





Le Cure Palliative nel paziente con cirrosi epatica Documento intersocietario SICP- AISF- SIMG

SICP – Società Italiana di Cure Palliative

Alessandro Valle (co-coordinatore)
Alice Summa, Chiara Taboga

AISF – Associazione Italiana per lo Studio del Fegato

Paolo Caraceni (co-coordinatore)

Paolo Angeli, Barbara Lenzi, Andrea Martini, Mario Masarone, Oliviero Riggio

<u>SIMG – Società Italiana di Medicina Generale e Cure Primarie</u>

Ignazio Grattagliano, Claudio Polistina, Claudio Cricelli

Hanno contributo alla stesura finale: Maurizio Cancian (SIMG), Pierangelo Lora Aprile (SIMG), Luciano Orsi (SICP)

INDICE	Pag		
Presentazione	4		
Epidemiologia, storia naturale e impatto economico della cirrosi epatica	5		
La dimensione sociale	10		
Le Cure Palliative nel paziente con cirrosi epatica	14		
Quando attivare i servizi di Cure Palliative per i pazienti con cirrosi epatica	18		
La rete di Cure Palliative In Italia	23		
Le competenze della Medicina Generale			
La valutazione multidimensionale dei bisogni			
La pianificazione progressiva e condivisa delle cure	33		
Aspetti clinico-assistenziali	36		
Encefalopatia	36		
• Ascite	39		
• Depressione	44		
Disturbi del sonno	47		
• Dolore	49		
• Prurito	52		
La gestione della quotidianità: rispondere ai bisogni fisici, psicologici, esistenziali	56		
Appendici	63		

PRESENTAZIONE

Le cure palliative rappresentano il modello di assistenza appropriato per rispondere ai bisogni multidimensionali delle persone inguaribili, caratterizzate dalla fragilità, non solo conseguente alla malattia, ma anche alla complessità dovuta ai cambiamenti demografici e socio-economici che la nostra società sta vivendo.

Dopo aver avviato questo modello di cura verso le persone affette da cancro, oggi si sta tentando di orientare una presa in carico anche verso coloro che sono affetti da patologie non oncologiche e dalle insufficienze d'organo che da un punto di vista epidemiologico rappresentano oltre il 60% dei bisogni di cure palliative.

Il paziente con cirrosi epatica è un paziente fragile e contemporaneamente complesso; la malattia coinvolge la sfera bio-psico-sociale in un percorso che compromette fortemente la qualità della vita. L'azione preventiva e precoce dei professionisti che si prendono cura del malato affetto da cirrosi epatica è fondamentale per un approccio che possa dare risposte appropriate in ogni fase della malattia, assecondando il volere del malato.

Per poter garantire la continuità assistenziale siamo convinti che debba esistere una fattiva collaborazione ed integrazione tra i medici di medicina generale, gli specialisti nelle malattie del fegato e i palliativisti che unitamente possono contribuire ad una pianificazione delle cure per una gestione di tutti gli aspetti clinici, sociali e psicologici e relazionali con ricadute anche sulle famiglie, che questa malattia comporta.

Siamo quindi certi che questo documento intersocietario possa contribuire a diffondere una cultura che miri ad intercettare precocemente coloro che sono affetti da cirrosi epatica per affrontare in maniera chiara, uniforme e anticipatoria le difficoltà inevitabili legate alla gestione di questa malattia.

Italo Penco - SICP

Tel. Jen

Claudio Cricelli - SIMG

Munul

4

Salvatore Petta – AISF

She de Polho

EPIDEMIOLOGIA, STORIA NATURALE E IMPATTO ECONOMICO DELLA CIRROSI EPATICA

Epidemiologia

La cirrosi epatica è un'importante causa di morbilità e mortalità in tutto il mondo (1). In Europa, l'incidenza di nuovi casi di cirrosi epatica è pari a circa 15-25 ogni 100.000 abitanti per anno, con oltre 170.000 morti ogni anno (2). In Italia, l'incidenza di nuovi casi è stimata approssimativamente in 30-60 ogni 100.000 abitanti per anno, con mortalità annua di circa 15.000 pazienti per anno (3). La cirrosi epatica è tra le prime 5 cause di morte nei soggetti in età a maggiore attività produttiva (25-54 anni), superiore a quelle di altre malattie molto diffuse come infarto del miocardio, malattie cerebro-vascolari, diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva e insufficienza renale cronica (3, 4). Circa 1.000 pazienti con cirrosi epatica ricevono ogni anno un trapianto di fegato in Italia (3).

Le più comuni cause di cirrosi epatica sono l'abuso etilico, le epatiti virali croniche (da virus dell'epatite B con/senza delta e dell'epatite C) e la steatoepatite non alcolica a genesi metabolica. Accanto a queste, esistono numerose altre cause meno frequenti di cirrosi epatica nel soggetto adulto quali, ad esempio, autoimmunità, accumulo di ferro e rame, malattie vascolari e genetiche; spesso più cause coesistono nello stesso individuo. L'efficacia dei nuovi farmaci per la cura dell'epatite C ed il progressivo incremento della prevalenza di obesità nella popolazione stanno rapidamente cambiando l'epidemiologia della cirrosi epatica, con un drastico calo della prevalenza dell'eziologia virale ed un aumento di quella metabolica (5).

Storia naturale

Secondo il paradigma tradizionale, la storia naturale della cirrosi epatica si distingue in due fasi: una prima fase di cirrosi compensata, spesso asintomatica, seguita da una seconda fase di scompenso, a volte con rapida evoluzione, dominata dalle complicanze cliniche della malattia (ascite, emorragie da varici gastro-esofagee, encefalopatia epatica, infezioni batteriche), che si aggrava progressivamente e, in assenza di trapianto di fegato, conduce nella maggioranza dei casi a morte. In realtà appare ora chiaro come, anche in fase di scompenso, la cirrosi epatica debba essere considerata un processo dinamico: da un lato, lo sviluppo di efficaci terapie eziologiche (ad esempio, l'astinenza da alcol nella cirrosi alcolica ed i trattamenti antivirali per l'epatite B e C) può portare a stabilizzazione o anche a regressione dello scompenso; d'altra parte, in ogni stadio di malattia, inclusa la fase di compenso, un episodio di scompenso acuto può causare insufficienza epatica acuta su cronica, caratterizzata da insufficienza d'organo extra-epatica e alto rischio di morte a breve termine (6).

I pazienti con cirrosi compensata presentano un basso rischio di mortalità, pari all'1% annuo, e progrediscono alla fase di scompenso con un'incidenza pari al 5-7% per anno. Una volta sviluppato lo scompenso, la probabilità di sopravvivenza è generalmente inferiore ai 3-5 anni (7).

I pazienti con cirrosi epatica in fase avanzata hanno quindi una prognosi severa e, inoltre, vanno incontro ad una marcata compromissione della qualità di vita, che coinvolge tutti i differenti domini normalmente considerati (benessere fisico, materiale ed emozionale, autodeterminazione, sviluppo personale, relazioni interpersonali, inclusione sociale, diritti ed *empowerment*), fino ad arrivare ad una condizione di allettamento e totale dipendenza dai *caregivers* (8, 9).

La cirrosi scompensata è caratterizzata non solo dalla compromissione della funzione epatica, ma anche dal coinvolgimento sistemico di organi e sistemi extra-epatici, tra cui:

- encefalo: encefalopatia epatica, da alterazioni subcliniche a deterioramento delle funzioni generali, stupor e coma;
- reni: insufficienza renale acuta fino alla sindrome epato-renale;

- *apparato cardiovascolare:* circolazione iperdinamica e cardiomiopatia cirrotica con disfunzione sistolica e diastolica;
- apparato gastrointestinale: emorragia da varici gastro-esofagee, gastropatia ipertensiva e/o emorroidi, dismicrobismo e traslocazione batterica;
- sistema della coagulazione: diatesi emorragica e trombotica, dovute a deficit nella sintesi di fattori coagulanti ed anticoagulanti;
- surreni: inadeguata produzione di cortisolo in risposta allo stress;
- polmoni: sindrome epato-polmonare, ipertensione porto-polmonare;
- sistema immunitario: infiammazione sistemica e disfunzione dell'immunità innata;
- apparato muscolare: sarcopenia;
- apparato locomotore: osteoporosi.

La terapia ottimale in questa fase avanzata della malattia è il trapianto di fegato, ma una larga percentuale di pazienti con cirrosi epatica scompensata non è candidabile al trapianto per età e comorbidità, e potrebbe giovarsi del supporto delle cure palliative (10-12) (Figura 1).

La prevalenza di questi soggetti è destinata ragionevolmente ad aumentare in futuro, vista la crescente prevalenza sia di cirrosi ad eziologia metabolica, caratterizzata dalla presenza di multiple comorbidità (diabete, ipertensione arteriosa, obesità) e da un'età più avanzata alla diagnosi (fattori che possono controindicare l'accesso alla lista di attesa per trapianto) che ad eziologia alcolica, con complicanze cliniche frequentemente associate a problematiche sociali e psicologiche.

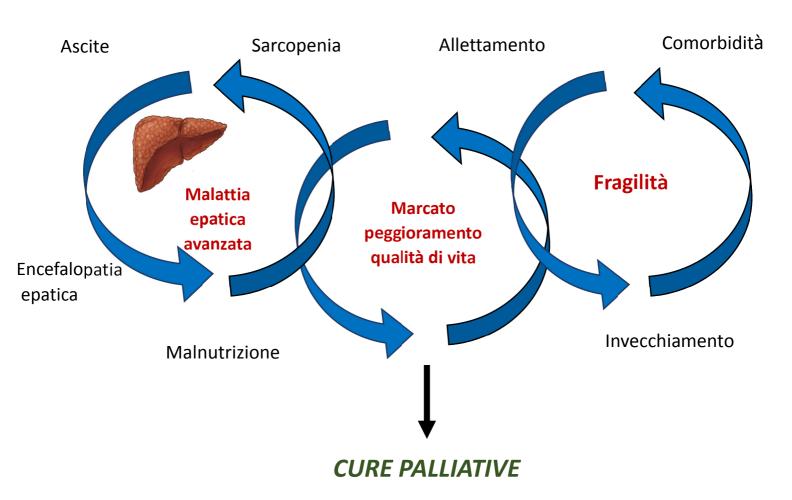


Figura 1. Ruolo delle cure palliative nel paziente con malattia epatica avanzata

Aspetti economici

Il costo economico della cirrosi epatica scompensata è particolarmente elevato. Accanto ai costi diretti (ospedalizzazioni, prestazioni sanitarie in regime di ricovero e ambulatoriali, farmaci), vanno aggiunti quelli indiretti rappresentati, tra l'altro, da perdita di produttività lavorativa, riduzione della qualità di vita, tempo necessario per la cura e l'utilizzo dei servizi sanitari e tempo dei caregivers dedicato al paziente. Nel 2014, negli Stati Uniti, i costi diretti annuali sono stati stimati in circa 2,5 miliardi di dollari, mentre quelli indiretti fino a 10,6 miliardi (13).

La distribuzione dei costi nei vari stadi di malattia mostra un aumento di circa 10 volte nella progressione dalla classe A di Child-Pugh (pazienti con malattia compensata) alla classe C di Child-Pugh (pazienti con malattia scompensata) (14).

È interessante notare come le ospedalizzazioni dovute a cirrosi epatica siano, sia negli Stati Uniti che in Europa, inclusa l'Italia, significativamente più costose di quelle causate da scompenso cardiaco o broncopneumopatia cronica ostruttiva, principalmente a causa della durata della degenza (15). Inoltre, negli Stati Uniti, dal 2001 il tasso di ospedalizzazione annua ed i costi di ospedalizzazione sono incrementati del 100% in 10 anni (16). Le cause di ospedalizzazione sono, nella maggioranza dei casi, legate a complicanze della malattia epatica, le più frequenti delle quali sono rappresentate da ascite, encefalopatia epatica ed infezioni batteriche. Tuttavia, una parte dei ricoveri da altre cause può essere indirettamente connessa alla malattia di fegato, come nel caso di traumi da cadute per encefalopatia epatica e condizioni di fragilità da sarcopenia e osteoporosi. Le ri-ospedalizzazioni precoci sono eventi comuni nei pazienti con cirrosi epatica scompensata e si verificano a causa della recidiva della complicanza iniziale, dello sviluppo di una nuova complicanza nel decorso della malattia o a causa di complicanze risultanti dal primo ricovero (ad esempio, in caso di infezioni nosocomiali). Pazienti definiti fragili e con limitate risorse nella gestione extraospedaliera appaiono più predisposti alla riammissione precoce (17). Gli studi pubblicati, inclusi quelli eseguiti in Italia, documentano una ri-ospedalizzazione a 30 giorni del 20-25% nelle popolazioni non selezionate di pazienti con cirrosi epatica (18, 19), ma addirittura sino al 35-40% nei pazienti con cirrosi epatica dimessi dopo la risoluzione di un'infezione batterica e/o fungina (20) o dopo un ricovero per cirrosi scompensata (21-24).

Inoltre, uno studio britannico ha osservato che una percentuale fino al 50% di tutte le riammissioni entro 30 giorni dalla dimissione si verifica nell'ultimo anno di vita (25). I tassi di riammissione a 90 giorni variano tra il 30% ed il 50% (19, 26) e possono arrivare fino a circa il 75% a 12 mesi (20).

La dimissione dall'ospedale del paziente con cirrosi scompensata rappresenta un momento particolarmente complesso. In una minoranza di casi i pazienti sono in grado di tornare alla loro normale vita sociale e lavorativa all'interno della comunità, ma più frequentemente necessitano di presa in carico e stretto monitoraggio da parte dei servizi ambulatoriali ospedalieri ed extraospedalieri e/o di assistenza domiciliare di varia intensità.

In tale contesto, si comprende come la rete di assistenza extra-ospedaliera sia stata proposta quale strumento per ridurre la necessità di ri-ospedalizzazione, cercando di prevenire lo sviluppo di complicanze e/o favorendone, quando possibile, la gestione domiciliare, con l'obiettivo di ottenere, accanto a migliori risultati in termini puramente clinici, un chiaro beneficio della qualità di vita del paziente e dei *caregivers*, nonché una consistente riduzione dei costi sanitari.

Bibliografia:

- 1. GBD 2015. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2015; 388: 1545-1602.
- 2. Pimpin L et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. J Hepatol. 2018; 69: 718-735.
- 3. Libro bianco AISF 2011. Proposta per un piano nazionale per il controllo delle malattie epatiche. Definizione ambiti e possibili interventi. http://www.webaisf.org.
- 4. Asrani SK et al. Increasing Health Care Burden of Chronic Liver Disease Compared With Other Chronic Diseases, 2004-2013. Gastroenterology. 2018; 155: 719-729.
- 5. Estes C et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom and United States for the period 2016-2030. J Hepatol. 2018; 69: 896-904.
- 6. Arroyo V et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2: 16041.
- 7. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol. 2006; 44: 217-231.
- 8. D'Amico G et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. J Hepatol. 2018; 68: 563-576.
- 9. Tapper EB et al. Patient-reported outcomes in cirrhosis: A scoping review of the literature. Hepatology. 2018; 67: 2375-2383.
- 10. Rakoski MO et al. Palliative care and end-stage liver disease: a critical review of current knowledge. Curr Opin Gastroenterol. 2019; 35: 155-160.
- 11. Low JTS et al. Supportive and palliative care in people with cirrhosis: International systematic review of the perspective of patients, family members and health professionals. J Hepatol. 2018; 69: 1260-1273.
- 12. Langberg KM et al. Palliative care in decompensated cirrhosis: A review. Liver International. 2018; 38: 768–775.
- 13. Ruhl E et al. Costs of digestive diseases. The burden of digestive diseases in the United States. Washington, DC. NIH publication. 2008.
- 14. Quiroz ME et al. Estimating the cost of treating patients with liver cirrhosis at the Mexican Social Security Institute. Salud Publica Mex. 2010; 52: 493-501.
- 15. Di Pascoli M et al. Hospitalizations due to cirrhosis: clinical aspects in a large cohort of Italian patients and cost analysis report. Dig Dis. 2017; 35: 433-438.
- 16. Allen AM et al. Time trends in the health care burden and mortality of acute on chronic liver failure in the United States. Hepatology. 2016; 64: 2165-2172.
- 17. Chirapongsathorn S, Talwalkar JA, Kamath PS. Readmission in Cirrhosis: a Growing Problem. Curr Treat Options Gastroenterol. 2016; 14: 236-246.
- 18. Berman K et al. Incidence and predictors of 30-day readmission among patients hospitalized for advanced liver disease. Clin Gastroenterol. Hepatol. 2011; 9: 254-259.
- 19. Seraj SM et al. Hospital readmissions in decompensated cirrhotics: Factors pointing toward a prevention strategy. World J Gastroenterol. 2017; 23: 6868-6876.
- 20. Piano S et al. Predictors of Early Readmission in Patients With Cirrhosis After the Resolution of Bacterial Infections. Am J Gastroenterol. 2017; 112: 1575-1583.
- 21. Volk ML et al. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2012; 107: 247-252.
- 22. Chirapongsathorn S et al. Incidence and cost analysis of hospital admission and 30-day readmission among patients with cirrhosis. Hepatol Commun. 2018; 2: 188-198.
- 23. Sobotka LA et al. Paracentesis in cirrhotics is associated with increased risk of 30-day readmission. World J Hepatol. 2018; 10: 425-432.

- 24. Kruger AJ et al. A validated risk model for prediction of early readmission in patients with hepatic encephalopathy. Ann Hepatol. 2019; 18: 310-317.
- 25. Hudson B et al. Cirrhosis with ascites in the last year of life: a nationwide analysis of factors shaping costs, health-care use, and place of death in England. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018; 3: 95-103.
- 26. Bajaj JS et al. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. Hepatology. 2016; 64: 200-208.

LA DIMENSIONE SOCIALE

Come noto, l'Italia da tempo sperimenta le conseguenze sociali ed economiche di una significativa rivoluzione demografica; nel Paese "più vecchio d'Europa" le patologie croniche e la disabilità prolungata nell'ultima fase della vita hanno imposto, di conseguenza, importanti revisioni delle politiche pubbliche. Ciò che desta maggior preoccupazione è il carico di disabilità atteso e la sostenibilità del nostro sistema: tra soli dieci anni, il numero di malati cronici salirà a 25 milioni e quello dei multi-cronici a 14 milioni, con una spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) destinata ad aumentare a 70 miliardi di euro (1).

Le politiche sanitarie italiane, come d'altronde quelle di tutti i Paesi europei, hanno avviato già dal 2009 importanti revisioni organizzative, cercando di recuperare efficienza e trovare nuove risorse. Il cambiamento avviato mira da un lato a contenere le spese, dall'altro a dare risposte più appropriate ai bisogni dei cittadini, proponendo nuovi modelli organizzativi, soprattutto per la gestione delle cronicità, che siano centrati principalmente sulle cure territoriali, domiciliari ed integrate, delegando all'assistenza ospedaliera la gestione dei casi acuti non gestibili dagli operatori sanitari delle cure primarie (2).

Numerosi studi in letteratura hanno, infatti, dimostrato come un'organizzazione capillare delle cure domiciliari da parte dell'Assistenza Primaria ed una buona integrazione con i Servizi di Cure Palliative siano in grado di ridurre drasticamente i ricoveri ospedalieri impropri, diminuendo i costi a carico dei sistemi sanitari e garantendo una miglior qualità di vita ed una assistenza coerente con i bisogni dei pazienti e dei loro familiari. (3-6).

La gestione delle patologie croniche avverrà sempre più attraverso Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) delineati per ogni patologia, in *setting* variabili a seconda delle necessità (ospedale, ambulatorio, domicilio) e ad intensità crescente, sulla base di una forte integrazione tra la medicina primaria e specialistica. Questo ha l'obiettivo di offrire ad ogni paziente, dalla diagnosi al fine vita, le cure appropriate al momento giusto e nel luogo giusto, garantendo l'assistenza di operatori sanitari che, per ruolo e competenze, possano prenderlo in cura, affrontando e risolvendo i problemi di salute con un approccio sistemico e multidimensionale (7).

Se, per quanto detto, il *setting* assistenziale privilegiato è il domicilio, è però impossibile negare che l'investimento su questo *setting* di cura richieda un maggior sacrificio alle famiglie che si trovano coinvolte nell'assistenza di un proprio caro non autosufficiente.

La famiglia impegnata nella cura di persone con patologia complessa ed avanzata viene coinvolta sotto ogni aspetto, da quello psicologico-emotivo, relazionale, assistenziale, a quello economico (si pensi alla perdita del reddito derivante da lavoro o alle spese sanitarie e assistenziali da sostenere). Inoltre, le persone che prestano assistenza continuativa, rispetto ai coetanei, hanno tendenzialmente maggiori probabilità di avere problemi di salute.

Il caregiver familiare è l'elemento basilare dell'attuale sistema di welfare del nostro Paese che, non a caso, continua ad esser definito "familista": in altri termini, è un sistema che assegna alla famiglia un importante ruolo di ammortizzatore sociale, senza però garantire a sua volta dei sistemi di protezione e di sostegno adeguati (8).

Secondo le stime riportate nel recente rapporto GIMBE sulla sostenibilità del SSN (9), nel 2017 il 21,7% della spesa sociale di interesse sanitario è stata a carico delle famiglie che, nella stragrande maggioranza dei casi (76,2%) hanno dovuto fare delle rinunce. In particolare, hanno rinunciato ad un maggiore livello di assistenza per la persona non autosufficiente (40,4%) oppure hanno ridotto le spese per la propria salute (26,4%) o per i consumi alimentari (33,2%) (10).

Questi dati evidenziano le difficoltà in cui si trovano le famiglie che devono affrontare la malattia cronica di un proprio caro, da un lato per il momento storico ed economico in cui ci troviamo, dall'altro a causa dell'epocale transizione che ha completamente modificato la struttura e la composizione tradizionale della famiglia. Oggi la famiglia non è più in grado di essere quella rete allargata di sostegno e solidarietà intragenerazionale che ancora le si chiede di essere: il numero sempre più ristretto dei suoi componenti, le frequenti separazioni, la diminuzione delle nascite, il ritardo nella decisione di mettere al mondo figli, nonché l'ingresso delle donne nel mondo del lavoro e una maggiore mobilità geografica hanno indebolito la capacità della famiglia di trovare al proprio interno le necessarie risorse per prendersi cura dei suoi membri più fragili e bisognosi.

Accanto ai dati demografici occorre considerare anche i dati socioeconomici. L'intensità e la persistenza della crisi economica, insieme al progressivo indebolimento dell'efficacia dei sistemi di protezione sociale, hanno allargato l'area della povertà estendendola a gruppi di popolazione che in precedenza non ne erano interessati (11).

A fronte degli scenari fin qui illustrati occorre precisare che, quando parliamo di malattie avanzate del fegato, spesso riscontriamo una componente aggiuntiva di maggior fragilità sociale: per intenderci, il 50% di tutti i decessi correlati alla cirrosi epatica è attribuito all'alcol (12). Inoltre, più del 70% dei casi di tumori primitivi del fegato è legato a fattori di rischio conosciuti e dunque evitabili con l'adozione di sane abitudini.

