato	174	1453	3613	3290	8530
Epatiti virali	79	289	448	920	1736
Altre epatopatie	482	1637	2706	2301	7126
Totale	735	3379	6767	6511	17392
Composizione percentuale					
Tumori del fegato	23,7	43,0	53,4	50,5	49,0
Epatiti virali	10,7	8,6	6,6	14,1	10,0
Altre epatopatie	65,6	48,4	40,0	35,3	41,0
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabella 3. Dati ISTAT: decessi per epatopatie per classe di età e specifica malattia. Italia 2020, valori assoluti e composizione percentuale.

A causa del COVID-19, il 2020 rappresenta un anno particolare per la mortalità; tuttavia, i dati ISTAT del 2019 confermano le osservazioni riferite al 2020.

Sebbene non sia possibile ricavare dai dati ISTAT il numero preciso dei pazienti con cirrosi, possiamo **stimare che l'85% dei decessi per malattie epatiche si sia verificato in pazienti affetti da cirrosi, corrispondenti a circa 15.000 casi**. Il dato è in lieve riduzione rispetto ai 20.000 decessi del 2018 ma ribadisce che la cirrosi è una causa importante di morbilità e mortalità.

È interessante sottolineare che la composizione per causa dei decessi varia per età: il 49% dei decessi per malattie di fegato è causato dai tumori del fegato, che si verificano in massima parte nei pazienti con cirrosi e nei pazienti oltre i 65 anni, mentre prima dei 50 anni le cause più frequenti sono le altre epatopatie (in particolare cirrosi non specificata ed epatopatie alcoliche) (Tabella 3).

Gli ultimi dati ISTAT ci mostrano che i decessi per malattie del fegato nei maschi sono quasi il doppio di quelli nelle femmine, a conferma di quanto riportato dal documento AISF sull'epidemiologia delle epatopatie in Italia nel 2007⁶.

Ci sono però delle eccezioni: il decesso per epatite virale cronica C è leggermente prevalente nelle donne, in cui è responsabile di quasi l'87% dei decessi contro il 77% dei maschi, ed il decesso per colangiocarcinoma è 27% nelle donne e 17% nei maschi (Figura 4).

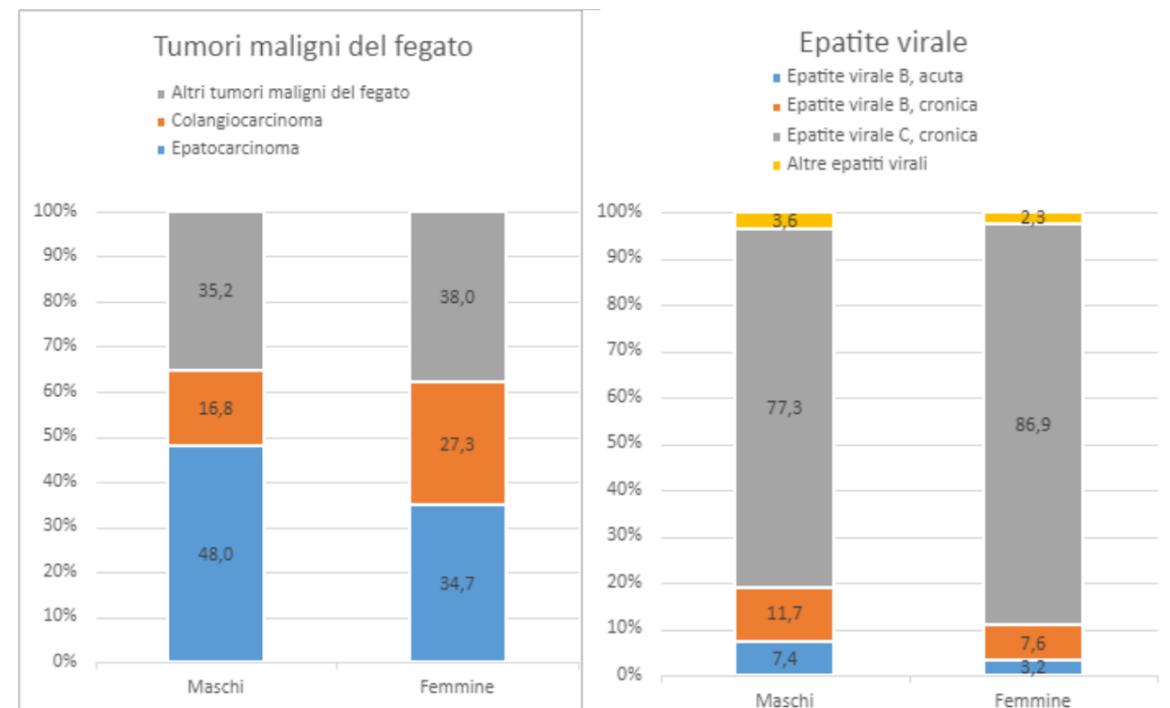


Figura 4. Dati ISTAT: decessi per epatopatie per sesso e specifica malattia. Italia 2020, valori assoluti e composizione percentuale.

Utilizzando i tassi standardizzati di mortalità, che permettono di valutarne gli andamenti e le differenze al netto delle differenze di età, si osserva che la mortalità per fibrosi e cirrosi mostra un trend in netta diminuzione negli anni. Infatti, il tasso del 2020

risulta di 5,6/100.000 persone/anno, più che dimezzato rispetto al 12,7/100.000 persone/anno del 2005 (Figura 5).

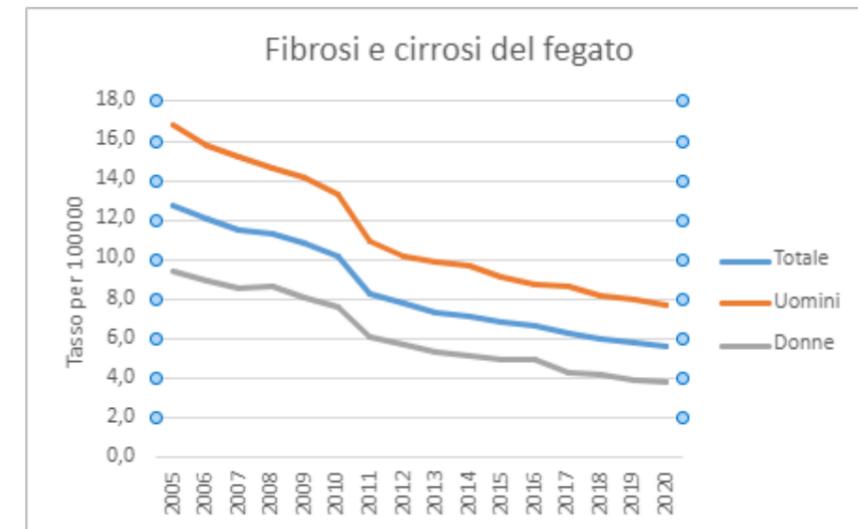


Figura 5. Dati ISTAT: mortalità per epatopatie (causa iniziale) per anno sesso e specifica malattia. Italia anni 2005-2020. Tassi standardizzati per 100mila residenti.

Come già detto, **la mortalità per il complesso delle malattie del fegato è diminuita negli ultimi 15 anni** di oltre il 38% con un andamento costante. **I tumori sono diminuiti** in generale del 29%.

La mortalità per epatiti virali ha avuto un netto trend in diminuzione a partire dal 2012, dopo un periodo di sostanziale stabilità passando da 4 decessi per 100mila nel 2005 a 2,3/100.000 nel 2020.

Anche **l'epatopatia alcolica ha fatto registrare una diminuzione complessiva**. I trend in diminuzione sopra evidenziati possono essere attribuiti all'utilizzo della terapia eradicante di HCV disponibile dal 2015 e a una migliore gestione e sorveglianza del paziente con la cirrosi con conseguente riduzione delle complicanze.

TRATTAMENTI E INNOVAZIONI

La diagnosi di cirrosi avviene con due modalità: la prima modalità è accidentale, ad esempio quando la malattia viene scoperta mediante una ecografia addominale eseguita per altri motivi. Questo avviene solo in pazienti asintomatici e la cirrosi in questo caso è ben compensata. La seconda modalità è tipica delle fasi più avanzate e scompenstate di malattia in cui la cirrosi va incontro a complicanze quali ittero, sanguinamento da rottura di varici esofagee, ritenzione idrosalina con edema ed ascite, encefalopatia epatica, carcinoma epatocellulare etc.

È chiaro quindi che accanto alle forme clinicamente evidenti e ben diagnosticabili esiste una quota di forme sommerse di difficile individuazione. Un esempio è quello di pazienti che abbiano abusato di alcol, anche in tempo remoto, nei quali la cirrosi può rimanere compensata senza essere diagnosticata per anni. Dal momento della

diagnosi si stima che la aspettativa media di vita di un paziente con cirrosi compensata sia di 12 anni mentre in presenza di cirrosi scompensata e senza possibilità di trapianto sia di 2 anni^{7,8}.

La probabilità di transizione dalla diagnosi di cirrosi compensata alla cirrosi scompensata si stima che sia dell'ordine del 5-7% all'anno, con ampia variabilità determinata dall'eziologia della cirrosi stessa e dal tipo di complicanza che definisce il primo episodio di scompenso⁹.

È dunque evidente che **la cirrosi è una malattia che racchiude un'ampia variabilità di condizioni cliniche ed evolutive.**

Di conseguenza, **il carico assistenziale varia enormemente**, in prima istanza in relazione alla presenza o meno di scompenso, ma anche in rapporto all'eziologia ed alla sua gestione. Ad esempio, nella cirrosi alcolica fa una enorme differenza prognostica l'astinenza completa dall'alcol o meno così come nella cirrosi da HCV, la risoluzione dell'infezione o la persistente attività replicativa. Anche i fattori logistico-gestionali sono rilevanti, così come lo sono quelli fisiopatologici, che però rimangono in una certa misura ignoti. Lo spettro di necessità assistenziali è dunque alquanto ampio. **Da una parte esistono pazienti con cirrosi compensata che hanno bisogno di monitoraggio medico** poco intenso con due visite epatologiche l'anno complete di esami bio-umorali e *imaging*, così come alcuni pazienti con cirrosi scompensata nei quali un monitoraggio adeguato e la sola terapia medica possono consentire un buon controllo di malattia, anche per tempi lunghi. Questo quadro è subordinato alla rimozione della causa di malattia, come nell'esempio dell'astinenza dall'alcol o della risoluzione dell'infezione da epatite C.

Dall'altra parte dello spettro ci sono invece pazienti con scompenso che richiedono un monitoraggio molto più intenso ed una gestione più impegnativa. Ad esempio, pazienti con varici esofagee difficili da gestire con la terapia medica o pazienti con carcinoma epatocellulare, che necessitano di uno o più accessi presso centri di riferimento di terzo livello, che assicurino l'esecuzione in sicurezza di procedure quali la legatura delle varici o il trattamento locale dell'epatocarcinoma in regime ambulatoriale o più spesso di *Day Hospital*.

Vi sono poi pazienti, ad esempio quelli con ascite resistente alla sola terapia medica, **che devono accedere periodicamente a servizi di terzo livello**, con una frequenza variabile da 1 a 3 settimane. Infine, altra temibile complicanza che caratterizza lo stadio di una cirrosi scompensata è il sanguinamento da rottura di varici esofagee.

L'incidenza di questa complicanza si è notevolmente ridotta negli ultimi decenni grazie all'impatto di terapie efficaci in grado di eliminare l'agente eziologico della malattia (v. terapie antivirali) e alla definizione e diffusione di pratiche condivise di profilassi primaria del sanguinamento mediante terapia medica, ossia farmaci beta-bloccanti non cardio selettivi tradizionali, carvedilolo o, nei pazienti con controindicazione o intolleranza alla terapia medica, terapia endoscopica consistente in sedute ripetute di legatura di varici fino a scomparsa delle stesse purché tecnicamente aggredibili.

Nei pazienti poi che hanno già avuto un sanguinamento e sopravvivono a questo episodio, è indicata una profilassi secondaria del risanguinamento che consiste in una terapia combinata medica ed endoscopica ciascuna secondo le modalità definite per la profilassi primaria¹⁰.

Mentre la profilassi primaria e secondaria è programmata a livello ambulatoriale specialistico; pertanto, sono interventi efficaci programmabili a livello specialistico, il sanguinamento acuto rappresenta una vera e propria emergenza-urgenza. La gestione richiede l'accesso ospedaliero immediato per aumentare le *chance* di cura, preferibilmente in un centro di riferimento di terzo livello che abbia la pronta disponibilità di tutte le opzioni di trattamento possibili, compresa l'inserzione di *shunt* porto-sistemico intraepatico per via trans-giugulare (TIPS), di pertinenza della radiologia interventistica, un servizio non sempre presente in tutti gli ospedali¹¹.

Se nella sede di primo accesso del paziente mancano questi presidi, che richiedono una adeguata esperienza, il sanguinamento da varici può diventare una complicanza fatale della cirrosi. Ad oggi sappiamo che una attivazione dell'algoritmo comportamentale raccomandato dagli esperti e completo di tutte le opzioni terapeutiche ha permesso di abbattere la mortalità del sanguinamento acuto da rottura di varici dal 60% negli anni '80 del secolo scorso ai dati più recenti che descrivono una mortalità del 15-20% massimo¹².

Anche l'encefalopatia epatica, che è una forma di confusione mentale legata alla mancata eliminazione di neurotossine di origine intestinale da parte del fegato, può richiedere l'ospedalizzazione, e nei pazienti in cui assume carattere di ricorrenza o di persistenza, costituisce frequente causa di frequenti ricoveri e di notevole impegno assistenziale da parte della famiglia, con cospicue ricadute di spesa sanitaria diretta e indiretta¹³.

Ad eccezione del trattamento eziologico, possibile in maniera efficace principalmente nelle forme di cirrosi dovute a danno da virus della epatite B o C, dall'alcol con un tasso di risposta che è inversamente proporzionale al grado di malattia avanzata di fegato, **non esistono ad oggi farmaci in grado di abolire la progressione della malattia in pazienti con cirrosi compensata.** In altre parole, è impossibile ridurre la probabilità di scompenso e di abolire il rischio di carcinoma epatocellulare, e tali aspetti hanno un peso anche maggiore nei pazienti con storia clinica di uno o multipli scompensi.

Ne consegue che **per tutti i pazienti compensati si prefigura la necessità di un monitoraggio costante, e per tutti i pazienti scompensati l'opportunità di essere riferiti, già dal primo episodio di scompenso, ad un centro di terzo livello, preferibilmente con accesso al centro trapianti.**

MODELLO DI GESTIONE DEL PAZIENTE

TRA CRITICITÀ ED OPPORTUNITÀ

La gestione dei pazienti con cirrosi è finalizzata a perseguire il loro benessere fisico e la loro percezione del benessere, nonché a garantire l'accesso alle opportunità di cura. Pertanto, in accordo con le linee guida/raccomandazioni nazionali e internazionali, gli obiettivi concreti da perseguire sono:



Il raggiungimento di questi obiettivi prevede un **modello di gestione complesso, che non è unico per tutti i pazienti con cirrosi** ma differenziato in base al rischio di complicanze e di mortalità e che si basa sull'organizzazione di ambulatori, reparti e servizi in ospedale e sul territorio. Si devono pertanto distinguere almeno tre gruppi di pazienti con cirrosi:



Per ognuno di questi gruppi è possibile riconoscere criticità ben evidenziate nella letteratura internazionale che meritano il potenziamento e/o la riorganizzazione dell'offerta ambulatoriale, di day-hospital, di ricovero e di assistenza sul territorio.

Mancata consapevolezza della malattia da parte dei pazienti:

è stato rilevato che fino al 69% di soggetti alla prima diagnosi di cirrosi ignora di soffrire di una malattia cronica di fegato¹⁴. In questi pazienti, la mancata consapevolezza della malattia ha precluso la modifica consapevole dello stile di vita e l'utilizzo di terapie eziologiche efficaci nel ridurre il rischio di progressione.

Aderenza alle linee guida e raccomandazioni internazionali:

l'emorragia gastro-intestinale per rottura di varici esofagee dovuta alla ipertensione portale è una temibile complicanza della cirrosi con un elevato rischio di mortalità a breve termine. Negli anni '80 tale mortalità era intorno al 45-55% tanto che nell'immaginario comune il paziente cirrotico era colui che vomitava sangue (ematemesi) a riprova della frequenza di questo tipo di complicanza¹⁵.

Lo sviluppo e la validazione di algoritmi di gestione multidisciplinare dell'emorragia acuta hanno ridotto la mortalità al 10-15%¹⁶ mediante l'accesso a strutture ospedaliere di alta specializzazione capaci di stabilizzare il paziente avviando tempestivamente lo *standard* di cura farmacologica ed endoscopico-interventistica¹⁷. Tuttavia, uno studio francese ha rilevato che anche in centri di alta specializzazione l'approccio radiologico interventistico è accessibile solo nell'8% dei casi per i quali sarebbe necessario¹⁸.

Resta quindi necessario un adeguato potenziamento dei centri di terzo livello.

Anche **l'aderenza alla terapia cronica** con beta-bloccanti non cardio-selettivi è importante nella prevenzione del sanguinamento gastro-intestinale e delle altre complicanze da ipertensione portale, sebbene abbia una minore complessità. È riconosciuto che solo il 30-35% dei pazienti è aderente a questa terapia e l'ostacolo principale è l'intolleranza verso gli effetti collaterali dei beta-bloccanti. **L'istituzione di un ambulatorio infermieristico specifico** ha dimostrato di aumentare l'aderenza al farmaco fino all'80% grazie ad un'adeguata sorveglianza di tali effetti e all'immediato aggiustamento della dose¹⁹.

La presenza di un supporto infermieristico dovrebbe dunque essere inclusa nelle unità di epatologia per ottimizzare l'esito della cura. Lo stesso principio vale anche per i pazienti con ascite, solo il 33% dei pazienti dei quali viene indirizzato verso il trattamento più appropriato²⁰.

Uno studio italiano condotto nella regione Veneto ha dimostrato **che istituire un servizio di supporto a domicilio nella gestione ambulatoriale di questi pazienti riduce il numero di ricoveri in regime ordinario o di day-hospital con un miglioramento anche della sopravvivenza libera da trapianto**²¹. Ad oggi l'ospedale universitario di Padova ha avviato assieme alla regione un servizio in sinergia con il territorio chiamato "Rete Morando".

Ciò dimostra che la sinergia tra scienza e amministrazione può portare alla virtuosa riorganizzazione di servizi a beneficio dei pazienti con malattia avanzata di fegato. Ad oggi AISF non conosce altre iniziative analoghe sul territorio nazionale, che tuttavia **andrebbero promosse in accordo con le istituzioni a garanzia di una presa in cura del paziente con cirrosi.**

Infine, criticità rilevanti nella gestione del paziente con **malattia epatica avanzata e con insufficienza epatica riguardano quei pazienti che per età, comorbidità o ragioni sociali non sono candidabili al trapianto di fegato.** La letteratura scientifica riguardo al paziente terminale con malattia epatica è carente, come ha dimostrato una recente inchiesta di AISF. Tuttavia, **anche per questi pazienti, al pari di quelli oncologici, sarebbe opportuno creare profili professionali e team multidisciplinari finalizzati alle cure palliative.**

In sintesi, le osservazioni fin qui esposte mostrano che **il percorso diagnostico e terapeutico del paziente con cirrosi compensata e scompensata, nonché l'aderenza alle linee guida, sono migliorabili e gestibili anche attraverso la nuova struttura normativa ed organizzativa dell'assistenza territoriale.** Ne conseguirebbe un beneficio in termini di minore incidenza di complicanze e miglioramento della sopravvivenza e/o della qualità di vita dei pazienti.

RACCOMANDAZIONI



Le criticità esposte potrebbero essere superate con la creazione di modelli gestionali diversificati in base agli obiettivi di gestione della cirrosi nei diversi stadi di gravità clinica: prevenzione e cura di primo livello, prevenzione e cura di II livello, trapianto, terapia palliativa.

PREVENZIONE E CURA EZIOLOGICA

- La prima misura per ridurre l'incidenza delle malattie di fegato a rischio di evoluzione cirrotica tra le nuove generazioni si basa sull'avvio di **campagne di sensibilizzazione sulla salute del fegato sin dall'età scolare che mirino a identificare i cardini di una buona salute**: adeguato apporto calorico giornaliero, promozione dell'attività fisica, disincentivazione di fattori nocivi come fumo, alcol e sostanze di abuso. A tal proposito, **nell'aggiornamento del Piano Nazionale Prevenzione**, che dovrebbe avvenire entro il 2025 e i cui lavori non sono ancora iniziati, sarebbe opportuno inserire e attenzionare tutte le possibili cause di cirrosi (oltre al già presente alcool) focalizzandosi su quelle **metaboliche**, estendendo così la necessità di una **corretta alimentazione** anche per la prevenzione di potenziali patologie epatiche.
- La seconda misura consiste nel promuovere negli ambulatori di medicina generale, diabetologia, cardiologia e negli ospedali la **consapevolezza da parte della cittadinanza dei fattori correlati al rischio di avere già o poter sviluppare una malattia cronica di fegato** con l'obiettivo di avviare i soggetti a rischio agli specialisti che prescriveranno terapie eziologiche.
- La terza misura consiste nel promuovere **campagne di screening per individuare il sommerso delle epatopatie virali (HCV/HBV+/-HIV) ed avviare il trattamento specifico**; promuovere l'istituzione di consultori e centri di disintossicazione per soggetti con dipendenza da alcol e droghe; mostrare i benefici per la salute generale ed epatica di un corretto regime dietetico e di adeguata attività fisica nei pazienti con malattie metaboliche quali diabete, dislipidemie e malattie cardiovascolari. Nel caso delle epatiti l'**estensione della platea di soggetti a cui effettuare gratuitamente il test per la ricerca di anticorpi anti-HCV e una potenziale integrazione con la ricerca anticorpale per HBV** possono significativamente contribuire all'individuazione di un sommerso che ancora ostacola l'eradicazione delle epatiti virali in Italia.

PREVENZIONE E CURA DELLE COMPLICANZE

Per raggiungere questi obiettivi è necessario

- **Identificare centri che offrano radiologica interventistica e trapianto**. Questi diventerebbero centri hub ai quali i centri spoke dovrebbero inviare i pazienti con complicanze da ipertensione portale quali emorragia gastro-intestinale, ascite ed encefalopatia epatica.
- **Rendere obbligatoria l'istituzione di un servizio infermieristico in presenza e da remoto per il monitoraggio dei pazienti in terapia con beta-bloccan-**

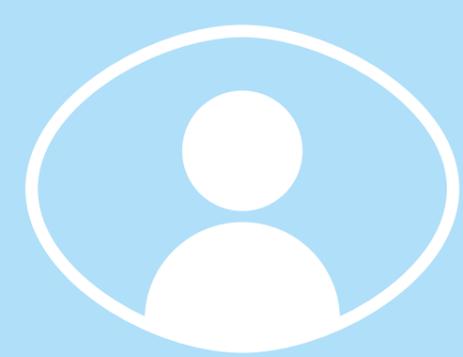
ti non cardio-selettivi. Servizi analoghi potrebbero essere offerti su autocandidatura dai centri spoke che gestiscono pazienti scompensati. Va proprio nella stessa direzione la misura contenuta nel DM77²² che prevede la presenza di **figure infermieristiche specializzate nelle Case di Comunità (CDC) e l'infermiere di comunità** per un monitoraggio costante della terapia.

- **Creare servizi territoriali di assistenza integrata a domicilio per la gestione dell'ascite**, sul modello della rete Morando dell'ospedale di Padova. Sarebbe quindi auspicabile la completa attuazione della previsione del DM77²³ riguardante l'istituzione di una **Assistenza Domiciliare Integrata (ADI)** che fornisca servizi ad alto livello di intensità e complessità.
- **Promuovere eventi educazionali coordinati da centri universitari territoriali all'interno della rete hub-and-spoke** per favorire il lavoro di squadra tra le varie discipline nei pazienti con scompenso.

Al fine di raggiungere gli obiettivi sopramenzionati sarebbe necessario prevedere l'istituzione, all'interno del prossimo aggiornamento del DM70²⁴, di una specifica **rete epatologica** che consenta di mettere in collegamento tra loro i centri deputati alla presa in carico e trattamento dei pazienti che presentano complicanze da ipertensione portale e al contempo faciliti l'indirizzo dei pazienti stessi ai centri per cure più avanzate alle strutture cui primariamente si rivolgono i soggetti che manifestano sintomi riconducibili alla patologia.

CURE PALLIATIVE

Potenziare le equipe di cure palliative per il paziente scompensato non candidabile a trapianto con figure mediche consapevoli delle esigenze del cirrotico che possano offrire supporto medico e psicologico sia a domicilio sia in ospedale. A tal fine, il DM77²⁵ già prevede l'attuazione di una **Rete delle Cure Palliative** per garantire una presa in carico globale dell'assistito e del suo nucleo familiare, la quale, tuttavia, non è ancora stata attuata dalle Regioni che hanno recepito il DM e che andrebbe **ulteriormente potenziata nell'ambito di un suo prossimo aggiornamento**, considerando che la previsione attuale di una singola unità ogni 100mila abitanti potrebbe non risultare sufficiente.



EpaC

IL PUNTO DI VISTA DEI PAZIENTI

La cirrosi e le sue complicanze impattano in maniera significativa sulla qualità della vita dei pazienti, non solo per un peggioramento dello stato di salute ma anche da un punto di vista sociale ed economico.

Da una recente indagine²⁶ condotta da EpaC nel 2022 su un campione di 222 intervistati e dalla quotidiana esperienza sono emersi molti elementi di interesse e discussione in merito alle criticità, le barriere e i bisogni insoddisfatti che i pazienti si trovano ad affrontare.

Nel caso specifico del paziente affetto da cirrosi ciò che è emerso è che:

- la gestione della cirrosi è molto migliorata, considerati gli anni di sopravvivenza guadagnati dalla diagnosi in poi, e viene effettuata quasi sempre da uno specialista;
- non di rado i pazienti riportano difficoltà di dialogo con la struttura specializzata, principalmente a causa dell'assenza di strumenti digitali;
- circa 2 pazienti su 10 hanno bisogno di aiuto costante nelle attività quotidiane;
- la malattia incide fortemente sui rapporti interpersonali (un quinto dei pazienti dichiara che la malattia ha avuto un impatto fortemente negativo nei rapporti familiari, un quarto nei rapporti sentimentali, uno su tre nei rapporti sessuali, uno su cinque nei rapporti sociali);
- a causa della malattia, meno della metà dei pazienti riesce ad eseguire attività fisica con assiduità, e un quarto proprio non ce la fa;
- la malattia incide fortemente anche sull'attività lavorativa (circa la metà dei pazienti dichiara di avere avuto problemi nello svolgere la normale attività lavorativa, 2 su cinque hanno dovuto limitare le proprie attività lavorative, un terzo dichiara di essere dovuto andare in pensione anticipatamente e circa 2 su dieci affermano di aver dovuto abbandonare tutte le attività lavorative a causa del precario stato di salute);
- la malattia ha un peso economico importante sui pazienti (due terzi dei pazienti sostengono spese mensili – dovute alla patologia - fino a 100 euro, 2 su dieci tra 100 e 300 euro).

A tali criticità si può rispondere con delle possibili attività di sostegno per i pazienti e dei loro caregivers al fine di eliminare i disagi a cui sono sottoposti ogni giorno e incrementare la loro precaria qualità di vita.

Attraverso l'indagine effettuata da EpaC, i pazienti chiedono:

- l'attivazione di canali dedicati/preferenziali per la prenotazione di visite ed esami;
- la possibilità di interagire a distanza con lo specialista (tele-consulenza);
- la disponibilità di interagire con diversi specialisti senza dover cambiare struttura (molto sono pazienti con pluripatologia) anche a distanza;
- una migliore informazione sul proprio stato di salute, su nuove opzioni terapeutiche e sulle sperimentazioni cliniche in corso;
- di evitare di recarsi dal medico di famiglia per farsi prescrivere ricette e di avere la possibilità di ricevere farmaci al domicilio;
- di poter contare su una figura che possa aiutare e supportare il paziente;
- la predisposizione di un piano di monitoraggio che elimini la burocrazia delle prenotazioni.

Raccogliendo le richieste dei pazienti e a supporto di quanto già sottolineato sopra, si possono individuare una serie di aree di intervento. Innanzitutto, come per ogni patologia, la diagnosi precoce svolge un ruolo estremamente fondamentale, soprattutto per i pazienti con cirrosi (inclusi i pazienti guariti dall'epatite C) che sono a rischio di sviluppare epatocarcinoma.

La gravità di qualunque tumore è tempo-dipendente: se non viene diagnosticato progredisce inesorabilmente.

Per favorire la diagnosi precoce è necessario sburocratizzare l'iter amministrativo per la gestione delle prescrizioni mediche, degli appuntamenti per le consulenze specialistiche e tutto ciò che appesantisce il percorso di cura del paziente arrecando ulteriori disagi a pazienti, i quali spesso soffrono di deficit cognitivi e motori in maggiore o minore misura in ragione della gravità della patologia.

Molto importante attivare e rendere efficiente gli strumenti di tele-medicina per consentire e facilitare un dialogo periodico e costante tra paziente e struttura specialistica e poter intercettare sintomi e problemi di salute che possono presentarsi nel corso della malattia.

Deve essere rinforzata l'educazione e l'informazione al paziente cirrotti-

co e rispettivi caregiver dell'importanza dell'aderenza al monitoraggio della patologia, in quanto non seguirla potrebbe costare anni di vita.

Infine, è necessario che vengano formulati e attivati dei percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) che tengano conto della gravità della patologia e che prevedano una differenziazione nella gestione di una cirrosi iniziale da una cirrosi in fase avanzata, così da indicare al paziente il percorso terapeutico da seguire più adeguato.

In sintesi, tutto questo si riassume nella creazione di reti epatologiche regionali con strutture di primo, secondo e terzo livello e lo sviluppo di PDTA con percorsi adeguati, ampiamente condivisi anche con i medici di famiglia.

Note e riferimenti bibliografici

- 1 Questa stima deriva dalla valutazione delle esenzioni ticket per patologia (codice di esenzione 008) e da una survey rivolta ai pazienti per identificare la quota di cirrotici che non posseggono alcuna esenzione ticket o utilizzano esenzioni diverse come quella per invalidità civile o per reddito.
- 2 Gardini I., Bartoli M., Silvia F., Conforti M., Associazione EpaC onlus. Indagine sulla CIRROSI EPATICA. Stima del numero di pazienti affetti da cirrosi epatica con diagnosi nota e non nota presenti in Italia e rilevazione dei loro bisogni. Maggio 2022.
- 3 Martini et al., Occult liver disease burden: analysis from a large general practitioners' database, UEG Journal, 2017.
- 4 D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006 Jan;44(1):217-31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16298014.
- 5 Di Pascoli M, Ceranto E, De Nardi P, Donato D, Gatta A, Angeli P, Pontisso P. Hospitalizations Due to Cirrhosis: Clinical Aspects in a Large Cohort of Italian Patients and Cost Analysis Report. *Dig Dis.* 2017;35(5):433-438. doi: 10.1159/000458722. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28245467.
- 6 Epidemiologia delle epatopatie acute e croniche in Italia. Rapporto AISF 2007; pp. 71-79.
- 7 Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, Caballería J, Rodés J, Rozman C. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology.* 1987 Jan-Feb;7(1):122-8. doi: 10.1002/hep.1840070124. PMID: 3804191.
- 8 D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, Tinè F, Giannuoli G, Traina M, Vizzini G, Politi F, Luca A, Virdone R, Licata A, Pagliaro L. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 May;39(10):1180-93. doi: 10.1111/apt.12721. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24654740.
- 9 Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Dec;32(11-12):1343-50. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04473.x. Epub 2010 Oct 4. PMID: 21050236.
- 10 de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: *J Hepatol.* 2022 Jul;77(1):271. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.024. PMID: 35120736; PMCID: PMC11090185.
- 11 *Ibidem*
- 12 D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, Valsecchi MG. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol.* 2018 Mar;68(3):563-576. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.020. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29111320.
- 13 Di Pascoli M, Ceranto E, De Nardi P, Donato D, Gatta A, Angeli P, Pontisso P. Hospitalizations Due to Cirrhosis: Clinical Aspects in a Large Cohort of Italian Patients and Cost Analysis Report. *Dig Dis.* 2017;35(5):433-438. doi: 10.1159/000458722. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28245467.
- 14 Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, Volk ML. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol.* 2015 Sep;49(8):690-6. doi: 10.1097/MCG.000000000000208. PMID: 25291348.
- 15 Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1981 Apr;80(4):800-9. PMID: 6970703.
- 16 Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, Keough A, Llop E, González A, Seijo S, Berzigotti A, Ma M, Genescà J, Bosch J, García-Pagán JC, Abraldes JG. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 2014 Feb;146(2):412-19.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.018. Epub 2013 Oct 19. PMID: 24148622.
- 17 de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: *J Hepatol.* 2022 Jul;77(1):271. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.024. PMID: 35120736; PMCID: PMC11090185.
- 18 Thabut D, Pauwels A, Carbonell N, Remy AJ, Nahon P, Causse X, Cervoni JP, Cadranel JF, Archambeaud I, Bramli S, Ehrhard F, Ah-Soune P, Rostain F, Pariente A, Vergniol J, Dupuychaffray JP, Pelletier AL, Skinazi F, Guillygomarc'h A, Vitte RL, Henrion J, Combet S, Rudler M, Bureau C; des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux Généraux (ANGH); Club Francophone pour l'Etude de l'Hypertension Portale (CFETHPT); CHOC Study Group collaborators. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: a large multicentre audit with real-life results. *J Hepatol.* 2017 Dec 14;68(1):73-81. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.002. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28918131.
- 19 Tandon P, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2010 Aug;53(2):273-82. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.013. Epub 2010 May 21. PMID: 20570385.
- 20 Mellinger JL, Volk ML. Multidisciplinary management of patients with cirrhosis: a need for care coordination. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Mar;11(3):217-23. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.040. Epub 2012 Nov 6. PMID: 23142204; PMCID: PMC3644483.
- 21 Morando F, Maresio G, Piano S, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, Rosi S, Gola E, Frigo AC, Stanco M, Destro C, Rupolo G, Mantoan D, Gatta A, Angeli P. How to improve care in outpatients with cirrhosis and ascites: a new model of care coordination by consultant hepatologists. *J Hepatol.* 2013 Aug;59(2):257-64. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.010. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23523582.
- 22 [Decreto 23 maggio 2022, n. 77](#) (GU Serie Generale N.144 22/06/2022)
- 23 [Decreto 23 maggio 2022, n. 77](#) (GU Serie Generale N.144 22/06/2022)
- 24 [Decreto 2 aprile 2015, n. 70](#) (GU Serie Generale N.127 04/06/2015)
- 25 [Decreto 23 maggio 2022, n.77](#) (GU Serie Generale N.144 22/06/2022)
- 26 Gardini I., Bartoli M., Silvia F., Conforti M., Associazione EpaC onlus. Indagine sulla CIRROSI EPATICA. Stima del numero di pazienti affetti da cirrosi epatica con diagnosi nota e non nota presenti in Italia e rilevazione dei loro bisogni. Maggio 2022.

7

NEOPLASIE PRIMITIVE DEL FEGATO

A cura di Giuseppe Cabibbo e Massimo A Iavarone

INCIDENZA, PREVALENZA E MORTALITÀ

Il tumore al fegato è il nono tipo di tumore più frequente in Europa, con 87.630 nuovi casi diagnosticati nel 2020. In alcuni Paesi asiatici, come la Cina e il Giappone, dove i casi erano tradizionalmente elevati a causa della diffusione dei virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV), è stata registrata una tendenza alla diminuzione di questa neoplasia. Anche in Europa le neoplasie del fegato nel tempo hanno mostrato una significativa riduzione in entrambi i sessi, con la sola eccezione del colangiocarcinoma intraepatico (ICC) che è risultato invece in aumento¹ (Tab 1). La riduzione dell'incidenza dei tumori primitivi del fegato (cioè quelli nati nell'organo e non provocati da cellule staccatesi da altri tumori e migrate fino al fegato) per entrambi i sessi è legata alla riduzione dell'incidenza dell'epatocarcinoma (HCC), in massima parte dovuto alla riduzione dei casi correlabili all'infezione cronica da HBV e HCV, grazie alla progressiva riduzione di questi casi (vaccinazione HBV, terapia antivirale per HBV) e al successivo impatto della terapia antivirale per HCV. Tuttavia, la migrazione di un gran numero di persone da Paesi ad alta prevalenza di HBV sta modificando i profili di carico della malattia in Europa².

Per quanto concerne nello specifico l'Italia, i dati disponibili possono essere ricavati da uno studio che attinge da tredici registri tumori su una popolazione di circa 12.740.000 abitanti (il 21% della popolazione nazionale). Nel registro, tra il 2003 e il 2017, sono stati identificati 35.574 casi. I tassi medi di incidenza annuale per 100.000 persone osservati nel periodo di studio sono riportati nella Tabella 1.

