



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA E PATOLOGIE SISTEMICHE

DOTTORATO DI RICERCA

**“Nuovi sistemi di Valutazione e Studio delle Complicanze Emodinamiche e metaboliche delle
Epatopatie Croniche”**

Coordinatore: Prof. Gaetano Bertino

Dott. Michelangelo Salemi

**Management del cambiamento in Sanità, dalle problematiche alle
opportunità per il Sistema Sanitario Nazionale.**

**Nuovi sistemi di valutazione e studio delle complicanze emodinamiche e
metaboliche delle epatopatie croniche, “fegato artificiale”**

Tesi Sperimentale

Dottorato di Ricerca

Relatore: Chiar.mo Prof. Sergio Neri

Anno Accademico 2010-2011

Al Chiarissimo prof. S. Neri.

Al mio grande amico Sergio.

Al mio amore, mia moglie.

*Il coraggio del cambiamento.
L'attenzione ed il coraggio nel " voler
vedere" tutte le insidie in esso nascoste,
pesandone costi e benefici.
Godere, in pieno e per poco, delle
"vere" opportunità .
Accettare la realtà ed i suoi continui
cambiamenti.*

Michelangelo

INDICE

INTRODUZIONE	1
CONTESTO	1
LE NUOVE FRONTIERE	3
ASPETTI CLINICI, STORICI E DATI EPIDEMIOLOGICI	4
• Hbv Ed Epatite B	5
• Hcv Ed Epatite C	6
• Obesità, Sindrome Metabolica E Steatosi Epatica	8
• Epatiti da Farmaci	9
• Insufficienza Epatica Acuta	10
• Malattie Autoimmuni e Colestatiche	12
• Deficit di Alfa1-Antitripsina (AAT)	12
• Malattia di Wilson	13
• Steatosi Epatica Non Alcolica	14
• Epatopatia Alcolica	16
• Emocromatosi Ereditaria (EE)	17
• Cirrosi Epatica	18
• <i>Cirrosi Epatica: Encefalopatia</i>	23
• <i>Cirrosi Epatica: Ascite</i>	24
• <i>Cirrosi Epatica: Varici Esofago-Gastriche</i>	24
• Carcinoma Epatocellulare	24

• <i>Carcinoma Epatocellulare: Cirrosi</i>	26
• <i>Carcinoma Epatocellulare: Alcool</i>	27
• <i>Carcinoma Epatocellulare: Emocromatosi Ereditaria</i>	28
• <i>Carcinoma Epatocellulare: Morbo di Wilson</i>	28
• <i>Carcinoma Epatocellulare: Deficit di Alfa 1 Antitripsina</i>	28
• <i>Carcinoma Epatocellulare: Cirrosi Biliare Primitiva</i>	29
• <i>Carcinoma Epatocellulare: Colangite Sclerosante Primitiva</i>	29
• <i>Carcinoma Epatocellulare: Malattie Autoimmuni</i>	29
• <i>Carcinoma Epatocellulare: Cirrosi Criptogenetica</i>	29

EPATOPATIE NELLE STRUTTURE OSPEDALIERE 30

IMPATTO ECONOMICO E SOCIALE DELLE MALATTIE EPATICHE

INDICATORI OSPEDALIERI DI PERFORMANCE 31

IMPATTO DELLE MALATTIE EPATICHE SUL SSN 36

COSTI DIRETTI 38

COSTI INDIRETTI 40

LE NUOVE FRONTIERE

METABOLITI TOSSICI DEL FEGATO 44

RENE-FEGATO: IL MARS 46

I BIOREATTORI 47

LE TECNICHE SUL PLASMA: Prometheus 48

HEPALIFE	51
DIAPACT CRRT	52
CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI	53
BIBLIOGRAFIA	57
SITOGRAFIA	59

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, i mutamenti sempre più repentini nel mondo della sanità in generale e della domanda di salute in particolare stanno imponendo a chi è chiamato a garantire lo stato di salute della comunità, un'improvvisa accelerazione del ritmo del cambiamento che, insieme all'esigenza di contenere i costi fissi, sta di fatto spingendo le organizzazioni sanitarie a ridurre il numero dei "livelli" dell'organizzazione stessa e ricercare un diverso modo d'interagire tra le diverse funzioni Aziendali, il tutto contrapponendo spesso le esigenze dei clinici a quelle dei decisori Aziendali.

"Nuovi sistemi di Valutazione e Studio delle Complicanze emodinamiche e metaboliche delle Epatopatie Croniche", oltre ad essere il titolo del dottorato di ricerca, ha rappresentato lo spunto per il punto di partenza del presente lavoro il cui obiettivo è stato quello di affrontare tutta una serie di tematiche correlate all'argomento, ponendo volutamente maggiore attenzione agli aspetti di "management sanitario", in modo da comprendere, ed è questo il vero obiettivo di questo lavoro, come le stesse vadano ad impattare sul Sistema Sanitario Nazionale, oltre che sulla salute dei cittadini.

CONTESTO

Esperienze cliniche internazionali dimostrano come le indicazioni del ricorso al fegato artificiale si allarghino al di là del semplice "ponte al trapianto", riuscendo a dare risposte certamente più rapide e spesso più appropriate a molti casi clinici come insufficienze epatiche acute o croniche riacutizzate, pazienti trapiantati di

fegato che non riprendono subito le funzioni, casi di avvelenamenti da paracetamolo, avvelenamento da funghi mortali ed altre epatopatie.

Certo, la varietà dei casi e la gravità delle patologie trattate non hanno ancora permesso di dichiarare univocamente risolutiva questa metodica, “figlia” della dialisi anche a causa della eterogeneità particolare dei pazienti trattati sia in rapporto alla eziopatogenesi della malattia di base che in rapporto alla estrema variabilità dell’età dei pazienti che alla mancanza di trial standardizzati che possano permettere il confronto tra i risultati ottenuti in centri italiani e all’Estero.

Si accennerà di seguito, sia pure in estrema sintesi, nell’apposito capitolo, agli aspetti clinici delle più importanti epatopatie maggiormente interessate o che in un futuro molto prossimo potrebbero essere interessate dai nuovi sistemi di trattamento; ovviamente sono state selezionati ed affrontati solo pochi e specifici aspetti clinici di tali patologie e in particolare quelli che sicuramente potrebbero renderli compatibili alle nuove metodiche; ciò al fine di poter meglio capire come le problematiche espresse da tali patologie si intreccino con il contesto sociale e clinico, lo stesso contesto nelle quali si inseriscono i nuovi dispositivi.

Rileveremo inoltre come, per molte di queste patologie, sia ancora oggi difficile stabilirne correttamente l’incidenza, la prevalenza, la diagnosi esatta e quindi il vero impatto che esse hanno sulla popolazione e sul sistema salute.

Analizzeremo poi, in sintesi, le tecniche sperimentate nelle diverse realtà Italiane ma ancor più i loro risultati che, sicuramente a breve, potrebbero rivestire un importante interesse per il servizio sanitario, sia da un punto di vista manageriale e strategico (per direzioni Aziendali e direzioni Ospedali), sia da un punto di vista clinico per chi di fatto tratta quotidianamente pazienti epatopatici.

In questo modo, dopo aver accennato ai maggiori indicatori di performance ospedalieri e sanitari, utili per poter meglio comprendere come siano tanti e vari i metodi per poter formulare un giudizio e/o una valutazione delle singole scelte in campo sanitario, vedremo quindi come i nuovi dispositivi medici per il trattamento delle epatopatie in generale ed il fegato artificiale in particolare incidono in termini economici e sociali nelle scelte cliniche e strategiche Aziendali.

LE NUOVE FRONTIERE

Sintetizzando possiamo affermare che, a oggi, le ricerche finalizzate a realizzare una terapia sostitutiva della funzione epatica si sono indirizzate su due diverse vie: una mira a creare un vero e proprio sostituto della funzione epatica, capace di svolgere tutte le complesse funzioni dell'organo (sintesi di sostanze fondamentali per la vita ed eliminazione di prodotti del metabolismo); l'altra tende a realizzare metodi artificiali in grado di svolgere la sola funzione depuratrice del fegato.

La prima ha condotto i ricercatori a creare speciali dispositivi, bioreattori appunto, contenenti epatociti suini o umani. Il sangue del paziente attraversa in circolazione extracorporea detti dispositivi e ottiene gli stessi risultati che conseguirebbe attraversando il fegato: acquisizione di albumina, fattori della coagulazione, anticorpi ed eliminazione di prodotti di degradazione del metabolismo.

Le metodiche di sola depurazione si pongono risultati più limitati, ma rispetto a quelle più avanzate, presentano maggior costanza di risultati. A loro volta, esse si differenziano a seconda del fatto che si intervenga sul sangue intero o sul plasma e si proceda al trattamento di dialisi insieme alla detossificazione epatica o in sedute diverse.

Le fonti consultate sono state diverse, come diversi sono stati i dati raccolti durante tutta la ricerca, inoltre per alcuni di essi se ne riporterà solo la sintesi elaborata, mentre per altri la riproduzione più o meno completa dei lavori stessi e/o delle pubblicazioni, al fine di valorizzarne l'importanza che hanno avuto per il raggiungimento del vero obbiettivo di questo lavoro.

ASPETTI CLINICI, STORICI E DATI EPIDEMIOLOGICI

Le patologie prese in considerazione in questo lavoro, per gli aspetti sopra citati, sono state:

- Epatiti virali;
- Obesità, Sindrome metabolica e Steatosi epatica;
- Epatiti da farmaci;
- Insufficienza epatica acuta;
- Malattie genetiche da accumulo di ferro e di rame e deficit di alfa1-antitripsina;
- Malattia di Wilson;
- Steatosi epatica non alcolica;
- Epatopatia alcolica;
- Emocromatosi;
- Cirrosi epatica;
- Carcinoma epatocellulare;
- Altre cause meno frequenti;
- Epatopatie correlabili a problematiche ambientali e/o patologie ambientali.

L'associazione Italiana per lo studio del fegato (A.I.S.F.), grazie all'importante lavoro a cura della Commissione "Epidemiologia" della stessa A.I.S.F., ha elaborato e pubblicato un prezioso lavoro relativo all'epidemiologia delle

epatopatie acute e croniche in Italia, di seguito riportato, per le patologie sopra citate dal quale si evince:

HBV ED EPATITE B

Indagini sieroepidemiologiche hanno dimostrato che la maggior parte dei casi di epatite cronica diagnosticata è associata alla positività per HBV.

L'epidemiologia dell'epatite B in Italia ha subito un notevole cambiamento negli ultimi anni, influenzato da diversi fattori quali il miglioramento delle condizioni socio-economiche e igieniche intra ed extra-familiari, campagne educazionali sui comportamenti contro il rischio di infezioni per via sessuale e parenterale (prevenzione contro infezione da HIV) e l'introduzione nel 1991 della vaccinazione obbligatoria contro l'epatite B nei neonati al terzo mese di vita e nei dodicenni.

Il quadro odierno della infezione da HBV in Italia è caratterizzato da:

- basso livello di endemia nella popolazione generale;
- assenza di differenze geografiche nella prevalenza di HBsAg;
- bassa prevalenza di soggetti HBsAg positivi tra gli epatopatici cronici;
- bassa positività per HBeAg tra i soggetti HBsAg positivi;
- rara presenza di coinfezione Delta;
- trasmissione sessuale come principale fonte di contagio.

La trasmissione del virus dell'epatite B può avvenire per via verticale alla nascita anche se la causa di contagio prevalente è fondamentalmente un'infezione sessualmente trasmessa e, di crescente importanza, è il fattore di rischio rappresentato dalle altre esposizioni parenterali che includono i vari trattamenti di bellezza quali piercing, tatuaggio, manicure, pedicure, rasatura dal barbiere, anche

se la prevalenza dell'infezione cronica da HBV negli ultimi 5 anni è aumentata altresì a causa della popolazione immigrata proveniente dall'Est Europa e dall'Africa.

In Italia si è assistito negli anni ad un cambiamento relativamente alla prevalenza dei markers di infezione virale in pazienti con HCC, ma con basse percentuali.

Il trattamento dell'epatite B è altamente efficace grazie all'utilizzo di nuovi farmaci che bloccano l'epatite B e che hanno una probabilità molto bassa di selezionare mutanti resistenti, ma l'obiettivo principale è quello di ridurre l'incidenza della malattia attraverso programmi di screening atti ad individuare soggetti infetti o passibili ad intervento terapeutico e attraverso programmi di vaccinazione fino al dodicesimo anno di vita.

HCV ED EPATITE C

Indagini siero epidemiologiche hanno dimostrato che in Italia esiste una spiccata differenza nella diffusione del virus HCV tra Nord-Sud, che riflette le grandi differenze socio-economiche nel passato tra queste aree del paese e un drammatico incremento dei livelli di prevalenza con l'età, passando da valori estremamente bassi negli adolescenti e giovani adulti a livelli superiori anche al 40% in soggetti di età maggiore di 60 anni.

