

**PDTA MALATTIE
GASTROENTEROLOGICHE
PERCORSO DIAGNOSTICO
TERAPEUTICO
ASSISTENZIALE DELLE
EPATOPATIE CRONICHE
(II) – CIRROSI**

Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari Regione Piemonte

2010

SOMMARIO

1. DESCRIZIONE GENERALE DEL DOCUMENTO	2
1.1 Il committente.....	2
1.2 Il gruppo di lavoro.....	2
1.3 Coordinamento del gruppo di lavoro.....	2
1.4 Abbreviazioni usate nel testo.....	2
1.5 Premessa.....	3
2. METODOLOGIA	7
2.1 Ricerca della letteratura.....	7
2.2 Valutazione delle Linee Guida.....	7
2.3 Il percorso di riferimento.....	8
3. CRITERI DI ELEGGIBILITA' E DI INCLUSIONE	9
3.1 Criteri di eleggibilità.....	9
3.2 Criteri di inclusione.....	9
4. LINEE GUIDA E LETTERATURA DI RIFERIMENTO	10
4.1 Linee Guida.....	10
4.2 Letteratura di riferimento.....	11
4.3 Valutazione Linee Guida con metodo AGREE.....	13
4.4 Livelli di prove scientifiche e grading delle raccomandazioni.....	14
5. LE COMPLICANZE DELLA CIRROSI: INQUADRAMENTO CLINICO	16
Diagrammi a matrice.....	21
6. IL PERCORSO DI RIFERIMENTO	25
6.1 Sorveglianza della cirrosi.....	25
6.2 HCC.....	26
6.3 Sanguinamento da varici.....	28
6.4 Encefalopatia epatica.....	32
6.5 Ascite e infezioni.....	39
7. INDICATORI	46
8. APPENDICE	48
8.1 Terapia della cirrosi in fase terminale.....	48

1.DESCRIZIONE GENERALE DEL DOCUMENTO

1.1 IL COMMITTENTE

Assessorato alla Tutela della Salute e Sanità - Regione Piemonte

1.2 IL GRUPPO DI LAVORO

Daniela Boggio Bertinet	Nutrizione Clinica AOU S. Giovanni Battista - Torino
Piero Davio	Medicina Interna ASO Alessandria
Anna Grazia De Micheli	Medicina d'Urgenza AOU S. Giovanni Battista - Torino
Luigi Fenoglio	Medicina Interna ASO Cuneo
Antonio Macor	Infettivologo ASL TO2
Erika Mainardi	Infermiera AOU S. Giovanni Battista - Torino
Alfredo Marzano	Gastroenterologo AOU S. Giovanni Battista - Torino
Maurizio Mellana	Psicologo ASL Asti
Antonio Ottobrelli	Gastroenterologo AOU S. Giovanni Battista - Torino
Massimo Papini	MMG ASL CN1
Giorgio Saracco	Gastroenterologo AOU S. Giovanni Battista di Torino
Carlo Senore	Epidemiologo CPO - Torino
Armando Vanni	Gastroenterologo, Medicina Interna ASL CN2
Andrea Veltri	Radiologo AOU S. Luigi Gonzaga - Orbassano

L'appendice ("Terapia della cirrosi in fase terminale") è stata redatta dalla dr.ssa Maria Costanza Calia (S.C. Terapia del dolore e cure palliative), AOU S.G.Battista di Torino.

1.3 COORDINAMENTO DEL GRUPPO DI LAVORO

Giorgio Saracco	Gastroenterologo AOU S. Giovanni Battista - Torino
Tito Soldati	A.Re.S.S. Piemonte, Referente di Progetto
Enzo C. Farina	A.Re.S.S. Piemonte

1.4 ABBREVIAZIONI USATE NEL TESTO

ACRONIMO	DESCRIZIONE
ABRI	Adjusted Blood Requirement Index
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
ASR	Azienda Sanitaria Regionale
BLS	Basic Life Support
DEA	Dipartimento Emergenza e Accettazione
DH	Day Hospital
DRG	Diagnosis Related Group
EC	Epatiti Croniche
ECT	Ecotomografia
EEG	Elettroencefalogramma
EGDS	Esofago-Gastro-Duodeno-Scopia

FANS	Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei
GEL	Gastroenterologia
HBV	Virus dell'epatite B (Hepatitis-B Virus)
HCC	Carcinoma epatocellulare (Hepato-Cellular Carcinoma)
HCV	Virus dell'epatite C (Hepatitis-C Virus)
HE	Hepatic Encephalopathy
HRS	Hepato-Renal Syndrome
LG	Linee Guida
MDC	Major Disease Category
MELD	Mayo End-stage Liver Disease
MMG	Medico di Medicina Generale
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PIC	Profilo Integrato di Cura
PMN	Polimorfonucleati
PST	Performance Status Test
RM	Risonanza Magnetica
SBP	Spontaneous Bacterial Peritonitis
TC	Tomografia Computerizzata
TIPS	Trans-jugular Intra-hepatic Porto-systemic Shunt

1.5 PREMESSA

Uno dei principali obiettivi dell'assessorato alla Tutela della Salute e Sanità e dell'Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari (AReSS) in Piemonte è di promuovere l'integrazione organizzativa e clinica tra le ASR nell'ottica di un miglioramento continuo della qualità, favorendo l'uniformità, la congruità e la continuità degli interventi.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento di "Clinical Governance" che, attraverso un approccio per processi, consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione (territorio, ospedale ecc) sono coinvolte nella presa in cura del cittadino che presenta problemi di salute. Il PDTA consente inoltre di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili conducendo, attraverso la misura delle attività e degli esiti, al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento.

Nel Giugno 2007 è stato avviato, a cura dell'ARESS e su mandato della Regione Piemonte, un progetto "Rete Regionale di Gastroenterologia", con i seguenti obiettivi:

- Eseguire un'indagine conoscitiva relativa a tutte le attività gastroenterologiche in essere (endoscopia digestiva, attività ambulatoriali, enterostomie), indipendentemente dalla tipologia di Struttura Operativa e per tutte le sedi operative.
- Costruire una Rete Regionale di Gastroenterologia, finalizzata alla riorganizzazione delle strutture e delle risorse, attualmente allocate in modelli organizzativi disomogenei, estremamente variabili, nonché dispersivi.
- Conoscere la distribuzione delle strutture, delle risorse e delle competenze presenti sul territorio.
- Definire PDTA e PIC, con particolare attenzione all'appropriatezza d'uso delle tecnologie e dei farmaci, anche attraverso la sensibilizzazione dei MMG.

La selezione delle patologie su cui sviluppare i PDTA in ambito gastroenterologico è stata basata su criteri relativi al carico assistenziale e alla variabilità nell'uso delle risorse per la gestione e il trattamento dei pazienti. Al fine di disporre degli elementi necessari alla valutazione è stata condotta un'analisi dei ricoveri con DRG medico per patologie di pertinenza gastroenterologia, relativi ai MDC 6/7, estratti dall'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera della Regione Piemonte sul periodo 1/1 – 31/12 -2006. Sono stati analizzati i seguenti parametri:

- proporzione di ricoveri attribuibile a ciascuna diagnosi principale e a ciascun DRG;
- proporzione di ricoveri ripetuti per lo stesso DRG, nell'arco dei 12 mesi di osservazione per ciascun DRG e per reparto di dimissione;
- proporzione di casi trattati in regime di DH per DRG e reparto di dimissione.

L'analisi della distribuzione delle diagnosi principali di ricovero (Tab. I) evidenzia come pancreatite, epatopatie e dolore addominale rappresentino le prime 5 cause in termini di frequenza, per un complessivo 20% dei ricoveri ordinari, mentre per arrivare al 50% dei ricoveri occorre considerare le prime 26 diagnosi principali.

Tab. I				
Codice	N	%	cumulata	diagnosi principale
5715	1834	5,6%	5,6%	CIRROSI EPATICA SENZA MENZIONE DI ALCOL
5770	1399	4,2%	9,8%	PANCREATITE ACUTA
5712	1296	3,9%	13,7%	CIRROSI EPATICA ALCOLICA
5609	1105	3,3%	17,0%	OCCLUSIONE INTESTINALE NON SPECIFICATA
78900	887	2,7%	19,7%	DOLORE ADDOMINALE

La valutazione (Tab. II) del carico assistenziale (proporzione di ricoveri ordinari attribuibili a specifiche patologie e proporzione di ricoveri ripetuti nell'arco del periodo di osservazione per la stessa patologia) e della variabilità osservata nella gestione dei pazienti (variazioni nella proporzione di ricoveri ripetuti per tipo di specialità del reparto e nella proporzione di ricoveri in regime di DH sul totale dei ricoveri) ha confermato che a questi gruppi di patologie è attribuibile una quota consistente dei ricoveri con DRG medico di area gastroenterologica; questi episodi di ricovero vengono gestiti con modalità e intensità di impegno di risorse molto diversificati tra i diversi reparti.

La patologie non neoplastiche del fegato rappresentano quasi il 20% dei ricoveri di area gastroenterologica: si osserva una forte variabilità nell'uso del DH tra i reparti di area chirurgica, medica e gastroenterologica e in una proporzione elevata di casi (fino al 33% per il DRG relativo alla cirrosi) i pazienti vanno incontro a ricoveri ripetuti per la stessa patologia nell'arco di un anno.

La realizzazione del presente PDTA "Cirrosi epatica", ha lo scopo di offrire, a tutti gli operatori interessati nel processo di diagnosi e cura di tale patologia, linee di indirizzo per la gestione del paziente, anche in rapporto alla diversa gravità della patologia, con i seguenti obiettivi:

- Costruzione del percorso ottimale nel processo diagnostico e terapeutico delle complicanze della cirrosi epatica, tale da ottenere un adeguato livello di cura in tutto il territorio regionale;

- Identificazione degli attori responsabili e dei rispettivi ruoli all'interno del PDTA;
- Identificazione di indicatori di processo e di esito per verificare l'applicazione del percorso.

% cumulativa sul totale dei ricoveri ordinari	% sul totale dei ricoveri ordinari	% ricoveri ripetuti	% ricoveri in DH			DRG	DESCRIZIONE
			Chirurgia	GEL	Medicina		
10,1%	10,1%	32,6%	16,7%	36,8%	12,6%	202	CIRROSI E EPATITE ALCOOLICA
14,3%	4,2%	22,5%	1,9%	74,2%	5,7%	205	MALATTIE DEL FEGATO ECCEP TO NEOPLASIE MALIGNI E,CIRROSI,EPATITE ALCOLICA,CON CC
14,5%	0,2%	19,6%	59,2%	25,0%	0,0%	200	PROCEDURE DIAGNOSTICHE EPATOBILIARI NON PER NEOPLASIE MALIGNI
19,4%	4,9%	14,1%	3,0%	11,9%	0,8%	204	MALATTIE DEL PANCREAS ECCEP TO NEOPLASIE MALIGNI
22,0%	2,6%	12,7%	11,9%	30,6%	7,8%	179	MALATTIE INFIAMMATORIE DELL'INTESTINO
27,4%	5,4%	12,6%	7,0%	35,3%	5,1%	208	MALATTIE DELLE VIE BILIARI, SENZA CC
30,0%	2,6%	11,2%	0,0%	9,1%	0,9%	180	OCCLUSIONE GASTROINTESTINALE, CON CC
34,0%	4,0%	11,1%	1,3%	13,0%	1,1%	181	OCCLUSIONE GASTROINTESTINALE, SENZA CC
37,0%	3,0%	9,7%	63,6%	87,9%	42,0%	206	MALATTIE DEL FEGATO ECCEP TO NEOPLASIE MALIGNI,CIRROSI,EPATITE ALCOLICA, SENZA CC
48,4%	11,4%	5,9%	7,4%	71,3%	7,9%	183	ESOFAGITE, GASTROENTERITE E MISCELLANEA DI MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE, ETA` >17 SENZA CC
55,8%	7,4%	4,8%	12,3%	87,5%	9,1%	184	ESOFAGITE, GASTROENTERITE E MISCELLANEA DI MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE, ETA` < 18
62,7%	6,9%	9,5%	0,9%	2,4%	1,9%	174	EMORRAGIA GASTROINTESTINALE, CON CC
65,7%	3,0%	8,3%	9,8%	24,3%	2,5%	188	ALTRE DIAGNOSI RELATIVE ALL'APPARATO DIGERENTE, ETA` > 17 CON CC
72,2%	6,5%	7,8%	2,2%	19,7%	1,8%	182	ESOFAGITE, GASTROENTERITE E MISCELLANEA DI MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE, ETA`>17 CON CC
76,1%	3,9%	6,5%	2,5%	16,5%	1,8%	175	EMORRAGIA GASTROINTESTINALE, SENZA CC
81,0%	5,0%	6,1%	29,9%	78,2%	11,7%	189	ALTRE DIAGNOSI RELATIVE ALL'APPARATO DIGERENTE, ETA` > 17 SENZA CC
82,5%	1,5%	5,3%	17,4%	46,2%	0,0%	190	ALTRE DIAGNOSI RELATIVE ALL'APPARATO DIGERENTE, ETA` < 18
82,9%	0,4%	4,8%	3,9%	57,1%	5,1%	178	ULCERA PEPTICA NON COMPLICATA, SENZA CC
83,2%	0,3%	2,3%	0,0%	20,0%	1,3%	177	ULCERA PEPTICA NON COMPLICATA, CON CC
92,0%	8,8%	26,3%	14,6%	17,9%	4,6%	203	NEOPLASIE MALIGNI DELL'APPARATO EPATOBILIARE O DEL PANCREAS
92,5%	0,4%	25,7%	2,5%	16,7%	0,0%	199	PROCEDURE DIAGNOSTICHE EPATOBILIARI PER NEOPLASIE MALIGNI
95,0%	2,5%	13,6%	22,5%	37,9%	8,5%	173	NEOPLASIE MALIGNI DELL'APPARATO DIGERENTE, SENZA CC
99,5%	4,5%	15,9%	2,1%	6,8%	1,0%	207	MALATTIE DELLE VIE BILIARI, CON CC
100,0%	0,5%	11,3%	6,3%	19,0%	4,3%	176	ULCERA PEPTICA COMPLICATA
		12,6%	11,4%	45,6%	7,6%	Totale	

2. METODOLOGIA

Nel realizzare il presente PDTA sono state recepite le indicazioni e sono state seguite le tappe fondamentali specificate nel manuale *"Raccomandazioni per la costruzione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali e Profili Integrati di Cura nelle Aziende Sanitarie della Regione Piemonte"*.

Il piano di elaborazione del percorso ha seguito le seguenti fasi:

- Individuazione di un gruppo di esperti multiprofessionale e multispecialistico.
- Ricerca della letteratura scientifica con una strategia in grado di rintracciare le evidenze scientifiche, le linee guida, le revisioni sistematiche più recenti.
- Valutazione delle linee guida con il metodo AGREE.
- Valutazione delle prove scientifiche raccolte in base al sistema di grading presente nelle linee guida adottate.
- Definizione del percorso assistenziale, contenente le raccomandazioni derivate da linee guida e consigli derivati dal parere di esperti del tavolo di lavoro regionale (percorso di riferimento).
- Redazione finale del documento.

2.1 RICERCA DELLA LETTERATURA

La ricerca della letteratura è stata effettuata in base alla seguente strategia:

1. Ricerca di linee guida in vigore
2. Ricerca bibliografica su banche dati (Studi di coorte, prospettici)

La ricerca è stata effettuata nelle seguenti basi di dati e siti internet:

- Pubmed
- National Guideline Clearinghouse
- SNLG Sistema Nazionale Linee Guida
- CMA Infobase
- NLH Guidelines Finder
- SIGN

2.2 VALUTAZIONE DELLE LINEE GUIDA

Le linee guida individuate sono state valutate con il metodo AGREE.

2.3 IL PERCORSO DI RIFERIMENTO

Il percorso di riferimento è il PDTA raccomandato e rappresenta la pianificazione logica e cronologica degli interventi necessari e ottimizzati per la diagnosi e la terapia delle EC.