In sintesi, se appare necessario identificare precocemente i pazienti con cirrosi epatica in fase avanzata, garantendo un appropriato approccio palliativo e l'attivazione delle Reti di Cure palliative secondo la complessità dei bisogni, occorre non trascurare, nella pianificazione globale delle cure, le peculiarità socio-familiari, come l'abuso di alcool, la disgregazione del tessuto familiare, la sofferenza emozionale e relazionale dei conviventi, che frequentemente determinano situazioni di solitudine, isolamento sociale e abbandono (12-14).

Le sfide del presente e del futuro

La sfida che il nostro sistema di welfare affronta è di rispondere alla crescente necessità di offrire risposte ai bisogni di una popolazione di malati sempre più spesso affetti da patologie cronico-degenerative complesse, che fanno emergere non solo le necessità clinico-assistenziali della persona malata, ma anche le difficoltà ambientali, di resilienza e di fronteggiamento (coping) delle problematiche della famiglia/caregiver. Tale prospettiva multidimensionale rende necessaria una valutazione accurata del bisogno di cure palliative attraverso il care management, che dovrà certamente considerare la prognosi quoad vitam e le problematiche clinico-assistenziali, ma anche il contesto culturale e sociale in cui si inserisce il malato (sfera familiare, ambientale, economica, abitativa, spirituale) (15).

È evidente, infatti, che nella scelta del *setting* assistenziale e del livello di intensità delle cure (bassa-media-alta) non si possano trascurare la *compliance* del malato, la tipologia di *caregiving* e la rete di sostegno a disposizione.

L'integrazione sociosanitaria (a tutti i livelli: *istituzionale*, protocolli di intesa tra ASL e servizi sociali territoriali; *gestionale*, il *management* per servizi e progetti, come i Punti Unici di Accesso e le Unità Valutative Multidimensionali; *professionale*, presa in carico unitaria da parte di équipe multiprofessionali sulla base di progetti assistenziali personalizzati) appare essere l'unica chiave di volta per far fronte a bisogni di salute così complessi.

Il raccordo tra politiche, servizi e professionisti, del sociale e del sanitario, consente di dare risposte unitarie all'interno di percorsi assistenziali integrati, con il coinvolgimento e la valorizzazione di tutte le competenze e le risorse presenti. Vi sono diverse situazioni in cui

la capacità di raccordare interventi di natura sanitaria con interventi di natura sociale rafforza l'efficacia di entrambi.

Rispetto ad altre discipline mediche, sia i Medici di Medicina Generale che le Équipe di cure palliative specialistiche godono sicuramente di un vantaggio esperienziale e culturale, avendo assunto da sempre una visione olistica e globale della persona (person-oriented), non esclusivamente medico-specialistica della malattia (disease-oriented).

È per questo che a livello globale la strategia di sanità pubblica scelta dalla World Health Organization per fronteggiare l'emergenza della cronicità è stata quella di investire moltissimo sulle cure palliative precoci ed integrate lungo tutto il percorso di cura, con la collaborazione della medicina primaria e con la medicina specialistica (15, 16).

Se a livello internazionale questa transizione/ampliamento del *range* di intervento delle cure palliative si è già da tempo avviata, in Italia assistiamo a sporadiche iniziative o eccellenze regionali, ma siamo ancora molto lontani da un'uniformità dei criteri di presa in carico e da una equità di accesso alla rete di cure palliative e, di conseguenza, al riconoscimento di un diritto esigibile (in quanto livello essenziale di assistenza). Appare dunque evidente che il processo di integrazione o "contaminazione culturale" dovrà essere un processo che coinvolge medico di medicina generale, specialisti d'organo e palliativisti. Ciascun professionista è ben consapevole che non può agire da solo, ma che l'integrazione richiede un costante confronto, una manutenzione delle relazioni, l'affinamento dei linguaggi, la promozione di scambi tra differenti culture del "prendersi cura".

Bibliografia:

- 1. Rapporto Osservasalute 2018 Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane.
- 2. Legislatura XVII, 12° Commissione Igiene e sanità del Senato della Repubblica "Indagine conoscitiva sulla sostenibilità del Servizio sanitario nazionale", 2017.
- 3. Murray S et al. Palliative care from diagnosis to death. BMJ. 2017; 27; 356.
- 4. Gómez-Batiste X et al. Prevalence and characteristics of patients with advanced chronic conditions in need of palliative care in the general population: a cross-sectional study. Palliat Med. 2014; 28(4): 302-311.
- 5. Scaccabarozzi G et al. Hospital, local palliative care network and public health: how do they involve terminally ill patients? Eur J Public Health. 2017; 27 (1): 25–30.
- 6. Tanuseputro P et al. The health care cost of dying: a population based retrospective cohort study of the last year of life in Ontario, Canada. PLoS One. 2015; 10 (3): e0121759.
- 7. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Cronicità. 2016.
- 8. Ferrera M. The Southern model of welfare in social Europe. Journal of European Social Policy. 1996; 6: 17-37.
- 9. 4° Rapporto GIMBE sulla sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale.
- 10. Osservatorio sul bilancio di welfare delle famiglie italiane novembre 2017.
- 11. http://www4.istat.it/it/anziani
- 12. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. JAMA Oncol. 2017; 3 (12): 1683-1691.
 - 13. Gruppo di lavoro SICP-FCP "Complessità e Reti di Cure Palliative". Documento "Complessità e Cure Palliative". https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2019/07/Cap.-2.-Complessità-e-CP finale logo.pdf

- 14. Gruppo di lavoro SICP-FCP "Complessità e Reti di Cure Palliative". Documento "Il modello Organizzativo".
 - https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2020/02/Cap.-3.-Modello-organizzativo_finale_logo.pdf
- 15. Gómez-Batiste X et al. Identifying patients with chronic conditions in need of palliative care in the general population: development of the NECPAL tool and preliminary prevalence rates in Catalonia. BMJ Support Palliat Care. 2013; 3 (3): 300-308.
- 16. Global Atlas of Palliative Care at the end of life. WPCA/WHO, 2014.

LE CURE PALLIATIVE NEL PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

Secondo la WHO (1), le cure palliative sono "un approccio che migliora la qualità di vita dei pazienti e delle famiglie che si confrontano con i problemi associati a malattie mortali, attraverso la prevenzione ed il sollievo dalla sofferenza per mezzo dell'identificazione precoce, dell'impeccabile valutazione e del trattamento del dolore e di altri problemi fisici, psicosociali e spirituali".

Le cure palliative sono nate in ambito oncologico e, inizialmente, destinate soprattutto a pazienti alla fine della vita (*end-of-life care*). Nella maggior parte dei casi l'ammalato veniva indirizzato ai servizi di cure palliative nel momento in cui non potevano più essere proposti trattamenti specifici finalizzati al contenimento della progressione di malattia, con un passaggio in cura drastico e spesso traumatico dall'équipe oncologica a quella delle cure palliative.

Negli ultimi anni, invece, si è affermato un modello diverso, quello delle simultaneous care. In questo modello l'attivazione del servizio di cure palliative viene proposta al paziente precocemente, nel percorso di cura, con una collaborazione tra oncologi, palliativisti, medici di medicina generale ed altre figure professionali in relazione ai bisogni del paziente, tale da consentire non soltanto un'assistenza integrata finalizzata ad una soddisfazione dei bisogni più efficace, ma anche un passaggio alle cure palliative progressivo, graduale e meno traumatico quando la malattia diventa inarrestabile.

Le simultaneous care hanno dimostrato di garantire al paziente una migliore qualità della vita, un migliore controllo dei sintomi ed una riduzione di ansia e depressione (2). Oltretutto, questo modello può favorire il superamento della diffusa convinzione che le cure palliative siano confinate all'end-of-life, convinzione che può mettere in difficoltà il clinico quando deve proporle al paziente. Un modello analogo può essere trasferito anche in ambito epatologico, in particolare nel paziente affetto da cirrosi epatica scompensata ed escluso dalla prospettiva trapiantologica.

In questa situazione va raccomandata un'attenzione da parte dei medici di medicina generale e degli specialisti epatologi ed internisti nell'identificazione precoce dei pazienti con bisogni di cure palliative e nella segnalazione tempestiva dei malati alla Rete Locale di Cure Palliative secondo il livello di complessità.

In realtà, l'interesse nei confronti delle cure palliative destinate a pazienti affetti da cirrosi epatica in fase avanzata si è sviluppato soltanto negli ultimi anni. Studi recenti evidenziano la crescente attivazione dei servizi di cure palliative, anche nei termini di un graduale aumento delle consulenze per pazienti ospedalizzati (3-5) ma, nonostante il *trend*, i pazienti con cirrosi epatica in fase avanzata accedono tuttora raramente ai servizi di cure palliative (6-9); si osserva anche una certa diseguaglianza nell'accessibilità a questi servizi, a discapito delle fasce sociali teoricamente più svantaggiate, come accade negli Stati Uniti per gli Afro-Americani, gli Ispanici e gli Asiatici (5).

Uno studio recente (10) evidenzia che i pazienti ed i loro familiari hanno una scarsa consapevolezza della gravità della malattia, della prognosi e dell'utilità delle cure palliative. Emerge da parte loro la richiesta di ricevere maggiori informazioni sui trattamenti e sulla possibilità di ottenere supporti pratici e psicologici; sottolineano il fatto che, frequentemente, il linguaggio scientifico adottato dagli operatori rende difficile la condivisione, spesso avvenuta in colloqui di durata limitata rispetto alle aspettative. Non infrequente la percezione dello "stigma", quando la cirrosi epatica è imputabile allo stile di vita, soprattutto nell'interazione con operatori di limitata esperienza, e tale da accrescere ulteriormente ansia e depressione nel paziente e nel familiare. Al contrario, una comunicazione più efficace consente di favorire una migliore pianificazione della propria vita e dei percorsi di cura, riducendo il livello di ansia.

Nel contempo, i medici specialisti e gli infermieri incontrano difficoltà nel condividere con pazienti e familiari la complessità della situazione e nell'ammettere, quando la malattia si aggrava ulteriormente, che le opzioni terapeutiche specifiche sono minime; valorizzano il ruolo appropriato delle cure palliative nell'assicurare un supporto adeguato, peraltro non sempre riconosciuto da

parenti e familiari. Inoltre, specialisti d'organo e palliativisti ammettono la difficoltà nell'attuare un percorso assistenziale coordinato, coerente e rimodulato *in itinere*, anche per possibili differenze di *vision* sulla proporzione degli interventi e sulla valutazione prognostica.

Di conseguenza, la pianificazione anticipata delle cure e la condivisione degli obiettivi di cura con i pazienti affetti da cirrosi epatica in fase avanzata non avvengono frequentemente (4-6, 8, 11). Indubbiamente la valutazione prognostica di un paziente affetto da cirrosi epatica in fase avanzata non è facile di per sé, anche se esistono documenti in grado di fornire elementi potenzialmente utili per indirizzare il clinico a proporre perlomeno una consulenza di cure palliative, finalizzata alla conoscenza di bisogni non soddisfatti e/o di una pianificazione condivisa, anticipata e progressiva delle cure: in questo contesto, medico di medicina generale, epatologo e palliativista possono svolgere un ruolo integrato al servizio degli assistiti (12, 13).

Al di là di queste considerazioni, l'incertezza prognostica spesso permane, ma questo elemento critico non dovrebbe costituire un limite invalicabile all'attivazione dei servizi di cure palliative; in una visione delle cure palliative più moderna, soprattutto nei pazienti non oncologici, per attivare o meno i servizi dedicati sarebbe preferibile ragionare nei termini di instabilità e complessità della situazione (*phase of illness*), piuttosto che di prognosi (14).

In una recente *survey* effettuata su gastroenterologi americani (11), la maggior parte degli intervistati valorizzava il ruolo delle cure palliative nei pazienti affetti da cirrosi epatica in fase avanzata; emergevano però la difficoltà ad interagire con pazienti animati da aspettative prognostiche non realistiche ed il timore di mortificare la speranza in questi ammalati proponendo loro le cure palliative, nell'immaginario collettivo spesso ancora sinonimo di fine vita. Gli intervistati riconoscevano la propria impreparazione nell'affrontare con i propri assistiti i temi inerenti al fine vita, alla pianificazione anticipata delle cure ed agli obiettivi di cura; emergeva diffusamente la convinzione che le cure palliative dovessero essere attivate alla fine della vita, una volta sospesi i trattamenti specifici, in apparente contraddizione con il pensiero, da loro stessi espresso, secondo cui l'attivazione dei servizi di cure palliative e la discussione dei temi di fine vita dovrebbe avvenire più precocemente. Queste problematiche sono state rilevate anche in altri studi (15, 16).

Gli interventi di cure palliative nei pazienti in attesa di trapianto o non più eleggibili hanno dimostrato di migliorare significativamente il controllo dei sintomi, non solo fisici (10, 17-22).

Le consulenze di cure palliative in questa tipologia di pazienti ricoverati in ospedale hanno migliorato la soddisfazione di pazienti e operatori, ridotto l'accesso alle unità di terapia intensiva, contenuto gli interventi più aggressivi ed a volte sproporzionati, come l'emodialisi e la ventilazione meccanica, nonché diminuito la durata della degenza (5, 23, 24).

Attuare precocemente un approccio palliativo nell'assistenza al paziente con cirrosi epatica può favorire la condivisione delle informazioni, facendo emergere bisogni precedentemente espressi dagli ammalati, ma non sempre soddisfatti, come la pianificazione anticipata delle cure (19).

Un gruppo di esperti ha sviluppato con il metodo Delphi modificato una serie di indicatori *evidence-based* che potrebbero rivelarsi utili per migliorare la qualità delle cure palliative nella cirrosi epatica in fase avanzata (25).

Bibliografia:

- 1. World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines, 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2002.
- 2. Temel JS et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2010; 363: 733-742.
- 3. Langberg KM, Kapo JM, Taddei TH. Palliative care in decompensated cirrhosis: A review. Liver Int. 2018; 38 (5): 768-775.

- 4. Rush B et al. Palliative care access for hospitalized patients with end-stage liver disease across the United States. Hepatology. 2017; 66: 1585-1591.
- 5. Patel AA et al. Palliative Care and Health Care Utilization for Patients With End-Stage Liver Disease at the End of Life. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15: 1612-1619.
- 6. Poonja Z et al. Patients with cirrhosis and denied liver transplants rarely receive adequate palliative care or appropriate management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12 (4): 692-8.
- 7. Walling AM et al. Impact of consideration of transplantation on end-of-life care for patients during a terminal hospitalization. Transplantation. 2013; 95: 641-646.
- 8. Kathpalia P, Smith A, Lai JC. Underutilization of palliative care services in the liver transplant population. World J Transplant. 2016; 6: 594-598.
- 9. Mazzarelli C et al. Palliative care in end-stage liver disease: Time to do better? Liver Transpl. 2018; 24 (7): 961-968.
- 10. Low JTS et al. Supportive and palliative care in people with cirrhosis: International systematic review of the perspective of patients, family members and health professionals. J Hepatol. 2018; 69 (6): 1260-1273.
- 11. Ufere NN et al. Barriers to Use of Palliative Care and Advance Care Planning Discussions for Patients With End-Stage Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019. (Epub ahead of print).
- 12. Thomas K, Armstrong Wilson J and GSF Team, National Gold Standards Framework Centre in End of Life Care. The Gold Standards Framework Proactive Identification Guidance (PIG). GSF PIG 6th Edition Dec 2016.
- 13. SIAARTI. Grandi insufficienze d'organo "end stage": cure intensive o cure palliative? "Documento condiviso" per una pianificazione delle scelte di cura. Documento approvato dal consiglio direttivo SIAARTI in data 22 aprile 2013.
- 14. Clapham S and Holloway A for the Palliative Care Outcomes Collaboration. Palliative Care Outcomes Collaboration. Clinical Manual. 2018. Australian Health Services Research Institute (AHSRI), University of Wollongong, NSW 2522 Australia.
- 15. Low J et al. Advanced chronic liver disease in the last year of life: a mixed methods study to understand how care in a specialist liver unit could be improved. BMJ Open. 2017; 7 (8).
- 16. Low J et al. Palliative care for cirrhosis: a UK survey of health professionals' perceptions, current practice and future needs. Frontline Gastroenterol. 2016; 7 (1): 4-9.
- 17. Baumann AJ et al. Benefit of early palliative care intervention in end-stage liver disease patients awaiting liver transplantation. J Pain Symptom Manage. 2015; 50 (6): 882-886.
- 18. Kimbell B et al. Palliative care for people with advanced liver disease: A feasibility trial of a supportive care liver nurse specialist. Palliat Med. 2018; 32 (5): 919-929.
- 19. Carbonneau M et al. Patient Views on Advance Care Planning in Cirrhosis: A Qualitative Analysis. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018; Jul 18; 2018.
- 20. Larson AM, Curtis JR. Integrating palliative care for liver transplant candidates: "too well for transplant, too sick for life". JAMA. 2006; 295 (18): 2168-2176.
- 21. Sanchez W, Talwalkar JA. Palliative care for patients with end-stage liver disease ineligible for liver transplantation. Gastroenterol Clin North Am. 2006; 35 (1): 201-219.
- 22. Potosek J et al. Integration of palliative care in end-stage liver disease and liver transplantation. J Palliat Med. 2014; 17 (11): 1271-1277.
- 23. Gade G et al. Impact of an inpatient palliative care team: a randomized control trial. J Palliat Med. 2008; 11 (2): 180-190.
- 24. Casarett D et al. Do palliative consultations improve patient outcomes? J Am Geriatr Soc. 2008; 56 (4): 593-599.

25. Walling M et al. Palliative Care Cirrhosis Quality Expert Panel. Palliative Care Quality Indicators for Patients with End-Stage Liver Disease Due to Cirrhosis. Dig Dis Sci. 2017; 62 (1): 84-92.

QUANDO ATTIVARE I SERVIZI DI CURE PALLIATIVE PER I PAZIENTI CON CIRROSI EPATICA

<u>Riconoscere</u> il momento più opportuno per segnalare il paziente al servizio di cure palliative è cruciale ma può risultare estremamente complesso, in particolar modo quando ci si confronta con una patologia ad andamento imprevedibile come la cirrosi epatica, che alterna periodi anche lunghi di relativa stabilità clinica gestibili nel *setting* dell'assistenza primaria, a eventi acuti improvvisi e talora catastrofici.

La cirrosi epatica, come altre insufficienze d'organo, è infatti una malattia pluridimensionale e multiforme, gravata da un costante rischio di scompenso acuto, in alcuni casi fatale. Pertanto, sia una valutazione oggettiva di severità delle condizioni cliniche del paziente in un determinato momento che la stima e la stratificazione del rischio di prognosi negativa sono importanti esigenze cliniche.

Gli score prognostici specifici della cirrosi epatica possono essere integrati con gli strumenti valutativi peculiari delle cure palliative. Come sottolineato nel capitolo precedente, una visione più moderna e flessibile, applicabile soprattutto nelle patologie non oncologiche in fase avanzata, suggerisce inoltre di valorizzare complessità ed instabilità della situazione, la cosiddetta *phase of illness*, piuttosto che la rigida dipendenza dalla valutazione prognostica, notoriamente non sempre del tutto affidabile (1).

Score prognostici di cirrosi epatica

I più utilizzati nella pratica clinica sono la classificazione di Child-Pugh ed il *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD).

La classificazione di Child-Pugh utilizza 2 criteri clinici (presenza/severità di ascite e presenza/severità di encefalopatia epatica) e 3 criteri laboratoristici (concentrazione di albumina sierica, concentrazione di bilirubina totale plasmatica e l'*International Normalized Ratio* - INR). Ad ogni parametro è assegnato un punteggio da 1 a 3, in base all'aggravamento dello stato clinico e laboratoristico, da lieve, a moderato, a severo, per un punteggio complessivo compreso tra un minimo di 5 ed un massimo di 15 punti. La malattia viene classificata in tre classi: A (5-6 punti), B (7-9 punti) e C (10-15 punti). (*Appendice 1*)

Semplice e relativamente semplice da calcolare, il punteggio Child-Pugh ha costituito per molti anni un pilastro nella valutazione clinica dei pazienti con cirrosi epatica. Tuttavia, la presenza e la severità di ascite ed encefalopatia sono soggetti ad interpretazione soggettiva, mentre la predizione prognostica del punteggio di Child-Pugh è relativamente accurata (2).

La più recente classificazione MELD è attualmente lo score prognostico maggiormente utilizzato in tutto il mondo, ed è uno dei criteri base per l'attribuzione delle priorità di allocazione dei pazienti nelle liste di attesa per trapianto di fegato (3). Il calcolo del MELD richiede solamente la determinazione della concentrazione plasmatica di bilirubina e di creatinina, e l'INR. Trattandosi di un modello a regressione lineare, il MELD risulta migliore della classificazione di Child-Pugh, in quanto è oggettivo, non presenta valori soglia e fornisce ad ogni variabile un peso proporzionale (4).

Più recentemente, l'aggiunta della concentrazione sierica del sodio al MELD (MELD-Na) ha dato prova di maggiore accuratezza prognostica nei pazienti cirrotici rispetto al punteggio MELD convenzionale (5); in particolare, il MELD-Na è in grado di predire accuratamente la mortalità a 90 giorni per la maggior parte dei pazienti con cirrosi epatica ed ha sostituito il MELD come criterio di assegnazione delle priorità dei pazienti in lista per il trapianto di fegato.

Score prognostici nell'insufficienza epatica acuta su cronica

Una distinta categoria di insufficienza epatica, che non segue i modelli prognostici dell'insufficienza epatica cronica, è comunemente denominata insufficienza epatica acuta-su-cronica o ACLF (6).

L'ACLF è una sindrome clinica caratterizzata da scompenso acuto (o Acute Decompensation [AD]) di malattia, tale da richiedere l'ospedalizzazione: ascite tesa di recente insorgenza, sanguinamento digestivo, encefalopatia epatica, ittero o una combinazione delle precedenti, insufficienza d'organo (insufficienza epatica, renale, cerebrale, coagulativa e respiratoria) ed elevato rischio di mortalità a breve termine (28 giorni). L'ACLF viene classificata di grado 1, 2 o 3 in base al numero di insufficienze d'organo presenti, a loro volta definite in base al CLIF-SOFA score, che deriva dall'adattamento in ambito epatologico del SOFA score utilizzato nei pazienti critici (6). Con il grado di ACLF aumenta il rischio di mortalità a 28 e 90 giorni (*Tabella 1*) (6).

In questi pazienti sono stati validati 2 principali score prognostici (7):

- 1. *CLIF-C Ad (AD) score,* utile a stimare il rischio di morte a 3 mesi per pazienti ospedalizzati con scompenso acuto della malattia, ma senza ACLF.
- 2. *CLIF-C ACLF score*, utile a stimare la prognosi del paziente ospedalizzato con ACLF (il paziente con CLIF-C ACLF score >70 presenta una mortalità del 100% a 28 giorni)

Entrambi questi score prognostici sono utilizzabili gratuitamente on-line nel sito del CliF Consortium (8).