	Tassi medi di incidenza/100.000 persone/anno nel 2003 -2017		Variazione percentuale media annua	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Tumore epatico totale	29.4	9.4	-1.6	-2.1
Epatocarcinoma (HCC)	14.6	3.5	-1.3	-2.7
Colangio carcinoma intraepatico (ICC)	1.8	1.1	+4	+3.6
Altri tipi di tumore epatico	13.0	4.8	-2.7	-2.8

Tabella 1: Tassi medi di incidenza di tumori del fegato per 100.000 persone/anno in Italia nel periodo 2003-2017³

A scapito del sopracitato miglioramento dell'incidenza avvenuto negli ultimi anni, da oggi al 2040 in molti Paesi europei si prospetta però un **notevole e allarmante aumento dei casi di cancro del fegato**. Ciò è principalmente attribuibile all'elevata assunzione di alcol, all'obesità, alle difficoltà di ridurre i livelli di infezione da HCV e alla ancora troppo scarsa efficacia dei programmi di prevenzione.



Per quanto concerne l'**Epatocarcinoma (HCC)**, i principali fattori di rischio noti sono la cirrosi di qualsiasi origine in particolare quella da HBV e HCV nonché quella relata all'abuso alcolico. Fattori di rischio meno comuni sono le altre patologie che possono provocare l'insorgenza di cirrosi (autoimmuni, da accumulo come Emocromatosi e Malattia di Wilson), mentre recentemente **anche in Italia si è osservato un progressivo aumento di casi attribuibili alla steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD)** e dunque a disordini del metabolismo, largamente prevenibili con un appropriato stile di vita.

In uno studio pubblicato nel 2023 dal database ITALICA, è emerso che la maggior parte dei pazienti con HCC (68,4%) sono riconducibili alla MASLD⁴. La percentuale di HCC con MASLD presente e con MASLD come singola causa è aumentata significativamente nel tempo (dal 50,4% e 3,6% nel 2002-2003, al 77,3% e 28,9% nel 2018-2019, rispettivamente, $p < 0,001$). In Italia si prevede che nei prossimi 6 anni l'HCC da MASLD come singola causa supererà l'incidenza di HCC in cui la MASLD è una concausa. Nello stesso periodo si è osservato un miglioramento modesto ma generalizzato della sopravvivenza in pazienti con HCC, probabilmente per la maggiore precocità nella diagnosi e per il miglioramento dei trattamenti.

La sopravvivenza netta a 5 anni è del 28,9% (95% IC: 27,3%; 30,6%) per gli uomini e 30,1% (95% IC: 26,9%; 33,5%) per le donne. La tendenza all'aumento della sopravvivenza da ICC è stata meno pronunciata e debolmente significativa.

Per quanto riguarda la **mortalità per tumori del fegato**, che è più elevata oltre i 65 anni, **in Italia è diminuita del 29% negli ultimi 15 anni**, presentando nel 2020 un tasso complessivo di 11,6 decessi per 100 mila abitanti con 8530 decessi (Codice ICD10: C22), che rappresentano circa il 49% dei decessi per epatopatie ed il 23% sul totale dei decessi con cirrosi. In altri termini, **il tumore incide per circa la metà delle morti per malattie di fegato e per circa uno su quattro dei pazienti morti con cirrosi**. Nel dettaglio, si può osservare che la mortalità per epatocarcinoma è diminuita del 15% (nel 2020 presentava un tasso di 5,1 per 100mila, avendo raggiunto nel 2012 un picco del 7,8 per 100mila), mentre il colangiocarcinoma, per quanto sia globalmente una causa di morte poco frequente con un tasso di 2,4 per 100mila, ha conosciuto negli ultimi 15 anni un aumento dell'87%.

La diminuzione della mortalità nel corso del tempo è verosimilmente stata determinata da una pluralità di fattori: 1) **l'accesso alle cure per HBV e HCV che ha ridotto il rischio di altre complicanze della cirrosi che gravavano sulla mortalità** (scompenso ascitico, sanguinamento da varici esofago-gastriche, insufficienza epatica); 2) miglioramento della definizione della diagnosi e ottimizzazione della sorveglianza nei pazienti a rischio; 3) miglioramento delle tecniche chirurgiche con maggiore accesso alla chirurgia mini-invasiva; 4) miglioramento delle metodiche di radiologia interventistica; 5) accesso a farmaci con maggiore efficacia con miglioramento della sopravvivenza anche negli stadi più avanzati di malattia.

Cause diminuzione della mortalità				
Migliore accesso alle cure per HBV e HCV	Migliore diagnosi e sorveglianza dei pazienti a rischio	Migliori tecniche chirurgiche	Migliori metodiche di radiologia interventistica	Migliore accesso ai farmaci più efficaci

L'HCC (Codice ICD10: C22.0) è più frequente negli uomini, nei quali è responsabile del 48% della mortalità per tumori epatici, rispetto al 34,7% nelle donne. Viceversa, il colangiocarcinoma (Codice ICD10: C22.1) è responsabile del 27% della mortalità per tumori epatici nelle donne e del 16,8% negli uomini.

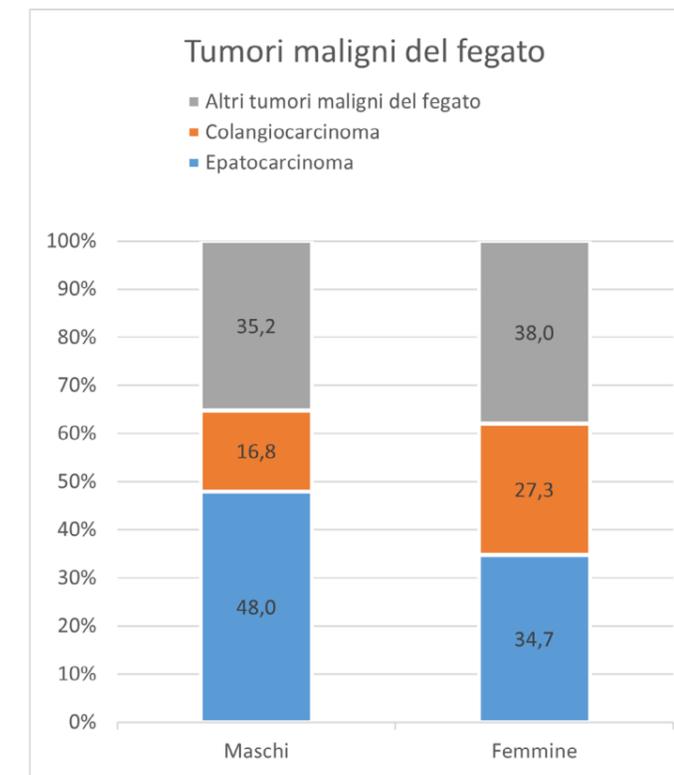


Figura 2. Decessi per Tumori maligni del fegato per sesso. Italia 2020, valori assoluti e composizione percentuale.

TRATTAMENTI E INNOVAZIONI

Per i pazienti con HCC, la valutazione del percorso diagnostico e terapeutico deve essere effettuata da un **gruppo multidisciplinare** di esperti, non solo perché l'armamentario terapeutico del HCC si è notevolmente arricchito di nuove tecniche e strategie efficaci, ma anche perché la previsione dell'esito e la scelta del trattamento sono particolarmente complesse in quanto devono considerare la malattia epatica di base e le comorbidità, che condizionano la fattibilità del trattamento e hanno un rischio di mortalità intrinseco e concorrente.

Le principali modalità di trattamento del HCC comprendono il **trapianto di fegato, la chirurgia (laparoscopica e laparotomica), gli approcci locoregionali come la termoablazione, i trattamenti transarteriosi, la radioterapia stereotassica, la radioterapia tradizionale sulle metastasi, e i trattamenti sistemici**.

Principali trattamenti						
Trapianto fegato	Chirurgia	Termoablazione	TACE e TARE	Radioterapia stereotassica	Radioterapia tradizionale sulle metastasi	Trattamenti sistemici (TKI, immunoterapia, anticorpi anti-VEGF)

Per quanto concerne le opzioni terapeutiche, si raccomanda di seguire le indicazioni proposte dal pannello di esperti che hanno stilato le linee guida italiane multi-societarie per il trattamento del HCC^{5,6}.

Le decisioni terapeutiche devono essere basate su una valutazione multidisciplinare che consideri lo stato di salute generale del paziente, le comorbidità, lo stato nutrizionale, l'età e l'estensione del tumore. Viene ribadita l'importanza di adattare il trattamento alle specifiche condizioni cliniche del paziente, con un approccio personalizzato che includa resezione epatica, trapianto di fegato, terapie loco-regionali, terapie sistemiche e innovative.

L'eventuale utilizzo di terapie innovative quali la radioembolizzazione e la radioterapia esterna (stereotassica) andrebbe invece valutato multidisciplinariamente, tenendo conto, delle caratteristiche del paziente, dell'esperienza del centro e dell'adeguatezza tecnologica.

Negli ultimi anni, la vera innovazione terapeutica per i pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A) e HCC in stadio intermedio o avanzato è stata **l'introduzione dell'immunoterapia**, in particolare le combinazioni di Atezolizumab + Bevacizumab e di Tremelimumab + Durvalumab, come trattamento sistemico di prima linea. Per i pazienti che non possono ricevere questa combinazione, si raccomandano sorafenib o lenvatinib. Nei casi di progressione della malattia sotto sorafenib, regorafenib e cabozantinib rappresentano opzioni successive.

Per quanto concerne le potenziali innovazioni da sviluppare nei prossimi anni per migliorare il trattamento dei pazienti con HCC, andranno valutate: 1) la terapia sistemica come trattamento di "conversione" in una prospettiva di prossima evoluzione nella gestione del carcinoma epatocellulare avanzato; 2) la strategia adiuvante, neoadiuvante; 3) il ruolo del trattamento combinato pre-pianificato; 4) l'utilizzo delle combinazioni di immunoterapia nei pazienti Child-Pugh B con HCC in stadio intermedio o avanzato; 5) le strategie di seconda linea dopo la terapia di prima linea con Atezolizumab (studi clinici in corso).

Nell'ambito dei trattamenti, ci sembra importante sottolineare l'avanzamento innovativo anche delle terapie dell'ICC. Le linee guida, formulate secondo le indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità e sviluppate seguendo il **metodo GRADE** e le relative innovazioni sono state recentemente aggiornate tenendo conto delle **nuove evidenze relative alla chemioterapia di prima e seconda linea e all'efficacia delle terapie a bersaglio molecolare**. Nella complessa gestione dei pazienti con tale neoplasia, che richiede un approccio multidisciplinare specialistico sia in ambito diagnostico che terapeutico, sono infatti stati raggiunti nuovi risultati nell'ambito della terapia sistemica. In particolare, in pazienti con ICC non operabile e buon *Performance Status* si raccomanda un trattamento di prima linea secondo Gemcitabina e Cisplatino con l'aggiunta del Durvalumab. Inoltre, in pazienti con ICC e fusioni/riarrangiamenti del recettore 2

del fattore di crescita fibroblastica (FGFR2) dopo progressione alla prima linea di trattamento chemioterapico, viene suggerita la terapia con inibitori FGFR2.

MODELLO DI GESTIONE DEL PAZIENTE

TRA CRITICITÀ ED OPPORTUNITÀ

La **sorveglianza** del carcinoma epatocellulare è raccomandata dalle linee guida delle società scientifiche internazionali nei soggetti a rischio, vale a dire nei **pazienti con cirrosi di qualsiasi eziologia e con infezione cronica da HBV**. Essa dovrebbe essere effettuata con l'ecografia addominale semestrale eventualmente associata all'alfa-fetoproteina, ma i dati globali (soprattutto generati negli Stati Uniti) riportano che meno di un quarto dei soggetti a rischio si sottopone a sorveglianza^{7,8}.

Tra i limiti nel processo di screening ci sono la limitata consapevolezza della malattia in pazienti e operatori sanitari e la difficoltà di riconoscere i pazienti a rischio. Le maggiori difficoltà per la sorveglianza (mancato riconoscimento del rischio, compliance dei pazienti, minore accuratezza nell'ecografia della diagnosi precoce) si osservano nei soggetti con disfunzione metabolica (MASLD), con o senza iperconsumo alcolico, nei quali il tumore epatico presenta la neoplasia a più rapida crescita in tutto il mondo.

Le possibili **opportunità e azioni di miglioramento** nell'ambito della sorveglianza potranno essere: 1) strumenti di stratificazione del rischio per identificare i pazienti a più alto rischio sui quali indirizzare la sorveglianza; 2) protocolli di esame di risonanza magnetica con tempi più brevi all'interno dello scanner per poter rendere questa metodica di sorveglianza *cost-effective* in pazienti stratificati per rischio e selezionati, nei quali l'ecografia è meno affidabile, come quelli con obesità o marcata eterogeneità parenchimale; 3) biomarcatori da soli o in combinazione tra loro oppure tramite algoritmi che includono diverse variabili che possano essere utilizzati per la stratificazione del rischio oppure per la sorveglianza, in alternativa alla ecografia o in combinazione con essa per aumentarne l'accuratezza.

La **gestione del paziente** con diagnosi di HCC si basa su 4 cardini:

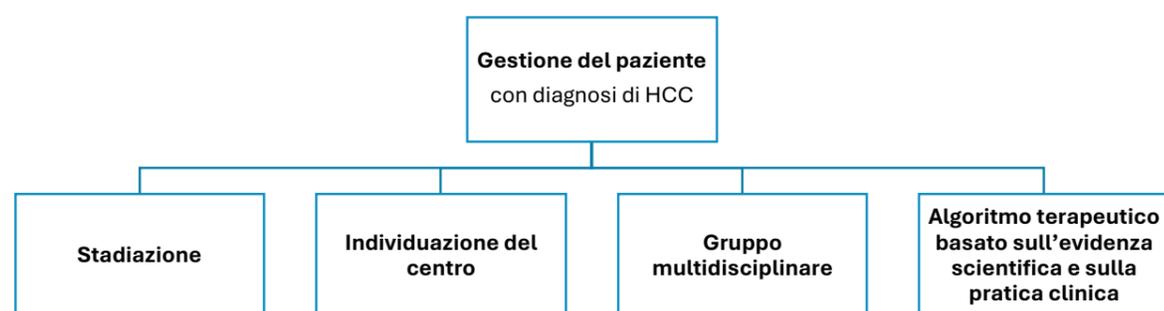
1) la **stadiazione** mediante un sistema che consideri non solo il tumore (numero, dimensioni delle lesioni, invasione vascolare e metastasi), ma anche la **funzionalità epatica sottostante** (80% dei tumori insorge in pazienti con cirrosi) e il grado di ipertensione portale, sia al momento della diagnosi che nel corso delle diverse terapie, e le condizioni generali del paziente (sintomi oncologici, comorbidità, età...);

2) la disponibilità da parte del **Centro** che ha in carico il paziente di tutte le metodiche di trattamento oppure la possibilità di inviare il paziente ad un altro centro (sistema "hub and spoke") nel caso il miglior trattamento per il paziente non sia disponibile al centro. Questo dovrebbe avvenire per mezzo del sistema delle reti oncologiche, le quali, tuttavia, non sono garantite su tutto il territorio nazionale e

per tutte le patologie oncologiche.

3) **istituzione di un gruppo multidisciplinare** per la discussione dei casi clinici che sia composto da specialisti nelle varie discipline coinvolte nella gestione del HCC (gastroenterologo/epatologo, oncologo, radiologo diagnosta e interventista, chirurgo “epatobiliare” e dei trapianti, medico di medicina nucleare, “*radiation oncologist*”, palliativista) presenti nel Centro, oppure coinvolti in reti predefinite che vedano anche la predisposizione di **Piani Diagnostico Terapeutici Assistenziali** (PDTA) dedicati;

4) applicazione di un **algoritmo terapeutico** basato sull’evidenza scientifica e sulla pratica clinica, scegliendo il miglior trattamento possibile per ciascun paziente secondo una gerarchia terapeutica e una valutazione multiparametrica per ciascun caso discusso collegialmente.



RACCOMANDAZIONI



RETI ONCOLOGICHE E TEAM MULTIDISCIPLINARI

- Alcuni dei punti cardine sopra elencati, riconosciuti nelle ultime linee guida multi-societarie italiane realizzate da AIOM e risalenti al 2019⁹, devono trovare una corretta applicazione nelle varie realtà italiane, **implementando il sistema delle reti oncologiche “hub and spoke” con la tecnologia disponibile** e secondo il modello indicato nel nuovo **Piano Oncologico Nazionale 2023-2027**¹⁰ così come nelle **Linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica** del 2019¹¹. La **formazione degli operatori**, così come prevista dai DM 70 e 77¹²¹³ e basata su programmi specifici per la gestione del paziente, del rischio clinico e l’effettuazione di diagnosi e trattamenti equi, differenziati ed efficaci, nonché la **verifica dei volumi di trattamento di questa patologia**, dovranno essere ulteriori aspetti di miglioramento nei prossimi anni.
- Un ulteriore aspetto rilevante nella gestione di questa patologia è il **rispetto dei principi di equità, fattibilità ed accettabilità per il paziente**. Tuttavia, ad oggi, sul territorio nazionale e all’interno delle singole regioni, i principi di equità e fattibilità non riescono ad essere garantiti per tutti i pazienti e per tutti i trattamenti proposti nelle linee guida nazionali ed internazionali. Difatti, non tutti i centri che gestiscono pazienti con tumore primitivo epatico hanno a disposizione tutte le tecniche curative riportate nelle linee guida o adeguato *expertise* laddove le metodiche siano presenti. In parte tale *gap* terapeutico potrebbe essere migliorato **dall’effettiva funzionalità di reti che garantiscano l’effettiva discussione multidisciplinare di tutti i casi**, garantendo anche opzioni terapeutiche e valutazione di *expertise* non presenti in alcuni centri. Nell’ambito poi del principio di accettabilità per i pazienti, si sottolinea l’importanza della possibilità di spiegare al paziente le opzioni proposte e le possibili alternative, in un linguaggio semplice e comprensibile, **implementando** laddove non ancora presente, **la figura di un infermiere specializzato che lavori in collaborazione con il team fornendo supporto emotivo a pazienti e familiari, nonché tutte le informazioni di cui il paziente possa necessitare**.
- Nell’ottica della migliore gestione del paziente con neoplasia si rivela opportuno garantire la **piena realizzazione delle reti oncologiche in tutte le regioni**, così come previsto dal **DM70** e dal nuovo **Piano Oncologico Nazionale 2023-2027**. Come già affrontato, infatti, nel capitolo precedente, **ad oggi le reti seppur presenti in tutte le regioni non garantiscono sempre PDTA dedicati per tutte le patologie oncologiche**, come invece raccomandato dalle **Linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica** del 2019. Tali reti, oltre che improntate su basi tecnologiche, dovranno essere composte da **operatori appositamente formati nella gestione di HCC** e che siano altresì aggiornati sulle opzioni terapeutiche disponibili. Le varie realtà locali dovrebbero inoltre impegnarsi ad implementare dei **PDTA dedicati per il carcinoma epatocellulare**, essendo che ad esso troppo spesso al momento non viene dedicato un apposito PDTA all’interno delle stesse reti regionali. Linee guida reti onco 2019.
- Con riferimento poi ai **team multidisciplinari** che prendono in carico il paziente,

si dovrebbero integrare negli stessi tutte le **figure legate alle varie comorbidità che caratterizzano l'HCC**, come riportato nella figura sottostante (Figura 3).

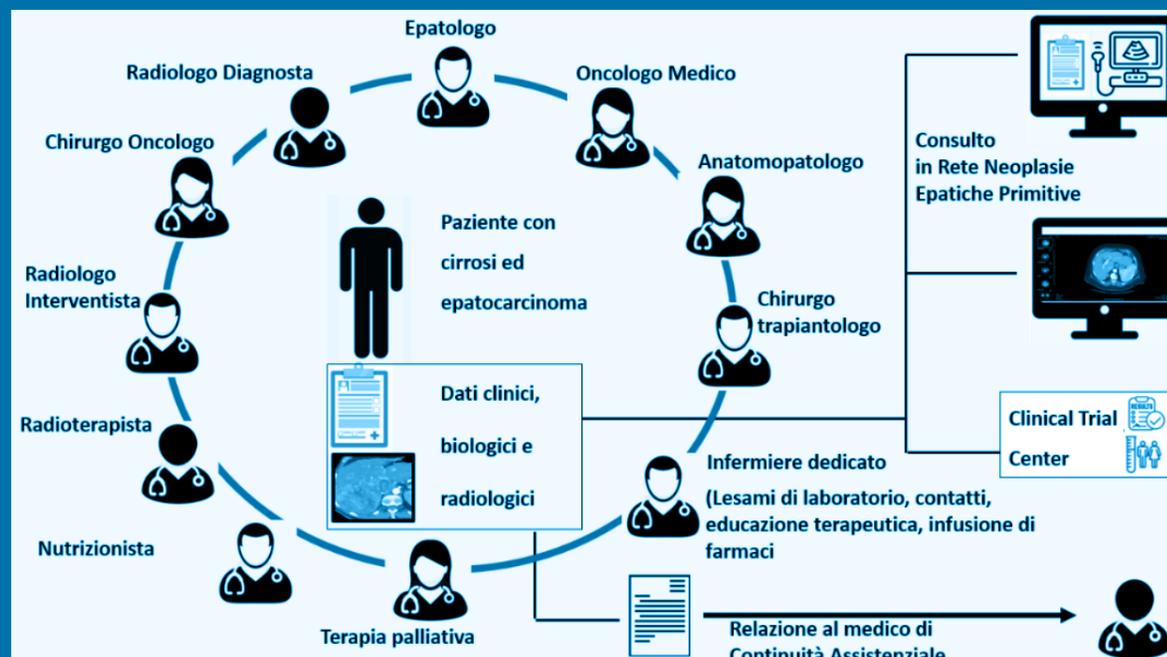


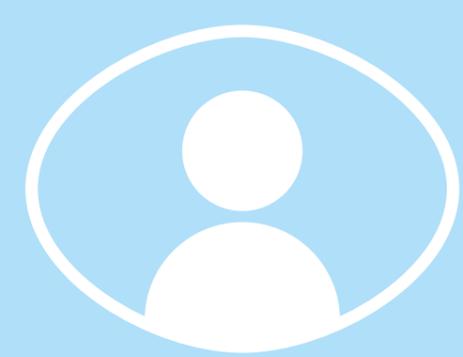
Figura 3. Figura tratta dalle Linee Guida sul Trattamento multidisciplinare del carcinoma epatocellulare nel 2023¹⁴, come modificata dagli autori del capitolo.

Tale figura mostra l'ideale costituzione di un **gruppo multidisciplinare che vede al centro il paziente**. Sono evidenziate le figure essenziali di un gruppo multidisciplinare (al quale di volta in volta possono essere aggiunte ulteriori figure specialistiche). Anche in questo caso, risulta evidente il ruolo della **Rete oncologica** (regionale o interregionale) che possa colmare eventuali carenze del singolo Centro (un esempio su tutti relativamente al centro trapianti), ma anche la necessità di una **stretta collaborazione con il Medico di Medicina Generale** che ha in carico il paziente. Alle base di tale organizzazione vi è la **possibilità di offrire al paziente ogni opzione terapeutica indipendentemente dal centro che lo ha inizialmente preso in carico**.

DIAGNOSI PRECOCE

- La diagnosi precoce della neoplasia è fondamentale nel ridurre le complicanze e il tasso di mortalità, con evidenti benefici derivanti da un adeguato programma di *screening* oncologico. Ai fini di massimizzare i risultati derivanti dalla suddetta attività, **nell'aggiornamento del Piano Nazionale della Prevenzione (PNP)¹⁵**, che dovrebbe avvenire entro il 2025 e i cui lavori non sono ancora iniziati, sarebbe opportuno rafforzare obiettivi e risultati di offerta ed erogazione dei programmi di *screening* oncologico organizzato su tutto il territorio nazionale.
- Sempre nell'ambito di una **diagnosi precoce** e di una **sorveglianza continua** dovrebbero essere implementate **delle linee guida nazionali da applicarsi nella medicina generale** che possano coadiuvare il medico di base nella gestione e indicazione di esami di controllo appropriati a soggetti che presentano particolari fattori di rischio e consentano di attuare efficacemente l'attività di sorveglianza

nei pazienti con cirrosi di qualsiasi eziologia e con infezione cronica da HBV, così da potere ottenere una aderenza più capillare ed al tempo stesso omogenea nelle varie regioni.



EpaC

IL PUNTO DI VISTA DEI PAZIENTI

È certamente un fatto che i pazienti con cirrosi e/o malattia epatica avanzata abbiano una scarsa conoscenza e percezione del rischio legato alla possibile insorgenza di epatocarcinoma (HCC) e, quindi, alla necessità di effettuare un monitoraggio periodico puntuale, al fine di poter ricevere una diagnosi precoce per HCC che consenta una gestione ottimale di questa complicanza. In tale contesto, svolge un ruolo fondamentale il Medico di Medicina Generale (MMG), il quale dovrebbe essere maggiormente sensibilizzato sulla necessità di un costante monitoraggio dei pazienti con malattia epatica avanzata presso strutture specializzate.

Ad oggi, però, vi è ancora una scarsa informazione di MMG e pazienti sulle attuali effettive possibilità terapeutiche e sulle strutture adeguate a cui potersi rivolgere per la gestione dell'epatocarcinoma.

Questo rappresenta una problematica di grande rilievo: non è infrequente che i pazienti si trovino di fronte a strutture ospedaliere non strutturate sufficientemente in termini di personale esperto, capacità diagnostica, interventistica e gestione farmacologica, trovandosi nella condizione di dover cambiare struttura più volte e finendo così per approdare troppo tardi nel luogo giusto per la loro corretta presa in carico.

Proprio a tal fine, la nostra Associazione ha in allestimento una mappatura di strutture di eccellenza, al fine di agevolare l'indirizzamento dei pazienti nelle strutture più appropriate e nel modo più rapido possibile¹⁶.

La rapidità di presa in carico dei pazienti con HCC o sospetto HCC è cruciale per guadagnare potenzialmente anni di vita, compreso l'inserimento nelle lista d'attesa per ricevere un trapianto di fegato e per il mantenimento di una decorosa qualità della vita.

D'altra parte sono sempre più frequenti situazioni in cui un paziente risulta alla diagnosi ineleggibile per entrare in lista per il trapianto ma, attraverso sapienti strategie farmacologiche e interventistiche, è possibile intervenire con il "downstaging". Questa tecnica permette di ridurre

le masse tumorali e/o metastatiche a una dimensione che consente di rientrare nei criteri per essere inseriti in lista di attesa per trapianto di fegato, dando così al paziente la speranza di guadagnare preziosi anni di vita. Il tutto, però, a patto che si riesca ad avere una diagnosi precoce e si venga indirizzati in una struttura in grado di poter garantire le migliori opzioni di cura disponibili.

Sino a qualche anno fa era quasi impensabile produrre questi risultati ma dobbiamo fare ancora molti sforzi di comunicazione per trasmettere ai diretti interessati che ora esistono nuove prospettive di sopravvivenza molto interessanti.

Sempre con lo sguardo rivolto alla diagnosi precoce, è nostra convinzione che esistano moltissimi casi di cirrosi, di varia eziologia, non ancora diagnosticate.

Tenendo presente che la cirrosi è nell'80% dei casi l'anticamera del tumore al fegato e che diversi pazienti giungono nelle strutture ospedaliere con tumori in fase avanzata a causa dell'assenza di una regolare sorveglianza, sarebbe fondamentale effettuare una ricerca per identificare precocemente i pazienti con malattia di fegato avanzata.

Ciò potrebbe avvenire, ad esempio, ricercando all'interno dei numerosi database regionali o individuali dei MMG i soggetti che presentano piastrine basse senza però che siano stati fatti approfondimenti sulle cause, le quali, nella stragrande maggioranza dei casi, si rivelano essere derivanti da un danno epatico importante.

Infatti, facendo emergere per tempo le cirrosi è possibile attivare un monitoraggio tale da consentire una diagnosi precoce di HCC.

Quanto detto è stato dimostrato anche da una survey realizzata nel corso del 2021¹⁷ su pazienti che hanno o hanno avuto tumore al fegato, attraverso cui EpaC ha raccolto molte informazioni sul percorso diagnostico-terapeutico e sui bisogni dei pazienti affetti da tali neoplasie.

Uno dei principali dati emersi è la richiesta di indicazioni chiare e facilmente reperibili riguardo i centri cui potersi rivolgere e in cui poter intraprendere tutte le eventuali strategie di intervento, trattamento o terapia necessarie (Figura 4).

Suggerimenti e bisogni

COSA RITIENI POSSA ESSERE DI AIUTO PER I PAZIENTI CON TUMORE AL FEGATO? – RISPOSTA MULTIPLA POSSIBILE



Figura 4. Bisogni, necessità e suggerimenti dei partecipanti relativamente all'assistenza nel percorso di gestione e terapia del tumore epatico. Estratto survey Epac 2021 dedicata ai pazienti con tumore epatico in atto e pregresso.

Note e riferimenti bibliografici

- 1 Mancini S, Bucchi L, Zamagni F, Guzzinati S, Dal Maso L, Rugge M, Bisceglia L, Serraino D, Casella C, Caldarella A, Falcini F, Musolino A, Carrozzini G, Rizzello RV, Mangone L, Mazzoleni G, Seghini P, Ferretti S, The Italian Cancer Registries' Collaborative Group. Trends in Liver Cancer Incidence and Survival in Italy by Histologic Type, 2003-2017. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 14;14(24):6162. doi: 10.3390/cancers14246162. PMID: 36551647; PMCID: PMC9777051.
- 2 Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, Bray F. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):335-349.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.068. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32247694; PMCID: PMC8630546.
- 3 Mancini S, Bucchi L, Zamagni F, Guzzinati S, Dal Maso L, Rugge M, Bisceglia L, Serraino D, Casella C, Caldarella A, Falcini F, Musolino A, Carrozzini G, Rizzello RV, Mangone L, Mazzoleni G, Seghini P, Ferretti S, The Italian Cancer Registries' Collaborative Group. Trends in Liver Cancer Incidence and Survival in Italy by Histologic Type, 2003-2017. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 14;14(24):6162. doi: 10.3390/cancers14246162. PMID: 36551647; PMCID: PMC9777051.
- 4 Garuti F, Neri A, Avanzato F, Gramenzi A, Rampoldi D, Rucci P, Farinati F, Giannini EG, Piscaglia F, Rapaccini GL, Di Marco M, Caturelli E, Zoli M, Sacco R, Cabibbo G, Marra F, Mega A, Morisco F, Gasbarrini A, Svegliati-Baroni G, Foschi FG, Missale G, Masotto A, Nardone G, Raimondo G, Azzaroli F, Vidili G, Brunetto MR, Trevisani F; ITA.LI.CA study group. The changing scenario of hepatocellular carcinoma in Italy: an update. *Liver Int*. 2021 Mar;41(3):585-597. doi: 10.1111/liv.14735. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33219585.
- 5 Cabibbo G, Daniele B, Borzio M, et al. Multidisciplinary Treatment of Hepatocellular Carcinoma in 2023: Italian practice Treatment Guidelines of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), Italian Association of Medical Oncology (AIOM), Italian Association of Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery (AICEP), Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO), Italian Association of Radiology and Clinical Oncology (AIRO), Italian Society of Pathological Anatomy and Diagnostic Cytology (SIAPeC-IAP), Italian Society of Surgery (SIC), Italian Society of Gastroenterology (SIGE), Italian Society of Medical and Interventional Radiology (SIRM), Italian Organ Transplant Society (SITO), and Association of Patients with Hepatitis and Liver Disease (EpaC) - Part I - Surgical treatments. *Dig Liver Dis*. 2023 Nov 28:S1590-8658(23)01019-8. doi: 10.1016/j.dld.2023.10.029. Epub ahead of print. PMID: 38030455.
- 6 Cabibbo G, Daniele B, Borzio M, et al. Multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma in 2023: Italian practice Treatment Guidelines of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), Italian Association of Medical Oncology (AIOM), Italian Association of Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery (AICEP), Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO), Italian Association of Radiology and Clinical Oncology (AIRO), Italian Society of Pathological Anatomy and Diagnostic Cytology (SIAPeC-IAP), Italian Society of Surgery (SIC), Italian Society of Gastroenterology (SIGE), Italian Society of Medical and Interventional Radiology (SIRM), Italian Organ Transplant Society (SITO), and Association of Patients with Hepatitis and Liver Disease (EpaC) - Part II - Non-surgical treatments. *Dig Liver Dis*. 2023 Dec 4:S1590-8658(23)01020-4. doi: 10.1016/j.dld.2023.10.028. Epub ahead of print. PMID: 38052656.
- 7 Ladhani S, Ohri A, Wong RJ. Disparities in Hepatocellular Carcinoma Surveillance: Dissecting the Roles of Patient, Provider, and Health System Factors. *J Clin Gastroenterol*. 2020 Mar;54(3):218-226. doi: 10.1097/MCG.0000000000001313. PMID: 31913877.
- 8 Marquardt P, Liu PH, Immergluck J, Olivares J, Arroyo A, Rich NE, Parikh ND, Yopp AC, Singal AG. Hepatocellular Carcinoma Screening Process Failures in Patients with Cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2021 Sep;5(9):1481-1489. doi: 10.1002/hep4.1735. Epub 2021 May 4. PMID: 34510836; PMCID: PMC8435280.
- 9 Linee guida Epatocarcinoma - AIOM (2020)
- 10 Piano Oncologico Nazionale 2023-2027
- 11 Linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica (adottate dalla Conferenza Stato-Regioni il 17 aprile 2019)
- 12 Decreto Ministeriale 2 aprile 2015, n.70 (G.U. 4 giugno 2015, Serie Generale n. 127)
- 13 Decreto Ministeriale 23 maggio 2022, n. 77 (G.U. 22 giugno 2022, Serie Generale n. 144)
- 14 Cabibbo G, Daniele B, Borzio M, Casadei-Gardini A, Cillo U, Colli A, Conforti M, Dadduzio V, Dionisi F, Farinati F, Gardini I, Giannini EG, Golfieri R, Guido M, Mega A, Minozzi S, Piscaglia F, Rimassa L, Romanini L, Pecorelli A, Sacco R, Scorsetti M, Viganò L, Vitale A, Trevisani F. Multidisciplinary Treatment of Hepatocellular Carcinoma in 2023: Italian practice Treatment Guidelines of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), Italian Association of Medical Oncology (AIOM), Italian Association of Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery (AICEP), Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO), Italian Association of Radiology and Clinical Oncology (AIRO), Italian Society of Pathological Anatomy and Diagnostic Cytology (SIAPeC-IAP), Italian Society of Surgery (SIC), Italian Society of Gastroenterology (SIGE), Italian Society of Medical and Interventional Radiology (SIRM), Italian Organ Transplant Society (SITO), and Association of Patients with Hepatitis and Liver Disease (EpaC) - Part I - Surgical treatments. *Dig Liver Dis*. 2024 Feb;56(2):223-234. doi: 10.1016/j.dld.2023.10.029. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38030455.
- 15 Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025
- 16 <https://www.tumorefegato.it/dove-curarsi>
- 17 Gardini I., Bartoli M., Silvia F., Conforti M., Associazione EpaC onlus. Survey a pazienti con tumore epatico. Indagine per l'individuazione e la definizione dei bisogni, esigenze e difficoltà dei pazienti con diagnosi presente o pregressa di tumore epatico. Novembre 2021 <https://www.epac.it/cm-files/2021/11/29/indagine.pdf>

8

TRAPIANTO DI FEGATO

A cura di **Stefano Gitto, Quirino Lai e Giuseppe Marrone**

Il trapianto di fegato è un complesso procedimento chirurgico che comporta la sostituzione di un fegato compromesso da un punto di vista funzionale e/o colpito da una patologia neoplastica, con un organo sano proveniente da un donatore. Nel trapianto convenzionale, il nuovo organo proviene da un soggetto deceduto e viene impiantato nella stessa posizione anatomica del fegato nativo che viene rimosso. Pertanto, questo tipo di trapianto viene definito ortotopico¹.

Una tecnica alternativa è rappresentata dallo “*split liver*”. In questo caso, il fegato del donatore deceduto viene chirurgicamente diviso in due parti, ottenendo un emifegato destro e un emifegato sinistro. Il sinistro generalmente viene impiegato in ambito pediatrico, il destro in un ricevente adulto dalla massa corporea contenuta².

In molti paesi asiatici, per motivi religiosi e culturali, non vengono utilizzati organi o tessuti da donatore deceduto. Pertanto, vi è una radicata tradizione di trapianto da donatore vivente. Si utilizza quindi una parte del fegato del donatore (generalmente il lobo sinistro). Tale procedura, minoritaria nei paesi occidentali, sta però trovando nel corso degli anni uno spazio crescente anche in Europa e Nord America, rappresentando uno strumento utile per ampliare il pool dei donatori³.

TIPOLOGIE DI TRAPIANTO		
Trapianto ortotopico: organo proveniente da soggetto deceduto	<i>Split liver</i> : divisione del fegato del donatore deceduto in due parti	Trapianto da donatore vivente

Il trapianto di fegato rappresenta una consolidata opzione terapeutica garantendo ragguardevoli risultati in termini di sopravvivenza del paziente e dell'organo a 1 e 5 anni dall'intervento come mostrato in Figura 1 [4].

Arco temporale 2000-2020			
Sopravvivenza media del paziente		Sopravvivenza media dell'organo	
a 1 anno	87,2%	a 1 anno	82,9%
a 5 anni	75,8%	a 5 anni	71,4%

Figura 1. Sopravvivenza del paziente e dell'organo a 1 e 5 anni dal trapianto di fegato.