Le raccomandazioni desunte dalle LG sono precedute da un simbolo grafico (➔), il testo è in corsivo, e sono seguite dalla sigla della LG e dai livelli di evidenza e raccomandazione (§ 5.3-4). Esempio:

➔ *Analoga strategia andrà praticata nei soggetti responsivi (HBV DNA persistentemente negativo) che manifestino la ripresa virologica (ricomparsa di viremia determinabile a qualsiasi livello) [EASL A1].*

In assenza di raccomandazioni desunte dalle linee guida, il consenso espresso dagli estensori del documento è segnalato dal termine [Co.Est.].

3. CRITERI DI ELEGGIBILITA' E DI INCLUSIONE

3.1 CRITERI DI ELEGGIBILITA'

I criteri individuati nella scelta delle cirrosi d'interesse nella costruzione di un PDTA a carattere regionale sono i seguenti:

- frequenza della patologia;
- approccio diagnostico e terapeutico non codificato;
- Impatto di salute ed economico sulla collettività e sulla famiglia, legato al rischio evolutivo della cirrosi e alle sue complicanze (scompenso epatico, ascite, emorragia varicosa, epatocarcinoma) e alla possibile comparsa di difficoltà psicologiche e relazionali con compromissione della qualità della vita.

3.2 CRITERI DI INCLUSIONE

Tutti i pazienti con cirrosi epatica di qualsivoglia eziologia sono inclusi in questo PDTA.

4. LINEE GUIDA E LETTERATURA DI RIFERIMENTO

4.1 LINEE GUIDA

EPATOCARCINOMA

1. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology*, 2005; 42: 1208-1236.
On-line (3 mag 10):
<http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/hepatocellular%20carcinoma.pdf>

SANGUINAMENTO VARICI

1. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
2. De Franchis R. Evolving Consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-176

Le linee guida più aggiornate sul trattamento dell'emorragia acuta da varici esofagee/gastriche derivano dall'International Consensus Workshop sull'Ipertensione Portale tenutosi a Baveno dal 28 al 29 Aprile 2005 e dall'aggiornamento di pregresse Linee Guida statunitensi pubblicate nel 2007 ad opera dell'AASLD (American Association for the Study of the Liver) e dall'American College of Gastroenterology; le raccomandazioni sono state catalogate secondo l'Oxford System a seconda del livello di evidenza (1 = la più alta, 5 = la più bassa) e del grado di potenza (A = la più forte, D = la più debole). Linee guida prevalentemente endoscopiche del trattamento del sanguinamento varicoso sono state emanate dall'ASGE (American Society of Gastrointestinal Endoscopy) nel 2005: in questo articolo le raccomandazioni sono gradate (A-C) solo dal tipo dell'evidenza.

ENCEFALOPATIA

1. AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato). Encefalopatia epatica. 2004. On-line (3 mag 10): http://www.snlg-iss.it/lgss_encefalopatia_epatica

La ricerca di Linee Guida per la gestione della HE ha permesso di identificare quelle dell'AISF (Associazione Italiana Studio Fegato) del 2004 come le più complete, sia per la metodica e l'ampia revisione delle letterature in materia, sia perché ciascuna affermazione è corredata dalla forza della raccomandazione e dal relativo livello di evidenza. Lo stesso non è dato di osservare nell'altra letteratura consultata, dove, anche quando l'argomento è presentato in veste di linea guida (p.es.: Hepatic Encephalopathy: Practice Guidelines. Blei AT, Cordoba J, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, *AJG*, Vol 96, No.7, July,2001), le raccomandazioni non sono suffragate né da forza né da livello delle prove. In ogni caso, i numerosi articoli e le review sull'argomento non aggiungono sostanzialmente nulla a quanto contenuto nelle LG dell'AISF, che sono recenti, si inseriscono in un contesto epidemiologico italiano, sono metodologicamente ineccepibili e contengono raccomandazioni dettagliate e ben supportate. Le caratteristiche della patologia e la gravità dei pazienti affetti da HE ha probabilmente precluso, nella maggior parte dei casi, la possibilità di impostare studi controllati randomizzati di confronto di terapie o esami diagnostici non validati, con la conseguenza che, nella maggior parte dei casi, il livello di evidenza è piuttosto basso, pur in presenza di forza delle raccomandazioni di grado A o B. Pertanto, per i suggerimenti da inserire nei PDTA delle epatiti croniche, si fa riferimento alle LG in questione, la cui valutazione secondo la checklist prevista nello strumento AGREE

ASCITE E INFEZIONI

Runyon BA. AASLD Practic Guidelines: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:841-856.

4.2 LETTERATURA DI RIFERIMENTO

EPATOCARCINOMA

1. C. Verslype, E. Van Cutsem et al. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2008. *Annals of Oncology* 20 (Supplement 7): vii1–vii6, 2009
On-line (3 mag 10): http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/20/suppl_7/vii1
2. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008 July 21; 14(27):4300-4308
On-line (3 mag 10): <http://www.wjgnet.com/1007-9327/14/4300.pdf>
3. I Tumori in Italia - Rapporto 2006 (anno 30 gennaio-febbraio 2006 supplemento 2: 42-43).
On-line (3 mag 10): <http://www.registri-tumori.it/incidenza1998-2002/rapporto/Schede%20specifiche%20per%20tumore/Tumore%20del%20fegato.pdf>
4. Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. Vol 373 February 21, 2009.
5. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417–422.
On-line (3 mag 10): <http://www.springerlink.com/content/vpucbh0d4gfj29xc/>
6. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *Journal of Hepatology* 48 (2008) S20–S37
On-line (3 mag 10): <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0168-8278/PIIS0168827808000780.pdf>
7. Fenoglio L, Castagna E, Serraino C, Cardelicchio A, Pomero F, Bracco C, Grosso M. Gestione del Carcinoma Epatocellulare: le Linee Guida Internazionali. *Italian Journal of Medicine* n.3/2009; 136-147.
8. Trinchet J, Beaugrand M. A randomized trial comparing 3 month vs. 6 month screening for HCC by ultrasonography in cirrhosis. *Book of Abstract International Liver Cancer Association (ILCA), 2007*.
On-line (3 mag 10): http://www.ilca-online.org/sitecore/content/be-bruga/ilca-online/Annual%20Conferences/2007/~media/be%20bruga/ilca%20online/conference/ILCA2007_BookofAbstracts.ashx
9. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003;52 (Suppl 3):1-8.
10. Stravitz RT, Heuman DM, Chand N, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis improves outcome. *Am J Med*. 2008 Feb;121:119-26.

SANGUINAMENTO VARICI

1. Grace ND. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1081-1091.
2. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
3. Qureshi W, Adler DG, Davila R, Egan J, Hirota W, Leighton J, Rajan E, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Baron TH, Faigel DO, Standards of Practice Committee. ASGE Guidelines: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2005;62:651-655.
4. Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2000;46(suppl III):1-15.
5. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652-659.
6. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gomez C, Lopez-Balaguer JM, Gomez B, Gallego A et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006;45:560-567.
7. Weston BR, Chadalawada N, Chalasani P, Kwo P, Overly C, Symms M, Strahl E, Rex DK. Nurse-administered propofol versus midazolam and meperidine for upper endoscopy in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2440-2447.

8. Gralnek IM, Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, Machicado GA, Gornbein J, King J et al. The economic impact of esophageal variceal hemorrhage: cost-effectiveness implications of endoscopic therapy. *Hepatology* 1999;29:44-50.
9. Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology* 2004;126:1175-1189.

ENCEFALOPATIA

1. Blei AT, Cordoba J, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic Encephalopathy: Practice Guidelines. *Am J Gastroenterol* 2001; 96, 7: 1968-76.
2. Cordoba J, Minguez B. Hepatic Encephalopathy. *Seminars in Liver Disease* 2008; 28: 70-79.
3. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT, and Members of Working Group Party. Hepatic Encephalopathy – Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35, 3: 716-21.
4. Morgan MY, Blei AT, Grungreiff K, Jalan R, Kircheis G, Marchesini G, Riggio O, Weissenborn K. The treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007; 22: 389-405.
5. Han MK, Hyzy R. Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med* 2006; 34, (9 Suppl): S225-231.
6. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure. Part II. Complications and treatment. *American Family Physician* 2006; 74, 5: 767-776.
7. ASPEN Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *JPEN* 26; 2002; 1, Supplement: 65SA-67SA .
8. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Weimann A, Marchesini G, Schutz T, Shenkin A, Wendon J. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: *Hepatology. Clinical Nutrition* 28; 2009; 436-444.

ASCITE E INFEZIONI

1. AISF - Associazione Italiana Studio del Fegato 2001: "Diagnosi e trattamento del paziente ascitico". F Salerno, P.Angeli, M.Bernardi, G.Laffi, O.Riggio, M.Salvagnini. On-line (3 mag 10): http://www.webaisf.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=33&Itemid
2. Salerno F, Gerbès A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of Hepatorenal Syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-18.
3. F.Wong et al. Sepsis in Cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *GUT* 2005;54:718-725.
4. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a metanalysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825-834.
5. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:93-103.

4.3 VALUTAZIONE DELLE LINEE GUIDA CON IL METODO AGREE

BAV

De Franchis R. Evolving Consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2005;43:167-176

	AREA	PUNTEGGIO
1	Obiettivo e motivazione	11/12
2	Coinvolgimento delle parti in causa	8/16
3	Rigore della elaborazione	24/28
4	Chiarezza e presentazione	13/16
5	Applicabilità	7/12
6	Indipendenza editoriale	8/8
Giudizio complessivo		
	Fortemente raccomandata	X
	Raccomandata (con riserva)	
	Non raccomandata	
	Non so	

AASLDv

Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology 2007;46:922-938.

	AREA	PUNTEGGIO
1	Obiettivo e motivazione	7/12
2	Coinvolgimento delle parti in causa	8/16
3	Rigore della elaborazione	24/28
4	Chiarezza e presentazione	13/16
5	Applicabilità	7/12
6	Indipendenza editoriale	8/8
Giudizio complessivo		
	Fortemente raccomandata	X
	Raccomandata (con riserva)	
	Non raccomandata	
	Non so	

AASLDh

Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma. AASLD Practice Guidelines. Hepatology, 2005; 42: 1208-1236.

	AREA	PUNTEGGIO
1	Obiettivo e motivazione	12/12
2	Coinvolgimento delle parti in causa	13/16
3	Rigore della elaborazione	26/28
4	Chiarezza e presentazione	14/16
5	Applicabilità	9/12
6	Indipendenza editoriale	8/8
Giudizio complessivo		
	Fortemente raccomandata	X
	Raccomandata (con riserva)	
	Non raccomandata	
	Non so	

AISF

AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato). Encefalopatia epatica. 2004.

	AREA	PUNTEGGIO
1	Obiettivo e motivazione	11/12
2	Coinvolgimento delle parti in causa	13/16
3	Rigore della elaborazione	26/28
4	Chiarezza e presentazione	12/16
5	Applicabilità	9/12
6	Indipendenza editoriale	8/8
Giudizio complessivo		
	Fortemente raccomandata	X
	Raccomandata (con riserva)	
	Non raccomandata	
	Non so	

AASLDa

Runyon BA. AASLD Practic Guidelines: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004;39:841-856.

	AREA	PUNTEGGIO
1	Obiettivo e motivazione	12/12
2	Coinvolgimento delle parti in causa	14/16
3	Rigore della elaborazione	23/28
4	Chiarezza e presentazione	13/16
5	Applicabilità	9/12
6	Indipendenza editoriale	8/8
Giudizio complessivo		
	Fortemente raccomandata	X
	Raccomandata (con riserva)	
	Non raccomandata	
	Non so	

4.4 LIVELLI DI PROVE SCIENTIFICHE E GRADING DELLE RACCOMANDAZIONI

AASLDh

Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma. AASLD Practice Guidelines. Hepatology, 2005; 42: 1208-1236 = *AASLD System*

Levels of Evidence According to Study Design	
Grade	Definition
I	Randomized controlled trials
II-1	Controlled trials without randomization
II-2	Cohort or case-control analytic studies
II-3	Multiple time series, dramatic uncontrolled experiments
III	Opinion of respected authorities, descriptive epidemiology

NOTA – Malgrado le indicazioni della Tabella, le raccomandazioni di livello II nel testo della L.G. non riportano altre indicazioni (mancano cioè -1, -2 o -3).

AASLDv

Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938. = *Methodology Manual for ACC/AHA Guideline Writing Committees (April 2006)*, <http://www.heart.org/presenter.jhtml?identifier=3039683>

Classification	Description
Class I	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given diagnostic evaluation, procedure or treatment is beneficial, useful, and effective.
Class II	Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a diagnostic evaluation, procedure or treatment.
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy.
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.
Class III	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a diagnostic evaluation/procedure/treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful.
Level of Evidence	Description
Level A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level B	Data derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies.
Level C	Only consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care.

BAV

De Franchis R. Evolving Consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-176 = *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. On line (data): www.cebm.net/index.aspx?o=1025*

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good+++ reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case-series
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of 2b and better studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

AISF

AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato). Encefalopatia epatica. 2004. On-line (data): www.snlg.net/cms/files/encefalopatia_epatica.pdf = *Criteri CEVEAS Modena (2002)*

CRITERI CLASSIFICATIVI DELLA FORZA DELLE PROVE E DELLE RACCOMANDAZIONI	
PROVE	
LIVELLO	Descrizione
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida
RACCOMANDAZIONI	
FORZA	Descrizione
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

AASLDa

Runyon BA. AASLD Practic Guidelines: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:841-856. = vedi AASLDh

5 - LE COMPLICANZE DELLA CIRROSI: INQUADRAMENTO CLINICO

EPATOCARCINOMA

L'epatocarcinoma (HCC) costituisce indiscutibilmente la più severa complicanza delle malattie epatiche croniche; lo sviluppo di HCC generalmente rappresenta l'evento finale di un'epatopatia di lunga durata, più frequentemente pauci-asintomatica. Il processo inizia con un insulto epatico acuto o subacuto, misconosciuto nella maggior parte dei casi, che successivamente progredisce in fibrosi parenchimale, evolvendo infine in cirrosi, per lo più in un arco di tempo di 20-30 anni. La cirrosi epatica costituisce il fattore predisponente più importante per lo sviluppo di HCC; più raramente (< 10% dei casi) il tumore si manifesta in assenza di cirrosi.

L'HCC costituisce il 6% delle neoplasie mondiali, con un'incidenza globale pari a 700.000 nuovi casi/anno, ed è attualmente la principale causa di morte nei pazienti con cirrosi.

Notevoli risultano essere le discrepanze geografiche di distribuzione della neoplasia in relazione alla differente esposizione ai fattori di rischio, in particolar modo rispetto all'infezione da parte dei virus epatitici. L'incidenza risulta essere 2-3 volte maggiore nei Paesi in via di sviluppo. Le regioni che presentano una elevata incidenza di infezione da virus dell'epatite B (Sud-Est Asiatico, Africa Sub-Sahariana) hanno la più elevata incidenza di HCC (>100 casi per 100.000/anno).

Negli ultimi anni si è osservato un aumento di incidenza di HCC in aree in cui l'infezione da virus dell'epatite C risulta endemica, quali il Giappone, l'Italia e gli USA. Essendo l'epidemia di epatite C iniziata negli anni '60, con il picco raggiunto negli anni '80, e poiché il periodo tra l'inizio dell'infezione e lo sviluppo di cirrosi è molto lungo, l'incidenza di HCC-HCV relata continuerà ad aumentare nei prossimi 10 anni, come conseguenza del picco di incidenza di infezioni contratte negli anni '80. La mortalità per HCC risulta essere quasi sovrapponibile alla sua incidenza, rendendo quest'ultima di poco inferiore alla prevalenza.

In particolare, in Italia l'incidenza registrata nel 2002 è di 12.000 casi con 6.629 decessi nel sesso maschile e 3.584 in quello femminile. Si stima che l'incidenza annuale di nuovi casi per il Piemonte sia compresa tra 450 e 500 per gli uomini 3 tra 250 e 300 per le donne.

Le manifestazioni cliniche di HCC sono tardive; la diagnosi generalmente è posta in stadio avanzato di malattia, con conseguenti limitate possibilità terapeutiche.

La sopravvivenza nei pazienti affetti da HCC si è poco modificata negli anni '80 e '90 sia nelle casistiche americane che europee, collocandosi intorno al 10% a 5 anni.