La diffusione del virus nelle aree interessate è avvenuta prevalentemente attraverso modalità iatrogene ed in particolare mediante l'uso nel passato per pratiche sanitarie di siringhe di vetro non adeguatamente sterilizzate, triplicando la possibilità di contrarre l'infezione con l'utilizzo. Le stesse indagini, ha dimostrato come la maggior parte dei soggetti anti-HCV positivi presentava valori normali di transaminasi ed era in ottime condizioni fisiche.

Il quadro emergente da questi studi popolazionistici è quindi estremamente diverso da quello che si osserva nella popolazione ospedaliera, ove la gran parte dei soggetti HCV positivi presenta un quadro più o meno severo di epatopatia.

In Italia si è assistito negli anni ad un cambiamento relativamente alla prevalenza dei markers di infezione virale nei pazienti con HCC (Epato Cellular Carcinoma).

Uno studio multicentrico ha documentato che attualmente la maggior parte dei pazienti con HCC sono anti-HCV positivi. In Europa l'incidenza di HCC in cirrosi HCV correlate è stato stimato del 3.7 %/ anno con rischio cumulativo a 5 anni del 17%; un altro studio (EUROHEP) ha dimostrato come il rischio cumulativo di sviluppo di HCC a 5 anni è stato del 10% con un intervallo medio dalla diagnosi di cirrosi allo sviluppo di HCC di 5 anni (range 0.5-10 aa), una età media all'insorgenza di 63 anni (range 50-74 aa), ed una sostanziale assenza di sintomi in oltre il 50% dei casi.

Il rischio relativo di sviluppo di HCC in pazienti con cirrosi HCV correlata è stato stimato in uno studio caso controllo italiano che ha dimostrato che fattori prognostici indipendenti nella progressione HCC in pazienti con cirrosi HCV correlata sono l'età alla diagnosi (> 55 anni incremento da 2 a 4 del rischio) ed il sesso maschile (2-3 incremento del rischio).

Nello studio EUROHEP alla analisi multivariata, fattori prognostici indipendenti associati ad un maggior rischio di sviluppo di HCC in cirrosi HCV sono risultati: l'età alla diagnosi, l'aumento della bilirubina, la piastrinopenia e l'evidenza di manifestazioni cliniche della malattia (spider nevi, eritema palmare). Tra le comorbidità capaci di aumentare il rischio di HCC in tale coorte di pazienti alcuni studi hanno puntualizzato il ruolo della Porfiria cutanea tarda, della steatosi, del diabete mellito e dell'accumulo di ferro.

In un altro studio (Fracanzani) è stato sottolineato come l'incidenza di HCC passa dal 3.5% al 7.9% per anno in presenza di Porfiria cutanea tarda, mentre appaiono controversi gli studi relativi all'accumulo di ferro.

Notevole importanza assumono le coinfezioni con HBV ed HIV, in studi di coorte italiani, il rischio di sviluppare HCC in pazienti coinfectati con HBV si incrementa da 2 a 6 volte rispetto ai pazienti con la sola infezione da HCV.

In un ulteriore studio l'infezione occulta da HBV è stata documentata in pazienti con HCC su cirrosi HCV correlata: DNA virale di HBV (integrato o libero) è stato identificato nel tessuto epatico (tumorale e non) nel 62% dei pazienti con HCC-HCV correlato e nel 37% dei pazienti con epatopatie croniche HCV correlate. In pazienti coinfecti con HIV, l'HCC sembra manifestarsi in età mediamente più giovanile e in tempi più rapidi rispetto a quanto osservato nei pazienti con sola infezione da HCV.

L'assunzione di alcolici sembra esercitare un effetto additivo sullo sviluppo di HCC in pazienti con infezione da HCV, tant'è che il rischio aumenta da 2 a 4 volte per consumo alcolico giornaliero di 60-80 gr, ma non si dispongono dati correlati per consumi alcolici più modesti, anche se quest'ultima risulta essere la realtà più diffusa nel mondo giovanile degli ultimissimi anni.

OBESITÀ, SINDROME METABOLICA

Da un punto di vista operativo la sindrome metabolica può essere definita come la presenza di tre o più dei seguenti disordini: obesità centrale; alterata regolazione glicemica; ipertensione arteriosa; ipertrigliceridemia; ridotto colesterolo, ognuna delle quali è un noto fattore di rischio importante per malattie cardiovascolari.

La steatosi sembra avere una notevole importanza nella progressione della malattia cronica di fegato da HCV e molti studi hanno chiaramente dimostrato una correlazione significativa tra la presenza di steatosi e la fibrosi epatica.

Studi, attraverso una serie di analisi multivariate, dimostrano che la presenza di steatosi influenza nettamente lo score di fibrosi anche se in maniera diversa in rapporto al genotipo. Infatti, nei pazienti infettati da genotipo 3 è la replicazione virale ad interferire con la fibrosi e la progressione verso la fibrosi, mentre nei pazienti genotipo non 3 i fattori predittivi di fibrosi sono l'alcol ed il BMI.

Questi dati presentano grosse implicazioni pratiche dal punto di vista terapeutico, in quanto lo stile di vita può significativamente influenzare il decorso della malattia e la risposta alla terapia, lo stesso stile di vita che nella società odierna sta radicalmente cambiando, e per questo non sono ancora presenti studi di correlazione diretta e quindi nuovi dati su cui poter basare certe scelte.

EPATITI DA FARMACI

Con il termine di epatite da farmaci si intendono tutte le sindromi clinico - patologiche in cui il danno epatico è correlato all'assunzione di farmaci.

Già uno studio eseguito dal 1988 al 1998 nelle regioni Lombardia e Veneto ha riportato 13.118 reazioni avverse a farmaci di cui 388 con danno epatico. Il 60% era definito severo (tre decessi riportati). La distribuzione in base all'età vedeva maggiormente coinvolta la fascia d'età tra 65 e 74 anni ed il rapporto femmine/maschi è di 1:4.

Un' altro studio epidemiologico condotto in Umbria dal Gennaio 1997 al Dicembre 2001, al fine di identificare i soggetti che avevano ricevuto almeno una

prescrizione di FANS a carico del SSN, si poneva l'obiettivo di valutare il rischio di danno epatico nei pazienti che assumevano FANS.

L'evento di interesse è rappresentato dall'ospedalizzazione per epatopatia acuta non infettiva deducibile delle schede di dimissioni ospedaliere.

È stato riscontrato un tasso di incidenza per anno in Italia che è passato nel corso degli anni da 5 a 1/100.000, pertanto se vale il dato sopra descritto che le epatiti da farmaci rappresentano circa un terzo dei casi di epatite acuta non virale, possiamo ritenere che ogni anno vi siano tra 150 e 200 nuovi casi.

Tra le reazioni epatiche segnalate più frequentemente vi sono le epatiti, l'aumento degli enzimi epatici e le epatiti colestatiche, nell'85% dei pazienti che hanno manifestato una reazione epatica, è stato sospettato un solo farmaco e circa la metà di loro non assumeva nessun altro farmaco.

Rimangono da considerare gli aspetti concernenti l'insufficienza epatica acuta (IEA) da farmaci e quelli relativi ad epatiti fulminanti da farmaci anabolizzanti.

L'andamento nel tempo dei casi di epatite fulminante sembra però indicare un cambiamento della realtà epidemiologica coerente con quello osservato in altri Paesi dell'area occidentale, che vede decrescere i casi dovuti all'infezione da virus B e crescere il peso assoluto e percentuale delle forme da farmaci e criptogenetiche.

INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA

L'insufficienza epatica acuta (sinonimi: epatite fulminante, insufficienza epatica fulminante) è definita sul piano clinico da una grave insufficienza dell'organo caratterizzata da coagulopatia, ittero e soprattutto encefalopatia, che insorge in un arco temporale di massimo 26 settimane dall'esordio su di un fegato in

precedenza sano cui rapidamente fa seguito, nei casi più gravi, un coinvolgimento multiorgano e, spesso, la morte.

Essa è il terminale clinico di una vasta ed eterogenea gamma di cause (virus, farmaci, tossici, disordini metabolici, malattie vascolari, autoimmuni e neoplastiche, gravidanza) il cui impatto varia ampiamente nelle diverse aree geografiche ed è, verosimilmente, in profonda trasformazione negli ultimi anni.

Sul piano epidemiologico generale sembra emergere uno scenario caratterizzato da un'incidenza di casi, riferiti per il Tx d'urgenza, oscillante tra lo 0.67 e 1.48 per milione di abitanti, da una forte prevalenza dell'eziologia da farmaci nei paesi di lingua anglosassone ed in genere nel nord del mondo e, per converso, dal netto predominio delle forme virali nelle restanti aree del globo. Esiste, inoltre, un'ampia fetta di forme criptogenetiche con una distribuzione pressoché ubiquitaria.

Le cause più frequenti, come detto sono i virus B, delta e C, i farmaci (alotano, paracetamolo, isoniazide), intossicazioni (Amanita phalloides, cloroformio, tetracloruro di carbonio, trielina) ma, in ogni caso, qualsiasi farmaco, per cause allergiche o idiosincrasiche, può essere in grado di determinare un danno epatico.

In tutti i quattro gradi della sindrome da insufficienza epatica acuta da sostanze tossiche, sono presenti l'encefalopatia epatica, confusione mentale, alterazioni del comportamento, difficoltà all'eloquio, modificazioni del ritmo sonno-veglia, lentezza nell'ideazione, comportamento inappropriato, stato stuporoso e in più, nel quarto grado, coma, con spasticità degli arti, non risposta agli stimoli dolorifici, cefalea, vomito, dolore al quadrante superiore destro, fetor hepaticus, iperpiressia.

È necessaria una terapia intensiva con monitoraggio continuo delle funzioni vitali, somministrazione di liquidi endovena per il ripristino dell'equilibrio idrico-salino,

soluzioni glucosate (tendenza all'ipoglicemia), aminoacidi a catena ramificata endovena, clisteri con lattulosio, antibiotici, plasma per correggere il deficit della coagulazione, mannitolo per prevenire l'edema cerebrale. Nei casi in cui la funzione epatica sia irreversibilmente compromessa si deve ricorrere al trapianto di fegato.

MALATTIE AUTOIMMUNI E COLESTATICHE

Le malattie autoimmuni del fegato comprendono le seguenti condizioni:

- Epatite autoimmune (AIH);
- Cirrosi biliare primitiva (CBP);
- Colangite sclerosante primitiva (CSP);
- Sindromi da overlap;

I dati di prevalenza/incidenza, in Italia, sono poco diffusi perché generalmente sono patologie di interesse specialistico che spesso vengono riferite a centri di riferimento.

Tra i marcatori di autoimmunità i più noti sono gli autoanticorpi non organo-specifici e la predisposizione genetica.

DEFICIT DI ALFA1-ANTITRIPSINA (AAT)

La forma classica di deficit di alfa-1-antitripsina (AAT) è autosomica recessiva associata con enfisema polmonare precoce e più raramente epatopatia cronica. Si manifesta soprattutto nei bambini mentre negli adulti sembrerebbe facilitare la comparsa di carcinoma epatocellulare. Sono state identificate più di 100 varianti di AAT, e due varianti, la Z e la S, sono responsabili della maggior parte di deficit

di AAT dovute al genotipo PiZ e PiZS che codificano circa il 15-25% dei normali livelli sierici di proteina.

Studi epidemiologici condotti in Europa analizzando diverse migliaia di soggetti hanno dimostrato una prevalenza di deficit di AAT nell'ordine di 1:1500

MALATTIA DI WILSON

La malattia di Wilson è una rara patologia del metabolismo del Cu con accumulo del metallo nel fegato, sistema nervoso centrale e reni. Le presentazioni più frequenti della malattia sono quella epatica, neurologica e psichiatrica. La trasmissione è autosomica recessiva ed il gene responsabile è sito sul cromosoma 13 e codifica una proteina, ATPasi, espressa negli epatociti che svolge un ruolo chiave nel trasporto del Cu. Sono state identificate più di 200 mutazioni presenti solo in un terzo dei pazienti.

In studi condotti in altre popolazioni viene stimata una prevalenza di 1 ogni 30.000-40.000 soggetti.

La rarità della malattia, associata alla poliedricità della sua presentazione clinica, rendono molto complessa una valutazione epidemiologia, inoltre le innumerevoli mutazioni del gene ATP 6S, per lo più descritte in famiglie isolate, rendono impossibile una valutazione epidemiologica basata su studi genetici.

Malgrado la rarità della malattia è indispensabile sospettare il morbo di Wilson soprattutto in soggetti giovani con epatopatie da causa ignota (il 30% alla diagnosi è già cirrotico) considerando però che rari casi sono stati descritti anche in soggetti di età superiore ai 50 anni e che una diagnosi precoce ed un trattamento adeguato sono in grado di prevenire danni irreversibili. Altrettanto importante è

sospettare la malattia in soggetti con presentazione neurologica o psichiatrica che possono essere estremamente variegata.

La diagnosi precoce con appropriata terapia chelante è salvavita, mentre se la diagnosi è tardiva la storia naturale della malattia dipenderà dall'epatopatia e dalle lesioni cerebrali da accumulo di rame .

STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA

La steatosi epatica (**NAFLD**, dall'inglese Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) può evolvere verso una steatoepatite cronica (**NASH**, dall'inglese Non-Alcoholic Steato-Hepatitis) e poi verso una cirrosi e tutte le complicanze relative, compreso l'epatocarcinoma (HCC).

Può essere legata a vari fattori, fra cui certamente prevalenti sono l'obesità e la sindrome metabolica e l'abuso di alcol, anche se la steatosi epatica è un riscontro molto comune nei soggetti con epatite cronica HCV, con una prevalenza approssimativamente nel 50% dei campioni biotici, questa prevalenza, riscontrata in studi provenienti da varie parti del mondo, è 2,5 volte più alta di quella che si potrebbe predire essere la prevalenza casuale in campioni random di biopsie epatiche, per cui è stato da più autori ipotizzato che il virus dell'epatite C abbia un ruolo diretto nel causare la steatosi, in particolare sembra che questo sia vero per il genotipo HCV.

Data l'elevata prevalenza di tutti i su menzionati fattori di rischio, è facile ipotizzare una loro interazione nel determinismo della steatosi e della sua evoluzione.

La prevalenza della steatosi epatica, misurata mediante l'ecografia, nella popolazione generale è rimasta in media, negli ultimi 10 anni, costante,

aumentando gradualmente dai soggetti normopeso a quelli obesi, dove raggiunge valori di prevalenza vicini all'80%.

Tuttavia vanno segnalati alcuni recenti lavori italiani da cui si può estrapolare il dato della possibile interazione fra vari fattori.

A tal proposito alcuni studi riportano una prevalenza di steatosi epatica nei soggetti con alterazione degli enzimi epatici (transaminasi) del 63.3%, in questo caso la causa maggiore di danno epatico risultata essere l'alcol (45.6%), seguito dalla NAFLD (24.4%), e poi dall'HCV (18.6%), dall'alcol + l'HCV /HBV(8.8%) e dall'HBV nell'1%.

È stato anche dimostrato come la prevalenza della steatosi epatica non alcolica associata alla alterazione degli enzimi epatici nella popolazione generale è del 25%, molto simile e non statisticamente diversa da quella riscontrata nei soggetti senza alterazione degli enzimi epatici appartenenti alla stessa coorte (prevalenza = 20%), comunque non lontana dal range di prevalenza della NAFLD riscontrata in altri studi su popolazioni diverse (9-33 %).

Altre condizioni che possono far insorgere la steatopatie non-alcoolica sono lo stress ossidativo, un fenomeno causato dallo squilibrio tra le sostanze ossidanti ed anti-ossidanti presenti nell'organismo, che possono arrivare a danneggiare le cellule epatiche, dalla produzione e dal rilascio di citochine, proteine che possono provocare infiammazioni, oppure dalla necrosi delle cellule epatiche, l'apoptosi.

EPATOPATIA ALCOLICA

(**AFLD**, dall'inglese **Alcoholic Fatty Liver Disease**). A differenza di quanto avviene per i virus epatici, il ruolo dell'alcol nel determinismo delle malattie epatiche non è direttamente esprimibile come assenza/presenza, ma è una variabile continua e dipendente da più cofattori.

Pertanto:

- a) E' necessario avere un quadro generale dei consumi di alcol e le sue variazioni nel tempo;
- b) Se si usano soglie arbitrarie di consumo alcolico al di sotto delle quali ciò che si osserva non è da attribuire all'alcol ed al di sopra delle quali tutto è dovuto all'uso di alcol, non si riesce per nulla ad avere conto del ruolo dell'alcol nel determinismo delle malattie del fegato;
- c) Un ruolo dell'alcol può essere escluso soltanto negli astemi od astinenti, che in Italia rappresentano circa il 15% della popolazione adulta.

In tutti gli altri, se vi è una malattia di fegato, anche in presenza di altri fattori quali l'HCV, è probabile che l'uso di alcol abbia giocato un ruolo nel determinare e nel far progredire la malattia epatica.

Attualmente le linee guida nutrizionali nazionali ed internazionali identificano una quantità di consumo a "basso rischio" in alcune aree del paese e ad "alto rischio" in altre, sottolineando che il "rischio di malattia d'organo alcol-correlata" esiste a qualunque livello di consumo, anche se minimo, ed aumenta progressivamente con l'incremento della quantità di alcol consumata e con la durata del consumo.

EMOCROMATOSI EREDITARIA (EE)

L'emocromatosi ereditaria è una malattia frequente a trasmissione autosomica recessiva (tranne rarissimi casi), caratterizzata da progressivo accumulo di ferro, per un alterato assorbimento del metallo, con danni a fegato, cuore, pancreas, apparato osteoarticolare e sistema endocrino. Deve essere sospettata in presenza di un aumento della percentuale di saturazione della transferrina in assenza di cause note di sovraccarico di ferro. L'incremento della ferritina è meno indicativo di sovraccarico di ferro in quanto i valori di ferritina sono influenzati da fattori non ferro correlati come infiammazione, assunzione alcolica, steatosi epatica, sindrome metabolica, necrosi epatocellulare.

La complessità di analizzare l'epidemiologia dell'EE è determinata dal fatto che, seppure l'approccio più corretto sia quello di definire l'epidemiologia in base all'aumento della % saturazione della transferrina (Tf) nella popolazione, studi prospettici hanno evidenziato che la stragrande maggioranza di questi soggetti non sviluppa malattia. L'osservazione che molti dei pazienti con fenotipo emocromatosico sono o negativi o solo eterozigoti per le mutazioni del gene HFE suggerisce l'esistenza di altri geni o di altre mutazioni attualmente ignote (ipotesi digenica o poligenica dell'EE) e/ o il ruolo di fattori ambientali.

Pertanto, parlando di epidemiologia di EE, si deve distinguere tra epidemiologia del sovraccarico di ferro ed epidemiologia delle mutazioni del gene HFE che però, come riportato precedentemente, non sempre si associano a sovraccarico marziale e, viceversa, il sovraccarico di ferro non sempre si associa alle mutazioni HFE.

Data la complessità dell'argomento, quindi, l'epidemiologia della EE in Italia va analizzata considerando diversi aspetti genetici e non solo.

Non tutti i pazienti con EE presentano le stesse manifestazioni cliniche, fermo restando che per alcune (epatopatia, cardiopatia, diabete) vi è una stretta relazione tra entità del danno d'organo e severità del sovraccarico di ferro. Non sono ancora molti i dati che analizzino la frequenza delle presentazioni cliniche dell'EE nelle diverse aree geografiche, ma è presumibile però che fattori genetici diversi, non direttamente correlati al gene HFE, e presumibilmente a diversa distribuzione geografica, modulino l'espressione della malattia.

Se la diagnosi è tardiva, la storia naturale della malattia comporterà sviluppo di cirrosi ad elevato rischio di epatocarcinoma, diabete, cardiopatia ed alterazioni della sfera sessuale con impotenza.

CIRROSI EPATICA

Allo stato attuale non esistono studi epidemiologici affidabili e rappresentativi della popolazione generale italiana, pertanto non è possibile valutare l'incidenza e la prevalenza della CE, sebbene la conoscenza di questi elementi sarebbe certamente molto utile per l'esatta comprensione di questo fenomeno. Attualmente, quindi, si può effettuare una valutazione solo approssimativa dell'entità di diffusione di questa patologia sul nostro territorio.

Un metodo efficace per ottenere tali informazioni è costituito dall'utilizzo dei dati di mortalità, con tutti i limiti che essi comportano.

Molti dati sottolineano come l'Italia occupi in Europa l'ottavo posto (su 38 Paesi del mondo) preceduta da Paesi appartenenti prevalentemente all'area dell'Europa Orientale (Romania, Ungheria, Slovenia, Croazia) e da Lussemburgo, Austria e Germania.

Per la CE si è avuto un andamento della mortalità, negli anni dal 1900 al 2002, anomalo rispetto alla mortalità generale ed alle altre principali cause di morte.

La storia insegna come la curva di mortalità per CE permetta infatti di identificare tre differenti periodi, un primo periodo (fase 1: 1900-1950), di decremento di mortalità per CE, che va dall'inizio del secolo scorso fino agli anni '50, cui ne fa seguito un altro (fase 2: 1950-1980), dagli anni '50 agli anni '80, caratterizzato da un progressivo e costante incremento seguito, infine, da un terzo periodo (fase 3: 1980-2002), che va dagli anni '80 fino agli anni attuali, in cui si assiste ad un costante decremento della mortalità per CE rispetto ai valori della fase precedente.

Ad una prima fase caratterizzata da tassi di mortalità per CE non particolarmente elevati, segue (fase 2) un rapido e costante incremento, che è evidente soprattutto nel Nord Italia, probabilmente quale effetto della maggiore disponibilità ed abitudine all'uso di bevande alcoliche, in quelle regioni ed in quegli anni, rispetto al Sud Italia. In queste ultime regioni il fenomeno tipico della fase 2 si è realizzato in misura meno evidente ad eccezione della Campania, che presentava tassi simili a quelli delle regioni del Nord, verosimilmente a causa di una maggiore diffusione dei virus epatitici in questa area geografica. La successiva riduzione della mortalità per CE, realizzatasi soprattutto nelle ultime due decadi (fase 3), è più evidente nel sesso maschile rispetto a quello femminile, inoltre tale riduzione si è manifestata in maniera più evidente nel Nord Italia, particolarmente nel Nord-Est, rispetto al resto dell'Italia, probabilmente in conseguenza di una modifica nel comportamento alimentare in relazione ad un minore consumo di bevande alcoliche. Il decremento dei tassi di mortalità per CE nel Sud Italia, nella fase 3, si realizza lievemente più tardi rispetto a quanto si verifica nel Nord. Nelle regioni del Sud Italia, infatti, si ha il picco massimo di mortalità per CE verso la fine degli

anni '80, circa un decennio dopo quello verificatosi nel Nord Italia. Durante la decade 1975-85 si osserva quindi un contrasto tra i dati dell'Italia settentrionale, già in una fase di evidente declino della mortalità e quelli dell'Italia meridionale, i cui tassi erano ancora in incremento. Le regioni del Sud, che negli anni '70 rappresentavano una zona dell'Italia con livelli di mortalità per CE relativamente bassi, a partire da quell'epoca in poi cominciarono a registrare un netto incremento della mortalità per CE. Questo fenomeno è particolarmente evidente per la regione Campania, in cui, nel triennio 1989-91, si registra un notevole aumento della mortalità per CE del 40% negli uomini e del 70% nelle donne, rispetto agli anni '70. L'eccesso di mortalità delle aree del Sud, in confronto al resto d'Italia in tale periodo, inoltre, presenta una precisa struttura per sesso ed età: è nettamente maggiore per il sesso femminile e per le età avanzate. Negli anni '80 i tassi di mortalità per CE, che nella popolazione italiana mostravano un aumento di due volte rispetto all'inizio del secolo XX, nella popolazione campana eccedevano, nello stesso periodo, di due volte e mezzo i valori iniziali.

Dalla fine degli anni '80 in poi le curve di mortalità per CE tra queste due popolazioni cominciano a divergere.

L'analisi della mortalità per CE per classe di età rileva un progressivo e costante incremento di tali valori con l'aumentare dell'età, sia nel sesso maschile, sia in quello femminile. Tale andamento è simile a quanto si verifica per le altre note malattie cronico - degenerative che rappresentano importanti e frequenti cause di morte nelle società industrializzate, quali le cardiopatie ischemiche, il diabete mellito, le broncopatie croniche, le nefropatie. La mortalità per CE per classi di età, tuttavia, incide in maniera differente rispetto alle altre malattie cronico - degenerative, difatti l'incidenza percentuale della cirrosi epatica, quale causa di

morte rispetto alla mortalità generale, permette di rilevare una maggiore incidenza della CE nelle età centrali rispetto a quelle giovanili e a quelle senili.

Si può rilevare che la CE colpisce in maniera preponderante le classi di età più giovani e precisamente quelle che vanno dai 35 ai 54 anni di età, dove, sia nel sesso maschile sia in quello femminile, assume una importanza simile a quella delle malattie ischemiche cardiache e dei disturbi circolatori dell'encefalo.

Nella classe di età 35-44 anni si colloca al 2° posto tra le patologie prese in considerazione, preceduta dei disturbi circolatori dell'encefalo nel sesso femminile e dalle malattie ischemiche cardiache nel sesso maschile, mentre nella classe di età successiva, 45-54 anni, di maggiore produttività dell'uomo, la CE passa al 3° posto in entrambi i sessi preceduta dalle due succitate malattie.

Tale patologia rappresenta quindi, in termini di mortalità, ma anche di morbidità e quindi di prevalenza, un importante problema sanitario, anche e soprattutto se confrontato con altre ben note e diffuse malattie ad elevato impatto sociale e frequenti cause di decesso. Nella classe di età successiva, tra 55-64 anni, la CE mantiene ancora elevati livelli di mortalità. Progressivamente, nelle classi di età successive, l'impatto della CE perde sempre più peso, essendo percentualmente meno rappresentata, ed è superata dalle altre cause di morte tipicamente appannaggio delle età più avanzate quali: ictus, malattie cardiache, diabete mellito.