Negli ultimi anni, è emerso chiaramente che, al pari di altre condizioni patologiche, la sarcopenia, la malnutrizione ed il declino funzionale presentano un ruolo prognostico indipendente anche nella cirrosi epatica. L'indice di fragilità o *Liver Frailty Index* (LFI) consiste nella somma dei risultati dell'*Hand Grip Strength Test* (che misura la forza isometrica massima esercitata dai muscoli dell'avambraccio), del *Chair Sit to Stand Test* (CSST) (che fornisce una misurazione della forza muscolare degli arti inferiori ed è fortemente correlato alla richiesta funzionale delle normali attività quotidiane) e del test dell'equilibrio. Il LFI, calcolabile ambulatorialmente o a domicilio, si è dimostrato in grado di identificare i pazienti a peggior prognosi, oltre che di aumentare l'accuratezza prognostica del MELD-Na (9, 10).

	28 giorni	90 giorni	365 giorni
Child-Pugh			
Α	Nd	Nd	5%
В	Nd	Nd	20%
С	Nd	Nd	55%
MELD Score			
10-19	Nd	6%	Nd
20-29	Nd	20%	Nd
30-39	Nd	53%	Nd
Grado ACLF			
ACLF 1	22%	41%	Nd
ACLF 2	32%	52%	Nd
ACLF 3	77%	79%	Nd

Tabella 1. Mortalità dei pazienti con cirrosi epatica basata sugli score Child-Pugh, MELD Score e gradi ACLF (3, 6, 11). Nd: non disponibile.

L'identificazione precoce dei pazienti in fase avanzata, l'approccio palliativo e la pianificazione delle cure nelle fasi che precedono la presa in carico da parte della Rete di Cure Palliative

L' OMS, la Società Europea di Cure Palliative e altre fonti autorevoli raccomandano l'identificazione precoce dei pazienti con potenziali bisogni di cure palliative, indipendentemente dalla o dalle patologie cronico-degenerative in fase avanzata che generano il bisogno di assistenza. Accanto ai modelli prognostici specifici della cirrosi epatica, l'utilizzo di strumenti validati per l'identificazione precoce è ben documentato in letteratura.

Il GSF-PIG (Gold Standards Framework - Prognostic Indicator Guidance), è uno strumento che unisce la percezione clinica dell'operatore sanitario, mediante la cosiddetta "domanda sorprendente" ("saresti sorpreso se il paziente giungesse a morte nei prossimi mesi, settimane o giorni?"), ad una serie di indicatori clinici, sia generali che specifici della patologia. L'ultima versione contiene anche indicatori specifici per le epatopatie (Figura 2), ed è liberamente disponibile nel web) (12). Un altro strumento frequentemente utilizzato è il NECPAL CCOMS-ICO© tool (13) e, recentemente, è stata pubblicata la versione italiana dello SPICT (14)

Il monitoraggio periodico, anche con strumenti validati quali ad esempio l'IDC Pal (Instrumento diagnóstico de la complejidad en cuidados paliativos) (15), consente di segnalare tempestivamente alla Rete di Cure Palliative la rilevazione di livelli di complessità che possono richiedere la presa in carico da parte della Rete nei suoi livelli di intensità assistenziale: di base, cure condivise e specialistica (16,17). L'ICD Pal è uno strumento utilizzato in diversi Paesi europei e in alcune Regioni italiane; attualmente è in corso un processo di validazione formale della versione in italiano.

Indipendentemente dall'utilizzo di uno strumento valutativo, sarebbe comunque opportuno prendere in considerazione la segnalazione alla Rete di Cure Palliative in tutti i casi in cui, considerata la risposta negativa alla "domanda sorprendente", il medico di riferimento intraveda un quadro di complessità (ad es. la presenza di fragilità e/o di sintomi non controllati) tale da peggiorare la qualità di vita del paziente.

Identificare precocemente i pazienti con potenziali bisogni di cure palliative permette di avviare un percorso di consapevolezza nel paziente e nei familiari, favorendo l'espressione di desideri e preferenze relativamente al *setting* di assistenza, all'identificazione del *caregiver* e di una persona di riferimento per prendere decisioni qualora il paziente non sia in grado di farlo e, più in generale, la pianificazione condivisa delle cure. Questa modalità assistenziale, definita approccio palliativo, deve garantire le cure necessarie a mantenere il più a lungo possibile l'autonomia e, più in generale, il compenso clinico, a prevenire o controllare la sofferenza, a prevedere sia dal punto di vista organizzativo, della comunicazione e della gestione clinica le soluzioni praticabili in quel contesto assistenziale (18). Lo studio Arianna condotto in Italia (19) ha dimostrato che i Medici di Medicina Generale sono in grado di utilizzare gli strumenti validati per anticipare l'identificazione dei pazienti, e ciò indipendentemente dalla patologia di base. L'approccio palliativo può essere gestito con i modelli organizzativi dell'Assistenza Primaria, prevedendo comunque la consulenza dello specialista in cure palliative qualora necessario (16,17).

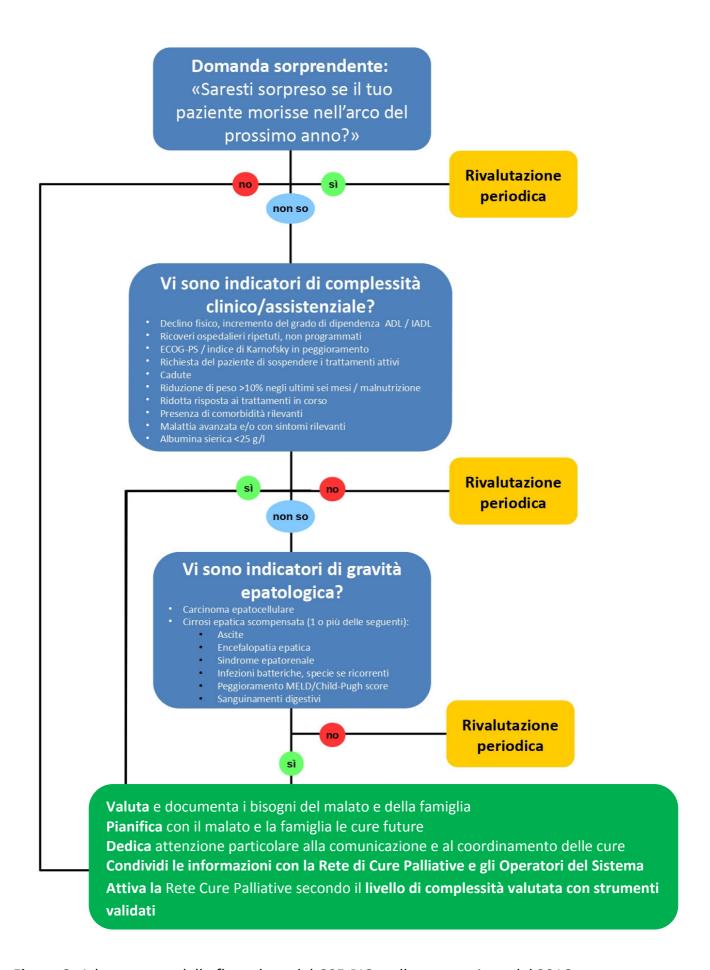


Figura 2. Adattamento della flow-chart del GSF-PIG, nella sua versione del 2016.

Bibliografia:

- 1. Clapham S and Holloway A for the Palliative Care Outcomes Collaboration, Palliative Care Outcomes Collaboration Clinical Manual (2014) Australian Health Services Research Institute (AHSRI), University of Wollongong, NSW 2522 Australia.
- 2. Pugh RN et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973; 60: 646-649.
- 3. Kamath PS et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001; 33: 464-470.
- 4. Durand F et al. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. J Hepatol. 2005; 42 Suppl(1): S100-107.
- 5. Biggins SW et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. Gastroenterology. 2006; 130: 1652-1660.
- 6. Moreau R et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology. 2013; 144: 1426–1437.
- 7. Arroyo V et al. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. J Hepatol. 2015; 62(1 Suppl): S131-143.
- 8. http://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx.
- 9. Lai JC et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with endstage liver disease. Hepatology. 2017; 66: 564-574.
- 10. Lai JC et al. The Liver Frailty Index Improves Mortality Prediction of the Subjective Clinician Assessment in Patients With Cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2018; 113: 235-242.
- 11. D'Amico G et al. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. J Hepatol. 2006; 44: 217-231.
- 12. http://www.goldstandardsframework.org.uk/PIG.
- 13. Gómez-Batiste X, et al. Identification of people with chronic advanced diseases and need of palliative care in sociosanitary services: elaboration of the NECPAL CCOMS-ICO© tool. Med Clin (Barc). 2013; 140 (6): 241-245.
- 14. Casale et al. BMC Palliative Care (2020) 19:79
- 15. Salvador Comino MR, Garrido Torres N et al. The value of the Diagnostic Tool for Complexity in Palliative Care for the assessment of palliative patients. Med Paliat 2017
- 16. Gruppo di lavoro SICP-FCP "Complessità e Reti di Cure Palliative". Documento "Complessità e Cure Palliative". https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2019/07/Cap.-2.-Complessità-e-CP finale logo.pdf
- 17. Gruppo di lavoro SICP-FCP "Complessità e Reti di Cure Palliative". Documento "Il modello Organizzativo". https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2020/02/Cap.-3.-Modello-organizzativo finale logo.pdf
- 18. Murray S et al. Palliative care from diagnosis to death. BMJ. 2017; 27; 356.
- 19. Scaccabarozzi G. et al. The Arianna Project: An observational study on a Model of Early Identification of Patients with Palliative Care Needs trough the Integration between Prima Care and Italian Home Palliative Care Units J Palliat Med 2017;20:1-6

LA RETE DI CURE PALLIATIVE IN ITALIA

La rete di cure palliative è organizzativamente normata da tempo. Nel 2010 è stata promulgata la Legge 38 (1) che sancisce il diritto del cittadino di ricevere le cure palliative e la terapia del dolore. La legge ha suscitato inizialmente qualche perplessità, fondamentalmente per il fatto che poteva sembrare strano che l'attenzione ai bisogni del paziente alla fine della vita e dei suoi familiari dovesse essere sancita da un atto legislativo piuttosto che dall'apparente ovvietà di doversene occupare nei vari servizi sanitari. In realtà la legge si è resa necessaria per la lentezza con cui le cure palliative si stavano sviluppando nel nostro Paese. Alla Legge 38/10 hanno fatto seguito altri importanti atti normativi, come il riconoscimento delle cure palliative come "disciplina" (2) e l'istituzione dei Master di Alta Formazione e Qualificazione in cure palliative.

Le norme di applicazione operativa delle indicazioni della Legge 38/10 sono contenute nel documento ministeriale che identifica "i requisiti minimi e le modalità organizzative necessarie per l'accreditamento delle strutture di assistenza ai malati in fase terminale e delle unità di cure palliative e di terapia del dolore" (3). Il documento "risponde dunque all'esigenza primaria di fornire cure adeguate ai bisogni del malato e della sua famiglia per qualunque patologia evolutiva durante tutto il suo decorso, per ogni età e in ogni luogo di cura, sull'intero territorio nazionale, garantendo equità nell'accesso ai servizi e qualità delle cure nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza." Con questa affermazione si sottolinea la necessità che le cure palliative, nate in area oncologica, rivolgano la propria attenzione anche alle altre patologie cronico-degenerative in fase avanzata ed a prognosi infausta, di cui la cirrosi epatica è un esempio incontestabile.

Dal punto di vista organizzativo, il paziente affetto da cirrosi epatica può quindi avvalersi della Rete Locale di Cure Palliative, aggregazione funzionale e integrata di attività assistenziali erogate in ospedale, a casa, in hospice, nelle residenze sanitarie assistenziali, con l'obiettivo di applicare concretamente i principi delle cure palliative in ogni setting ed in ogni fase di malattia, dalle early palliative care all'end-of-life. È altresì implicito l'intento di garantire cure palliative di qualità precocemente, anche in ambito ospedaliero ed ambulatoriale: per pazienti in fase di malattia meno avanzata l'attivazione dei servizi specialistici domiciliari o in hospice costituirebbe un uso di risorse inappropriato e sproporzionato.

La rete di cure palliative si declina in varie modalità assistenziali, costruite sui bisogni dei pazienti affetti da cirrosi epatica e dei loro familiari, nelle varie fasi di evoluzione della malattia ed in stretta integrazione con gli specialisti epatologi ed i medici di medicina generale.

Cure palliative in ospedale

In questo ambito le cure palliative sono assicurate durante l'intero percorso di cura ed integrate con l'assistenza specialistica ospedaliera, anche in pazienti ancora suscettibili di terapie attive. Questa modalità organizzativa favorisce la conoscenza più precoce degli ammalati e dei loro familiari e consente di superare l'anacronistico concetto di cure palliative destinate esclusivamente ai pazienti *off therapy*, spesso con improvvisi e traumatici passaggi in cura quando le terapie specifiche non sono più indicate.

Le cure palliative in ospedale possono declinarsi nelle consulenze, assicurate da un'équipe medicoinfermieristica con specifica competenza ed esperienza, nelle prestazioni ospedaliere in regime diurno e nell'attività ambulatoriale. Nei pazienti affetti da cirrosi epatica questi interventi possono favorire un migliore controllo dei sintomi, la razionalizzazione delle strategie diagnosticoterapeutiche, l'individuazione del percorso assistenziale e del *setting* di cura più appropriato ed infine, ma non certo in ordine di importanza, una comunicazione efficace con il malato e con la famiglia, anche in situazioni di grande complessità relazionale.

Cure palliative domiciliari e in hospice

Le cure palliative domiciliari e in hospice sono un complesso integrato di prestazioni sanitarie di tipo medico, infermieristico, fisioterapico e psicologico, completate da interventi di assistenza sociale e di supporto spirituale, destinate a pazienti con cirrosi epatica in fase più avanzata di malattia.

Quando l'ammalato desidera essere assistito a casa la continuità assistenziale domiciliare dovrebbe essere garantita dalla rete familiare, amicale e con l'eventuale integrazione di assistenti familiari sempre più frequentemente necessari per l'importante cambiamento dei modelli familiari avvenuto recentemente nella nostra società. Nei pazienti affetti da cirrosi epatica in fase avanzata le condizioni cliniche, la severità dei sintomi e le problematiche ambientali orientano l'attivazione di strategie assistenziali modulate sulla complessità e sull'instabilità della situazione.

Le équipe di cure palliative domiciliari garantiscono infatti sia gli interventi di base, coordinati dal medico di medicina generale, sia gli interventi specialistici, indicati in situazioni di maggiore complessità, in particolare con l'avvicinarsi della fine della vita.

Le cure palliative domiciliari di base, coordinate dal medico di medicina generale, sono garantite da medici e infermieri con buona conoscenza di base delle cure palliative, che attivano progetti di assistenza individuali modulati secondo i bisogni dei pazienti e dei loro familiari. Quando occorre, anche nell'assistenza di base è possibile richiedere la consulenza del palliativista.

Le cure palliative domiciliari specialistiche sono rivolte a malati e famiglie con bisogni complessi, spesso legati all'instabilità clinica, a sintomi di difficile controllo, a rilevanti criticità ambientali, non infrequenti nei pazienti affetti da cirrosi epatica, per i quali gli interventi di base non sarebbero sufficienti, e richiedono un elevato livello di competenza e modalità di lavoro interdisciplinare. Gli interventi specialistici sono effettuati dalle équipe dedicate di cure palliative specialistiche domiciliari, che operano in stretta integrazione con il medico di medicina generale.

Sebbene le cure palliative domiciliari garantiscano interventi assistenziali qualificati e con elevato coefficiente di intensità assistenziale, in non pochi casi, solitamente per motivi ambientali e sociali (ad esempio per assenza o fragilità del *caregiver*) i servizi domiciliari non possono essere attivati. In questi casi l'hospice rappresenta una valida alternativa, in quanto solleva i familiari da incombenze assistenziali che non riescono a sostenere, garantisce continuità assistenziale professionale diurna e notturna, e consente di fronteggiare tempestivamente gli eventi acuti, non infrequenti nei pazienti affetti da cirrosi epatica in fase avanzata, a volte non risolvibili ed in grado di traumatizzare i familiari (come, ad esempio, gli episodi di encefalopatia epatica e le emorragie massive da rottura delle varici esofagee).

Cure palliative nelle residenze sanitarie assistenziali

Le residenze sanitarie assistenziali accolgono molti pazienti potenzialmente bisognosi di cure palliative e, nella maggior parte dei casi, affetti da patologie non oncologiche. Non fanno quindi eccezione i pazienti affetti da cirrosi epatica, spesso anziani e affetti da numerose comorbidità. Anche per loro le cure palliative sono evidentemente un diritto. Organizzativamente le residenze sanitarie assistenziali possono avvalersi dei servizi di cure palliative domiciliari competenti per territorio.

Da quanto descritto, appare chiaro che il modello organizzativo ministeriale fornisce una risposta assistenziale adeguata per ogni patologia cronico-degenerativa in fase avanzata, nelle varie fasi di evoluzione, per ogni età ed in ogni luogo di cura.

Tuttavia, realisticamente, molto resta da fare. Estendere le cure palliative alle patologie non oncologiche, e quindi anche ai pazienti con cirrosi epatica in fase avanzata, è un percorso impegnativo che deve coinvolgere attivamente il servizio sanitario regionale e le organizzazioni non profit. La diffusa mentalità "oncocentrica" ha sinora reso problematica l'attivazione dei servizi

di cure palliative ai pazienti affetti da cirrosi epatica, che presentano problemi comuni ai malati oncologici ma anche peculiarità che occorre conoscere e saper affrontare. In una *survey* effettuata nel Regno Unito, gli stessi palliativisti hanno riconosciuto la necessità di formazione su temi specifici e peculiari delle malattie epatiche (4); è ancora radicata la convinzione, tra gli specialisti, che le cure palliative debbano essere intese come cure di fine vita, pur riconoscendone l'importanza, soprattutto nel controllo dei sintomi e nella pianificazione anticipata, progressiva e condivisa delle cure. Infine, è indispensabile che vengano investite risorse per potenziare i servizi di cure palliative, ancora ben lontani dalla possibilità di soddisfare la globalità dei bisogni, come prevederebbe dalla Legge 38/10; diversamente da quanto ritenuto da alcuni, le cure palliative possono favorire un virtuoso impiego di risorse, ad esempio riducendo i ricoveri impropri con interventi proporzionati extra-ospedalieri, invece che rivelarsi un ulteriore aggravio di spesa. Si tratta di un processo culturale su cui il movimento delle cure palliative deve impegnarsi insieme agli specialisti ed ai medici di medicina generale, e la cui disseminazione presuppone una disponibilità non solo economica e organizzativa, come affermato dal medico palliativista Giandomenico Borasio in una sua recente pubblicazione: "Le cure palliative devono entrare nelle

Bibliografia:

teste, non essere confinate tra le mura." (5)

- 1) Presidenza della Repubblica. Legge 15 marzo 2010, n. 38. Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana *Serie generale* n. 65. 19-3-2010.
- 2) Ministero della Salute. Decreto 28 marzo 2013. Modifica ed integrazione delle Tabelle A e B di cui al decreto 30 gennaio 1998, relative ai servizi ed alle specializzazioni equipollenti. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana *Serie generale* n. 94. 22-4-2013.
- 3) Ministero della Salute. Dipartimento della qualità e dell'ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale. Direzione Generale della Programmazione Sanitaria. Ufficio XI. Documento sui requisiti minimi e le modalità organizzative necessari per l'accreditamento delle strutture di assistenza ai malati in fase terminale e delle unità di cure palliative e della terapia del dolore. 2012.
- 4) Low J et al. Palliative care for cirrhosis: a UK survey of health professionals' perceptions, current practice and future needs. Frontline Gastroenterol. 2016; 7 (1): 4-9.
- 5) Borasio GD. Saper Morire. Edizioni Bollati Boringhieri. 2011.

LE COMPETENZE DELLA MEDICINA GENERALE

Il paziente con cirrosi epatica rappresenta un classico modello di patologia cronica, sia da un punto di vista clinico (con le manifestazioni legate alla compromissione morfo-funzionale del fegato ed al coinvolgimento sistemico dell'organismo, che si verifica con l'insorgenza di complicanze e di scompenso), che da un punto di vista di gestione, quale esempio di intervento medico multidisciplinare ma anche socio-familiare.

Nonostante oggi la cirrosi epatica possa essere efficacemente controllata, così come possono essere gestite per tempi più lunghi le complicanze della malattia, sono ancora molti i pazienti che giungono allo stadio terminale senza possibilità di terapie risolutive né di accesso alla lista di trapianto.

Il medico di medicina generale ha il compito fondamentale di occuparsi del paziente lungo tutto il percorso della malattia, gestendo in prima persona anche i rapporti con lo/gli specialisti e con la famiglia. È la figura professionale che interagisce più frequentemente con il paziente, soprattutto nelle fasi finali del decorso clinico. La presenza costante ed efficace del medico di medicina generale in questi processi determina una buona risposta ai bisogni del paziente e della famiglia ed una significativa riduzione del numero dei ricoveri ospedalieri, consentendo al malato di poter affrontare le fasi finali della malattia al suo domicilio e tra gli affetti familiari.

Il medico di medicina generale ha il compito importante di guidare il paziente ed i suoi familiari, in collaborazione con lo specialista, attraverso un intervento di educazione/informazione mirato alla conoscenza della cirrosi epatica ed alle modalità di intervento e di controllo, favorendo il monitoraggio delle prescrizioni farmacologiche ed il riconoscimento degli eventuali effetti collaterali.

Obiettivo finale di questo tipo di intervento è l'empowerment, quel processo attraverso il quale il soggetto (paziente e/o caregiver) acquisisce la conoscenza del problema, elemento necessario per la partecipazione attiva e consapevole alle scelte terapeutiche, nonché per la concordance e l'aderenza al trattamento. Il paziente ed i familiari devono essere informati che la cirrosi epatica non è guaribile e che la prescrizione terapeutica richiede attento monitoraggio e può prevedere variazioni nel tempo; inoltre, un'informazione completa comprende anche la descrizione delle complicanze trattabili con opzioni mediche e chirurgiche ribadendo, quando occorre, la necessità di recarsi periodicamente al centro specialistico di riferimento.

Le cure e l'intensità dell'assistenza sanitaria dipendono principalmente dallo stadio di malattia, dalla presenza di complicanze e dal grado di autosufficienza del paziente che, con la progressione della malattia, inevitabilmente decresce. In presenza di scompenso o complicanze cliniche è proponibile ed utile organizzare quanto prima un'assistenza domiciliare che eviti continue e ripetute ospedalizzazioni, frequenti nel paziente affetto da cirrosi epatica in fase avanzata. Solo creando sinergie tra il medico di medicina generale, il servizio di continuità assistenziale, il distretto e lo specialista, insieme al personale infermieristico e ad un *caregiver* attivamente collaborante, è possibile attivare un programma di assistenza domiciliare integrata dedicato ai pazienti con cirrosi epatica scompensata o complicata.