Vi è evidenza da un singolo trial randomizzato (Zhang 2004), che presenta alcuni limiti metodologici, di una riduzione significativa della mortalità specifica per HCC a 5 anni dalla diagnosi in un gruppo di pazienti con cirrosi da epatite cronica virale di età inferiore a 60 anni, sottoposti a ecografia epatica semestrale. Studi basati su modelli di simulazione indicano che la sorveglianza dei pazienti a rischio per HCC può presentare un favorevole rapporto costo-efficacia, ma occorre considerare che in molti casi l'efficacia è misurata come stima di un aumento di 3 mesi della sopravvivenza. In realtà, uno studio retrospettivo recente (Stravitz 2008) ha dimostrato che in soggetti trapiantabili (età <65

anni, senza comorbidità) la sorveglianza ha un impatto notevole sulla sopravvivenza a 3 anni.

SANGUINAMENTO DA VARICI

Alla base dell'evento emorragico varicoso vi è un'alterazione fisiopatologica nota come ipertensione portale, tipica della cirrosi epatica sebbene possa verificarsi anche in assenza di alterazioni parenchimali epatiche (es. trombosi portale). L'incremento del gradiente pressorio porto-cava determina la formazione di varici esofagee e/o gastriche ma solo quando si supera il valore pressorio di 12 mmHg può avvenire la rottura varicosa e quindi l'emorragia. Poiché è impensabile eseguire la misurazione del gradiente pressorio porto-sistemico in ogni paziente cirrotico, si eseguono periodicamente esofagogastroduodenoscopie che consentono di rilevare la presenza di varici e di verificarne l'evoluzione. La corretta classificazione endoscopica delle varici in varici F1, F2 o F3 a seconda delle dimensioni, del colore (bianco o blu), della presenza o assenza di segni rossi (red wale markings e cherry red spots) unita alla situazione clinica codificata secondo le classi A, B e C di Child-Pugh consente di predire in modo piuttosto preciso il rischio emorragico di ogni paziente.

In seguito all'introduzione e adozione delle linee guida terapeutiche sulla profilassi primaria del sanguinamento varicoso (beta-bloccanti), gli eventi emorragici si sono significativamente ridotti; il sanguinamento da rottura di varici esofagee e/o gastriche è in genere limitato a persone a rischio, cioè chi non assume beta-bloccanti per controindicazioni o mancata compliance, alcolisti, pazienti con epatocarcinoma con o senza trombosi portale. Recenti studi hanno inoltre dimostrato che il corretto management medico-endoscopico del sanguinante varicoso ha un notevole impatto clinico non solo sull'emorragia e sulla sua recidiva ma anche sulla sopravvivenza. Tale dato rende assolutamente doveroso un atteggiamento omogeneo da parte di tutti i clinici che si trovano a fronteggiare un evento emorragico da varici esofago-gastriche.

ENCEFALOPATIA EPATICA

L'Encefalopatia Epatica (HE) è definita come la presenza di alterazioni neuropsichiche conseguenti all'insufficienza epatica acuta e cronica, a shunt porto-sistemico congenito o chirurgico/radiologico, o ad entrambi. È una grave complicanza della cirrosi epatica che può manifestarsi isolatamente o, più frequentemente, associata ad altre (ascite, sanguinamento del tratto digestivo, insufficienza renale, ecc.). Nell'ambito dei PDTA delle epatiti croniche, questo comporta che diagnosi e terapia della HE si sovrappongano spesso a quello delle altre complicanze, tutte riconducibili all'insufficienza epatica e all'ipertensione portale.

L'HE può essere definita come un insieme di alterazioni neuropsichiche correlate all'insufficienza epatica. Queste alterazioni compaiono sia nell'insufficienza epatica acuta sia nella cronica, sono potenzialmente reversibili e sono correlate a più meccanismi fisiopatologici.

La patogenesi comprende fattori metabolici ed emodinamici. Tra i primi un ruolo fondamentale è rappresentato dall'ammonio, in associazione con altri fattori quali mercaptani, fenoli e derivati del triptofano. L'iperammoniemia, derivata dalla produzione

intestinale e dal passaggio diretto al circolo sistemico saltando la normale perfusione epatica, ha effetto neurotossico (accumulo di glutammato extracellulare con astrocitosi) con conseguente ipersensibilità del complesso recettoriale GABAergico e delle benzodiazepine e successivo ipertono del sistema GABAergico che tende a far prevalere l'inibizione del SNC. A volte un aumento delle benzodiazepine endogene circolanti può rappresentare il fattore precipitante. I fattori emodinamici comprendono una riduzione e redistribuzione del flusso cerebrale (la cui importanza nella patogenesi non è ancora chiarita) e lo shunt porto-sistemico.

CLASSIFICAZIONE

1. In base al tipo di alterazioni epatiche:
 - Tipo A: associato ad epatite necrotica fulminante;
 - Tipo B: associato a by-pass porto-sistemico senza malattia epatica;
 - Tipo C: associato a cirrosi epatica ed ipertensione portale.
2. In base alla durata ed alle caratteristiche delle manifestazioni neurologiche:
 - Minima: non clinicamente evidenti ma dimostrabili con tecniche psicometriche o elettrofisiologiche;
 - Conclamata: clinicamente evidente e suddivisa, in base alla modalità di insorgenza, in:
 - occasionale: manifestazione isolata intervallata da lunghi periodi di benessere ed in genere preceduta da un'evidente causa;
 - ricorrente: numerosi episodi ravvicinati nel tempo o addirittura continui;
 - persistente: spesso in fase terminale.

È chiaro che nel nostro caso si fa riferimento alla HE di tipo C.

PREVALENZA ED INCIDENZA

La prevalenza dipende dall'entità dell'insufficienza epatica e/o dello shunt e dalla presenza di fattori scatenanti. Si può stimare riguardare l'8-39% dei pazienti con cirrosi. L'incidenza cumulativa si attesta intorno al 10-35% a 5 anni; raggiunge il 50% dopo 6 mesi da una TIPS.

VALORE PROGNOSTICO E FATTORI DI RISCHIO

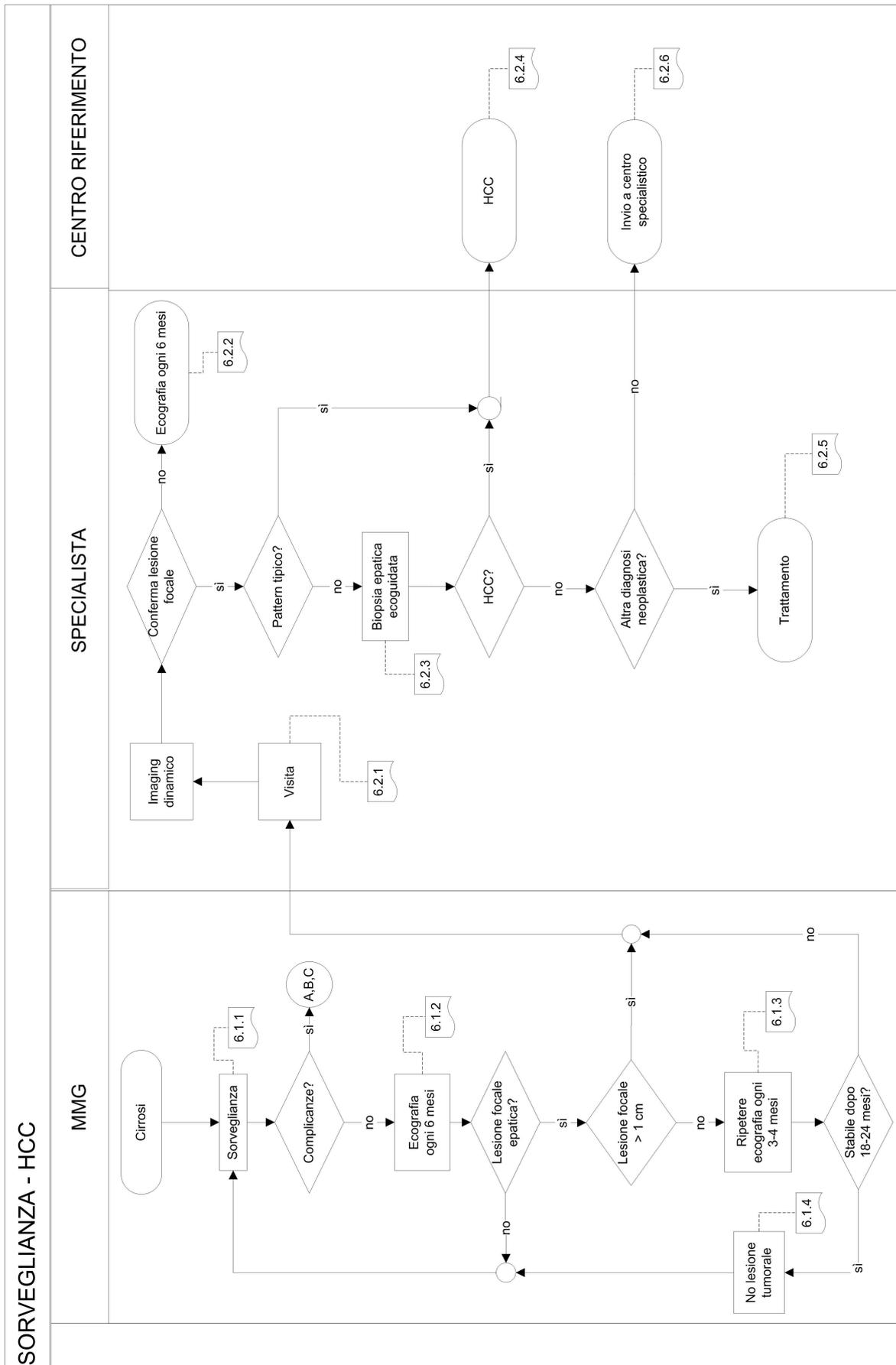
A tre anni da un episodio di HE la sopravvivenza è del 20-40%. L'encefalopatia minima rilevata con EEG è un fattore predittivo di mortalità nei soggetti con cirrosi B o C; il valore prognostico dell'encefalopatia minima rilevata con tecniche psicometriche è controverso. La severità dell'epatopatia, l'entità dello shunt ed i pregressi episodi sono fattori di rischio di episodi di HE. Il valore predittivo di altri fattori necessita di ulteriori conferme. L'encefalopatia minima è un probabile fattore di rischio per la forma conclamata, ma questo non è definitivamente provato. Dopo posizionamento di TIPS, i fattori di rischio per HE sono: età >65 aa, pregressi episodi HE, gradiente porto-epatico <10 mmHg.

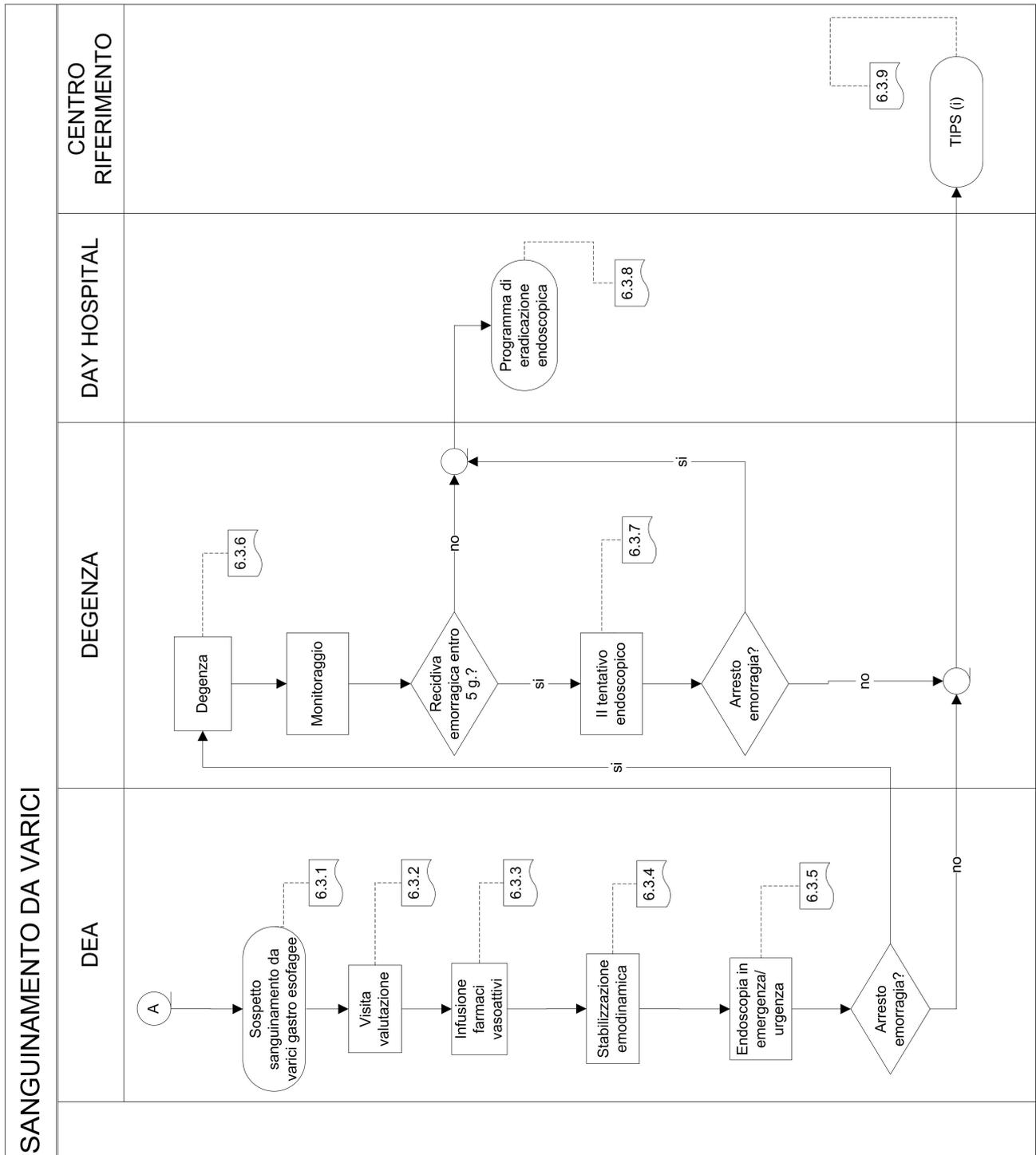
ASCITE E INFEZIONI

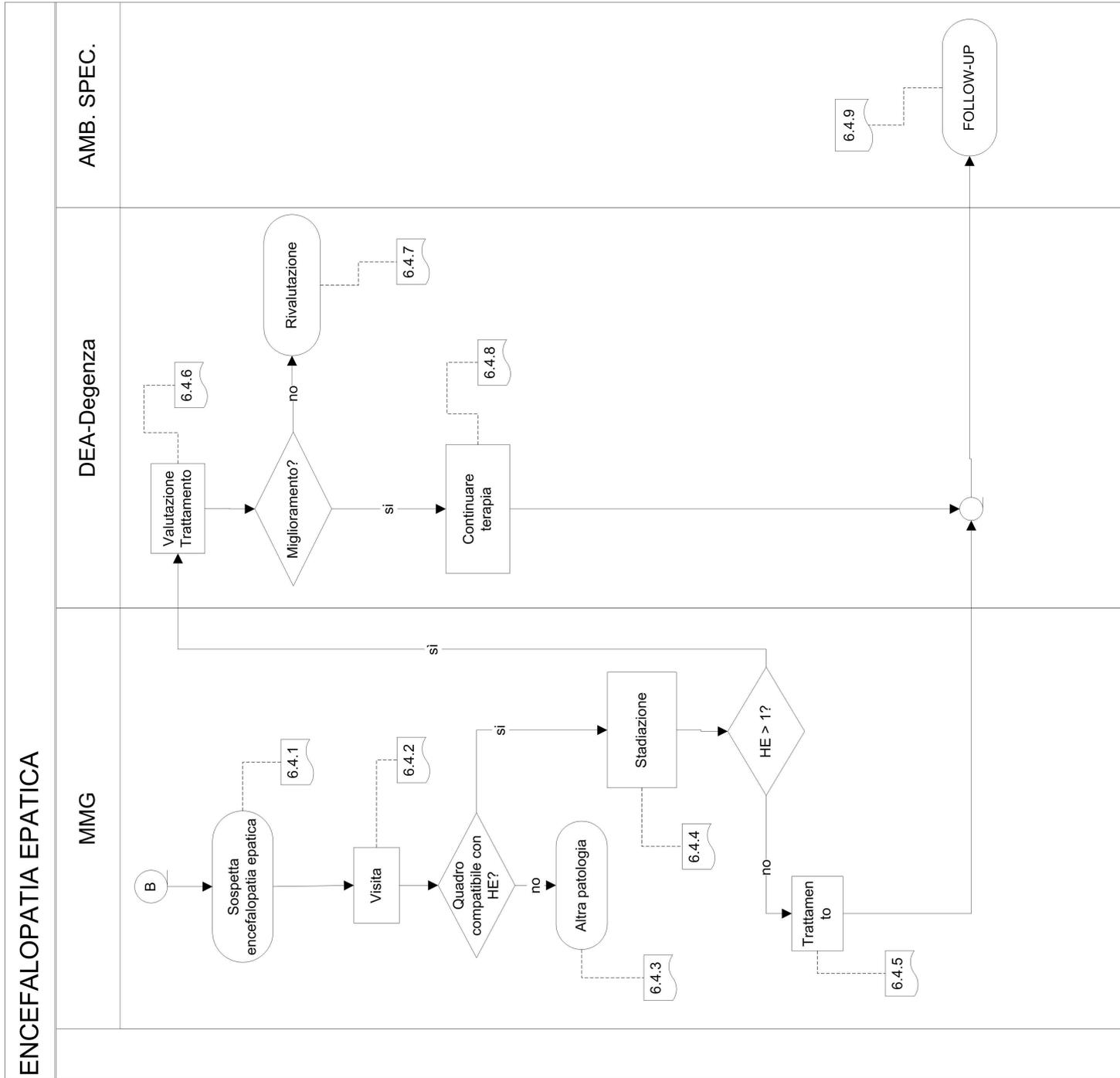
Le alterazioni della circolazione intraepatica dovute alla evoluzione fibrotica del fegato determinano ipertensione portale e vasoplegia arteriolare mesenterica con incremento del volume ematico splancnico: questa condizione determinerebbe una ipovolemia relativa se non subentrassero due meccanismi di compenso e cioè l'incremento della ritenzione sodica renale (con incremento finale del volume circolante) e successivamente una risposta adrenergica sistemica compensatoria. In una "terza fase", la riduzione di efficienza del