Da questa analisi dei tassi di mortalità per CE e per classi di età in confronto con quelli di altre cinque malattie di rilevante impatto sociale (infarto del miocardio, malattie ischemiche cerebrali, diabete mellito, broncopatie croniche, enfisema, asma, nefropatie), si può rilevare quindi che la CE si pone tra le malattie di

maggiore impegno sociale, soprattutto nella classe di età compresa tra 25 e 54 anni di età.

La sopravvivenza relativa (rapporto tra la sopravvivenza osservata nei cirrotici e quella attesa nella popolazione generale dello stesso sesso, età e periodo) fornisce la proporzione di mortalità effettivamente attribuibile alla cirrosi.

La sopravvivenza nella cirrosi è condizionata dalle sue complicanze. Recentemente una revisione sistematica della letteratura sugli studi di storia naturale della cirrosi ha riportato la sopravvivenza dei pazienti con cirrosi compensata o scompensata e la progressione da uno stadio all'altro.

In sintesi la transizione tra la fase di compenso (assenza di ascite, encefalopatia, ittero, e sanguinamento da varici) a quella di scompenso avverrebbe nel 5-7% dei pazienti per anno. in particolare i pazienti senza varici e senza ascite avrebbero una mortalità ad un anno dell'1% ed uscirebbero da questo stadio ad un rate di 11 % per anno, mentre i pazienti con varici ma senza ascite né sanguinamento avrebbero una mortalità del 4% ed un passaggio agli stadi successivi del 10% per anno.

I pazienti con ascite con o senza varici ma che non abbiano sanguinato avrebbero una mortalità ad un anno del 20% ed una progressione ulteriore di malattia del 8% per anno, infine i pazienti con emorragia da varici con o senza ascite avrebbero una mortalità del 57% ad un anno.

I dati sull'incidenza, prevalenza e storia naturale delle singole complicanze della cirrosi sono scarsi e limitati alle complicanze maggiori della cirrosi.

La cirrosi epatica (CE) è una malattia cronica estremamente diffusa nel nostro Paese, dove si pone tra le più importanti cause di decesso e comporta elevati costi sociali, in Italia infatti figura tra le dieci principali cause di morte e ciò si

manifesta in maniera ancora più evidente nelle classi di età a maggiore attività produttiva. Infatti, se si confronta questa causa di morte con altre malattie croniche ad elevata diffusione, quali infarto del miocardio, malattie cerebrovascolari, diabete mellito, bronchite cronica/asma/enfisema, nefrite/sindrome nefrosica/nefrosi, si rileva che la mortalità per CE incide in maniera preponderante nella fascia di età giovanile - adulta (25-54 anni), rispetto alle altre malattie, che sono molto comuni, ma mostrano una netta prevalenza nelle età più avanzate, pertanto la CE è un problema sociale primario, sia dal punto di vista di perdite di vite umane, sia dal punto di vista dei costi (diretti ed indiretti) che la società è costretta a pagare, tant'è che le spese dirette (terapie mediche e chirurgiche, ospedalizzazioni, trapianto) ed indirette (perdita di giornate di lavoro, inabilità al lavoro, indennizzi, pensionamento precoce) sono in crescita costante per questo tipo di patologia, anche in considerazione del fatto che essa colpisce prevalentemente una classe di età a maggior peso in termini economici.

COMPLICANZE DELLA CIRROSI

Encefalopatia

Secondo recenti studi, per quanto riguarda l'incidenza, pazienti arruolati con cirrosi di eziologia virale in fase iniziale, in assenza di ipertensione portale, hanno presentato un'incidenza cumulativa di encefalopatia dell'1,5% a 3 anni, del 9,1% a 5 anni, del 25,6% a 10 anni e del 54,5% a 15 anni.

L'encefalopatia epatica si manifesta nel 25-55% dei pazienti dopo una TIPS, con un picco soprattutto nei 3-6 mesi immediatamente successivi alla procedura. Valori simili, ma influenzati dal tipo di intervento si rilevano dopo shunt porto-sistemico chirurgico.

Uno studio policentrico italiano sulla sopravvivenza nella cirrosi ha evidenziato che nei pazienti cirrotici con encefalopatia in atto (non necessariamente al primo episodio) è risultata del 68% a un anno e del 43% a tre anni.

Più recentemente è stata riportata una sopravvivenza media, successiva al primo episodio di encefalopatia, del 42% a 1 anno e del 23% a 3 anni.

Ascite

Almeno il 50% dei pazienti affetti da cirrosi va incontro a questa complicanza durante la propria vita. La comparsa di ascite nel cirrotico è, inoltre, un segno prognostico negativo, infatti la sopravvivenza media si riduce approssimativamente da circa 10 anni a 2-4 anni.

Varici Esofago-Gastriche

Al momento della diagnosi di cirrosi, sono presenti varici esofago-gastriche in circa 60% dei pazienti scompensati e 30% di quelli compensati. In studi di storia naturale della cirrosi epatica, l'incidenza di varici esofagee è stata di circa 8% per anno nei primi 5 anni dopo la diagnosi. Una volta sviluppatesi, le varici aumentano progressivamente di calibro prima di rompersi e causare l'emorragia.

Dal 20 al 40% dei cirrotici non trattati farmacologicamente sanguina da varici entro i primi due anni di osservazione e la rottura delle varici esofagee è la causa di 60% - 70% delle emorragie digestive nella cirrosi.

CARCINOMA EPATOCELLULARE

Il carcinoma epatocellulare (HCC) che nella nostra area geografica è prevalentemente associato alla cirrosi epatica rappresenta un importante problema di sanità pubblica in Italia, secondo recenti stime ISTAT i tassi standardizzati di mortalità per HCC mostrano un incremento, tale tendenza è peraltro osservabile

anche in altri stati e può essere legata forse in parte al miglioramento diagnostico (sebbene l'introduzione nella pratica clinica della ultrasonografia sia avvenuta già agli inizi degli anni 80), ma certamente alla maggiore sopravvivenza dei pazienti cirrotici grazie al miglioramento negli standard terapeutici delle complicanze della cirrosi come l'emorragia digestiva alta, la ritenzione idrosalina, l'encefalopatia epatica, la cirrosi alcolica, come chiaramente documentato dalla contemporanea netta riduzione della mortalità per cirrosi nel nostro Paese.

I dati di prevalenza al 1° gennaio 2006 mostrano che in Italia 21.416 persone (14.781 maschi e 6.635 femmine) hanno avuto nel corso della vita una diagnosi di tumore del fegato, ciò significa 37 persone (53 maschi e 22 femmine) ogni 100.000 abitanti.

Non emerge un chiaro gradiente geografico nazionale, piuttosto una notevole variabilità geografica: si passa dagli 80 e 67 casi ogni 100.000 abitanti rispettivamente a Parma e Napoli ai 20 casi ogni 100.000 residenti a Latina, Ragusa e in Romagna.

Il maggior numero di casi prevalenti si registra oltre i 75 anni al Nord e al Centro e tra i 60-74 anni al Sud; tale differenza potrebbe essere determinata dalla diffusione, in alcune aree del Sud, di infezioni virali in età più giovane.

In Italia, i tassi di prevalenza si sovrappongono abbastanza fedelmente ai tassi di incidenza.

I pazienti a rischio di sviluppare HCC sono quelli affetti da cirrosi correlata ad infezione cronica da HCV, da HBV, da alcool, malattie metaboliche (emocromatosi, porfiria cutanea tarda), ma la cirrosi di per sé, indipendentemente dalla etiologia rappresenta un fattore di rischio.

Carcinoma Epatocellulare e Cirrosi

La prevalenza di cirrosi nei pazienti con HCC è documentabile in oltre l'80-90% dei casi ed in particolare in Italia la cirrosi è presente nella maggioranza (93.1%) dei casi di HCC, ne deriva che circa il 10-20% degli HCC si sviluppano in assenza di cirrosi.

In Italia tre importanti studi hanno correlato la prevalenza di HCC in presenza/assenza di cirrosi: in pazienti con HCC su cirrosi HCV positività era documentabile nel 39-73% dei casi, HBV positività nel 12-26% dei casi, coinfezione HCV-HBV nel 2-11% dei casi, consumo alcolico nel 4-25% dei casi , altre cause nel 2-4.9% dei casi, nessun fattore noto nel 3.7-5% dei casi. In pazienti con HCC senza cirrosi l'HCV positività era documentabile nel 28-54% dei casi, HBV positività nel 3.6- 29% dei casi, coinfezione HCV-HBV nello 0-5% dei casi, consumo alcolico nello 0-28% dei casi, altre cause 0-5% dei casi , nessun fattore noto nello 0-5% dei casi. Da tali studi , contrariamente a quanto osservato in altre aree geografiche, non emergerebbero significative differenze di età tra HCC insorti su cirrosi ed HCC senza cirrosi ma in tutti è documentabile una netta prevalenza di HCC nel sesso maschile.

Carcinoma Epatocellulare e Alcool

L'uso continuo di bevande alcoliche sicuramente è considerabile un fattore di rischio per HCC attraverso la predisposizione alla cirrosi. Sebbene tra gli alcoolisti vi sia elevata prevalenza di infezioni da HBV e, soprattutto, da HCV che possono spiegare la progressione della malattia, recenti studi caso-controllo hanno

documentato un ruolo indipendente dell'alcool nell'indurre tanto la cirrosi che l'HCC.

Una recente metanalisi che include 3 studi di coorte e 17 studi caso-controllo ha documentato una chiara associazione tra aumentato rischio di HCC ed incremento delle dosi di alcool.

Studi di coorte in alcoolisti hanno documentato che l'incidenza di HCC è di 0.01% anno persone in alcoolisti senza cirrosi , di 0.2% in alcoolisti con cirrosi (da studi di popolazione) e 1.7% in cirrotici alcolisti (da studi clinici); l'incidenza cumulativa di HCC a 5 anni è rispettivamente di 0.9% ed 8%, l'età media alla diagnosi di cirrosi alcolica è di 52 anni con netta prevalenza del sesso maschile (75-84%).

La presenza di cirrosi tra gli alcoolisti aumenta il rischio di HCC di 10 volte, questo suggerirebbe che l'alcool dapprima determina cirrosi e successivamente HCC.

Circa un eventuale ruolo carcinogenetico diretto ciò è ben lontano dall'essere dimostrato, sebbene alcuni studi documentino come l'alcool sia l'unico fattore di rischio in pazienti con HCC senza cirrosi.

Numerosi studi di sorveglianza sono stati condotti in Italia nella popolazione cirrotica a partire dal 1990, tali studi effettuati mediante ecografia e dosaggio di AFP, ad intervallo quasi sempre semestrale su cirrotici in stadio CHILD A-B e ad etiologia prevalentemente virus correlata, hanno documentato una incidenza annuale di HCC variabile dal 3.2 al 6.2%.

Un altro studio su una coorte di 417 cirrotici compensati prospetticamente controllati per 148 mesi ha documentato che l'HCC ha una incidenza annua del 3.4% e rappresenta la prima causa di morte in questi pazienti; tuttavia i tassi di

mortalità scendono dal 45% nel primo quinquennio di osservazione al 37% e 10% rispettivamente nel secondo e terzo quinquennio di osservazione parallelamente ad una riduzione annua della mortalità nei pazienti trattati.

Carcinoma Epatocellulare e Emocromatosi Ereditaria

Un recente studio (Fracanzani) ha valutato il rischio di HCC in pazienti con cirrosi emocromatosica ed ha rilevato che l'incidenza di HCC nei pazienti con contemporanea infezione da HCV, da HBV o da abuso etilico, non differiva sostanzialmente rispetto ai pazienti senza tali ulteriori fattori di rischio (5% e 4% rispettivamente), suggerendo che l'emocromatosi “ per se “ è fattore di rischio di HCC in questi pazienti e l'incidenza cumulativa di HCC a 5 anni è in questi pazienti il 21%.

Carcinoma Epatocellulare e Morbo Di Wilson

Non esistono dati nella nostra area geografica e studi in aree geografiche diverse sembrerebbero documentare uno scarso rischio di sviluppo di HCC in questa malattia

Carcinoma Epatocellulare e Deficit Di Alfa1 Antitripsina

Non esistono dati nella nostra area geografica, mentre studi in aree geografiche diverse sembrerebbero documentare che la malattia si associa ad elevata presenza di marcatori di infezione da HBV e, soprattutto, da HCV che potrebbe spiegare l'evoluzione in HCC.

Carcinoma Epatocellulare e Cirrosi Biliare Primitiva

Non esistono dati nella nostra area geografica, invece studi in aree geografiche diverse sembrerebbero documentare che l'HCC si sviluppa in pazienti con malattia avanzata con incidenza di 0.8-1.8% per anno ed una incidenza cumulativa

a 5 anni del 4%. Molto raro nelle donne è osservabile soprattutto in maschi di età avanzata.