INDICAZIONI AL TRAPIANTO

In linea generale, il trapianto trova indicazione e rappresenta una terapia salva-vita, quando si possa ottenere un beneficio trapiantologico (“*transplant benefit*”), ovvero quando si riesca a prolungare la sopravvivenza del paziente e, contestualmente, migliorarne significativamente la qualità di vita⁴.

Può esservi **indicazione a trapianto in seguito ad un danno epatico acuto, ad una patologia cronica che determini una cirrosi avanzata o in presenza di una neoplasia epatica primitiva o metastatica non suscettibile di terapia radicale** (primariamente resettiva) all'interno di ben codificati criteri di selezione del tipo e dello stadio della neoplasia⁵.

L'insufficienza epatica acuta rappresenta circa l'8% delle indicazioni a trapianto su scala europea. Tra le sue cause principali, si segnala l'epatite acuta da virus A o B, l'intossicazione da paracetamolo o l'assunzione di sostanze epatotossiche quali, per esempio, l'*Amanita phalloides*⁶.

La cirrosi, nella sua fase avanzata, rappresenta poco meno del 60% delle indicazioni a trapianto registrate in Europa. Il virus dell'epatite C e B hanno rappresentato per molti anni le principali indicazioni a trapianto, ma lo sviluppo di farmaci antivirali estremamente efficaci e potenti e, nel caso dell'infezione da HBV, una estesa campagna vaccinale, hanno fatto sì che **queste indicazioni siano in decremento** e, molto probabilmente, destinate nelle prossime decadi a scomparire. **Fra le indicazioni a trapianto, mantiene invece un ruolo preminente come causa di cirrosi epatica la patologia cronica da alcol. Un'indicazione crescente è inoltre rappresentata dalla steatosi epatica su base metabolica (MASLD)⁷, che nella sua forma avanzata anche complicata da HCC, sta diventando via via più frequente come causa di iscrizione in lista d'attesa per trapianto^{8,9}.**

Esistono poi cause meno comuni di danno epatico cronico, quali le patologie epatiche immuno-mediate, le malattie genetiche, le malattie metaboliche, le epatopatie colestatiche, le malattie vascolari epatiche (es. la Sindrome di Budd-Chiari), la patologia policistica, e alcune patologie tumorali epatiche benigne.

I tumori maligni primitivi del fegato, primariamente rappresentati dall'epatocarcinoma (HCC), rappresentano il 15% delle indicazioni a trapianto su scala europea. Nello scenario italiano, **la percentuale di soggetti iscritti in lista per epatocarcinoma è superiore rispetto a quella osservata globalmente a livello europeo** con una percentuale di pazienti iscritti in lista **per HCC che ha raggiunto il 46,7% nel 2020¹⁰**. L'HCC rappresenta la neoplasia maligna primitiva epatica più comune, e può insorgere nel contesto di una patologia epatica cronica, sia in stato pre-cirrotico che cirrotico, e raramente anche su fegato sano.

Tradizionalmente, al fine di ridurre il rischio di recidiva di malattia neoplastica nel post-trapianto, **i pazienti con HCC devono soddisfare i “criteri di Milano” per poter essere accettati in lista d'attesa¹¹:**

- presenza di un singolo nodulo di HCC minore o uguale a 5 cm di diametro, oppure fino a tre noduli ciascuno con diametro inferiore o uguale a 3 cm;

- assenza di localizzazioni tumorali extraepatiche;
- assenza di invasione macrovascolare neoplastica visualizzabile alle tecniche di “imaging” o biopsia.

Nel corso degli ultimi anni, tuttavia, vi sono crescenti evidenze inerenti la possibilità di candidare a trapianto utilizzando criteri meno restrittivi oppure pazienti con neoplasie inizialmente più estese, ma riconducibili entro i criteri convenzionali di trapiantabilità attraverso l'uso di terapie loco-regionali definite come “*downstaging therapy*”¹².

Il progressivo ampliamento delle indicazioni a trapianto per HCC ha tuttavia un delicato punto di equilibrio. Da un lato vi è la necessità di non escludere dal percorso trapiantologico pazienti con neoplasia fuori dai criteri di trapiantabilità ma con un'ottima previsione di sopravvivenza, e dall'altro mantenere i tassi di recidiva di patologia tumorale sotto una soglia tale da mantenere un adeguato “*transplant benefit*”. **In questo contesto, il recente sviluppo di protocolli immunoterapici potrebbe ampliare ulteriormente la quota di pazienti potenzialmente trapiantabili introducendo tuttavia nuovi punti di dibattito scientifico.** Per esempio, pazienti trattati con immunoterapia sembrano mostrare un maggior rischio di rigetto.

L'ambito onco-trapiantologico rappresenta certamente uno dei campi di maggior potenziale scientifico, e le istituzioni dovrebbero sostenere il più possibile la ricerca scientifica per implementare l'allocatione degli organi in questo preciso contesto.

È in corso un **profondo mutamento delle indicazioni tradizionali al trapianto**, con le infezioni da virus epatotropi maggiori (HCV e HBV) in continua riduzione ed indicazioni quali la malattia da alcol, MASLD e HCC in costante incremento.

NUOVE INDICAZIONI PER IL TRAPIANTO

Colangiocarcinoma

La possibilità di eseguire con risultati soddisfacenti il trapianto in pazienti altamente selezionati affetti da colangiocarcinoma peri-ilare è stata dimostrata oltre 20 anni fa nella casistica della Mayo Clinic. Nel protocollo terapeutico ideato presso la Mayo Clinic i pazienti con colangiocarcinoma peri-ilare di piccole dimensioni ma non resecabili e senza apparenti segni di diffusione di malattia vengono sottoposti a un protocollo di radio-chemioterapia neoadiuvante e, dopo un periodo di consolidamento con solo chemioterapia, ad una laparoscopia diagnostica per escludere la presenza di localizzazioni linfonodali o diffusione di malattia e, infine, a trapianto. Con tale approccio si sono raggiunte sopravvivenze a 5 anni pari al 65%, nettamente superiori a quelle ottenibili con l'approccio chemioterapico standard¹³. I risultati ottenuti presso la Mayo Clinic sono stati replicati in successive esperienze e l'indicazione a trapianto per colangiocarcinoma peri-ilare è ormai ampiamente condivisa dalla comunità scientifica e riconosciuta come opzione terapeutica nella recente Linea Guida multisocietaria “Colangiocarcinoma Intraepatico e Perilare”¹⁴. **Si tratta in ogni caso di un approccio terapeutico innovativo, che aumenta la complessità della gestione del percorso terapeutico del paziente.**

Solo negli ultimi anni, si è aggiunto come indicazione al trapianto anche il colangiocarcinoma intraepatico. Pazienti con un colangiocarcinoma intraepatico inferiore a 2 cm di diametro insorto su fegato cirrotico hanno mostrato dopo trapianto di fegato sopravvivenze pari al 65% a 5 anni¹⁵.

L'introduzione di **nuovi farmaci chemioterapici da poter utilizzare in un setting neoadiuvante stanno ampliando la possibilità di trapiantare pazienti con colangiocarcinoma intraepatico inizialmente non resecabile anche su fegato sano**, ma al momento attuale questa indicazione viene effettuata solo all'interno di protocolli sperimentali.

Metastasi epatiche da carcinoma coloretale

Un ulteriore fronte di ampliamento delle indicazioni al trapianto di fegato per neoplasie è rappresentato dal trapianto per metastasi epatiche da carcinoma coloretale. Negli ultimi dieci anni, con la pubblicazione di due studi condotti in nord Europa (SECA I e SECA II trial) che hanno mostrato risultati incoraggianti¹⁶, l'interesse su tale indicazione è cresciuta in maniera considerevole. I pazienti potenzialmente candidabili a trapianto devono essere altamente selezionati e devono presentare una localizzazione metastatica esclusiva a livello del fegato e non suscettibile di altra terapia chirurgica. Tutti i potenziali candidati devono essere sottoposti ad un protocollo di chemioterapia neoadiuvante con una risposta consolidata dopo un periodo di osservazione post-trattamento. Sul territorio nazionale sono attualmente in corso vari studi multicentrici sull'argomento, tra cui lo studio COLT, coordinato dalla Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, e lo studio MELODIC, coordinato dalla Azienda Ospedaliera di Padova, i cui risultati dovrebbero essere disponibili a breve. I risultati di tali studi potrebbero influenzare in maniera rilevante lo scenario della attività trapiantologica per indicazioni oncologiche, considerando l'elevatissimo numero di pazienti con cancro del colon-retto (terza causa di morte per neoplasia in Italia con circa 50.000 nuovi casi nel 2023). Come per il colangiocarcinoma, questa nuova indicazione a trapianto aumenta la complessità della gestione del percorso terapeutico dei pazienti, a fronte di una prospettiva di risultati ragguardevoli in termini di sopravvivenza.

Negli ultimi anni **le indicazioni al trapianto di fegato hanno subito un ampliamento, soprattutto in ambito oncologico**, estendendosi anche al colangiocarcinoma e alle metastasi epatiche da carcinoma coloretale^{17,18,19}.

LA RETE NAZIONALE TRAPIANTI

In Italia esiste una Rete Nazionale Trapianti, finalizzata alla presa in carico dei pazienti con modalità formalizzate e coordinate tra tutti i professionisti e le strutture che operano sul territorio. La legge 1 aprile del 1999, n.99 ha istituito il **Centro Nazionale Trapianti che si occupa di garantire l'indirizzo di tutta la Rete Nazionale, il coordinamento generale delle attività, il monitoraggio dell'attività e degli esiti e in occasioni ben precise svolge funzioni operative.**

Liste d'attesa e sistemi di allocazione

L'iscrizione in lista d'attesa avviene sulla base di criteri condivisi a livello nazionale ed internazionale che permettono di rendere omogenee le indicazioni al trapianto e garantire una gestione equa e trasparente delle liste d'attesa e della allocazione degli organi.

Con riferimento alle tempistiche della lista d'attesa, nell'arco temporale 2000-2020, il 63,2% dei pazienti era stato trapiantato ad un anno dall'iscrizione, mentre l'11,5% dei pazienti era uscito di lista per decesso o deterioramento clinico, secondo una raffinata analisi per rischi competitivi. Tuttavia, **nel periodo 2013-2020 si è osservato un miglioramento di tali dati: la probabilità di essere trapiantati ad un anno è passata al 69,2% ed il tasso di uscita per decesso o deterioramento clinico si è leggermente ridotto (10,3%)²⁰.**

Nel periodo 2000-2020 sono stati iscritti in lista d'attesa per trapianto di fegato 25.189 pazienti (94,3% pazienti adulti e 5,7% pediatrici). Tra i soggetti adulti i tre quarti erano maschi (74%), mentre in ambito pediatrico la distribuzione dei sessi è risultata sostanzialmente bilanciata (51% maschi, 49% femmine). Complessivamente, nel medesimo arco temporale, la maggior parte delle iscrizioni in lista è avvenuta per cirrosi scompensata (51% del totale) seguita dall'epatocarcinoma (38%). Tuttavia, negli anni **il numero di pazienti con epatocarcinoma ha presentato una tendenza al progressivo incremento fino a superare quella dei pazienti con cirrosi scompensata nel 2016, diventando da allora la principale indicazione²¹.**

In merito all'allocazione degli organi, il principio guida universalmente utilizzato è quello di dare priorità al paziente con maggior rischio di mortalità a breve termine. Al fine di rendere la candidabilità al trapianto quanto più equa e trasparente possibile e allo scopo di predire la sopravvivenza del paziente candidato, sono stati sviluppati diversi score prognostici. Fra questi, il più utilizzato è "Model for End-Stage Liver Disease" (MELD). I pazienti con insufficienza epatica acuta, invece, possono essere sottoposti a trapianto di fegato urgente, in conformità con sistemi di punteggio quali i criteri del "King's College" e i criteri di "Clichy"²².

La mortalità e il punteggio MELD sono correlati linearmente tra i pazienti con malattia epatica terminale inseriti in lista per il trapianto di fegato, con una mortalità a 3 mesi stimata del 4%, 27%, 76%, 83% e 100% per punteggi MELD di <10, 10-19, 20-29, 30-39 e 40 o più rispettivamente²³. Il trapianto epatico è raccomandato per valori di MELD ≥15, in quanto tale punteggio garantisce la sussistenza di un "transplant benefit"²⁴.

Attualmente, a livello nazionale, il sistema basato sul MELD è stato sostituito dal MELDNa, che ha mostrato una migliore performance nella predizione del rischio di mortalità in lista per attesa di trapianto²⁵.

Poiché i pazienti con HCC che necessitano di un trapianto potrebbero non presentare una sufficiente compromissione per ricevere immediatamente un organo, e poiché un periodo di attesa prolungato spesso porta alla progressione del tumore oltre i criteri trapiantologici convenzionali, a questi pazienti vengono assegnati punti MELDNa supplementari in base alle caratteristiche del tumore (stadio, livelli di alfa-fetoproteina e risposta alle procedure di riduzione della massa tumorale). Ci sono molte altre condizioni, oltre all'HCC, in cui la mortalità a breve termine non è adeguatamente predetta dal sistema MELDNa. Queste costituiscono ulteriori eccezioni al sistema MELDNa.

e sono rappresentate, tra le altre, dal prurito incoercibile delle malattie colestatiche, dalla sindrome epato-polmonare, dall'ascite refrattaria e dall'idrotorace refrattario²⁶.

La **maggiore criticità in merito alla priorità in lista d'attesa è rappresentata dal garantire un'equità costante e un accesso al trapianto prioritario al paziente con il miglior "transplant benefit"**. Un sistema di allocazione che tenda a tale obiettivo dovrebbe essere quanto più omogeneo possibile su scala nazionale. Pertanto, appare auspicabile una **maggiore condivisione dei criteri allocativi fra i Centri Trapianto che garantisca il medesimo meccanismo di priorità e quindi un accesso alla risorsa trapianto quanto meno comparabile nelle varie aree geografiche**.

I CENTRI TRAPIANTO

La Rete Nazionale Trapianti è organizzata attraverso l'attività di **19 Centri Regionali e Interregionali** che coordinano i 22 Centri Trapianto D'Organo autorizzati per il trapianto di fegato (Tabella 1).

Ogni Centro adotta un Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), la cui definizione è in capo alle singole realtà regionali o locali. I PDTA rappresentano uno degli elementi considerati fondamentali per una gestione efficiente del paziente, finalizzati a organizzare e definire le tempistiche e le modalità della presa in carico tenendo conto della specifica struttura organizzativa e delle risorse disponibili. Tuttavia, le **modalità di gestione dei percorsi trapianto risultano spesso disomogenee sul territorio nazionale** con potenziali difficoltà e il rischio di iniquità nell'accesso ai trattamenti necessari. Dunque, sicuramente resta necessaria la redazione territoriale dei PDTA ma, allo stesso tempo, è indispensabile considerare **l'esigenza di garantire percorsi di cura il più possibile uniformi a livello nazionale nel rispetto delle specificità locali**.

Inoltre, **la disomogenea distribuzione dei Centri Trapianto sul territorio nazionale e la loro maggiore concentrazione nel Centro-Nord**, fa sì che ogni anno una quota significativa di pazienti debba spostarsi temporaneamente o stabilmente con uno o più familiari, per poter accedere ad un programma trapianto.

I Centri Trapianto delle regioni Emilia-Romagna, Piemonte, Veneto e Lazio ricevono il maggior numero di pazienti provenienti da altre regioni, mentre i residenti in Campania e in Puglia presentano il maggiore tasso di iscrizione presso Centri Trapianto di altre regioni²⁷. Ci sono poi alcune regioni che non hanno nemmeno un centro trapianti come Umbria, Valle d'Aosta, Molise, Abruzzo, Basilicata e Calabria e le Province autonome di Trento e Bolzano. Questo determina dei **costi economici e sociali considerevoli per il paziente e la famiglia, con un impatto sulla qualità di vita, sulle risorse familiari ed anche sulle attività lavorative**.

Tale accesso difficile alle cure rappresenta un rilevante elemento di fragilità del sistema trapianti, con una quota di cittadini penalizzata da un punto di vista clinico e socioeconomico. Peraltro, i sistemi di rimborso delle spese che il paziente ed i caregivers sono costretti a sostenere per spostarsi in altra regione (ad esempio, spese di trasporto e alloggio) o dei costi indiretti che devono in alcuni casi affrontare (come, ad esempio, la mancanza di entrate a causa della sospensione o chiusura di una attività lavorativa autonoma), avvengono su scala locale e non sono previste pratiche di rimborso o supporto approvate a livello nazionale.

Tabella 1. Attività di donazione e trapianto da cadavere e da vivente in soggetti adulti (anno 2023)²⁸

Regione (totale trapianti)	Centri Trapianto	N° Trapianti eseguiti	N° Donatori segnalati/donatori utilizzati	N° Donatori segnalati/utilizzati per milione di persone
Lombardia (284)	Milano Niguarda	110	507/281	50,8/28,2
	Bergamo	76		
	Milano Policlinico	57		
	Milano Ist. Tumori	41		
Emilia-Romagna (276)	Bologna	141	325/222	73,2/50
	Modena	135		
Veneto (191)	Padova	127	362/227	74,3/46,6
	Verona	64		
Lazio (185)	Roma S. Camillo	81	261/130	45,5/22,7
	Roma Gemelli	46		
	Roma Tor Vergata	26		
	Roma Sapienza	25		
	Roma Bambin Gesù	7		
Piemonte (176)	Torino	176	315 ^d /179	71,6 ^d /40,7
Toscana (134)	Pisa	134	393/169	106,4/45,8
Sicilia (98)	Palermo ISMETT	98	153/61	31,7/15,5
Liguria (39)	Genova	39	71/29	46,8/19,1
Marche (54)	Ancona	54	112/59	74,8/39,4
Puglia (54)	Bari	54	130/71	33/18
Campania (50)	Napoli Cardarelli	50	102/44	18,1/7,8
Sardegna (37)	Cagliari	37	115/61	72,3/38,4
Friuli-Venezia Giulia (29)	Udine	29	70/37	58,3/30,8
Abruzzo-Molise ^a			37/20	23,5/12,7
Calabria ^b			71/27	38,2/14,5
Basilicata ^c			8/4	14,7/7,3
Prov. Autonoma Trento			31/18	57,2/33,2
Prov. Autonoma Bolzano			15/9	28/16,8
Umbria			14/5	16,2/5,8

a: 14 trapianti eseguiti in convenzione con Roma Gemelli

b: 6 trapianti eseguiti in convenzione con Roma Sapienza

c: 6 trapianti eseguiti in convenzione con Roma S. Camillo

d: Incluso Valle D'Aosta

DISPONIBILITÀ DI DONAZIONI

Come noto, **il principale limite ad un sempre maggiore incremento del numero di trapianti è rappresentato dalla disponibilità di donazioni, nonostante si confermi il trend in crescita degli ultimi anni**²⁹. Infatti, nel 2022 i dati confermano l'aumento già registrato nel 2021 e in generale una tendenza di crescita costante negli anni, interrotta solo nel 2020 a causa della pandemia. Nel 2022, considerando tutti gli organi a livello nazionale sono stati segnalati 2662 donatori e sono stati utilizzati 1830 organi, di cui 369 per donazione da vivente. Il trend in crescita è confermato anche nel caso di trapianto del fegato: nel 2022 i trapianti di fegato totali sono stati 1.479 (1.445 complessivi da donatore deceduto e 34 trapianti da donatore vivente) pari a +6% rispetto al 2021)³⁰.

Inoltre, grazie all'evoluzione scientifica e ai progressi tecnologici, oggi è possibile utilizzare con successo e in sicurezza anche organi provenienti da donatori anziani. Questo ha portato conseguentemente anche ad un aumento dell'età media dei donatori d'organo in Italia che nel 2022 è risultata pari a 61 anni, con una lieve prevalenza del sesso maschile (56% dei donatori segnalati ed utilizzati). Il 14,8% dei donatori aveva un'età superiore agli 80 anni, con un incremento dell'1,2% rispetto all'anno precedente³¹.

Una crescita costante nell'aumento si deve anche alla possibilità di dichiarare in vita il proprio consenso o il dissenso alla donazione degli organi introdotta dalla legge 1 aprile 1999, n. 91 [16]. Più di recente, sono state definite varie modalità per esprimere la propria volontà di donazione per finalità di trapianto:

- registrazione presso ASL,
- registrazione sul sito AIDO,
- registrazione presso i comuni all'atto del rinnovo della carta d'identità,
- mediante dichiarazione in carta libera firmata e datata,
- compilando e firmando il tesserino blu del Ministero della Salute o le tessere delle Associazioni di settore

Al 31 dicembre 2022 sono state registrate **14.576.320 manifestazioni di volontà**, pari al **31,8% della popolazione maggiorenne interessata, con il 72% di consensi alla donazione**³².

Tuttavia, nonostante un aumento delle donazioni e un dato molto positivo relativo alle prestazioni di consenso alla donazione, resta:

- **una forte sproporzione tra domanda ed offerta**, dovuta anche alla diffusione delle indicazioni di trapianto e quindi di un numero maggiore di pazienti che necessitano questo trattamento e
- una significativa **disomogeneità a livello nazionale, con numeri più alti concentrati nelle regioni del nord Italia**. Il tasso medio italiano nel 2022 è stato di 24,7 donatori per milione di abitanti, con un evidente gradiente nord-sud: il massimo di 49,3 donazioni per milione si è registrato in Toscana e il minimo di 3,4 donazioni per milione in Basilicata.

NUOVE TECNOLOGIE

Una strategia per l'ampliamento del *pool* dei donatori è costituita dall'avvio e sviluppo di prelievo dell'organo da donatore a cuore fermo, anche grazie alla sempre maggiore disponibilità delle macchine per la perfusione d'organo³³. Tale programma, effettivamente avviato nel 2013, ha visto un progressivo incremento di attività con 193 donatori segnalati e 128 utilizzati nel 2022. La sopravvivenza dell'organo ad un anno si attesta tra il 91,2% ed il 76,3%.

Dall'altro lato però, **l'introduzione di nuove tecnologie comporta inevitabilmente un incremento dei costi connessi alla procedura di trapianto**³⁴. Uno studio condotto negli Stati Uniti ha mostrato che la preservazione di un fegato con una macchina di perfusione normotermica era molto più costosa rispetto alla preservazione in ghiaccio (88.923 vs. 52.446 dollari, $P < 0.001$). Tuttavia, i costi cumulativi a 90 giorni dal trapianto erano simili tra i due gruppi (221.952 vs. 219.049 dollari, $P = 0.726$), evidenziando quindi come l'uso della macchina di perfusione, riducendo le complicazioni, impatti positivamente sui costi globali. Tale dato era confermato anche nello specifico setting dei donatori a cuore fermo (preservazione dell'organo: 88.923 vs. 52.446 dollari, $P < 0.001$; costi a 90 giorni dopo trapianto: (194.225 vs. 194.185 dollari, $P = 0.932$)³⁵.

È evidente come **tecniche innovative** comportino un incremento dei costi per le strutture sanitarie, ma va tenuto presente come l'utilizzo di tali tecnologie, riducendo le complicazioni, **impatti positivamente sui costi globali e consenta di aumentare il pool dei donatori disponibili** permettendo di risparmiare i costi connessi alla cura e al mantenimento del paziente in lista d'attesa.

FASE POST-TRAPIANTO

Il miglioramento delle tecniche chirurgiche, lo sviluppo di nuovi protocolli immunosoppressivi nonché l'età crescente dei pazienti in lista d'attesa, stanno portando ad un profondo cambiamento della epidemiologia della popolazione trapiantata di fegato. I pazienti trapiantati mostrano da un lato sopravvivenze crescenti, dall'altro, una prevalenza di patologie metaboliche e cardiometaboliche sempre più significativa³⁶. Se consideriamo il paziente trapiantato che sopravviva oltre il primo anno, l'impatto maggiore su morbilità e mortalità è dato da patologie cardiovascolari e neoplastiche³⁷.

Considerando i primi 5 anni dopo il trapianto, le malattie cardiovascolari determinano il 12% dei decessi. Da sottolineare peraltro come in circa un terzo dei casi essi si realizzino nel primo anno dopo il trapianto³⁸.

Le malattie cardiovascolari si registrano sempre più frequentemente nella popolazione trapiantata unitamente ad una crescente incidenza di malattie metaboliche. Patologie quali l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la dislipidemia, riconoscono specifici fattori di rischio dopo il trapianto quali un maggiore apporto calorico, una crescente sedentarietà e un impatto negativo in termini metabolici dei farmaci immunosoppressori³⁹.

Un eccessivo aumento di peso è comune dopo il trapianto di fegato. In particolare, nei tre anni successivi al trapianto, si osserva un aumento medio del peso di circa 10 kg⁴⁰.

In tale contesto, appare **fondamentale intervenire precocemente dopo il trapianto mediante un'accurata educazione comportamentale del paziente.** Questo al fine di attuare una profilassi primaria ovvero un intervento precoce sul paziente trapiantato. Garantire un supporto clinico ma anche psicosociale, nutrizionale e inerente allo stile di vita appare centrale per condizionare positivamente la prognosi post-trapianto. In tal senso, sarebbe opportuno da parte delle istituzioni preposte, incrementare le risorse per la prevenzione primaria ed il trattamento delle patologie suddette, per esempio, implementando l'organico dei Centri deputati alla cura del paziente trapiantato con figure dedicate quali nutrizionista, psicologo, medico dello sport. Allo stato attuale, vi è infatti il rischio che l'alta incidenza di patologie cardiometaboliche post-trapianto vanifichi almeno in parte gli enormi progressi clinici, chirurgici e tecnologici di cui abbiamo fatto menzione precedentemente.

Considerando il periodo post-trapianto, è frequente lo sviluppo di dismetabolismo che determina un rilevante incremento di morbidità e mortalità correlate a malattie cardiovascolari. È fondamentale intervenire precocemente fin dalle prime settimane post-trapianto con una presa in carico inerente **agli stili di vita.**

Inoltre, **l'elevato tasso di migrazione sanitaria connesso al trapianto** introduce ulteriori potenziali problematiche anche nella fase post-trapianto. I soggetti trapiantati necessitano di un trattamento immunosoppressivo a lungo termine con farmaci su prescrizione specialistica su piano terapeutico e spesso con necessità di frequenti aggiustamenti posologici e di schema terapeutico nei primi mesi post-trapianto che, soprattutto in assenza di centri periferici che possono seguire il paziente nella fase post-trapianto nella regione di residenza, costringono il soggetto trapiantato a spostarsi più volte anche negli anni successivi al trapianto.

RACCOMANDAZIONI



OMOGENEITÀ DEI SISTEMI DI ALLOCAZIONE

Nel corso degli ultimi anni stiamo assistendo ad un profondo mutamento dello scenario trapiantologico su scala globale, europea ed italiana⁴¹. Il paziente candidato a trapianto mostra un'età crescente grazie al fatto che oggi si accettano in lista anche pazienti esclusi fino a qualche anno fa unicamente per l'età anagrafica. L'aumento progressivo della MASLD come indicazione, fa sì che sempre più pazienti candidati mostrino condizioni quali obesità e diabete mellito e quindi, unitamente all'elemento anagrafico, siano clinicamente più fragili. Considerando quanto detto da un punto di vista oncologico, spesso vengono iscritti in lista pazienti con malattie neoplastiche aggressive ed estese.

Questi elementi fanno sì che sia mandatorio **implementare sistemi di allocazione che siano sempre più omogenei su scala nazionale e sempre più in grado di garantire un adeguato "transplant benefit".**

Peraltro, nel corso degli ultimi anni, si stanno facendo strada come indicazioni a trapianto quadri di danno acuto quali l'epatite acuta alcolica severa e non responsiva alla terapia medica o l'insufficienza epatica acuta su malattia cronica ("acute-on-chronic liver failure") che rappresentano ulteriori sfide per la comunità trapiantologica^{42,43}. Pertanto, allo scopo di rafforzare la filiera della disponibilità degli organi e garantire l'utilizzo uniforme dei donatori su tutto il territorio nazionale sarebbe necessario che il Centro Nazionale Trapianti coadiuvato dalla Consulta tecnica permanente per i trapianti, nell'ambito dei compiti assegnatigli dalla Legge 1 aprile del 1999, n. 91⁴⁴, elabori sistemi di allocazione sempre più equi e omogenei.

EQUA DISTRIBUZIONE DEI CENTRI TRAPIANTO SUL TERRITORIO NAZIONALE E OMOGENEITÀ DEI TRATTAMENTI

Rimane inoltre aperto il tema del potenziamento della donazione nelle aree attualmente svantaggiate. Come illustrato, la risorsa donazione è disomogenea a livello nazionale con tassi di donazione più elevati nelle regioni del Centro-Nord rispetto al Sud e spesso più elevata nelle regioni dotate di Centri Trapianto. Per queste e altre ragioni appare centrale tendere ad una **maggior omogeneizzazione nella distribuzione dei Centri Trapianto a livello nazionale, garantendone almeno uno per ogni Regione**, anche per limitare la necessità di spostamento dei pazienti in altre regioni, fermo restando la necessità di garantire e preservare il concetto di libertà di cura su tutto il territorio nazionale.

Nelle more del raggiungimento di tale importante traguardo di omogeneità si renderebbe necessario garantire **un sistema uniforme che sopperisca alle differenze regionali in merito alle possibilità offerte ai cittadini di effettuare il trapianto nel più vicino centro disponibile.** Pertanto, appare di fondamentale importanza superare le sperequazioni regionali nell'accesso alla mobilità sanitaria mediante misure volte a garantire la copertura delle spese di spostamento sostenute dai malati e dai loro caregivers, sull'esempio di fondi nazionali esistenti.

In merito ai PDTA, appare invece auspicabile un tentativo di **omogeneizzazione e semplificazione delle modalità di erogazione di tali trattamenti** oltre ad un processo di

revisione generale delle modalità di accesso alle prestazioni sanitarie e ai trattamenti farmacologici nelle varie regioni poiché l'attuale organizzazione rischia di generare disparità in termini di salute tra i cittadini.

A tal proposito, l'accordo tra il Governo e le Regioni sui requisiti minimi strutturali, tecnologici e organizzativi per lo svolgimento dell'attività di trapianto del 24 gennaio 2018⁴⁵ fornisce, tra le altre cose una serie di indicazioni organizzative in merito al percorso assistenziale del paziente inviato a trapianto, in linea con quanto previsto dal DM70⁴⁶.

Nel dettaglio, indica le fasi del percorso di presa in carico e *follow-up* del paziente, dalla valutazione di idoneità al trapianto, all'intervento fino al *follow-up* e gestione delle fasi successive al trapianto stesso. Evidenzia poi la necessità che l'equipe medica della struttura che ha in carico il paziente definisca percorsi multidisciplinari composti da professionisti diversificati per fornire supporto al paziente e che i percorsi di presa in carico, intervento, riabilitazione e *follow-up* vengano meglio definiti a livello delle singole aziende ospedaliere. Da ultimo, fornisce indicazioni in merito alla valutazione dell'idoneità al trapianto e definisce le caratteristiche organizzative minime necessarie che le strutture devono assicurare per coprire tutte le fasi sopraindicate.

Dunque, innanzitutto è fondamentale che tutti i centri regionali e locali adottino un PDTA nell'ambito del trapianto del fegato e, nell'ottica di rispondere alla necessità di garantire ad ogni paziente un percorso assistenziale ottimale in maniera equa su tutto il territorio nazionale, dovrebbero essere conformi agli standard minimi omogenei definiti a livello centrale a supporto della redazione dei PDTA regionali e locali, in linea con quanto previsto al punto 8 dell'Allegato 1 al DM70. Sarebbe inoltre auspicabile - sempre secondo quanto previsto dal DM70 - che fosse implementata anche per la rete trapiantologica, come già previsto per altre reti ospedaliere, una attività di monitoraggio a cura di Agenas, volto ad acquisire dati documentali e le informazioni relative al funzionamento dei centri e all'adozione e attuazione dei PDTA e alla definizione di rapporti inter-regionali e inter-istituzionali per la gestione della mobilità sanitaria.

CAMPAGNE DI SENSIBILIZZAZIONE E INFORMAZIONE RELATIVE ALLA DONAZIONE

Nell'intento di stimolare e ottimizzare il processo di donazione è inoltre indispensabile **attuare misure volte a stimolare l'espressione in vita della volontà di donazione d'organo ai fini di trapianto**, essendo i tassi di adesione ottenuti ad oggi non ancora soddisfacenti. Come precedentemente esposto esistono vari sistemi per l'espressione di volontà, ma è facilmente intuibile come processi con coinvolgimento attivo da parte del soggetto (registrazione presso ASL, registrazione sul sito AIDO e mediante dichiarazioni autografe), abbiano alla base una maggiore consapevolezza della problematica trapianto e del processo di donazione d'organo rispetto alla dichiarazione rilasciata all'atto del rinnovo della carta d'identità, con potenziali risposte negative nel caso di questa ultima modalità motivate da insufficiente informazione in materia piuttosto che da una reale volontà di non donazione. Appare quindi indispensabile **incrementare le risorse per strutturare iniziative di sensibilizzazione sull'argomento in maniera continua e capillare - specialmente in zone del Paese a minor tasso di donazione** - sia con iniziative di informazione sia con interventi educazionali in scuole ed università al fine di sensibilizzare la popolazione sulla importanza sociale della donazione d'organi e sugli altissimi standard scientifici ed etici alla base del processo di

valutazione del potenziale donatore d'organo. Una corretta informazione resta, difatti, un'attività essenziale già prevista all'art. 2 della Legge 1 aprile del 1999, n.91 sia in termini di **campagne informative regionali** il più possibile onnicomprensive che in termini di **campagne nazionali promosse dal Ministero della Salute** sull'importanza della prevenzione, che deve continuare ad essere implementata in maniera costante e omogenea su tutto il territorio nazionale.

GESTIONE DEI COSTI RELATIVI A NUOVE TIPOLOGIE DI TRAPIANTO

Considerata la ridotta disponibilità di organi, **l'ampliamento dei donatori mediante l'uso di tecniche di preservazione appare una sfida fondamentale**. L'introduzione di tecniche di preservazione d'organo con tecnologie molto sofisticate ha permesso di utilizzare organi che in passato venivano scartati perché giudicati di qualità non adeguata e ha aperto all'utilizzo anche di organi da donatori a cuore non battente. Pur esistendo un sicuro incremento dei costi connessi a tali procedure non esistono stime univoche che permettano di quantificare nel dettaglio l'impatto economico dell'utilizzo delle macchine da perfusione. **A tale proposito appare indispensabile una analisi più precisa dei costi connessi a tali procedure per garantirne la sostenibilità economica per le strutture sanitarie mediante un apposito rimborso nel sistema DRG**. Ad oggi, infatti, **l'incremento dei costi** sostenuto dalle aziende ospedaliere dovuto al crescente utilizzo di donatori a cuore fermo e di tecnologie di perfusione degli organi **non è stato recepito dal SSN, senza un relativo aumento delle risorse predisposte per coprire tali costi e la tabellazione per i rimborsi di tali procedure**.

GESTIONE DELLA FASE POST-TRAPIANTO

L'incremento della complessità clinica dei candidati a trapianto comporta inevitabilmente una maggiore complessità di gestione della fase post-trapianto. Un trapianto eseguito con successo permette al paziente di recuperare con relativa rapidità l'autonomia individuale e una adeguata qualità di vita, ma le prime fasi post-trapianto sono particolarmente critiche in termini di vulnerabilità e rischio di disabilità.

Tale fase è ulteriormente aggravata poi in caso di trapianto avvenuto in una regione diversa da quella di residenza.

In tal caso, all'interno della Rete Nazionale Trapianti andrebbero rafforzati sistemi regionali e interregionali in cui il centro dove è avvenuto il trapianto possa gradualmente delegare, pur rimanendo punto di riferimento per il paziente specie in caso di complicanze trapiantologiche, la gestione del percorso post-trapianto ai centri epatologici territoriali attraverso modalità di interazione tali da garantire efficienza e aderenza terapeutica. Tale sistema, oltre ad evitare i disagi dei continui spostamenti per il paziente, consentirebbe anche un contenimento dei costi per le regioni in termini di rimborso di spese legate alla mobilità sanitaria.

Inoltre, nonostante l'enorme complessità della procedura chirurgica del trapianto di fegato, i soggetti trapiantati non hanno un facile accesso ai trattamenti riabilitativi, soprattutto in modalità residenziale, a differenza, per esempio, dei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica, cardiaca, con accidenti cerebrovascolari. **Considerato il rilevante investimento di risorse, sia in termini economici che sociali, connesso all'espletamento di un trapianto di fegato, appare auspicabile ogni intervento volto alla massimizzazione dei risultati in termini di sopravvivenza e qualità di vita**. In tale ottica **l'identificazione di un percorso riabilitativo dedicato** potrebbe garantire un miglioramento dei risultati non solo in termini di sopravvivenza del sog-

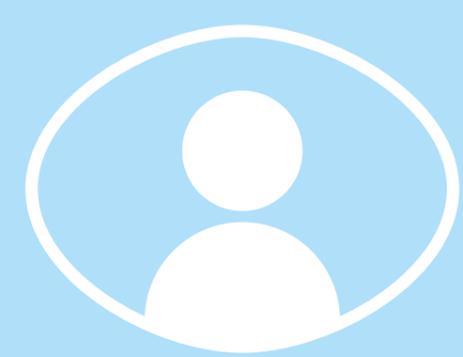
getto ma anche garantire una ripresa funzionale più rapida ed efficace minimizzando i rischi di disabilità a lungo termine.