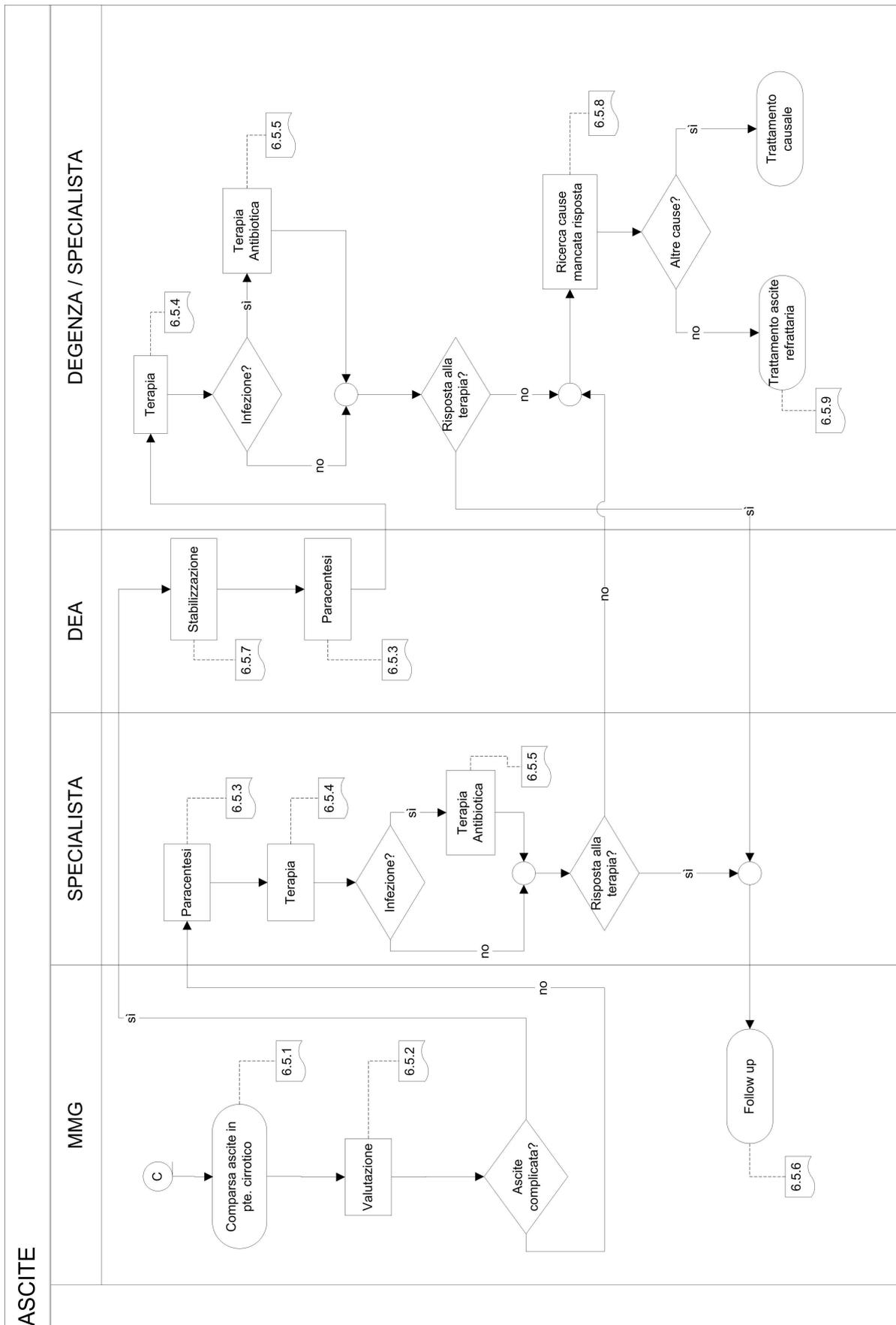
sistema linfatico epatico e mesenterico e la riduzione della sintesi di albumina da parte del fegato cirrotico conducono alla formazione di ascite (vera e propria condizione di "ipovolemia vera" per sequestro di liquido nel III° spazio); questa condizione identifica un punto di "non-ritorno" clinico e condiziona direttamente la prognosi di malattia.

I soggetti cirrotici, specie se ascitici e con malnutrizione proteica, presentano un aumentato rischio di infezioni batteriche per ipocomplementemia, ridotta capacità opsoninica del siero, deficit della immunità cellulare e della attività dei macrofagi peritoneali: le infezioni costituiscono direttamente o indirettamente la principale causa di morte del cirrotico. Le infezioni comunitarie sono per lo più dovute a germi gram negativi (Enterobatteriacee) per traslocazione batterica ileale nei linfonodi mesenterici e nel sangue, con successiva colonizzazione del liquido ascitico (Peritonite Spontanea Batterica, SBP) od urine; le infezioni ospedaliere sono invece per lo più dovute a germi gram positivi a seguito di procedure diagnostico-terapeutiche (trattamento loco-regionale di epatocarcinoma, procedure endoscopiche o posizionamento di cateteri venosi centrali).









6 - IL PERCORSO DI RIFERIMENTO

6.1 SORVEGLIANZA DELLA CIRROSI

6.1.1 - SORVEGLIANZA DELLA CIRROSI

Due sono gli eventi di maggior rilevanza clinica, con impatto sulla sopravvivenza, che sono oggetto della sorveglianza nel cirrotico: l'emorragia varicosa, in quanto prevenibile, e l'epatocarcinoma, in quanto diagnosticabile precocemente.

Le Linee Guida dell'AASLD suggeriscono un convincente algoritmo diagnostico e terapeutico per la prevenzione primaria dell'emorragia varicosa. Il gold standard diagnostico per la presenza di varici esofagee/gastriche rimane l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) che viene pertanto → *raccomandata una volta posta la diagnosi di cirrosi* [AASLDv IIaC]. Se presenti, → *le varici vanno classificate in base alla grandezza e alla presenza di segni rossi (red wale marks o cherry red spots)* [AASLDv IIaC] e l'esame endoscopico andrà ripetuto ogni 1-2 anni se non vi sono segni di scompenso epatico; → *se è presente una cirrosi scompensata, la gastroscopia andrà ripetuta ogni anno* [AASLDv IC]. → *I pazienti con cirrosi compensata senza varici andranno rivisti endoscopicamente ogni 2-3 anni* [AASLDv IC].

→ *Ai pazienti con varici medie o grandi con o senza rischio di sanguinamento (Child B/C o segni rossi) andrà raccomandata terapia con beta-bloccanti non selettivi (propranololo o nadololo)* [AASLDv IA]; → *se la terapia medica fosse controindicata o non tollerata può essere considerata la legatura elastica delle varici* [AASLDv IA].

6.1.2 - ECOGRAFIA OGNI 6 MESI

L'ecografia epatica costituisce l'esame di sorveglianza attualmente consigliato dalle principali società scientifiche americane, europee e giapponesi, caratterizzato da sensibilità compresa tra il 65% e l'80% e specificità superiore al 90%, con performance migliori di qualunque test sierologico. Si tratta però di una tecnica operatore dipendente e con minore sensibilità in soggetti obesi.

L'intervallo di sorveglianza è determinato dalla crescita tumorale e non dal rischio di HCC che caratterizza il singolo paziente. Sulla base del tempo di raddoppiamento delle cellule neoplastiche, l'osservazione andrebbe condotta ogni 6-12 mesi. Uno studio retrospettivo non ha evidenziato differenze in termini di sopravvivenza tra pazienti indagati ogni 6 e 12 mesi e, secondo un recente trial randomizzato controllato, non ne sussistono se la sorveglianza è condotta a 3 o 6 mesi. Uno studio condotto con l'impiego della tecnica ultrasonografica ha evidenziato che l'HCC è un tumore a crescita lenta: il tempo medio di raddoppiamento è stato stimato pari a 117 giorni (range 29-398 giorni) e, nella maggior parte dei casi, è inferiore a 150 giorni. L'intervallo di sorveglianza di 6 mesi sarebbe in grado di identificare la maggior parte delle lesioni neoplastiche prima che raggiungano un diametro superiore a 5 cm.

In base alle indicazioni delle linee guida americane, inglesi e giapponesi e ai dati di letteratura, → *la sorveglianza con ECT epatica ad intervalli semestrali è consigliata in pazienti con cirrosi da epatite cronica virale e nei pazienti con cirrosi biliare primitiva o emocromatosi; si può considerare la sorveglianza nei pazienti maschi con cirrosi alcolica che mantengano astinenza da alcool.* [AASLDh II]. Sono esclusi da tale indicazione i pazienti non trapiantabili con condizioni generali scadute

(PST >2) e/o funzionalità epatica compromessa (Child-Pugh C) corrispondenti allo stadio D BCLC [AASLDh II].

I pazienti inseriti nei programmi di sorveglianza (in particolare quelli con età > 65 anni) devono essere informati del fatto che esistono incertezze relativamente all'efficacia di tale strategia.

Non è indicato offrire protocolli di sorveglianza per altri pazienti non inclusi nelle categorie sopra indicate [AASLDh III].

Considerando la necessità di garantire una valutazione diagnostica di elevata qualità, si raccomanda che la sorveglianza sia effettuata da ecografisti dedicati ed esperti [Ryder, 2003].

→ *Il dosaggio sierico dell'alfa-fetoproteina non deve essere utilizzato a meno che non sia disponibile l'ECT* [AASLDh II].

LESIONE FOCALE EPATICA - Il riscontro ecografico durante un programma di sorveglianza di una lesione epatica su un fegato cirrotico determina comportamenti diversi a seconda delle dimensioni. Le Linee Guida americane (AASLDh) del 2005 consigliano due approcci diagnostici diversi a seconda delle dimensioni della lesione focale, rispettivamente tra 1 e 2 cm e > 2 cm. La disponibilità negli anni recenti di TC multistrato ad alta risoluzione ha fatto sì che il pannello di esperti di questo PDTA abbia unificato le lesioni a partire da > 1 cm in un'unica flow-chart diagnostica.

6.1.3 – RIPETERE ECOGRAFIA OGNI 3-4 MESI

Lesioni < 1 cm riscontrate in un fegato cirrotico durante un programma di sorveglianza ultrasonografico (US) hanno una bassa possibilità di essere HCC. Tuttavia il rischio di progressione verso un HCC → *consiglia di ridurre i successivi intervalli di sorveglianza US a tre-quattro mesi* [AASLDh III].

6.1.4 – NO LESIONE TUMORALE

→ *Se le dimensioni rimangono invariate dopo un periodo di 18-24 mesi si consiglia di ritornare a controlli US semestrali* [AASLDh III].

6.2 HCC

6.2.1 – VISITA SPECIALISTICA E IMAGING DINAMICO

Lo specialista, valutata la documentazione, provvederà ad inviare il paziente presso la radiologia del centro di riferimento.

La vascolarizzazione dell'HCC è tipicamente fornita da rami dell'arteria epatica, mentre il rimanente fegato riceve sangue sia arterioso sia portale (prevalentemente quest'ultimo).

Le caratteristiche dell'HCC durante lo studio con tecniche di imaging trifasico (fase arteriosa, portale e tardiva, rispettivamente a 25-45", 65-85" e 120-180" dall'iniezione del m.d.c.) sono quelle di una precoce presa di contrasto ("arterial enhancement"), con conseguente aspetto iperdenso, fino a una progressiva ipodensità nella fase tardiva ("wash-out"). La presenza di "arterial enhancement" e di successivo "wash-out" ha una sensibilità complessiva del 90% e una specificità del 95% nella diagnosi di HCC, con un lieve vantaggio a favore della RM rispetto alla TC.

Le linee guida AASLD del 2005 consigliano per le lesioni di diametro fra 1 e 2 cm la concordanza fra due esami di imaging dinamico, mentre per le lesioni di diametro > 2 cm è richiesta la conferma del pattern vascolare dinamico di una sola metodica [AASLDh II].

→ *Lo sviluppo di apparecchiature TC e RM di ultima generazione (successivo alla stesura delle linee guida AASLD) ha indotto il panel di esperti di questo PDTA a ritenere diagnostica, in presenza di entrambe le suddette caratteristiche contrastografiche in fase arteriosa e tardiva, anche una sola tecnica di imaging dinamico per nodi < 2 cm, ma non < 1 cm. L'introduzione di m.d.c. epato-specifici in RM, infine, potrebbe nuovamente comportare qualche vantaggio diagnostico a favore di quest'ultima tecnica [Co.Est.]*

6.2.2.

→ *Nel caso in cui la lesione epatica non venga confermata dalla TC/RM con m.d.c., si consiglia di continuare la sorveglianza ECT semestrale [Co.Est.]*

6.2.3 - BIOPSIA EPATICA ECOGUIDATA

→ *La biopsia deve essere effettuata se il profilo vascolare dell'imaging dinamico non è tipico [AASLDh II].*

6.2.4

La diagnosi di HCC (strumentale o istologica) deve comportare una successiva stadiazione con associata prognosi ed individuazione della terapia ottimale (tale ultimo punto esula dal presente PDTA).

La diagnosi con conseguente prognosi si basa su:

- stato funzionale epatico: definito dalla classe Child-Pugh (Tab. I) e dalla presenza o assenza di ipertensione portale;
- stato fisico generale, secondo la classificazione dell' Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Tab. II);
- stadio del tumore: definito dal numero e dimensione dei noduli, presenza o assenza di invasione vascolare, presenza o assenza di estensione extraepatica;

L'eziologia della cirrosi non è stata identificata come fattore prognostico indipendente.

SCORE*	1 punto	2 punti	3 punti
Ascite	assente	limitata	moderata
Bilirubina (mg/dL)	< 2.0	2.0-3.0	> 3.0
Albumina (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
PT (secondi)	< 4	4-6	> 6
INR	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3
Encefalopatia	assente	1-2	3-4

Tab. I. Classificazione di Child-Pugh.