Carcinoma Epatocellulare e Colangite Sclerosante Primitiva

Nella nostra area geografica non esistono dati a supporto della colangite sclerosante primitiva, invece studi condotti in aree geografiche diverse sembrerebbero documentare che la prevalenza di HCC è scarsa in questa patologia e si evidenzia solo in stadi avanzati.

Carcinoma Epatocellulare e Malattie Autoimmuni

Non esistono dati nella nostra area geografica, ma studi in altre aree geografiche sembrerebbero documentare che la prevalenza di HCC è scarsa in questa patologia, soprattutto in assenza di altri fattori etiologici noti (infezione da HBV o HCV).

Carcinoma Epatocellulare e Cirrosi Criptogenetica

È possibile che la cirrosi criptogenetica e l'HCC ad essa associato possano rappresentare lo stadio finale di una steatoepatite non alcolica. Nella nostra area geografica un recente studio retrospettivo caso controllo ha documentato che alcuni fattori di rischio predisponenti alla NASH (obesità, diabete mellito tipo 2, dislipidemia ed insulinoresistenza) sono più frequenti in HCC insorti in cirrosi criptogenetiche rispetto a quelli insorti in cirrosi ad etiologia alcolica o virale.

Già dieci anni fa, nel 2001, è stata effettuata un'indagine della durata di 6 mesi in 79 ospedali italiani selezionati con criterio probabilistico per valutare i fattori eziologici di epatopatia sia nei soggetti ospedalizzati che in quelli osservati in ambulatorio. In tale studio, nei 9997 soggetti reclutati sia nei casi incidenti, cioè con nuova diagnosi di epatopatia, che in quelli prevalenti, cioè con pregressa diagnosi di epatopatia ma osservati in quell'arco di tempo, l'infezione cronica da HCV era riscontrata nel 69,9% dei casi ed era il solo fattore eziologico presente nel 56,3% di tutti i soggetti. La positività per HBsAg era presente nel 13,4% dei casi (nel 10,0% dei casi era il solo fattore eziologico). La storia di eccessivo introito etanologico era riportato dal 23% dei casi (nel 9,4% senza contemporanea infezione cronica virale). La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) era diagnosticata nel 4,4% dei pazienti. La prevalenza di casi HCV - associati è risultata significativamente più bassa nei casi incidenti che in quelli prevalenti (44,9% vs. 59,9% $P<0.01$), invece la percentuale di soggetti con eccessivo introito etanologico e con NAFLD era significativamente più elevata nei casi incidenti che in quelli prevalenti (18,1% vs. 6,6% e 13,6% vs. 2,1%, rispettivamente).

Dei 6999 soggetti anti-HCV positivi il 23% presentava una patologia epatica severa (19% cirrosi e 4% epatocarcinoma), il 69% presentava un quadro di epatite cronica e solo l'8% valori di biochimica nella norma.

Questi dati, confermando numerose recenti osservazioni, evidenziano che in Italia l'infezione da HCV è uno dei fattori eziologici più frequentemente riscontrati negli epatopazienti.

Anche per questo quindi l'HCV determina un peso economico notevole per il Servizio Sanitario Nazionale in quanto una larga percentuale dei soggetti infetti presenta una severa patologia epatica (cirrosi e/o epatocarcinoma) che richiede frequenti ricoveri ed onerosi percorsi gestionali e terapeutici, che oggi più che mai le strutture deputate al trattamento, faticano a sostenere.

IMPATTO ECONOMICO E SOCIALE DELLE MALATTIE EPATICHE

INDICATORI OSPEDALIERI DI PERFORMANCE

Per poter meglio comprendere l'impatto economico e sociale delle epatopatie, verranno di seguito sintetizzati i maggiori indicatori utilizzati per valutare la performance ospedaliera in generale, o quella relativa ai risultati ottenuti dall'utilizzo di singoli dispositivi in particolare. Tale cenno ci permetterà di capire meglio quali sono oggi gli strumenti a disposizione dei diversi decisori nel sistema sanitario.

Al fine di effettuare un'analisi corretta è innanzitutto indispensabile stabilire prima cosa misurare, definendo la valutazione della realizzazione degli obiettivi specifici, e poi come misurare, individuando dei concetti semplici, unitari e quantificabili che rappresentino le diverse necessità del fenomeno da misurare.

Il grado di affidabilità teorica dell'indicatore è inscindibile dalla sua operatività, ed è vincolato ad aspetti empirici quali la disponibilità dei dati di base, i tempi ed i costi di rilevazione.

Gli indicatori ospedalieri risultano fondamentali nel reperire informazioni sull'impiego delle risorse sanitarie, inoltre forniscono informazioni sulla struttura, l'attività, il personale ed i costi ospedalieri.

La valutazione è quindi la definizione di un indicatore ed è un processo attraverso il quale si attribuisce a qualche elemento un giudizio di valore su scala qualitativa o quantitativa usando tecniche e strumenti diversi, pertanto la sintesi ad una categoria o gruppo predefinito degli indicatori è necessariamente riduttiva.

Prendendo in considerazione i requisiti di un indicatore, quest'ultimo risulta valido se è: semplice, quindi facilmente comprensibile; finalizzato, cioè costituito da misure rappresentative; accettabile, quindi applicabile alla maggior parte delle situazioni; accurato, esente o quasi errori sistematici; riproducibile, se la misura dello stesso fenomeno, ripetuta più volte, dà solo variazioni minime; integrabile, se in grado di essere associato ad altri indicatori dando un'informazione globale della situazione.

Per misurare l'attività ospedaliera gli indicatori più significativi possono essere suddivisi nelle seguenti categorie: indicatori della capacità di governo e della domanda; indicatori dell'efficienza delle attività di ricovero; indicatori efficienza preoperatoria; indicatori di valutazione dell'appropriatezza chirurgica o medica; indicatori di valutazione della qualità clinica; e altri indicatori più specifici;

Tra questi gli indicatori di struttura e di utilizzo, identificano la disponibilità delle risorse e la loro utilizzazione, e gli indicatori di processo, valutano le modalità di svolgimento delle diverse attività di prevenzione, diagnosi, terapia e riabilitazione, ed in fine gli indicatori di esito, misurano il cambiamento della storia naturale del paziente o di una comunità.

Gli indicatori più semplici da utilizzare sono quelli di struttura che si occupano di aspetti prevalentemente quantitativi dell'assistenza, fornendo un'immagine qualitativa, ad esempio il numero dei posti letto per 1000 abitanti rispetto al numero di letti rispetto al numero del personale paramedico sono delle misure quantitative che possono dare un'immagine della qualità dell'assistenza.

L'esempio cardine di questi indicatori è la degenza media, che è il tempo che un ospedale o una divisione impiega mediamente per completare un trattamento, viene ottenuta dividendo le giornate di degenza totale per il numero dei ricoverati e negli ultimi anni è andata fortemente riducendosi ovunque.

Altro importante indicatore ospedaliero è il tasso di utilizzo o indice di occupazione media dei posti letto che considera le giornate di degenza effettivamente coperte rispetto alle giornate di degenza teoricamente possibili, ma un elevato valore di tale indicatore non implica necessariamente la piena utilizzazione del sistema considerato in quanto esso è direttamente proporzionale alla degenza media.

Dai precedenti indicatori di base se ne possono ricavare altri più analitici, riguardanti il funzionamento dinamico del servizio, in particolare l'intervallo di turnover e l'indice di rotazione; l'intervallo di turnover è il periodo di tempo intercorrente tra la dimissione di un paziente e la successiva ammissione di un altro paziente, mentre l'indice di rotazione annuo per posto letto indica il numero di pazienti che ruotano sullo stesso letto in un anno e rappresenta una misura dell'intensità d'uso di un posto letto, per questo viene spesso indicato come indice di produttività o case-flow.

Altro importante indicatore è quello di processo che informa sulla qualità della prestazione erogata sottintendendo che se una prestazione è corretta dovrebbe portare a buoni risultati.

Il nomogramma di Barber è un metodo di visualizzazione grafica degli indicatori classici in base alle loro relazioni facilitando il confronto tra strutture ospedaliere in base ai valori degli indicatori e definendo un'area di accettabilità di riferimento. Gli indicatori di esito, o di risultato, valutano i cambiamenti osservati in un individuo o in una comunità in seguito all'intervento effettuato (valutazione di impatto), nonché la soddisfazione degli utenti e degli operatori (valutazione di effetto).

In questo tipo di approccio si mettono in relazione gli obiettivi dell'assistenza, della promozione della salute, della cura delle malattie, dell'alleviare il dolore, del restaurare le capacità funzionali, con i risultati, si valuta cioè l'efficacia di un intervento in termini di efficacia teorica, che rappresenta la capacità di raggiungere l'obiettivo in condizioni ideali di assistenza, e di efficacia pratica, intesa come la capacità di raggiungere l'obiettivo in condizioni normali di assistenza.

Gli indicatori basati sui sistemi di classificazione dei pazienti sono i moderni indicatori di valutazione delle attività ospedaliere e sono misure della degenza media che tengono conto della casistica trattata secondo il sistema DRG, o altri sistemi più specifici per la valutazione della complessità come l'APR-DRG e il Disease Staging; in questo caso risulta indispensabile considerare l'indice comparativo di performance.

A tal proposito gli indicatori ospedalieri, case mix, vengono espressi come il rapporto tra degenza media attesa e degenza media osservata a parità di case-mix,

permettendo di confrontare l'efficienza operativa delle strutture ospedaliere al netto delle differenze di case mix.

Quando si confrontano i tassi di una stessa popolazione nel tempo o di popolazioni residenti in differenti territori bisogna tener conto delle eventuali variazioni/differenze nella struttura per età delle popolazioni stesse.

La standardizzazione dei tassi non fa altro che rendere le popolazioni in esame "uguali" dal punto di vista della struttura per età in modo che le eventuali differenze che emergono non siano dovute al fatto che una popolazione è "più vecchia" dell'altra e si ottiene applicando ai tassi specifici (di mortalità, incidenza, ospedalizzazione ecc.) per età della popolazione in studio dei pesi che esprimono la struttura per età della popolazione utilizzata come standard e si divide per il totale della popolazione standard.

Il principale vantaggio della standardizzazione diretta è quello di permettere di fare confronti tra le popolazioni in studio, lo svantaggio è legato al fatto che partire dai tassi specifici per età significa introdurre variabilità troppo elevata nel caso in cui il fenomeno in studio sia di numerosità troppo limitata.

Diventa fondamentale tener ben presente quanto sopra in quanto sono proprio tali indicatori, oggi più che mai, a dettare le scelte Aziendali che inevitabilmente impatteranno su quelle cliniche e, di conseguenza, sulla salute del paziente, cosa che in passato forse non è avvenuta.

Pertanto risulta fondamentale capire come i nuovi dispositivi medici, il "fegato artificiale" ad esempio, risponda a tali indicatori.

IMPATTO DELLE MALATTIE EPATICHE SUL SSN

Partendo dal presupposto che sono circa 90 le giornate di assenza lavorativa per i casi acuti e in 180 i giorni per i casi cronici (fonte INPS) e che per perdite produttive calcolate facendo riferimento al reddito lavorativo medio relativo alla classe “lavoratore dipendente”, il costo per ciascuna giornata lavorativa persa potrebbe essere stimato in 49,8 € netti, pertanto il costo sociale medio annuale, relativo alle sole assenze lavorative, sarebbe compreso tra i circa 4.482 € e gli 8.964 € nei casi di malattie epatiche acute e croniche, rispettivamente.

Secondo quanto elaborato da AISF e pubblicato nel libro bianco AISF 2011, dati di seguito integralmente riportati, nel quantificare l’impatto delle malattie epatiche sul Servizio Sanitario Nazionale appare evidente la rilevanza sia in termini numerici che in termini epidemiologici delle malattie del fegato.

In Italia si stimano in più di 2,5 milioni le persone con infezione da virus B e C e a questi casi vanno ulteriormente aggiunti quelli di soggetti affetti da epatopatia alcolica, le forme autoimmuni e quelle legate a disfunzioni metaboliche, in rapida crescita in relazione all’aumento delle problematiche legate all’obesità.

Dati ISTAT riferiti al nostro contesto nazionale, anno 2006, indicano più di 11.000 decessi a causa di cirrosi o tumore del fegato. Se si confronta la mortalità per cirrosi con il tasso di letalità di altre malattie croniche assai diffuse, come quelle cardiovascolari, metaboliche, polmonari o renali, si scopre che la cirrosi epatica in Italia incide soprattutto nella fascia di età giovanile - adulta, cosa che comporta enormi costi sociali, diretti ed indiretti (perdita di giornate di lavoro, interventi terapeutici super-specialistici, trapianto, etc).

Alla notevole rilevanza epidemiologica corrisponde un deciso impatto economico delle malattie epatiche sul Sistema Sanitario Nazionale. La fonte principale di dati

è sicuramente rappresentata dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) che il Ministero della Salute rielabora annualmente e pubblica sotto forma di rapporto articolato sull'analisi di alcuni indicatori. Anche se questi dati hanno il grosso limite di provenire da realtà territoriali molto diverse e riflettono quindi l'effetto di modelli organizzativi non confrontabili, essi hanno il pregio di delineare uno scenario che ci permette di quantificare l'impatto che le patologie a carico del fegato hanno sul SSN.