Pertanto, risulterebbe fondamentale che nel team multidisciplinare vi fossero figure professionali atte ad iniziare nei momenti immediatamente successivi all'intervento un percorso riabilitativo *ad hoc*. Nelle fasi successive, poi tali figure dovrebbero raccordarsi con i servizi di continuità assistenziale, previsti all'interno delle Case di Comunità come da indicazioni del DM77, ora in fase di aggiornamento. L'unità di continuità assistenziale composta di medico e infermiere dovrebbe poi garantire, insieme alla figura dell'infermiere di comunità, la continuità dei trattamenti riabilitativi anche in modalità residenziale.

PREVENZIONE: CONTROLLO E RIDUZIONE DI USO DI SOSTANZE EPATOTOSSICHE

In ultimo ma di fondamentale importanza, il tema della prevenzione che, anche in ambito trapiantologico, fa da cornice a tutti gli altri interventi. Si è assistito negli ultimi anni ad una profonda mutazione di scenario, alle sostanze epatotossiche storicamente note, quali l'alcol e farmaci, si sono aggiunte sostanze il cui reperimento appare probabilmente favorito dallo sviluppo di Internet. Sostanze erboristiche, integratori, anabolizzanti/dimagranti, sostanze stupefacenti sintetiche, rappresentano pericoli sanitari concreti. Appare necessario un **maggiore controllo sulla commercializzazione lecita o illecita di tali prodotti** oltre ad interventi istituzionali di ordine educativo e preventivo per limitare le indicazioni a trapianto per tali condizioni, liberando risorse per soggetti con malattia epatica cronica o neoplastica. In tal senso nel prossimo aggiornamento del Piano Nazionale Prevenzione, sarà importante mantenere alta l'attenzione sulle attività volte a ridurre il consumo di alcolici e l'abuso dei farmaci, come già peraltro previsto, al fine di ridurre il ricorso a trapianto.

In conclusione, il sistema trapianti italiano, nel corso delle ultime decadi, è progressivamente cresciuto ottenendo ottimi risultati in termini di sopravvivenza. Ha vissuto nel corso degli ultimi anni, significativi miglioramenti tecnici, farmacologici e tecnologici. Nonostante questo, sono numerose le sfide da affrontare e i margini di miglioramento in termini logistico-organizzativi, di prevenzione primaria e di gestione clinica.



EpaC

IL PUNTO DI VISTA DEI PAZIENTI

Il contesto attuale relativo ai trapianti di fegato ha subito un cambiamento radicale negli ultimi anni, in particolare per quanto riguarda le cause che ne rendono necessario il ricorso. Oggi, il trapianto di fegato rappresenta frequentemente l'unica opzione terapeutica disponibile per pazienti affetti da patologie epatiche terminali e prive di alternative terapeutiche. Tuttavia, i pazienti che necessitano di questo intervento si trovano ad affrontare diverse barriere.

Tra queste, le liste d'attesa costituiscono uno dei temi più rilevanti. Sebbene i dati indichino un miglioramento nei tempi d'attesa, persistono ancora squilibri significativi; difatti, le informazioni disponibili presso la nostra Associazione mostrano centri di trapianto con liste d'attesa molto brevi, in contrasto con altri che risultano eccessivamente sovraccarichi.

Ciò che risulta evidente è che non manca il numero di pazienti idonei al trapianto; piuttosto, la problematica potrebbe risiedere nella necessità di un maggiore coinvolgimento delle strutture di "referral". Queste ultime comprendono ospedali e reparti di gastroenterologia, oncologia, medicina interna e persino medici di famiglia, tutti potenziali punti di riferimento per indirizzare i pazienti verso i centri di trapianto.

Per affrontare eventuali lacune nel processo di segnalazione e deferimento, si propone di integrare l'attività di coinvolgimento attivo di tutti i suddetti punti di referral nei prossimi aggiornamenti dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) regionali. Ciò permetterebbe di standardizzare e ottimizzare il processo di deferimento, garantendo ai pazienti migliori possibilità di sopravvivenza.

Parallelamente, risulta essenziale incrementare campagne volte ad avviare raccolte di fondi pubblici di sensibilizzazione sul tema della donazione di organi. Questa iniziativa potrebbe avvalersi delle testimonianze di pazienti che hanno riacquisito una vita normale grazie alla generosità di altri, contribuendo a far comprendere ai cittadini l'importanza della

donazione come gesto altruistico e significativo.

Altre misure da considerare includono l'ampliamento delle opportunità per esprimere la propria volontà riguardo alla donazione, ad esempio durante il rinnovo della patente o del passaporto.

È altresì importante introdurre il tema della donazione nei percorsi educativi scolastici e universitari, accompagnato da specifiche attività di sensibilizzazione.

Per quanto riguarda la fase post-trapianto, infine, è fondamentale consentire il monitoraggio dei pazienti in reparti di gastroenterologia situati nelle loro vicinanze, evitando trasferte onerose. Inoltre, il potenziamento del telemonitoraggio può offrire un supporto costante, permettendo un'indagine immediata di eventuali sintomi, senza far attendere i pazienti per i controlli periodici previsti dai protocolli.

Note e riferimenti bibliografici

- 1 EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2016;64: 433-485.
- 2 Chan KM, Hung HC, Lee JC, Wu TH, Wang YC, Cheng CH, Lee CF, Wu TJ, Chou HS, Lee WC. A review of split liver transplantation with full right/left hemi-liver grafts for 2 adult recipients. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Oct 1;100(39):e27369. doi: 10.1097/MD.00000000000027369. PMID: 34596151; PMCID: PMC8483827.
- 3 Lai Q, Sapisochin G, Gorgen A, Vitale A, Halazun KJ, Iesari S, Schaefer B, Bhangui P, Mennini G, Wong TCL, Uemoto S, Lin CC, Mittler J, Ikegami T, Yang Z, Frigo AC, Zheng SS, Soejima Y, Hoppe-Lotichius M, Chen CL, Kaido T, Lo CM, Rossi M, Soin AS, Finkenstedt A, Emond JC, Cillo U, Lerut JP. Evaluation of the Intention-to-Treat Benefit of Living Donation in Patients With Hepatocellular Carcinoma Awaiting a Liver Transplant. *JAMA Surg*. 2021 Sep 1;156(9):e213112. doi: 10.1001/jamasurg.2021.3112. Epub 2021 Sep 8.
- 4 EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2016;64: 433-485.
- 5 Ibidem
- 6 Ibidem
- 7 Zanetto A, Shalaby S, Gambato M, Germani G, Senzolo M, Bizzaro D, Russo FP, Burra P. New Indications for Liver Transplantation. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10:3867.
- 8 Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57: 675-688.
- 9 Zanetto A, Shalaby S, Gambato M, Germani G, Senzolo M, Bizzaro D, Russo FP, Burra P., op. cit.
- 10 Manzia TM, Trapani S, Nardi A, Ricci A, Lenci I, Milana M, Angelico R, De Feo TM, Agnes S, Andorno E, Bacarani U, Carraro A, Cescon M, Cillo U, Colledan M, De Carlis L, De Simone P, Di Benedetto F, Ettorre GM, Gruttadauria S, Lupo LG, Mazzaferro V, Romagnoli R, Rossi G, Rossi M, Spada M, Vennarecci G, Vivarelli M, Zamboni F, Tisone G, Spadillo M, Angelico M. Temporal trends of waitlistings for liver transplantation in Italy: The ECALITA (Evolution of IndiCation in Liver transplantation in ITALy) registry study. *Dig Liver Dis*. 2022 Dec;54(12):1664-1671. doi: 10.1016/j.dld.2022.08.033. Epub 2022 Sep 10. PMID: 36096992.
- 11 EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2016;64: 433-485.
- 12 Ravaioli M, Odaldi F, Cucchetti A, Trevisani F, Piscaglia F, De Pace V, Bertuzzo VR, Neri F, Golfieri R, Cappelli A, D'Errico A, Cescon M, Del Gaudio M, Fallani G, Siniscalchi A, Morelli MC, Ciccarese F, Di Marco M, Farinati F, Giannini EG, Pinna AD. Long term results of down-staging and liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma beyond the conventional criteria. *Sci Rep*. 2019 Mar 7;9(1):3781. doi: 10.1038/s41598-019-40543-4. PMID: 30846792; PMCID: PMC6405768.
- 13 Dueland S, Guren TK, Hagness M, Glimelius B, Line PD, Pfeiffer P, Foss A, Tveit KM. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann Surg*. 2015 May;261(5):956-60. doi: 10.1097/SLA.0000000000000786. PMID: 24950280.
- 14 "Colangiocarcinoma intraepatico e perilare, Linee guida per la pratica clinica". Website: https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2023/03/LG-100-AISF_ColangoCa.pdf.
- 15 Sapisochin, G.; Facciuto, M.; Rubbia-Brandt, L.; Marti, J.; Mehta, N.; Yao, F.Y.; Vibert, E.; Cherqui, D.; Grant, D.R.; Hernandez-Alejandro, R.; et al. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* 2016, 64, 1178-1188.
- 16 Sposito C, Pietrantonio F, Maspero M, Di Benedetto F, Vivarelli M, Tisone G, De Carlis L, Romagnoli R, Gruttadauria S, Colledan M, Agnes S, Ettorre G, Bacarani U, Torzilli G, Di Sandro S, Pinelli D, Caccamo L, Sartore Bianchi A, Spreafico C, Torri V, Mazzaferro V. Improving Outcome of Selected Patients With Non-Resectable Hepatic Metastases From Colorectal Cancer With Liver Transplantation: A Prospective Parallel Trial (COLT trial). *Clin Colorectal Cancer*. 2023 Jun;22(2):250-255.
- 17 "Colangiocarcinoma intraepatico e perilare, Linee guida per la pratica clinica". Website: https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2023/03/LG-100-AISF_ColangoCa.pdf.
- 18 Hassoun Z, Gores GJ, Rosen CB. Preliminary experience with liver transplantation in selected patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002 Oct;11(4):909-21. doi: 10.1016/s1055-3207(02)00036-4. PMID: 12607579.
- 19 Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, Solberg S, Grut H, Bjørneth BA, Hagness M, Line PD. Survival Following Liver Transplantation for Patients With Nonresectable Liver-only Colorectal Metastases. *Ann Surg*. 2020 Feb;271(2):212-218. doi: 10.1097/SLA.0000000000003404. PMID: 31188200.
- 20 Pubblicazioni Centro Nazionale Trapianti "Valutazione di qualità dell'attività del trapianto di fegato 2000-2020" Elaborazione: SIED - CNT- Fonte dati: SIT- CNT. Versione del 04/08/2023.
- 21 Ibidem
- 22 Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014; 59:1144-1165.
- 23 Singal AK, Kamath PS. Model for End-stage Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2013; 31:50-60.
- 24 Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005; 5:307-313.
- 25 Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008 Sep 4;359(10):1018-26. doi: 10.1056/NEJ-Moa0801209. PMID: 18768945; PMCID: PMC4374557.
- 26 Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna AD, Spada M, Nanni Costa A, Toniutto P; I-BELT (Italian Board of Experts in the Field of Liver Transplantation). A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a "Blended Principle Model". *Am J Transplant*. 2015 Oct;15(10):2552-61. doi: 10.1111/ajt.13408. Epub 2015 Aug 14.
- 27 Pubblicazioni Centro Nazionale Trapianti "Valutazione di qualità dell'attività del trapianto di fegato 2000-2020" Elaborazione: SIED - CNT- Fonte dati: SIT- CNT. Versione del 04/08/2023.
- 28 Sistema Informativo Trapianti, Report Attività della Rete Nazionale Trapianti, Donazioni, Trapianti, Liste di attesa in ITALIA al 31 Dicembre 2023.
- 29 Dati italiani ed europei (salute.gov.it)
- 30 Attività annuale, Rete Nazionale Trapianti, Report 2022. Website: https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_605_allegato.pdf
- 31 Ibidem
- 32 Ibidem
- 33 Boteon YL, Hessheimer AJ, Brüggewirth IMA, Boteon APCS, Padilla M, de Meijer VE, Domínguez-Gil B, Porte RJ, Pereira MTPR, Martins PN. The economic impact of machine perfusion technology in liver transplantation. *Artif Organs*. 2022 Feb;46(2):191-200.
- 34 Boteon YL, Hessheimer AJ, Brüggewirth IMA, Boteon APCS, Padilla M, de Meijer VE, Domínguez-Gil B, Porte RJ, Pereira MTPR, Martins PN. The economic impact of machine perfusion technology in liver transplantation. *Artif Organs*. 2022 Feb;46(2):191-200.
- 35 Wehrle CJ, Zhang M, Khalil M, Pita A, Modaresi Esfeh J, Diago-Uso T, Kim J, Aucejo F, Kwon DC, Ali K, Cazzaniga B, Miyazaki Y, Liu Q, Fares S, Hong H, Tuul M, Jiao C, Sun K, Fairchild RL, Quintini C, Fujiki M, Pinna AD, Miller C, Hashimoto K, Schlegel A. Impact of Back-to-Base Normothermic Machine Perfusion on Complications and Costs: A Multi-Center, Real-World Risk-Matched Analysis. *Ann Surg*. 2024 Apr 1. doi: 10.1097/SLA.0000000000006291. Online ahead of print.
- 36 Becchetti C, Dirchwolf M, Banz V, et al. Medical management of metabolic and cardiovascular complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2020; 26:2138-2154.
- 37 Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant*. 2010; 10:1420-1427.
- 38 D'Avola D, Cuervas-Mons V, Martí J, Ortiz de Urbina J, Lladó L, Jiménez C, Otero E, Suarez F, Rodrigo JM, Gómez MA, Fraga E, Lopez P, Serrano MT, Rios A, Fábrega E, Herrero JI. Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation: The protective role of mycophenolate mofetil. *Liver Transpl*. 2017 Apr;23(4):498-509. doi: 10.1002/lt.24738. PMID: 28160394.
- 39 Richards J, Gunson B, Johnson J, et al. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transplant international*. 2005; 18:461-466.
- 40 Di Cosmo S, Lusignani M, Manini M, et al. Prevalenza e fattori di rischio di sovrappeso e obesità dopo il trapianto di fegato: Studio retrospettivo a tre anni dopo il trapianto. *Prof. Inferm*. 2018; 71:3-10.
- 41 Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, Charlton M, Heimbach J. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul;21(8):2150-2166. doi: 10.1016/j.cgh.2023.04.005. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37084928.
- 42 Germani G, Degré D, Moreno C, Burra P. Workup and management of liver transplantation in alcohol-related liver disease. *United European Gastroenterol J*. 2024 Mar;12(2):203-209. doi: 10.1002/ueg2.12548. Epub 2024 Mar 8. PMID: 38456339; PMCID: PMC10954425.
- 43 Xia L, Qiao ZY, Zhang ZJ, Lv ZC, Tong H, Tong Y, Wu HX, Chen XS, Sun HY, Zhang JJ, Thasler WE, Feng H, Xia Q. Transplantation for EASL-CLIF and APASL acute-on-chronic liver failure (ACLF) patients: The TEA cohort to evaluate long-term post-Transplant outcomes. *EclinicalMedicine*. 2022 Jun 4;49:101476. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101476. PMID: 35747194; PMCID: PMC9167862.
- 44 [Legge 1° aprile 1999, n. 91 \(GU 87 del 15/09/1999\)](#)
- 45 [DOC.063278_P. 4 CSR Atto Rep. 16 24gen2018.pdf \(statoregioni.it\)](#)
- 46 [Decreto 2 Aprile 2015, N.70 \(GU Serie Generale n.127 del 04-06-2015\)](#)

9

IMPATTO ECONOMICO DELLE MALATTIE EPATICHE IN ITALIA

A cura di Agostino Fortunato, Sofia Di Pippo, Eugenio Di Brino, Michele Basile, Filippo Rumi
Altems Advisory - Università Cattolica del Sacro Cuore

Le evidenze mostrate nel presente elaborato derivano per la maggior parte dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO)¹ del Ministero della Salute e, quando necessario, da alcuni studi di letteratura.

Lo scopo del presente elaborato è quello di delineare uno scenario che ci permetta di quantificare l'impatto che le patologie epatobiliari hanno sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN). I dati raccolti fanno riferimento alle "Major Diagnostic Categories (MDC)-07 Malattie e disturbi epatobiliari del pancreas" i quali includono all'interno della valutazione, quindi, non solo i riferimenti relativi alle condizioni epatobiliari, ma anche le evidenze in relazione alle patologie del pancreas. Questa limitazione deriva dall'impossibilità di scindere accuratamente i dati raccolti per isolare le specifiche malattie epatiche. Di conseguenza, qualora si volesse concentrare l'attenzione esclusivamente sulle evidenze relative alle malattie epatiche, è ragionevole ipotizzare una stima al ribasso dei costi complessivi.

Innanzitutto, sono stati esplorati i dati emersi dalle diverse attività distribuite per tipologia di regime, negli anni 2018 e 2019, ovvero gli ultimi due report disponibili riguardo la tematica oggetto di indagine, andando ad escludere il report del 2020 poiché significativamente influenzato dalla gestione del COVID-19. In relazione ai dati emersi nel 2020 è stata effettuata un'analisi supplementare all'interno del presente elaborato.

Dopodiché, facendo riferimento alle Schede di Dimissione Ospedaliera sopracitate, l'analisi ha permesso di sviluppare un confronto nell'andamento tra l'anno 2018 e 2019, così da elaborare uno studio sui dati differenziali tra i due periodi di riferimento per intercettare la variabilità nei numeri.

Ciò potrebbe consentire di indagare su quei valori che, alla luce del confronto, sono risultati più eterogenei, e quindi con più incertezza. Infine, per caratterizzare la variabilità regionale è stata sviluppata un'analisi in grado di cogliere le evidenze per singola Regione nel Regime ordinario delle attività per acuti, nell'anno 2019. In questo modo è stato possibile quantificare, anche a livello meso, le evidenze emerse dalle SDO.

SCHEDA DI DIMISSIONE OSPEDALIERA 2018

Regime ordinario

Tabella 1 - Attività per Acuti in Regime ordinario

DRG	DIMISSIONI	GIORNI DI DEGENZA	DEGENZA MEDIA (giorni)	DEGENZA MEDIA ENTRO VALORE SOGLIA	VALORE SOGLIA	DIMISSIONI DI 1 GIORNO	% DIMISSIONI DI 1 GIORNO	% DIMISSIONI DI 2-3 GIORNI	% DIMISSIONI TRA 4 GIORNI E VALORE SOGLIA	% DIMISSIONI OLTRE VALORE SOGLIA	GIORNI OLTRE VALORE SOGLIA
Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC	8.254	139.380	16,9	14,5	57	198	2,4	14,0	80,1	3,5	23.945
Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza CC	7.904	66.811	8,5	7,7	37	495	6,3	22,8	69,1	1,8	7.218

Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	2.199	39.638	18,0	16,9	60	39	1,8	6,4	90,0	1,8	3.180
Interventi sulle vie biliari, eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	1.911	19.963	10,4	10,0	51	205	10,7	19,7	68,7	0,8	1.028
Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune con CC	268	3.674	13,7	11,8	40	11	4,1	7,5	84,0	4,5	643
Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune senza CC	566	3.874	6,8	5,9	24	8	1,4	38,3	57,2	3,0	642
Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	2.353	37.106	15,8	13,8	40	30	1,3	2,8	91,1	4,8	6.270
Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	3.318	26.832	8,1	7,3	24	43	1,3	15,2	80,6	3,0	3.176
Procedure diagnostiche epatobiliari per neoplasie maligne	1.550	19.550	12,6	11,4	45	80	5,2	13,9	78,3	2,6	2.396
Procedure diagnostiche epatobiliari non per neoplasie maligne	1.196	13.358	11,2	10,1	50	131	11,0	17,1	70,5	1,5	1.507
Altri interventi epatobiliari o sul pancreas	994	13.688	13,8	12,1	51	52	5,2	20,0	72,2	2,5	1.916
Cirrosi e epatite alcolica	24.042	245.828	10,2	8,8	27	1.034	4,3	13,6	77,3	4,8	45.481
Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	39.812	385.955	9,7	9,0	35	2.881	7,2	19,6	71,2	1,9	36.511
Malattie del pancreas eccetto neoplasie maligne	24.880	227.805	9,2	8,2	24	845	3,4	11,5	81,5	3,7	32.145
Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC	12.880	134.069	10,4	8,8	27	577	4,5	13,7	76,7	5,2	26.209
Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	9.190	68.656	7,5	6,5	21	718	7,8	22,2	65,9	4,2	11.354
Malattie delle vie biliari con CC	24.915	255.345	10,2	8,9	24	697	2,8	11,2	80,8	5,2	44.130
Malattie delle vie biliari senza CC	30.087	197.288	6,6	5,8	17	2.874	9,6	22,9	63,4	4,1	28.979
Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	10.398	91.790	8,8	8,0	30	656	6,3	23,1	68,2	2,4	10.454

Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	80.682	258.339	3,2	2,7	10	18.377	22,8	54,1	19,1	4,0	52.101
TOTALE MDC 07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	287.399	2.248.949	7,8			29.951	10,4	27,3	58,6	3,7	339.285

Nella Tabella 1 sono riportati i dati dei ricoveri per acuti in regime ordinario relativi alla “Major Diagnostic Categories (MDC)-07 Malattie e disturbi epatobiliari del pancreas”, specificando, per singola procedura, il numero totale di dimissioni, di giorni di degenza media e, in percentuale, quante dimissioni sono state effettuate dopo il primo giorno di ospedalizzazione, nel corso dell’anno 2018. **Le dimissioni nell’anno oggetto di analisi sono state 287.399, pari al 4,7% delle dimissioni totali nell’anno di riferimento.**

La “Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC” è risultata la procedura che più ha gravato sul totale, con 80.682 dimissioni.

All’inverso, quella con il minor impatto è stata la “Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune con CC”. Le giornate di degenza a seguito di accesso in pronto soccorso sono state in totale 2.248.949, pari a 7,8 giorni per paziente in media, di cui il 10,4% dei pazienti è stato dimesso al primo giorno, mentre più della metà (58,6%) ha subito un ricovero compreso tra 4 giorni e il valore soglia.

Il valore soglia è stato definito per ciascun DRG e fa riferimento ad una durata della degenza oltre la quale il ricovero è considerato “anomalo”². Coloro che hanno effettuato, quindi, un ricovero considerato “anomalo” sono state 339.285, ovvero il 3,7% del totale.

La procedura che più ha portato più pazienti a spendere giornate oltre soglia è stata la “Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC”, con 52.101 nel 2018.

Il DRG che ha comportato una degenza media più lunga per singolo paziente è risultato “Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC” con 18 giorni di media. Al contrario, quella con il minor numero di giornate media è stata la “Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC”, alla luce dell’alto numero di dimissioni.

Nella Tabella 2 sono mostrate invece le attività per riabilitazione effettuate in Regime ordinario. A fronte di 512 giornate di degenza, pari a 17,1 giorni per paziente, sono state segnalate 30 dimissioni nell’anno oggetto di analisi.

Tabella 2 - Attività per Riabilitazione in Regime ordinario

MDC	DIMISSIONI	%	GIORNATE DI DEGENZA	DEGENZA MEDIA (giorni)	% DIMISSIONI DI 1 GIORNO
07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	30	0,0	512	17,1	-

Tabella 3 - Distribuzione delle dimissioni e della remunerazione teorica in Regime ordinario

07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	DIMISSIONI	%	GIORNATE	%	REMUNERAZIONE TEORICA (euro)	%
Attività per Acuti	283.481	4,7	2.225.339	5,2	1.066.922.726	4,5
Attività per Riabilitazione	27	0,0	499	0,0	97.072	0,0

Nella Tabella 3 sono rappresentate le distribuzioni delle dimissioni e della remunerazione teorica nel Regime ordinario, rispettivamente per le attività per acuti e le attività per riabilitazione. È possibile evincere il differente peso economico per la gestione delle due attività, rispettivamente di 1.066.922.726 € e 97.072 €. Nel complesso, il costo totale che si evince per la gestione del Regime ordinario risulta essere pari a 1.067.019.798 €.

Regime diurno

La presente analisi ha preso ad oggetto anche il regime diurno. Più nello specifico è possibile esaminare nel dettaglio i dati relativi a ciascun DRG facente parte delle MDC-07, ovvero malattie e disturbi epatobiliari del pancreas, nelle diverse voci ad oggetto, dimissioni, accessi totali, numero minimo, medio e massimo di accessi. **La procedura che fatto registrare più accessi nell'anno 2018 è stata la "Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC" con 26.563 accessi**, seguita dalla "Cirrosi e epatite alcolica", 21.642 e "Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas" con 18.316 accessi. I restanti DRG sono apparsi molto eterogenei.

Al contrario, il numero medio di accessi è emerso essere abbastanza omogeneo tra tutte le procedure presenti nell'analisi; la voce che ha comportato il minor numero medio di accessi è risultata "Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC" con 1,2 accessi medi per paziente, mentre **il DRG più impattante in tal senso è risultato "Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC", pari a 5,2 accessi in media per paziente.**

Tabella 4 - Attività per Acuti in Regime diurno

DRG	Descrizione	Dimissioni	Accessi	N. min. Accessi	N. max. Accessi	N. medio Accessi
191	Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC	10	39	1	12	3,9
192	Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza CC	79	91	1	3	1,2
193	Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	23	24	1	2	1,0
194	Interventi sulle vie biliari, eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	170	226	1	5	1,3
195	Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune con CC	-	-	-	-	-
196	Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune senza CC	-	-	-	-	-
197	Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	2	4	2	2	2,0
198	Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	6	13	2	3	2,2
199	Procedure diagnostiche epatobiliari per neoplasie maligne	87	161	1	18	1,9

200	Procedure diagnostiche epatobiliari non per neoplasie maligne	125	212	1	11	1,7
201	Altri interventi epatobiliari o sul pancreas	126	578	1	50	4,6
202	Cirrosi e epatite alcolica	4.339	21.642	1	82	5,0
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	5.592	18.316	1	55	3,3
204	Malattie del pancreas eccetto neoplasie maligne	1.170	2.046	1	19	1,7
205	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC	1.614	8.334	1	51	5,2
206	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	6.405	26.563	1	113	4,1
207	Malattie delle vie biliari con CC	375	1.039	1	37	2,8
208	Malattie delle vie biliari senza CC	1.403	2.518	1	33	1,8
493	Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	57	75	1	7	1,3
494	Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	2.045	3.775	1	9	1,8
	TOTALE MDC 07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	23.628,0	76.342,0	1,0	26	3,6

Nella Tabella 5 sono espressi i dati relativi sulla distribuzione delle dimissioni e della remunerazione teorica nell'attività per acuti nel Regime diurno. **L'attività per acuti nel Regime diurno ha impattato il SSN per 24.529.797 €.**

Tabella 5 - Distribuzione delle dimissioni e della remunerazione teorica

MDC	DIMISSIONI	%	GIORNATE	%	REMUNERAZIONE TEORICA (euro)	%
07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	23.262	1,3	85.021	1,9	24.529.797	1,1

Attività per lungodegenza

Nella Tabella 6 sono rappresentati i valori relativi alle attività per lungodegenza nell'anno 2018. **A fronte di 2.360 dimissioni e di 47.313 giornate di degenza totali, la remunerazione teorica è pari a 7.146.186 €.**

Tabella 6 - Attività di lungodegenza

MDC	DIMISSIONI	%	GIORNATE	%	REMUNERAZIONE TEORICA (euro)	%
07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	2.360	2,5	47.313	2,0	7.164.186	2,0

Il Regime ordinario, diurno e l'attività per lungodegenza hanno composto il costo totale di gestione delle MDC-07 Malattie e disturbi epatobiliari del pancreas nel 2018, che ha comportato un onere per il Servizio Sanitario Nazionale di 1.094.713.781 €.

SCHEDA DI DIMISSIONE OSPEDALIERA 2019

Regime ordinario

Tabella 7 - Attività per Acuti in Regime ordinario

DRG	DIMISSIONI	GIORNI DI DEGENZA	DEGENZA MEDIA (giorni)	DEGENZA MEDIA ENTRO VALORE SOGLIA	VALORE SOGLIA	DIMISSIONI DI 1 GIORNO	% DIMISSIONI DI 1 GIORNO	% DIMISSIONI DI 2-3 GIORNI	% DIMISSIONI TRA 4 GIORNI E VALORE SOGLIA	% DIMISSIONI OLTRE VALORE SOGLIA	GIORNI OLTRE VALORE SOGLIA
Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC	8.547	139.934	16,4	14,0	57	182	2,1	13,7	80,6	3,6	24.591
Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza CC	7.851	63.207	8,1	7,5	37	465	5,9	22,7	70,1	1,2	5.239
Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	2.335	41.397	17,7	16,5	60	43	1,8	7,8	88,4	2,0	3.620
Interventi sulle vie biliari, eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	1.840	17.821	9,7	9,5	51	200	10,9	22,7	66,0	0,4	494
Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune con CC	205	3.241	15,8	13,4	40	1	0,5	7,8	86,3	5,4	639
Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune senza CC	413	2.788	6,8	6,1	24	13	3,1	38,5	55,7	2,7	324

Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	2.303	36.332	15,8	13,7	40	15	0,7	3,4	91,1	4,9	6.366
Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	3.004	24.900	8,3	7,5	24	36	1,2	15,8	79,9	3,1	3.097
Procedure diagnostiche epatobiliari per neoplasie maligne	1.356	16.919	12,5	11,1	45	80	5,9	15,1	76,0	3,0	2.359
Procedure diagnostiche epatobiliari non per neoplasie maligne	1.264	14.425	11,4	10,1	50	121	9,6	18,0	70,3	2,1	1.882
Altri interventi epatobiliari o sul pancreas	933	11.980	12,8	11,4	51	54	5,8	20,9	70,8	2,5	1.645
Cirrosi e epatite alcolica	22.699	231.573	10,2	8,8	27	899	4,0	13,3	78,3	4,4	39.734
Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	38.774	370.253	9,5	8,8	35	3.036	7,8	19,8	70,5	1,9	33.830
Malattie del pancreas eccetto neoplasie maligne	25.000	225.564	9,0	8,1	24	828	3,3	11,9	81,4	3,3	29.973
Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC	12.359	129.178	10,5	8,8	27	537	4,3	14,0	75,9	5,7	26.962
Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	8.409	62.295	7,4	6,5	21	677	8,1	21,7	66,1	4,1	10.087
Malattie delle vie biliari con CC	25.146	258.808	10,3	9,1	24	668	2,7	10,7	81,6	5,1	42.538
Malattie delle vie biliari senza CC	28.198	187.594	6,7	5,9	17	2.729	9,7	21,4	64,9	4,1	27.399
Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	10.490	92.566	8,8	8,0	30	661	6,3	24,3	67,0	2,4	10.434
Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	81.032	249.846	3,1	2,6	10	20.052	24,7	53,9	17,6	3,8	49.251
TOTALE MDC 07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	282.158,0	2.180.621,0	7,7	9,4	35	31.297	11,1	27,3	58,0	3,6	320.464,0

Nella Tabella 7 sono riportati i dati dei ricoveri per acuti in regime ordinario relativi MDC-07 Malattie e disturbi epatobiliari del pancreas”, specificando, per singola procedura, il numero totale di dimissioni, di giorni di degenza media e, in percentuale, quante dimissioni sono state effettuate dopo il primo giorno di ospedalizzazione, nel corso dell’anno 2019. In generale, **le dimissioni associate alle Malattie e disturbi epatobiliari del pancreas sono emerse essere pari a 282.158, il 4,7% delle dimissioni totali effettuate nell’anno di riferimento. Le giornate di degenza sono state 2.180.621, in media 7,7 giorni per paziente, con l’11,1% di questi dimessi al primo giorno.** Entrando nello specifico, **la procedura che ha riportato più dimissioni è la “Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza complicanze (CC)”, con 81.032 dimissioni nel 2019.**

Di contro, quella con il minor impatto sul SSN è la “Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune con CC”, pari a 205. Le “Neoplasie maligne dell’apparato epatobiliare o del pancreas” sono risultate la procedura con il maggior burden a livello di giorni di degenza, con 360.253 giorni totali, ma con una degenza media in giorni pari a 9,5. **L’intervento che ha richiesto più giorni di degenza media per paziente, invece, è risultato essere quello relativo agli “Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC”, con 17,7 giorni.** Il valore soglia tra i vari DRG è risultato molto eterogeneo, spostandosi tra i 10 giorni della “Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC” ai 60 degli “Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC”. **Nel 2019 ci sono stati 320.464 dimissioni oltre soglia, di cui 49.251 effettuati da coloro che venivano sottoposti a colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare. In generale, le dimissioni avvengono più frequentemente dal quarto giorno sino al valore oltre soglia nel 58% dei casi.**

In Tabella 8 sono, invece, riportate le attività per Riabilitazione effettuate in Regime ordinario. Da qui, è possibile notare che **per la MDC-07 le dimissioni effettuate sono state 36, a fronte di 619 giornate di degenza, comportando 17,2 giorni di degenza media per paziente durante l’anno oggetto di indagine**

Tabella 8 - Attività per Riabilitazione in Regime ordinario

MDC	DIMISSIONI	%	GIORNATE DI DEGENZA	DEGENZA MEDIA (giorni)	% DIMISSIONI DI 1 GIORNO
07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	36	0,0	619	17,2	2,8

Tabella 9 - Distribuzione delle dimissioni e della remunerazione teorica in Regime ordinario

07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	DIMISSIONI	%	GIORNATE	%	REMUNERAZIONE TEORICA (euro)	%
Attività per Acuti	277.958	4,7	2.158.464	5,2	1.051.636.454,2	4,4
Attività per Riabilitazione	32	0,0	592	0,0	114.574,4	0,0

Nella Tabella 9 sono descritte le distribuzioni delle dimissioni e della remunerazione teorica effettuate nel Regime ordinario rispettivamente per l’Attività per Acuti e per l’Attività di Riabilitazione. **È possibile evincere l’importante differenza sia in termini di dimissioni, 277.958 contro 32, che, di conseguenza, in termini di remunerazione teorica, 1.051.636.454 € contro 114.574 €.** Dalla presente analisi, sono emersi costi relativi alla gestione dei pazienti affetti da malattie e disturbi epatobiliari del pancreas, all’interno del Regime ordinario, pari a 1.051.751.028 €, nell’anno 2019.

Regime diurno

Proseguendo l’analisi, è stato indagato anche il Regime diurno. Nello specifico, in Tabella 10 è possibile trovare nel dettaglio per ogni singola procedura il numero di dimissioni effettuate attraverso questa tipologia di Regime, il numero di accessi, il numero minimo, massimo e medio di accessi per ciascun DRG ad oggetto della presente analisi. È interessante notare come non ci sia una correlazione rispetto al Regime ordinario. Infatti, in questo caso **il DRG che ha generato più dimissioni risulta il 203, ovvero le “Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC” con 5.817 dimissioni. La procedura che ha impattato di più in termini di accessi invece sono le “Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC” con 21.447 accessi, poco di più della “Cirrosi e epatite alcolica” con 20.782. Più in generale nel Regime diurno è emerso un numero di accessi medio pari a 3,4, raggiungendo accessi elevati solamente nel caso del DRG 202, con un numero massimo nell’anno pari a 159.**

Tabella 10 - Attività per Acuti in Regime diurno

DRG	Descrizione	Dimissioni	Accessi	N. min. Accessi	N. max. Accessi.	N. medio Accessi
191	Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC	15	61	1	29	4,1
192	Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza CC	74	96	1	11	1,3
193	Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	26	42	1	9	1,6
194	Interventi sulle vie biliari, eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	207	268	1	8	1,3
195	Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune con CC	-	-	-	-	-
196	Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune senza CC	1	2	2	2	2,0

197	Colecistectomia ecetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	4	9	1	5	2,3
198	Colecistectomia ecetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	4	5	1	2	1,3
199	Procedure diagnostiche epatobiliari per neoplasie maligne	75	144	1	16	1,9
200	Procedure diagnostiche epatobiliari non per neoplasie maligne	113	209	1	8	1,8
201	Altri interventi epatobiliari o sul pancreas	98	557	1	44	5,7
202	Cirrosi e epatite alcolica	4.066	20.782	1	159	5,1
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	5.513	15.395	1	71	2,8
204	Malattie del pancreas ecetto neoplasie maligne	1.152	1.889	1	59	1,6
205	Malattie del fegato ecetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC	1.494	8.426	1	65	5,6
206	Malattie del fegato ecetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	5.817	21.447	1	69	3,7
207	Malattie delle vie biliari con CC	303	899	1	27	3,0
208	Malattie delle vie biliari senza CC	1.557	2.760	1	31	1,8
493	Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	57	97	1	4	1,7
494	Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	1.875	3.254	1	8	1,7
	TOTALE MDC 07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	22.451,0	76.342,0	1,0	31,0	3,4

I dati del Regime diurno nella Tabella 11 sono espressi sulla distribuzione delle dimissioni e della remunerazione teorica.