* *Child-Pugh A: 5-6 punti; Child-Pugh B: 7-9 punti; Child-Pugh C: >9 punti.*

GRADO	DEFINIZIONE
0	Attività conservata, performance pre-diagnosi senza restrizioni
1	Limitazione nell'attività fisica pesante, abilità di svolgere attività minori
2	Incapacità di svolgere qualsiasi attività lavorativa, mantenimento della cura di sé
3	Limitazione nella cura di sé, confinato a letto/sedia per >50% delle ore di veglia
4	Completamente dipendente. Confinato a letto/sedia

Tab. II. Performance status (ECOG).

→ Il sistema di stadiazione identificato dalla AASLD e dall'EASL come unico capace di suddividere i pazienti ad outcome differente con al contempo specifico indirizzo terapeutico è quello del Barcelona- Clinic Liver Cancer [AASLDh II], Tab. III.

STADIO BCLC					
	STADIO MOLTO PRECOCE (0)	STADIO PRECOCE (A)	STADIO INTERMEDIO (B)	STADIO AVANZATO (C)	STADIO TERMINALE (D)
Child-Pugh	A	A-B	A-B	A-B	C
Performance status	0	0	0	1-2	3-4
Stadio tumore	1 HCC < 2cm Carcinoma in situ	1 HCC < 5 cm o 3 nodi ≤ 3cm	Multinodulare	Invasione porta o N1/M1	Stadio terminale

Tabella III. Classificazione-stadiazione clinica BCLC

6.2.5 - ALTRA DIAGNOSI NEOPLASTICA / TRATTAMENTO

Le principali diagnosi neoplastiche differenziali sono costituite dal colangiocarcinoma e dalle lesioni metastatiche.

6.2.6 - INVIO CENTRO SPECIALISTICO

In tale setting i pazienti saranno sottoposti ad approfondimenti diagnostici.

6.3 SANGUINAMENTO DA VARICI

6.3.1 – SOSPETTO SANGUINAMENTO DA VARICI GASTROESOFAGEE

Si definisce emorragia varicosa un sanguinamento da una varice esofagea o gastrica vista endoscopicamente o la presenza di varici con stigmate di sanguinamento varicoso (tappo di fibrina) e/o sangue in stomaco senza altra causa riconoscibile di sanguinamento. L'episodio emorragico è clinicamente significativo se vi è necessità di trasfondere 2 o più unità di sangue nelle 24 ore successivo al tempo 0, cioè dal momento dell'ammissione in ospedale; inoltre, la pressione arteriosa sistolica deve essere inferiore a 100 mm Hg e/o la frequenza cardiaca maggiore di 100 battiti/minuto.

6.3.2 – VISITA, VALUTAZIONE

I pazienti con sospetta emorragia varicosa acuta dovrebbero essere ricoverati in DEA attrezzati per la rianimazione e la gestione delle criticità. La rianimazione include misure tipo BLS con particolare attenzione alla pervietà delle vie aeree (e relativa adeguata saturazione di ossigeno) e ottenimento di un accesso venoso periferico.

6.3.3 – INFUSIONE FARMACI VASOATTIVI

→ *In caso di sospetta emorragia varicosa, va iniziata la somministrazione di farmaci vasoattivi non appena possibile, prima dell'esecuzione della procedura endoscopica [BAV 1bA]. I farmaci vasoattivi (terlipressina data a bolo IV 2 mg ogni 4 ore con riduzione a 1 mg ogni 4 ore se cessa l'emorragia, somatostatina 250 µg IV a bolo seguita da infusione continua di 250 µg/ora, octreotide 50 µg IV a bolo seguita da infusione continua di 50 µg /ora) → debbono essere poi mantenuti in terapia per 2-5 giorni [BAV 1aA].*

Si segnala inoltre che → *la profilassi antibiotica è divenuta parte integrante della terapia dell'evento emorragico varicoso acuto e deve essere istituita al momento dell'entrata in ospedale [BAV 1aA]. L'antibiotico deve essere somministrato per 7 giorni al massimo e → il farmaco consigliato è la norfloxacina (400 mg 2 volte al dì) o la ciprofloxacina IV nei pazienti in cui non è possibile somministrare il farmaco per os [AASLDv IA]; → nei pazienti con cirrosi avanzata, potrebbe essere preferibile il ceftriaxone IV (1 gr/die) nelle zone ad alta prevalenza di batteri chinolonico-resistenti [AASLDv IB].*

6.3.4. – STABILIZZAZIONE EMODINAMICA

La stabilità emodinamica va ottenuta:

- 1) con un adeguato accesso venoso periferico o centrale;
- 2) con richiesta di unità ematiche.

→ *Il ripristino del volume ematico deve essere fatto con cautela usando plasma expanders per la stabilità emodinamica e unità di sangue per mantenere l'emoglobina a circa 8 g/dl: tali raccomandazioni vanno modulate in base alle caratteristiche del paziente (comorbidità, età, stato emodinamico, presenza di sanguinamento attivo clinicamente) [BAV 1bA].*

L'intubazione endotracheale è consigliata in caso di:

- 1) sanguinamento varicoso incontrollato severo;
- 2) encefalopatia severa;
- 3) incapacità di mantenere la saturazione di ossigeno sopra il 90%;
- 4) rischio elevato di polmonite da aspirazione.

→ *L'uso della sonda di Sengstaken-Blakemore deve essere limitato ai casi di sanguinamento massivo incontrollabile e comunque solo come "ponte" prima dell'intervento endoscopico terapeutico [AASLDv IB]; → si consiglia di non prolungare il posizionamento oltre le 24 ore e possibilmente in una struttura di medicina intensiva o semintensiva [BAV 5D].*

6.3.5 - ENDOSCOPIA NON APPENA POSSIBILE

→ *L'endoscopia in caso di sospetto sanguinamento varicoso è raccomandata non appena possibile dopo l'ammissione in ospedale (e comunque entro 12 ore) [AASLDv IA] specialmente nel paziente con emorragia clinicamente severa o nei pazienti con cirrosi accertata o sospetta. La procedura va eseguita su paziente emodinamicamente stabile in sedi dove il personale sia medico che infermieristico sia specificatamente formato in questo tipo di procedura.*

Da anni è nota l'efficacia terapeutica dell'endoscopia nell'emostasi del sanguinamento varicoso; tuttavia solo di recente è stato dimostrato che tale approccio associato ad un'adeguata combinazione di farmaci riduce in modo significativo la mortalità. Si evince pertanto che l'endoscopia rimane il cardine della risoluzione dell'evento emorragico purchè venga eseguita secondo tempi e modalità ben codificati.

Le seguenti raccomandazioni hanno un elevato livello di evidenza ed un alto grado di validazione clinica:

- 1) → *la terapia endoscopica è raccomandata in ogni paziente con sanguinamento acuto digestivo la cui causa sia la rottura di una o più varici esofagee e/o gastriche [BAV 1aA];*
- 2) → *la legatura con elastici è il trattamento di scelta del sanguinamento varicoso esofageo; se tale metodica non è disponibile o è tecnicamente difficile, si può optare per la scleroterapia [BAV 1bA];*
- 3) → *il trattamento endoscopico con colle tissutali (es.: cianoacrilato) è raccomandato in corso di sanguinamento da varici gastriche [BAV 1bA].*

DIAGNOSI

La sala ove viene eseguita l'endoscopia d'urgenza su paziente con sospetto sanguinamento varicoso deve essere dotata di strumentario per il monitoraggio dei parametri vitali (frequenza cardiaca, valori pressori, saturazione ossigeno) e per la rianimazione (farmaci, respiratore, strumentario per l'intubazione tracheale, defibrillatore); se non è possibile avere la presenza di un anestesista/rianimatore, il personale medico e infermieristico deve essere adeguatamente formato alle procedure BLS (Basic Life Support). Il paziente va adeguatamente sedato; si ricorda che nel paziente cirrotico il propofol (2,6-diisopropil fenolo) dimostra rispetto all'associazione midazolam/meperidina un tempo di induzione della sedazione e di recupero funzionale significativamente più rapido. Occorre utilizzare strumento con canale operativo grande (ideale quello da 6 mm che consente l'aspirazione di coaguli) collegato a pompa per l'acqua; per chi è in grado di eseguire la legatura con elastici, è consigliabile eseguire dapprima l'indagine diagnostica senza legatore montato perché la visione ne verrebbe ridotta. Una volta individuata la sede del sanguinamento procedere alla fase terapeutica. Un'alternativa a quest'approccio in 2 fasi, è il posizionamento di overtube che consente passaggi ripetuti dello strumento.

LEGATURA ELASTICA TECNICA ENDOSCOPICA.

Sono disponibili dispositivi multi-band (da 4 a 10 elastici) facilmente posizionabili sulla punta dell'endoscopio possibilmente operativo; in caso di paziente pediatrico o con difficoltà introduttive è disponibile set di legatori pediatrici montabile su strumenti di minor calibro. Procedere alla legatura della varice che sta attivamente sanguinando o che presenti stigmata recente di sanguinamento; successivamente legare ogni colonna varicosa entro 2 cm dalla giunzione gastro-esofagea e solo alla fine bonificare le varici poste a 5-7 cm dal cardias. Per ottenere l'eradicazione completa delle varici occorre

programmare le sessioni a distanza di 14-21 giorni per consentire la completa caduta degli elastici e la cicatrizzazione delle escare.

SCLEROTERAPIA: TECNICA ENDOSCOPICA

Occorre un catetere monouso di circa 25-26 Gauges con ago retrattile di 4-5 mm. Non vi sono dimostrazioni inequivocabili sulla maggiore efficacia di un agente sclerosante rispetto ad un altro; in Italia le sostanze più usate sono il polidocanolo e l'oleato di etanolamina. Si consiglia di procedere alla sclerosi della varice sanguinante iniziando distalmente rispetto al sito di sanguinamento, poi prossimalmente indi a lato; proseguire iniettando non più di 2 cc di sostanza sclerosante in ogni varice partendo dalla giunzione gastroesofagea, quindi risalendo di 2.5 cm e di 5 cm rispetto al cardias. Per l'eradicazione, si consigliano sessioni settimanali per le prime 3 settimane, indi raccomandabile la cadenza mensile.

SANGUINAMENTO ACUTO DA VARICI GASTRICHE: TECNICA ENDOSCOPICA

Il trattamento delle varici gastriche richiede la presenza di un endoscopista esperto perché la procedura va eseguita nella maggior parte dei casi in retroversione in cavità gastrica e di un infermiere formato nella tecnica sia di preparazione sia di iniezione; la sostanza utilizzata è l'N-butil-2-cianoacrilato più metacrilossisulfolano, una colla acrilica che polimerizza in pochi secondi a contatto coi liquidi. Per queste sue caratteristiche, presenta rischi di otturazione del canale operativo (rarissimi in mani esperte) e di embolizzazioni a distanza, anche mortali. Nonostante queste complicanze, è utilizzato in molti Paesi per la sua elevata efficacia emostatizzante, superiore a tutti gli altri agenti sclerosanti e alla legatura. La tecnica consiste nell'iniezione della colla direttamente nella varice sanguinante non superando 1 ml per sito di iniezione, in modo lento ma continuativo. Una volta ottenuta l'emostasi, è buona norma completare la bonifica di tutte le varici gastriche presenti, se possibile aiutandosi con mezzi atti a documentare la presenza di flusso ematico (endo-Doppler, ecoendoscopia). Non vi sono invece ancora dati sufficienti sulla maggiore efficacia del cianoacrilato rispetto alla TIPS (Trans-jugular intra-hepatic porto-systemic shunt); poiché, tuttavia, esistono pochi Centri in grado di posizionare una TIPS in urgenza, la terapia endoscopica con cianoacrilato rimane il trattamento di prima scelta.

6.3.6 – ARRESTO (degenza, monitoraggio)

In caso di arresto dell'emorragia, il paziente deve essere comunque ricoverato in degenza ordinaria o in terapia intensiva (in base alla gravità dell'evento emorragico e/o alle comorbidità). Occorrerà procedere alla monitoraggio della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, dell'emocromo onde escludere la recidiva emorragica

Le maggiori novità sulla definizione di fallimento terapeutico provenienti dalla Consensus Conference di Baveno IV riguardano l'arco di tempo in cui considerare l'evento; vengono presi in considerazione i 5 giorni (120 ore) successivi al tempo 0. Il fallimento significa necessità di cambiare terapia:

- a) episodio di ematemesi che si verifica almeno 2 ore dopo la procedura terapeutica oppure, in quei pochi pazienti con sondino naso-gastrico, l'aspirazione di più di 100 ml di sangue rosso;
- b) il calo di 3 g di Hb (caduta dell'ematokrito di circa il 9%) se il paziente non è trasfuso;
- c) se si verifica l'aumento ≥ 0.75 in qualsiasi momento dell'ABRI (Adjusted blood requirement index) che si ottiene dividendo il numero delle unità di sangue trasfuse

per la cifra derivante da: ematocrito finale meno ematocrito iniziale + 0.01. Si raccomanda di misurare l'ematocrito ogni 6 ore per i primi 2 giorni, poi ogni 12 ore per i giorni 3-5. Scopo delle trasfusioni è quello di raggiungere un ematocrito di almeno 24% o un valore di Hb di 8 g/dl.

d) il decesso.

6.3.7 – SECONDO TENTATIVO ENDOSCOPICO

→ *In caso di fallimento terapeutico è raccomandato un secondo tentativo endoscopico o il posizionamento di una TIPS [BAV 2bB]. → Il posizionamento di una sonda di Sengstaken-Blakemore è consigliato solo come misura temporanea (max 24 ore) nei pazienti con sanguinamento incontrollabile e in cui sia già stata programmata una strategia terapeutica (TIPS o endoscopia) [AASLDv IB].*

6.3.8 – PROGRAMMA DI ERADICAZIONE ENDOSCOPICA

Il follow-up endoscopico di un evento emorragico varicoso ha una netta valenza terapeutica e costituisce in realtà la prevenzione del ri-sanguinamento o profilassi secondaria. L'endoscopista, infatti, esegue a seconda della tecnica impiegata un controllo endoscopico con contemporanea esecuzione di legatura/sclerosi delle varici residue fino a loro completa eradicazione. → *L'associazione alle procedure endoscopiche di terapia farmacologica con beta-bloccanti è consigliata [BAV 1bA]; il beta-bloccante non selettivo dovrebbe essere somministrato fino alla dose massima tollerata e proseguito indefinitamente. → Una volta ottenuta l'eradicazione delle varici, è consigliabile eseguire controllo endoscopico 3 mesi dopo e successivamente ogni 6-12 mesi [AASLDv IC] e procedere a nuova legatura o sclerosi in caso di ricomparsa delle varici.*

In caso di recidiva emorragica non controllata da emostasi endoscopica → *è indicato posizionamento di TIPS o confezionamento di shunts chirurgici in pazienti cirrotici in classe A/B di Child-Pugh [BAV 2bB]. Il ricorso agli shunts chirurgici deve essere riservato a casi selezionati.*

6.3.9 – TIPS

→ *Nei pazienti cirrotici in classe B/C di Child-Pugh senza controindicazioni di età o comorbidità, è consigliata valutazione per immissione in lista trapiantologica [BAV 2bB]. In questo caso, la TIPS deve essere considerata un "ponte" verso il trapianto di fegato.*

6.4 ENCEFALOPATIA EPATICA

6.4.1 – SOSPETTA ENCEFALOPATIA EPATICA

Per porre diagnosi di encefalopatia epatica è necessaria non solo la presenza di una grave epatopatia, ma anche un rapporto di causalità tra insufficienza epatica ed alterazioni neurologiche, in genere costituite da disturbi dello stato di coscienza.

Questi possono presentare un esordio graduale, espressione dell'evoluzione della patologia preesistente, o più acuto, come conseguenza di diversi fattori precipitanti. Inoltre, le alterazioni neuropsichiche possono variare entro un ampio spettro di manifestazioni, che vanno da lievi modificazioni della personalità, del ritmo sonno-veglia o da sfumati disturbi cognitivi o della motilità, fino a quadri di importante agitazione psico-motoria o di coma profondo.

Nel caso di un paziente cirrotico noto, con esordio graduale ed entità dei sintomi lieve o moderata, il MMG può essere il primo a valutare il paziente ambulatorialmente, a dover porre il sospetto di HE ed eseguire la prima stadiazione.