Mantenere questi assistiti in trattamento domiciliare presenta vantaggi economici per il Servizio Sanitario Regionale (riduzione dei costi) e pratici per l'ammalato (offerta di continuità assistenziale). La grande rilevanza sociale di queste osservazioni è facilmente intuibile se si considera che la spettanza di vita media a 5 anni di un cirrotico compensato è del 69-75%, mentre quella del soggetto scompensato è del 16-22%.

Come noto, per garantire l'eleggibilità del paziente affetto da cirrosi epatica in fase avanzata alle cure domiciliari occorre che le condizioni cliniche siano compatibili con la permanenza a domicilio e che la presenza di un valido supporto familiare (presenza di un caregiver) consenta la continuità

delle cure; nei fatti, occorre ammettere che le problematiche sociali di queste famiglie non sempre consentono la permanenza a casa.

Le competenze del medico di medicina generale devono essere anche rivolte a fornire ai familiari/conviventi dei soggetti con cirrosi epatica le indicazioni utili all'assistenza del malato ed alla convivenza; ciò comporta che:

- I familiari/conviventi di soggetti con cirrosi epatica da HBV e HCV debbano essere sottoposti a screening sierologico.
- I familiari/conviventi senza marcatori di esposizione al virus HBV debbano effettuare la vaccinazione.
- I familiari/conviventi debbano essere vaccinati contro l'influenza e lo pneumococco.

Queste azioni essenziali sono rivolte a familiari/conviventi sia di pazienti che si stanno avviando alle ultime fasi della malattia che di pazienti in attesa di trapianto d'organo.

LA VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE DEI BISOGNI

La valutazione multidimensionale (VMD) è una procedura indispensabile per individuare i bisogni di ciascun paziente e del nucleo famigliare, onde favorire l'approccio più adeguato.

Le dimensioni incluse nella VMD sono quella clinica, quella psicologica, quella sociale (inclusa la valutazione dell'ambiente di vita), quella nutrizionale ed eventualmente quella spirituale.

Per ciascuna dimensione esistono uno o più strumenti di valutazione, sia quantitativi che qualitativi, sia oggettivi che soggettivi; essi esplorano diversi domini sintomatici relativi ai *patient reported outcomes* (PROs, ovvero gli esiti riferiti dal paziente).

Le figure professionali coinvolte sono il medico, l'infermiere, lo psicologo, l'assistente sociale, se possibile il nutrizionista; per la VMD occorrono tempo e *setting* adeguati.

Non esiste, ad oggi, un modello di valutazione multidimensionale validato nel paziente epatopatico; di seguito è riportato a titolo esemplificativo uno schema di VMD in ambito geriatrico/oncologico, che include diversi esempi di strumenti esistenti, con il dominio che indagano (1).

- IADL (Instrumental Activities of Daily Living), ADL (Activities of Daily Living), ECOG performance status, Karnofski Performance Status; strumenti predittivi del rischio di caduta, TUG (Timed Up and Go): stato funzionale.
- Charlson index, comorbidità.
- Mini-cog, MMSE (Mini-Mental State Examination), MoCA (Montreal Cognitive Assessment)): stato cognitivo.
- MNA (Mini Nutritional Assessment), perdita di peso negli ultimi sei mesi: stato nutrizionale
- BMI (Body Mass Index), monitoraggio delle variazioni del peso corporeo.
- GDS (Geriatric Depression Scale); BDI (Beck Depression Inventory), PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9): stato psicologico.

Il *National Health Service* (NHS) inglese ha proposto un acronimo, PEPSI COLA, che consente di ricordare tutti i campi da prendere in considerazione nella valutazione multidimensionale:

P - Physical

E – Emotional

P – Personal

S – Social support

I – Information and communication

C – Control and autonomy

O – Out of Hours

L – Living with your illness

A – Aftercare

Oltre agli strumenti sopra elencati, esistono numerosi strumenti più specificamente disegnati per valutare l'impatto dei sintomi sulla qualità di vita del paziente e per poter misurare l'efficacia dei diversi interventi o trattamenti proposti.

Il *Chronic Liver Disease Questionnaire* (CLDQ) è uno strumento disegnato per il paziente affetto da epatopatia cronica, originariamente messo a punto da Younossi et al. (2), successivamente tradotto in italiano e validato da Rucci P. et al (3).

Nella sua versione originale consiste di due parti: nella prima, 29 *items* esplorano sintomi sia somatici che psicologici. Al paziente viene richiesto di quantificare con un valore numerico (da 1, ovvero "mai", a 6, ovvero "sempre") per quanto tempo un determinato sintomo si è presentato nelle due settimane precedenti alla valutazione.

Nella seconda parte viene richiesto al paziente di valutare se vi sia stato un cambiamento rispetto alla visita precedente, e quanto significativo, in sei domini: sintomi generali, preoccupazione, emotività, sintomi addominali, affaticamento ed attività.

Un altro utile strumento, recentemente validato in italiano (4), è *l'Integrated Patient care Outcome Scale (IPOS*). Il questionario può essere compilato dal paziente autonomamente o con l'aiuto dell'operatore sanitario (versione paziente); esiste poi la possibilità che il questionario venga compilato dall'équipe, quando il paziente non è in grado di farlo (versione *staff*). Ciascuna di queste versioni può essere utilizzata ogni 3 o 7 giorni.

L'IPOS permette di evidenziare le variazioni nel tempo delle problematiche fisiche, psicologiche, sociali ed esistenziali, favorendo quindi la verifica dell'efficacia degli interventi attuati e la rimodulazione degli stessi in base ai risultati conseguiti. (Figura 3)

IPOS Versione Paziente



www.pos-pal.org

				_	
Nome del paziente:					
Numero identificativo del paziente:					
Data odierna (gg/mm/anno):					
Q1. Quali sono stati i suoi problemi o le sue preoccupazioni più importanti nel corso dell'ultima settimana?					
1					
2					
3					
Q2. A seguire troverà una lista di sintomi, che lei potrà o meno avere avuto. Per ciascun sintomo, per favore, segni la casella che descrive meglio quanto quel sintomo l'ha disturbata nel corso dell'ultima settimana (nel caso il sintomo abbia avuto delle fluttuazioni indicare un valore medio)					
	No, per niente	Legger mente	Moderata mente	In modo	In modo intollerabile
Dolore		mente	mente	severo	Intollerabile
Mancanza di fiato		1 -	2 🗆	3 🗆	4 🗆
Debolezza o mancanza di	□□□□	1	2 🗀	3 🗀	4 🗆
energia	₀╚	1 1	2 📙	3 📙	4 📙
Nausea	٥ 🗀	1	2	3	4
Vomito	0	1	2	3	4
Scarso appetito	0	1	2	3	4
Stitichezza	0	1	2	3	4
Problemi al cavo orale	0	1	2	3	4
Sonnolenza	0	1	2	3	4
Problemi di mobilizzazione	0	1	2	3	4
Per favore elenchi eventuali altri sintomi non presenti nell'elenco precedente. Per ciascun sintomo, per favore, segni la casella che descrive meglio quanto quel sintomo l'ha disturbata nel corso dell'ultima settimana (nel caso il sintomo abbia avuto delle fluttuazioni indicare un valore medio)					
1	0	1	2	3	4
2	0	1	2	3	4
3.	0	1	2	3	4

Nel corso dell'ultima settimana:

	No, per niente	Raramente	Qualche volta	Per la maggior parte del tempo	Sempre
Q3. Si è sentito in ansia o preoccupato per la Sua malattia o per le terapie?	0	1	2	3	4
Q4. Qualcuno dei suoi cari è stato in ansia o preoccupato per Lei?	0	1	2	3	4
Q5. Si è sentito depresso?	0	1	2	3	4
	Sempre	Per la maggior parte del tempo	Qualche volta	Raramente	No, per niente
Q6. Si è sentito in pace con sé stesso?	0	1	2	3	4
Q7. Ha potuto condividere i Suoi stati d'animo con i suoi cari nel modo che desiderava?	0	1	2	3	4
Q8. Ha ricevuto tutte le informazioni che desiderava?	0	1	2	3	4
	Problemi affrontati/ Assenza di problemi	Problemi in maggior parte affrontati	Problemi parzialmente affrontati	Problemi affrontati in minima parte	Problemi non affrontati
Q9. Sono stati affrontati eventuali problemi pratici, personali o economici derivanti dalla malattia?	۰	1	2	3	4
					Con l'aiuto di
	Da solo	Con l'aiu	to di un familiai amico	re o di un	un membro dello staff
Q10. Come ha completato il questionario?					
Se si sente preoccupato per qualsiasi aspetto sollevato dal questionario per favore si senta libero di parlarne con il suo medico o infermiere					
Integrated Patient care Outcome Scale IPOSv1-P7-IT 10/08/2016			IT 10/08/2016		

Figura 3 - IPOS versione paziente 7 giorni

Bibliografia:

- 1. Williams G, Sanoff H. Adjuvant Chemotherapy in Older Adults With Colon Cancer. American Journal of Hematology/Oncology. 2015; 11: 5-10.
- 2. Younossi ZM et al. Development of a disease-specific questionnaire to measure health-related quality of life in patients with chronic liver disease. Gut. 1999; 45 (2): 295-300.
- 3. Rucci P et al. Validity and reliability of the Italian version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ-I) for the assessment of health-related quality of life. Dig Liver Dis. 2005; 37 (11): 850-860.
- 4. Veronese S et al. Translation and cognitive testing of the Italian Integrated Palliative Outcome Scale (IPOS) among patients and healthcare professionals. PLoS One. 2019; 14 (1): e0208536.

LA PIANIFICAZIONE PROGRESSIVA E CONDIVISA DELLE CURE

La pianificazione progressiva e condivisa delle cure rappresenta un elemento imprescindibile nell'assistenza di pazienti affetti da patologie inguaribili in fase avanzata, come la cirrosi epatica. Progettare l'assistenza con la persona ammalata significa intercettare problematiche cliniche, psicologiche, deontologiche ed etiche, come il consenso/dissenso informato nei confronti delle proposte diagnostiche/terapeutiche offerte dal personale sanitario, che non possono essere affrontate efficacemente in assenza di un'interazione relazionale di elevato livello qualitativo.

Numerosi documenti sostengono l'importanza di questo aspetto dell'assistenza. Ad esempio, il Codice di Deontologia Medica (1) valorizza l'importanza di garantire al paziente e/o al suo legale rappresentante un'informazione comprensibile ed esaustiva, adattandola alla capacità di comprensione dell'interlocutore, "in particolare in caso di prognosi gravi o infauste, senza escludere elementi di speranza". Il Codice specifica inoltre che "il medico rispetta la necessaria riservatezza dell'informazione e la volontà della persona assistita di non essere informata o di delegare ad altro soggetto l'informazione, riportandola nella documentazione sanitaria".

Nel 2015 la SICP ha prodotto una serie di raccomandazioni, che possono favorire l'acquisizione e la condivisione di un consenso informato e progressivo nell'ambito delle cure palliative (2).

Infine, la Legge 219 del 2017 (3) ha sancito l'importanza, per ogni paziente, di ricevere le informazioni necessarie per fornire un consenso/dissenso realmente consapevole; non a caso la comunicazione medico-paziente è ulteriormente valorizzata quando si afferma (come nel Codice di Deontologia Medica) che "il tempo della comunicazione tra medico e paziente costituisce tempo di cura". Nella stessa legge si dichiara altresì che "nella relazione tra paziente e medico [...], rispetto all'evolversi delle conseguenze di una patologia cronica e invalidante o caratterizzata da inarrestabile evoluzione con prognosi infausta, può essere realizzata una pianificazione delle cure condivisa tra il paziente e il medico, alla quale il medico e l'équipe sanitaria sono tenuti ad attenersi qualora il paziente venga a trovarsi nella condizione di non poter esprimere il proprio consenso". Documenti diversi convergono quindi nella stessa direzione: una pianificazione condivisa delle cure che sia adeguata ed efficace prevede che il paziente sia informato della situazione clinica, se lo desidera, utilizzando strategie comunicative modulate sulla sua possibilità di comprensione.

La problematica riguarda ogni patologia inguaribile in fase avanzata e la cirrosi epatica ne è un esempio paradigmatico. Tuttavia, come in altre patologie non oncologiche, la pianificazione condivisa delle cure nei pazienti affetti da cirrosi epatica incontra attualmente difficoltà non irrilevanti.

Il gap comunicativo tra paziente/famiglie e curanti è multifattoriale. I primi desidererebbero ricevere, nella maggioranza dei casi, informazioni veritiere ma, nel contempo, spesso non sono in grado di prevedere che "ricevere informazioni veritiere" può significare prendere coscienza che la malattia è grave e potenzialmente mortale; per molti di loro sentirsi offrire un'assistenza di cure palliative ha, simbolicamente, il valore di una condanna (4). Questa problematica, in cui aspettative e realtà possono procedere su binari non paralleli, si riverbera sui curanti, che temono di infrangere le speranze degli assistiti, anche per la consapevolezza di non essere sempre professionalmente preparati ad affrontare temi di così elevato impatto emotivo, non soltanto per pazienti e familiari (5).

Le cure palliative possono rappresentare una risorsa preziosa nel favorire, insieme agli epatologi ed ai medici di medicina generale, la pianificazione progressiva delle cure ed una riduzione degli interventi invasivi e futili nell'ultima parte della vita (6-9).

Le competenze comunicative del medico possono essere potenziate dall'utilizzo di protocolli specifici, come quelli finalizzati alla miglior modalità di comunicazione delle cattive notizie in questa fase, dove la comunicazione va continuamente gestita in un'ottica di pianificazione condivisa delle cure. Tra gli strumenti utili nell'avviare e proseguire una conversazione con il

paziente e/o i familiari, la RED MAP è raccomandata dalla task force delle Primary Palliative Care della EAPC (European Association of Palliative Care) (10).







Talking about Care Planning: RED–MAP			
R eady	Can we talk about your health and care?	When would be a good time to talk? Who should join us? This about making good plans for your treatment and care.	
E xpect	What do you know? What do you want to ask? What are you expecting?	How have you been doing recently? What has changed? How do you see things going in the next days/ weeks/ months? Some people think about what might happen if? Can we talk about what might happen if you get less well?	
D iagnosis	We know We don't know Questions or worries?	What is happening with your (health problem) is We hope that, but I am worried about It is possible that you might not get better because We don't know exactly when, can we talk about that? Do you have questions or worries you'd like us to talk about?	
M atters	What matters to you?	What's important to you that we should know about? Are there things you'd like or wouldn't want for you?	
A ctions	What can help This does not work	Things we can do are Options we have are This does not work because/ will not help when/if	
P lan	Let's plan ahead for when/ if	Can we make some plans so everyone knows what to do? Talking and planning ahead 'just in case' helps people get better care.	

Uno altro strumento è quello di Baile, Buckman e coll. (11), denominato *SPIKES* (acronimo formato dalle lettere iniziali dei sei step che lo compongono):

- 1. **S** = **Setting up** (preparare il colloquio): predisporre privacy adeguata, possibilmente in una stanza per colloqui e non nella camera di degenza; sedersi; prendere il tempo necessario, evitando chiamate/telefonate che interrompano il colloquio; avvisare il paziente della necessità di un colloquio e proporre la presenza di un famigliare.
- 2. **P** = *Perception* (capire quanto il paziente sa): introdurre il colloquio chiedendo al paziente di riassumere quanto sa della sua malattia, acquisendo il suo livello di comprensione e accettando l'eventuale negazione, senza interromperlo.
- 3. **I** = *Invitation* (capire quanto il paziente vuole sapere e se desidera essere informato): chiedere al paziente se vuole essere informato direttamente riguardo a diagnosi, trattamenti e prognosi, e con che grado di approfondimento; identificare, eventualmente, una persona di fiducia, scelta dall'ammalato, deputata a ricevere le informazioni più dettagliate. Il paziente ha il diritto di rimanere all'oscuro di tutte o parte delle informazioni, nonché di cambiare idea nel tempo sulle informazioni che desidera ricevere.
- 4. **K** = **Knowledge** (dare le informazioni): fornire le informazioni utilizzando un linguaggio comprensibile, con eventuale supporto di immagini o metafore, senza troppi giri di parole, ma un po' per volta, controllando via via che il paziente sia in grado di comprenderle. Accogliere e accettare le eventuali reazioni del paziente, facendo le pause necessarie. Se vi sono aspetti positivi (es. trattamenti disponibili), esplicitarli quanto prima possibile.

- 5. **E** = *Emotions* (rispondere alle emozioni del paziente): prepararsi a fornire una risposta empatica. Identificare e verbalizzare le emozioni mostrate dal paziente, con domande (es. "Tutto questo la fa sentire impotente?"). Lasciare al paziente il tempo di esprimere le proprie emozioni e di fare le domande che desidera. Il silenzio consente al paziente di esprimere i dubbi più difficili da far emergere.
- 6. **S** = *Strategy and Summary* (pianificare e riassumere): chiusura del colloquio. Riassumere quanto detto e programmare i passi successivi (ad esempio, il prossimo colloquio, l'attivazione dell'assistenza domiciliare, i trattamenti previsti).

Questo protocollo, utile anche nei colloqui con i familiari, può essere riproposto ogni qual volta si debbano comunicare al paziente variazioni sostanziali della condizione clinica e favorisce la rilevazione di eventuali fluttuazioni del grado di consapevolezza, che spesso ha un andamento imprevedibile e non lineare, in particolare nel corso della progressione della malattia.

Bibliografia:

- 1. Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri. Codice di Deontologia Medica. 2016.
- 2. Il consenso informato in cure palliative. Raccomandazioni della SICP. 2015.
- 3. Presidenza della Repubblica. Legge 22 dicembre 2017, n. 219. Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana *Serie generale* n. 12. 16-1-2018.
- 4. Low JTS et al. Supportive and palliative care in people with cirrhosis: International systematic review of the perspective of patients, family members and health professionals. J Hepatol. 2018; 69 (6): 1260-1273.
- 5. Ufere NN et al. Barriers to Use of Palliative Care and Advance Care Planning Discussions for Patients With End-Stage Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019. (Epub ahead of print).
- 6. Patel AA et al. Palliative Care and Health Care Utilization for Patients With End-Stage Liver Disease at the End of Life. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15: 1612-1619.
- 7. Gade G et al. Impact of an inpatient palliative care team: a randomized control trial. J Palliat Med. 2008; 11 (2): 180-190.
- 8. Casarett D et al. Do palliative consultations improve patient outcomes? J Am Geriatr Soc. 2008; 56 (4): 593-599.
- 9. Carbonneau M et al. Patient Views on Advance Care Planning in Cirrhosis: A Qualitative Analysis. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018; Jul 18; 2018.
- 10. Boyd K. et al. Advanced Clinical Communication Tutor Training Programme. http://www.ec4h.org.uk/wp-content/uploads/2009/03/NES Report April 2010.pdf
- 11. Baile WF et al. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. Oncologist. 2000; 5 (4): 302-311.

ASPETTI CLINICO-ASSISTENZIALI

Encefalopatia epatica

Per gestire al meglio questa complicanza occorre considerare due situazioni cliniche distinte: l'encefalopatia episodica e quella minima o subclinica. La prima è una complicanza acuta, che rientra nell'ambito dei deliri, limitata nel tempo e in genere scatenata da un evento precipitante. Il problema clinico principale di questa forma è quello di valutare razionalmente la necessità e l'appropriatezza del ricovero in ambiente adatto alla gestione dell'evento acuto. L'encefalopatia minima è una condizione clinica persistente (più simile ad una demenza), con sintomi sfumati ma conseguenze cliniche importanti, che spesso si ripercuotono anche sui *caregivers*.

a. Encefalopatia episodica

La decisione di mantenere a domicilio un paziente affetto da grave insufficienza epatica che manifesti acutamente sintomi neuropsichiatrici riferibili ad un episodio di encefalopatia epatica dovrebbe essere basata sui seguenti criteri:

- 1) valutazione della gravità del quadro clinico;
- 2) valutazione della gravità e della possibilità di gestione domiciliare dell'evento precipitante l'encefalopatia;
- 3) certezza della diagnosi di encefalopatia (possibilità di eseguire a domicilio un'adeguata diagnosi differenziale);
- 4) rapida reversibilità dei sintomi in seguito alla terapia di base.

1) valutazione della gravità del quadro clinico

L'encefalopatia episodica è suddivisa in quattro gradi di progressiva gravità. Il ricovero ospedaliero è indispensabile per i pazienti in grado III e IV che presentino un comportamento aggressivo, tale da mettere in pericolo se stessi o i familiari. La demarcazione è quindi sui gradi I e II, che possono essere gestiti a domicilio, almeno inizialmente, e tra i gradi III e IV, che comportano l'ospedalizzazione. Tale distinzione può essere facilmente ottenuta mediante l'applicazione di un semplice schema (Appendice 2).

2) valutazione della gravità e della trattabilità dell'evento precipitante (Appendice 3)

Le cause precipitanti l'encefalopatia sono: eccessiva assunzione di proteine con la dieta, stipsi, emorragia digestiva, infezioni, insufficienza renale, alcalosi metabolica, terapia diuretica inappropriata, paracentesi, ipotensione arteriosa, benzodiazepine, necrosi epatica acuta. L'emorragia digestiva e le infezioni impongono il ricovero. La disidratazione, l'ipotensione e gli squilibri idro-elettrolitici secondari, in genere, alla terapia diuretica, vanno valutati caso per caso. Le indagini di laboratorio utili in questi casi sono eseguibili a domicilio: esame emocromocitometrico, glicemia, azotemia, creatinina, elettroliti sierici. I limiti relativi all'utilizzo domiciliare del dosaggio dell'ammoniemia e dell'emogasanalisi sono discussi successivamente.

3) certezza della diagnosi

Non esistono sintomi o dati di laboratorio patognomonici dell'encefalopatia epatica. Di conseguenza la diagnosi deve essere posta dopo aver escluso altre cause di danno neurologico che possono verificarsi nel paziente cirrotico (*Tabella 2, Appendice 4*)

Ipoglicemia Squilibri elettrolitici (iponatremia) Ipossia Narcosi da CO2 Uremia Chetoacidosi ENCEFALOPATIE TOSSICHE Alcool (intossicazione acuta, sindrome da astinenza, sindrome di Wernicke-Korsakoff) Farmaci psicoattivi LESIONI ENDOCRANICHE Emorragia subarcnoidea, subdurale o intracerebrale

La decisione di trattare il paziente a domicilio deve essere presa solo quando la diagnostica differenziale è eseguibile nella stessa sede.