Tabella 11 - Distribuzione delle dimissioni e della remunerazione teorica

MDC	DIMISSIONI	%	GIORNATE	%	REMUNERAZIONE TEORICA (euro)	%
07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	22.103,0	1,3	75.586,0	1,7	22.010.271,6	1,0

A fronte del numero di dimissioni, sono state registrate **75.586 giornate** in cui il **Regime diurno è stato attivato, impattando sul SSN per 22.010.271,6 €.**

Attività di lungodegenza

Nella Tabella 12 sono rappresentati i dati della “MDC-07 Malattie e disturbi epatobiliari del pancreas”, in relazione all’attività di lungodegenza e alla conseguente remunerazione teorica. **Le 2.306 dimissioni e le 46.408 giornate di degenza impiegate per le Attività di lungodegenza pesano per un totale annuo di 6.947.987,2 €.**

Tabella 12 - Attività di lungodegenza

MDC	DIMISSIONI	%	GIORNATE DI DEGENZA	DEGENZA MEDIA (giorni)	% DIMISSIONI DI 1 GIORNO	REMUNERAZIONE TEORICA (euro)
07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	2.306	2,3	46.408	20,1	3,4	6.947.987,2

Anche nell’anno 2019 il costo totale per la gestione delle MDC-07 è derivato dalle remunerazioni teoriche facenti riferimento al Regime ordinario, diurno e all’attività di lungodegenza ed è emerso comportare una spesa per il Servizio Sanitario Nazionale pari a 1.080.709.287 €.

SCHEMA DI DIMISSIONE OSPEDALIERA 2020 -

CASO COVID-19

Regime ordinario

Nella Tabella 13 sono riportati le specifiche relative alle attività per acuti in regime ordinario per la “MDC-07 Malattie e disturbi epatobiliari del pancreas”, specificando, per singola procedura, il numero totale di dimissioni, di giorni di degenza media e, in percentuale, quante dimissioni sono state effettuate dopo il primo giorno di ospedalizzazione, nel corso dell’anno 2020. **Le dimissioni sono state 219.451, all’interno del regime ordinario, pari al 4,5% del totale. I pazienti hanno trascorso 1.770.510 giornate di degenza, con una media di 8,1 giorni per paziente, con un tasso di dimissioni al primo giorno del 9,7%.** Nello specifico, **la procedura che più ha gravato, in termini numerici, risulta la “Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione**

del dotto biliare comune senza CC” con 55.614 dimissioni nell’anno oggetto di analisi, ovvero il 25% del totale. La procedura per le “malattie biliari con CC” è invece risultata quella che ha costretto, i pazienti affetti, a spendere più giornate in stato di degenza, 213.798, ma senza essere la procedura con la degenza media più alta, che nell’anno ad oggetto, per i MDC-07, è spettato agli “Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC”. Al contrario, la “Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune con CC” con le sue 194 dimissioni è emersa essere il DRG meno impattante per il SSN nel corso dell’anno, così come “Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune senza CC”, relativamente alle giornate di degenza. Il valore soglia è emerso essere molto eterogeneo, con valori dai 10 giorni, nel caso della “Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC”, fino ai 60 giorni degli “Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC”. Le dimissioni effettuate nel giorno del ricovero sono state 21.317, ovvero lo 0,097% delle dimissioni totali del 2020. Il 25,8% dei pazienti è stato dimesso dopo 2-3 giorni dall’ospedalizzazione, mentre il 60,9% è rimasto in degenza per almeno 4 giorni e non oltre il valore soglia del DRG di riferimento. Le giornate di degenza oltre valore soglia sono state 257.834, pari al 15% delle giornate totali.

Tabella 13 - Attività per Acuti in Regime ordinario

DRG	DIMISSIONI	GIORNI DI DEGENZA	DEGENZA MEDIA (giorni)	DEGENZA MEDIA ENTRO VALORE SOGLIA	VALORE SOGLIA	DIMISSIONI DI 1 GIORNO	% DIMISSIONI DI 1 GIORNO	% DIMISSIONI DI 2-3 GIORNI	% DIMISSIONI TRA 4 GIORNI E VALORE SOGLIA	% DIMISSIONI OLTRE VALORE SOGLIA	GIORNI OLTRE VALORE SOGLIA
Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC	7.910	130.073	16,4	14,2	57	151	1,9	12,8	82,0	3,3	21.296
Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza CC	6.859	56.412	8,2	7,6	37	366	5,3	22,5	70,7	1,4	4.865
Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	2.457	41.934	17,1	15,8	60	60	2,4	6,0	89,7	1,9	3.750
Interventi sulle vie biliari, eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	1.604	16.248	10,1	9,9	51	156	9,7	17,6	72,3	0,4	369
Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune con CC	194	2.901	15,0	12,9	40	4	2,1	7,7	85,6	4,6	517

Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune senza CC	400	2.726	6,8	6,3	24	8	2,0	38,5	57,5	2,0	250
Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	1.836	27.788	15,1	13,1	40	16	0,9	3,1	91,6	4,5	4.816
Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	2.203	17.389	7,9	7,2	24	45	2,0	17,3	78,3	2,4	1.809
Procedure diagnostiche epatobiliari per neoplasie maligne	1.386	15.447	11,1	10,6	45	68	4,9	17,8	76,0	1,3	983
Procedure diagnostiche epatobiliari non per neoplasie maligne	1.011	11.911	11,8	10,8	50	94	9,3	13,6	75,6	1,6	1.200
Altri interventi epatobiliari o sul pancreas	829	12.000	14,5	12,4	51	21	2,5	16,0	78,2	3,3	2.077
Cirrosi e epatite alcolica	17.564	181.224	10,3	8,9	27	873	5,0	13,0	77,4	4,7	32.834
Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	34.288	319.191	9,3	8,7	35	2.487	7,3	20,6	70,5	1,6	25.941
Malattie del pancreas eccetto neoplasie maligne	19.369	177.271	9,2	8,1	24	740	3,8	11,5	80,8	3,9	26.658
Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC	9.497	98.593	10,4	8,8	27	446	4,7	14,6	75,4	5,3	19.595
Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	5.816	43.737	7,5	6,6	21	464	8,0	22,5	65,5	4,1	7.087
Malattie delle vie biliari con CC	20.998	213.978	10,2	8,9	24	644	3,1	10,3	81,5	5,2	36.165
Malattie delle vie biliari senza CC	21.277	141.395	6,6	5,9	17	2.004	9,4	21,0	65,4	4,1	20.414
Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	8.429	77.392	9,2	8,2	30	451	5,4	21,9	70,2	2,6	9.861
Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	55.614	182.900	3,3	2,7	10	12.219	22,0	53,4	20,4	4,3	37.347
TOTALE MDC 07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	219.541	1.770.510	8,1	9,4	35	21.317	9,7	25,8	60,9	3,7	257.834

In Tabella 14 sono mostrate le evidenze relative all’attività per riabilitazione in regime ordinario nell’MDC-07. **Le dimissioni nell’anno 2020 sono state 31 con un totale di 664 giorni di degenza e una media di 21,4 giorni di degenza per paziente.** Non sono state effettuate dimissioni al primo giorno.

Tabella 14 - Attività per Riabilitazione in Regime ordinario

MDC	DIMISSIONI	%	GIORNATE DI DEGENZA	DEGENZA MEDIA (giorni)	% DIMISSIONI DI 1 GIORNO
07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	31	0,0	664	21,4	-

Nella Tabella 15 sono descritte le distribuzioni delle dimissioni e della remunerazione teorica effettuate nel Regime ordinario per l'Attività per Acuti e per l'Attività di Riabilitazione. **Le giornate di degenza sono state rispettivamente 1.746.764 e 562, con una conseguente remunerazione teorica pari a 856.368.484 € e 108.421 €,** comportando un costo totale del Regime ordinario di 856.476.905 €.

Tabella 15 - Distribuzione delle dimissioni e della remunerazione teorica in Regime ordinario

07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	DIMISSIONI	%	GIORNATE	%	REMUNERAZIONE TEORICA (euro)	%
Attività per Acuti	215.665	4,5	1.746.764	4,8	856.368.484,0	4,1
Attività per Riabilitazione	28	0,0	562	0,0	108.421,0	0,0

Regime diurno

L'analisi è proseguita analizzando le attività per acuti e le attività di riabilitazione nell'MDC-07 anche nel regime diurno, nell'anno oggetto di analisi. Nel presente regime, **sono stati registrati 56.792 accessi con 17.456 dimissioni. Il numero medio di accessi per persona è di 2,2 con una percentuale del 52,5% di pazienti con accesso unico.**

In questo caso le voci di DRG che hanno fatto registrare più accessi sono state "Cirrosi e epatite alcolica", "Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC" e "Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas", rispettivamente con 15.419, 14.508 e 13.326. Al contrario, quelle che hanno gravato meno sono "Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune con CC", "Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC" con un solo accesso in tutto l'anno e la "Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune senza CC" che non ha registrato nessun accesso.

Il DRG 202 "Cirrosi e epatite alcolica" risulta quello con il più alto numero di accessi per singolo paziente durante l'anno, pari a 116.

Tabella 16 - Attività per Acuti in Regime diurno

DRG	Descrizione	Dimissioni	Accessi	N. min. Accessi	N. max. Accessi.	N. medio Accessi
191	Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC	15	36	1	15	2,4
192	Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza CC	47	51	1	3	1,1
193	Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	18	29	1	12	1,6
194	Interventi sulle vie biliari, eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	134	158	1	7	1,2
195	Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune con CC	1	1	1	1	1,0
196	Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune senza CC	-	-	-	-	-
197	Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	1	1	1	1	1,0
198	Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	2	2	1	1	1,0
199	Procedure diagnostiche epatobiliari per neoplasie maligne	109	174	1	6	1,6

200	Procedure diagnostiche epatobiliari non per neoplasie maligne	122	208	1	8	1,7
201	Altri interventi epatobiliari o sul pancreas	77	457	1	35	5,9
202	Cirrosi e epatite alcolica	3.085	15.419	1	116	5,0
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	4.937	13.326	1	48	2,7
204	Malattie del pancreas eccetto neoplasie maligne	858	1.273	1	12	1,5
205	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC	1.204	6.631	1	60	5,5
206	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	4.213	14.508	1	108	3,4
207	Malattie delle vie biliari con CC	310	892	1	51	2,9
208	Malattie delle vie biliari senza CC	1.112	1.787	1	32	1,6
493	Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	28	38	1	3	1,4
494	Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	1.192	1.981	1	8	1,7
	TOTALE MDC 07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	17.465	56.972	1	26	2,2

Nella Tabella 17 è **mostrata l'attività per riabilitazione in regime diurno, che, come si può evincere, non ha gravato significativamente sull'onere totale.**

Tabella 17 - Attività per Riabilitazione in Regime diurno

MDC	DIMISSIONI	%	ACCESSI	NUMERO MEDIO DI ACCESSI	% CON ACCESSO UNICO
07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	1	0,0	17	17	-

Tabella 18 - Distribuzione delle dimissioni e della remunerazione teorica in Regime diurno

07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	DIMISSIONI	%	GIORNATE	%	REMUNERAZIONE TEORICA (euro)	%
Attività per Acuti	16.945,0	1,4	56.005,0	1,7	16.442.127,0	1,0
Attività per Riabilitazione	1,0	0,0	17,0	0,0	2.754,0	0,0

Nella Tabella 18 sono mostrate nel dettaglio le distribuzioni delle dimissioni e della remunerazione teorica per l'attività per acuti e per riabilitazione nel regime diurno. Nel primo caso, **a fronte di 56.005 giornate di degenza e 16.945 dimissioni, la remunerazione prevista per tale attività risulta di 16.443.127 €, mentre per l'attività di riabilitazione, dato il minor numero di giornate e dimissioni, la remunerazione si attesta a 2.754 €.**

Attività di lungodegenza

Nella Tabella 19 e 20 sono rappresentati i dati della "MDC-07 Malattie e disturbi epatobiliari del pancreas", in relazione all'attività di lungodegenza e alla conseguente remunerazione teorica. Nell'anno 2020 sono emerse 29.997 giornate di ricovero per attività di lungodegenza, con una degenza media di 19,6 giorni per paziente, che hanno comportato un costo di 4.480.348 €.

Tabella 19 - Attività di lungodegenza

MDC	DIMISSIONI	%	GIORNATE DI DEGENZA	DEGENZA MEDIA (giorni)	% DIMISSIONI DI 1 GIORNO	REMUNERAZIONE TEORICA (euro)
07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	1.535	2,1	29.997	19,6	3,9	4.480.348

Nelle schede di dimissioni ospedaliere facenti riferimento all'anno 2020 i dati emersi possono essere analizzati tramite diversi fattori. Innanzitutto, le misure di distanziamento sociale e le restrizioni imposte per contenere la diffusione del virus hanno portato a una diminuzione delle attività quotidiane e degli spostamenti delle persone. Questo ha ridotto l'esposizione dei pazienti a situazioni che avrebbero potuto aumentare il rischio di infezione. Di conseguenza, molti pazienti con queste condizioni potrebbero aver scelto di rimandare le visite ospedaliere non urgenti per evitare il contatto con il virus. Inoltre, le risorse ospedaliere sono state spesso destinate princi-

palmente all'emergenza COVID-19, il che ha comportato una riduzione delle procedure mediche e chirurgiche non urgenti. Questa situazione ha potuto influire sulla decisione dei pazienti di rimandare o evitare visite ed interventi ospedalieri, a meno che non fossero strettamente necessari per il loro benessere. È importante notare che alcuni pazienti potrebbero aver sperimentato difficoltà nell'accedere alle strutture sanitarie a causa delle restrizioni di viaggio e delle preoccupazioni sulla salute pubblica. Questo potrebbe aver influenzato la riduzione degli accessi ospedalieri.

Nell'anno 2020, il costo di gestione ospedaliero dei pazienti affetti da Malattie e disturbi epatobiliari del pancreas è risultato pari a 877.402.134 €.

CONFRONTO ANNO 2018 E 2019

Regime ordinario

L'analisi dei seguenti dati, facendo riferimento a quanto evidenziato nelle Schede di Dimissioni Ospedaliere del 2018 e 2019, ha permesso di sviluppare un confronto tra i due anni oggetto dell'analisi, così da andare ad elaborare un'analisi sui dati differenziali tra i due periodi di riferimento per intercettare la variabilità nei numeri. Ciò potrebbe consentire di indagare su quei valori che, alla luce del confronto, sono risultati più eterogenei, e quindi con più incertezza.

Dalla presente analisi, con riferimento alle attività per acuti in Regime ordinario, è emersa una **complessiva riduzione tra le varie voci utilizzate dalle Schede di Dimissioni Ospedaliere**.

Nello specifico, **le dimissioni sono diminuite in tutti DRG facente parte dell'MDC-07, con un tasso medio di decremento dello 0,02%, ovvero di 5.241 pazienti tra l'anno 2019 e 2018, ad eccezione che per gli "Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC", "Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC", "Procedure diagnostiche epatobiliari non per neoplasie maligne", "Malattie del pancreas eccetto neoplasie maligne", "Malattie delle vie biliari con CC" "Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC" con un aumento del numero di pazienti dimessi pari rispettivamente 293, 136, 68, 120, 231 e 92.**

Il DRG che ha subito una variazione più significativa sono le "Malattie delle vie biliari senza CC", con una riduzione delle dimissioni di 1.889 pazienti. Anche i giorni di degenza hanno registrato un trend di decremento simile alle dimissioni, ovvero una riduzione, dall'anno del 2019 al 2018, di 68.328 giornate in meno spese in ospedale da pazienti.

Nello specifico, **i DRG maggiormente impattati dalla situazione della Pandemia sono stati "Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas" e "Cirrosi e epatite alcolica" registrando una diminuzione nel numero di giornate di degenza rispettivamente di 15.702 e 14.255 rispetto all'anno antecedente.** Rispetto alle riduzioni emerse relativamente al numero di dimissioni e le giornate di degenza, la degenza media non ha, invece, registrato una riduzione nel confronto tra i due anni oggetto di analisi.

Le dimissioni al primo giorno sono risultate in aumento nell'anno 2019 rispetto al 2018, con 1346 dimissioni in più, dovute principalmente al significativo aumento della "Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC" pari a 1675. Alla luce dell'aumento delle dimissioni al primo giorno, i "giorni oltre valore soglia" hanno subito una drastica riduzione, pari a 18.821 giornate di degenza in meno.

Tabella 20 – Confronto attività per acuti in Regime ordinario

DRG	DIMISSIONI	GIORNI DI DEGENZA	DEGENZA MEDIA (giorni)	DEGENZA MED. ENTRO VALORE SOGLIA	VALORE SOGLIA	DIMISSIONI DI 1 GIORNO	% DIMISSIONI DI 1 GIORNO	% DIMISSIONI DI 2-3 GIORNI	% DIMISSIONI TRA 4 GIORNI E VALORE SOGLIA	% DIMISSIONI OLTRE VALORE SOGLIA	GIORNI OLTRE VALORE SOGLIA
Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC	293	554	-1	-0	-	-16	-0	-0	1	0	646
Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza CC	-53	-3.604	-0	-0	-	-30	-0	-0	1	-1	-1.979
Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	136	1.759	-0	-0	-	4	0	1	-2	0	440
Interventi sulle vie biliari, eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	-71	-2.142	-1	-1	-	-5	0	3	-3	-0	-534
Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune con CC	-63	-433	2	2	-	-10	-4	0	2	1	-4
Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune senza CC	-153	-1.086	-0	0	-	5	2	0	-2	-0	-318
Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	-50	-774	0	-0	-	-15	-1	1	-0	0	96

Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	-314	-1.932	0	0	-	-7	-0	1	-1	0	-79
Procedure diagnostiche epatobiliari per neoplasie maligne	-194	-2.631	-0	-0	-	-	1	1	-2	0	-37
Procedure diagnostiche epatobiliari non per neoplasie maligne	68	1.067	0	0	-	-10	-1	1	-0	1	375
Altri interventi epatobiliari o sul pancreas	-61	-1.708	-1	-1	-	2	1	1	-1	-0	-271
Cirrosi e epatite alcolica	-1.343	-14.255	-0	0	-	-135	-0	-0	1	-0	-5.747
Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	-1.038	-15.702	-0	-0	-	155	1	0	-1	-0	-2.681
Malattie del pancreas eccetto neoplasie maligne	120	-2.241	-0	-0	-	-17	-0	0	-0	-0	-2.172
Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC	-521	-4.891	0	-0	-	-40	-0	0	-1	1	753
Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	-781	-6.361	-0	-0	-	-41	0	-0	0	-0	-1.267
Malattie delle vie biliari con CC	231	3.463	0	0	-	-29	-0	-1	1	-0	-1.592
Malattie delle vie biliari senza CC	-1.889	-9.694	0	0	-	-145	0	-2	1	-0	-1.580
Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	92	776	-0	0	-	5	-0	1	-1	-0	-20
Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	350	-8.493	-0	-0	-	1.675	2	-0	-2	-0	-2.850
TOTALE MDC 07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	-5.241	-68.328	-0	-1	-	1.346	-1	8	-7	0	-18.821

Le attività per riabilitazione all'interno del regime ordinario hanno registrato un trend in aumento, con incremento nel numero di dimissioni e nelle giornate di degenza pari rispettivamente a 6 e 107.

Tabella 21 - Attività per Riabilitazione in Regime ordinario

MDC	DIMISSIONI	%	GIORNATE DI DEGENZA	DEGENZA MEDIA (giorni)	% DIMISSIONI DI 1 GIORNO
07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	6,00	- 0,00	107,00	0,09	2,78

Nella Tabella 22 è mostrato il confronto tra l'anno 2019 e 2018 nella distribuzione delle dimissioni e della remunerazione teorica per l'attività per acuti e per riabilitazione. **Sulla base del minor numero di giornate di degenza consumate, la relativa spesa nell'anno 2019 è diminuita di conseguenza, rispettivamente di 15.266.271,76 € e 17.502,40 €.**

Tabella 22 - Distribuzione delle dimissioni e della remunerazione teorica in Regime ordinario

07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	DIMISSIONI	%	GIORNATE	%	REMUNERAZIONE TEORICA (euro)	%
Attività per Acuti	- 5.523	- 0,04	- 66.875	- 0,03	- 15.266.271,76	- 0,06
Attività per Riabilitazione	- 5	0,0	- 93	0,0	- 17.502,40	0,0

Regime diurno

Nella Tabella 23 sono mostrati i dati di confronto tra l'anno 2019 e 2018 rispetto alle attività per acuti in regime diurno dell'MDC-07. **Dal confronto sono emerse delle contrazioni in termini assoluti in tutte le voci della Tabella sottostante, ad eccezione del numero di accessi, che hanno riscontrato un aumento di 9.314 pazienti nell'anno 2019.**

Nel dettaglio il DRG che più ha registrato un aumento nel numero di accessi è stato "Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas" con 2.921 accessi in più. Le dimissioni hanno registrato 1.177 pazienti in meno, così come il numero massimo di accessi, pari a -115. Anche il numero di accessi medio è emerso avere una riduzione dello 0,2.

Tabella 23 - Attività per Acuti in Regime diurno

DRG	Descrizione	Dimissioni	Accessi	N. min. Accessi	N. max. Accessi.	N. medio Accessi
191	Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC	5,0	-22,0	-	-17,0	-0,2
192	Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza CC	-5,0	-5,0	-	-8,0	-0,1
193	Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	3,0	-18,0	-	-7,0	-0,6
194	Interventi sulle vie biliari, eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	37,0	-42,0	-	-3,0	0,0
195	Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune con CC	-	-	-	-	-
196	Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune senza CC	1,0	-2,0	-2,0	-2,0	-2,0
197	Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	2,0	-5,0	1,0	-3,0	-0,3
198	Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	-2,0	8,0	1,0	1,0	0,9
199	Procedure diagnostiche epatobiliari per neoplasie maligne	-12,0	17,0	-	2,0	-0,1

200	Procedure diagnostiche epatobiliari non per neoplasie maligne	-12,0	3,0	-	3,0	-0,2
201	Altri interventi epatobiliari o sul pancreas	-28,0	21,0	-	6,0	-1,1
202	Cirrosi e epatite alcolica	-273,0	860,0	-	-77,0	-0,1
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	-79,0	2.921,0	-	-16,0	0,5
204	Malattie del pancreas eccetto neoplasie maligne	-18,0	157,0	-	-40,0	0,1
205	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC	-120,0	-92,0	-	-14,0	-0,5
206	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	-588,0	5.116,0	-	44,0	0,5
207	Malattie delle vie biliari con CC	-72,0	140,0	-	10,0	-0,2
208	Malattie delle vie biliari senza CC	154,0	-242,0	-	2,0	0,0
493	Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	-	-22,0	-	3,0	-0,4
494	Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	-170,0	521,0	-	1,0	0,1
	TOTALE MDC 07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	-1.177,0	9.314,0	-	-115,0	-0,2

La distribuzione delle dimissioni e della remunerazione teorica è mostrata in Tabella 24, da cui si evince una **riduzione della remunerazione nell'attività per acuti, conseguente alla riduzione delle giornate di degenza, pari a 2.519.525,38 €.**

Tabella 24 – Distribuzione delle dimissioni e della remunerazione teorica in Regime diurno

07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	DIMISSIONI	%	GIORNATE	%	REMUNERAZIONE TEORICA (euro)	%
Attività per Acuti	-1.159,00	-0,05	-9.435,00	-0,17	-2.519.525,38	-0,11

Attività di lungodegenza

Nelle Tabelle 25 e 26 sono rappresentati i dati dell'attività di lungodegenza e della conseguente remunerazione teorica per le attività di lungodegenza. Anche in questo caso l'attività ad oggetto ha riscontrato **contrazioni nelle giornate di degenza, 1.323 in meno, un minor numero di dimissioni, 79, e una remunerazione quindi inferiore, pari a 216.198,80 €.**

Tabella 25 – Attività di lungodegenza

MDC	DIMISSIONI	%	GIORNATE DI DEGENZA	DEGENZA MEDIA (giorni)	% DIMISSIONI DI 1 GIORNO
07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	-79,00	-0,20	-1.323,00	0,10	0,80

Tabella 26 - Distribuzione delle dimissioni e della remunerazione teorica in Regime diurno

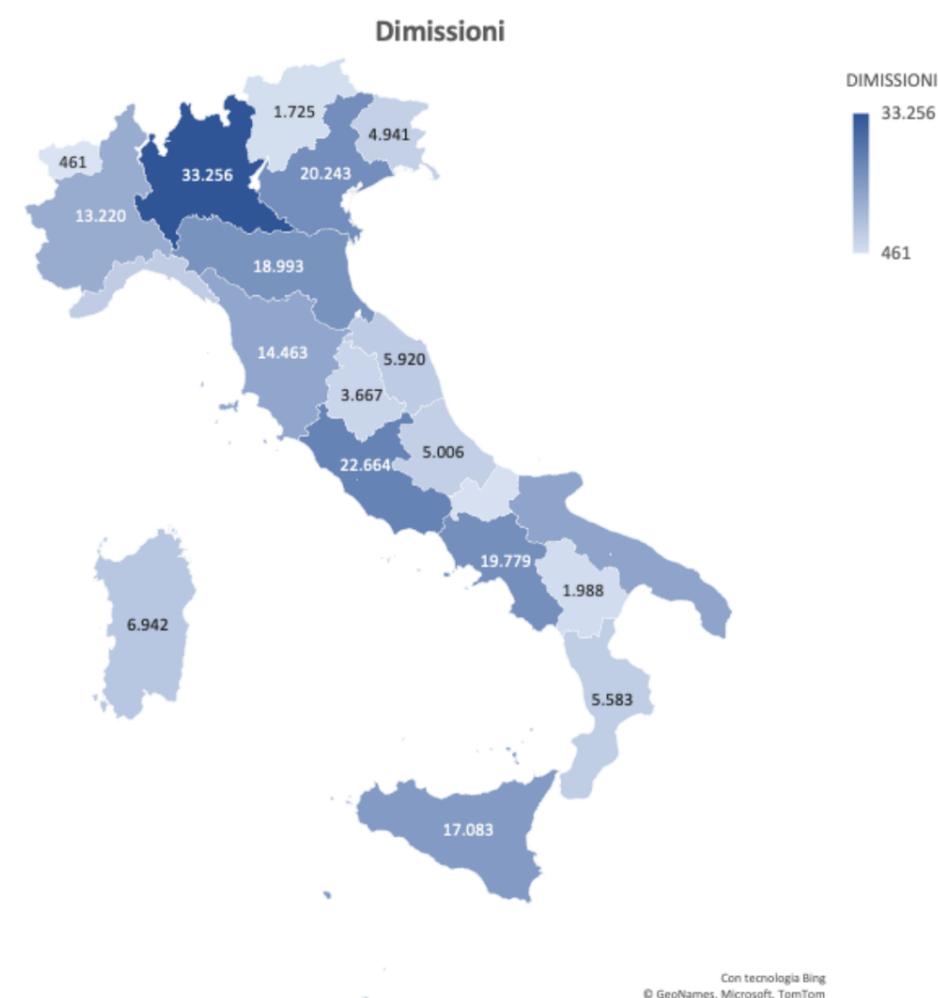
MDC	DIMISSIONI	%	GIORNATE	%	REMUNERAZIONE TEORICA (euro)
07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	-54,00	-0,20	-905,00	-0,03	-216.198,80

DESCRIZIONE REGIONALE SDO 2019

Regime ordinario

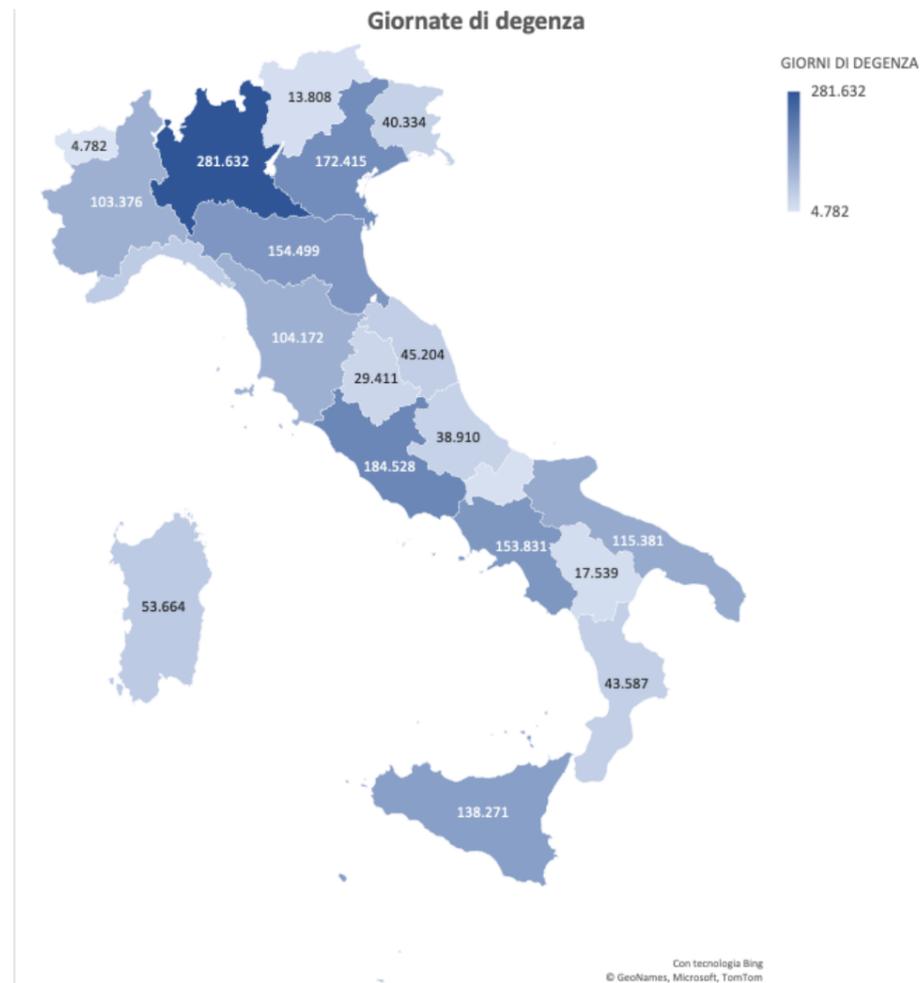
Al fine di caratterizzare la variabilità Regionale, è stata sviluppata un'analisi in grado di cogliere le evidenze per singola Regione nel Regime ordinario delle attività per acuti. Per implementare questa ulteriore analisi sono state utilizzate le principali evidenze emerse dalle Schede di Dimissione Ospedaliera con riferimento alle Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas (MDC-07), in regime ordinario, nell'anno 2019. Relativamente alle dimissioni **la Regione che ne ha eseguite il maggior numero risulta essere la Lombardia con 33.526, rispetto ad una media nazionale di 10.891.** Le regioni con i dati più esigui sono emerse essere la Valle d'Aosta ed il Molise con 461 e 1.216.

Figura 1 – Dimissioni



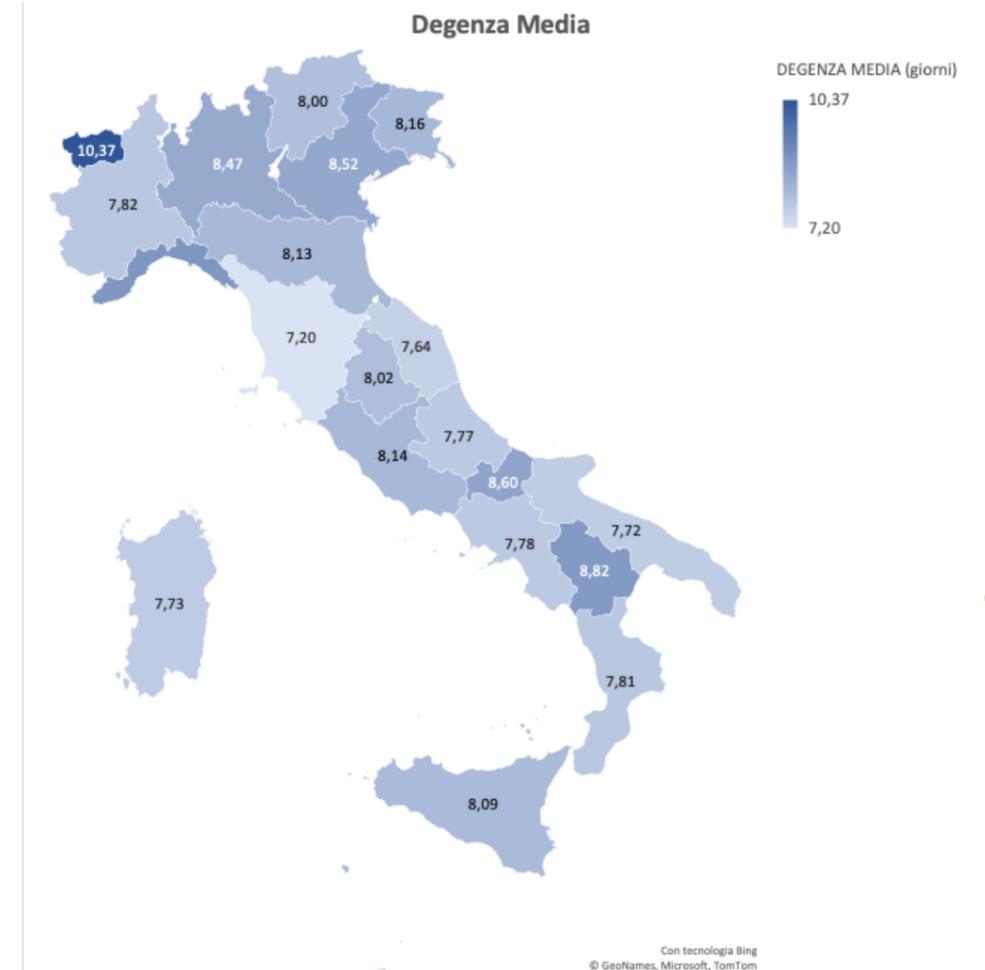
Le giornate di degenza nell'anno ad oggetto dell'analisi hanno registrato una media nazionale di 87.835 giorni. **La regione con più giornate è la Lombardia (281.632), a seguire Lazio, Emilia Romagna e Campania, rispettivamente con 184.528, 154.499 e 153.831.** Anche in questo caso le Regioni con il minor impatto sono risultate la Valle d'Aosta ed il Molise, con 4.782 e 10.460 giornate nell'anno 2020.

Figura 2 – Giornate di degenza



L'analisi sulla degenza media è risultata la più omogenea tra quelle regionali, con una media nazionale di 8,19 giornate, **la Regione dove sono stati spesi più giorni di degenza in media per paziente è la Valle d'Aosta, 10,37**, mentre la Toscana, con una media di 7,20 è quella con il dato più basso.

Figura 3 – Degenza media



Similmente all'analisi precedente, anche in questa è risultata una scarsa eterogeneità a livello regionale. **La media nazionale di giornate di degenza entro il valore soglia è risultata 9,80 giornate, con la Valle d'Aosta (13,20) la più significativa.** La regione delle Marche è emersa essere quella con meno giorni di degenza entro soglia, con un numero pari a 8 per paziente.

Figura 4 – Degenza media entro valore soglia



Nella Figura 5 sono mostrate le giornate di degenza oltre il valore soglia del DRG di riferimento. **La media nazionale è risultata di 3.879 giornate considerate "anomale", ovvero oltre la soglia definita dal D.M. 18/12/2008, per ciascun DRG. La Regione maggiormente impattata da queste condizioni è la Lombardia con 13.107 giornate, seguita dal Lazio con 9.652.** Quella con il minor numero è stata la Valle d'Aosta con 297, seguita dal Molise con 527.

Figura 5 – Giornate oltre valore soglia



CONCLUSIONI

L'obiettivo della presente sezione è quello di delineare uno scenario che ci permetta di quantificare l'impatto che le patologie epatobiliari e del pancreas hanno sul SSN, attraverso la disamina delle evidenze emerse dalle Schede di Dimissioni Ospedaliere con riferimento all'anno 2018 e 2019, e con un'analisi supplementare su quelle 2020, per cogliere l'influenza che il Covid-19 ha avuto sulla gestione ospedaliera. Inoltre, è stata sviluppata un'analisi su base regionale, al fine di quantificare anche a livello *meso* le evidenze emerse relativamente al Regime ordinario nelle attività per acuti, nell'anno 2019.

L'analisi sull'impatto delle patologie epatobiliari e pancreatiche sul Servizio Sanitario Nazionale attraverso l'esame dei dati delle schede di dimissione ospedaliera per gli anni 2018 e 2019 ha rivelato risultati significativi.

La lieve riduzione delle dimissioni e delle giornate di degenza nel Regime Ordinario ha generato un notevole risparmio economico di circa 16 milioni di euro per il SSN. Un trend simile, con un risparmio di 2.5 milioni di euro circa, è stato riscontrato nel Regime diurno, dove però l'analisi ha evidenziato un aumento degli accessi nel regime diurno, a fronte però di una netta riduzione delle giornate di degenza. Questo fenomeno potrebbe essere interpretato come una tendenza alla gestione più efficiente delle patologie epatobiliari e pancreatiche, con una maggiore attenzione alla presa in carico ambulatoriale e una riduzione delle degenze ospedaliere.

Tale dato permette di evincere che per ottimizzare ulteriormente la presa in carico e la gestione dei pazienti affetti da tali patologie, potrebbe essere utile **implementare strategie focalizzate sul potenziamento dei servizi ambulatoriali, la promozione di protocolli di trattamento personalizzati e l'integrazione di tecnologie digitali per il monitoraggio a distanza**. Queste iniziative potrebbero non solo garantire un uso più efficiente delle risorse, ma anche migliorare la qualità della cura fornita ai pazienti, contribuendo così a una gestione più sostenibile e efficace delle patologie epatobiliari e pancreatiche all'interno del SSN. **L'implementazione di programmi di educazione sanitaria mirati** potrebbe svolgere un ruolo chiave nel sensibilizzare la comunità sulla gestione preventiva di queste patologie, riducendo così la necessità di ricoveri ospedalieri non essenziali. Inoltre, la **collaborazione interdisciplinare tra differenti professionisti** potrebbe favorire un approccio integrato e personalizzato per ogni paziente, ottimizzando la gestione delle patologie epatobiliari e pancreatiche.