L'analisi dei dati clinici sopra riportati permette di sviluppare ed analizzare in dettaglio le tipologie di costi che il SSN deve sostenere per gestire queste patologie. Analizzando i dati relativi ai ricoveri per acuti in regime ordinario relativi alla MDC 07 "Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas" con elencati i DRG che ne fanno parte, nel 2008, ultimo anno di rilevazione completa, ci sono stati 341.238 casi con un totale di 2.294.673 giorni di degenza, con una degenza media di 8,6 giorni. La percentuale di casi oltre il valore soglia è stata del 4,2% pari a 446.247 giorni. Se si valuta la numerosità dei casi di DRG epatologici si vede che, tra i 60 più numerosi troviamo il 203 e il 202 al trentunesimo e trentatreesimo posto della graduatoria.

DRG		Numero Dimissioni	Degenza Media	DRG Media Entro Soglia
203	Neoplasie dell'apparato epatobiliare o pancreas	48.732	9,2	8,5
202	Cirrosi epatica alcolica	45603	10,1	8,8

Se analizziamo gli indicatori economici relativi ai parametri nella tabella sopra considerati, sempre facendo riferimento ai ricoveri ordinari per acuti dello stesso anno, troviamo che i risultati possono essere riassunti nella seguente tabella:

Patologia	Dimessi	%	Giornate Di Degenza	%	Remunerazione Teorica (€)	%
Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	338.138	4,4	2.910.679	5,6	1.226.032.999	5
Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	48.029	0,6	444.096	0,9	160.782.811	0,7
Cirrosi ed epatite alcolica	45.408	0,6	459.963	0,9	181.133.524	0,7

Globalmente le malattie di fegato incidono per il 5% dei rimborsi spettanti alle regioni per l'attività ospedaliera per una remunerazione teorica superiore al miliardo. Nello stimare l'impatto economico delle malattie epatiche sul SSN sono state, in prima fase, identificate le principali categorie di costi.

Tali categorie sono suddivise in: **costi diretti** (ricoveri ospedalieri, visite mediche, procedure diagnostiche e terapie) e **costi indiretti** (tangibili: perdite produttive e perdita di vita; intangibili: perdita di tempo libero, spese per aiuto domestico, dolore, disagio e sofferenza).

Nel citato documento, si è effettuata la valorizzazione economica di epatite C, cirrosi compensata, cirrosi scompensata e carcinoma epatocellulare.

Costi diretti

Nel considerare la voce costi diretti sono stati considerati i tassi di ospedalizzazione, la durata della degenza, il costo degli interventi e la terapia farmacologica calcolati in base a rilievi nazionali relativi a ciascuno stadio della patologia.

I costi di trattamento considerati derivano da uno studio italiano pubblicato nel 1996 che ha valorizzato, in base ai DRG e alle Tariffe Nazionali, le risorse sanitarie (ricoveri, attività specialistica, attività diagnostica etc.) associate a ogni

singolo stadio di salute di progressione della malattia epatica. Tutti i costi sono stati attualizzati in euro.

Patologia	Costo (€)
Epatite cronica	246,03
Cirrosi compensata	347,19
Cirrosi Scompensata	5.466,88
Carcinoma Epatocellulare	6.075,46
Trapianto di fegato	150.000,00
Trapianto di fegato (dopo 1° anno)	4.729,29
Costo trattamento farmacologico	14.750,40

Viene inoltre considerato il costo medio del trattamento in base alla terapia farmacologica somministrata, valorizzato in circa € 14.750,00.

Analizzando i dati relativi ai primi 35 DRG è stato possibile rilevare la numerosità dei ricoveri per tre tipologie di patologia: cirrosi ed epatite alcolica, epatocarcinoma e altre malattie del fegato.

Tali dati sono stati incrociati con rilevazioni circa il numero medio delle degenze per tipologia di malattia e il costo giornaliero della degenza (stima pari a € 481 dato Policlinico San Matteo Pavia).

È così possibile effettuare una stima dei costi direttamente collegabili alla degenza ordinaria per la cura delle patologie del fegato e quantificare un costo per il SSN pari a € 420.490.585

Patologia	Giorni di degenza	Numero	Giornate medie Italia	Costo (€)
Cirrosi ed epatite alcolica	11,5*	55.460**	637.790	305.776.990
Epatocarcinoma	10,74*	12,000***	128.880	53.871.840
Altre malattie del fegato	2,5	57.239**	143.097	59.814.755

* Fonte: AISF 1995

** Fonte: Sistema informatico Sanitario 2003

*** Fonte: intermedia news 2008

Si tratta ovviamente di una stima dei costi diretti, limitata ad un campione limitato di episodi di assistenza alle malattie di fegato e che andrebbe quindi integrato con altri parametri di benchmark (costi di riferimento di altre istituzioni, campione più ampio, etc.) ma che serve comunque a definire un ordine di grandezza che gli ospedali devono sostenere quando non vengono messe in atto strategie specifiche per gestire le epatopatie.

È interessante dedicare un approfondimento ai costi collegati ai trapianti di fegato. Secondo il Centro Nazionale Trapianti il numero dei trapianti di fegato effettuati nel 2010 è di 1.095, considerato che il costo di un trapianto in Italia, quantificato comprendendo le spese prechirurgiche ed i farmaci immunosoppressivi, per la durata di un anno di trattamento, è stimato in circa € 150.000 (dati Italian Liver Trust, 2009) per singolo caso, si arriva ad un costo totale imputabile al SSN di circa € 164.250.000 annui.

Costi indiretti

Nel considerare la voce costi indiretti in prima battuta si è cercato di quantificare le assenze lavorative del malato partendo dalla classificazione della malattia in stadio acuto o cronico. È sembrato congruo ipotizzare in 90 il numero di giorni di assenze lavorative per quanto concerne i casi acuti e in 180 i giorni per i casi cronici (fonte INPS).

Le conseguenti perdite produttive sono calcolate facendo riferimento al reddito lavorativo medio relativo alla classe “lavoratore dipendente.

Considerando la produttività marginale del lavoratore italiano, (Istat 2009) il costo per ciascuna giornata lavorativa persa potrebbe essere stimato in 49,8 € netti.

Pertanto il costo sociale medio annuale, relativo alle sole assenze lavorative,

sarebbe compreso tra i circa 4.482 € e gli 8.964 € nei casi di malattie epatiche acute e croniche, rispettivamente.

Di difficile quantificazione monetaria, ma sicuramente presenti, sono una serie di altri costi sociali indiretti.

Un costo sociale importante è associato alle condizioni fisiche ed emotive del paziente, che peggiorano in maniera direttamente proporzionale con l'aggravarsi della malattia, sino a giungere a volte ad uno stato di depressione cronica. Si tratta di aspetti che non devono essere generalizzati, legati alla personalità del singolo soggetto, ma che si presentano spesso in seguito all'insorgere di malattie invalidanti.

La perdita o riduzione della produttività, spesso, non riguarda solo il soggetto affetto dalla patologia in questione ma anche i caregivers, ovvero le persone a lui più vicine che se ne prendono cura, accompagnandolo ad eseguire visite specialistiche, esami diagnostici presso strutture abilitate o fornendogli assistenza. I costi indiretti sono dunque un elemento di difficile quantificazione monetaria.

Va ricordato che sarebbe opportuno valorizzare anche il costo della eventuale perdita prematura della vita del paziente utilizzando un approccio misto che incroci il valore del capitale umano perso e la mancata propensione alla spesa.

In riferimento all'epatite B la letteratura riporta che i costi associati a questa malattia siano alti e tendano ad aumentare con l'aggravarsi della patologia.

Così come per l'epatite C ai costi diretti delle cure somministrate si aggiungono quelli indiretti collegati alla perdita di produttività e morte prematura delle persone affette dalla malattia.

Alcuni studi condotti sui costi medici diretti per il controllo delle varie fasi dell'epatite B cronica in Francia, Italia, Spagna, Regno Unito, Germania e Svezia

hanno evidenziato un aumento non lineare dei costi medi annuali, in quanto gli stadi di cirrosi scompensata e cancro del fegato sono caratterizzati da costi sproporzionatamente maggiori rispetto agli stadi iniziali di epatite cronica e cirrosi compensata.

Per quanto riguarda il fenomeno dell'abuso di alcol spesso correlato ad epatopatie, l'INAIL stima che in Italia un numero rilevante di persone, ogni anno, subisce un infortunio sul lavoro, con documentati livelli di alcolemia uguali o superiori a 0.80 g/l. Tutto ciò ha costi elevatissimi per lo stato e per le aziende.

La probabilità di infortunio nei bevitori è quattro volte più elevata che negli astemi, l'assenza per malattia nei bevitori è quattro volte più elevata. I problemi collegati al consumo di bevande alcoliche rappresentano, inoltre, la causa del 40% dei cambi di lavoro e la dipendenza si associa dopo alcuni anni a difficoltà nello svolgimento del lavoro, riduzione della capacità lavorativa, assenteismo, alterati rapporti interpersonali.

L'Associazione Ricerca Risorse Umane ha valutato che il 45% di soggetti con funzioni manageriali abusa di alcol.

L'Istituto Superiore di Sanità riporta che “... una percentuale compresa tra il 4 e il 20% di tutti gli incidenti che capitano sui luoghi di lavoro, 940.000 ogni anno secondo le denunce presentate all'INAIL, risulta alcol correlata. Ciò significa che dei 940.000 infortuni segnalati, da 37.000 a 188.000 trovano la loro causa nell'uso e abuso di alcol”.

Infine, non è possibile dimenticare che in prospettiva i costi relativi alle malattie epatiche andranno aumentando nei prossimi anni come conseguenza dell'incremento della percentuale di malati con cirrosi epatica secondo i dati

ISTAT, dell'indagine Multiscopo "Condizione di salute e ricorso ai servizi sanitari" anno 2006.

METABOLITI TOSSICI DEL FEGATO

IL fegato svolge principalmente le seguenti funzioni: filtrazione / metabolismo di tutte le sostanze dal tratto intestinale, attraverso il circuito della vena porta; sintesi di proteine ed altre macro molecole (ad es. fattori di coagulazione); detossificazione da sostanze endogene (ad es. ammonio) e da sostanze esogene (ad es. sostanze stupefacenti, medicine); secrezione, quindi produzione ed escrezione della bile (circa 0.6 l/die); pool per vitamine, proteine, glicogeno, ferro e lipidi.

I metaboliti associati al danno epatico si differenziano tra loro per peso molecolare e caratteristiche chimico-fisiche e gran parte delle tossine è legata all'albumina (bilirubina, bile, aminoacidi e acidi grassi), la quale è il principale trasportatore di proteine. Il concetto di dialisi con albumina è stato sviluppato proprio per rimuovere le sostanze legate all'albumina ed è per questo che è stato ideato un metodo nuovo che combina l'efficacia di sorbenti per la rimozione di sostanze legate all'albumina, con la biocompatibilità delle moderne membrane di dialisi. Un'altra porzione di tossine è invece rappresentata da quelle idrosolubili di basso o medio peso molecolare derivanti o dal danno epatico (ammonio) o dal danno renale, efficacemente rimosse con l'emodialisi o l'emofiltrazione.

Pertanto sistemi di eliminazione delle "tossine epatiche" solubili in acqua o legate all'albumina possono: supportare il processo di rigenerazione del fegato che ha la caratteristica di essere estremamente alta, infatti il 70% del fegato può essere perso per escissione, ma può ancora recuperare gran parte della sua funzionalità; fungere da supporto temporaneo fino al trapianto; alleviare il carico del nuovo organo

trapiantato nei casi di fallimento del trapianto; e come vedremo più avanti, negli specifici paragrafi, tanto altro ancora.

L'aumentata concentrazione sierica di bilirubina, acidi biliari, ossido nitrico, ammonio, lattati, fenoli, aminoacidi aromatici, benzodiazepine endogene, correla con la gravità della epatopatia.

In particolare, la bilirubina si genera dalla degradazione dei globuli rossi dall'eme, il pigmento dell'emoglobina, viene coniugata nel fegato e passa nella cistifellea attraverso la quale può raggiungere l'intestino e venire per una parte eliminata con le feci e, per un'altra parte come urobilina dai reni. La bilirubina non coniugata (indiretta) è legata dall'albumina e viene eliminata per mezzo del promethes, mentre la bilirubina coniugata (diretta) è solubile in acqua e viene rimossa per dialisi.

I fenoli nascono dalla degradazione batterica delle proteine nell'intestino e sono legati all'albumina e coniugati nel fegato, quando avviene un danno epatico riescono, saltando il fegato per mezzo della circolazione collaterale, a raggiungere direttamente il cervello, dove possono provocare danni. I mercaptani o tioli si sviluppano nel fegato quali prodotti intermedi della degradazione delle tossine, sono la causa del fetore epatico e sono idro-solubili.

Un'altra funzione fortemente alterata in caso di epatopatie è la coagulazione, infatti da una parte si manifesta una produzione insufficiente di fattori di coagulazione con conseguente sanguinamento, dall'altra, il contatto con materiali estranei (circuiti extracorporei), porta all'attivazione dei fattori di coagulazione disponibili con conseguente eccessiva coagulazione.