Pertanto, il sospetto di lesione endocranica (ad esempio, deficit di forza, segni di lato all'esame obiettivo neurologico) impone il ricovero per gli opportuni accertamenti laboratoristici e strumentali. Il sospetto di alterazioni dell'equilibrio acido-base e/o dell'emogasanalisi deve essere valutato caso per caso e la decisione di non ricoverare il paziente dipende anche dalle risorse locali disponibili (possibilità dell'analisi in condizioni tecnicamente adeguate, ecc.). La non specificità diagnostica degli esami di laboratorio nell'encefalopatia epatica riguarda anche l'ammoniemia. Elevati valori di ammoniemia si associano in genere all'encefalopatia epatica ma non sono rari i casi di encefalopatia con valori di ammoniemia solo lievemente alterati come pure, specie nei pazienti con shunt porta-cava, i casi di iperammoniemia senza segni clinici di encefalopatia. La normalità dell'ammoniemia in un paziente cirrotico con alterazioni neurologiche deve in ogni caso indurre il ricorso alla diagnostica differenziale per la ricerca di cause diverse dall'encefalopatia epatica. Occorre inoltre sottolineare che l'attendibilità dell'ammoniemia comporta che il prelievo venga eseguito correttamente: sangue venoso senza stasi in una provetta contenente EDTA precedentemente posta in un bagno di acqua e ghiaccio, trasportato in laboratorio in ghiaccio e dosato immediatamente. In assenza di questi accorgimenti l'attendibilità del dosaggio dell'ammoniemia viene totalmente vanificata.

4) rapida reversibilità dei sintomi in seguito alla terapia di base

Ictus cerebri

Lesioni occupanti spazio Meningite, encefalite

La terapia di base dell'encefalopatia epatica consiste nella correzione dell'evento precipitante e nell'applicazione di un trattamento empirico da applicare a prescindere, talora, dall'evento precipitante in gioco. Il trattamento da eseguire a domicilio è rappresentato dalla correzione della causa precipitante (interruzione della terapia diuretica, interruzione della somministrazione di benzodiazepine, idratazione e correzione degli squilibri elettrolitici) e dalla terapia empirica (lattulosio o lattitolo per bocca, enteroclisma con lattulosio o con fosfato).

Il tempo necessario per giudicare non efficace tale terapia (e quindi predisporre il ricovero) è di 12 ore.

Il ricovero è indicato anche per quei pazienti che dopo un'iniziale risposta mostrano una ricaduta precoce. Se la terapia di base è inefficace occorre riconsiderare l'adeguatezza della diagnosi di

encefalopatia epatica, rivalutare i possibili eventi precipitanti, che potrebbero essere sfuggiti o non essere stati adeguatamente corretti. Il nuovo programma di diagnosi differenziale e/o di terapia dell'evento precipitante è da effettuare preferibilmente con il paziente ospedalizzato.

b. Encefalopatia minima (Appendice 2)

L'encefalopatia epatica minima, per la sua caratteristica di alterazione permanente ma subclinica dello stato mentale e/o della funzione neuromuscolare, raramente necessita di ricovero ospedaliero.

La gestione domiciliare di questi pazienti prevede l'evitamento di farmaci sedativi o ipnotici, il controllo della dieta e la gestione efficace della stipsi.

Il grado di disabilità di questi pazienti raramente è grave. Questi pazienti però sono più predisposti a riacutizzazioni episodiche dell'encefalopatia manifesta, la cui valutazione e gestione domiciliare sono del tutto simili a quelle dell'encefalopatia episodica, cui pertanto si rimanda. Per questi motivi l'esecuzione seriale di test semplici come l'*Animal Naming Test*, che può essere somministrato anche dai *caregiver*, rappresenta un modo semplice per controllare lo stato mentale dei pazienti e, in caso di variazione rispetto ai risultati abituali, per approfondire la condizione mentale del paziente, onde mettere in atto i presidi terapeutici precedentemente descritti nella gestione domiciliare del paziente. Nel valutare un paziente in cui l'*Animal Naming Test* è variato rispetto ai controlli precedenti occorre prendere in considerazione la possibilità di condizioni precipitanti l'encefalopatia (disidratazione, ipotensione e squilibri idro-elettrolitici secondari, in genere, alla terapia diuretica) che, se presenti, possono essere corretti.

L'encefalopatia minima è significativamente associata ad una più frequente incidenza di cadute e di incidenti stradali. Una volta accertata la sua presenza è consigliabile quindi avvertire i pazienti di questi rischi.

c. Screening dello stato nutrizionale (Appendice 5)

L'encefalopatia, sia minima che manifesta, è particolarmente frequente nei pazienti cirrotici malnutriti. Uno screening dello stato nutrizionale è quindi sempre estremamente utile per un migliore inquadramento del paziente al fine di stabilire il rischio di encefalopatia.

- 1. Vilstrup H et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014; 60 (2): 715-735.
- 2. Montagnese S et al. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Dig Liver Dis. 2019; 51 (2): 190-205.
- 3. Campagna F et al. The Animal Naming Test: An Easy Tool for the Assessment of Hepatic Encephalopathy. Hepatology. 2017; 66 (1): 198-208.

Ascite

L'ascite è la complicanza più comune della cirrosi epatica e la sua comparsa si associa a un drammatico peggioramento della prospettiva di vita a 5 anni, che passa dall'80 al 30%. L'ascite compromette la qualità di vita del paziente (sia sociale che lavorativa), richiede un trattamento cronico ed è causa di ulteriori complicanze, come la peritonite batterica spontanea, la disfunzione ventilatoria restrittiva, la comparsa di ernie addominali, l'iporessia e la malnutrizione. Non sorprende, quindi, come l'ascite sia spesso direttamente o indirettamente responsabile di ospedalizzazione (1, 2).

Il controllo dell'ascite è quindi un importante obiettivo della gestione quotidiana dei pazienti con cirrosi scompensata, al fine di ridurre l'insorgenza di ulteriori complicanze, come la necessità di paracentesi ed ospedalizzazioni, migliorando, contemporaneamente, la qualità di vita.

Trattamento dell'ascite non complicata

L'ascite può essere classificata in tre gradi: *grado 1 o ascite lieve*, se il versamento ascitico è rilevabile solo con la sonda ecografica; *grado 2 o ascite moderata*, se si manifesta clinicamente con una simmetrica distensione addominale (obiettivabile come ottusità alla percussione dell'addome); *grado 3 o ascite massiva o tesa*, se provoca una marcata distensione addominale (2).

L'ascite di grado 1 non richiede un trattamento specifico.

Nell'ascite moderata o di grado 2, il trattamento si basa sulla terapia con diuretici associata ad una modesta riduzione dell'introito di sodio (circa 5-6 g di sale al giorno) (3). Riguardo alla riduzione di sale nell'alimentazione, è opportuno sottolineare quanto segue: 1. non esistono dati definitivi sull'efficacia di una dieta francamente iposodica (3); 2. la dieta iposodica si associa, per questioni di palatabilità, ad una riduzione del già compromesso apporto calorico (4), favorendo così malnutrizione e sarcopenia; 3. è difficilmente accettata dai pazienti. Pertanto, l'attuale indicazione è innanzitutto quella di evitare che i pazienti assumano sale in eccesso, attraverso opportuni consigli nutrizionali.

La terapia diuretica si basa sull'associazione tra farmaci risparmiatori di potassio (spironolattone, canrenoato di potassio, canrenone) e diuretici dell'ansa (furosemide, torasemide) (3).

In caso di ascite di nuova insorgenza, si consiglia di iniziare con 100 mg/die di diuretico risparmiatore di potassio, con graduale incremento ogni 72 ore fino ad un massimo di 400 mg/die in caso di mancata risposta (riduzione del peso corporeo inferiore a 2 kg/settimana).

In caso di ascite di lunga durata o di mancata risposta al diuretico risparmiatore di potassio è necessario associare furosemide al dosaggio iniziale di 20-50 mg, con graduali incrementi sino ad un massimo di 150-200 mg al giorno.

L'obiettivo della terapia diuretica è la perdita massima di 0.5 kg/die nei pazienti senza segni di ritenzione idrica e di 1 kg/die nei pazienti che presentano edemi periferici (3). Perdite di peso superiori espongono il paziente al rischio di effetti collaterali e di una riduzione della volemia tale da compromettere la perfusione del rene e l'efficacia dei diuretici stessi.

La terapia diuretica del paziente con ascite va frequentemente modulata in base alla risposta ed alla comparsa di effetti collaterali. In linea generale, l'obiettivo è quello di garantire un buon controllo dell'ascite (preferibilmente risoluzione completa o grado 1) con il minor dosaggio possibile di diuretici. A questo proposito, il monitoraggio quotidiano del peso corporeo (al mattino sempre nelle stesse condizioni) e il controllo periodico di funzionalità renale (azotemia, creatinina, sodio e potassio), più frequentemente nei pazienti con ascite di lunga durata, compromissione della funzionalità renale e dopo variazione nel dosaggio dei diuretici, sono semplici e utili provvedimenti per ottimizzare la risposta e la sicurezza della terapia.

Per quanto riguarda l'ascite di grado 3, la paracentesi evacuativa è la terapia di prima scelta, che può diventare anche un provvedimento urgente nei pazienti con ascite tesa e severo ingombro addominale, tali da compromettere la funzionalità respiratoria (3). La paracentesi evacuativa con rimozione di almeno 5 litri di ascite deve essere sempre seguita da espansione volemica con albumina umana al dosaggio di 6-8 grammi per ogni litro di ascite rimossa, onde prevenire la disfunzione circolatoria post-paracentesi (PPCD). Per i pazienti sottoposti a paracentesi inferiori a 5 litri di ascite, anche se il rischio di sviluppare una PPCD è limitato, l'utilizzo di albumina rimane comunque fortemente consigliato, in particolare se presente ipotensione arteriosa, severa insufficienza epatica e alterazione della funzionalità renale (aumento della creatinina o iposodiemia) o in caso di individui di piccola corporatura (3, 5).

Gestione degli effetti collaterali

Il dosaggio dei diuretici deve essere ridotto o temporaneamente sospeso in caso di danno renale acuto (aumento della creatininemia di almeno 0.3 mg/dl rispetto al controllo precedente) e comparsa di alterazioni degli elettroliti sierici. Più specificatamente, i diuretici dovrebbero essere sospesi se vi è comparsa di severa iponatremia (sodiemia <125 mmol/L), mentre va presa in considerazione la sospensione della sola furosemide in caso di ipokaliemia (<3 mmol/L) e dei soli diuretici risparmiatori di potassio in caso di iperkaliemia (>5.5-6 mmol/L) (3).

I diuretici vanno sospesi, almeno temporaneamente, in caso di encefalopatia epatica, specialmente se associata a iponatremia lieve-moderata, e in caso di crampi muscolari invalidanti (generalmente agli arti inferiori e alle mani). Questi ultimi, spesso molto fastidiosi per i pazienti, possono trarre beneficio dalla somministrazione di magnesio o albumina o baclofen a basso dosaggio (sino a 12.5 mg due volte al giorno) (3). Va comunque sottolineato come la prescrizione di baclofen per questa indicazione è *off-label*.

Infine, occorre considerare la riduzione o la sospensione temporanea della terapia diuretica ogni qual volta vi sia una condizione che possa favorire disidratazione e/o ipovolemia (ad esempio, infezioni, diarrea o vomito).

Trattamento dell'ascite refrattaria

L'ascite si definisce refrattaria quando si osserva mancata mobilizzazione o ricomparsa di ascite di grado 2-3 dopo completa mobilizzazione entro 4 settimane di terapia diuretica massimale. Esistono due tipi di ascite refrattaria: 1. ascite resistente alla azione dei farmaci diuretici (insufficiente azione alle dosi massime previste [vedi sopra]) e 2. ascite intrattabile con i diuretici (intolleranza alle dosi efficaci per comparsa di effetti collaterali). Circa l'80-90% delle asciti refrattarie rientra nella seconda categoria (6).

Occorre ricordare che la diagnosi di ascite refrattaria va posta una volta escluse cause di falsa refrattarietà o refrattarietà provvisoria, come ad esempio: 1. terapia diuretica inadeguata; 2. concomitante presenza di complicanze che possono ridurre la risposta, come le infezioni batteriche; 3. utilizzo di farmaci nefrotossici (ad esempio, farmaci antiinfiammatori non steroidei o antibiotici aminoglicosidi).

Un aspetto spesso negletto ma che può influenzare pesantemente la gestione dell'ascite è legata all'eccessiva assunzione di acqua e liquidi (contenuti in bevande o alimenti), che può arrivare inaspettatamente anche a 4-5 litri al giorno. In questi casi, per arrivare ad un controllo soddisfacente dell'ascite, è fondamentale una corretta educazione del paziente e dei *caregivers* su come ridurre l'assunzione giornaliera dei liquidi (acqua, bevande, alimenti) sino a raggiungere una quantità complessiva di circa 1-1.5 litri al giorno.

Una volta posta correttamente la diagnosi di ascite refrattaria, è necessario considerare che questi pazienti hanno una prognosi particolarmente severa, con una mediana di sopravvivenza di 6-12 mesi. Le paracentesi evacuative ripetute con somministrazione di albumina (8 gr/l di ascite rimossa)

sono raccomandate come trattamento di prima linea dell'ascite refrattaria (3), a cui è opportuno associare, ove possibile, diuretici a basso dosaggio per ridurre la frequenza delle paracentesi.

Altre possibili terapie per l'ascite refrattaria sono il posizionamento di *transjugular intrahepatic* portosystemic shunt (TIPS), l'ALFApump® system e l'utilizzo di cateteri peritoneali a permanenza. Il ruolo della TIPS nel contesto di pazienti candidati alla sola terapia palliativa è molto controverso, visto l'elevato rischio di sviluppare encefalopatia epatica e insufficienza epatica (3,7).

L'ALFApump® system è una pompa a batteria, completamente impiantabile, progettata per deviare il versamento ascitico dalla cavità peritoneale alla vescica. Per quanto l'ALFApump® system consenta un ottimo controllo dell'ascite, il suo utilizzo si associa a un maggior rischio di infezioni, di insufficienza renale e di malfunzionamenti, inclusa l'occlusione del catetere e la rimozione del device (8,9). Oltretutto, il numero di centri che in Italia hanno la possibilità di effettuare questo trattamento è estremamente limitato.

Al contrario, i cateteri peritoneali a permanenza sono correntemente utilizzati per il controllo dell'ascite refrattaria in pazienti non candidati a trapianto di fegato ed a scopo palliativo. Una recente revisione della letteratura (10) ha mostrato come questa procedura, per quanto possa teoricamente favorire lo sviluppo di infezioni del liquido ascitico se non vengono rispettate le regole di sterilità nella gestione quotidiana del catetere, si sia rivelata complessivamente sicura, anche a domicilio, con un miglioramento nella mobilità e nelle attività della vita quotidiana. Il posizionamento di un drenaggio a permanenza può essere considerato anche nei rari casi di idrotorace massivo non responsivo ad altre terapie (11). È attualmente in corso in Inghilterra un trial randomizzato controllato che confronta l'utilizzo e la costo-efficacia del catetere peritoneale a permanenza versus ripetute *large volume paracentesis* (LVP) in pazienti con insufficienza epatica avanzata inseriti in un programma di cure palliative (12).

Terapia con albumina nel paziente con ascite (sia non complicata che refrattaria)

Secondo la nota 15 dell'AIFA, la terapia con albumina è prescrivibile e rimborsabile dal Sistema Sanitario Nazionale in ambito extra-ospedaliero in queste due condizioni: "a) dopo paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica b) grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica,(...) non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia".

In un recente studio italiano multicentrico (ANSWER), 440 pazienti con ascite non complicata ma persistente nonostante terapia diuretica (almeno 200 mg/die di risparmiatore di potassio e 25 mg/die di furosemide), sono stati randomizzati a ricevere cronicamente terapia medica standard o terapia medica standard + albumina umana (40 g di albumina umana 2 volte alla settimana per le prime 2 settimane e poi 40 g una volta alla settimana) sino a un massimo di 18 mesi (13).

La terapia a lungo termine con albumina si è dimostrata in grado di ridurre: 1. del 38% il rischio di mortalità a 18 mesi; 2. di oltre il 50% il numero di paracentesi e l'incidenza di ascite refrattaria; 3. di una percentuale variabile dal 30 al 67% l'incidenza delle principali complicanze della malattia (peritonite batterica e altre infezioni batteriche, episodi di encefalopatia di grado III-IV, episodi di disfunzione renale e sindrome epatorenale, episodi di iponatremia e iperpotassemia); 4. del 35% l'incidenza di ricoveri ospedalieri e di quasi il 50% il numero di giorni trascorsi ogni anno in ospedale. Inoltre, il trattamento con albumina si è associato a un miglioramento della qualità di vita dei pazienti, è risultato costo-efficace all'analisi farmaco-economica e sicuro per la bassa incidenza di effetti collaterali.

Un secondo studio non randomizzato ha confermato che, anche nei pazienti che presentavano già una diagnosi di ascite refrattaria all'arruolamento, la somministrazione cronica di albumina si associava a una riduzione significativa della mortalità a 24 mesi, dell'incidenza di encefalopatia epatica, ascite ed infezioni batteriche, nonchè del numero di ospedalizzazioni (14).

Tali ottimi risultati sono stati confutati da uno studio randomizzato (*MACHT*) in pazienti in lista di attesa per trapianto di fegato, che non ha mostrato differenze in termini di incidenza di complicanze e di mortalità (15). Tuttavia, il dosaggio di albumina utilizzato era meno della metà di quello usato nello studio ANSWER e la durata del follow-up mediano pari solo a circa due mesi, per il rapido accesso al trapianto di questi pazienti.

Sulla base dei due studi italiani sopra descritti, la somministrazione cronica di albumina è stata inserita, insieme ai diuretici, come parte integrante della terapia medica del paziente con cirrosi e ascite, nelle raccomandazioni dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) per la gestione del paziente con cirrosi epatica, attualmente in corso di pubblicazione.

La somministrazione di albumina, secondo le modalità sopra descritte, rientra nella gestione dei pazienti con cirrosi scompensata inseriti in un programma di cure palliative, in quanto unisce elementi di cura della malattia aumentando la sopravvivenza e riducendo l'incidenza di gravi e invalidanti effetti collaterali, con un miglioramento della qualità di vita e con la riduzione dei costi sanitari, principalmente attraverso la minore frequenza delle ospedalizzazioni.

Dal punto di vista pratico, l'infusione di 4 flaconi di albumina (50 cc al 20%) dura mediamente 30-45 minuti e, se effettuata seguendo le normali condizioni di sterilità per infusioni endovenose, è fondamentalmente sicura. Tuttavia, va ricordata la possibilità che si verifichino, come per qualsiasi altro emoderivato, reazioni avverse di tipo allergico, generalmente non severe e che compaiono usualmente nel corso delle prime somministrazioni.

- 1. Gines P et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. Hepatology. 1987; 7: 122-128.
- 2. D'Amico G et al. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol. 2006; 44: 217-231.
- 3. Angeli P et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018; 69: 406-460.
- 4. Morando F et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study. Liver Int. 2015; 35: 1508-1515.
- 5. Italian Association for the Study of the Liver (AISF); Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI). AISF-SIMTI Position Paper: The appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis. Dig Liver Dis. 2016; 48: 4-15.
- 6. Arroyo V et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology. 1996; 23: 164-176.
- 7. Syed MI et al. Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt in the elderly: Palliation for complications of portal hypertension. World J Hepatol. 2012; 42: 35-42.
- 8. Bureau C et al. Alfapump® system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. J Hepatol. 2017; 67: 940-949.
- 9. Stirnimann G et al. Treatment of refractory ascites with an automated low-flow ascites pump in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2017; 46: 981-989.
- 10. Macken L et al. Permanent indwelling peritoneal catheters for palliation of refractory ascites in end-stage liver disease: a systematic review. Liver Int. 2019 Jun 1. doi: 10.1111/liv.14162. [Epub ahead of print]
- 11. Monsky W et al. Peritoneal and pleural ports for management of refractory ascites and pleural effusions: Assessment of impact on patient quality of life and hospice/home nursing care. J Palliat Med. 2009; 12: 811–817.

- 12. Macken L et al. Palliative long-term abdominal drains versus repeated drainage in individuals with untreatable ascites due to advanced cirrhosis: study protocol for a feasibility randomized controlled trial. Trials. 2018; 19: 401.
- 13. Caraceni P et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomized trial. Lancet. 2018; 391: 2417-2429.
- 14. Di Pascoli M et al. Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. Liver Int. 2019; 39: 98-105.
- 15. Solà E et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. J Hepatol. 2018; 69: 1250-1259.

Depressione

La depressione è una delle maggiori cause di disabilità a livello mondiale e, se associata ad una patologia cronica, riduce in maniera significativa la qualità di vita del paziente, oltre a ridurre la compliance ai trattamenti ed a determinare un'aumentata mortalità (1-3).

Nella cirrosi epatica la prevalenza della depressione è del 17-57% (4-7), di molto superiore rispetto a circa il 2 % descritto nella popolazione generale (8, 9). Tra i pazienti con epatopatia cronica, la prevalenza di depressione è maggiore nei pazienti con malattia alcol-correlata (4).

La depressione, oltre ad essere un fattore predittivo indipendente di mortalità nei pazienti con cirrosi epatica, è in grado di compromettere marcatamente la qualità di vita, peggiorare la fatigue, i disturbi del sonno e causare un più elevato tasso di ri-ospedalizzazioni (5, 7, 10-14).

Nella maggior parte degli studi la depressione è stata diagnosticata utilizzando il *Beck Depression Inventory* (DBI), un questionario validato e largamente utilizzato per lo screening della depressione, che valuta sia le manifestazioni di tipo somatico che gli aspetti cognitivi. Alcuni aspetti somatici valutati (depressione, iporessia) sono tipici sia della depressione che della cirrosi epatica, e tale *overlap* potrebbe ridurne la validità clinica (15, 16). Per superare queste limitazioni un recente studio canadese ha sviluppato un nomogramma clinico che non comprende sintomi somatici e che ha lo scopo di identificare in modo semplice e rapido i pazienti con cirrosi epatica a più elevato rischio di depressione (9). Questo nuovo strumento diagnostico dovrà però essere validato in ulteriori studi prospettici ed in coorti esterne prima di poter essere utilizzato di *routine* (9).

I dati sulla prevalenza della depressione nella cirrosi epatica scompensata sono molto limitati, poichè nella maggior parte degli studi vengono compresi pazienti con epatite cronica, cirrosi compensata e scompensata. Nello studio di Singh et al. non vi era differenza nella classe di Child-Pugh tra i pazienti con cirrosi epatica affetti o meno da depressione (12), mentre nello studio di Bianchi et al. la forza della correlazione tra BDI e Child-Pugh si modificava in base al tipo di scala BDI considerata (comprendente o meno i sintomi somatici) (7).

Trattamento

Oltre ai trattamenti farmacologici, un recente studio ha dimostrato che, in pazienti con cirrosi epatica avanzata, un programma di quattro settimane di terapia con gruppi di supporto ha determinato un significato miglioramento dello score BDI, con un beneficio anche per il *caregiver* (17).

Tra i trattamenti farmacologici, gli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina e della noradrenalina (SSRI e NSRI) sono i farmaci antidepressivi più sicuri (in particolare gli SSRI) nei pazienti con malattia epatica cronica (4).

Gli effetti collaterali di questi farmaci sono rari e includono nausea, vomito, diarrea, iponatremia, sonnolenza, apatia e, molto raramente, ideazioni suicidarie. Casi isolati di epatotossicità in pazienti non affetti da malattia di fegato sono descritti in letteratura e riguardano sia gli SSRI che gli SNRI (4).

I farmaci antidepressivi triciclici sono la categoria di antidepressivi con minor profilo di sicurezza. La reboxetina ha una farmacocinetica alterata nei pazienti con malattia epatica cronica, ma non sono descritti in letteratura, almeno fino ad ora, casi di epatotossicità. Non vi sono studi disponibili sull'utilizzo del trazodone nei pazienti con epatopatia cronica, ma sono riportati casi anche gravi di epatotossicità in pazienti sani. Casi di epatotossicità sono descritti anche per la mirtazapina (4).

Di seguito sono riportati i dati farmacocinetici e le dosi raccomandate dei più comuni farmaci antidepressivi prescritti nei pazienti con malattia epatica cronica. (Tabella 3)

Tabella 3 – tradotta e modificata da Mullish BH et al. (4).

Classe di antidepressivi	Farmaco specifico	Farmacocinetica nei pazienti con malattia epatica cronica	Suggerimenti prescrittivi	
Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)	Citalopram	Emivita raddoppiata e riduzione della clearance del 36% dopo singola somministrazione in pazienti con malattia epatica di differente eziologia e Child-Pugh score.	Non variare la dose iniziale, ma puntare a una dose di mantenimento ridotta del 50%	
	Escitalopram	Aumento dell'AUC del 51% in pazienti con score di Child-Pugh A e del 69% in pazienti con score di Child-Pugh B dopo singola somministrazione.	rispetto a quella utilizzata nei pazienti sani; titolare in base all'indice terapeutico.	
	Fluoxetina	Emivita triplicata e riduzione del 50% della clearance plasmatica in pazienti con cirrosi epatica alcol- correlata.	Mirare a ridurre al minimo la co-somministrazione di SSRI con farmaci antiinfiammatori non steroidei (peraltro in	
	Paroxetina	Raddoppio della concentrazione del farmaco, dell'AUC e dell'emivita dopo almeno 14 giorni di trattamento in pazienti con cirrosi epatica alcol-correlata.	genere controindicati) e anti-aggreganti piastrinici, per l'aumentato rischio di sanguinamento, inclusa l'emorragia gastro-intestinale.	
	Sertralina	Riduzione della clearance del 70% e prolungamento significativo dell'emivita dopo singola somministrazione in pazienti con score di Child-Pugh A e B.	Assicurare un monitoraggio ravvicinato del tratto QT all'ECG per il rischio del suo	
Selective noradrenergic (SNRI)	Duloxetina	Riduzione dell'85% della clearance e aumento di 3 volte dell'emivita quando somministrata a pazienti con score di Child-Pugh B.	prolungamento, specialmente nel caso di co- somministrazione con altri farmaci noti per influenzare il tratto QT.	
	Venlafaxina	Riduzione del 40% della clearance in pazienti con score di Child-Pugh A e B e fino al 90% in pazienti con score di Child-Pugh C.		
Noradrenergic and specific	Mirtazapina	Riduzione del 33% della clearance plasmatica e	Iniziare con posologia dimezzata rispetto	

serotonergic	aumento	del	33%	alla	dose
antidepressant	dell'emivit	dell'emivita nei pazienti con			<u> </u>
(NaSSA)	epatopatia			consigliata,	con
				successiva,	attenta
				modulazione	della
				posologia in	base in
				relazione	all'indice
				terapeutico.	
				Utilizzare pa	rticolare
				attenzione	
				somministrar	
				farmaci coinv	olti nella
				via di	
				serotoninergi	Ü
				(SSRI), per il i	
				sindrome	iscino di
				serotoninergi	C 2
				serotoriniergi	ca.

AUC, Area Under Curve.

- Friedrich MJ. Depression is the leading cause of disability around the world. JAMA. 2017; 317: 1517.
- 2. Diez-Quevedo C et al. Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure. Int J Cardiol. 2013; 167: 1217-1225.
- 3. Baumeister H et al. Quality of life in medically ill persons with comorbid mental disorders: a systematic review and meta-analysis. Psychother Psychosom. 2011; 80: 275-286.
- 4. Mullish BH et al. Review article: depression and the use of antidepressants in patients with chronic liver disease or liver transplantation. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40: 880-892.
- 5. Nardelli S et al. Depression, anxiety, and alexithymia symptoms are major determinants of health related quality of life (HRQoL) in cirrhotic patients. Metab Brain Dis. 2013; 28: 239-243.
- 6. Hauser W, Holtmann G, Grandt D. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic liver diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2: 157–163.
- 7. Bianchi G et al. Psychological status and depression in patients with liver cirrhosis. Dig Liver Dis. 2005; 37: 593–600.
- 8. Patten SB et al. Measurement issues related to the evaluation and monitoring of major depression prevalence in Canada. Chronic Dis Can. 2005; 26: 100-106.
- 9. Buganza-Torio E et al. Depression in cirrhosis a prospective evaluation of the prevalence, predictors and development of a screening nomogram. Aliment Pharmacol Ther. 2019; 49 (2): 194-201.
- 10. Rogal SS et al. Pre-transplant depression is associated with length of hospitalization, discharge disposition, and survival after liver transplantation. PLoS One. 2016; 11: e0165517.
- 11. Hauser W, Holtmann G, Grandt D. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic liver diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2: 157-163.
- 12. Singh N et al. Depression in patients with cirrhosis. Impact on outcome. Dig Dis Sci. 1997; 42: 1421-1427
- 13. Russ TC et al. Association between psychological distress and liver disease mortality: a metaanalysis of individual study participants. Gastroenterology. 2015; 148: 958–966.

- 14. Rogal SS et al. Risk factors for hospitalizations among patients with cirrhosis: A prospective cohort study. PLoS One. 2017; 12: e0187176.
- 15. Ellis GK, Robinson JA, Crawford GB. When symptoms of disease overlap with symptoms of depression. Aust Fam Physician. 2006; 35: 647–649.
- 16. Patterson AL et al. Screening for depression in patients with hepatitis C using the Beck Depression Inventory-II: do somatic symptoms compromise validity? Gen Hosp Psychiatry. 2011; 33: 354–362.
- 17. Bajaj JS et al. Mindfulness-based stress reduction therapy improves patient and caregiver-reported outcomes in cirrhosis. Clin Transl Gastroenterol. 2017; 8 (7): e108.

Disturbi del sonno

Approccio diagnostico

I disturbi del sonno sono molto frequenti nei pazienti con cirrosi epatica scompensata (1-4).

Per un efficace approccio terapeutico è importante comprendere se il disturbo del sonno è da attribuire a:

- a. Difficoltà di addormentamento
- b. Frequenti risvegli notturni
- c. Scarsa qualità del sonno
- d. Abitudini di sonno ritardate
- e. Eccessiva sonnolenza diurna

In caso di eccessiva sonnolenza diurna bisogna escludere la presenza di un quadro di encefalopatia epatica sottostante che, nel caso, si può giovare di trattamenti specifici (1).

Per quantificare i disturbi del sonno esistono strumenti soggettivi e oggettivi (1). Tra gli strumenti soggettivi di facile e rapida esecuzione da parte del paziente vi sono i diari del sonno, i cui parametri sono stati recentemente standardizzati per essere resi confrontabili (5). Utili il *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) (6) ed il *Sleep Timing and Sleep Quality Screening Questionnaire* (STSQS) (7): quest'ultimo, a differenza del precedente, richiede meno tempo di esecuzione e può essere indicato nei pazienti con cirrosi epatica avanzata (1). L'eccessiva sonnolenza diurna è invece meglio indagata dall'*Epworth Sleepiness Scale* (ESS) (8). Gli strumenti oggettivi sono la polisonnografia (PSG) e l'actigrafia, in grado di studiare in modo approfondito gli stadi del sonno, dando informazioni quantitative accurate, ma che si adattano poco all'impiego nell'ambito delle cure palliative.

Occorre poi valutare la presenza di comorbidità e/o fattori concomitanti in grado di peggiorare il disturbo del sonno (sindrome delle apnee ostruttive, eccessivo consumo alcolico, prurito, ascite, nicturia, sindrome delle gambe senza riposo), suscettibili di una terapia mirata. Infine, è importante escludere la presenza di trattamenti farmacologici che possono peggiorare o alterare la qualità del sonno (come i diuretici) (1).

Trattamenti disponibili

I trattamenti si possono dividere in terapie non farmacologiche e farmacologiche.

Tra i trattamenti non farmacologici, esporsi alla luce intensa nelle prime ore del mattino ed evitare l'esposizione alla luce durante la sera sono le pratiche dell'igiene del sonno da incoraggiare maggiormente (1). La terapia con la luce ha dato risultati positivi descritti in case report (9) e in un recente studio su pazienti con colangite biliare primitiva (10). Nei pazienti ricoverati con cirrosi epatica scompensata e che presentavano già marcate alterazioni del sonno e dei ritmi circadiani, i benefici di tale terapia sono risultati meno evidenti (11).

I trattamenti farmacologici per i disturbi del sonno e, in particolare, per l'insonnia, sono molto limitati nei pazienti con cirrosi e cirrosi scompensata, anche per il potenziale effetto tossico dei farmaci psicoattivi.

Un trial randomizzato controllato ha proposto la terapia con l'idroxizina, un'antagonista del recettore H1 dell'istamina, in pazienti con disturbi del sonno ed encefalopatia epatica minima. I pazienti trattati con idroxizina dopo 10 giorni di trattamento hanno avuto un significativo miglioramento dell'efficienza del sonno rispetto ai pazienti trattati con placebo. Da segnalare che in un paziente si è sviluppato un episodio di encefalopatia epatica conclamata, regredito con la cessazione del farmaco (12).

Un recente trial clinico randomizzato *versus* placebo ha proposto la terapia con zolpidem 5 mg/die per 4 settimane in pazienti con cirrosi (Child-Pugh A e B) e insonnia (13). Nei pazienti trattati con zolpidem si è assistito ad un miglioramento del tempo totale e dell'efficienza del sonno. Dei 26 pazienti trattati 3 hanno sofferto di un'eccessiva sonnolenza diurna regredita con la cessazione del farmaco, non vi sono stati casi di encefalopatia epatica conclamata, ma si è osservata più frequentemente stipsi (23.1%) nei pazienti trattati con zolpidem rispetto a quelli trattati con placebo (13).

Tra i farmaci sedativi con potenziale effetto sull'insonnia e con minori alterazioni farmacocinetiche nei pazienti con epatopatia cronica in fase avanzata sono da annoverare l'oxazepam ed il lorazepam (anche se occorre grande attenzione nei pazienti con encefalopatia epatica e severa insufficienza epatica) (14).

Il lattulosio, oltre che nel trattamento dell'encefalopatia epatica, si è dimostrato efficace nel migliorare i disturbi del sonno (misurato con PSQI, ESS e PSG) dopo tre mesi di terapia in pazienti con encefalopatia epatica minima (15). Recentemente anche la rifaximina ha mostrato di migliorare alcuni parametri misurati con la polisonnografia dopo 28 giorni di trattamento, senza però una ricaduta percepibile quando sono stati analizzati gli *items* dei questionari soggettivi che indagano la qualità del sonno (16).

- 1. Formentin C et al. Assessment and Management of Sleep Disturbance in Cirrhosis. Curr Hepatol Rep. 2018; 17 (1): 52-69.
- 2. Córdoba J et al. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. Hepatology. 1998; 27 (2): 339-345.
- 3. Mostacci B et al. Sleep disturbance and daytime sleepiness in patients with cirrhosis: a case control study. Neurol Sci. 2008; 29 (4): 237-240.
- 4. Sherlock S et al. Portal-systemic encephalopathy; neurological complications of liver disease. Lancet. 1954; 267 (6836): 454-457.
- 5. Carney CE et al. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. Sleep. 2012; 35 (2): 287-302.
- 6. Buysse DJ et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989; 28 (2): 193-213.
- 7. Montagnese S et al. Sleep-wake patterns in patients with cirrhosis: all you need to know on a single sheet. A simple sleep questionnaire for clinical use. J Hepatol. 2009; 51 (4): 690-695.
- 8. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. Sleep. 1991; 14 (6): 540-545.
- 9. De Rui M et al. Bright times for patients with cirrhosis and delayed sleep habits: a case report on the beneficial effect of light therapy. Am J Gastroenterol. 2011; 106 (11): 2048-2049.
- 10. Turco M et al. Morning Bright Light Treatment for Sleep-Wake Disturbances in Primary Biliary Cholangitis: A Pilot Study. Front Physiol. 2018; 9: 1530.
- 11. De Rui M et al. Sleep and circadian rhythms in hospitalized patients with decompensated cirrhosis: effect of light therapy. Neurochem Res. 2015; 40 (2): 284-292.

- 12. Spahr L et al. Histamine H1 blocker hydroxyzine improves sleep in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled pilot trial. Am J Gastroenterol. 2007; 102 (4): 744-753.
- 13. Sharma MK et al. Effects of zolpidem on sleep parameters in patients with cirrhosis and sleep disturbances: A randomized, placebo-controlled trial. Clin Mol Hepatol. 2019; Mar 11. [Epub ahead of print].
- 14. Rhee C et al. Palliation and liver failure: palliative medications dosage guidelines. J Palliat Med. 2007; 10 (3): 677-685.
- 15. Singh J et al. Sleep disturbances in patients of liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy. Metab Brain Dis. 2017; 32 (2): 595-605.
- 16. Bruyneel M et al. Improvement of sleep architecture parameters in cirrhotic patients with recurrent hepatic encephalopathy with the use of rifaximin. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017; 29 (3): 302-308.

Dolore

Epidemiologia ed eziopatogenesi

Nel paziente con cirrosi epatica scompensata il dolore è spesso presente e di frequente sottovalutato. I dati della letteratura evidenziano una prevalenza del sintomo tutt'altro che trascurabile, quando adeguatamente indagato.

In una *review* e metanalisi di Peng et al (1) la prevalenza del dolore è compresa tra il 30% ed il 79%, soprattutto in sede addominale, lombare, articolare ed alle estremità; frequentemente il dolore è presente in più sedi. Questa prevalenza variabile è probabilmente da imputare a oscillazioni del sintomo nello stesso paziente ma, soprattutto, all'impiego di strumenti di valutazione diversi. Il sintomo si presenta comunque con una frequenza analoga a quanto riscontrato in altre patologie cronico-degenerative, non solo oncologiche (2) e quindi meritevole di attenzione da parte degli operatori sanitari, anche per le potenziali conseguenze sul performance status. A questo proposito, uno studio prospettico su pazienti candidati al trapianto di fegato (3) ha evidenziato che il 77% dei pazienti aveva dolore moderato, ma di questi soltanto il 33% riferiva un accettabile controllo del sintomo; il dolore non controllato aveva un impatto negativo su tutti gli items funzionali del *Brief Pain Inventory* (BFI).

In un altro studio, retrospettivo, in pazienti con cirrosi epatica in fase avanzata (4), il 34% dei pazienti aveva avuto dolore nei sei mesi precedenti, di intensità severa nel 45% dei casi. L'intensità del dolore si correlava in modo direttamente proporzionale alla presenza di altri sintomi, come l'abbassamento del tono dell'umore ed i disturbi del sonno.

La genesi del dolore è multifattoriale. Gli epatociti non hanno un'innervazione, presente invece nelle pareti dei vasi e nell'albero biliare (5). Il dolore è spesso imputabile alla distensione della glissoniana, alla splenomegalia ed all'ascite, ma la presenza del sintomo anche in assenza di queste condizioni ed in altre sedi depone per l'intervento di meccanismi diversi, come quello di sensibilizzazione centrale; non trascurabile il ruolo della depressione, molto frequente in questi pazienti (4) e notoriamente in grado di influenzare negativamente la percezione del sintomo, secondo la rappresentazione del *total pain* (6), più modernamente definito come modello biopsico-sociale del dolore.

I crampi muscolari rappresentano un altro sintomo frequente e invalidante, che colpisce il 56%-68% dei pazienti. Quantunque nel corso degli anni siano state formulate numerose ipotesi patogenetiche (neurologiche, muscolari, endocrinologiche, disionie, uso di diuretici, ipoalbuminemia, deficit di vitamina D) (7), nessuna di queste ha raggiunto una consistenza scientifica tale da orientare concretamente il trattamento. Non del tutto confermati i risultati di un trattamento con albumina, secondo l'ipotesi per cui una riduzione del volume intravascolare

associato all'ipoalbuminemia potrebbe aumentare l'eccitabilità di membrana delle cellule muscolari (8).

Infine, non infrequenti sono le algie osteoarticolari, legate sia alla prolungata immobilità che all'osteoporosi secondaria severa, che favorisce altresì le fratture spontanee, soprattutto a livello vertebrale

Trattamento

La terapia antalgica nei pazienti con cirrosi epatica in fase avanzata è spesso considerata un problema, per il timore di peggiorare gli altri sintomi peculiari della malattia (come l'encefalopatia epatica) o di indurre effetti collaterali più frequentemente che in altre patologie. In realtà i principi generali della terapia antalgica non differiscono sostanzialmente da quelli adottati nei pazienti con funzionalità epatica integra (9). Al fine di poter impostare la miglior terapia combinata sarebbe auspicabile un approfondito approccio diagnostico che privilegi l'identificazione dei "pain generating factors", definendo il tessuto in cui origina il dolore, i meccanismi patogenetici che generano e sostengono la sensibilizzazione, i fattori di stimolazione ed i sistemi di modulazione. In caso di utilizzo della scala a tre gradini dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (10) che, quantunque indicata per il dolore oncologico, può essere applicata anche nei pazienti con cirrosi epatica, occorrono doverose cautele ed eccezioni, di seguito elencate. (11)

Farmaci antiinfiammatori non steroidei. Devono essere evitati, in quanto inibiscono l'aggregazione piastrinica, possono favorire l'insorgenza di ulcere gastro-duodenali e compromettere la funzionalità renale, spesso già non ottimale, come conseguenza della vasocostrizione arteriolare renale indotta dall'inibizione della sintesi delle prostaglandine (12).

Paracetamolo. È l'analgesico di prima scelta in caso di dolore lieve; tuttavia, a causa della potenziale epatotossicità dose-dipendente, la posologia non dovrebbe superare i 2-3 g/die (13).

Oppioidi minori. L'uso della codeina è controindicato, trattandosi di un profarmaco che esplica la propria azione dopo demetilazione epatica, trasformandosi in morfina. La compromissione epatica altera questa via metabolica, riducendo sensibilmente l'efficacia di questo principio attivo.

Il tramadolo è teoricamente utilizzabile, ma potenzialmente in grado di abbassare la soglia epilettogena e di scatenare una crisi serotoninergica se associato ad inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o ad antidepressivi triciclici. Non trascurabili gli effetti collaterali sul tratto gastroenterico, in particolare l'emesi.

Oppioidi maggiori. L'uso degli oppioidi maggiori è indicato, ma con alcuni accorgimenti, in considerazione della compromissione della funzionalità epatica, che può determinarne una ridotta metabolizzazione, aumentandone la biodisponibilità. Gli oppioidi maggiori sono metabolizzati mediante glucuronazione o ossidazione. Nel primo caso, che riguarda in particolare morfina, idromorfone e buprenorfina, il processo metabolico rende il principio attivo più idrosolubile, favorendone l'eliminazione; pertanto la somministrazione di questi farmaci è più sicura se il processo di glucuronazione è conservato. Ciò però non esime dalla prudenza per due motivi; primo, perché nella routine clinica non è facile determinare la preservazione di questa via metabolica; secondo, perché qualora si utilizzi la morfina, i due principali metaboliti, morfina-3-glucuronide e morfina-6-glucoronide, esplicano potenziali ed indesiderati effetti collaterali psicomimetici. Analogo discorso vale per altre vie di metabolizzazione, come l'ossidazione e la già citata demetilazione, attraverso cui viene metabolizzato l'ossicodone. Relativamente a quest'ultimo principio attivo, occorre evitare le prescrizioni delle specialità medicinali a base di ossicodone/naloxone, in quanto la ridotta metabolizzazione epatica del naloxone, con conseguente immissione in circolo ed attraversamento della barriera ematoencefalica, inficia l'efficacia antalgica dell'ossicodone.

Per tutti questi motivi l'impiego degli oppioidi maggiori nei pazienti con cirrosi epatica può prevedere una riduzione dei dosaggi e/o una riduzione del ritmo di somministrazione (14). È spesso

preferibile utilizzare oppioidi maggiori a basso dosaggio piuttosto che gli oppioidi minori, seppur con tutte le cautele precedentemente elencate.

Nella scelta del farmaco andranno considerate anche le comorbidità, spesso frequenti nel paziente affetto da cirrosi epatica; la concomitante presenza di insufficienza renale controindica l'impiego della morfina (15).

Infine, tra i diversi effetti collaterali, particolare attenzione dovrà essere rivolta alla stipsi, ancor più pericolosa nella cirrosi epatica che in altre patologie. Imprescindibile, pertanto, se non già presente nel piano terapeutico, la prescrizione di un trattamento lassativo contemporaneo alla prescrizione dell'oppioide ed un attento monitoraggio dell'alvo nei giorni seguenti.

Farmaci adiuvanti. I gabapentinoidi (gabapentin, pregabalin) possono avere un ruolo nel trattamento del dolore neuropatico. Non essendo metabolizzati dal fegato ed essendo escreti per via renale, teoricamente non necessiterebbero di un adeguamento posologico, ma nella *real life* spesso occorre prescrivere i dosaggi minimi necessari, a causa della concomitante insufficienza renale.

Analogamente, anche gli antidepressivi triciclici possono avere un ruolo nel trattamento del dolore neuropatico. Nortriptilina e desipramina sono preferibili all'amitriptilina ed all'imipramina, per il minor effetto sedativo. Tuttavia, la prudenza è d'obbligo anche per questa categoria di farmaci, in quanto il profilo di sicurezza è limitato.

Nel trattamento del dolore gli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina possono essere usati, ma con una certa cautela, sia per la potenziale epatotossicità che per l'aumentato rischio di sanguinamento da varici esofagee (16), come riportato in precedenti capitoli.

Per tutti i farmaci consigliati vale la vecchia regola: "start low, go slow". La titolazione dei farmaci deve essere effettuata iniziando con dosaggi minimi, da rimodulare gradualmente, al fine di controllare il sintomo in tempi accettabili ma anche di favorire il progressivo adattamento dei pazienti a questi principi attivi, adattamento che ne limita gli effetti collaterali, soprattutto psicomimetici.

- 1) Peng JK et al. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: A systematic review and meta-analysis. Palliat Med. 2019; 33 (1): 24-36.
- 2) Moens K, Higginson IJ, Harding R; EURO IMPACT. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? A systematic review. J Pain Symptom Manage. 2014; 48 (4): 660-677.
- 3) Madan A et al., Chronic pain among liver transplant candidates. Prog Transplant. 2012; 22 (4): 379-384.
- 4) Rogal SS et al. Pain and opioid use in chronic liver disease. Dig Dis Sci. 2013; 58 (10): 2976-2985.
- 5) Berthoud HR. Anatomy and function of sensory hepatic nerves. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2004; 280 (1): 827-835.
- 6) Saunders C. Introduction: history and challenge. In: Saunders C, Sykes N, eds. The Management of Terminal Malignant Disease. London, Great Britain: Hodder and Stoughton; 1993; 1-14.
- 7) Chatrath H et al. Prevalence and morbidity associated with muscle cramps in patients with cirrhosis. Am J Med. 2012; 125 (10): 1019-1025.
- 8) Angeli P et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. Hepatology. 1996; 23 (2): 264-273.

- 9) Larson AM. Palliative care for patients with end-stage liver disease. Curr Gastroenterol Rep. 2015; 17 (5): 440.
- 10) World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability (2 ed.). 1996. Geneva.
- 11) Harris DG. Management of pain in advanced disease. British Medical Bulletin. 2014; 110 (1): 117-128.
- 12) Rhee C, Broadbent AM. Palliation and liver failure: palliative medications dosage guidelines. J Palliat Med. 2007; 10 (3): 677-685.
- 13) Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. Mayo Clin Proc. 2010; 85 (5): 451-458.
- 14) Brecher DB, West TL. Pain management in a patient with renal and hepatic dysfunction. J Palliat Med. 2014; 17 (2): 249-252.
- 15) Hamilton J, Goldberg E, Chopra S. Management of pain in patients with advanced chronic liver disease or cirrhosis. In: UpToDate, Basow DS (ed), Waltham, MA, 2012.
- 16) Rakoski M et al. Pain management in patients with cirrhosis. Clin Liver Dis (Hoboken). 2018; 26; 11 (6): 135-140.

Prurito

Epidemiologia ed eziopatogenesi

Il prurito colestatico compare nei pazienti affetti da cirrosi epatica in fase avanzata nel 47%-64% dei casi (1, 2), ma può raggiungere l'80% nei pazienti con cirrosi biliare (3). Per frequenza e caratteristiche può diventare invalidante e penalizzare significativamente la qualità di vita. Il sintomo non è strettamente correlato alla gravità della colestasi, per cui può non comparire o comparire con differenti gradi di intensità in situazioni analoghe (3).

In molti casi il prurito ha un ritmo circadiano, raggiungendo l'acme in tarda serata e nelle prime ore notturne, ed è aggravato dal calore (4). La persistenza del sintomo può determinare l'insorgenza di vari tipi di lesioni da grattamento, come escoriazioni, follicoliti, *prurigo nodularis* e lichenificazione (3), ma anche importanti conseguenze sullo stato generale, come disturbi del sonno, alterazioni del tono dell'umore, ansia, depressione, sino all'ideazione suicidaria (5).

Il meccanismo d'insorgenza del prurito colestatico non è completamente noto. Si ipotizza che sostanze pruritogene stimolino recettori presenti nella cute, con una trasmissione al sistema nervoso centrale mediato dalle corna posteriori del midollo spinale.

Negli ultimi decenni sono state studiate numerose sostanze, sospettate di un ruolo nella genesi del prurito colestatico, come l'istamina, la sostanza P, i metaboliti del progesterone, gli oppioidi endogeni (encefaline ed endorfine), l'ossido nitrico, ma per nessuna di queste vi sono prove risolutive (3). Analogo discorso vale per i sali biliari, anche se alcuni metaboliti potrebbero contribuire all'insorgenza del sintomo (6, 7). Oltre tutto, a complicare la situazione, soprattutto per l'identificazione del trattamento, più sostanze potrebbero entrare in gioco contemporaneamente; anche la secchezza della pelle, tipica del paziente cirrotico, può favorire la comparsa ed il perpetuarsi del sintomo. Infine, la reazione di grattamento libera altri mediatori pruritogeni, come la sostanza P (8).

Recenti studi ipotizzano il ruolo dell'acido lipofosfatidico (LPA), un potente attivatore neuronale, e dell'autotassina, lisofosfolipasi D che sintetizza LPA dal suo precursore, la lisofosfatidilcolina. In modelli animali l'iniezione intradermica di LPA induce reazioni di grattamento e i livelli di LPA sono significativamente più elevati nel siero di pazienti con prurito rispetto a quelli senza prurito (9). Inoltre, a differenza dei sali biliari e degli oppioidi endogeni, il livello sierico dell'autotassina si correla strettamente con l'intensità del prurito (10, 11). I valori sierici di autotassina diminuiscono quando gli interventi farmacologici o strumentali (colesevelam, rifampicina, drenaggio nasobiliare) sono efficaci (10) e risalgono quando interrotti, unitamente alla ricomparsa del sintomo.

Nonostante queste acquisizioni, la sede di produzione dell'autotassina ed il motivo per cui il livello sierico si eleva in presenza di colestasi rimangono sconosciuti.

Trattamento

L'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) e l'European Association for the Study of the Liver (EASL) raccomandano un percorso a 4 gradini, considerando in sequenza colestiramina, rifampicina, antagonisti degli oppioidi e sertralina (12, 13). Ogni farmaco dovrebbe essere assunto per 2-4 settimane e, se inefficace, sostituito da quello successivo. In presenza di efficacia parziale, se ben tollerato, l'assunzione del farmaco può essere proseguita ed associata a quello del gradino successivo (3). Nella maggior parte dei casi il prurito colestatico non trae beneficio dalla somministrazione di farmaci antiistaminici (3), a dimostrazione del fatto che l'istamina non è il mediatore principalmente coinvolto. In alcuni casi possono essere di aiuto le creme idratanti.

Colestiramina: la colestiramina è una resina a scambio ionico che si lega ai sali biliari, ostacolandone il riassorbimento e favorendone l'eliminazione per via fecale. È considerata la terapia di prima scelta. La dose iniziale raccomandata è di 4 g/die, teoricamente da assumere al mattino, per rimuovere le sostanze pruritogene che si accumulano nella colecisti durante la notte e che si liberano nell'intestino dopo colazione. La posologia può essere gradualmente aumentata sino a 16 g/die. Il farmaco dovrebbe essere assunto almeno 4 ore prima o dopo gli altri farmaci, per non ostacolarne l'assorbimento intestinale, ma ciò può determinare problemi di aderenza terapeutica, per cui spesso, nonostante l'indicazione "mattutina", ne viene consigliata l'assunzione serale, al momento di coricarsi. Il gusto è poco gradevole, per cui può essere miscelata con succhi di frutta. Alcuni effetti collaterali, come limitata digeribilità, riduzione dell'appetito, stipsi/diarrea e meteorismo possono limitarne l'uso.

Il colesevelam è un'altra resina a scambio ionico, di più recente generazione, con una capacità di legame ai sali biliari 7 volte superiore alla colestiramina. È meglio tollerata della colestiramina, ma la sua efficacia è ancora da confermare (14). Il farmaco non è in commercio nel nostro Paese.

Rifampicina: è un induttore enzimatico noto per la sua attività antimicrobica ed indicato come trattamento di seconda linea. L'esatto meccanismo d'azione non è noto, tuttavia sembra che possa ridurre l'autotassina serica, riducendone la trascrizione (10). Studi randomizzati e metanalisi ne hanno confermato la sicurezza, consentendo un parziale controllo del prurito nel 77% dei casi (15, 16).

Il dosaggio consigliato iniziale è di 150 mg/die, aumentabile sino ad un massimo di 600 mg/die. Gli effetti collaterali meno gravi sono costituiti da nausea/vomito, riduzione dell'appetito, cefalea, febbre, rush cutanei e flushing, la maggior parte dei quali transitori e destinati a risolversi con la sospensione del farmaco.

Non trascurabili gli effetti collaterali più gravi, come l'epatite, l'anemia emolitica e l'insufficienza renale. L'epatotossicità si manifesta nel 7,3%-12,5% dei casi, più frequentemente nei primi due mesi (17, 18). Di conseguenza, un esame emocromocitometrico e *test* di funzionalità epatica sono fortemente consigliati ogni due settimane nei primi due mesi e una volta al mese successivamente, anche se, in effetti, sarebbe preferibile che il trattamento si limitasse ad un periodo non superiore alle due settimane (6, 19)

Il farmaco deve essere sospeso al minimo sospetto di epatotossicità.

Antagonisti degli oppioidi: naloxone e naltrexone, antagonisti selettivi dei recettori μ, sono raccomandati some farmaci di terza linea quando i precedenti sono stati non efficaci o gravati da effetti collaterali non tollerabili.

In modelli animali la concentrazione plasmatica degli oppioidi endogeni aumenta in presenza di colestasi (20, 21). Più recentemente è stato osservato che il prurito indotto da oppioidi è mediato da un meccanismo recettoriale a cui fa seguito la trasmissione a livello centrale (22). Pertanto, il meccanismo d'azione ipotizzato per gli antagonisti dei recettori degli oppioidi nel controllo del prurito colestatico è quello di interruzione della trasmissione del segnale a livello centrale.

Il ruolo di questi farmaci somministrati per via orale (naltrexone e nalmefene) o parenterale (naloxone) è stato confermato in una metanalisi (15). Tuttavia, l'uso di questi farmaci può essere gravato da alcuni effetti collaterali, analoghi a quelli derivanti dalla sospensione degli oppioidi assunti cronicamente: dolore addominale, tachicardia, ipertensione arteriosa, orripilazione, incubi notturni e depersonalizzazione (12). È quindi opportuno iniziare il trattamento con bassi dosaggi: in genere, la titolazione del naltrexone inizia da 12,5 mg/die, se occorre aumentando il dosaggio di 12,5 mg ogni 3-7 giorni, sino ad un massimo di 50 mg/die. La dose di naloxone è abitualmente di 0,2µg/kg/min.

L'epatotossicità è un effetto collaterale non comune ma, precauzionalmente, è opportuno monitorare la funzionalità epatica. Parimenti non comune è la slatentizzazione di una sintomatologia algica in pazienti affetti da altre patologie che possono causare dolore. Per ovvi motivi questi farmaci sono controindicati nei pazienti che assumono oppioidi con finalità antalgica.

Sertralina: la sertralina è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, farmaco di quarta scelta nel trattamento del prurito colestatico. Il meccanismo d'azione consiste nella modulazione del sistema serotoninergico, che rinforza l'attività delle vie discendenti inibitorie, analogamente a quanto avviene nel controllo del dolore. Alcuni studi ne hanno dimostrato l'efficacia nel ridurre il prurito colestatico, indipendentemente dall'effetto antidepressivo (23, 24). Il dosaggio iniziale raccomandato è di 25 mg/die, aumentato gradualmente di 25 mg ogni 4-5 giorni, sino a 75-100 mg/die. Il farmaco è abitualmente ben tollerato; effetti collaterali non comuni sono vertigini, diarrea, allucinazioni visive e fatigue. Poiché il farmaco è metabolizzato nel fegato, può essere opportuno ridurne il dosaggio (6).

L'uso di rifampicina, antagonisti degli oppioidi e sertralina è off-label per questa indicazione.

Infine, vi sono esperienze limitate con la nalfurafina, un agonista dei recettori oppioidi κ già utilizzato nel prurito uremico, (25) ma ancora prive di consistenza scientifica sufficiente per consigliarne la prescrizione.

In caso di prurito refrattario dovrebbero teoricamente essere presi in considerazione altri interventi, come la fototerapia con raggi ultravioletti B, i drenaggi biliari e la plasmaferesi (3). Tuttavia, questi interventi non sempre sono proponibili in un contesto di cure palliative.

- 1) Peng JK et al. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: A systematic review and meta-analysis. Palliat Med. 2019; 33 (1): 24-36.
- 2) Sumi R et al. Current status of pruritus in chronic liver diseases and efficacy of nalfurafine hydrochloride. Acta Hepatologica Japonica. 2017; 58: 486–493.
- 3) Hegade VS, Kendrick SF, Jones DE. Drug treatment of pruritus in liver diseases. Clin Med (Lond). 2015; 15 (4): 351-357.
- 4) Kremer AE et al. Pathogenesis and Management of Pruritus in PBC and PSC. Dig Dis. 2015; 33 Suppl 2: 164-175.
- 5) Jones DE. Pathogenesis of cholestatic itch: old questions, new answers, and future opportunities. Hepatology. 2012; 56 (4): 1194-1196.

- 6) Tajiri K, Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. World J Gastroenterol. 2017; 23 (19): 3418-3426.
- 7) Oude Elferink RP et al. The molecular mechanism of cholestatic pruritus. Dig Dis. 2011; 29: 66-71.
- 8) Yamaoka J et al. Changes in cutaneous sensory nerve fibers induced by skin-scratching in mice. J Dermatol Sci. 2007; 46: 41-51.
- 9) Kremer AE et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. Gastroenterology. 2010; 139 (3): 1008-18.
- 10) Kremer AE et al. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. Hepatology. 2012; 56 (4): 1391-1400.
- 11) Kremer AE et al. Autotaxin but not bile salts correlate with itch intensity in cholestasis. J Hepatol. 2010; 52: S1.
- 12) Lindor KD et al. American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2009; 50 (1): 291-308.
- 13) European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009; 51: 237-267.
- 14) Kuiper EM et al. The potent bile acid sequestrant colesevelam is not effective in cholestatic pruritus: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology. 2010; 52 (4): 1334-1340.
- 15) Tandon P et al. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. Am J Gastroenterol. 2007; 102 (7): 1528-1536.
- 16) Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized controlled trials. Liver Int. 2006; 26: 943–948.
- 17) Bachs L et al. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 1992; 102: 2077–2080.
- 18) Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. Gut. 2002; 50: 436–439.
- 19) Imam MH et al. Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 2012; 27: 1150-1158.
- 20) Swain MG et al. Endogenous opioids accumulate in plasma in a rat model of acute cholestasis. Gastroenterology. 1992; 103 (2): 630-635.
- 21) Bergasa NV et al. Hepatic concentrations of proenkephalin-derived opioids are increased in a rat model of cholestasis. Liver. 1996; 16: 298–302.
- 22) Greaves MW. Pathogenesis and treatment of pruritus. Curr Allergy Asthma Rep. 2010; 10: 236–242.
- 23) Browning J, Combes B, Mayo MJ. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2003; 98: 2736–2741.
- 24) Mayo MJ et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. Hepatology. 2007; 45 (3): 666-674.
- 25) Kamimura K et al. Long-term efficacy and safety of nalfurafine hydrochloride on pruritus in chronic liver disease patients: Patient-reported outcome based analyses. PLoS One. 2017; 12; 12 (6).

La gestione della quotidianità: rispondere ai bisogni fisici, psicologici, esistenziali.

La persona affetta da cirrosi epatica ha un percorso di malattia che si sviluppa in un tempo protratto e caratterizzato da fasi alterne (1), con momenti di crisi e tempi di sostanziale equilibrio. L'inserimento del paziente in un programma di cure palliative avviene in uno stadio di ulteriore fragilità fisica e psicologica.

La sfida che si prospetta per tutto il gruppo di cura è fornire continuità al percorso assistenziale, riconoscendo il bisogno e proponendo elementi di sostegno, peculiari delle cure palliative, durante tutto il decorso della malattia.

I cinque domini (2) che caratterizzano l'assistenza in cure palliative e che permettono il sostegno alla fragilità sono: la possibilità di ricevere un'adeguata gestione dei sintomi; la garanzia della proporzionalità etica delle cure; lo sforzo, attraverso tutti gli strumenti a disposizione, di mantenere un senso di controllo rispetto al proprio tempo, alla propria persona, alla propria dignità; l'attenzione nell'alleviare la percezione della condizione di malattia come peso esistenziale e sociale per la persona ammalata e per la famiglia; l'impegno nel fornire le condizioni e gli strumenti necessari a rafforzare i rapporti con le persone significative.

Il primo passo è riconoscere che il carico sintomatologico è particolarmente gravoso anche per la complessità del percorso e il prolungato tempo di malattia. Inoltre, i pazienti affetti da cirrosi epatica scompensata attraversano un tempo di sospensione durante l'attesa dell'eventuale trapianto, un limbo evolutivo che è stato descritto come una condizione "troppo buona per il trapianto, ma troppo malata per la vita" (3); l'applicazione di alcuni principi delle cure palliative potrebbe aiutare a colmare la fragilità assistenziale ed a preparare il terreno per gli eventuali scenari successivi. La continua speranza di trapianto d'organo può indurre il paziente (ma anche i familiari o l'operatore) a posticipare la discussione di argomenti correlati all'*end-of-life*, anche in condizioni di progressivo e inevitabile deterioramento funzionale.

Recenti studi e consolidati strumenti di valutazione (4) identificano, come già sottolineato nei capitoli precedenti, i sintomi caratteristici della malattia epatica scompensata: dolore, astenia, mialgie, disfunzioni sessuali, ansia, disturbi del sonno, disturbi dell'appetito, dispnea e prurito (5). Questo corredo sintomatologico accompagna il paziente e la famiglia per tutto il percorso di malattia in modo più o meno accentuato, costellato da momenti di crisi in cui gli eventi acuti possono spaventare e disorientare (encefalopatia epatica, sanguinamento delle varici esofagee, ascite, sindrome epato-renale o epato-polmonare, ipertensione porto-polmonare) (6). Le preoccupazioni maggiori segnalate dai pazienti in alcuni studi sono proprio relative alla gestione dei sintomi (34%), alle questioni emotive (28%), alla gestione della patologia (20%), alla necessità di non abusare di alcolici o stupefacenti (12%); tali condizioni determinano frequentemente il timore della perdita di autonomia (76%) e di morire (64%), oltre alla paura dell'ignoto (64%), che potrebbero essere alleviati fornendo al paziente ed ai famigliari informazioni e spazi educativi adeguati (7).

Una strategia di gestione che caratterizza l'attività infermieristica in modo trasversale è l'educazione del paziente e della famiglia tramite un'accurata analisi dei bisogni, attraverso una fase informativa e una fase di consolidamento della comunicazione con l'attuazione pratica e l'uso di strumenti operativi. Informare il paziente e la famiglia rispetto ai sintomi che potrebbero comparire può essere di aiuto nell'identificazione dei prodromi di eventi acuti, permette di evitare azioni inappropriate e sostiene un senso di controllo della situazione. In tale fase il compito dell'assistenza è quello di garantire spazi e tempi adatti alla comunicazione ed al confronto, di proporre strumenti pratici e sostenibili per la raccolta di dati condivisi con tutta l'équipe di cura, di assicurare la circolazione dei messaggi in modo efficiente ed efficace rispetto alle ricadute operative. La scelta dello strumento dovrebbe essere guidata anche dalle caratteristiche del nucleo familiare. (*Tabella 4*)

Tabella 4 – Modalità di rilevazione dei bisogni

Strumento	Vantaggi	Limiti
Diario giornaliero	Permette al paziente e ai familiari di descrivere non solo i sintomi, ma anche le proprie sensazioni. Consente un'ottima raccolta dei dati anamnestici. È un'importante punto di partenza per la discussione durante i controlli periodici e le visite. È possibile redigere diari a compilazione guidata per limitare la lunghezza della parte narrativa, offrendo brevi spazi di espressione. In momenti di particolare refrattarietà di un sintomo è possibile focalizzare l'attenzione sulle caratteristiche del sintomo stesso (dolore, confusione, astenia).	È necessaria una buona capacità di scrittura ed una notevole compliance del paziente e dei familiari.
Tabella riassuntiva	Fornisce indicazioni riassuntive e immediate rispetto a trattamenti e attività. Non è soggetta a interpretazioni personali. Permette una lettura condivisa.	Non lascia spazio alla discussione. Deve essere costruita in modo semplice e lineare per non confondere la lettura. Per ogni cambiamento deve essere redatta una nuova tabella, senza modificare quella precedente.
Cronoprogramma	Fornisce un senso di condivisione. Favorisce un senso di controllo del tempo e delle attività.	Non sempre è possibile fornire una traccia evolutiva temporale in modo programmato e precoce.
Schede/scale di valutazione	Identificano in modo preciso, omogeneo e oggettivo i bisogni del paziente. Forniscono dati chiari e confrontabili. Sostengono il dialogo tra professionisti.	Occorre prevedere un'accurata selezione ed un adeguato addestramento all'uso. Spesso richiedono una buona performance cognitiva da parte del paziente.
Dispense informative	Possono fornire supporto alla comunicazione e permettono di avere elementi per una riflessione personale.	Sono standardizzate, possono non adattarsi al reale bisogno del paziente e della famiglia

Aspetto caratteristico dell'assistenza è il rinforzo positivo che sostiene il paziente e la famiglia nel potenziamento delle capacità residue. La presenza costante da parte dell'équipe, sia nella dimensione corporea che in quella mentale o del vissuto biografico (relazionale, spirituale e psicologico) permette di rimodulare tempestivamente gli atti assistenziali in relazione ai bisogni espressi o non espressi dalla famiglia e di sostenere più agevolmente traiettorie assistenziali non lineari (8). Affiancare gesti di cura non farmacologici ai trattamenti medici che coinvolgono il caregiver ed il paziente attenua il disconfort e agisce sul senso di controllo. A questo proposito, alcune strategie di distrazione e di rilassamento possono avere un ruolo in molteplici aree (dolore, disturbi del comportamento, malessere...); in particolare, i pazienti riferiscono di utilizzare il massaggio, gli esercizi di rilassamento e meditazione, la lettura, la musica, la televisione, intervallando una leggera attività con brevi riposi. Per alcuni è importantissimo introdurre una figura di supporto, come lo psicologo, il counselor o una guida spirituale (9).

Per sostenere la continuità di cura è consigliabile inserire le professionalità necessarie in modo graduale e positivamente motivato; i nuovi operatori devono essere vissuti come elementi di opportunità e ricchezza, non come un trasferimento di competenze e incombenze.

Si può pensare alle cure palliative come ad un paracadute: se si intraprende un viaggio in aereo il paracadute è sempre presente, sia che si arrivi alla meta o che intervenga qualche contrattempo; il paracadute non potrà evitare la caduta, ma la renderà meno traumatica.

Il percorso di cure condivise trasmette una garanzia di presenza e descrive ruoli imprescindibili nella situazione di fragilità; l'operatore definisce la cornice di possibilità entro cui ci si sta muovendo, mentre il paziente e la famiglia scelgono tra le varie opzioni secondo valori e posizioni etiche proprie. In questo modo sarà possibile identificare un trattamento realmente personalizzato, adeguato, efficace, effettivamente praticabile, non eccessivamente gravoso per il malato e giusto dal punto di vista distributivo (10).

Una delle sfide che gli operatori devono affrontare nell'approccio a patologie organo-specifiche è la formazione necessaria per gestire in modo appropriato farmaci diversi da quelli abitualmente utilizzati in cure palliative; come emerge in alcuni studi, farmaci specifici per la patologia primaria possono rivestire un ruolo sintomatico importante anche nelle fasi avanzate di malattia. Nel caso del paziente cirrotico (11) è necessario formare il personale di assistenza affinchè sia in grado di gestire e rimodulare sia i trattamenti strettamente sintomatici (come l'uso degli oppioidi), che specifici (come il lattulosio nell'encefalopatia) (12).

Nella costruzione di un percorso assistenziale deve avere uno spazio anche la gestione dell'incertezza, quando non è possibile garantire risposte certe, ma dove si può assicurare la propria presenza con tutte le competenze professionali richieste per identificare il trattamento migliore per la "quella" persona e in "quel" momento. Chiarire fin dai primi contatti di quale patologia si tratta e quali possono essere gli scenari prognostici aiuta ad avviare un percorso di consapevolezza, conferendo alle cure palliative un ruolo di reale sostegno, supporto flessibile e ricchezza assistenziale.

Un ulteriore metodo di costruzione della consapevolezza, da proporre quando il paziente ha la possibilità di gestire la comunicazione, è quello di condividere i tempi di rivalutazione, stabilendo incontri periodici di confronto. Compito dell'équipe è garantire che tale comunicazione sia sempre costruita e compresa secondo le possibilità del paziente.

Lavorare in équipe diviene fondamentale per integrare la biologia e la biografia del paziente, rivedendo il senso e l'appropriatezza degli interventi in base alle risposte, per l'appunto, biologiche e biografiche.

Generalmente il paziente con cirrosi epatica scompensata ha numerose fragilità (13), che possono determinare una scarsa *compliance*; spesso la rete sociale è esigua ed il senso di isolamento rilevante. Il tempo di malattia prolungato e le varie limitazioni inducono frequentemente frustrazione e senso di inadeguatezza; non solo, nella persona con scompenso le *performances*

mentali e decisionali si deteriorano progressivamente per un continuo senso di prostrazione (14); a fronte di un modello sociale spesso basato sull'efficienza fisica, il paziente sperimenta una fatica fisica ed esistenziale nell'"accettarsi" in questa nuova condizione, che favorisce quindi l'isolamento.

Frustrazione e ansia sono inoltre acuite dalla percezione della continua evoluzione della tecnologia biomedica, di "nuove" possibilità terapeutiche, tradizionali o alternative, che possono alimentare aspettative sproporzionate. Ecco quindi che l'équipe entra in gioco anche per dare spazio ad ogni perplessità, dimostrando disponibilità a condividere dubbi e proposte, fornendo comunque un supporto; è fondamentale diventare una squadra con il paziente e la famiglia, assumendo un ruolo di *advocacy*, promotrice di cure giuste nel momento giusto per quel paziente (15).

Anche le testimonianze dei *caregivers* sono importanti; in uno studio del 2016 (16) le loro percezioni sono state riassunte in cinque temi principali: (1) sentirsi sopraffatti dal proprio caro quando manifesta sintomi e comportamenti inspiegabili; (2) avere la possibilità di capire che questa e precedenti esperienze erano correlate alle complicazioni della malattia del fegato; (3) diventare consapevoli dei sintomi dell'encefalopatia epatica; (4) avere la sensazione di essere intrappolati; (5) sperimentare e superare gli ostacoli nel lavoro con gli operatori sanitari. Ai familiari manca frequentemente la comprensione della malattia che affrontano e/o della sua prognosi, sono spesso ignari del fatto che i sintomi sono correlati alla cirrosi epatica. Molti pazienti e familiari non considerano l'importanza delle cure palliative e si sottopongono a procedure complesse senza comprenderne appieno le implicazioni (17).

Gli operatori devono considerare che fin dal primo momento pazienti e familiari subiscono uno sconvolgimento nella loro vita: ricevere la diagnosi è un passo importante, ma inevitabilmente foriero di ansia e preoccupazione. I familiari sono disposti ad apprendere ed a sviluppare ulteriormente le capacità necessarie per gestire la situazione, ma devono confrontarsi con la trasformazione delle relazioni esistenti, a volte perdendo persino il lavoro. I caregivers sono costretti ad incorporare le esperienze personali nelle loro vite quotidiane ed accettare un'enorme responsabilità nella gestione dei propri cari.

Il sistema può rivelarsi altamente vulnerabile e con un equilibrio instabile, in quanto ai familiari viene spesso chiesto di gestire sintomi per cui non si sentono competenti, affrontare emergenze e conversazioni difficili, garantire i diritti del proprio congiunto. I *caregivers* devono occuparsi contemporaneamente di casa, lavoro, aspetti finanziari e burocratici; questo comporta spesso uno sconvolgimento di ruoli, un esaurimento emotivo e una perdita di ruolo sociale e lavorativo.

Gli operatori debbono quindi presidiare queste situazioni, ponendo particolare attenzione a segni di fragilità emergenti e cercando di ridistribuire i compiti su tutta l'équipe in base all'analisi delle forze del gruppo di cura. Tali interventi possono spaziare dall'igiene della persona, all'organizzazione degli ambienti, alla preparazione degli alimenti, in considerazione delle numerose aree disfunzionali, alcune già descritte nei precedenti capitoli, altre di seguito riportate.

Crampi muscolari

La prevalenza varia dal 22% all'88% dei casi, a causa della mancanza di criteri diagnostici uniformi. L'esordio è spesso improvviso e generalmente a riposo. Il dolore è quasi sempre intenso e di breve durata, si risolve solitamente in pochi secondi, ma in altri casi può durare anche alcuni minuti. Il polpaccio è l'area più colpita, tuttavia i crampi alle dita e alle mani possono verificarsi anche nel 30% dei pazienti e più volte nel corso della settimana.

I crampi muscolari influenzano la qualità della vita del paziente e richiederebbero un intervento analgesico (18), purtroppo però, attualmente, non supportato da consistenti evidenze di efficacia (19).

Astenia e dispnea

Il paziente cirrotico è frequentemente astenico, non solo per motivi strettamente fisici, ma anche su base centrale. Tale sintomatologia è caratterizzata dalla difficoltà nell'esecuzione di attività fisiche (e spesso mentali) che richiedono auto-motivazione e risposte a stimoli interni. Inoltre, l'affaticamento è spesso associato ad uno sforzo percepito più elevato del solito quando vengono intraprese le attività; coesistono frequentemente dispnea ed ipossia, correlate sia all'indebolimento dei muscoli respiratori che alla gravità della malattia epatica.

In queste situazioni occorre eliminare le cause di affaticamento, ponendo al paziente domande specifiche in merito a sintomi, caratteristiche del sonno, esercizio fisico, assunzione di caffeina e alcol, fattori stressanti nella vita quotidiana, interesse nelle attività sociali, eventuali sensi di colpa e pensieri non sereni. Utile proporre periodi di riposo e carichi di lavoro ridotti, distribuendo le attività lungo il corso della giornata (20).

Rischio di infezioni

I pazienti con cirrosi epatica sono ad alto rischio di infezione batterica, che costituisce la principale causa di insufficienza epatica acuta su cronica e di morte. Le manifestazioni cliniche sono spesso subdole, a causa della condizione di immunodepressione.

È quindi opportuno assicurare una buona igiene del corpo e dell'ambiente, evitando quanto più possibile il contatto con persone affette da infezioni (raffreddore, influenza...).

Disfunzioni sessuali

Nei pazienti affetti da cirrosi epatica le disfunzioni sessuali si osservano in entrambi i generi (scomparsa del ciclo mestruale non correlato alla menopausa; ginecomastia e/o atrofia testicolare) e sono spesso associate a perdita della libido; questa situazione, inevitabilmente, rappresenta un serio problema, anche per la giovane età di molti ammalati.

Queste problematiche minano alla base l'identità dell'individuo, possono creare ulteriori problemi con il *partner* e peggiorare stati di ansia e di depressione; anche in stadi molto avanzati è importante essere disponibili ad affrontare questi argomenti per evitare il persistere di dubbi o angosce, sottolineandone la correlazione con la malattia, ed eventualmente offrire il supporto dello psicologo.

Disturbi dell'appetito / malnutrizione

La malnutrizione ha una prevalenza dell'80% e può compromettere la possibilità di un trapianto. La sarcopenia è presente nel 30%-41% dei pazienti. La genesi è multifattoriale: dieta povera, riduzione della funzionalità epatica, senso di ingombro addominale dovuto alla tensione determinata dall'ascite, scarsa palatabilità dei cibi iposodici, disgeusia. (21).

I pazienti sono spesso soggetti a restrizioni dietetiche, come la dieta povera di sodio e l'apporto controllato di liquidi. Soffrendo di nausea, vomito e disgeusia, i pazienti hanno bisogno di ricevere cibi non troppo odorosi, ben presentati e spesso asciutti. Ridurre le porzioni e frazionare i pasti contiene la frustrazione nel non poterli consumare completamente ed il senso di precoce ripienezza gastrica. Si può alleviare la sensazione di xerostomia o disgeusia tramite una buona igiene orale e l'uso di saliva artificiale.

Problemi cutanei

I problemi cutanei che affliggono i pazienti con cirrosi epatica sono numerosi: secchezza, prurito, ittero, iperestesia, spider nevi, eritema palmare.

È quindi necessario ridurre al minimo i traumatismi della cute e usare prodotti emollienti, idratanti e materiali morbidi per il contatto. Sono da evitare gli indumenti di lana a contatto sulla pelle, che potrebbero aggravare il prurito così come, per lo stesso motivo, le temperature troppo elevate dell'acqua usata per l'igiene.

È molto importante spiegare la natura delle alterazioni cutanee e educare paziente e familiari a riconoscerle.

Disturbi del comportamento associati o meno all'insufficienza epatica

La cirrosi epatica favorisce la comparsa di alterazioni comportamentali, fino al delirium, e di una riduzione delle *performances* intellettive (deficit mnesici, sonnolenza) come espressione dell'encefalopatia epatica.

Questi sintomi sono altamente disturbanti per il paziente e preoccupano in modo significativo la rete familiare; spesso i disturbi del comportamento sono tali da creare una frattura relazionale tra i protagonisti dell'assistenza (pazienti, familiari, operatori sanitari), ostacolando la messa in atto di un supporto efficace. È importante condividere con gli assistiti la possibile insorgenza di alterazioni comportamentali correlate alla patologia di base e prevedere una terapia specifica adeguata.

Alterazioni della coagulazione e fragilità capillare

Le alterazioni della coagulazione e la fragilità capillare determinate dalla cirrosi epatica predispongono a fenomeni emorragici di gravità variabile, ma sempre disturbanti quando non gravi a tal punto da poter condurre all'exitus (emorragie gengivali, epistassi, ematemesi e melena da rottura di varici esofagee).

Di conseguenza occorre evitare traumatismi ed usare accorgimenti precauzionali per ridurre il rischio di emorragie (impiego di spazzolini da denti molto morbidi, umidificazione della mucosa nasale).

Disturbi dell'evacuazione o della minzione.

Le problematiche metaboliche della cirrosi epatica conducono frequentemente ad alterazioni delle caratteristiche delle urine e delle feci (diarrea o stipsi). La stipsi è una condizione notoriamente predisponente l'insorgenza dell'encefalopatia.

Occorre quindi monitorare l'eliminazione fecale e urinaria, educando pazienti e familiari a segnalare agli operatori se le feci diventano nere e catramose piuttosto che molto pallide, e le urine molto scure (color marsala) o molto concentrate.

È indicato usare il lattulosio, al fine di garantire 1-3 evacuazioni di feci morbide al dì, nonché assicurare un buon addestramento del *caregiver* nella gestione del clisma con lattulosio e nel monitoraggio dell'idratazione.

- 1) Marchesini G, Bianchi G, Amodio P. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. Gastroenterology. 2001; 120 (1): 170-178.
- 2) Prandi C. Infermieristica in Cure Palliative. 2015.
- 3) Larson AM, Curtis JR. Integrating Palliative care for liver transplant candidates. JAMA. 2006; 259: 2168.
- 4) Baumann AJ et al. Benefit of Early Palliative Care Intervention in End-Stage Liver Disease Patients Awaiting Liver Transplantation. J Pain Symptom Manage. 2015; 50 (6): 882-886.
- 5) Kimbell B, Murray SA. What is the patient experience in advanced liver disease? A scoping review of the literature BMJ Support Palliat Care. 2015; 5: 471-480.
- 6) British Association for the study of the Liver. Special interest Group position statement on palliative and supportive care in patients with chronic liver disease. 2018.
- 7) Valery PC et al. Exploratory study into the unmet supportive needs of people diagnosed with cirrhosis in Queensland. Aust Int Med J. 2017; 47: 429-435.
- 8) Kimbell B et al. Palliative care for people with advanced liver disease: A feasibility trial of a supportive care liver nurse specialist. Palliat Med. 2018; 32 (5): 919–929.

- 9) Hansen L et al. Pain and Self-Care Behaviors in Adult Patients with ESLD: A Longitudinal Description. J Palliat Care. 2014; 30 (1): 32–40.
- 10) SIAARTI. Grandi insufficienze d'organo "end stage": cure intensive o cure palliative? documento condiviso per una pianificazione delle scelte di cura". 2013.
- 11) Potosek J et al. Integration of Palliative Care in End-Stage Liver Disease and Liver Transplantation. J Palliat Med. 2014; 17 (11): 1271–1277.
- 12) EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018; 69 (2): 406-460.
- 13) Low JTS et al. Supportive and palliative care in people with Cirrhosis: International Systematic review of the perspective of patients, family members and health professionals, J Hepatol. 2018; (69): 1260-1273.
- 14) Hope AA, Morrison RS. Integrating Palliative Care with Chronic Liver Disease Care. J Pall Care. 2011; 27 (1): 20-27.
- 15) Baldwin MA. Patient Advocacy: a concept analysis. Nurs Stand. 2003; 17: 33-39.
- 16) Künzler-Heule P et al. Being an informal caregiver for a relative with liver cirrhosis and overt hepatic encephalopathy: a phenomenological study. J Clin Nurse. 2016; (17-18): 2559-2568.
- 17) Low JTS et al. Supportive and palliative care in people with cirrhosis: International Systematic review of the perspective of patients, family members and health professionals, J Hepatol. 2018; (69): 1260-1273.
- 18) Marotta PJ, Ghent CN, Graziadei I. Muscle Cramps: A 'Complication' of Cirrhosis. Can J Gastroenterol. 2000; 14 Suppl D: 21D-25D.
- 19) Chatrath H et al. Prevalence and morbidity associated with muscle cramps in patients with cirrhosis. Am J Med. 2012; 125 (10): 1019-1025.
- 20) Swain MG. Fatigue in liver disease: Pathophysiology and clinical management. Can J Gastroenterol. 2006; 20 (3): 181–188.
- 21) Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014; 20 (40): 14686–14695.

Appendice 1 - Classificazione di Child-Pugh

Punteggio	1	2	3
Encefalopatia epatica (grado)	0 o assente	1-2	3-4
Ascite	assente	lieve	moderata-grave
Bilirubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumina (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2

Classe A: punti 5-6 Classe B: punti 7-9 Classe C: punti 10-15

Appendice 2 - Definizione del grade	o (severità) dell'Encefalopatia Epatica		
Età Anni di studi	io		
ANIMAL NAMING TEST			
Pronto? Cominciamo: Procedura: prendere il tempo per 6 Se il paziente si ferma prima della f Se il paziente non dice nulla per 15 Contare il numero totale di animali animali. N° animali riferito Correzione per scolarità ed età: Aggiungere 3 animali se il paziente	_	nale? può dire qualche altro animale? e che non indicano n ha più di 80 anni	
1. Orientamento nel tempo In che anno siamo? In che mese siamo In che giorno della settimana siam Quale è la data di oggi?	ERRATO CORRETTO Ono? Ono?	Se il paziente sbaglia almeno 3 domande considerarlo disorientato nel tempo e valutare l'orientamento nello spazio	
2. Orientamento nello spazio In che nazione siamo? In che regione siamo? In che città siamo? In che luogo (casa /ospedale/ chie	ERRATO CORRETTO	Se il paziente sbaglia almeno 3 domande considerarlo disorientato nello spazio. Valutare Glasgow Coma Scale	
	STADIO		
NO EE (grado 0)	Orientato nel tempo Orientato nello spazio ANT normale (>15 animali in un minut		
EE minima	Orientato nel tempo Orientato nello spazio ANT anormale (< di 15 animali in un m		
ncefalonatia manifesta Grado 2 Discrientato nel tempo			

Orientato nello spazio

Disorientato nel tempo Disorientato nello spazio

Encefalopatia manifesta Grado 3

Appendice 3 - Algoritmo per identificare la causa precipitante

1.	Definizione: evidenza di emorragia iniziata nel tratto gastrointestinale Accertamenti obbligatori: verificare la presenza di una recente ematemesi, melena o ematochezia verificare la presenza di sangue nelle feci verificare l'insorgenza recente di anemia da perdita Ricoverare il paziente
2.	Infezione Accertamenti obbligatori: verificare la presenza di febbre insorta di recente, tosse o disuria verificare la presenza di elevata temperatura corporea, conta dei leucociti e dei neutrofili Ricoverare il paziente
3.	Stipsi Definizione: più di 24 ore senza evacuare o dimostrazione di ritenzione fecale significativa Accertamenti obbligatori: indagare sul numero delle evacuazioni giornaliere eseguire un'esplorazione rettale Indurre l'evacuazione
4.	Intake proteico eccessivo Definizione: più di 100 grammi di proteine/giorno almeno in uno dei precedenti 4 giorni Accertamenti obbligatori: indagare circa l'assunzione alimentare recente di un pasto proteico eccessivo Sospendere le proteine per 24 ore
5.	Disidratazione Definizione: segni clinici compatibili (secchezza delle mucose visibili, incremento dei valori di sodio, ematocrito, creatinina) in un contesto clinico compatibile (vomito, diarrea) Accertamenti obbligatori: presenza di sudorazione eccessiva, vomito, diarrea acquosa disidratazione delle mucose visibili evidenza di anormale ematocrito, sodio, creatinina, urea Ricoverare il paziente
6.	Anomalie elettrolitiche Definizione: Iponatremia: Na< 130 mEq/L Ipopotassiemia: <3 mEq/L Accertamenti obbligatori: □ pH, sodio, potassio, creatinina, urea Correggere, se possibile (sospendere gli antialdosteronici) o Ricoverare il paziente
7.	Diuretici Definizione: sviluppo di encefalopatia epatica in relazione temporale con l'uso di diuretici e non attribuibile a disidratazione per altre cause Accertamenti obbligatori: □ determinare accuratamente l'assunzione recente di diuretici Sospendere i diuretici
8.	Insufficienza renale: Definizione: evidenza di creatinina > 1,5 mg/dl o aumento di 0,3 mg/dl rispetto a un precedente valore recente (entro una settimana) □ determinare il valore di creatinina, urea Sospendere i diuretici o Ricoverare il paziente

Appendice 4 - Algoritmo per escludere danni neurologici diversi dall'encefalopatia epatica

1. Encefalopatia ipercapnica

È sospettabile (dalla storia e/o esame obiettivo) una malattia respiratoria o neuromuscolare che possa causare insufficienza respiratoria?

NO: vai a 2

SI: valuta la PCO2 (prelievo venoso)

PCO2 > 60 mmHg?

NO: vai a 2

SI: (può avere un'encefalopatia ipercapnica) → Ricoverare il paziente

2. Encefalopatia ipoglicemica

Glicemia <50 mg/dl?

NO: vai a 3

SI: Somministra glucosio e rivaluta lo stato di coscienza del paziente dopo che la glicemia si è normalizzata La normalizzazione della glicemia ha corretto le manifestazioni neurologiche?

NO: vai a 3

SI: (ha un'encefalopatia ipoglicemica)

3. Encefalopatia Iperosmolare

La osmolarità calcolata [2 x Na (mEq/L) + glucosio/18 (mg/dl)] è superiore a 320?

NO: vai a 4

SI: Ricoverare il paziente

4. Lesioni organiche intracraniche

Il paziente ha una delle seguenti manifestazioni: emiparesi, emianopsia, afasia, cefalea improvvisa, trauma cranico recente?

NO: vai a 5

SI: Ricoverare il paziente

C'è sospetto di emorragia subaracnoidea (cefalea grave, meningismo) nonostante la normalità della TC?

NO: vai a 5

SI: Ricoverare il paziente

5. Meningo-encefalite:

Ha il paziente cefalea grave o meningismo?

NO: vai a 6

SI: Ricoverare il paziente

6. Stato epilettico non-convulsivo

C'è una storia di crisi epilettiche o sono presenti mioclonie?

NO: vai a 7

SI: Ricoverare il paziente

7. Intossicazione da alcol

C'è storia di abuso etilico recente o il paziente presenta segni di assunzione recente di alcol (foetor etilico, background socio-epidemiologico)?

NO: vai a 8

SI: Ricoverare il paziente

8. Sindrome da astinenza da alcol

Ha il paziente interrotto un consumo regolare di alcol > 80 gr/giorno ed ha agitazione psicomotoria e allucinazioni visive?

NO: vai a 9

SI: Ricoverare il paziente

9. Intossicazione da benzodiazepine

C'è una qualche possibilità che il paziente abbia assunto benzodiazepine?

NO: vai a 10

SI: sospendi le benzodiazepine

10. Intossicazione da farmaci

È possibile che il paziente abbia assunto farmaci che possano deprimere il livello di coscienza?

NO: vai a 11

SI: sospendi i farmaci sospetti

11. Encefalopatia di Wernicke

Il paziente presenta oftalmoparesi, nistagmo, atassia, confabulazione o perdita della memoria a breve termine?

NO: vai a 12

SI: Ricoverare il paziente

Accertamenti raccomandati per una diagnosi differenziale

Laboratorio: glicemia, sodiemia, potassiemia, creatinina, urea, emocromo, INR, pH, bicarbonato e PCO2 (anche su sangue venoso, non è necessario effettuare una puntura arteriosa), esame urine (eventuale presenza di sedimento...)

Appendice 5 – Screening dello stato nutrizionale

Domande	Colonna A	Colonna B	Colonna C
Come ha mangiato ultimamente?	Normalmente Ho provato a mangiare meno	Ho mangiato meno del solito per un mese o meno Non lo so	Ho mangiato meno del solito per più di un mese
Ha perso peso nell'ultimo anno?	No Si, ma volevo perdere peso	Sì, un po' Non so	Sì, ho perso molto peso
Ha notato una riduzione del grasso degli arti o del costato?	No	Sì, un po' Non so	Sì, molto
Ha notato riduzione dei muscoli delle spalle o delle gambe?	No	Si, un po' Non so	Sì, molto
Ha notato gonfiore addominale o delle caviglie?	No	Si, mi si sono gonfiati un po' Non so	Sì, sono molto gonfio
È in grado di muoversi come al solito, camminare, salire le scale?	Sì, svolgo le mie attività normalmente	No, a volte sono stanco, sto male e non posso svolgere le mie attività	Sì, spesso sono stanco, sto male e non posso svolgere le mie attività

VALUTAZIONE:

Se hai spuntato 5 o più volte la Colonna A: non segni di malnutrizione

Se hai spuntato 2 o più volte la Colonna B o la Colonna C: Malnutrizione presente, decidi se effettuare una completa valutazione nutrizionale

Ref. Accademy of Nutrition and Dietetics. Undernutrition screening tools