→ *La Diagnosi di HE è una diagnosi di esclusione e consegue ad un procedimento diagnostico differenziale in cui devono essere considerate ed escluse le altre possibili cause di alterazione dello stato di coscienza. Si basa su visita (anamnesi ed esame obiettivo) ed esami bioumorali e strumentali [AISF VA].*

Nel caso il paziente afferisca all'ambulatorio del MMG, questi potrà subito eseguire la visita, mentre differirà eventuali altri accertamenti in base alla successiva stadiazione.

6.4.2 - VISITA

→ *La visita deve prevedere [AISF VA]:*

ACCURATA ANAMNESI PATOLOGICA E FARMACOLOGICA (coinvolgendo i familiari): modalità di esordio del disturbo di coscienza e ricerca di possibili fattori precipitanti, considerando che quelli più comuni generalmente all'origine di episodi di HE conclamata sono:

- emorragia digestiva;
- infezioni;
- ipovolemia;
- alterazioni elettrolitiche;
- stipsi;
- insufficienza renale;
- uso improprio o accumulo di benzodiazepine endogene.

Andranno quindi ricercate patologie preesistenti, assunzione di farmaci o sostanze tossiche, assunzione di benzodiazepine, presenza di sepsi pregresse, stipsi, vomito ingravescente, abuso di diuretici o episodi di ematemesi o melena, traumi, alterazioni recenti della personalità.

L'ESAME NEUROLOGICO deve ricercare: inversione del ritmo sonno-veglia, rallentamento mentale, deterioramento delle funzioni cognitive come la sottrazione di un numero nella conta, modificazioni della personalità, apatia, letargia, disorientamento temporo-spaziale, asterissi. Vanno escluse tutte le patologie che rientrano nella diagnosi differenziale di HE.

ESAME OBIETTIVO: ricerca di altri segni di cirrosi/ipertensione portale, di intossicazione da farmaci e sostanze tossiche, di infezione/sepsi.

6.4.3 - ALTRA PATOLOGIA

Nel caso di soggetto con cirrosi epatica in cui il sospetto di HE non venga confermato ed emerga altra patologia sicuramente responsabile delle alterazioni neurologiche, il paziente non proseguirà ulteriormente nell'iter diagnostico previsto.

6.4.4 – STADIAZIONE

Se la visita ambulatoriale conferma, invece, il sospetto diagnostico di HE, si deve procedere alla stadiazione della gravità del quadro per individuare le successive strategie diagnostico-terapeutiche.

→ *La stadiazione della forma conclamata si basa sulla valutazione delle alterazioni dello stato mentale classificate secondo i criteri di West Haven e/o il GCS per la quantificazione dell'alterazione dello stato di coscienza [AISF VIA]. La classificazione di West Haven prevede 5 stadi (Grado 0-4) di disturbi neuropsichiatrici, riassumibili in :*

Grado 0	Assenza di alterazioni del comportamento e della personalità. Assenza di asterissi
Grado 1	Alterazioni ritmo sonno veglia, diminuzione dell'attenzione, euforia/depressione, errori di calcolo (addizione/sottrazione), possibile asterissi
Grado 2	Apatia/letargia, disorientamento nel tempo, comportamento inadeguato, eloquio strascicato e parola impastata, asterissi
Grado 3	Disorientamento temporo-spaziale, bizzarrie del comportamento, stupor e semistupor, asterissi assente
Grado 4	Coma

→ *L'encefalopatia epatica deve essere distinta in conclamata e minima in rapporto alla presenza o meno di alterazioni neuropsichiche clinicamente evidenti [AISF VIA]. Il grado 0 non è, quindi, clinicamente manifesto né rilevabile all'esame obiettivo neurologico, → Ma può essere individuato mediante l'esecuzione di test neuropsicologici specifici [AISF VA], che però trovano scarsa applicazione nella pratica clinica; infatti → L'utilità clinica del rilievo dell'HE minima è controversa; potrebbe essere indicata nei pazienti in classe B e C, nei candidati al posizionamento shunt [AISF IIIB].*

Nelle forme lievi (Grado 1), si può proporre terapia domiciliare ed accertamenti bioumorali ambulatoriali, comprendenti:

- emocromo, elettroliti;
- glicemia, azotemia, creatininemia;
- attività protrombinica;
- esame urine;
- ammoniemia.

Va considerato, comunque, che → *Nella stadiazione della HE la determinazione dell'ammoniemia (che è in genere elevata) ha un valore limitato nella sua graduazione e quantificazione, in quanto non correla strettamente con la gravità dell'HE [AISF VIA], così come → L'esecuzione dell'EEG (sensibile ma non specifico) non è necessaria per la diagnosi di HE conclamata, se non occasionalmente e con un criterio prevalentemente di esclusione [AISF VIA].*

Nelle forme moderate e gravi, comprendenti i Gradi 2-4 della classificazione di West Haven, è indicato, quando non necessario, l'invio in Ospedale (DEA e/o Reparto di Degenza) per una più approfondita valutazione ed un trattamento adeguato. In ogni caso, non esistono nelle Linee Guida raccomandazioni che identifichino con precisione i criteri da seguire per decidere se il paziente vada o meno ricoverato, fatto salvo che le forme 3 e 4 richiedono necessariamente l'ospedalizzazione per la gravità del quadro clinico. La decisione tra ricovero e trattamento domiciliare non può comunque basarsi solo sull'esito della stadiazione di West Haven, ma deve prendere in considerazione anche la situazione

complessiva del paziente (p.es. patologie associate, compliance alla terapia, care-givers, accessibilità a strutture sanitarie, etc..).

6.4.5 – TRATTAMENTO (HE = 0-1)

Il trattamento è largamente empirico, ed è basato su numerose opzioni che non si escludono l'una con l'altra. Obiettivi terapeutici comuni devono comunque essere:

- identificare e rimuovere i fattori scatenanti
- ridurre il carico di ammonio e di altre sostanze tossiche di provenienza intestinale.

Ne deriva che il percorso terapeutico è sovrapponibile indipendentemente dalla gravità delle manifestazioni cliniche e sia le forme meno gravi (0-1), sia quelle severe (2-4), condividono sostanzialmente il medesimo schema di trattamento.

Anche in caso di HE con paziente lucido (0-1) → *Il primo provvedimento da adottare è la ricerca dei fattori scatenanti ed il mantenimento – od il ripristino – dell'equilibrio idrosalino e del bilancio energetico ed azotato* [AISF VIA].

Un'adeguata catarsi intestinale, in grado di ridurre sia il contenuto di ammonio nel lume sia la flora batterica intestinale, rappresenta la misura successiva. I prodotti da preferire sono i disaccaridi non assorbibili, che diminuiscono l'assorbimento e la produzione di ammoniaca con conseguente riduzione dell'ammoniemia.

→ *Lattulosio e lattilolo possono essere considerati i farmaci di prima scelta e sono equivalenti tra loro. La dose ottimale per os è quella che determina 2 evacuazioni al giorno (30-60 g/die di lattulosio e 30-45 g/die di lattilolo). Sono usabili anche per clisma e sostanzialmente privi di seri effetti collaterali.* [AISF IA].

→ *Gli antibiotici (non assorbibili, somministrati per os o per clisma, che agiscono inibendo la flora batterica intestinale produttrice di ammoniaca) sono indicati per brevi cicli* [AISF VA], al fine di ridurre l'insorgenza di fenomeni di resistenza e di effetti collaterali sistemici.

→ *L'utilità dell'associazione disaccaridi-antibiotici è controversa, ma potrebbe essere utile in casi resistenti ad altri trattamenti* [AISFVB].

Nell'ipotesi che un eccesso di produzione di molecole endogene benzodiazepino-simili possa aggravare la depressione dell'attività cerebrale, può essere previsto il ricorso a Flumanezil, antagonista delle benzodiazepine. Attualmente → *il Flumanezil è indicato solo in caso di intossicazione da benzodiazepine* [AISF IA] mentre, di conseguenza, → *l'uso delle benzodiazepine per sedare il paziente è da evitare* [AISF VIB].

→ *L'efficacia di soluzioni di aminoacidi ramificati per via endovenosa è controversa e dovrebbe, comunque, essere riservata alle forme severe* [AISF IC].

→ *Le indicazioni dietetiche comprendono tutte le fasi della HE. Sebbene l'efficacia della selezione delle fonti proteiche mediante dieta vegetariana o latto-vegetariana sia controversa e l'esclusione della carne dalla dieta possa determinare carenza marziale, una dieta a acarne, o moderatamente acarne, può essere provata in pazienti con HE persistente, controllandone gli effetti nutrizionali e lo stato neuropsichico* [AISF IIB]. → *Il paziente cirrotico dovrebbe seguire una dieta normocalorica e con apporto proteico di 1,2 g/Kg peso/die* [AISF IIB]. In corso di evento acuto, la restrizione proteica può trovare eventualmente indicazione, e solo per brevi periodi, nel caso in cui l'eccessivo apporto proteico ne abbia rappresentato la causa scatenante. La restrizione proteica, in questo caso, prevede un apporto di 0.5 g/Kg di peso. Superata la fase acuta, l'apporto proteico deve risalire a 1 – 1.2 g/Kg peso (ASPEN, 2002).

Infine, in caso di sospetto o certezza di eziologia etilica, può essere considerata la somministrazione di Tiamina im o x os (ESPEN, 2009), evitando quella ev per la possibilità di gravi reazioni allergiche; per il resto non vi sono altri effetti collaterali in quanto la vitamina in eccesso viene eliminata con le urine.

Nel caso il paziente risponda alla terapia impostata, continuerà ad essere seguito ambulatoriamente secondo quanto previsto nel follow-up. In caso contrario, con peggioramento clinico, è opportuna rivalutazione clinica con accesso al DEA e/o ricovero in degenza.

6.4.6 –VALUTAZIONE e TRATTAMENTO (HE >1)

In presenza di malattia severa, nel caso in cui l'esordio della HE sia acuto ed associato ad importanti manifestazioni neurologiche, o dopo peggioramento nonostante trattamento impostato dal MMG, è probabile che sia necessaria l'ospedalizzazione per assicurare adeguata assistenza infermieristica (garantire la cura personale, il controllo dell'agitazione psicomotoria, la prevenzione di eventi avversi quali le cadute accidentali) quando non il supporto vitale e la nutrizione adeguata nei casi più gravi in coma.

Il percorso diagnostico ripercorrerà quindi quanto già previsto ai punti 6.4.1 e 6.4.2, con alcune significative differenze in considerazione del contesto ospedaliero in cui si trova il paziente. Oltre all'anamnesi, all'esame obiettivo generale e neurologico, che devono anche ricercare segni di infezione/sepsi, di meningoencefalite, di lesioni cerebrali focali, e prevedere la quantificazione del grado di alterazione dello stato di coscienza secondo la scala del coma di GLASGOW (vedi Tabella) dovranno essere eseguiti → *Esami bioumorali e strumentali volti a identificare la causa del disturbo di coscienza ed i fattori precipitanti di HE [AISF VA].*

QUANTIFICAZIONE DEL GRADO DI ALTERAZIONE FUNZIONALE DA EFFETTUARE NEL SOGGETTO CON ALTERAZIONE DELLO STATO DI COSCIENZA						
SCALA DEL COMA DI GLASGOW (Teasdale e Jennett, 1974)						
APERTURA DEGLI OCCHI	Spontanea	Alla stimolazione verbale	Alla stimolazione dolorosa	Assente		
<i>Punteggio</i>	4	3	2	1		
RISPOSTA VERBALE	Adeguata	Confusa	Non appropriata	Non compensibile	Assente	
<i>Punteggio</i>	5	4	3	2	1	
RISPOSTA MOTORIA	Su ordine	Localizza lo stimolo	Ritrae l'arto	Risposta decorticata (anormale flessione)	Risposta decerbrata (anormale estensione)	Assente
<i>Punteggio</i>	6	5	4	3	2	1
<i>Punteggio totale</i>	3-15					

Gli **ESAMI BIOUMORALI** devono comprendere:

- emocromo;
- glicemia, azotemia, creatininemia;
- elettroliti;

- attività protrombinica;
- esame urine;
- ammoniemia arteriosa;
- esame del liquido ascitico (in presenza di ascite);
- ricerche tossico-farmacologiche (se sospetto intossicazione da benzodiazepine, oppioidi, barbiturici, alcool);
- esame liquor cefalo-rachidiano (se sospetto di meningoencefalite).

Gli **ESAMI STRUMENTALI**, da considerare solo per escludere altre possibili patologie causa di coma o deterioramento mentale, possono comprendere:

- TAC e/o RMN (per escludere emorragia cerebrale o altre patologie focali)
- EEG (nel sospetto di encefalite, simulazione, stato comiziale senza convulsioni).

I potenziali evocati, che possono fornire indicazioni su presenza ed entità HE tipo C, non sono indicati nella pratica clinica per la scarsa standardizzazione delle tecniche e restano proponibili in ambiti di ricerca e studio [AISF VB]. Infine, → Le tecniche di rilevazione del metabolismo o del flusso cerebrale (PET/SPECT) o dei neurometaboliti cerebrali (RMN spettroscopica) hanno ancora prevalentemente valore di ricerca e la loro applicazione deve essere considerata solo in casi particolari [AISF VIC].

Se Anamnesi ed Esame obiettivo rendono la diagnosi evidente, gli esami bioumorali possono essere ridotti al minimo o addirittura non eseguiti.

La diagnosi differenziale della HE deve prendere in considerazione [AISF VIA]:

- coma diabetico (ipoglicemico, iperosmolare, chetoacidotico);
- effetti iatrogeni da farmaci (benzodiazepine, psicofarmaci in generale, barbiturici, oppioidi, chinoloni, anticolinergici);
- tossici industriali (solventi, collanti, benzina);
- intossicazioni voluttuarie (alcol, cannabinoidi, oppioidi, anfetamina, cocaina);
- intossicazione da monossido di carbonio;
- trauma cranico;
- lesioni focali intracerebrali (stroke ischemico/emorragico, ascesso, ematoma, neoplasia);
- severe alterazioni elettrolitiche (iponatriemia, ipercalcemia) ed alterazioni dell'equilibrio acido base;
- ipossia, ipossia-ipercapnia;
- uremia;
- infezioni sistemiche (sepsi), d'organo (polmoniti, pielonefriti) ed intracraniche (meningiti ed encefaliti);
- stati confusionali in demenza;
- encefalopatia carenziale (tiamina, niacina, cianocobalamina).

Al termine della valutazione diagnostica, dovrà essere eseguita la stadiazione secondo quanto previsto al punto 6.4.4. e, in caso di paziente con forma lieve (Grado 1) presentatosi direttamente al DEA, impostata la terapia secondo quanto al punto 6.4.5. con l'invio al MMG.

Nel caso, più probabile, il paziente presenti una forma severa, va impostato trattamento adeguato.

Questo si basa sui medesimi principi adottati nelle forme più lievi (0-1), con le opportune differenze in termini assistenziali e di supporto cardio-respiratorio legate alle peggiori condizioni cliniche.

Anche in questo caso → *Il primo provvedimento da adottare è la ricerca dei fattori scatenanti ed il mantenimento – od il ripristino – dell'equilibrio idrosalino e del bilancio energetico ed azotato* [AISF VIA]. Disaccaridi ed antibiotici non assorbibili possono essere somministrati anche per clisma (vedi 6.4.5).

→ *Il Flumanezil, è sicuramente efficace ed indicato nell'intossicazione da benzodiazepine* [AISF IA].

→ *Determina un fugace miglioramento sintomatico nel 20-30% dei pazienti con HE di grado 3-4, anche senza precedente assunzione precedente di benzodiazepine: può quindi essere indicato, in aggiunta al trattamento standard, per facilitare transitoriamente la gestione del paziente, qualora si richieda un miglioramento clinico anche se fugace* [AISF IB]. In ogni caso, → *l'uso di benzodiazepine per sedare il paziente è da evitare* [AISF VIB].

→ *L'efficacia di soluzioni di aminoacidi a catena ramificata per via endovenosa, allo scopo di abbreviare la durata degli episodi, è controversa. In aggiunta alla terapia standard, l'uso di soluzioni di aminoacidi ramificati in parallelo con glucosate ipertoniche, può essere utilizzato anche a scopo nutrizionale* [AISF IC].