I sistemi di supporto artificiale non biologico, gravati da costi inferiori e caratterizzati da una gestione più semplice sotto il profilo logistico, risultano

maggiormente sperimentati in termini di valutazione e applicazione clinica rispetto ai sistemi bio-artificiali.

RENE-FEGATO: IL MARS

Per quanto riguarda la metodica Mars (*Molecular adsorbent recirculating system* - sistema ricircolante ad adsorbimento molecolare) le principali realtà Italiane ove tali trattamenti vengono eseguiti, con ottimo successo, sono: nell'unità di epatologia dell'ospedale privato accreditato San Giuseppe a Milano; nella clinica medica dell'Università di Padova; in quella nefrologica dell'Università di Bologna; agli ospedali Umberto 1° e Gemelli di Roma; all'Ismett di Palermo e all'ospedale Cardarelli di Napoli.

Nella metodica Mars il sangue è convogliato in un circuito extra corporeo simile a quello usato nell'emodialisi, tuttavia nel dializzatore, separata dal sangue da una membrana semipermeabile che lascia passare le tossine, scorre albumina al posto del liquido dializzante, ciò permette di rimuovere dal sangue non solo le tossine, le cui molecole sono libere nell'acqua plasmatica, come le tossine uremiche, che si accumulano nel sangue dei pazienti con insufficienza renale, ma anche le tossine non eliminate dal fegato legate all'albumina (benzodiazepine, mercaptani, acidi biliari).

I dati riferiti sono per lo più suggestivi per un miglioramento della sopravvivenza accompagnata da significativo miglioramento dell'encefalopatia, del controllo emodinamico e della coagulazione, con decremento dei livelli sierici della bilirubina, dei tossici uremici e dell'ammonio.

La metodica ha inoltre dimostrato efficacia nel rimuovere dal sangue sia le tossine epatiche sia quelle uremiche, una costante tollerabilità nei pazienti trattati ed una buona clearance delle molecole così veicolate nel sangue.

I BIOREATTORI

Il vero obiettivo di chi tratta l'insufficienza epatica è tuttavia ricostruire letteralmente l'organo malato. Con i precedenti sistemi il fegato si 'pulisce', invece con la versione bioartificiale (ribattezzata BAL, *bio-artificial liver*) si introduce un ulteriore elemento verso il recupero della funzionalità, cioè la capacità di fare la sintesi degli aminoacidi e di altri fattori di sintesi epatica attraverso l'opera degli epatociti umani. Tra i ponti al trapianto di fegato più avanzati citiamo il detossificatore epatico-bioreattore utilizzato all'università di Amsterdam da R.A. Chamuleau, dove si introducono epatociti porcini ed ossigeno nel plasma dei pazienti attraverso un filtro (Hepat Assist), e il modello Mels sperimentato da Jakob Gerlach e Igor Sauer al campus Charité a Berlino, che utilizza cellule umane non "congelate", dotate della massima funzionalità. Epatociti umani crioconservati, coltivati nella banca dell'università di Ferrara, si utilizzano in genere nella sperimentazione italiana. La metodica passa per l'iniezione delle cellule epatiche in un filtro, dove giunge il plasma già separato dei pazienti trattati con il fegato o con il rene-fegato artificiale (metodica già utilizzata con successo in Italia)

In questo caso, la detossificazione del plasma, e non del sangue intero, è praticamente obbligata, in quanto consente di abbattere la reazione antigenica che altrimenti comprometterebbe la vita del paziente. Le cellule di maiale, pur presentando il rischio teorico della trasmissione di alcuni virus suini (eliminabile

se si usano fegati di maiali transgenici) non hanno perso richiamo, infatti gli epatociti umani provengono in genere da fegato non trapiantabili poiché spesso steatosici, e per di più crioconservati, quindi dotati di minor vitalità. In media, per ripristinare le funzioni del fegato, occorre introdurre durante l'emodialisi, insieme a ossigeno, 25 milioni di cellule epatiche umane, tenendo conto del fatto che si riprodurranno più lentamente che in condizioni normali. Anche per tale motivo, il pur promettente utilizzo del bioreattore a cellule umane, non appare nel complesso tecnicamente possibile senza un coordinamento a livello quantomeno regionale. Le cellule di maiale hanno portato a notevoli risultati nelle epatiti fulminanti, consentendo in quattro anni di salvare dieci pazienti su quattordici (72 per cento contro media del 54 per cento), per metà affetti da infezione di virus B, e sottoposti a trattamenti durati fino a 35 ore consecutive. Il prossimo obiettivo però va verso l'utilizzo di cellule umane, o meglio di epatociti immortalizzati che, oltre ad abbattere i rischi residui di reazione antigenica, consentano trattamenti più lunghi in attesa dell'organo nuovo (in media oggi si aspettano 48 ore).

LE TECNICHE SUL PLASMA: PROMETHEUS

Un'altra metodica ideata per la terapia sostitutiva della funzione detossificante del fegato è denominata Prometheus. Il sistema Prometheus è costituito da un circuito primario (plasmafiltro e dializzatore) ed uno secondario (filtri adsorbenti per la rimozione della bilirubina) e realizza una rimozione combinata di molecole tossiche legate all'albumina e di molecole tossiche idrosolubili mediante l'utilizzo di un sistema di adsorbimento e separazione frazionata del plasma (*Fractionated Plasma Separation and Adsorption* FPSA).

Il sangue passa per la separazione delle cellule ematiche dal plasma, la frazione composta dall'albumina passa attraverso una membrana di polisulfone (AlbuFlow) che contemporaneamente preleva l'albumina con le sostanze ad essa legate e le componenti del plasma aventi peso molecolare < 250 KD e la fa passare per due filtri che la depurano dalle tossine ad essa legate.

Una volta ripersa l'albumina e ricostituito il sangue intero, avviene la dialisi in un secondo circuito, dove vengono rimossi ammonio, urea ed altre sostanze accumulate nella sindrome epatorenale. Tutte queste sostanze vengono rimosse attraverso degli adsorbenti che sono: il prometh 01, costituito da una resina altamente porosa, senza cariche elettriche ed adsorbente verso sostanze come fenoli, triptofano e acidi della bile, ed il prometh 02 costituito invece da una resina a scambio ionico alcalino, carica di ioni Cloro ed adsorbente verso sostanze come la bilirubina non coniugata, acido urico.

Per integrare i due circuiti è utilizzato un monitor di emodialisi modificato; un catetere di dialisi standard a doppio lume viene connesso al circuito ematico extracorporeo (circuito primario); la membrana di AlbuFlow separa il circuito primario dal secondario che contiene il plasma filtrato, in tal modo l'operatore può decidere se effettuare una emodialisi convenzionale o se associarla alla detossificazione albuminica.

Lavorare sul plasma è più facile che lavorare sul sangue intero ed è molto più biocompatibile perché lo stress della circolazione extracorporea si fa sentire molto di più a livello delle cellule del sangue che non sulla parte fluida plasmatica.

Nella terapia Prometheus l'anticoagulazione è necessaria ed è coadiuvata dal sistema citrato - calcio in cui il citrato viene infuso nella linea ematica arteriosa e lega il calcio libero (calcio ionizzato) nel circuito extracorporeo prevenendo la

coagulazione, poiché parte di questo calcio è legato all'albumina e non disponibile per la coagulazione. Prima che il sangue ritorni all'organismo del paziente, il calcio viene infuso nella linea venosa, recuperando così il valore fisiologico e la normale capacità coagulatoria e, poiché solo il circuito extracorporeo è anticoagulato, il rischio di sanguinamento per il paziente è minimizzato.

L'apparecchio Prometheus controlla l'infusione di Citrato e Calcio, garantendo così: la massima sicurezza, in quanto i flussi citrato e calcio sono governati insieme tramite un sistema di calcolo computerizzato che li collega proporzionalmente al flusso ematico; che il Calcio ionizzato del paziente venga controllato regolarmente secondo uno schema indicato dalla macchina; che il risultato della misurazione venga inserito sul display, dove un algoritmo calcola il flusso di infusione del Calcio e che l'obiettivo della concentrazione sierica del Calcio ionizzato sia di 1.1 – 1.3 mmol/l.

La casistica di Prometheus è più recente e quindi più limitata rispetto a quella con tecnica Mars, ma ambedue sfruttano due principi di fisica: dialisi per allontanare le molecole libere ed adsorbimento per rimuovere le molecole di albumina.

Le ricerche su Prometheus sono partite dopo il successo di alcuni trattamenti emodialitici su pazienti affetti da encefalopatia epatica.

Negli ultimi vent'anni l'utilizzo di filtri di membrana sempre più sofisticati ha aperto la strada a tecniche di emodiafiltrazione e alla sperimentazione dell'emoperfusione con carbone vegetale.

Prometheus è, in parte, figlio della plasmaferesi a cascata, altra metodica sperimentata dagli anni Sessanta, con la quale in poco più di due ore è possibile rinnovare alcune sostanze tossiche (bilirubine e sali biliari) su 3-5 litri di plasma.

Considerato che il numero di trapianti di organo in Italia é in costante aumento per quanto riguarda rene e fegato mentre sono diminuiti i trapianti cardiaci (fonte: Ministero della Salute), normalmente per insufficienze epatiche severe non vi sono terapie promettenti a parte il trapianto, ma vi sono molti meno organi del necessario, quindi appare chiaro come tale sistema diventa un'importante periodo ponte per il trapianto soprattutto in casi di: intossicazioni (funghi, suicidi etc.); sindrome epatorenale; disfunzione o non funzione post trapianto; insufficienza epatica acuta verso cronica; scompenso da cirrosi epatica cronica; dopo resezione epatica parziale con bilirubina > 10 mg/dl; encefalopatia epatica isolata con bilirubina > 10 mg/dl; prurito intrattabile dovuto ad insufficienza epatica.

È stato dimostrato come il sistema Prometheus sia adatto a controllare i principali disturbi metabolici dell'insufficienza epatica / renale. La sua capacità di rimuovere alcune citochine fa sorgere l'aspettativa che Prometheus possa ridurre la vasodilatazione splenica di ESLD.

Nell'era MELD (model per la SLD) con il punteggio MELD per la valutazione degli organi (creatinina, INR, bilirubina), il ruolo di un tale sistema si suppone crescente, offrendo una possibilità ai pazienti in lista di attesa per trapianto d'organo senza sviluppo di scompenso metabolico e complicazioni secondarie.

HEPALIFE

HepaLife è un nuovissimo e promettente fegato artificiale o bioartificiale progettato per funzionare fuori dal corpo del paziente per eliminare le sostanze di scarto presenti nel plasma.

Il dispositivo mima le funzioni del fegato umano eliminando dalla circolazione sanguigna del paziente alcune tra le più importanti sostanza tossiche, ad esempio

nei test eseguiti è stato capace di ridurre del 75% il livello di ammoniaca in 24 ore (caratteristica necessaria per il trattamento di gravi problemi epatici).

Il funzionamento è abbastanza semplice: il sangue del paziente viene fatto confluire in un filtro per separare il sangue del paziente in plasma e parte corpuscolata (globuli rossi, piastrine, globuli bianchi, etc.).

All'interno del dispositivo, costituito da un bioreattore contenente cellule PICM-19, viene fatto passare solo il plasma per eliminare le tossine. Nel bioreattore vengono costantemente controllati gas e temperatura per garantire le migliori prestazioni possibili dalle cellule.

Le PICM-19 sono cellule staminali embrionali del fegato derivate da epiblasti del maiale capaci di espandersi e crescere mantenendo le funzioni epatiche.

DIAPACT CRRT

Il Diapact CRRT, sistema compatto, viene impiegato all'istituto dei Tumori di Milano dall'inizio di agosto 2005. Il suo funzionamento è in qualche modo analogo a una parte del Prometheus, infatti l'albumina, separata dal sangue, attraversa due colonne contenenti resine che assorbono le tossine ad essa legate per poi essere reimmessa a valle.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

Il fegato artificiale è oggi oggetto di molti protocolli sperimentali anche nel trattamento dell'insufficienza epatica acuta in pazienti affetti da epatocarcinoma.

Il detossificatore Mars viene utilizzato per la detossificazione epatica prima dell'intervento chirurgico, successivamente all'intervento stesso per il trattamento dell'insufficienza epatica transitoria e infine in corso di chemioterapia, nei casi in cui subentra insufficienza epatica o epatorenale per accumulo da farmaci. L'obiettivo è da una parte limitare i viaggi della speranza dei malati verso altre regioni o altre nazioni, dall'altra abbattere i costi della gestione domiciliare e dei continui ricoveri dei pazienti soggetti a scompenso.

L'utilizzo del trapianto di fegato, come terapia negli epatocarcinomi primitivi, incoraggia gli istituti oncologici a sperimentare metodi di detossificazione epatica di ancor più recente elaborazione.