Il presente elaborato ha, inoltre, esplorato i dati emersi dalle SDO 2020, da cui emergono diversi spunti di riflessione, in linea con quanto emerso negli anni precedenti. Innanzitutto, le misure di distanziamento sociale e le restrizioni imposte per contenere la diffusione del virus hanno portato a una diminuzione delle attività quotidiane e degli spostamenti delle persone.

Questo ha ridotto l'esposizione dei pazienti a situazioni che avrebbero potuto aumentare il rischio di infezione. Di conseguenza, molti pazienti con queste condizioni potrebbero aver scelto di rimandare le visite ospedaliere non urgenti per evitare il contatto con il virus³. Inoltre, le risorse ospedaliere sono state spesso destinate principalmente all'emergenza COVID-19, il che ha comportato una riduzione delle procedure

mediche e chirurgiche non urgenti. Questa situazione ha potuto influire sulla decisione dei pazienti di rimandare o evitare visite ed interventi ospedalieri, a meno che non fossero strettamente necessari per il loro benessere. È importante notare che alcuni pazienti potrebbero aver sperimentato difficoltà nell'accedere alle strutture sanitarie a causa delle restrizioni di viaggio e delle preoccupazioni sulla salute pubblica. Questo potrebbe aver influenzato la riduzione degli accessi ospedalieri. L'analisi suggerisce che i pazienti stanno cercando attivamente cure ambulatoriali e che potrebbe esserci un cambiamento nelle modalità di gestione delle patologie epatobiliari e pancreatiche. Questo potrebbe essere interpretato come un segnale di efficienza nella presa in carico precoce e nella gestione ambulatoriale, riducendo così la necessità di ricoveri prolungati.

Tuttavia, è essenziale approfondire la comprensione delle dinamiche sottostanti a questi cambiamenti.

Ad esempio, potrebbe essere utile esplorare la qualità della gestione ambulatoriale, la disponibilità di servizi di follow-up, e l'efficacia delle misure preventive adottate. Inoltre, valutare l'equità nell'accesso alle cure ambulatoriali è fondamentale per garantire che tutti i pazienti possano beneficiare delle nuove modalità di gestione.

In conclusione, mentre i risultati indicano progressi positivi nella gestione delle patologie epatobiliari e pancreatiche, è importante continuare a monitorare attentamente le tendenze e adattare le strategie di intervento per garantire una gestione ottimale, efficace ed equa di queste condizioni nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale.

Note e riferimenti bibliografici

- 1 Rapporti annuali Schede di Dimissioni Ospedaliere, disponibili presso: https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1237&area=ricoveriOspedaliere&menu=vuoto. Ultimo accesso 24 settembre 2024
- 2 Glossario del Ministero della salute, disponibile presso: <https://www.salute.gov.it/portale/assistenzaOspedaliere/dettaglioContenutiAssistenzaOspedaliere.jsp?lingua=italiano&id=3669&area=ricoveriOspedaliere&menu=vuoto>. Ultimo accesso 24 settembre 2024
- 3 Cicchetti A, Di Brino E. (a cura di) (2020). Analisi dei modelli di risposta al Covid-19 in Italia: Report ALTEMS 2020, Università Cattolica del Sacro Cuore (Milano)

10

CORNICE NORMATIVA: LA "CASSETTA DEGLI ATTREZZI"

A cura di **Rosanna Sovani, Maria Petruccelli,
Filippo Metalli**

- LS CUBE -

LE MALATTIE DEL FEGATO

Come già illustrato nei capitoli precedenti, le principali patologie che colpiscono il Fegato sono la **steatosi alcolica e non alcolica**, le **epatiti**, la **cirrosi**, il **tumore al fegato (epatocarcinoma)**, l'**emocromatosi** e la **epatopatia alcolica**. In aggiunta, anche **malattie rare e autoimmuni** compromettono spesso le funzionalità dell'organo che controlla alcune fra le più importanti funzioni vitali dell'organismo.

Molte delle patologie sopracitate rientrano nella categoria delle **malattie non trasmissibili** e hanno spesso a che fare con l'**alimentazione** e gli stili di vita e per questo l'attività di **prevenzione** diviene fondamentale. L'alimentazione corretta è importante per prevenire molte malattie del fegato quali, a titolo esemplificativo, cirrosi ed epatocarcinoma per le quali è ulteriormente necessario **controllare anche l'abuso dell'alcol**.

I virus capaci di provocare un'infezione del fegato sono altresì numerosi e sono stati etichettati con il termine **epatiti** e sono tra le **malattie trasmissibili** più diffuse che colpiscono l'organo in questione. Per evitare l'infezione è fondamentale, oltre al corretto uso dei preservativi, la vaccinazione per il virus B, efficace anche per prevenire l'infezione Delta, mentre non è ancora disponibile il vaccino per l'epatite C.

Infine, diverse patologie epatiche possono condurre a **danni cronici** del fegato, ad esempio la steatosi epatica può progredire in **steatoepatite non alcolica**, una forma più grave di epatopatia, mentre l'**epatite alcolica** può portare a danni epatici permanenti, se non correttamente trattata. Per tali ragioni è di grande rilevanza prendere in considerazione la **gestione delle cronicità**, nonché l'aspetto della **gestione territoriale** del paziente, dal momento che, come indicato dallo stesso Ministero della Salute, la cronicità dovrà necessariamente far parte ed essere integrata nella gestione territoriale del paziente, anche alla luce degli investimenti del **PNRR**.

PROGRAMMA EU CONTRO:

HIV/AIDS, TUBERCOLOSI ED EPATITE

Per 15 anni (2005-2019), la Commissione ha istituito due organismi che si riunivano due volte l'anno per aiutare nell'implementazione delle politiche e rafforzare la cooperazione tra paesi, società civile e organizzazioni internazionali.

Il **Think Tank (TT) su HIV/AIDS, epatite virale e tubercolosi** era un *forum* di rappresentanti delle autorità sanitarie nazionali dei paesi UE e SEE per scambiare informazioni e rafforzare la cooperazione. Il *Forum* della Società Civile (CSF) su HIV/AIDS, epatite virale e tubercolosi era un organo consultivo informale che permetteva la partecipazione di ONG e reti nello sviluppo e nell'implementazione delle politiche europee¹.

Dopo la chiusura di questi gruppi nel loro formato attuale, la Commissione continua a discutere l'implementazione delle politiche su HIV, tubercolosi ed epatite e a facilitare lo scambio di migliori pratiche tramite meccanismi appropriati, incluso il **Comitato per la Sicurezza Sanitaria**, oltre a **reti dedicate sulla Piattaforma della Politica Sanitaria dell'UE**.

A dicembre 2022, un **nuovo Gruppo di Esperti della Commissione sulla Salute Pubblica** ha riunito esperti degli Stati membri dell'UE, Norvegia e Islanda per consigliare la Commissione nello **sviluppo delle politiche** e nel **trasferimento delle migliori pratiche** relative alle principali sfide sanitarie pubbliche, sostituendo il precedente "Gruppo Direttivo sulla Promozione della Salute, la Prevenzione delle Malattie e la Gestione delle Malattie Non Trasmissibili".

Tale Gruppo consiglia e guida la Commissione su salute pubblica e sistemi sanitari, riguardo alle malattie non trasmissibili (come cancro e salute mentale) e alle malattie trasmissibili (come HIV/AIDS, tubercolosi ed **epatiti**).

La **Commissione presiede le riunioni del Gruppo di Esperti** che si tengono due volte l'anno.

Il Gruppo di Esperti proseguirà il lavoro sviluppato in diverse aree, in particolare su:

- Salute mentale
- Cancro
- Promozione della salute e prevenzione delle malattie
- Vaccinazioni (comprese quelle per HBV)

Per quanto riguarda **l'Italia**, le raccomandazioni e la condivisione delle migliori pratiche a livello europeo sulla lotta alle epatiti ha dato un importante contributo nell'ideazione e sviluppo a partire dal 2014 della **Piattaforma Italiana per lo studio delle Terapie delle Epatiti virali** (Piter), progettata e coordinata dall'Istituto superiore di sanità (Iss). Tale piattaforma rappresenta uno studio multicentrico dove convergono i dati dei pazienti in cura presso centri epatologici, di malattie infettive e di medicina interna di tutt'Italia. Piter è il primo grande studio italiano di coorte longitudinale sull'epatite C e coinvolge circa 100 centri clinici italiani, con più di 10mila pazienti monitorati.

Sempre in ambito nazionale, diverse idee di policy elaborate nell'ambito dei lavori del **Think Tank (TT) sulle epatiti virali** sono poi stati fatti convergere nell'articolazione delle linee strategiche e negli obiettivi contenuti nel **Piano Nazionale per la Prevenzione delle Epatiti Virali – PNEV**, di cui al paragrafo seguente.

PIANO NAZIONALE DELLA PREVENZIONE 2020-2025

Il 6 agosto 2020 è stato adottato il nuovo **Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025**³, strumento chiave per la pianificazione degli interventi di prevenzione e promozione della salute sul territorio e per l'attuazione del LEA. Il PNP **mira a garantire la salute individuale e collettiva e la sostenibilità del SSN**, basandosi su evidenze di efficacia, equità e sostenibilità e accompagnando il cittadino in tutte le fasi della vita.

Il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) è parte integrante del **Piano Sanitario Nazionale**, e rappresenta un importante **strumento strategico di programmazione del Ministero della Salute**.

A causa dell'emergenza sanitaria da COVID-19, il nuovo PNP ha adottato un **approc-**

cio One Health, considerando la salute come risultato di uno sviluppo armonico tra uomo, natura e ambiente. Questo approccio multidisciplinare e intersettoriale aiuta a gestire i rischi all'interfaccia ambiente-animale-ecosistemi e contribuisce agli obiettivi dell'Agenda 2030 dell'ONU per lo sviluppo sostenibile.

Il PNP evidenzia l'importanza di una **programmazione sanitaria coordinata tra strutture territoriali e ospedali** per rispondere efficacemente alle emergenze e ai bisogni della popolazione.

Il PNP promuove azioni orientate all'equità e riduzione delle disuguaglianze tramite l'Health Equity Audit (HEA). I principi cardine del PNP 2020-2025 includono:

- Rafforzare un approccio *One Health*
- Creare alleanze intersettoriali (*Health in all Policies*)
- Centralità della persona, migliorando *l'Health Literacy e l'empowerment*
- Approccio *life-course* per il benessere in ogni fase della vita
- Migliorare l'approccio per *setting* (scuola, lavoro, comunità)
- Approccio di genere per migliorare l'appropriatezza e l'equità
- Investire in programmi di prevenzione basati su evidenze (EBP)
- Potenziare sistemi di sorveglianza e registri di malattie
- Organizzazione **multidisciplinare e multifattoriale** per rispondere ai bisogni di salute
- Rafforzare le Azioni centrali (AC) a supporto del PNP e dei PRP
- Contrastare le disuguaglianze di salute
- **Attuare i LEA della prevenzione**
- Monitorare e valutare programmi e risultati di salute ed equità.

I sei macro-obiettivi del PNP 2020-2025 sono:

1. **Malattie croniche non trasmissibili**
2. Dipendenze e problemi correlati
3. Incidenti stradali e domestici
4. Infortuni e malattie professionali
5. Ambiente, clima e salute
6. Malattie infettive prioritarie (tra cui rientrano **epatiti virali**, HIV/AIDS, poliomielite e tubercolosi-TBC)

Ogni Regione deve predisporre e approvare un Piano Regionale della Prevenzione (PRP) adattando contenuti, obiettivi e indicatori del PNP ai contesti locali. Il PNP rappresenta uno strumento strategico per armonizzare e integrare il sistema di prevenzione a livello nazionale e locale, secondo un approccio "*whole-of-government*" e "*whole-of-society*".

Il Ministero della Salute fornisce strumenti a supporto delle Regioni per la pianificazione dei PRP, come la piattaforma *web-based* "I Piani regionali di Prevenzione" (PF) e il documento operativo *dell'Health Equity Audit (HEA)*. Questi strumenti aiutano a pianificare, monitorare e valutare gli interventi di prevenzione, garantendo un'attenzione particolare all'equità e alla riduzione delle disuguaglianze di salute.

Il Piano Nazionale della Prevenzione fa poi riferimento esplicito a un altro documento di indirizzo fondamentale, il **Patto per la Salute 2019-2021**⁴. Nella scheda n. 12 del Patto si trattano temi di prevenzione che vengono ulteriormente approfonditi dal PNP.

Inoltre, il Piano richiama la scheda n. 8 del Patto, dedicata allo **sviluppo dei servizi territoriali**, dove si prevede il riordino della medicina generale e della pediatria di libera scelta, promuovendo l'integrazione con altre figure professionali, compresa **l'assistenza infermieristica di comunità e di famiglia**.

In questa prospettiva, il Piano della Prevenzione stabilisce che per realizzare processi appropriati di prevenzione e promozione della salute, è necessario attuare interventi **multiprofessionali**. Questi interventi devono privilegiare gli ambienti di vita della persona e agire in modo proattivo, collaborando in rete con tutti i **servizi sociosanitari e gli attori sociali del territorio**, per rispondere ai bisogni sanitari e sociali che sono strettamente legati tra loro. Questo approccio favorisce una maggiore interazione, dialogo e compartecipazione tra tutti i *setting*.

Il richiamo del Piano della Prevenzione a queste disposizioni assegna all' **Infermiere di Famiglia e Comunità (IFEC)** un ruolo primario nelle strategie di prevenzione sanitaria pubblica.

In aggiunta, il PNP è basato sui seguenti approcci:

- **life course**: interventi per tutte le fasi della vita sin dalla prima infanzia;
- **per setting**: favorendo interazione tra tutti i luoghi di riferimento della comunità (scuola, lavoro, etc.);
- **di genere**: valutando le variabili biologiche, ambientali e sociali, nonché le differenze di salute tra i sessi;
- **evidenced based**: basando gli interventi su prove di efficacia scientifica.

Come accennato, il PNP si occupa tra le altre cose anche di **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCNT)**, le quali includono **malattie cardiovascolari, tumori, problemi di salute mentale, disturbi muscolo-scheletrici e patologie derivanti da fattori di rischio come fumo, alcol, alimentazione scorretta, inattività fisica e inquinamento**. Inoltre, comprendono le patologie cronico-degenerative legate all'invecchiamento, come la demenza.

Per prevenire l'insorgenza di queste malattie, è necessario un **approccio multidisciplinare e integrato**, articolato attraverso strategie per la comunità (in linea con gli approcci del PNP) e strategie individuali, che includono:

- Maggiore centralità agli operatori sanitari mediante la formazione continua dei professionisti coinvolti
- **Attività di informazione e comunicazione**
- Applicazione dell'approccio del *counseling* breve, con l'obiettivo di costruire percorsi personalizzati in base al livello di rischio, promuovere corretti comportamenti sanitari in diversi contesti e intercettare la persona in vari momenti della vita
- Rafforzamento del percorso tracciato dal PNP 2014-2019 per garantire una maggiore uniformità di accesso ai cittadini, attivando **percorsi integrati per persone a rischio di patologie croniche** e consolidando il collegamento con il **Piano Nazionale della Cronicità (PNC)**
- In ambito di **prevenzione oncologica** si mira a proseguire nel consolidamento di programmi organizzati di screening in particolar modo per i tumori della cervice uterina.

Infine, è inserita all'interno del Piano un'area dedicata alle malattie infettive che esamina le principali patologie infettive e prevede specifiche azioni di prevenzione. Queste malattie continuano a essere una delle cause principali di malattia, disabilità e morte e tra le aree di azione rientrano anche le Epatiti virali B e C. Queste sono responsabili del 78% dei casi di tumore primitivo del fegato e necessitano di interventi che vanno dall'identificazione precoce dei casi e dalla promozione dell'immunizzazione attiva e della profilassi, allo screening delle donne in gravidanza e alla appropriatezza dei trattamenti terapeutici.

POTENZIALI INTERVENTI

Nel futuro aggiornamento del PNP dovrebbe essere approfondito ulteriormente il tema della **prevenzione primaria** relativo alle diverse patologie epatiche, partendo dall'**alimentazione**, in quanto per molte patologie, come ad esempio la cirrosi, andrebbero considerati tutti i fattori di rischio oltre al già presente alcool. Per quanto riguarda la **prevenzione secondaria** sarebbe opportuno indicare la necessità di effettuare screening periodici basati anche sugli innovativi test del sangue per l'individuazione precoce dei tumori.

PIANO NAZIONALE PER LA PREVENZIONE DELLE EPATITI VIRALI - PNEV

Il **Piano Nazionale per la Prevenzione delle Epatiti Virali da virus B e C (PNEV)**⁵ del Ministero della Salute, e risalente al 2015, affronta le **epatiti B e C come gravi problemi di sanità pubblica**, definendo strategie per la loro **prevenzione, diagnosi e trattamento**.

Le epatiti B e C sono considerate un rilevante problema di sanità pubblica a causa della loro diffusione, dell'elevata percentuale di infezioni croniche che **possono evolvere in cirrosi e carcinoma epatocellulare**, e dell'impatto sociale ed economico delle malattie.

Le epatiti virali sono tra le più importanti malattie infettive a livello globale. Si stima che circa un terzo della popolazione mondiale sia stata esposta al virus dell'epatite B (HBV), con circa 350 milioni di persone cronicamente infette.

Negli ultimi trent'anni, in Italia, si è osservata una significativa riduzione delle nuove infezioni e della prevalenza delle infezioni croniche da HBV e HCV. Questo risultato è attribuibile a vari fattori, tra cui le migliorate condizioni socioeconomiche, la vaccinazione anti-HBV, l'uso di materiali medici monouso e una maggiore attenzione nelle pratiche sanitarie. Tuttavia, **l'immigrazione introduce nuove sfide epidemiologiche**, poiché le popolazioni immigrate possono provenire da aree ad alta prevalenza di queste infezioni.

Il piano nazionale si articola in **cinque linee strategiche**, ognuna con obiettivi specifici:

1. **Epidemiologia:**

- Conoscere la prevalenza delle infezioni croniche da HBV e HCV
- Realizzare progetti pilota di *screening*
- Migliorare i dati di notifica e sorveglianza e, ove possibile, interrogare altri database nazionali o regionali per delineare la prevalenza di HBV e HCV, sia come infezione che come malattia acuta o cronica

2. **Prevenzione:**

- Uniformare le attività di prevenzione a livello nazionale
- Ampliare la **copertura vaccinale anti-HBV** e prevenire la trasmissione perinatale con attenzione a fasce di popolazione particolarmente difficili da raggiungere
- Raggiungere e mantenere la copertura del vaccino anti-HBV >95% nei nuovi nati

3. **Sensibilizzazione, Informazione, Formazione:**

- Aumentare la consapevolezza sulle epatiti virali
- **Realizzare campagne informative e di prevenzione**
- **Formare** il personale medico e paramedico

4. **Diagnosi e Cura:**

- Garantire l'accesso a diagnosi e trattamenti adeguati attraverso una **rete nazionale di centri specializzati**
- Aggiornare le linee guida nazionali e **creare un unico PDTA nazionale** per il trattamento delle epatiti B e C
- Realizzare un registro nazionale per identificazione, cura ed esiti del trattamento delle epatiti virali
- Promuovere studi di costo-efficacia e studi clinici atti allo studio dei meccanismi di trasmissione verticale del virus HCV e HBV
- Stabilire dei percorsi standard di follow-up nei pazienti HCV guariti

5. **Coordinamento e Impatto Sociale:**

- Assicurare un coordinamento efficace tra vari stakeholder per l'implementazione del piano
- Migliorare l'aderenza terapeutica dei pazienti epatopatici nonché la qualità di vita loro e dei familiari, attraverso il *counselling*
- Sperimentare un modello di **assistenza domiciliare epatologica** in pazienti con cirrosi avanzata
- Sperimentare un modello di **assistenza domiciliare epatologica** in pazienti con cirrosi avanzata

POTENZIALI INTERVENTI

Nell'ottica di un auspicabile **aggiornamento del Piano Nazionale Epatiti Virali** (PNEV), attualmente risalente al 2015, così come dichiarato nelle volontà del Ministero della Salute, si ritiene opportuno che sia rimarcata la necessità di implementare al meglio **l'attività di screening**, sia estendendo la platea di soggetti per lo *screening* HCV, sia **includendo la forma degenerativa dell'HBV e cioè l'Epatite Delta**. Tutto questo dovrà essere accompagnato dalla necessità di **sensibilizzare** sempre di più sulla consapevolezza della patologia, facendo emergere il sommerso relativo alla stessa, nell'ottica dell'eradicazione delle epatiti.

PIANO NAZIONALE CRONICITÀ

Il Piano Nazionale Cronicità ("PNC") attualmente in vigore del 2016 intende armonizzare a livello nazionale le attività per la **prevenzione e l'assistenza alla cronicità** e compatibilmente con le risorse economiche, umane e strutturali, individua un disegno strategico comune inteso a promuovere interventi basati sulla unitarietà di approccio, centrato sulla persona ed orientato su una migliore organizzazione dei servizi e una piena responsabilizzazione di tutti gli attori dell'assistenza⁶.

Le sue finalità sono quelle di **contribuire al miglioramento della tutela per le persone affette da malattie croniche, riducendone il peso sull'individuo, sulla famiglia e sul contesto sociale**, migliorando per quanto possibile la qualità di vita e rendendo più uniformi ed efficienti i servizi sanitari per costituire, un'equità di accesso ai cittadini.

Gli obiettivi che intende raggiungere sono i seguenti:

- Buon funzionamento delle **reti assistenziali**, con una forte **integrazione tra l'assistenza primaria**, centrata sul **medico di medicina generale**, e le **cure specialistiche**
- **Continuità assistenziale**, modulata sulla base dello stadio evolutivo e sul grado di complessità della patologia
- **Ingresso precoce della persona con malattia cronica nel percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare**
- **Potenziamento delle cure domiciliari e la riduzione dei ricoveri ospedalieri**, anche attraverso l'uso di tecnologie innovative di "tecno-assistenza"
- **Modelli assistenziali centrati sui bisogni "globali" del paziente**, non solo clinici

Il Piano si prefigge di delineare un **sistema mirato a prevenire e gestire la cronicità**, che, nonostante la presenza di contesti differenziati tra le diverse Regioni, possa portare ad una elevata omogeneità di risultati. L'eterogeneità delle patologie croniche e la loro evoluzione clinica, pur avendo esigenze differenti, hanno tutte il problema della continuità assistenziale e della integrazione tra tutte le attività a favore della persona con patologia cronica e della sua famiglia⁷.

Il documento si compone di due parti:

- nella prima, vengono indicati la strategia complessiva e gli obiettivi di Piano, proposte alcune linee di intervento ed evidenziati i risultati attesi, attraverso i quali migliorare la gestione della cronicità nel rispetto delle evidenze scientifiche, dell'appropriatezza delle prestazioni e della condivisione dei **Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali** (PDTA). Inoltre, viene approfondita la parte relativa alla cronicità in età evolutiva;
- nella seconda, il Piano individua ed approfondisce approcci e servizi relativi ad un primo elenco di patologie croniche, per la maggior parte delle quali al momento non esistono atti programmatici specifici a livello nazionale, individuate attraverso criteri quali la rilevanza epidemiologica, la gravità, l'invalidità, il peso assistenziale ed economico, la difficoltà di diagnosi e di accesso alle cure.

Esse sono:

- **malattie renali croniche e insufficienza renale;**
- **malattie reumatiche croniche:** artrite reumatoide e artriti croniche in età evolutiva;
- **malattie intestinali croniche:** rettocolite ulcerosa e malattia di Crohn;
- **malattie cardiovascolari croniche:** insufficienza cardiaca;
- **malattie neurodegenerative:** malattia di Parkinson e parkinsonismi
- **malattie respiratorie croniche:** BPCO e insufficienza respiratoria;
- **insufficienza respiratoria in età evolutiva**
- **asma in età evolutiva**
- **malattie endocrine in età evolutiva**
- **malattie renali croniche in età evolutiva**

In termini generali, il recepimento del PNC da parte delle Regioni e delle Province autonome è stato buono: **15 regioni e province autonome lo hanno recepito con forme provvedimenti deliberativi o atti di indirizzo** entro i primi due anni dall'accordo raggiunto in sede di Conferenza Stato-Regioni. Successivamente tutte le altre hanno provveduto ad allinearsi, con la Sardegna come ultima Regione a recepire l'accordo nell'agosto del 2021. Alcune realtà si sono poi impegnate anche nella realizzazione di interventi e **progetti ad hoc**, tra cui quelli richiesti da **AGENAS**, con focus particolare sulla territorialità delle cure e le case di comunità.

Il Piano Nazionale della Cronicità (PNC) è ad ora in fase di aggiornamento. La bozza si configura come **una integrazione del Piano Cronicità esistente, andandolo ad aggiornare in alcune sue parti, soprattutto relativamente alla gestione del paziente, dove è presente un focus importante sulla telemedicina, e ad alcuni obiettivi relativi alla presa in carico dei pazienti, ai servizi personalizzati e al monitoraggio della qualità delle cure.**

Il Piano aggiornato del 2024, influenzato dal Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) e dal DM 77 del 2022 relativo al nuovo assetto assistenziale territoriale, prevede che i pazienti cronici siano inizialmente valutati nei **Punti unici di accesso (Pua) situati nelle Case di comunità**, dove l'*équipe* di operatori sanitari è deputata alla **valutazione multidimensionale**, passaggio fondamentale per la presa in carico e la taratura dell'assistenza necessaria. Ogni PDTA deve garantire appropriatezza delle cure, continuità assistenziale e standardizzazione dei costi, personalizzando l'assistenza tramite un **Progetto di assistenza individuale (Pai)**. Inoltre, il Piano include l'uso della **telemedicina e l'interoperabilità dei dati sanitari**.

L'aggiornamento del PNC dà poi conto di due grandi problemi che persistono: i **sistemi informativi inadeguati e la carenza di personale sanitario**, soprattutto infermieri. Entro il 2027, il pensionamento di oltre 21.000 infermieri creerà, si legge, un deficit significativo, lasciando aperta la domanda su come l'Italia affronterà l'emergenza delle cronicità senza risorse adeguate.

Inoltre, l'aggiornamento inserisce tre nuove patologie, oltre a quelle comprese nel Piano del 2016: **obesità, endometriosi ed epilessia**, che ampliano (senza completare) la platea dei pazienti cui guarda il PNC. Esattamente come nel Piano del 2016, ognuna di queste è individuata utilizzando i criteri quali la rilevanza epidemiologica, la gravità, l'invalidità, il peso assistenziale ed economico, la difficoltà di diagnosi e di accesso alle cure e, per ognuno di questi punti, procede a una specifica disamina dando indicazioni su come garantire un'adeguata presa in carico e monitoraggio costante di appropria-

tezza terapeutica per ciascun paziente.

Infine, nella prima parte di questo aggiornamento è contenuto anche uno specifico approfondimento sull'invecchiamento della popolazione e le caratteristiche che l'offerta sanitaria dovrà adeguare per poter farvi fronte in futuro, con anche una parte dedicata **all'integrazione sociosanitaria**.

Inoltre, l'aggiornamento inserisce tre nuove patologie, oltre a quelle comprese nel Piano del 2016: **obesità, endometriosi ed epilessia**, che ampliano (senza completare) la platea dei pazienti cui guarda il PNC. Esattamente come nel Piano del 2016, ognuna di queste è individuata utilizzando i criteri quali la rilevanza epidemiologica, la gravità, l'invalidità, il peso assistenziale ed economico, la difficoltà di diagnosi e di accesso alle cure e, per ognuno di questi punti, procede a una specifica disamina dando indicazioni su come garantire un'adeguata presa in carico e monitoraggio costante di appropriatezza terapeutica per ciascun paziente.

POTENZIALI INTERVENTI

All'interno del Piano Nazionale Cronicità mancano indicazioni su percorsi specifici per le patologie croniche del fegato e ne consegue che **la gestione del paziente con cronicità da malattie del fegato è demandata alle Regioni, o amministrazioni sanitarie locali**, così come la definizione di PDTA (Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali) dedicati a tali pazienti. Per tali ragioni si rivela necessario pensare interventi mirati, quale un **eventuale inserimento delle patologie epatiche nel prossimo aggiornamento del Piano stesso**.

PNRR MISSION 6, COMPONENT 1 –

ASSISTENZA TERRITORIALE E TELEMEDICINA

Il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza ("PNRR") delinea un pacchetto completo e coerente di riforme e investimenti, necessario per accedere alle risorse finanziarie messe a disposizione dall'Unione europea con il Dispositivo per la ripresa e la resilienza. Uno strumento che risulta il perno imprescindibile della strategia di ripresa post-pandemica finanziata tramite il programma Next Generation EU. Esso si compone di tre assi strategici, condivisi e predisposti dall'Unione: digitalizzazione e innovazione, transizione ecologica, inclusione sociale⁸.

Seguendo le linee guida elaborate dalla Commissione europea, inoltre, il Piano incardina i progetti di investimento e di riforma all'interno di 16 Componenti, raggruppate a loro volta in 6 Missioni:

- Digitalizzazione, innovazione, competitività, cultura e turismo;
- Rivoluzione verde e transizione ecologica;
- Infrastrutture per una mobilità sostenibile;
- Istruzione e ricerca;
- Coesione e inclusione;
- **Salute**.

Nello specifico, per la salute sono stati destinati **20,23 miliardi di euro**. La missione 6

è stata così divisa in due componenti. Rispettivamente, la prima si concentrerà sulle reti di prossimità, le strutture e la **telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale**, con l'investimento complessivo ammonta a 9 miliardi di euro di cui 7,00 provenienti dal PNRR; 1,50 dal REACT EU e 0,50 Fondo complementare. La seconda parte della Missione 6 mira a potenziare innovazione, ricerca e digitalizzazione del servizio sanitario nazionale grazie ad un investimento complessivo di 11,23 miliardi di euro di cui 8,63 provenienti direttamente dal PNRR; 0,21 dal REACT EU e 2,39 dal Fondo Complementare.

Sotto questi aspetti il **PNRR è strettamente legato anche al PNC, e più in generale alla gestione di tutte quelle patologie che richiedono un sistema complesso e integrato tra territorio, grandi strutture ospedaliere e assistenza domiciliare, quali diverse patologie epatiche**. Un obiettivo che ci si pone di raggiungere anche grazie al PNRR, i cui fondi da un lato dovranno servire a potenziare l'assistenza territoriale tramite la creazione di nuove strutture, come Ospedali di Comunità e Case della Comunità, dall'altro a rafforzare l'assistenza domiciliare mediante lo sviluppo della telemedicina, la digitalizzazione e l'implementazione del personale dedicato. Con particolare riferimento alle patologie del fegato le risorse del PNRR, impattando direttamente la gestione dell'assistenza territoriale e domiciliare, potranno avere un impatto sulla filiera assistenziale e consentire alle strutture territoriali una migliore gestione delle numerose complicanze che tali malattie portano con sé.

Nel dettaglio gli investimenti più significativi in merito che impattano sulla gestione delle cronicità anche relative alle malattie del fegato sono:

- **Investimento 1.1 (2 miliardi) - Case della Comunità e presa in carico della persona**

La Casa della Comunità diventerà lo strumento attraverso cui coordinare tutti i servizi offerti, in particolare ai **malati cronici**. Nella Casa della Comunità sarà presente il punto unico di accesso alle prestazioni sanitarie. Essa sarà una struttura fisica in cui opererà un *team* multidisciplinare di medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, medici specialistici, infermieri di comunità, altri professionisti della salute e potrà ospitare anche assistenti sociali. L'investimento iniziale aveva previsto l'attivazione di **1.450 Case della Comunità entro la metà del 2026**, che potranno utilizzare sia strutture già esistenti sia nuove; tuttavia, **a seguito dell'aumento dei costi dell'edilizia** nel programma di revisione del PNRR presentato da Fitto in Parlamento **questo numero risulta ora di 1038 unità**⁹. Il costo complessivo dell'investimento è stimato in 2 miliardi di euro.

- **Investimento 1.2 (4 miliardi) - Casa come primo luogo di cura, assistenza domiciliare e telemedicina**

L'investimento mira ad aumentare il volume delle prestazioni rese in assistenza domiciliare fino a prendere in carico, entro la metà del 2026, il 10% della popolazione di età superiore ai 65 anni (in linea con le migliori prassi europee). L'intervento si rivolge in particolare ai pazienti di età superiore ai 65 anni con una o più patologie croniche e/o non autosufficienti. Essa sarà un fattore chiave per l'attuazione dell'approccio **all'assistenza sanitaria a distanza rafforzato**, con un'attenzione particolare per i **malati cronici**.

Nello specifico, per quanto riguarda la telemedicina a supporto dei pazienti cro-

nici gli obiettivi prefissati sono:

- Incentivare l'adozione della **telemedicina** durante tutto il percorso di cura con particolare attenzione ai casi cronici;
- Integrare le soluzioni di telemedicina con i **sistemi digitali sanitari**, in particolare con **Fascicolo Sanitario Elettronico**;
- Misurare gli interventi e incentivare quelli migliori, perché estendano i loro servizi a più regioni del SSN.

DECRETO 2 APRILE 2015 N.70

SUGLI STANDARD DELL'ASSISTENZA OSPEDALIERA (DM70)

Il DM 70/2015 è lo strumento normativo che definisce gli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi delle strutture dedicate all'assistenza ospedaliera, nonché il principale riferimento per tutto ciò che riguarda l'organizzazione delle reti cliniche e ospedaliere. Il provvedimento, però, pur stabilendo la necessità di istituzione di reti cliniche per patologia, individuandone dieci (infarto, ictus, traumatologica, neonatologica e punti nascita, medicine specialistiche, oncologica, pediatrica, **trapiantologica**, terapia del dolore, **malattie rare**), fornisce di fatto indicazioni solo per tre di esse (cardiologica per l'emergenza, traumatologica e ictus), demandando ad accordi regionali la definizione di specifiche disposizioni per le altre.

Il DM dispone che le Regioni predispongano reti per patologia in base a quanto indicato nel paragrafo 8 dell'Allegato 1 dello stesso, indicando l'adozione del modello denominato *hub and spoke*, per le reti per le quali risulta più appropriato, ovvero altre forme di coordinamento e di integrazione professionale su base non gerarchica. Mentre è quindi previsto l'obbligo di implementare le reti, le caratteristiche di queste ultime sono rimandate ad ulteriori accordi e linee guida.

L'ex Ministro alla Salute, Roberto Speranza, già a marzo 2021 aveva anticipato la sua volontà di rivedere il DM 70/2015 al fine di prevedere un **rafforzamento della rete territoriale**, legandola ai **9 miliardi di investimenti previsti dal PNRR** per rafforzare i presidi sul territorio. Va sottolineato, tuttavia, che tra le reti elencate dal DM70 al momento non ne viene menzionata una relativa alle cronicità¹⁰.

POTENZIALI INTERVENTI

Nell'ambito del prossimo aggiornamento del DM70, sarebbe necessario prevedere l'istituzione di una specifica **rete epatologica** che consenta di mettere in collegamento tra loro i centri deputati alla presa in carico e trattamento dei pazienti con malattie epatiche, facilitando così l'indirizzo degli stessi ai centri più idonei per la somministrazione delle cure di cui necessitano tramite la creazione di un adeguato sistema **Hub and Spoke** tra le varie strutture interessate per patologia e la creazione di **team multidisciplinari** per la gestione del paziente.

DECRETO 23 MAGGIO 2022 N.77

SULL'ASSISTENZA TERRITORIALE (DM77)

Il DM 77/2022¹¹ definisce i modelli e gli standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio Sanitario Nazionale, ponendo le basi per la definizione di un nuovo modello organizzativo della rete di assistenza sanitaria territoriale volta a definire nuovi modelli e standard sulla base degli interventi previsti dalla Component 1 della Mission 6 "Reti di prossimità, strutture e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale" del PNRR.

Tra le novità introdotte dal decreto, vi sono l'introduzione di¹²:

- **Ospedali di Comunità** – Struttura sanitaria di ricovero che svolge una funzione intermedia tra il domicilio e il ricovero ospedaliero, che ha la finalità di evitare ricoveri impropri o favorire dimissioni protette
- **Case della Comunità** – Rappresentano il luogo fisico di prossimità per una pre-determinata popolazione di riferimento, dove i cittadini possono accedere per bisogni di assistenza sanitaria e sociosanitaria
- **Centrale Operativa 116117** – Sede del Numero Europeo Armonizzato (NEA) per le cure mediche non urgenti che offre un servizio telefonico gratuito attivo 24 ore su 24 e 7 giorni su 7 per prestazioni a bassa intensità assistenziale
- **Centrali Operative Territoriali (COT)** - Le COT sono state istituite per garantire l'accesso ai servizi sanitari in modo tempestivo e appropriato, ridurre i tempi di attesa e migliorare la qualità dei servizi sanitari offerti ai pazienti
- **Unità di Continuità Assistenziale (UCA)** - Rappresenta un *team* distrettuale per la gestione e il supporto della presa in carico di individui, o di comunità, che versano in condizioni clinico-assistenziali di particolare complessità e che comportano una comprovata difficoltà operativa
- **Assistenza Domiciliare Integrata (ADI)** - un servizio sanitario che garantisce l'assistenza domiciliare integrata ai pazienti che necessitano di cure mediche e infermieristiche, per l'erogazione al domicilio di interventi caratterizzati da un livello di intensità e complessità assistenziale variabile nell'ambito di specifici percorsi di cura e di un piano personalizzato di assistenza
- **Infermiere di Famiglia e Comunità (IFC)** - Professionista in possesso di conoscenze e competenze specialistiche nell'area infermieristica delle cure territoriali e di sanità pubblica responsabile dei processi infermieristici in ambito familiare e locale

Gli obiettivi strategici del DM sono i seguenti:

- migliorare l'accesso ai servizi sanitari
- migliorare la qualità dei servizi sanitari
- migliorare l'efficienza dei servizi sanitari
- garantire la sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale.