Una soluzione standard di aminoacidi dovrebbe essere somministrata nelle forme lievi ($\leq G2$), mentre nelle forme più gravi (3-4) dovrebbero essere somministrate soluzioni che contengono un quantitativo di aminoacidi a catena ramificata superiore alle soluzioni aminoacidiche standard ed un più basso contenuto di aminoacidi aromatici, in quanto le soluzioni con soli aminoacidi a catena ramificata non rappresentano una fonte di azoto adeguata (ESPEN, 2009).

A causa della gravità delle condizioni cliniche, spesso nei pazienti con HE severa l'alimentazione per os viene sospesa. Nel caso non lo sia, o quando riprenda, è indicato seguire le raccomandazioni contenute nei paragrafi 6.4.5 e 6.4.9.

6.4.7 – RIVALUTAZIONE

In caso di mancata risposta al trattamento, va approfondita la ricerca di fattori scatenanti non identificati in precedenza e rivalutata la diagnosi differenziale. Se non emergono fattori precipitanti diversi e la diagnosi di HE è confermata, non resta altra soluzione che proseguire nella terapia medica già correttamente impostata.

In caso di HE associata a TIPS, vanno considerati interventi per ridurre lo shunt port-sistemico.

L'encefalopatia epatica non rappresenta, tranne casi eccezionali, un'indicazione al trapianto epatico in emergenza.

6.4.8 - RISPOSTA ALLA TERAPIA

La terapia va proseguita secondo le raccomandazioni contenute nei paragrafi 6.4.5 e 6.4.6.

Risolto il fatto acuto, la gestione a lungo termine si basa sulle raccomandazioni contenute nel successivo paragrafo dedicato al follow-up ed alla profilassi (6.4.9).

6.4.9– FOLLOW-UP (PROFILASSI)

Può essere primaria (in pazienti senza precedenti episodi) o secondaria (prevenzione della recidiva).

→ *La profilassi primaria di HE scatenata da sanguinamento gastroenterico può essere ottenuta con lavaggio gastrointestinale con mannitolo soluzione per os al dosaggio di 40 gr*

in 2500 cc in 150 minuti; analoga efficacia ha presentato associazione disaccaride (10 ml x 2) + paromomicina 250 mg x 4 [AISF IIA].

→ La profilassi primaria di HE in eventi diversi dal sanguinamento delle prime vie gastrointestinali può essere ragionevolmente attuabile con: prevenzione di altri eventi scatenanti (peritonite batterica primitiva, alterazioni elettroliti, terapia diuretica aggressiva, paracentesi senza espansione della volemia, stipsi); trattamento pronto ed adeguato degli eventi scatenanti, una volta in atto; mantenimento di un buon stato nutrizionale [AISF VIA].

Una volta controllato l'episodio acuto, la gestione a lungo termine della HE prevede la prevenzione ed il trattamento dei fattori scatenanti e della recidive della HE ricorrente.

→ La profilassi secondaria si basa sulla correzione stabile dei fattori implicati direttamente nella patogenesi di HE. Sono proponibili la regolazione dell'alvo (due evacuazioni giornaliere) e l'uso di disaccaridi (con posologia tale da ottenere due evacuazioni giornaliere); il lattitolo ed il lattulosio hanno efficacia analoga [AISF VIA].

→ La selezione delle fonti proteiche può essere applicata in singoli pazienti con frequenti recidive di HE, attuando un monitoraggio dello stato nutrizionale e neuropsichico; non è dimostrato che la dieta vegetariana riduca gli episodi di HE ricorrente (AISF VB). La restrizione proteica a medio e lungo termine è assolutamente controindicata, ma può trovare eventualmente indicazione, e solo per brevi periodi, nel caso in cui l'eccessivo apporto proteico abbia rappresentato la causa scatenante dell'evento acuto. La restrizione proteica, in questo caso, prevede un apporto di 0.5 g/Kg di peso. Superata la fase acuta, l'apporto proteico deve risalire a 1 – 1.2 g/Kg peso (ASPEN, 2002).

→ Nei soggetti che non tollerino apporto proteico sufficiente (1.2 g/die/Kg di peso ideale), può essere indicata dieta ipoproteica integrata con aminoacidi a catena ramificata che costituiscono fonte di azoto ben tollerata e senza effetti collaterali [AISF VIB].

→ L'uso di benzodiazepine va evitato, in quanto l'insonnia può essere un sintomo di encefalopatia [AISF VIA].

Poiché la sopravvivenza a tre anni da un episodio di HE è intorno al 20-40%, dopo il primo episodio di HE va considerata l'indicazione all'inserimento del paziente in lista presso un Centro Trapianti, almeno nei casi in cui non sussistano evidenti controindicazioni.

6.5 ASCITE E INFEZIONI

6.5.1 - COMPARSA ASCITE IN PAZIENTE CIRROTICO

La presenza di ascite in una cirrosi già nota può essere rilevata clinicamente come una evidente distensione dell'addome (abituamente è necessaria la presenza di un volume di 500-1000 ml, a seconda della taglia corporea e della conformazione fisica dell'addome) o come riscontro occasionale in corso di ecografia addominale

6.5.2 - VALUTAZIONE

Il primo riscontro di ascite richiede una valutazione specialistica da parte di un medico internista o di un gastroenterologo; → *ogni paziente con ascite deve essere sottoposto a paracentesi* [AASLDa II3]. La tempistica sarà diversa a seconda del quadro clinico: se le condizioni del paziente sono stabili ("ascite non complicata") la prima valutazione potrà essere eseguita in ambulatorio o DH, viceversa se sono presenti fattori di instabilità clinica o alterazioni laboratoristiche peculiari (c.d. "ascite con complicazioni cliniche") sarà indicato il ricorso al DEA/Pronto Soccorso per affrontare il problema in maniera organica. Elementi di allarme clinico sono costituiti da ipotensione, SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), emorragia da varici esofagee, ittero, encefalopatia epatica di ogni grado, febbre, dolore addominale, diarrea, contrazione della diuresi oppure variazione significativa di parametri laboratoristici precedentemente testati quali: leucocitosi assoluta od incremento dei valori basali del paziente x 1.5-2 volte, leucopenia, piastrinopenia, incremento di bilirubina, creatinina, INR, coagulopatia da consumo (CID, ipofibrinogenemia), acidosi metabolica. Tutti questi elementi impongono di escludere la possibilità di SBP o di uno scompenso acuto di qualunque natura della funzione epatica

6.5.3 - PARACENTESI

La paracentesi diagnostico-evacuativa è indicata per:

- Diagnostica della natura del liquido ascitico
- → *Riduzione del volume occupante spazio nel cavo addominale* [AASLDa II3] (che ostacola la dinamica respiratoria) e più veloce riequilibrio dello scompenso sodio-ritentivo cirrotico; essendo dimostrata la correlazione tra incremento della pressione intra-addominale e pressione portale è consigliabile evitare la persistenza di ascite in notevole quantità.
- Screening di SBP all'ingresso in ospedale del paziente ascitico, sia in condizioni cliniche non complicate che → *in occasione di ogni evento acuto durante la ospedalizzazione* [AASLDa III] (emorragia digestiva, insufficienza renale o infezione extraperitoneale palese o sospettata sul piano clinico-laboratoristico).

La paracentesi viene eseguita a paziente supino sul fianco sinistro, pungendo l'addome con agocannula 14-16 G al terzo medio della linea tra spina iliaca antero-superiore ed ombelico: → *l'ecografia addominale non è indispensabile per l'esecuzione della paracentesi* [AASLDa III] a meno che l'ascite non sia rilevabile clinicamente, via sia la necessità di drenare raccolte saccate o ancora in presenza di evidenti circoli collaterali parietali. L'incidenza di complicanze da paracentesi (emoperitoneo, ematoma di parete, perforazione di ansa intestinale) è rara (1/1000 procedure). → *La presenza di deficit coagulativi o di piastrinopenia non richiede l'infusione preventiva di plasma fresco o di piastrine* [AASLDa III], con l'unica eccezione della marcata ipofibrinogenemia o di CID conclamata. Non è riportato in letteratura un cut-off di alterazione dei parametri coagulativi che proscriva l'esecuzione della paracentesi.

ESAMI DA ESEGUIRE ALLA PRIMA PARACENTESI

- → *Determinazione del gradiente della concentrazione di albumina nel siero e nell'ascite (SAAG)* [AASLDa II2]: un valore di SAAG > 1.1 g/dl identifica la presenza di ipertensione portale, pertanto è utile alla prima comparsa di ascite per escludere la possibilità di un'ascite di eziologia diversa.

- → *Determinazione della formula leucocitaria ed esame colturale, inseminato in flaconi da emocoltura per germi aerobi/anaerobi* [AASLDA II2]. → *La soglia per identificare un'infezione del liquido ascitico è posta a 250 PMN/mm³* [AASLDA II1]: nella maggior parte dei casi l'infezione è dovuta a traslocazione spontanea di un solo germe gram negativo dall'ileo-colon che, dopo aver colonizzato i linfonodi mesenterici raggiunge il circolo sistemico (fase batteriémica) ed infine colonizza l'ascite (Peritonite Spontanea Batterica, SBP). La traslocazione della SBP è tipicamente monobatterica, a differenza delle Peritoniti Batteriche Secondarie a lesione necrotico-ischemica di ansa intestinale nelle quali la crescita colturale è in genere polimicrobica, da più popolazioni di germi gram negativi, aerobi-anaerobi, associati o meno a germi gram positivi (enterococco) o candida.

- Determinazione di LDH, AMILASI, esame citologico.

ESAMI DA ESEGUIRE AD OGNI SUCCESSIVA PARACENTESI

- Formula leucocitaria per screening di SBP o per controllo a 48-72 ore dall'inizio di terapia antibiotica di SBP diagnosticata in precedenza (il criterio di risposta è dato da una riduzione >25% del valore di partenza dei PMN). Se persistono valori >250 PMN/mm³ dopo un ciclo di terapia antibiotica è opportuno eseguire un esame colturale.

6.5.4 - TERAPIA

La terapia standard dell'ascite comprende:

→ *DIETA IPOSONDICA (NaCl 88 mmol/die, pari a 2 g/die)* [AASLDA I]: restrizioni sodiche maggiori sono scarsamente applicabili nella realtà per la scarsa palatabilità della dieta e sono gravate dal rischio di malnutrizione proteica per limitazione eccessiva delle calorie.

→ *È indicata una limitata assunzione idrica: 1,5 litri di acqua/die per valori di sodiemia (NaS) >120-125 mEq/l e 1 litro/die in presenza di iposodiemia severa (NaS < 120 mEq/l)* [AASLDA III].

→ *ANTI-ALDOSTERONICI E DIURETICI DELL'ANSA DI HENLE* [AASLDA I]: spironolattone o kanrenoato di potassio e furosemide in rapporto 10:4 (kanrenoato 100 mg + furosemide 40 mg/die), da incrementare progressivamente in assenza di una risposta sufficiente secondo lo stesso rapporto (10/4) ogni 5-7 giorni, sino ad un dosaggio massimo di spironolattone / kanrenoato di 400 mg + furosemide 160 mg/die.

In assenza di risposta clinica è indicato ripetere la *PARACENTESI EVACUATIVA* (vedi 6.5.9).

→ *INFUSIONE DI ALBUMINA 20% alla dose di 8 g/litro di ascite rimossa, solo per volumi sottratti superiori a 5 litri* [AASLDA II2]; per volumi inferiori di paracentesi l'infusione di albumina in genere non è ritenuta necessaria.

6.5.5 – INFEZIONE / TERAPIA ANTIBIOTICA

Nel paziente cirrotico con ipertensione portale ed ipersplenismo le infezioni sono spesso di difficile e non tempestiva diagnosi in quanto i caratteri identificativi della SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) quali leucocitosi o leucopenia, elevata frequenza respiratoria, ipotensione, ipotermia relativa possono far parte del normale quadro clinico. È fondamentale pertanto attribuire importanza a parametri clinico-laboratoristici "aspecifici" che possono segnalare una infezione incombente:

- febbre / SIRS;

- encefalopatia porto-sistemica / peggioramento dello stato del sensorio;

- emorragia da ipertensione portale;

- dolore addominale diffuso;
- diarrea;
- ipotensione;
- incremento dell'ittero;
- incremento dei leucociti rispetto al "valore abituale" del soggetto;
- peggioramento della coagulopatia / ipopiastrinopenia;
- acidosi metabolica;
- peggioramento della funzione renale, contrazione della diuresi

La **diagnosi** di infezione del liquido ascitico si basa sulla determinazione della formula leucocitaria, con un cut-off di 250 PMN/mm³ (sensibilità 80%) e sull'esame colturale del liquido ascitico seminato in flaconi da emocoltura per germi aerobi/anaerobi (sensibilità 30-40%) (vedi 6.5.3). Considerando la pericolosità clinica della SBP (evoluzione verso lo shock settico, innesco di sindrome Epato-renale → *la terapia antibiotica deve essere iniziata quanto prima senza attendere il risultato dell'esame colturale del liquido ascitico* [AASLDa II3].

Terapia antibiotica

→ *Cefotaxime 2 g x 3 iv/die per 5 gg* [AASLDa I]; → *è indicata inoltre l'infusione di albumina 20% 1.5 g/Kg/die entro 6 h dalla diagnosi di SBP seguita da Albumina 20% 1 g/Kg iv/die fino al giorno 3°* [AASLDa I].

→ *Nel paziente clinicamente stabile e creatininemia <3 mg/dl in alternativa si può utilizzare Ofloxacina 400 mg x 2 per os/die* [AASLDa I].

Il paziente cirrotico con SBP senza segni instabilità clinica può essere gestito in regime ambulatoriale con terapia antibiotica im/os; una seconda paracentesi dovrà essere eseguita dopo 48-72 ore dalla diagnosi di SBP per testare l'efficacia della terapia antibiotica impostata empiricamente (cut off di significatività è la riduzione della conta dei PMN superiore al 25% del valore iniziale). [Wong, 2005]

Profilassi della SBP

PROFILASSI PRIMARIA: a) se proteine totali sul liquido ascitico <1 g/dl → *Norfloxacina 400 mg per os /die ad libitum* [AASLDa I]; b) se emorragia da Ipertensione Portale → *Amoxicillina 1 g x 3 iv/die oppure Cefalosporina di III° generazione 1 g x 3/die* [AASLDa I] o → *Chinolonic x 2 iv/die fino all'arresto del sanguinamento attivo* [AASLDa I]: quindi → *Norfloxacina 400 mg per os x 2/die o Trimetoprim-SMZ per os x 2 /die per 7 giorni* [AASLDa I].

PROFILASSI SECONDARIA (pregressa SBP): → *Norfloxacina 400 mg per os /die ad libitum* [AASLDa I].

6.5.6 - FOLLOW-UP

Il paziente cirrotico che ottiene e mantiene il compenso ascitico con la sola dieta e terapia diuretica deve essere controllato periodicamente con la comune biochimica di funzione renale, elettroliti, emocromo; nei casi di ricomparsa dell'ascite è prioritaria l'identificazione delle cause scatenanti il nuovo scompenso e l'esecuzione di una nuova paracentesi, con priorità dettata dal quadro clinico del paziente (vedi 6.5.2).

6.5.7 - STABILIZZAZIONE

Nei soggetti con "ascite con complicazioni cliniche" è necessaria ottenere la stabilizzazione clinica con incannulamento periferico o venoso centrale, per garantire un'adeguata volemizzazione colloidale ed eventuale infusione di farmaci inotropi o vasocostrittori sistemici (dopamina a dosaggio inotropo, noradrenalina) e, se indicate, le procedure BLS. → *In tutti questi pazienti è indicata una ricerca batteriologica estesa su sangue, urine, ascite, sedi di lesione cutanea [AASLDa III]; → anche solo nell'ipotesi preliminare di infezione va iniziata subito la profilassi antibiotica [AASLDa II3].*

6.5.8 - RICERCA CAUSE MANCATA RISPOSTA

Cause di non responsività dell'ascite al trattamento medico sono rappresentate da: mancata adesione al programma di restrizione sodica ed idrica; infezione del liquido ascitico; carattere chilososo dell'ascite; persistenza di elevata pressione endoaddominale dopo paracentesi con sottrazione insufficiente di liquido; trombosi della vena porta, ostruzione delle vene sovraepatiche (Sindrome di Budd Chiari); sostituzione neoplastica diffusa del parenchima epatico; patologia non infettiva flogistico-neoplastica del peritoneo; assunzione di FANS e di farmaci che riducono la sintesi renale di prostaglandine. Si definisce refrattaria l'ascite a rapida riformazione dopo paracentesi nonostante il rispetto della restrizione idro-sodica e terapia diuretica a dose massimale (Kanrenoato mg 400/die + Furosemide 160 mg /die).

6.5.9 - TRATTAMENTO ASCITE REFRAATTARIA E SINDROME EPATO-RENALE

È prevista l'ospedalizzazione del paziente ALMENO nella prima fase di inquadramento per l'esecuzione di paracentesi ripetute associate ad infusione di colloidi, stretto monitoraggio della funzione renale e soprattutto per la necessità di vagliare al meglio le opzioni di trattamento. Queste contemplano :

- TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt). → *La TIPS è indicata nei soggetti con funzione epatica ancora discretamente conservata (CHILD B, MELD < 19), essendo maggiormente efficace nel controllo dell'ascite rispetto a ripetute paracentesi, con miglior sopravvivenza nel medio termine [AASLDa I].*
- Studio di idoneità a trapianto di fegato (OLT), → *va eseguito quando non c'è possibilità di controllo agevole dell'ascite tramite TIPS e diuretici o quando il paziente è in classe CHILD B-C, con score MELD >15 secondo i criteri internazionali di selezione [AASLD II3].*
- → *Paracentesi ripetute associate alla terapia diuretica [AASLDa III].*
- Shunt Peritoneo-Giugulare; → *è indicato soggetti non candidabili a TIPS ed a trapianto epatico [AASLDa I] poiché migliora il controllo dell'ascite, con sopravvivenza ad un anno pari a quella dei soggetti sottoposti a paracentesi ripetute. Complicanza frequente è la ostruzione dell'estremo giugulare della cannula, la possibilità di SBP e l'insorgere di severa coagulopatia per la immissione nel circolo sistemico di sostanze proteiche dell'ascite.*

La **sindrome Epato-renale** (HRS) è una forma di insufficienza renale funzionale a carattere progressivo con preservata integrità della funzione tubulare, che può complicare la cirrosi avanzata in fase ascitica; per definizione la HRS non risponde alla volemizzazione colloidale e alla sospensione dei diuretici (procedure efficaci in circa il 40% dei casi di insufficienza renale "pre-renale").

Criteri diagnostici:

- presenza di cirrosi con ascite;
- creatinina >1.5 mg/dl;
- persistenza di valori di Creatinina >1.5 mg/dl dopo sospensione dei diuretici ed espansione del volume plasmatico con Albumina al dosaggio di 1 g/Kg/die per un massimo di 100 g/die per almeno 48 ore;
- assenza di shock;
- anamnesi negativa per assunzione di farmaci nefrotossici e FANS;
- assenza di stimate di danno renale organico (proteinuria <500 mg/24 ore, microematuria con <50 globuli rossi per campo e/o alterazioni ecografiche del parenchima renale).

Dal punto di vista clinico vengono distinti due tipi di pattern:

HRS tipo 1: insufficienza renale acuta con rapido incremento della creatinina (valori basali x 2 o creatinina >2.5 mg/dl entro 2 settimane dall'esordio); cause frequenti sono le infezioni batteriche e specialmente la SBP, le paracentesi di volume >5 litri senza consensuale espansione del volume circolante con Albumina 20% (vedi 6.5.5), l' emorragia gastro-intestinale, l'epatite alcolica acuta;

HRS tipo 2: ascite refrattaria ai diuretici con incremento lento della creatinina (1.25-2.5 mg/dl) nell'arco di settimane.

Terapia della HRS :

1. Sospensione della terapia diuretica.

2. → *Somministrazione di vasocostrittori associati ad espansione volemica colloidale* [AASLDA II1]:

- Espansione volemica colloidale con Albumina 20%, 1-1.5 g/Kg /die per 24-72 ore seguita da somministrazione di 20-40 g/die nei giorni successivi ogni 2-3 giorni per circa 2 settimane;

- Terlipressina: vasocostrittore mesenterico che agisce sui recettori V₂-alfa della muscolatura liscia e V₂ del tubulo. → *Posologia di utilizzo: 0.5-1 mg iv x 6/die per 10-15 giorni* [Salerno, 2007] con tempo medio di risposta 7 giorni. Percentuale media di risposta completa e rientro della creatinina a valori <1.5 mg/dl nel 50% circa dei casi. Effetti collaterali da eccessiva vasocostrizione (cute, mesentere, diarrea, raramente ischemia miocardica, bradicardia) in circa il 20% dei casi.

- Noradrenalina, vasocostrittore della muscolatura liscia ad azione prevalentemente di tipo Alfa ed in minor misura Beta-agonista; l'esperienza pubblicata è al momento limitata: posologia media compresa tra 0,1-0,7 µg/Kg iv/die a somministrazione continuativa: rientro della creatinina a valori <1.5 mg/dl nel 50-70% dei casi; effetti collaterali di tipo ischemico nel 20% circa.

3. TIPS. Sono riportati in letteratura pochi studi non controllati per un totale di 91 pazienti; 3 studi sono stati rivolti al trattamento di HRS 1: l'efficacia è risultata pari al 57-71% con sopravvivenza a 1-3 mesi pari al 71-28% e 100-64%: complicanza più frequente è l'insorgenza di encefalopatia epatica post TIPS o l'insufficienza epatica per riduzione della perfusione epatica efficace e clearance di metaboliti: in linea generale i soggetti con MELD (Model of End Stage Liver Disease) > 19 punti risultano a rischio significativamente aumentato di insufficienza epatica post-TIPS ed a maggior tasso di mortalità nel breve periodo.

4. OLT: → *la comparsa di HRS pone indicazione ad inserimento in lista OLT [AASL Da II3]: il rischio di mortalità post-OLT dei soggetti con pregressa HSR risolta da Terlipressina-Albumina è praticamente sovrapponibile a quello di soggetti trapiantati con funzione renale normale.*

7. INDICATORI

Titolo	Terapia con farmaci vasoattivi
Raccomandazione	In caso di sospetta emorragia varicosa, va iniziata la somministrazione di farmaci vasoattivi non appena possibile, prima dell'esecuzione della procedura endoscopica [BAV 1bA].
Descrizione numeratore	N° pz. nei quali è stata iniziata terapia con farmaci vasoattivi prima dell'endoscopia
Descrizione denominatore	N° pz. sottoposti ad endoscopia d'urgenza per sanguinamento varicoso
Fonte dati numeratore	Cartella clinica
Fonte dati denominatore	Cartella clinica
Valore soglia	95%

Titolo	Profilassi antibiotica
Raccomandazione	La profilassi antibiotica è divenuta parte integrale della terapia dell'evento emorragico varicoso acuto e deve essere istituita al momento dell'entrata in ospedale [BAV 1aA]
Descrizione numeratore	N° pz. cui è stata istituita profilassi antibiotica al momento del ricovero
Descrizione denominatore	N° pz. giunti al DEA per sanguinamento varicoso acuto
Fonte dati numeratore	Cartella clinica
Fonte dati denominatore	Cartella clinica
Valore soglia	90%

Titolo	Timing dell'endoscopia
Raccomandazione	L'endoscopia in caso di sanguinamento varicoso è raccomandata non appena possibile dopo l'ammissione in ospedale (e comunque entro 12 ore) [AASLDv IA]
Descrizione numeratore	N° pz. che hanno eseguito l'endoscopia ≤ 12 ore
Descrizione denominatore	N° pz. giunti al DEA per sanguinamento varicoso acuto
Fonte dati numeratore	Cartella clinica
Fonte dati denominatore	Cartella clinica
Valore soglia	95%

Titolo	Esami sul liquido di paracentesi
Raccomandazione	Determinazione della formula leucocitaria ed esame colturale, inseminato in flaconi da emocoltura per germi aerobi/anaerobi [AASLDa II-2].
Descrizione numeratore	N° pz. con determinazione della formula leucocitaria alla prima paracentesi eseguita
Descrizione denominatore	N° pz. cui è stata eseguita la paracentesi per ascite
Fonte dati numeratore	Cartella clinica
Fonte dati denominatore	Cartella clinica
Valore soglia	80%

8.APPENDICE

8.1 TERAPIA DELLA CIRROSI IN FASE TERMINALE

Compiti specifici delle cure palliative nel paziente con malattie epatiche croniche in stadio avanzato (End Stage Liver Disease, ESLD) sono il trattamento dei sintomi (cachessia, dolore, depressione, fatigue, nausea, prurito) e il sostegno psico-emotivo del paziente e dei familiari nell'affrontare il percorso della malattia fino alla fine della vita.

Dolore

I pazienti affetti da insufficienza epatica a fine vita possono sperimentare dolore di varia natura (distensione della capsula glissoniana, cedimenti vertebrali da osteoporosi o dolore osseo da localizzazioni secondarie).

Un'adeguata valutazione è un prerequisito essenziale per un appropriato trattamento del dolore. Le aree più importanti ed essenziali da indagare sono: l'intensità del dolore, gli aspetti temporali (frequenza ed esacerbazioni), gli effetti del trattamento in termini di sollievo dal dolore ed effetti collaterali.

La misurazione dell'intensità del dolore può essere eseguita attraverso scale verbali con un limitato numero di livelli (nessun dolore, dolore molto lieve, dolore lieve, dolore moderato, dolore forte, dolore molto forte) che sono di più semplice comprensione, anche in relazione alle possibili disfunzioni cognitive presenti nei pazienti con ESLD.

L'aspetto temporale più rilevante risulta essere la presenza di episodi di dolore più intenso che possono verificarsi ad esempio dopo i pasti o in seguito a cambi di postura o in ortostatismo.

La scelta della terapia analgesica più appropriata deve tenere in considerazione l'intensità del dolore, la valutazione complessiva del paziente (stato funzionale, comorbidità, polifarmacoterapia, sintomatologia concomitante), le alterazioni farmacocinetiche dei farmaci, dovute alla presenza di insufficienza epatica, la variabilità di risposta individuale a causa della correlazione tra genotipo e profilo farmacodinamico (polimorfismo genetico).

Non è consigliabile l'impiego di FANS a scopo analgesico, in quanto inibiscono l'attività della ciclossigenasi, enzima che riveste un ruolo importante nella biosintesi delle prostaglandine e dei trombossani a partire dall'acido arachidonico. Anche se usati in modo discontinuo, sembrano indurre un incremento del liquido ascitico¹. Inoltre interferiscono con la funzione piastrinica, prolungando il tempo di sanguinamento, incrementando il rischio di emorragia in pazienti che facilmente presentano alterazioni dei parametri emocoagulativi. Vi sono poche informazioni sul cambiamento del metabolismo del paracetamolo in pazienti con epatopatia cronica. In uno studio in cui una sola dose di paracetamolo era somministrata a pazienti con insufficienza epatica lieve e severa, l'emivita media nel plasma in soggetti con insufficienza epatica lieve era simile ai soggetti normali, ma nei casi di insufficienza epatica severa era quasi raddoppiata.

Diversi studi hanno dimostrato alterazioni nella farmacocinetica degli oppioidi in caso di malattia epatica severa. La codeina viene trasformata in morfina nel fegato, così la relativa conversione può essere alterata in caso di malattia epatica da moderata a severa. E' stato dimostrato che l'ossicodone, quando impiegato in pazienti con cirrosi in stadio

terminale, presenta una notevole riduzione della sua eliminazione prima del trapianto, ma ritorna a parametri normali dopo la procedura eseguita con successo. Il tramadolo per la maggior parte è metabolizzato nel fegato ad una forma attiva, il metabolismo della buprenorfina è alterato in pazienti con severe patologie epatiche. Il metabolismo del fentanyl avviene a livello epatico, ma i metaboliti sono inattivi. E' stata dimostrata una ridotta clearance plasmatica ed un prolungamento dell'emivita della morfina in pazienti con cirrosi rispetto a pazienti senza malattia epatica.

La scelta della strategia terapeutica più appropriata e della posologia dei farmaci deve pertanto tenere in considerazione quanto segue:

- valutare l'intensità del dolore attraverso scale verbali con un limitato numero di livelli
- scegliere l'analgésico in relazione all'intensità del dolore
- evitare l'impiego di FANS
- utilizzare oppioidi ad emivita breve e ridurre la posologia e la frequenza delle somministrazioni per evitarne il sovradosaggio.
- verificare la presenza di effetti collaterali da oppioidi e trattarli (stipsi, nausea)
- trattare la stipsi indotta da oppioidi per non precipitare il rischio di encefalopatia epatica da aumentato assorbimento di ammoniaca.
- utilizzare le modalità meno invasive e più accettabili per il paziente in relazione alle sue condizioni cliniche generali.

Prurito

Una vasta gamma di agenti o di presunti mediatori è stata proposta come causa del sintomo prurito, anche se le terapie mediche impiegate spesso non hanno un fondamento in una ben definita conoscenza fisiopatologica. La terapia di prima linea più comune è un antistaminico orale. Poiché tuttavia il prurito nelle epatopatie è multifattoriale, gli antistaminici probabilmente funzionano soprattutto attraverso il loro effetto, non specifico, di sedativo. Possono essere di particolare beneficio se somministrati all'ora di coricarsi per permettere un sonno notturno sufficiente³. La colestiramina, una resina non assorbibile, è somministrata per via orale e impedisce l'assorbimento degli acidi biliari nell'ileo terminale. Il farmaco è più efficace in pazienti con cistifellea intatta. Deve essere somministrata a distanza di altri farmaci perché può interferire con il loro assorbimento. Complessivamente sono somministrati da 2 a 16 g al giorno per via orale in dosi refratte. Altri comuni effetti collaterali della colestiramina sono le alterazioni del sapore e la stipsi. Gli oppioidi endogeni sono stati implicati nella comparsa di prurito collegato ad affezioni epatiche. Si postula che l'effetto benefico della rifampicina e dei relativi analoghi sia proprio da correlare all'induzione di enzimi della famiglia del Citocromo P450 con il conseguente incremento del metabolismo degli oppioidi endogeni. La rifampicina è somministrata per via orale alla posologia iniziale di 150 - 300 mg/die. Tuttavia il farmaco può avere un significativo effetto epatotossico in pazienti con ESLD e non se ne suggerisce un impiego diffuso in pazienti con cirrosi in classe B e C secondo la classificazione CTP. In pazienti con cirrosi compensata un incremento della dose di rifampicina a 600-900 mg al giorno è possibile. A due e sei settimane dopo l'inizio della terapia dovrebbero essere eseguite prove di funzionalità epatica per escluderne la tossicità. Successivamente le prove di funzionalità epatica possono essere effettuate ogni tre mesi. Numerosi piccoli trials clinici che hanno impiegato farmaci antagonisti dei recettori degli oppioidi hanno dimostrato la loro efficacia

in pazienti con prurito¹. In pazienti selezionati il naltrexone è stato segnalato per il suo effetto positivo nel produrre un rapido sollievo dal prurito (iniziandosi con una dose di 12,5 mg due volte al giorno titolato fino a 50 mg al giorno). I pazienti che ricevono una terapia con antagonisti degli oppioidi possono sperimentare un fenomeno simile all'astinenza e la terapia con antagonisti degli oppioidi non deve essere somministrata in pazienti che assumono analgesici oppioidi per il controllo del dolore. L'esperienza aneddotica con la sertralina, un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, alla dose di 25-50 mg al giorno, indica un miglioramento del prurito in pazienti con cirrosi biliare primitiva. La sicurezza e l'efficacia della sertralina in pazienti con ESLD non è nota.

Dati bibliografici

1. Sanchez W, Talwalkar JA: Palliative Care for Patients with End-Stage Liver Disease Ineligible for Liver Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006 Mar;35(1):201-19.
2. Rhee C, Broadbent AM: Palliation and Liver Failure: Palliative Medications Dosage Guidelines. *Palliative Medicine* 2007Jun; 10 (3):677-85.
3. Mela M, Mancuso A, Burroughs AK: Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Apr 1;17(7):857-70.
4. Browning J, Combes B, Mayo MJ: Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2003 Dec;98(12):2736-41.