Tale aspetti rivestono un ruolo essenziale nella pratica clinica e di ricerca, in quanto rendono possibile coniugare da un lato la necessità di nuove tecnologie mirate allo studio ed al trattamento dei pazienti e dall'altro imprescindibili esigenze di farmaco economia, garantendo quindi un'attenta valutazione dell'impatto che gli stessi hanno o possono avere sul sistema sanitario in generale.

Dunque, l'approccio orientato unicamente all'efficacia clinica ed all'operatività pratica dei medici si scontra spesso con le esigenze economiche, politiche e di management dei Decisori Aziendali, chiamati sempre più spesso ad effettuare scelte drastiche che incidono inevitabilmente sull'attività clinica, sulla ricerca e quindi direttamente sulle nuove tecnologie.

Nel caso specifico delle Epatopatie croniche, dati di letteratura dimostrano sempre più che le specialità cliniche interessate tendono in generale a somigliarsi nella

pratica clinica, rinunciando spesso al quel principio di efficacia operativa che consiste nello svolgere le stesse attività meglio di quanto facciano i “concorrenti”. In seguito agli studi condotti durante il terzo anno di dottorato, è apparso chiaro che la vera fonte di vantaggio competitivo, sostenibile e duraturo, è la capacità di distinguersi nelle scelte, differenziando così la stessa risposta clinica in risposta ai mutamenti sempre più repentini della domanda di salute.

Tale differenziazione però non deve essere ricercata solo nei protocolli adottati dalle diverse Unità Operative all’interno dell’uno o dell’altro Dipartimento, ma dovrà essere sempre più garantita nei servizi offerti ai pazienti da parte di tutta l’Azienda.

A questo scopo, è fondamentale progettare e far sviluppare un orientamento a tutti i nuovi sistemi di valutazione e allo studio delle varie patologie affrontate, a vario livello, dall’organizzazione aziendale.

In altri termini, è necessario coordinare ed indirizzare tutti gli sforzi dell’Organizzazione verso l’obiettivo della creazione del “valore” delle nuove tecnologie per il paziente e per l’Azienda Sanitaria.

A fronte di questo obiettivo, progettare il cambiamento organizzativo significa ricercare soluzioni specifiche, atte a migliorare l’integrazione verticale ed orizzontale tra i processi aziendali, affinché la “macchina azienda” diventi “organismo” unitario con il “pilota clinico” che, per la sua specialità, sarà in grado di reagire tempestivamente ai cambiamenti in generale, ed alle tecnologie ed al concetto di salute in particolare.

Non si può non tener conto poi di questioni importanti come la paura del cambiamento, atteggiamento connaturato spesso nell’attività clinica quotidiana, naturalmente orientata a conservare quanto già acquisito attraverso l’esperienza

che, seppure migliorata passo dopo passo dall'aggiornamento, è comunque condizionata dalla medicina difensivistica scaturita dalle sempre più innumerevoli denunce da parte degli stessi assistiti.

L'altro ostacolo, individuato durante lo studio ed oggetto di particolare attenzione, è l'improvvisazione spesso scaturita da percorsi obbligati da budget aziendali ma anche dagli entusiasmi, non sempre scevri da spinte personalistiche, dei medici responsabili delle varie strutture, semplici o complesse, interessate.

Appare quindi utile mettere in atto soluzioni e meccanismi utili a:

- minimizzare i conflitti e le resistenze tra tutti gli attori coinvolti;
- favorire la fluidità dei rapporti e l'efficienza dell'organizzazione;
- sfruttare al massimo il potenziale offerto dalle nuove tecnologie da utilizzare, nel nostro caso, nella diagnosi e nella terapia delle epatopatie croniche;
- ottimizzare le risorse a disposizione.

Tenendo presente queste premesse e attenendoci all'argomento di interesse del nostro studio, abbiamo voluto prendere in considerazione le possibilità, le conseguenze, i costi ed i benefici derivanti dalla messa in atto di sistemi in grado di fornire un supporto extracorporeo alla funzione epatica deficitaria in corso di varie patologie croniche del fegato, rilevando, molto semplicemente che tali sistemi risultano vantaggiosi per il Sistema Sanitario Nazionale andando essi a migliorare tutti gli indicatori di performance sopra citati.

L'applicazione di tali sistemi permetterà: ai pazienti epatopatici di rivoluzionare, migliorandole, le aspettative e la qualità di vita; ai clinici di offrire un'assistenza specialistica sempre più efficace ed efficiente al passo con le novità scientifiche, utile anche come garanzia di qualità dell'operato quotidiano; alle Direzioni Strategiche Aziendali in generale ed Ospedaliere in particolare, di avere uno

strumento vincente per poter tentare di competere con la sanità privata al fine di garantire la salute pubblica nel rispetto dei Budget Aziendali.

BIBLIOGRAFIA

1. Rifai K, Ernst T, Bahr MJ, Schneider A, Hafer C, Haller H, Manns MP, Fliser D. Prometheus – a new extracorporeal system for the treatment of liver failure, *J Hepatol* 39 (2003) 984-990;
2. Krause A, Prometheus – a new extracorporeal liver support therapy. In Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagán JC, Rodés J, editors. *Progress in the Treatment of Liver Diseases*. Ars Medica 2003, p. 437-443;
3. Kramer L, Bauer E, Schenk P, Steininger R, Vigl M, Mallek R. Successful treatment of refractory cerebral oedema in ecstasy/cocaine-induced fulminant hepatic failure using a new high-efficacy liver detoxification device (FPSA-Prometheus). *Wien Klin Wochenschr* (2003) 115/15-16: 599-603;
4. Herget-Rosenthal S, Treichel U, Saner F, Pietruck F, Broelsch C, Gerken G, Philipp T, Kribben A. Citrate anticoagulated modified fractionated plasma separation and adsorption: first clinical efficacy and safety data in liver failure. *ASN* 2003;
5. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Krause A, Haller H, Manns MP, Fliser D. PROMETHEUS – A NEW EXTRACORPOREAL DEVICE FOR THE TREATMENT OF LIVER FAILURE. *EASL* 2003;
6. Rifai K, Cantz T, Manns MP, Nashan B, Strassburg CP. Prometheus – ein neues Verfahren bei Leberversagen, *Transplantationsmed. Suppl.* 2003, S.13;
7. Krisper P, Stauber R, Haditsch B, Trauner M, Holzer H, Schneditz D. MARS versus Prometheus: Comparison of Reduction Ratios (RR) as a Measure of Treatment Dose in Two Different Liver Detoxification Devices, *EASL* 2004, Berlin, 14.-18.4.2004 (poster);
8. Rifai K, Matthias J. Bahr, Andrea Schneider, Michael Ott, Michael P. Manns New Devices in Liver Replacement Therapy, *Med Klin* 2003;98:750-3;
9. Krisper P, Stauber R, Haditsch B, Trauner M, Holzer H, Schneditz D. Mars versus Prometheus: Vergleich von Clearanceverlauf und Reduktionsquotienten (Poster *Wiener Intensivmed. Tage* 2004);
10. Giusti G., Ruggiero G., Galanti B., Piccinino F., Sagnelli E., Gallo C.: Chronic active hepatitis in Italy: a multicentric study on clinical and laborator data of 1154 cases. *Pepato-Gastroenterology* 1983;30:126-30;
11. Giusti G., Galanti B., Gaeta GB, Sagnelli E., Piccinino F., Ruggiero G. Clinical presentation and natural history of chronic persistent hepatitis. A multicentre retrospective study on 1197 cases. *Ital. J. Gastroenterol* 1991;23:111-8;
12. Giusti G., Sagnelli E., Gallo C., Piccinino F., Galanti B., Gaeta GB. The etiology of chronic hepatitis in Italy: a multicentre study. *Pepato-Gastroenterology* 1994;41:397-400;
13. De Bac C., Stroffolini T., Gaeta GB, Taliani G., Giusti G. Pathogenetic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma: a multicenter Italian study. *Hepatology* 1994;20:1225-30;
14. Stroffolini T., Andreone P., Andriulli A., Ascione A., Craxì A., Chiaramonte M., et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol* 1998; 29:944-52.
15. Stroffolini T. The changing pattern of hepatitis B virus infection over the past three decades in Italy. *Digestive and Liver Disease* 2005;37:622-627;
16. S. Bellentani, C. Tiribelli, G. Saccoccio, M. Sodde, N. Fratti, C. De Martin, G. Cristianini and the Dionysos Study Group;
17. Prevalence of chronic liver disease in the general population of Northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology* 1994,20 (6): 1442-1449;
18. Romanò et al. Low prevalence of anti-HCV antibody among italian children. *Infection*. 1994; 22: 350-352;
19. D'Amelio et al. Low prevalence of anti-HCV antibody among Italian air force recruits. *Scand. J. Infect. Dis.* 1995 27: 12-14;
20. Stroffolini T., Menchinelli M., Taliani G. et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in a small Central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital. J. Gastroenterol.* 1995; 27: 235-8;

21. Guadagnino V., Stroffolini T., Rapicetta M. et al. Prevalence, risk factors and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community based survey in Southern Italy. *Hepatology*. 1997; 26: 106-111;
 22. Di Stefano R., Stroffolini T., Ferraro D. et al. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J. Med. Virol.* 2002;67:339-44;
 23. Maio G., D'Argenio P., Stroffolini T. et al. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a Southern Italian town. *J. Hepatol.* 2000;33:116-20;
 24. S. Bellentani, G. Pozzato, G. Saccoccio, M. Crovatto, L. S. Croce', L. Mazzoran, F. Masutti, G. Cristianini, C. Tiribelli - Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999; 44: 874-880;
 25. Fattovich G et al Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors *Gastroenterology* 2004; 127:S 35-S50;
 26. Sangiovanni A et al Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance *Gastroenterology* 2004;126:1005-1;
 27. Benvegnù L et al Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications *Gut* 2004;53:744-9;
 28. Epidemiologia delle epatopatie acute e croniche in Italia a cura della commissione "epidemiologia" dell'associazione italiana per lo studio del fegato (a.i.s.f.)- finito di stampare febbraio 2007;
 29. Fattovich G et al Effect of hepatitis B and C virus infection on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2886-95;
 30. Stroffolini T. et al Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy *J Hepatol* 1998; 29: 944-52;
 31. Trevisani F et al Etiological factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and non cirrhotic Italian patients *Cancer* 1995; 75: 2220-32;
 32. Chiesa R et al Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrhosis *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 213-6;
 33. Proposta per un Piano Nazionale per il controllo delle malattie Epatiche. Definizione Ambiti e Possibili interventi. Libro Bianco AISF 2011;
 34. Mazzella G et al Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV related liver cirrhosis *Hepatol* 1996;24: 141-47;
 35. Bruno S et al Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study *Hepatology* 1997; 24: 754-58;
 36. EUROHEP: European concerted action on HCV and HBV-related cirrhosis 2004 *Gastroenterology* 2004; 126: 102-10 men and women *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323-31;
 37. Pagliaro L et al Alcohol and HBV infection as a risk factors for hepatocellular carcinoma in Italy: a multicentric controlled study *Hepatogastroenterology* 1983; 30: 48-50;
- Altre.

SITOGRAFIA

- ✓ <http://it.osha.eu.int/research/> <http://www.worldbank.org> <http://www.imf.org> <http://www.ilo.org>
<http://www.who.int/en/> ;
- ✓ <http://www.interno.it> <http://www.welfare.gov.it> <http://www.ministerosalute.it> <http://www.inail.it>
<http://www.inps.it> ;
- ✓ <http://www.cgil.it> <http://www.cisl.it> <http://www.uil.it> <http://www.filleacgil.it>
<http://www.cgilumbria.it>;
- ✓ <http://www.ispesl.it> <http://www.iss.it> <http://www.caritasroma.it> <http://www.censis.it> ;
- ✓ <http://www.cestim.org> <http://www.cnel.it> <http://www.cnr.it> <http://www.eurispes.it> <http://www.gruppo-cerfe.org> <http://www.iims.it>;
- ✓ <http://www.istat.it> <http://www.snop.it> <http://www.iismas.it> <http://www.sicurezzaonline.it>
<http://www.ambientediritto.it> <http://www.anmil.it>;
- ✓ <http://www.articolo21.it>;
- ✓ <http://www.libero.it/>;
- ✓ <http://www.salute.gov.it/>;
- ✓ <http://www.webaisf.org/>;
- ✓ <http://www.unict.it/>;
- ✓ <http://www.epicentro.iss.it/>;
- ✓ <http://www.ulss7.it/magnoliaPublic/homepage.html>;
- ✓ <http://www.inps.it/portale/default.aspx>;
- ✓ <http://www.google.it/>;
- ✓ <http://www.medweb.it/riviste/Archivio/old/doctor/2005/1205p34.pdf>;
- ✓ <http://www.medweb.it/riviste/Archivio/old/doctor/2005/doc1205.htm>;
- ✓ <http://italiasalute.leonardo.it/News.asp?ID=4275>;
- ✓ http://www.anibec.it/il_fegato_artificiale.html;
- ✓ <http://www.who.int/en/>;
- ✓ http://europa.eu/agencies/regulatory_agencies_bodies/policy_agencies/ecdc/index_it.htm;
- ✓ Altri...