Tale decreto si configura come la necessità di potenziare i servizi assistenziali territoriali per perseguire la garanzia dei LEA, riducendo le disuguaglianze e contestualmente costruendo un modello di erogazione dei servizi condiviso ed omogeneo sul territorio nazionale, nonché per alleviare il carico di lavoro a cui sono sottoposti i pron-

to soccorso. Pilastro di questa riorganizzazione è, appunto, la **Casa della Comunità** (CdC) quale luogo fisico e di facile individuazione a cui i cittadini possono accedere per bisogni di assistenza sanitaria, sociosanitaria a valenza sanitaria e il modello organizzativo dell'assistenza di prossimità per la popolazione di riferimento individuata in 40 – 50 mila abitanti.

A seguito della **revisione del PNRR** il numero di CdC da realizzare è passato da 1.450 a 1038, con la rassicurazione da parte del Governo che le 412 che sono state decurtate dal piano saranno comunque costruite (anche oltre al termine del 2026) grazie ai 10 miliardi dei fondi destinati all'edilizia sanitaria.

Vi sono una serie di problematiche sottolineate da diverse associazioni pazienti e di categoria, che potrebbero impattare direttamente la concreta messa in pratica del decreto:

- A sostenere lo sforzo delle CdC dovrebbero essere i 42mila medici di famiglia, i quali però sarebbero reticenti a uscire dagli ambulatori per le richieste 2 ore al mese. **Se non si troverà un accordo i medici, in quanto liberi professionisti, potrebbero anche rifiutarsi.** Sarà decisivo ciò che verrà deciso in autunno in sede di rinnovo del contratto triennale;
- **La necessità di adeguare le strutture e i servizi sanitari e sociosanitari esistenti ai nuovi modelli e standard previsti dal decreto**, con particolare attenzione alla rete delle Case della Comunità e alla Centrale Operativa Territoriale;
- Garantire la formazione e l'aggiornamento dei professionisti sanitari e sociosanitari coinvolti nelle attività di assistenza territoriale, in particolare dell'Infermiere di Famiglia e Comunità e dell'Unità di Continuità Assistenziale;
- **La necessità di definire i criteri di accesso, erogazione e remunerazione delle prestazioni di telemedicina**, in linea con le linee guida nazionali e le buone pratiche già sperimentate sul territorio, assicurando la qualità, la sicurezza, la privacy e la tracciabilità delle stesse.

POTENZIALI INTERVENTI

La concretizzazione delle previsioni del DM77 potrebbe portare alla effettiva **gestione integrata nel territorio del paziente affetto da patologie epatiche**. Nel dettaglio, porterebbe i benefici delle **figure infermieristiche specializzate** in malattie epatiche nelle Case di Comunità, nonché permetterebbe di creare **servizi territoriali di assistenza integrata** nell'ambito della programmazione di ADI (Assistenza Domiciliare Integrata).

L'AGGIORNAMENTO DEL DM 77 E DEL DM 70

Alla luce delle modifiche e delle previsioni del PNRR si è resa necessaria anche una revisione dei DM 77 e 70, sempre con lo scopo di rafforzare l'integrazione tra ospedale e territorio e gli standard dell'assistenza ospedaliera, per le quali, come sopra riportato, esistono programmi di investimento specifici. **A fine luglio 2023 si è inse-**

diato il Tavolo Tecnico per lo studio delle criticità emergenti dall'attuazione dei Regolamenti dell'assistenza ospedaliera voluto dal Ministero e composto da 76 membri, diviso in 5 sottogruppi diversificati per tematiche relative a punti specifici di aggiornamento di entrambi i decreti.

Tale tavolo tecnico, insediatosi immediatamente dopo la nomina dei suoi componenti già nel luglio 2023, lavorerà appunto a una riforma complessiva dei due decreti ministeriali e **inizialmente avrebbe dovuto terminare i suoi lavori entro il 31 ottobre dello stesso anno**; tuttavia, in virtù anche della complessità del tema e delle successive **revisioni al PNRR**, il termine dei lavori è stato posticipato a data da destinarsi e ad oggi ancora non è stato dato alcun riscontro sullo stato di avanzamento dei suddetti lavori.

LEGGE 1° APRILE 1999 N.91

PRELIEVI E TRAPIANTI DI ORGANI E DI TESSUTI

Il 1° aprile 1999 l'approvazione della legge n° 91¹³, "Disposizioni in materia di prelievi e trapianti di organi e tessuti", ha formalizzato la **Rete trapiantologica italiana e istituito il Centro Nazionale Trapianti (CNT)**, permettendo ai cittadini di esprimere in vita la propria volontà riguardo alla donazione di organi.

La legge disciplina il prelievo di organi e tessuti da soggetti deceduti e regola le attività di prelievo, espanto e trapianto, inclusi quelli da donatori viventi se compatibili. Le attività di trapianto e il loro coordinamento sono definiti **obiettivi del Servizio Sanitario Nazionale**. Il processo per eseguire i trapianti è stato organizzato per garantire **trasparenza e pari opportunità**, con accesso alle liste d'attesa basato su parametri clinici e immunologici.

Nel dettaglio, **all'art. 2** si stabilisce che il Ministero della salute promuova **iniziative informative che mirano a diffondere tra i cittadini**, compresi la consapevolezza di stili di vita che possano evitare la necessità di trapianti e le possibilità terapeutiche legate ai trapianti di organi e tessuti.

Le regioni e le unità sanitarie locali devono poi iniziative per, tra le altre cose, **fornire ai cittadini una corretta informazione sui trapianti**, anche tramite i medici di medicina generale.

L'art. 4 riguarda la **dichiarazione di volontà alla donazione** e indica che i cittadini devono dichiarare la loro volontà riguardo alla donazione di organi e tessuti post-mortem. Se non dichiarano nulla, è considerato assenso alla donazione.

Di particolare rilevanza è **l'art. 8** che istituisce il **Centro nazionale per i trapianti** e ne stabilisce le **funzioni**:

- Gestione delle liste di attesa per trapianti, disponibili 24 ore su 24.
- Definizione dei parametri tecnici e criteri per l'inserimento dei dati nelle liste di attesa.
- Creazione di protocolli operativi per l'assegnazione degli organi basati su urgenze e compatibilità.
- Stesura di linee guida per uniformare prelievo e trapianto sul territorio nazionale.
- Verifica dell'applicazione dei criteri, parametri e linee guida.
- Assegnazione degli organi per casi urgenti e per trapianti nazionali.

- Definizione di criteri per controlli di qualità sui laboratori di immunologia coinvolti nei trapianti.
- Identificazione del fabbisogno nazionale di trapianti e distribuzione territoriale delle strutture.
- Definizione di parametri per la verifica di qualità e risultati delle strutture per i trapianti.
- Esecuzione delle funzioni dei centri regionali e interregionali per trapianti di livello nazionale.
- Promozione e coordinamento dei rapporti con istituzioni estere per facilitare lo scambio di organi.

Sulla base **dell'art.10** poi le Regioni devono creare un **centro regionale** o, in associazione con altre regioni, un **centro interregionale per i trapianti**. Il centro regionale o interregionale ha sede presso una struttura pubblica e si avvale di uno o più laboratori di immunologia per i trapianti per svolgere le attività di tipizzazione tissutale.

Il centro regionale o interregionale svolge diverse funzioni, tra cui rientrano **l'assegnazione degli organi secondo i criteri del Centro nazionale**, basandosi sulle priorità delle liste d'attesa.

Infine, gli articoli successivi disciplinano le modalità di prelievo e le strutture di conservazione, nonché indicano la tariffazione per il rimborso delle spese sostenute dal centro regionale o interregionale.

POTENZIALI INTERVENTI

Nell'ambito delle previsioni della normativa è importante continuare a garantire risorse **idonee alla strutturazione di iniziative di sensibilizzazione** sull'importanza della donazione. Inoltre, sempre nell'ambito dei compiti assegnati al **Centro Nazionale Trapianti** dalla suddetta norma si rivela necessaria l'elaborazione di sistemi di allocazione che tengano in considerazione il sistema di classificazione del "**transplant benefit**". Infine, sarebbe opportuno prevedere una **maggior omogeneizzazione nella distribuzione dei Centri Trapianto a livello nazionale, garantendone almeno uno per ogni Regione**.

LEGGE 10 NOVEMBRE 2021, N. 175¹⁴

CURA DELLE MALATTIE RARE E SOSTEGNO DELLA RICERCA

Il provvedimento rappresenta la **prima legge dedicata unicamente alle malattie rare**, volta a organizzare in maniera ordinata e completa questo ambito. Le sue finalità sono: garantire sull'intero territorio nazionale l'**uniformità della presa in carico diagnostica, terapeutica e assistenziale dei malati rari; disciplinare in modo sistematico ed organico gli interventi dedicati al sostegno della ricerca, sia sulle malattie rare sia sui farmaci orfani**.

La norma prevede che le regioni debbano impegnarsi a ridurre i tempi di accesso alle terapie approvate, senza però entrare nei dettagli operativi. Un ruolo chiave è, tuttavia, attribuito ai **PDTA personalizzati** (Piani Diagnostici Terapeutici Assistenziali), che definiscono tutte le prestazioni garantite dal SSN, inclusi i percorsi **assistenziali do-**

miciliari, territoriali, semiresidenziali e residenziali. Da rilevare la previsione che, se tale PDTA include un **farmaco disponibile in altri Paesi**, anche per usi non autorizzati (*off-label*), il farmaco può essere importato a carico del SSN, previa richiesta da parte di una struttura ospedaliera, anche se destinato ad assistenze domiciliari. Si sottolinea l'importanza **dell'art. 4** il quale rimette ai **centri di riferimento** la **definizione del piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato** e indica come prestazioni essenziali a carico del SSN sia quelle legate alla **diagnosi, compresi gli accertamenti diagnostici genetici sui familiari in caso di necessità di conferma diagnostica, sia le terapie farmacologiche, anche innovative.** Inoltre, indica come fondamentali i **percorsi assistenziali domiciliari, territoriali, semiresidenziali e residenziali.** Di grande rilevanza è anche **l'articolo 9 che prevede che ogni tre anni venga approvato il Piano nazionale per le malattie rare, il quale va a definire gli obiettivi e gli interventi pertinenti in tale ambito, nonché il riordino della Rete nazionale per le malattie rare,** con l'individuazione dei compiti e delle funzioni dei **centri di coordinamento, dei centri di riferimento e dei centri di eccellenza** che partecipano allo sviluppo delle Reti di riferimento europee «ERN». La **Rete nazionale per le malattie rare**, da ultimo, è organizzata secondo i dettami del Decreto ministeriale 279 del 18 maggio 2001¹⁵ e annovera, tra i vari compiti, quello di fornire consulenza e supporto ai medici del Servizio sanitario nazionale, nonché di attivarsi per la formazione degli operatori sanitari sulle malattie rare.

POTENZIALI INTERVENTI

Nell'ambito della Rete nazionale per le malattie rare i centri di coordinamento individuati a livello regionale, insieme ai centri di eccellenza facenti parte della rete ERN, dovrebbero contribuire attivamente alla **sensibilizzazione degli operatori sanitari della medicina generale e della specialistica ambulatoriale del territorio verso i fattori diagnostici orientativi delle malattie rare.**

In aggiunta dovrebbe essere garantita una **migliore distribuzione territoriale** dei suddetti centri di eccellenza parte della rete ERN e, a tal fine, si dovrebbe favorire a livello regionale il raggiungimento degli standard di eccellenza stabiliti dal Piano nazionale per le malattie rare, portando così **ulteriori centri per malattie rare con competenze a livello epatologico a raggiungere le caratteristiche per divenire prima Centro di riferimento e auspicabilmente di eccellenza.**

LEGGE 26 GIUGNO 2024, N°86¹⁶

I LEP IN AMBITO SANITARIO

I LEP in dettaglio

Nell'ambito del provvedimento che mira alla definizione dei **principi generali per l'attribuzione alle regioni di ulteriori forme e condizioni particolari di autonomia**, la legge di bilancio 2023¹⁷ (commi 791-801 della legge n. 197 del 2022) ha stabilito una

procedura per **approvare rapidamente i Livelli Essenziali delle Prestazioni (LEP)** relativi ai diritti civili e sociali, necessari su tutto il territorio nazionale, come previsto dall'articolo 116, terzo comma, della Costituzione. L'obiettivo era quello di **collegare direttamente la definizione dei LEP con l'attuazione dell'autonomia regionale differenziata**, assicurando trasparenza nei rapporti finanziari tra Stato e Regioni e una distribuzione equa delle risorse del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR). Per attuare questo, la legge ha istituito una **Cabina di regia** presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri, presieduta dal Presidente del Consiglio e composta dai Ministri competenti, Presidenti delle Regioni e rappresentanti delle province autonome, UPI e ANCI. La Cabina ha il compito di rivedere la normativa statale vigente, la spesa storica e individuare le materie riferibili ai LEP. Successivamente, **dovrà predisporre schemi di D.P.C.M. per determinare i LEP** e i relativi costi e fabbisogni standard.

Se la Cabina non riuscirà a completare i suoi compiti nei tempi previsti, sarà nominato un Commissario per completare le attività. La legge ha anche creato una Segreteria tecnica di supporto alla Cabina, con rappresentanti delle amministrazioni competenti e delle Regioni. La Cabina e il Commissario possono avvalersi del Nucleo PNRR Stato-Regioni.

Un Comitato tecnico scientifico (CLEP), presieduto dal Prof. **Sabino Cassese**, è stato istituito per supportare la Cabina con studi tecnici. Il CLEP, suddiviso in 11 sottogruppi, ha identificato le materie che richiedono la determinazione dei LEP e ha elaborato criteri e indirizzi per definirli. Ha individuato tre tipologie principali di LEP: a **beneficio individuale, collettivo e relativi a regole nazionali.** Il rapporto finale del CLEP, presentato al Ministro per gli affari regionali e alle autonomie, conterrà le proposte di LEP, osservazioni e soluzioni alternative, oltre ai documenti preparatori e contributi dei membri del Comitato.

In merito alla sanità il Comitato non ha ritenuto necessario assolvere al proprio compito in materia di tutela della salute, in quanto già esistenti i LEA. Sarebbe infatti che l'attuale quadro normativo dei LEA non debba subire modifiche, così come indicato dalla stessa relazione illustrativa del provvedimento in oggetto. Tuttavia, esso non indica nel dettaglio all'interno dell'articolato che tipo di rapporto intercorrerà tra l'attuazione dei LEP e gli attuali LEA.

Note e riferimenti bibliografici

- 1 https://health.ec.europa.eu/health-security-and-infectious-diseases/hiv-aids-hepatitis-and-tuberculosis_en#:~:text=The%20EU%20drugs%20strategy%20for,as%20viral%20hepatitis%20and%20HIV.
- 2 https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/expert-group-public-health_en
- 3 Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025
- 4 Patto per la Salute 2019-2021
- 5 Piano Nazionale per la Prevenzione delle Epatiti Virali da virus B e C, 2015
- 6 Piano Nazionale Cronicità (2017)
- 7 <https://www.luoghicura.it/sistema/programmazione-e-governance/2020/07/il-piano-nazionale-della-cronicita-in-italia>
- 8 <https://www.governo.it/sites/governo.it/files/PNRR.pdf>
- 9 DECISIONE DI ATTUAZIONE DEL CONSIGLIO che modifica la Decisione di Attuazione del 13 luglio 2021 sull'approvazione della valutazione del piano di ripresa e resilienza per l'Italia.
- 10 Decreto 2 aprile 2015 N°70 (DM70)
- 11 Decreto 23 maggio 2022 N°77 (GU Serie Generale n.144 del 22-06-2022)
- 12 Decreto di riforma dell'assistenza territoriale (Comunicato Ministero della Salute – giugno 2022)
- 13 Legge 1° aprile 1999, n.91 (GU Serie Generale n.87 del 15 aprile 1999)
- 14 Legge 10 novembre 2021, n.175 (GU Serie Generale n.283 del 27 novembre 2021)
- 15 Decreto ministeriale 18 maggio 2001 (Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare)
- 16 [Legge 26 giugno 2024, n°86](#) (GU Serie Generale n.150 del 28 giugno 2024)
- 17 [Legge 29 dicembre 2022, n° 197](#) (GU Serie Generale n.12 del 16 gennaio 2023)

11

ANALISI DEI BENEFICI ASSISTENZIALI INPS PER LE MALATTIE EPATOBILIARI

A cura di Raffaele Migliorini, Roberto Muscatello, Fabrizia Favalli, Marco Trabucco Aurilio

Coordinamento Generale Medico legale INPS

L'osservatorio epidemiologico relativo alle prestazioni assistenziali dell'INPS, costituito da tutti i giudizi medico-legali espressi in riferimento alle richieste di invalidità civile, fornisce un significativo contributo al Paese circa l'impatto sul sistema previdenziale delle principali patologie.

Il presente studio analizza l'andamento delle prestazioni assistenziali di uno specifico gruppo nosologico di patologie epatobiliari.

In particolare, è possibile delineare l'incidenza delle nuove domande per anno, la distribuzione territoriale, la distribuzione per genere ed età e i relativi giudizi medico legali.

Le patologie epatobiliari, considerate nel presente studio, sono: neoplasia del fegato, cirrosi epatica alcolica, indicate nella Figura 1.

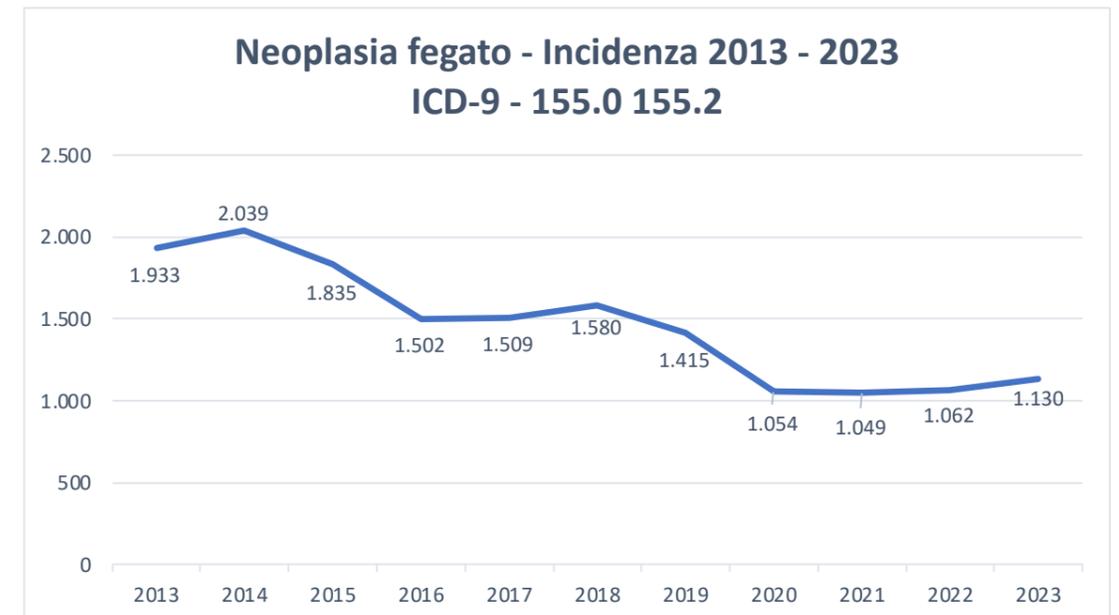
Le patologie prese in esame rappresentano un primo modello di studio che potrà successivamente essere applicato alle altre patologie del fegato.

Figura 1

	icd-9
Neoplasia fegato non specificato prim. o sec.	155.2
Neoplasia fegato	155.0
Neoplasia epatica alcolica	571.2

Nella tabella sottostante (Figura 2) sono riportati per anno (dal 2013 al 2023) i dati nazionali delle domande di invalidità civile relative ai tumori del fegato per il quale è stato espresso un giudizio medico legale.

Figura 2



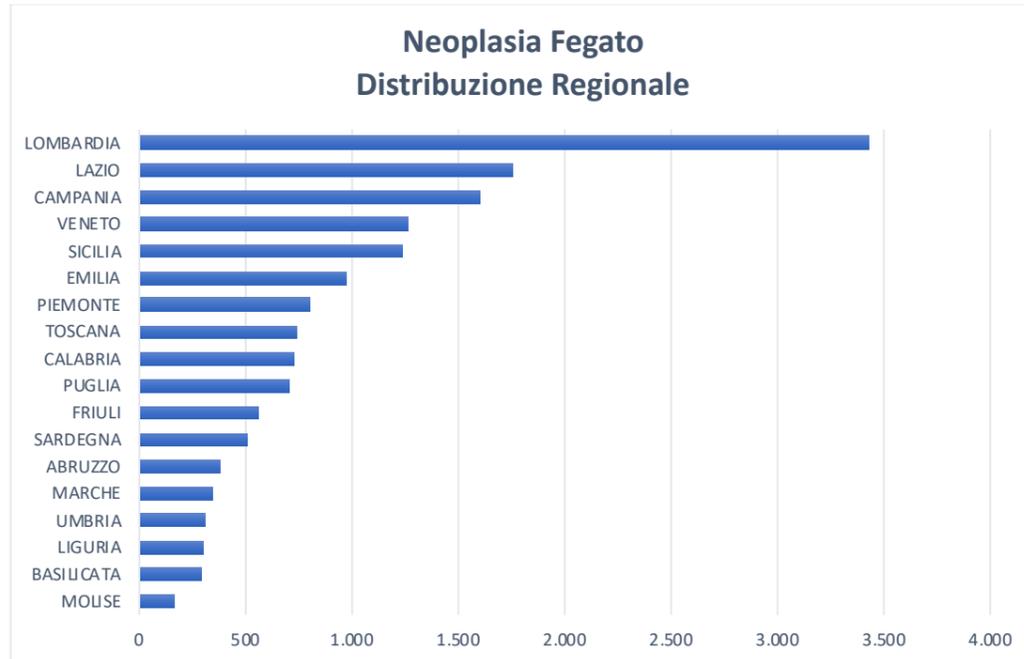
Il campione è stato ottenuto selezionando i codici nosologici 155.0 e 155.2 che si riferiscono rispettivamente ai tumori maligni primitivi del fegato e ai tumori maligni non

specificato se primitivi o secondari.

L'elemento da evidenziare è che c'è stata una progressiva diminuzione dell'incidenza delle richieste assistenziali dei malati affetti da neoplasia del fegato nel corso dell'ultimo decennio con una stabilizzazione dal 2020 al 2022, dato che può essere strettamente correlato all'emergenza sanitaria Covid.

Riguardo la distribuzione territoriale del tumore del fegato i dati evidenziano (figura 3) una netta predominanza dell'incidenza delle richieste inoltrate all'INPS dai malati affetti da tumore del fegato nella regione Lombardia seguita dalla regione Lazio e Campania.

Figura 3



In merito alla distribuzione per genere (Figura 4) è chiara la predominanza del genere maschile mentre mettendo in relazione età e genere (Figura 5) è altrettanto evidente che il tumore del fegato colpisca principalmente il genere maschile con età superiore ai 65 anni.

Figura 4-

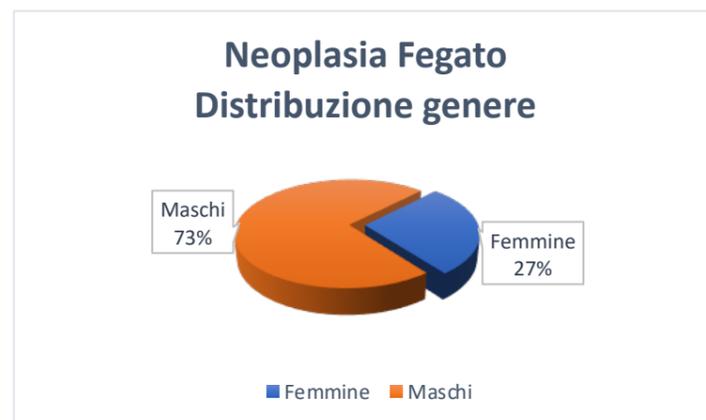
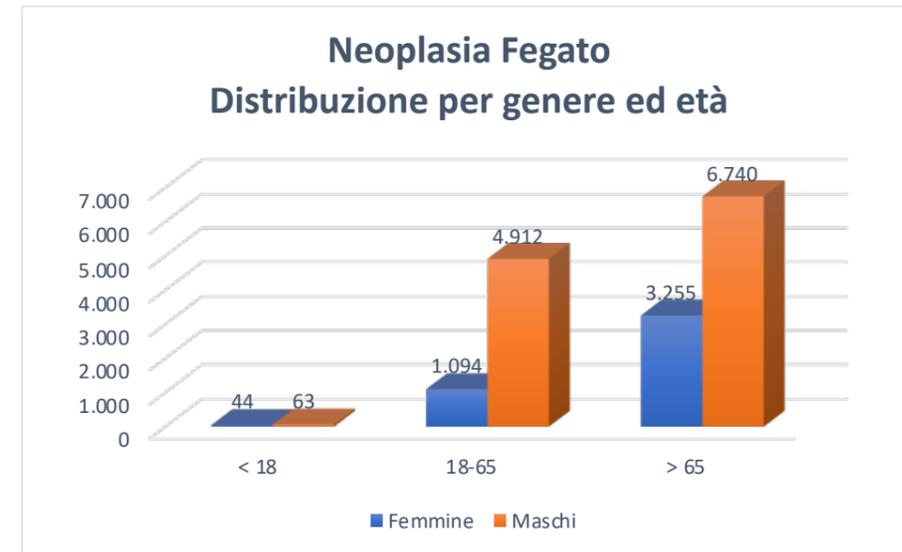
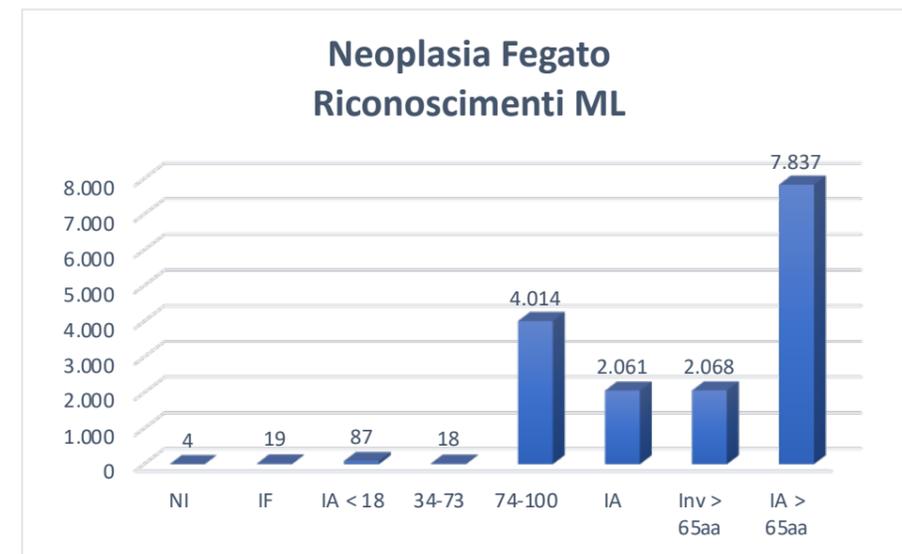


Figura 5



Nella tabella seguente (Figura 6) è evidente come, essendo i tumori maligni del fegato una neoplasia altamente invalidante che insorgono in un'età adulta, la valutazione medico legale concessa sia principalmente il riconoscimento dell'indennità di accompagnamento.

Figura 6



Per quanto attiene, invece, alla cirrosi epatica alcolica l'incidenza delle domande di invalidità civile per tale patologia osservata nell'arco degli anni 2013-2023 (Figura 7) mostra un andamento variabile mentre la distribuzione territoriale (Figura 8) evidenzia ancora la predominanza dell'incidenza delle richieste nella regione Lombardia seguita dal Veneto.

Figura 7

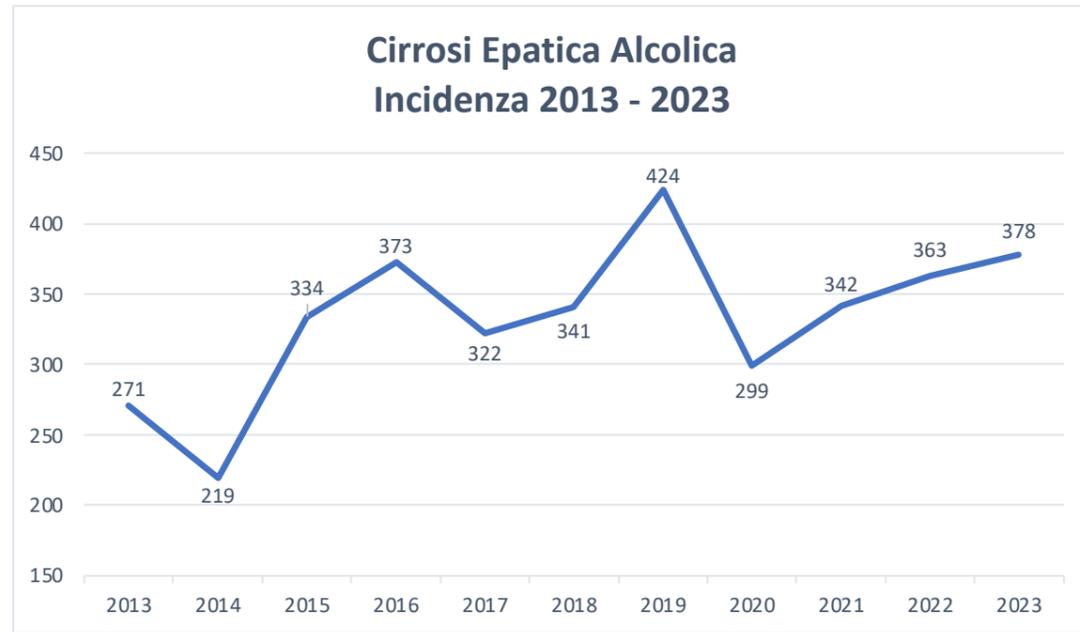
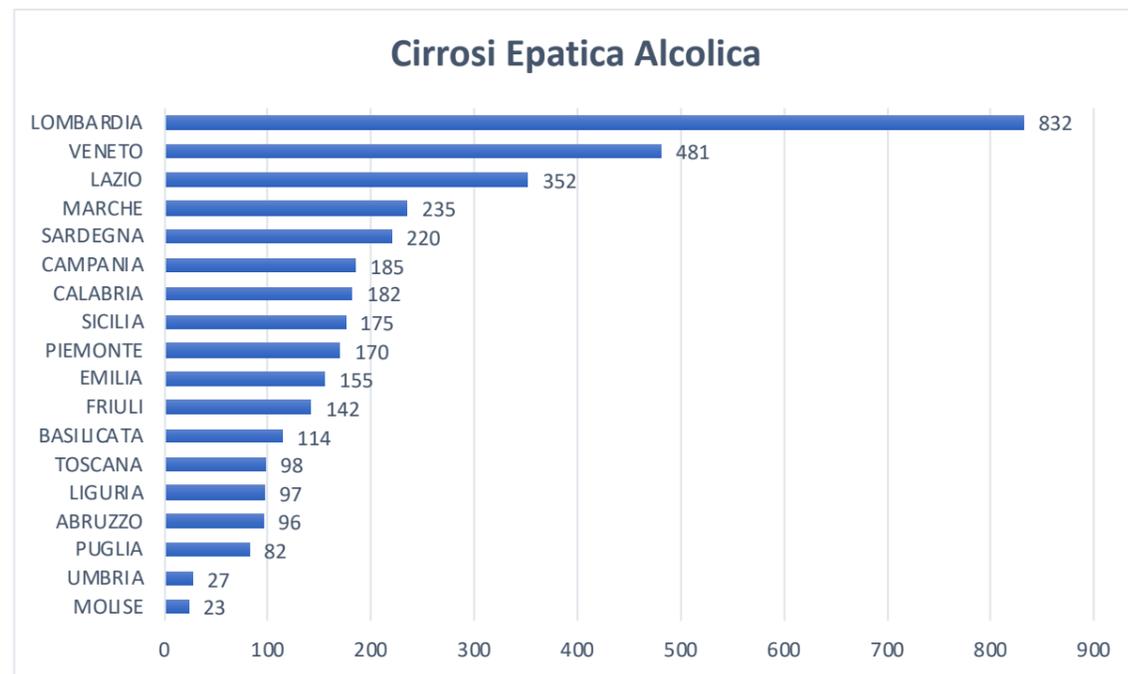
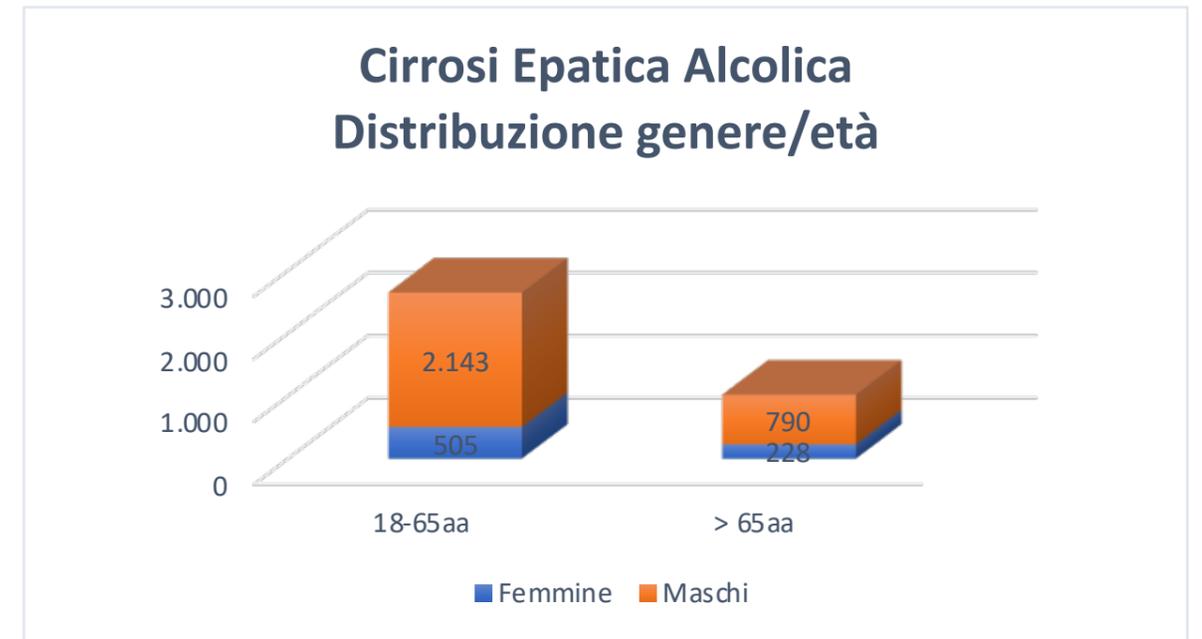


Figura 8



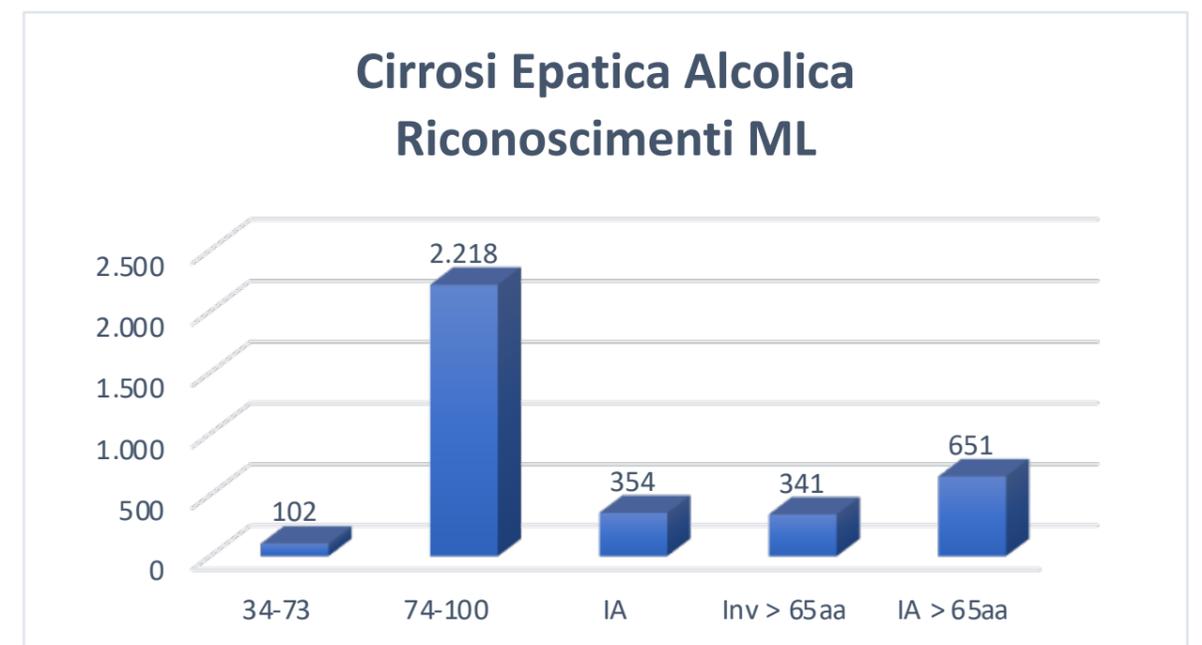
In merito alla distribuzione per genere (Figura 9) è chiara, anche qui, la predominanza del genere maschile mentre mettendo in relazione età e genere è altrettanto palese che la cirrosi epatica colpisca principalmente il genere maschile con età superiore ai 65 anni.

Figura 9



La tabella seguente (Figura 10) mostra i riconoscimenti medico legali concessi ai cittadini affetti da cirrosi epatica; essendo una patologia cronica ingravescente, la valutazione medico legale tiene conto dello stadio in cui il paziente si trova al momento della richiesta, pertanto, prendendo in considerazione solo i dati delle prime domande e non delle successive di aggravamento, la valutazione medico-legale principalmente riconosciuta è rappresentata da una invalidità che rientra nella fascia 74-100%.

Figura 10



12

APPROFONDIMENTO ANALISI DEI DATI E SISTEMI INFORMATIVI NELLA REGIONE LAZIO: CIRROSI E EPATITI

A cura di Laura Angelici, Claudia Marino, Nera Agabiti

**Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale del Lazio**

PREMESSA

Il case study riportato di seguito, restringendo il perimetro di indagine alla Regione Lazio, consente di analizzare maggiormente nel dettaglio i dati e, dunque, fornire un'idea più chiara dell'impatto delle epatopatie sulla popolazione e sui costi ad esse collegati. Nel Lazio sono state sviluppate negli ultimi anni metodologie che permettono la stima dei casi prevalenti di diverse condizioni cliniche attraverso l'uso dei Sistemi Informativi Sanitari (SIS) regionali, tra i quali il Sistema Informativo Ospedaliero del Lazio, i Sistemi Informativi delle Prescrizioni Farmaceutiche, Il Registro delle Esenzioni, Il Registro Nominativo delle Cause di Morte.

Il sito www.opensalutelazio.it fornisce una panoramica dettagliata sullo stato di salute della popolazione residente e assistita nella Regione Lazio. Le stime presentate riguardano l'occorrenza di patologie croniche, con dati suddivisi per sesso, classi di età e area geografica. Questi dati coprono un periodo significativo che va dal 2017 al 2022, permettendo un'analisi temporale dell'evoluzione delle condizioni di salute. I dati sono elaborati dal Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio (DEP), una struttura attiva da oltre trent'anni nel campo della ricerca epidemiologica e con funzioni di supporto alla programmazione sanitaria regionale.

Per quanto riguarda le malattie del fegato, i dati disponibili nel Lazio si riferiscono ai casi di "cirrosi epatica o epatite". Mentre per alcune patologie o condizioni, sono stati svolti negli anni a livello italiano degli approfondimenti per verificare la qualità ed accuratezza del metodo di stima basato sui SIS, per quanto riguarda le malattie del fegato, a nostra conoscenza, non esistono esperienze del genere. La metodologia di stima di casi prevalenti di "cirrosi o epatite" nel Lazio basata sui SIS non riesce a tracciare univocamente le due patologie. Nonostante questo limite, le stime calcolate per i residenti ed assistiti nel Lazio costituiscono una buona base di partenza per descrivere l'impatto epidemiologico delle malattie del fegato e fornire elementi conoscitivi come stimolo per ulteriori studi.

In questo capitolo sono presentate sinteticamente le metodologie per la stima dei casi prevalenti di "cirrosi o epatite" nel Lazio e vengono descritte alcune misure epidemiologiche.

METODOLOGIA

Fonti dei dati

Le fonti dei dati utilizzate sono le seguenti:

- Il Sistema Informativo Ospedaliero del Lazio (SIO), che rileva e gestisce i dati relativi ai ricoveri ospedalieri (ordinari e day hospital, in acuzie e post-acuzie) che ogni anno si verificano negli istituti di ricovero e cura della regione. La codifica delle informazioni di natura clinica avviene attraverso l'utilizzo del sistema di classificazione internazionale delle malattie ICD-9-CM.
- I Sistemi Informativi delle Prescrizioni Farmaceutiche: il FARM e il FarmED. Il FARM contiene tutte le ricette inviate da farmacie, comunali e private, presenti sul territorio regionale, per i pazienti residenti nella Regione Lazio e rimborsate dal SSN (farmaci di classe A). I farmaci sono registrati con il codice A.I.C. (Autorizzazione dell'Immissione in Commercio), che permette di identificare il principio attivo (codice ATC - classifica-

zione Anatomica-Terapeutica-Chimica) e l'esatta quantità erogata. Per ogni prescrizione sono riportati la data di consegna del farmaco e i dati individuali del paziente. Il FarmED registra, con lo stesso dettaglio del FARM, l'Erogazione Diretta, ovvero la distribuzione di farmaci avvenuta nella struttura ospedaliera al momento della dimissione.

- Il Registro delle Esenzioni raccoglie lo stato di esenzione per patologie e altri motivi delle persone assistite nel Lazio.
- Il Sistema Informativo dell'Assistenza Specialistica (SIAS) è un flusso informativo in cui vengono rilevate tutte le prestazioni erogate a livello ambulatoriale, le prestazioni dei consultori materno infantili le procedure di diagnostica strumentale e di laboratorio.

Selezione delle popolazioni affette da “cirrosi o epatite”

Sono affetti da cirrosi epatica o epatite tutti i soggetti che al 31 dicembre di ogni anno in stima (data di riferimento) soddisfano uno dei criteri di eleggibilità di seguito riportati:

- Codice di esenzione 008.571.2, 008.571.5, 008.571.6, 016 attivato nei 10 anni precedenti alla data di riferimento;

Codice esenzione	Descrizione
008. 571.2	Cirrosi Epatica alcolica
008. 571.5	Cirrosi Epatica senza menzione alcolica
008. 571.6	Cirrosi biliare
016. 070.32	Epatite virale B cronica, senza menzione di coma epatico, senza menzione di epatite delta
016. 070.33	Epatite virale B cronica, senza menzione di coma epatico, con epatite delta
016. 070.54	Epatite C cronica senza menzione di coma epatico
0.16 070.9	Epatite virale non specificata senza menzione di coma epatico
0.16 571.4	Epatite cronica

- ricovero con i seguenti codici ICD-9-CM in diagnosi principale o secondaria: 571.2, 571.5, 571.6, 571.8, 572.3, 456.0, 456.1, 456.2, 070 nei 5 anni precedenti alla data di riferimento;

Codice ICD9	Descrizione
5712	Cirrosi epatica alcolica
5715	Cirrosi epatica senza menzione di alcol
5716	Cirrosi biliare
5718	Altra epatopatia cronica non alcolica
5723	Ipertensione portale
4560	Varici esofagee con sanguinamento
4561	Varici esofagee senza menzione sanguinamento

0700	Epatite virale A con coma epatico
0701	Epatite virale A senza menzione di coma epatico
0702	Epatite virale B con coma epatico
0703	Epatite virale B senza menzione di coma epatico
0704	Altre epatiti virali specificate con coma epatico
0705	Altre epatiti virali specificate senza menzione di coma epatico
0707	Epatite virale C non specificata
0709	Epatite virale non specificata senza menzione di coma epatico

- consumo cronico (definito come $\geq 50\%$ DDD) dei farmaci individuati dai seguenti codici ATC: L03AB04, L03AB05, L03AB06, L03AB09, L03AB10, L03AB11, L03AB12, L03AB60, L03AB61 nell'anno precedente alla data di riferimento;
- uso dei farmaci individuati dai seguenti codici ATC: J05AE14, J05AX14, J05AX15, J05AX16, J05AX65, J05AX67, J05AX68 nell'anno precedente alla data di riferimento.

Codice ATC	Descrizione
L03AB04	Interferon alfa – 2a
L03AB05	Interferon alfa – 2b
L03AB06	Interferon alfa – n1
L03AB09	Interferon alfacon-1
L03AB10	Peginterferon alfa 2b
L03AB11	Peginterferon alfa 2°
L03AB12	Albinterferon alfa – 2b
L03AB60	Albinterferon alfa – 2b
L03AB61	Peginterferon alfa-2°
J05AE14	Simeprevir
J05AX14	Daclatasvir
J05AX15	Sofosbuvir
J05AX16	Plerixafor
J05AX65	Sofosbuvir e Ledipasvir
J05AX67	Ombitasvir e Paritaprevir e Ritonavir
J05AX68	Elbasvir e Grazoprevir

MISURE EPIDEMIOLOGICHE

Sono state calcolate le seguenti misure epidemiologiche:

numero assoluto: numero di casi osservati nell'anno di stima;

- tasso grezzo di prevalenza*100000 residenti calcolato al primo gennaio di ciascun anno in stima;
- Il denominatore sono i residenti e assistiti (Fonte ISTAT e anagrafe degli assistiti)

nella Regione Lazio).

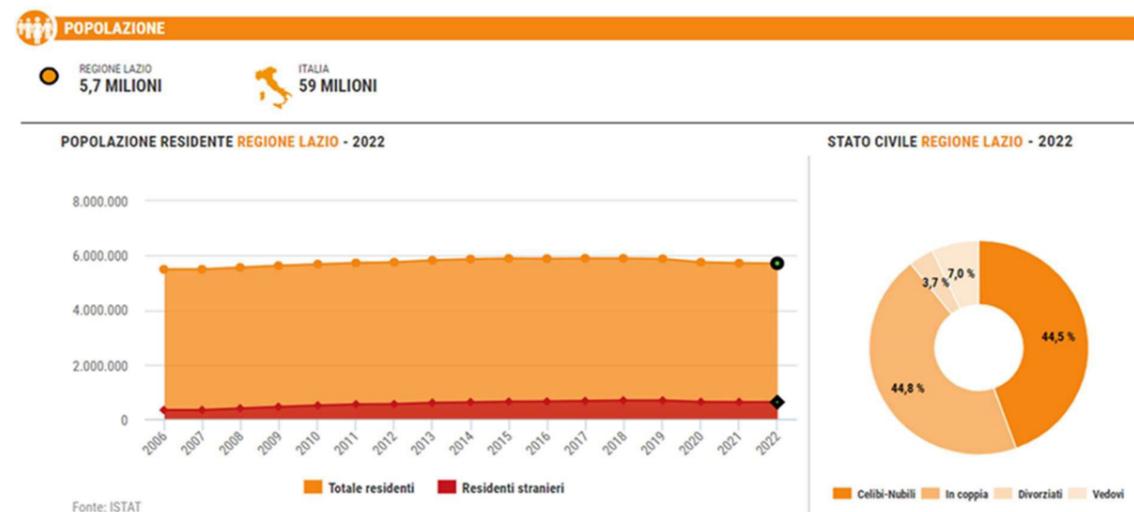
RISULTATI

I risultati riportati di seguito in forma tabellare e grafica, così come elaborati e pubblicati sul sito www.opesalutelazio.it

1. Descrizione caratteristiche demografiche popolazione residente nel Lazio e andamento negli anni

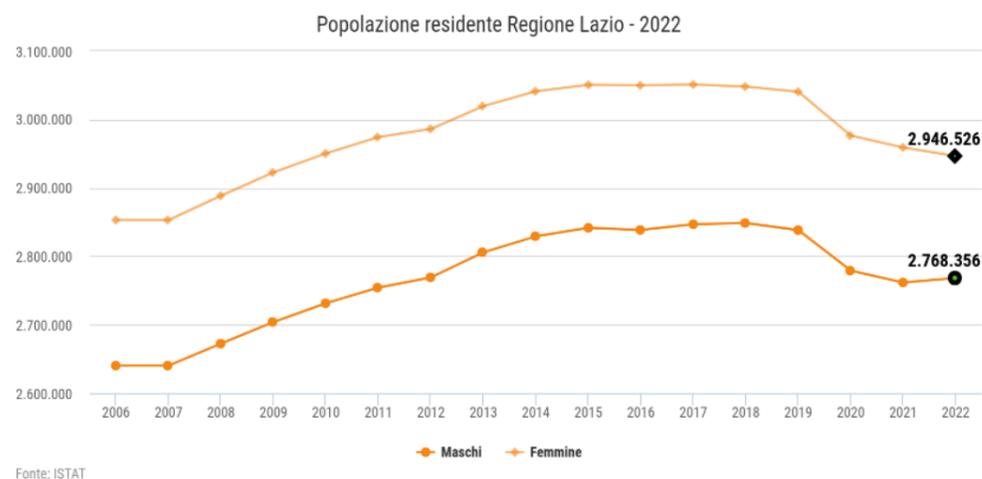
La popolazione residente nella regione Lazio nel 2022 era di 5.7 milioni di abitanti (di cui 618,142 stranieri), confermando un leggero declino rispetto ai 5.8 milioni di abitanti residenti nel 2019. Il 44.8% della popolazione vive in coppia (Figura 1).

Figura 1: Popolazione regione Lazio al 2022 e andamento negli anni. Fonte: opesalutelazio.it



La distribuzione della popolazione per sesso mostra un numero maggiore di residenti di sesso femminile in tutti gli anni considerati (Figura 2).

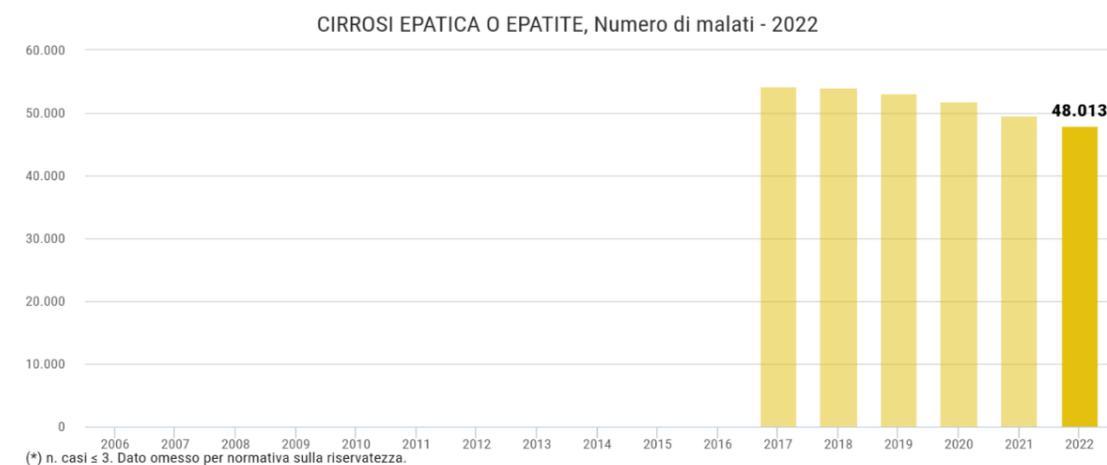
Figura 2: Popolazione residente nella regione Lazio nel periodo 2006-2022 per sesso e in totale. Fonte: opesalutelazio.it



2. Descrizione popolazione con cirrosi epatica o epatite nella Regione Lazio

Nel 2022 il numero assoluto di malati con cirrosi epatica o epatite era di 48.013 con un andamento decrescente a partire dal 2019 (Figura 3).

Figura 3: Numero assoluto malati di cirrosi epatica o epatite nel 2022 e andamento negli anni. Fonte: opesalutelazio.it

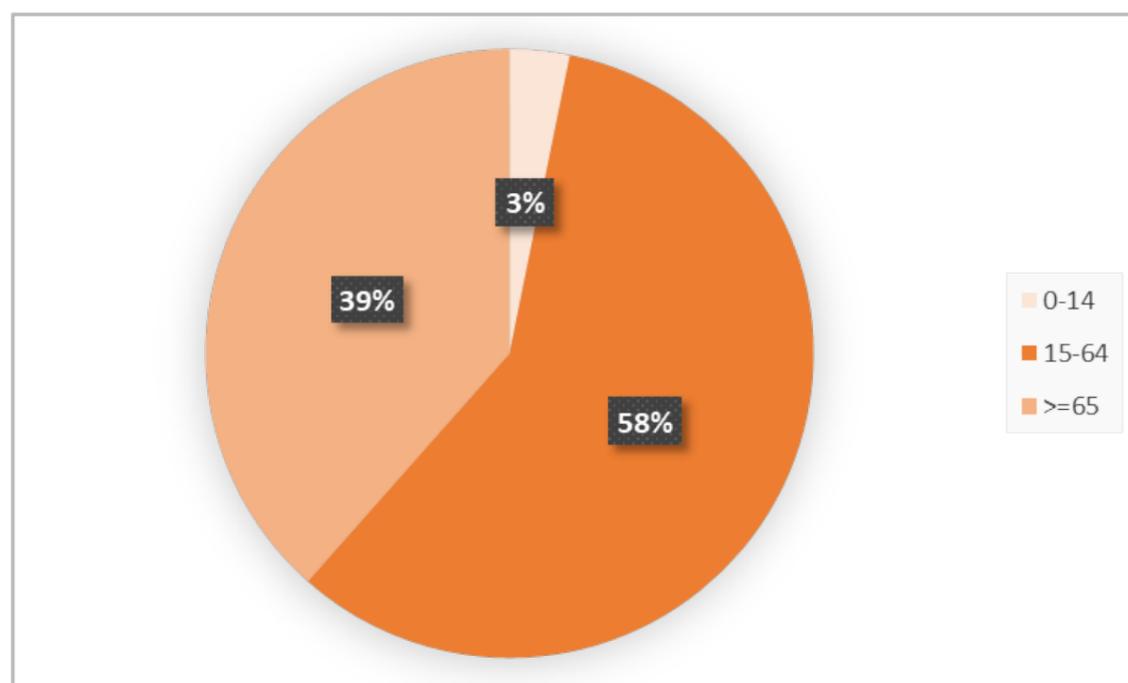


Guardando alla istribuzione per classi di età, il numero assoluto malati di cirrosi epatica o epatite nella regione Lazio **si concentra nella classe 15-64** in tutti gli anni considerati con un 58% per l'anno 2022 (Tabella 1 e Figura 4).

Tabella 1: Distribuzione per classi di età (0-14, 15-64, ≥65) del numero assoluto malati di cirrosi epatica o epatite nella regione Lazio nel periodo 2017-2022. Fonte: opesalutelazio.it

ANNI	CLASSI DI ETA'	LAZIO
2017	0-14	2373
	15-64	32258
	≥65	19599
2018	0-14	2340
	15-64	32461
	≥65	19200
2019	0-14	2171
	15-64	31874
	≥65	19107
2020	0-14	1940
	15-64	30788
	≥65	19107
2021	0-14	1744
	15-64	29194
	≥65	18678
2022	0-14	1531
	15-64	28017
	≥65	18465

Figura 4: Distribuzione percentuale per classi di età (0-14, 15-64, ≥65) dei malati di cirrosi epatica o epatite nella regione Lazio nel 2022. Fonte: opesalutelazio.it



Sulla base dei dati distinti per classi di età negli anni, il tasso grezzo di prevalenza (x 100000 residenti) di cirrosi epatica o epatite nella regione Lazio risulta sempre più elevato nella classe di età ≥65 anni.

I valori per l'anno 2022 sono rispettivamente di: 208.5 (198.2-219.2) classe 0-14 anni, 762.3 (753.4-771.3) classe 15-64 anni, e 1414.6 (1394.3-1435.3) classe ≥65 anni. (Tabella 2).

Tabella 2: Andamento negli anni (2017-2022) del tasso grezzo (x 100000 residenti) di cirrosi epatica o epatite nella regione Lazio per classi di età.

ANNI	Tasso grezzo prevalenza (x 100000 residenti)(IC)	
	CLASSI DI ETA'	LAZIO
2017	0-14	295.4 (283.6-307.5)
	15-64	838.8 (829.7-848.0)
	≥65	1569.1 (1547.1-1591.3)
2018	0-14	294.1 (282.3-306.3)
	15-64	845.4 (836.2-854.6)
	≥65	1522.4 (1500.9-1544.2)
2019	0-14	276.7 (265.2-288.6)
	15-64	834.7 (825.5-843.9)
	≥65	1497.5 (1476.4-1518.8)

2020	0-14	257.3 (246.0-269.0)
	15-64	826.6 (817.3-835.8)
	≥65	1496.4 (1475.3-1517.7)
2021	0-14	235.9 (225.0-247.2)
	15-64	789.1 (780.1-798.2)
	≥65	1456.9 (1436.1-1477.9)
2022	0-14	208.5 (198.2-219.2)
	15-64	762.3 (753.4-771.3)
	≥65	1414.6 (1394.3-1435.3)

Come si può notare grazie alla suddivisione per età della popolazione, **un numero importante di pazienti si trova in una fascia di età lavorativa 15-64 anni, nel 2022 sono stimati 28.017 casi (pari a un tasso di 762.3 x 100000 residenti). Questo è un dato importante che sottolinea l'impatto rilevante delle malattie epatiche oltre che in termini di costi diretti legati alle spese sanitarie e di assistenza, anche in termini di costi indiretti relativi alla mancata produttività.**

CONCLUSIONI E COMMENTI FINALI

L'uso dei dati dei SIS rappresenta un valido strumento di conoscenza pur considerando i noti limiti del loro uso, quali la qualità e la completezza delle informazioni riportate. Tali limiti hanno un impatto diverso nella stima della diffusione delle malattie a seconda delle diverse condizioni patologiche. Molti progressi sono stati fatti in Italia ed in altri paesi per perfezionare la metodologia.

Tuttavia, in merito ad alcune patologie, come quelle del fegato, le metodologie di stima basate sui dati dei SIS, a nostra conoscenza, non sono ancora standardizzate né validate con studi *ad hoc*. La metodologia utilizzata non distingue tra cirrosi epatica ed epatite perché le fonti impiegate non riescono a tracciare univocamente le due patologie.

Occorre infine considerare che le procedure operative richiedono una costante revisione e aggiornamento dovuta ad esempio all'immissione in commercio di nuovi farmaci o alla variazione delle esenzioni riconosciute dall'SSN. Questi elementi possono costituire un limite all'interpretazione dei dati riportati in questo rapporto e soprattutto non permettono facili confronti con altre esperienze italiane.

L'AIISF riconosce l'importanza dei Sistemi Informativi Sanitari come strumento di sorveglianza epidemiologica, pur condividendo le preoccupazioni espresse riguardo i loro limiti intrinseci, particolarmente evidenti nel campo delle patologie epatiche e **si impegna a collaborare con le istituzioni sanitarie per sviluppare metodologie accurate e standardizzate, proponendo l'istituzione di un tavolo tecnico dedicato alla validazione di nuovi strumenti di classificazione delle patologie epatiche nei SIS nazionali.**

L'AIISF esprime, inoltre, il proprio apprezzamento al Dipartimento di Epidemiologia del SSR del Lazio per la preziosa collaborazione fornita nel monitoraggio delle patologie epatiche, che costituisce un importante punto di partenza per futuri miglioramenti metodologici.

CONCLUSIONI

A cura di Vincenza Calvaruso e Vincenzo La Mura

Il lavoro di redazione del Libro Bianco sulle malattie del fegato di AISF in collaborazione con LS CUBE e, che ha coinvolto Altems Advisory e EpaC e a cui hanno contribuito l'INPS, l'ISS, l'ISTAT, il DEP della Regione Lazio, offre agli operatori sanitari, istituzioni e pazienti un quadro completo, mostrando, in maniera evidente, come quella delle patologie epatiche è un'area terapeutica complessa e in continua mutazione. La modificazione dell'epidemiologia della malattia, delle coorti di riferimento e l'influenza di molteplici fattori, costringono la scienza a costanti progressi.

Tale complessità, nell'ottica di essere gestita al meglio a beneficio della qualità di vita dei pazienti e della sostenibilità del nostro sistema sanitario, richiede un intervento sistemico e multidisciplinare.

Esso offre un'informazione chiara e qualificata sul tema delle patologie epatiche e dell'impatto economico ed organizzativo che queste determinano sul nostro SSN. Riunendo testimonianze e competenze dei diversi stakeholders impegnati nell'ambito di questa area patologica, mette in luce quelle che saranno le più importanti sfide di salute per il SSN, fornendo raccomandazioni precise rivolte alle Istituzioni, affinché queste se ne facciano carico, nell'ambito di una chiara cornice normativa e regolatoria.

Dalle criticità e opportunità raccolte nel Libro Bianco di AISF emergono, in maniera trasversale a tutte e singole patologie epatiche, chiari bisogni: prevenzione, formazione e un sistema di "Rete" che risponda ad un modello di governance intersettoriale, basato su una gestione multidisciplinare del paziente.

Partendo dalla formazione, nel Libro Bianco si evidenzia come il campo dell'epatologia sia in costante evoluzione, con nuove terapie, tecniche diagnostiche e strategie di gestione del paziente. Affinché questi trattamenti innovativi, che richiedono competenze aggiornate e integrate, possano essere messi in pratica a favore dei cittadini è essenziale prevedere una formazione continua dei professionisti della salute, poiché solo formando continuamente medici, infermieri, epatologi e altri specialisti si possono identificare precocemente le patologie epatiche e indirizzare i pazienti verso il miglior percorso di cura possibile. Investire nella formazione continua migliora non solo la qualità dell'assistenza per i cittadini, ma permette anche agli operatori di affrontare le sfide legate a trattamenti complessi e di seguire protocolli basati su evidenze scientifiche aggiornate.

Dall'altro lato, il rafforzamento di misure di prevenzione resta l'alleato principale nella gestione delle patologie epatiche, poiché, come visto, queste malattie possono spesso essere evitate o mitigate attraverso interventi precoci e corretti comportamenti di salute. Questo è l'ambito della prevenzione primaria, la quale, come visto, rappresenta l'architrave di tutte le azioni atte al contrasto delle patologie epatiche. Tali azioni comprendono adottare uno stile di vita sano, seguire una dieta equilibrata, ridurre il consumo di alcol e mantenere un peso corporeo adeguato, solo per citare alcuni dei comportamenti fondamentali atti a preservare la funzionalità epatica a lungo termine. Nell'ottica della diagnosi precoce e dell'intervento tempestivo a contrasto della patologia interviene poi la prevenzione secondaria, la quale mediante screening regolari, esami del sangue e tecniche diagnostiche avanzate porta all'identificazione di condizioni epatiche come l'epatite cronica, la steatosi epatica o la fibrosi in fase iniziale, spesso asintomatiche. Questo consente di attuare trattamenti mirati prima che la malattia evolva verso stadi più gravi, riducendo così i costi sanitari legati a terapie

complesse e trapianti di fegato, migliorando la qualità di vita dei pazienti e riducendo la mortalità. In tal senso, investire nella diagnosi precoce è una strategia fondamentale per migliorare la salute pubblica e ottimizzare l'uso delle risorse in ambito sanitario.

In merito, invece, ai team multidisciplinari è noto che questi rivestano un ruolo fondamentale in ambito sanitario. La complessità delle patologie epatiche non è una eccezione a questa regola necessitando sempre più approcci diagnostici, prognostici e terapeutici basati su competenze diverse a garanzia di una cura globale e tempestiva che offra cure bilanciate sugli aspetti propri della malattia di fegato e, allo stesso tempo, delle comorbidità. Un team multidisciplinare consente di affrontare ogni fase del trattamento in modo integrato e il lavoro coordinato tra diverse figure professionali, come medici, infermieri, dietisti e psicologi, permette di affrontare non solo l'aspetto clinico, ma anche il benessere complessivo del paziente, migliorando la qualità della vita e ottimizzando i risultati clinici.

Riconoscendo l'importanza di questa multidisciplinarietà, fin dalla sua nascita, AISF si è voluta configurare come un consesso di epatologi provenienti da diverse aree di specializzazione (gastroenterologia, medicina interna, trapiantologia, infettivologia, immunologia, chirurgia, radiologia), per affrontare con un approccio olistico il trattamento delle epatopatie.

Si è visto poi, come l'assistenza territoriale, così come delineata nel DM 77, ponga al centro proprio la multidisciplinarietà, riconoscendola come un pilastro essenziale per rispondere in modo efficace e integrato ai bisogni di salute della popolazione. La multidisciplinarietà, infatti, consente di superare la frammentazione dei servizi, facilitando una presa in carico globale e continua del paziente, migliorando la qualità delle cure e riducendo il ricorso non necessario agli ospedali. Inoltre, l'integrazione di competenze diverse permette di ottimizzare le risorse sanitarie, promuovendo interventi di gestione e *follow-up* più mirati e sostenibili a livello territoriale, in linea con i principi di prossimità e continuità delle cure.

Nell'ottica di integrazione delle competenze ed efficientamento dell'accesso alle cure, il Libro Bianco di AISF enfatizza il concetto di Rete epatologica che mira a garantire un approccio integrato e coordinato nella diagnosi, nel trattamento e nella gestione a lungo termine delle malattie, ottimizzando l'uso delle risorse e migliorando la qualità dell'assistenza. La creazione di una Rete per le patologie epatiche contribuirebbe inoltre ad appianare le disuguaglianze ancora presenti su tutto il territorio in termini di accesso ad una adeguata assistenza e alle migliori cure disponibili.

Da un punto di vista economico, i dati hanno dimostrato come una lieve riduzione delle dimissioni e delle giornate di degenza nel Regime Ordinario abbia generato un notevole risparmio economico di circa 16 milioni di euro per il SSN negli anni 2018 e 2019. Dunque, bisogna ragionare su misure che mirano a ridurre significativamente i ricoveri ospedalieri non indispensabili, attraverso l'adozione di programmi educativi specifici in ambito sanitario per sensibilizzare la popolazione sulla prevenzione di queste patologie, un efficientamento della gestione ambulatoriale per favorire la gestione del paziente sul territorio e l'integrazione di tecnologie digitali per il monitoraggio a distanza. Inoltre, l'impatto economico considera in maniera aggregata i costi associati alle malattie epatobiliari e pancreatiche, poiché i dati provenienti dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) non permettono una distinzione netta tra le due cate-

rie di patologie e questo aspetto evidenzia l'importanza di una maggiore granularità nei dati sanitari per poter effettuare valutazioni economiche più dettagliate e mirate in futuri studi.

La cornice normativa, infine, fornisce la cassetta degli attrezzi a disposizione del decisore pubblico per mettere in atto con piccoli interventi mirati questo efficientamento a favore del paziente e con evidente beneficio per il SSN.

Come già ricordato, la creazione di una rete epatologica, nell'ottica dell'aggiornamento del DM 70 del 2015, andrebbe a ridurre le disuguaglianze territoriali e migliorare gli esiti clinici, grazie anche alla condivisione delle conoscenze tra professionisti sanitari per tramite di un adeguato sistema *hub and spoke*. Inoltre, potrebbero favorire la continuità assistenziale, evitando frammentazioni e duplicazioni di prestazioni, focalizzandosi su un modello di cura che sia tempestivo e sostenibile.

A tal proposito, il Modello Ragionato di Rete Clinico-Assistenziale Epatologica di AISF rappresenta un importante contributo per rendere la Rete epatologica nazionale una realtà concreta in Italia.

Legato all'aggiornamento del DM 70 vi è quello del DM 77 del 2022, la cui messa a terra dovrebbe comprendere l'inserimento di figure infermieristiche specializzate in malattie epatiche nelle Case di Comunità, nonché permetterebbe di creare servizi territoriali di assistenza integrata che risultano fondamentali per il corretto *follow-up* di molteplici patologie del fegato. Nella logica di miglioramento delle prestazioni offerte ai pazienti risulta fondamentale l'implementazione degli investimenti in telemedicina previsti dal PNRR.

Attraverso consulti da remoto, monitoraggio a distanza e condivisione in tempo reale di dati clinici, essa consente un controllo più frequente e tempestivo della progressione della malattia, nonché facilita l'interazione multidisciplinare tra epatologi, medici di base e altri specialisti. In aggiunta, come si è esaminato, molteplici malattie del fegato presentano l'aspetto della cronicizzazione, ed è pertanto fondamentale prevedere un eventuale inserimento delle patologie epatiche nel prossimo aggiornamento del Piano Cronicità, il che permetterebbe non solo di dare a tutte queste patologie il giusto riconoscimento, ma anche di consentire la formulazione di specifici Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) che siano tarati sulle specifiche esigenze dei pazienti. Infine, la base su cui tutto questo deve poggiare non può che essere la costante sensibilizzazione degli operatori sanitari alle specificità delle patologie epatiche che permetta ai professionisti della salute, dai medici di base agli specialisti, di riconoscere precocemente i segni clinici e i fattori di rischio, migliorando così la diagnosi e l'accesso tempestivo alle cure.

Inoltre, la conoscenza approfondita delle peculiarità delle patologie epatiche, come l'epatite, la steatosi e la cirrosi, consentirebbe un approccio più personalizzato che integri competenze cliniche e gestionali. In un contesto di continua evoluzione terapeutica, aggiornare gli operatori sulle nuove evidenze e terapie specifiche delle malattie del fegato si rivela essenziale per offrire un'assistenza di qualità, ridurre le complicanze e migliorare gli esiti clinici. Quelli richiamati fino ad ora sono solo alcuni dei potenziali interventi che potrebbero essere realizzati per dare risposte concrete alle esigenze evidenziate in questo Libro Bianco, intervenendo sugli strumenti già a disposizione del decisore.

Solo attraverso una collaborazione e un dialogo costante tra le varie aree si può ottenere un approccio più efficace alla prevenzione, alla cura e alla promozione del benessere dei pazienti. Tutto ciò deve necessariamente, non da ultimo, passare dal superamento dello stigma sociale associato a diverse patologie epatiche. Molte malattie del fegato, infatti, sono spesso percepite come conseguenze di comportamenti stigmatizzati, quali l'uso di sostanze o l'abuso di alcol.

Tuttavia, queste condizioni possono derivare anche da fattori genetici, infezioni virali o stili di vita non necessariamente collegati a scelte negative, ma lo stigma ad esse collegato può scoraggiare i pazienti dal cercare diagnosi e cure tempestive, ritardando trattamenti che potrebbero prevenire complicazioni gravi. Un approccio informato e privo di pregiudizi, che promuova l'educazione e la sensibilizzazione, è un auspicio ulteriormente essenziale per ridurre il senso di vergogna e migliorare gli esiti di salute per chi soffre di patologie epatiche. Promuovere il benessere dei pazienti deve, infine, necessariamente passare da campagne di sensibilizzazione che correggano la disinformazione su diverse malattie, sottolineando come alcune patologie siano gestibili con le terapie attuali e non debbano essere associate a stereotipi negativi. Parallelamente, la formazione degli operatori sanitari deve includere competenze in comunicazione empatica e gestione delle problematiche legate alla stigmatizzazione, affinché possano fornire cure senza pregiudizi. Non da ultimo, sarà cruciale rafforzare le buone pratiche che puntino a creare un ambiente sociale e lavorativo inclusivo e rispettoso per tutti i pazienti.

Infine, lo stesso principio di una trasversalità multidisciplinare deve essere alla base non solo dell'approccio clinico, ma anche fonte di ispirazione per il decisore pubblico nel disegno delle politiche sanitarie, perché è proprio lì che risiede la vera sfida da accettare oggi.

Abbiamo da tempo già vinto una battaglia importante, proprio grazie agli sforzi congiunti dei diversi attori della politica sanitaria: l'avvento di nuovi ed efficaci farmaci antivirali contro le infezioni croniche sostenute da HBV e HCV. Oggi, a questo grande risultato, che ha cambiato e sta cambiando l'epidemiologia delle malattie del fegato in Italia quanto all'estero, si aggiungono la più approfondita conoscenza clinica e fisiopatologica della malattia cirrotica, lo sviluppo di farmaci innovativi per malattie epatiche su base immunologica e per la gestione dell'epatocarcinoma, nonché antivirali contro il virus della epatite Delta, farmaci per la malattia di fegato associata alle malattie metaboliche, lo sviluppo di una nuova nosografia classificativa delle malattie vascolari epatiche, i potenti mezzi di indagine molecolare per le più rare malattie genetiche, l'enorme progresso tecnico della chirurgia epatica e biliare.

Tutti questi aspetti ora richiedono lo sforzo organizzativo del territorio pronto a dare risposte complesse, nelle loro multiple parti specialistiche, ma semplici per il cittadino che vive sul territorio e vede negli ospedali, negli ambulatori di medicina generale, prima ancora che negli ambulatori specialistici, il suo primo punto di contatto con il sistema sanitario nazionale.

La partecipazione al fianco di AISF di enti, associazioni, accademia e professionisti del settore, per noi è già prova che l'accettazione della sfida è corale. Ci auguriamo **che questa visione corale possa tradursi in un'efficace azione nei contesti decisionali politici, e in qualità di AISF, siamo profondamente convinti dell'importanza**

di questa ambiziosa iniziativa e la sosteniamo con uno spirito critico e collaborativo, un rigoroso approccio scientifico e una metodologia attenta, al fine di favorire un dialogo costruttivo.

Tutto questo non rappresenta per noi un punto di arrivo, ma l'inizio di un percorso da fare insieme il cui obiettivo ultimo è il benessere dei cittadini.

2024



A.I.S.F.
ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO