

LIBRO BIANCO AISF 2011

PROPOSTA PER UN PIANO
NAZIONALE PER IL CONTROLLO
DELLE MALATTIE EPATICHE

DEFINIZIONE AMBITI E POSSIBILI INTERVENTI



Fondazione Italiana
per la Ricerca in Epatologia

LIBRO BIANCO AISF 2011

PROPOSTA PER UN PIANO NAZIONALE PER IL CONTROLLO DELLE MALATTIE EPATICHE

DEFINIZIONE AMBITI E POSSIBILI INTERVENTI

AISF - Associazione Italiana per lo Studio del Fegato

Il profilo

AISF, Associazione Italiana per lo Studio del Fegato, è un'associazione scientifica senza fini di lucro fondata nel 1970 e riconosciuta, nel maggio 1998, con decreto ministeriale dal Governo Italiano. È l'unica associazione nazionale rappresentativa per lo studio del fegato.

Con più di 1800 soci, epatologi provenienti da diverse aree di specializzazione (gastroenterologia, medicina interna, trapiantologia, infettivologia, immunologia, chirurgia), AISF promuove l'avanzamento della ricerca scientifica e della pratica medica epatologica attraverso iniziative dedicate alla formazione e allo scambio delle conoscenze scientifiche. AISF si impegna a consolidare i legami tra ricercatori italiani e gruppi di epatologi europei ed è il punto di riferimento di associazioni e istituzioni affini sia a livello nazionale, sia internazionale.

Per promuovere al meglio le proprie attività, AISF finanzia l'attività di ricerca dei giovani epatologi con borse di studio e premi.

Gli obiettivi

AISF si ispira ai criteri che guidano in campo internazionale le attività della "European Association for the Study of the Liver (EASL) e dell'International Association for the Study of the Liver (IASL)"; gli obiettivi che persegue sono i seguenti:

1. lo sviluppo degli scambi e delle informazioni scientifiche sulle ricerche epatologiche in Italia e all'estero;
2. la promozione delle ricerche applicate al fegato e degli studi relativi all'epatologia per il miglioramento dell'assistenza epatologica nazionale;
3. la pianificazione e la raccolta dei fondi necessari per lo sviluppo delle proprie ricerche;
4. la realizzazione di corsi di formazione e aggiornamento professionale (E.C.M.), con programmi annuali di aggiornamento per i Soci;
5. la proposta e la realizzazione di studi multicentrici, ricerche scientifiche finalizzate a rapporti di collaborazione con altre società ed organismi scientifici;
6. l'elaborazione di linee guida, anche in collaborazione con altre società, enti ed organismi scientifici;
7. la divulgazione dei risultati della propria attività, mediante la pubblicazione di testi, riviste e monografie consultabili sul sito dell'Associazione (www.webaisf.org).

FIRE - Fondazione Italiana per la Ricerca in Epatologia

FIRE, Fondazione Italiana per la Ricerca in Epatologia, è una fondazione senza scopo di lucro, costituita nel 2009 da AISF, Associazione Italiana per lo Studio sul Fegato, per promuovere e finanziare la ricerca scientifica nel campo della cura e dello studio del fegato.

La Fondazione è stata riconosciuta ai sensi del D.P.R. del 10.02.2000, n. 361 ed è iscritta al Registro delle Persone Giuridiche presso la Prefettura di Roma al n. 674/2009.

FIRE nasce per essere un aiuto, un supporto, una fonte affidabile di notizie, approfondimenti, campagne di sensibilizzazione e di iniziative. Perché se da una parte si nota un costante aumento delle patologie epatiche, dall'altra c'è la consapevolezza che una corretta informazione sull'educazione e la prevenzione, può avere un risultato positivo sulle abitudini e sulla salute di tutti.

La consapevolezza è l'arma di difesa.

L'informazione e l'educazione sono gli strumenti più importanti che abbiamo per prevenire le malattie in generale e quelle del fegato in particolare.

Per questo lo scopo principale delle nostre attività è creare consapevolezza su tutto ciò che riguarda non solo le malattie del fegato, ma soprattutto su come mantenere il fegato sano.

Come dice lo stesso statuto, gli obiettivi di FIRE sono:

- sensibilizzare l'opinione pubblica sulla rilevanza clinica e sociale delle malattie epatiche sui corretti stili di vita e sulla prevenzione;
- contribuire ad informare operatori sanitari e la popolazione sulle novità in campo epatologico;
- promuovere lo sviluppo della ricerca scientifica nel campo delle malattie del fegato, con particolare riguardo alla prevenzione, alla diagnosi precoce, alla cura e alla riabilitazione;
- promuovere e sostenere la formazione e specializzazione professionale;
- favorire l'aggiornamento e la comunicazione tra ricercatori, laboratori e gruppi di ricerca.

Alla preparazione di questo Documento hanno collaborato:

Segretario AISF: Raffaele BRUNO

Comitato AISF 2011: Raffaele BRUNO, Paolo CARACENI, Barbara COCO, Mirella FRAQUELLI, Giovanni SQUADRITO, Pierluigi TONIUTTO

Paolo Sacchi: Dipartimento Malattie Infettive Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo.

Pietro Previtali: Università degli Studi di Pavia, Facoltà di Economia e Centro per il Technology Assessment and Management.

Si ringraziano i seguenti colleghi che hanno collaborato alla revisione:
Stefano BELLENTANI, Antonio CRAXI', Stefano FAGIUOLI, Giovanni Battista GAETA,
Antonio GASBARRINI, Gabriele MISSALE, Fabio PISCAGLIA, Daniele PRATI,
Massimo PUOTI, Gianluca SVEGLIATI BARONI

APRILE 2011

Copyright: AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato) è detentore di tutti i diritti sul formato, l'impostazione, l'ideazione del presente documento.
Il presente documento è distribuito a carattere gratuito, fuori commercio.

INDICE DEL DOCUMENTO

SEZIONE 1: ANALISI DI SCENARIO	10
1.1 Epatite C	10
1.2 Epatite B	15
1.3 Obesità e Steatosi	16
1.4 Alcol	17
1.5 Carcinoma Epatico	18
1.6 Altre cause di malattia epatica	21
SEZIONE 2: IMPATTO DELLE MALATTIE EPATICHE SUL SSN	22
2.1 Introduzione	22
2.2 Costi diretti	23
2.3 Costi indiretti	25
SEZIONE 3: MEDICINA GENERALE E SCREENING PER LA DIAGNOSI PRECOCE	27
SEZIONE 4: I SERVIZI DI EPATOLOGIA PER L'ADULTO	28
4.1 Obiettivi dell'assistenza epatologica, variabilità delle prestazioni sanitarie e appropriatezza clinico e organizzativa	28
4.2 Stato attuale dei servizi di epatologia in Italia e prospettive future	29
4.3 Coordinamento centrale e profilo di attività del servizio di epatologia	29
4.4 Tumore del fegato	30
4.4.1 Gestione dell'epatocarcinoma	30
4.5 Trapianto Epatico	30
SEZIONE 5: I SERVIZI DI EPATOPATOLOGIA PEDIATRICA	32
5.1 Organizzazione e riferimenti	32
5.2 NAFLD (non alcoholic fatty liver disease)	32
5.3 Epatite autoimmune	32
5.4 Servizi di transizione per gli adolescenti.	32
SEZIONE 6: LA RICERCA IN EPATOLOGIA	33
RACCOMANDAZIONI	34
CONCLUSIONI E PROPOSTE	36
REFERENZE/APPROFONDIMENTI	37
APPENDICE	41

SOMMARIO

Gli spunti alla base delle osservazioni proposte nel presente documento sono stati i seguenti:

- L'Organizzazione Mondiale della Sanità il 19 Maggio 2010 ha riconosciuto per la prima volta l'epatite virale come un problema sanitario di impatto globale e ha approvato la prima risoluzione sull'epatite, al fine di creare un forte sistema di collaborazione tra gli Stati nella lotta a questa priorità sanitaria;
- il TECHNICAL REPORT Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies September 2010 riporta che l'Italia è il paese europeo con il maggior numero di soggetti HCV positivi e detiene il triste primato di mortalità in Europa per tumore primitivo del fegato (HCC);
- la mortalità e la morbilità dovute alle malattie epatiche sono ampiamente prevenibili;
- una strategia efficace di prevenzione o di trattamento è disponibile per le tre principali cause di malattia epatica (l'alcool, le epatiti virali e l'obesità) e, se applicata, potrebbe determinare una significativa riduzione dell'incidenza di cirrosi ed epato-carcinoma e di mortalità correlata;
- la gestione delle malattie epatiche è attualmente poco organizzata e con un'ampia variabilità territoriale e i servizi ad esse dedicati potrebbero essere notevolmente migliorati con l'obiettivo di fornire ai pazienti una assistenza omogenea e di elevata qualità su tutto il territorio nazionale.

OBIETTIVI DEL DOCUMENTO

I principali obiettivi del presente documento sono:

- stimolare il Ministero della salute ad adottare le strategie finalizzate a migliorare gli outcome delle epatopatie in Italia;
- porre i presupposti per ottenere un risparmio di fondi e il miglioramento della salute pubblica attraverso l'elevata qualità dei servizi che si occupano di malattie epatiche;
- definire i rapporti di sostenibilità tra le terapie erogate in epatologia e gli indicatori di outcome appropriati;
- evidenziare la necessità strategica di un epatologo adeguatamente formato in ogni struttura ospedaliera e stabilire un progetto di formazione per l'epatologo clinico al fine di migliorare gli outcome.

SEZIONE 1: ANALISI DI SCENARIO

1.1 Epatite C

Non esiste attualmente uno studio di prevalenza dell'infezione da HCV effettuato su un campione rappresentativo dell'intera popolazione italiana. L'Expert Consensus Conference dal titolo "Lo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia", coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, mediante una ricerca sistematica ha selezionato gli studi di prevalenza effettuati nella popolazione generale di alcuni comuni italiani: sono stati esclusi gli studi effettuati con test di prima generazione e quelli con possibili bias di selezione (ad es. effettuati in categorie particolari di lavoro oppure effettuati in persone che spontaneamente afferivano al laboratorio. Sono stati selezionati gli studi effettuati: nella popolazione generale (campioni casuali o intera popolazione di alcuni comuni); negli scolari (anche se non si può escludere un certo tasso di abbandono scolastico nelle classi socio-economiche più svantaggiate); sulle reclute dell'Aeronautica Militare. I principali risultati di questi studi sono riportati nelle Tabelle 1,2,3,4 suddivisi per area geografica.

Tabella 1: Studi di prevalenza dell'infezione da HCV effettuati in Centro-Nord (1993-1995)

Variabili	Gessoni 1993	Patti 1994	Romanò 1994	D'Amelio 1995	Stroffolini 1995
Area geografica	Veneto	Lazio	Veneto, Friuli	Centro-Nord Italia	Lazio
Anno	1991-92	1990-94	1987-89	1989-90	1994
Partecipazione (%)	NR	NR	95	100	80
N soggetti testati	1015	1662	1057	3392	681
Età dei soggetti	14	14	6-19	18-26	6-70
Anti-HCV+ prevalenza (%)	0,4	0,3	0,2	0,35	8,4
HCV RNA +/- anti-HCV+ (%)	ND	ND	ND	ND	ND
Genotipo 1 or 4 (%)	-	-	-	-	-
Genotipo 2 or 3 (%)	-	-	-	-	-
Alterazione ALT/ HCV RNA+ (%)	ND	ND	ND	ND	37*
Fattori di rischio per infezione HCV	ND	ND	ND	-	-
Siringhe di vetro	-	-	-	ND	NA
Interventi chirurgici	-	-	-	NA	NA
Trasfusioni di sangue	-	-	-	NA	NA
TD endovena	-	-	-	ND	ND
Epatopatie in famiglia	-	-	-	ND	NA
Terapia odontoiatrica	-	-	-	ND	NA
Ospedalizzazione	-	-	-	ND	ND
Tatuaggi	-	-	-	ND	ND

NR = non riportato; ND = non disponibile; A = associazione significativa; NA = mancanza di associazione significativa

* ALT elevate/ anti-HCV+ (non testati per HCV RNA)

** Alterazione ALT e/o AST e/o GGT

*** Associazione determinata solo dal confronto con un campione di controlli appaiati per età e sesso e non corretta per gli altri fattori di rischio

Tabella 2: Studi di prevalenza dell'infezione da HCV effettuati in Centro-Nord (1998-2003)

Variabili	Monica 1998	Bellentani 1999	Maggi 1999	Baldo 2000	Kondili 2002	Mazzeo 2003
Area geografica	Veneto	Friuli, Emilia	Lombardia	Veneto	Lazio	Emilia
Anno	1992-94	1991-93	1996-97	NR	1983-87	1986
Partecipazione (%)	64	69	60	90	67	46
N soggetti testati	1063	6917	2403	208	3884	1646
Età dei soggetti	>59	12-65	18-65	>65	20-69	18-77
Anti-HCV+ prevalenza (%)	3,3	3,2	4,8	11,1	2,9	3,5
HCV RNA +/- anti-HCV+(%)	54	72	62	ND	87	84
Genotipo 1 or 4 (%)	16	55	16	-	39	56
Genotipo 2 or 3 (%)	68	29	84	-	61	44
Alterazione ALT/ HCV RNA+ (%)	42	66**	59	ND	ND	32
Fattori di rischio per infezione HCV	-	-	-	-	ND	ND
Siringhe di vetro	A***	ND	NA	ND	-	-
Interventi chirurgici	A***	NA	NA	NA	-	-
Trasfusioni di sangue	A***	A	A	NA	-	-
TD endovena	ND	A	ND	ND	-	-
Epatopatie in famiglia	NA	A	ND	NA	-	-
Terapia odontoiatrica	ND	NA	ND	NA	-	-
Ospedalizzazione	ND	ND	ND	ND	-	-
Tatuaggi	ND	ND	NA	ND	-	-

NR = non riportato; ND = non disponibile; A = associazione significativa; NA = mancanza di associazione significativa

* ALT elevate/ anti-HCV+ (non testati per HCV RNA)

** Alterazione ALT e/o AST e/o GGT

*** Associazione determinata solo dal confronto con un campione di controlli appaiati per età e sesso e non corretta per gli altri fattori di rischio

Tabella 3: Studi di prevalenza dell'infezione da HCV effettuati in Sud-Isole (1994-1999)

Variabili	Romanò 1994	D'Amelio 1995	Fiore 1995 Osella 1999	Guadagnino 1997
Regione	Puglia Sardegna Sicilia	Sud Italia Isole	Puglia	Calabria
Anno	1987-89	1989-90	1992-93	1996
Partecipazione (%)	95	100	61	97
N soggetti testati	1692	1586	2116	1352
Età dei soggetti	3-19	18-26	37-76	≥0
Anti-HCV+ prevalenza (%)	0,47	0,76	24,6	14,4
HCV RNA +/- anti-HCV+(%)	ND	ND	80	76
Genotipo 1 or 4 (%)	-	-	36	52
Genotipo 2 or 3 (%)	-	-	60	48
Alterazione ALT / HCV RNA+ (%)	ND	ND	43	4
Fattori di rischio per infezione HCV	ND	-	ND	-
Siringhe di vetro	-	ND	-	A
Interventi chirurgici	-	NA	-	A
Trasfusioni di sangue	-	NA	-	NA
TD endovena	-	ND	-	A
Epatopatie in famiglia	-	ND	-	ND
Terapia odontoiatrica	-	ND	-	NA
Ospedalizzazione	-	ND	-	ND
Tatuaggi	-	ND	-	NA

NR = non riportato; ND = non disponibile; A = associazione significativa; NA = mancanza di associazione significativa

Tabella 4: Studi di prevalenza dell'infezione da HCV effettuati in Sud-Isole (1999-2005)

Variabili	Romanò 1994	D'Amelio 1995	Fiore 1995 Osella 1999	Guadagnino 1997
Regione	Puglia Sardegna Sicilia	Sud Italia Isole	Puglia	Calabria
Anno	1987-89	1989-90	1992-93	1996
Partecipazione (%)	95	100	61	97
N soggetti testati	1692	1586	2116	1352
Età dei soggetti	3-19	18-26	37-76	≥0
Anti-HCV+ prevalenza (%)	0,47	0,76	24,6	14,4
HCV RNA +/- anti-HCV+(%)	ND	ND	80	76
Genotipo 1 or 4 (%)	-	-	36	52
Genotipo 2 or 3 (%)	-	-	60	48
Alterazione ALT / HCV RNA+ (%)	ND	ND	43	4
Fattori di rischio per infezione HCV	ND	-	ND	-
Siringhe di vetro	-	ND	-	A
Interventi chirurgici	-	NA	-	A
Trasfusioni di sangue	-	NA	-	NA
TD endovena	-	ND	-	A
Epatopatie in famiglia	-	ND	-	ND
Terapia odontoiatrica	-	ND	-	NA
Ospedalizzazione	-	ND	-	ND
Tatuaggi	-	ND	-	NA

NR = non riportato; ND = non disponibile; A = associazione significativa; NA = mancanza di associazione significativa

In Figura 1 viene riportata la prevalenza di HCV RNA positività per anno di nascita negli studi selezionati. Si nota come in tutti gli studi sia presente un aumento di prevalenza con l'età e come la prevalenza sia generalmente maggiore negli studi condotti al Sud-Isole. In particolare, un consistente incremento è presente nei soggetti nati prima del 1950 cioè in quelli che oggi hanno un'età >55 anni. La prevalenza di HCV RNA è generalmente >3% a partire dall'anno di nascita 1949 (con un valore medio di circa 6% e 10% nelle coorti di nascita 1940-49 e <1939, rispettivamente) mentre è generalmente <2% (con un valore medio di 1,6%) per i nati nel 1950-59 e tende a diminuire ulteriormente nei più giovani.

Figura 1: Prevalenza di HCV RNA+ nella popolazione generale in alcuni Comuni delle Regioni d'Italia



A cosa attribuire questo aumento della prevalenza di infezione con l'età?

In passato il monouso era generalmente poco disponibile; gli strumenti di largo impiego non monouso a rischio di contaminazione ematica (ad es.: siringhe di vetro, strumenti chirurgici e odontoiatrici, rasoi, strumenti per la somministrazione di vaccini, etc.) potevano non essere sterilizzati in modo adeguato. E' verosimile che questi fattori abbiano avuto un ruolo importante nella diffusione di HCV nella popolazione italiana.

Tuttavia, anche a causa della loro estrema diffusione nel passato, è difficile utilizzare una storia di esposizione a questi fattori di rischio per indirizzare utilmente uno screening per infezione da HCV. Inoltre, non sempre le persone ricordano con esattezza un'esposizione ad essi.

Negli studi di prevalenza di HCV condotti in campioni della popolazione generale in diverse aree d'Italia: l'uso di siringhe di vetro è riportato dal 40-70% dei partecipanti e risulta associato in maniera indipendente all'infezione in 3 studi su 7; gli interventi chirurgici sono riportati dal 45-80% e risultano associati in 2 studi su 11; le cure odontoiatriche sono riportate dal 60-90% e non risultano associate in nessuno studio (Tabelle 1 e 2). L'esposizione a questi fattori di rischio è ancora più frequente nei soggetti di età >50 anni. L'uso di siringhe di vetro si è fortemente ridotto a partire dal 1975 in poi. Il rischio connesso agli interventi chirurgici e all'ospedalizzazione si è ridotto a partire dal 1970. Nell'ambito delle cure odontoiatriche, presumibilmente quelle fornite da non professionisti potevano essere a maggior rischio di trasmissione del virus.

In conclusione, in assenza di uno studio di prevalenza condotto su un campione rappresentativo dell'intera popolazione, non è possibile quantificare con esattezza la prevalenza dell'infezione da HCV in Italia. Negli studi disponibili la prevalenza di HCV RNA: è generalmente >3% nei soggetti nati prima del 1950 e aumenta progressivamente con l'età, mentre è considerevolmente minore nelle generazioni più giovani in assenza di tossicodipendenza; è generalmente maggiore nelle aree Meridionali ed Insulari rispetto a quelle del Centro e del Nord.

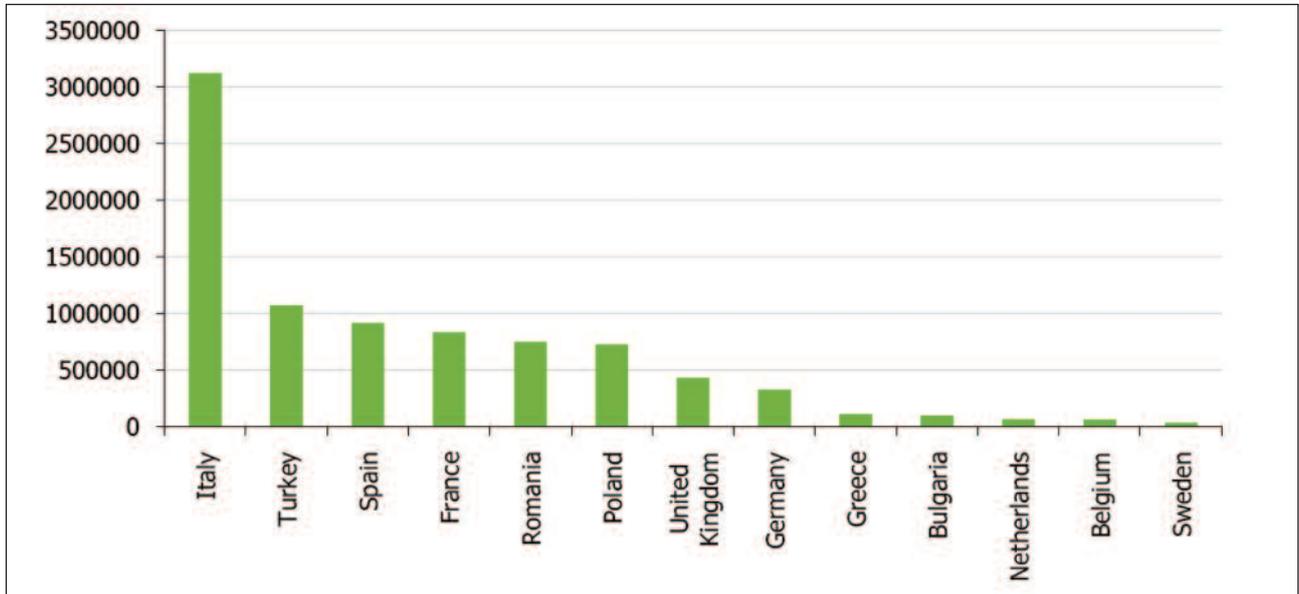
Un Recente studio in corso di pubblicazione effettuato nel nord Italia, in provincia di Brescia Vallecamonica-Sebino ha mostrato una elevata prevalenza pari al 2.6%-2.9% anche nei soggetti di età compresa tra 35 e 55 anni. (Tabella 5)

Tabella 5: Prevalenza di soggetti con infezione da HCV in provincia di Brescia Vallecamonica-Sebino

Età (anni)	Soggetti	HCV test			
		Soggetti con almeno un test HCV positivo		Soggetti con infezione da HCV	
		No.	(%)	No.	(Prevalenza %)
0-24	23,449	2894	(12.3)	16	(0.1)
25-34	13,016	6732	(51.7)	116	(0.9)
35-44	16,178	9379	(58.0)	418	(2.6)
45-54	14,690	7549	(51.4)	423	(2.9)
55-64	13,010	7070	(54.3)	520	(4.0)
65+	19,443	11914	(61.3)	1707	(8.8)
Totale	99,776	45538	(45.6)	3200	(3.2)

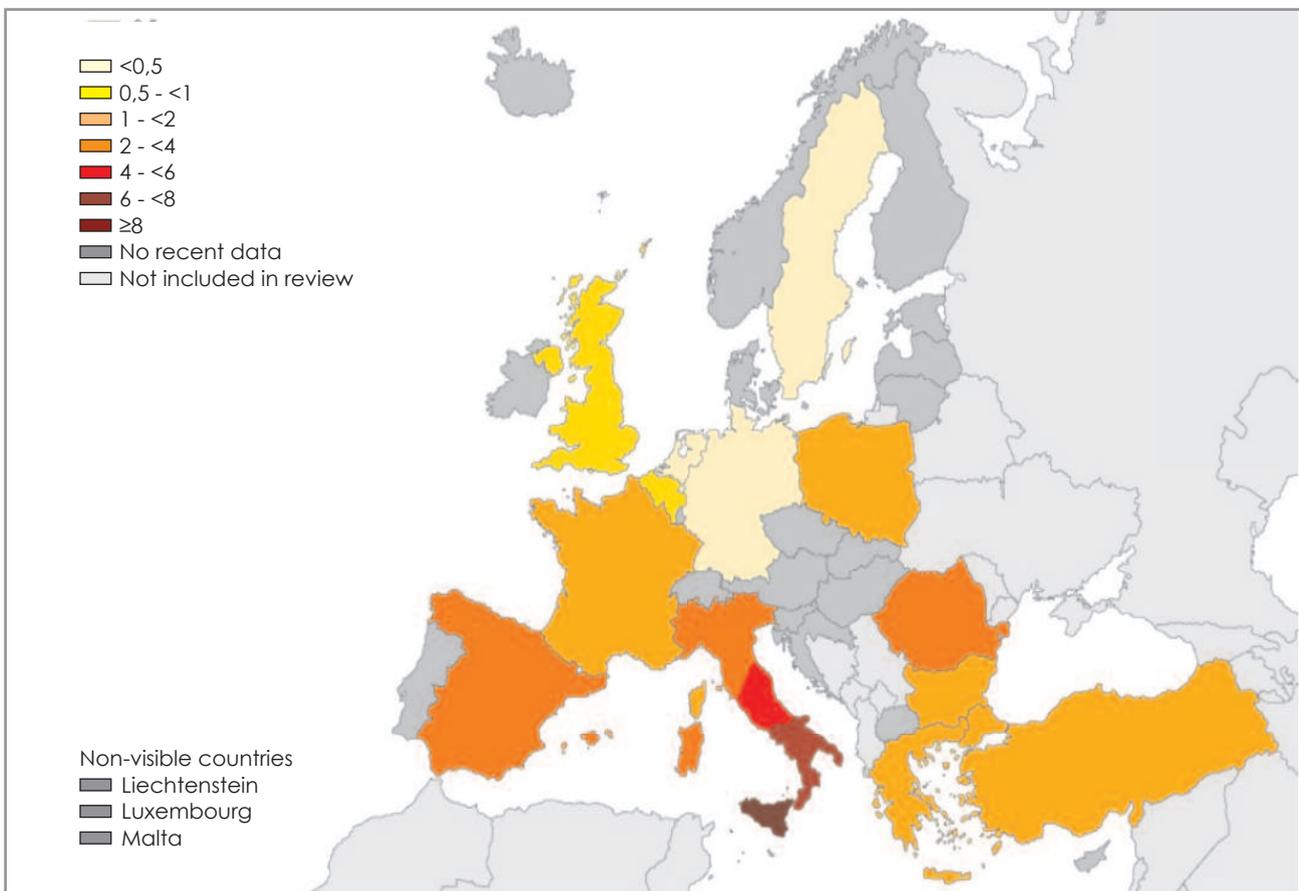
Infine il TECHNICAL REPORT Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies September 2010 riporta che l'Italia è il paese europeo con il maggior numero di soggetti HCV positivi. (Figura 2.a)

Figura 2.a: Stima della numerosità di soggetti anti-HCV positivi nella popolazione generale in alcuni paesi europei



E' conferma come già descritto in precedenza che la prevalenza è maggiore nelle aree Meridionali ed Insulari rispetto a quelle del Centro e del Nord con una prevalenza che varia dall'8% al 2% (Figura 2.b).

Figura 2.b



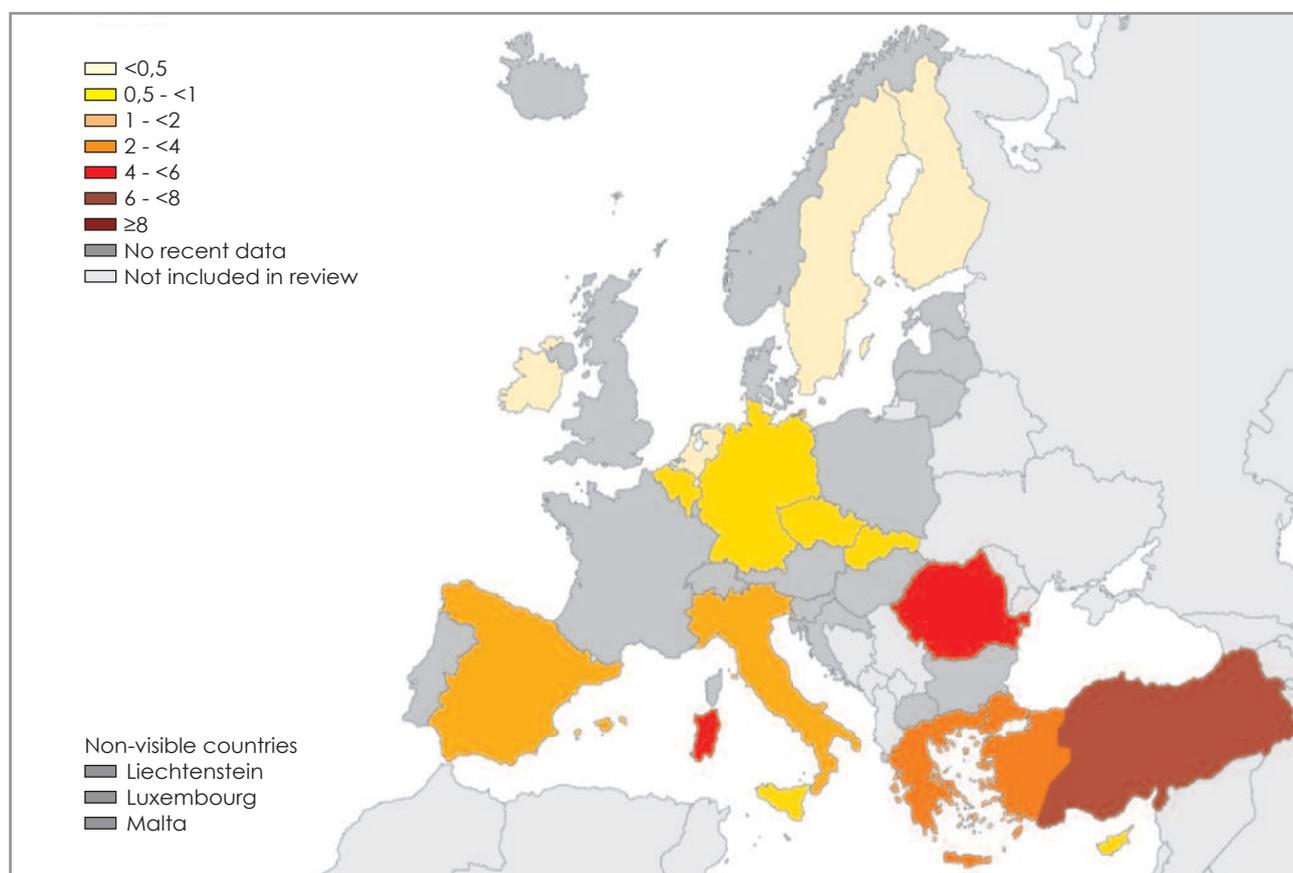
1.2 Epatite B

Anche l'epatite cronica da HBV porta allo sviluppo di cirrosi o di epatocarcinoma. A differenza dell'epatite C, il rischio di sviluppare l'epatocarcinoma è più elevato anche in assenza di cirrosi, e nei pazienti con una pregressa esposizione al virus ma senza una malattia in fase attiva. La prevalenza dell'infezione cronica da HBV negli ultimi 5 anni è aumentata, e un contributo significativo è stato dato da gran parte della popolazione immigrata proveniente dai paesi dell'Est Europa e dell'Africa. Attualmente si stima che in Italia ci sia una prevalenza che varia tra 1%-2%, extracomunitari esclusi. (Figura 3)

La trasmissione del virus dell'epatite B può avvenire per via verticale alla nascita o più tardi nella vita, soprattutto a causa di contatti sessuali, benché esistano anche altre modalità di trasmissione (ad esempio contatto con materiale ematico, stretti contatti sociali). E' relativamente facile contrarre il virus dell'epatite B (più facile ad esempio del virus dell'HIV, che ha le stesse modalità di trasmissione) e i rapporti sessuali non protetti rappresentano la fonte di contagio più frequente. Queste caratteristiche fanno sì che esistano delle sostanziali differenze tra il virus dell'epatite B e dell'epatite C per quanto riguarda la modalità di controllare dell'infezione.

Il trattamento dell'epatite B è ora altamente efficace grazie all'impiego di farmaci che hanno una bassa probabilità di selezionare mutanti resistenti. Questo rappresenta un importante passo avanti ed esistono a tal proposito dettagliate linee guida stilate da AISF per la gestione dell'epatite B. Un programma di screening, mirato ad individuare precocemente i soggetti infetti e suscettibili di intervento terapeutico ed il controllo della diffusione dell'infezione mediante la vaccinazione, sono degli strumenti potenzialmente in grado di indurre una più rapida risoluzione della malattia HBV indotta rispetto a quanto accade per l'epatite C e non è irrealistico porsi l'obiettivo di eliminare l'infezione da virus B e il carico delle malattie epatiche ad essa associate entro il 2030.

Figura 3: Prevalenza dell'epatite B nella popolazione generale in alcuni paesi europei



Fonte: TECHNICAL REPORT Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies September 2010

1.3 **Obesità e Steatosi**

Negli Stati Uniti "l'epidemia" della malattia epatica secondaria all'obesità cresce rapidamente. Le stime suggeriscono che circa il 20-25% della popolazione degli Stati Uniti abbia delle alterazioni agli esami ematici o anomalie ecografiche compatibili con la diagnosi di "fegato grasso non correlato al consumo di alcolici" (non alcoholic fatty liver disease-NAFLD).

Benché correlati all'obesità, altri disturbi del metabolismo glico-lipidico (es. diabete, insulino-resistenza e sindrome metabolica) possono contribuire al danno epatico. La NAFLD predispone a più gravi malattie epatiche e alcuni studi, suggeriscono che il rischio di sviluppare un quadro di fibrosi epatica è superiore al 40% e quello di sviluppare un quadro di cirrosi o di scompenso epatico è di circa il 15%.

L'incidenza dell'obesità sta aumentando anche in Italia. Attualmente l'obesità ha un impatto relativamente basso sul complessivo sviluppo di cirrosi, ma se osserveremo in modo prospettico l'andamento del fenomeno in Italia molto probabilmente vedremo che crescerà drammaticamente nei prossimi anni. A tutt'oggi non abbiamo a disposizione una metodica di screening per la NAFLD e la diagnosi di fegato grasso avviene tipicamente in seguito al riscontro occasionale mediante ecografia in una fase iniziale o in una fase avanzata con un quadro di cirrosi verso i cinquant'anni di età o più avanti. Pochi sono gli studi prospettici e ancora meno quelli eseguiti sulla popolazione generale. Ecco perché la prevalenza presenta un'estrema variabilità nei diversi studi: dal 10 al 51%.

Nello studio Dionysos-1 e 2, Bellentani e Coll. hanno dimostrato come la prevalenza della steatosi epatica, diagnosticata con ecografia nella popolazione generale in soggetti con alterazione degli enzimi epatici, era del 60-62% nel 1992 e del 49-50% 10 anni dopo, grazie alla drastica riduzione dei consumi alcolici nella coorte studiata.

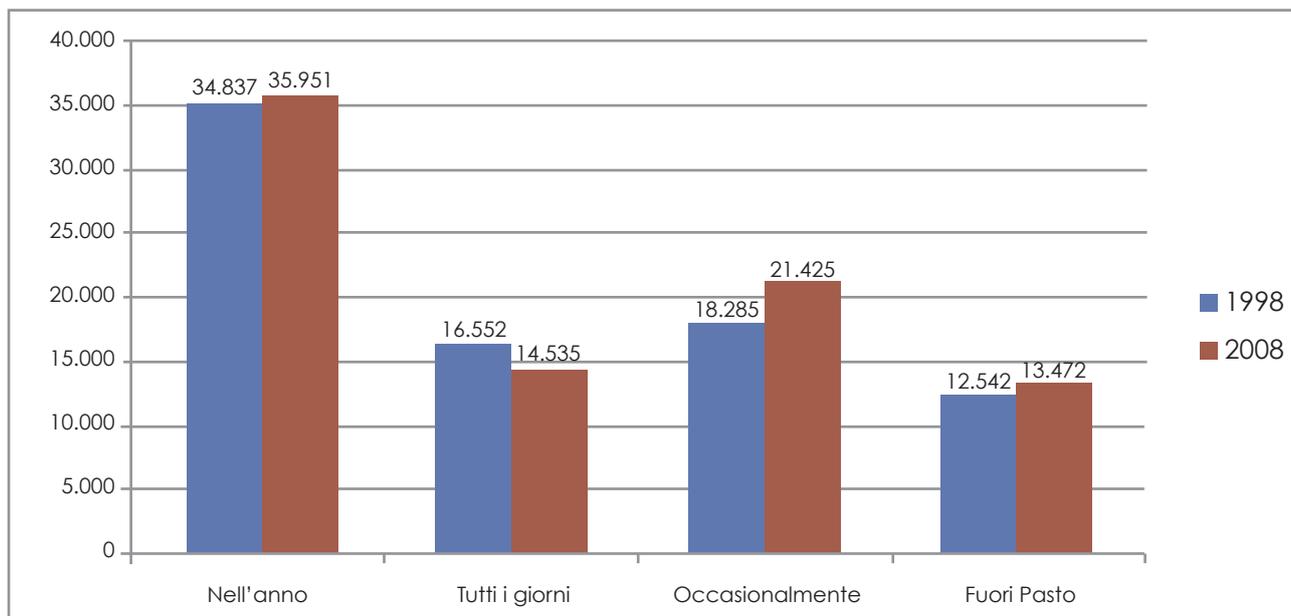
I due studi, dimostrano come la prevalenza della steatosi "ecografica" si distribuisca diversamente a seconda se si considerano soggetti magri e astemi (16%), pazienti forti bevitori e normopeso (46%), pazienti obesi ma astemi (76%) o infine pazienti forti bevitori ed obesi (95%).

L'Italia ha ancora un'opportunità per prevenire l'emergenza di un'epidemia di malattia epatica che risulterebbe inevitabile se l'andamento dell'obesità peggiorasse.

1.4 Alcol

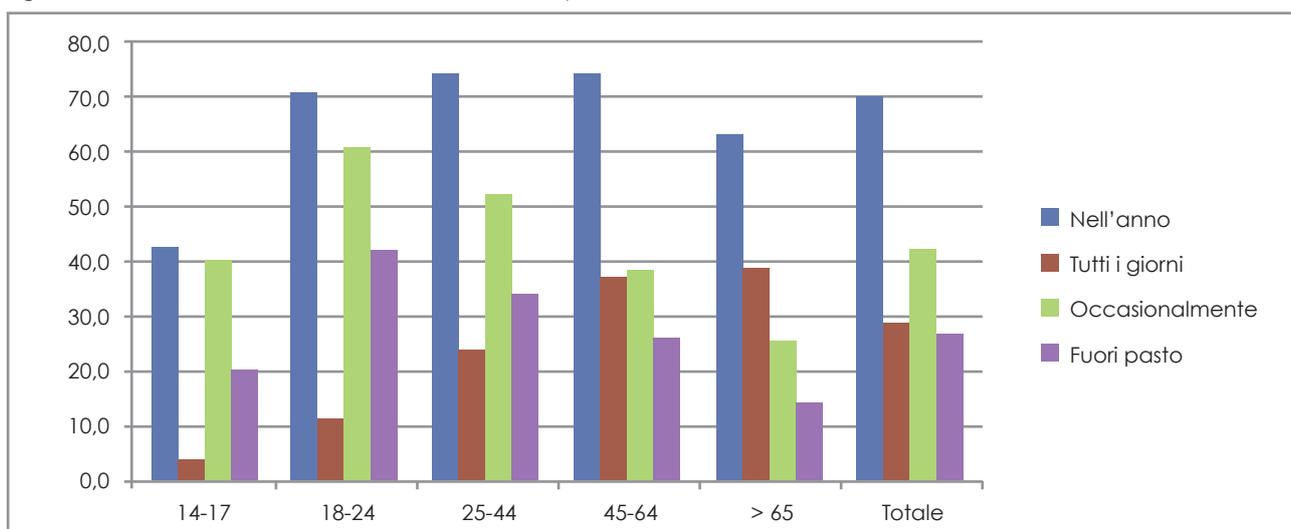
L'alcol è tra i maggiori responsabili dell'aumento della mortalità da malattie epatiche. Nella Figura 4 viene rappresentato il consumo di bevande alcoliche, su dati espressi in migliaia, confrontando i dati riscontrati negli anni 1998 e 2008. Il consumo di sostanze alcoliche viene differenziato a seconda che sia relativo all'intero anno, sia ripetuto quotidianamente, oppure sia solo occasionalmente o fuori pasto. Nel 2008 si osserva un trend crescente, in tutte le opzioni esaminate, ad eccezione del consumo quotidiano.

Figura 4: Abuso di alcol, come causa di patologie al fegato che portano al decesso del paziente



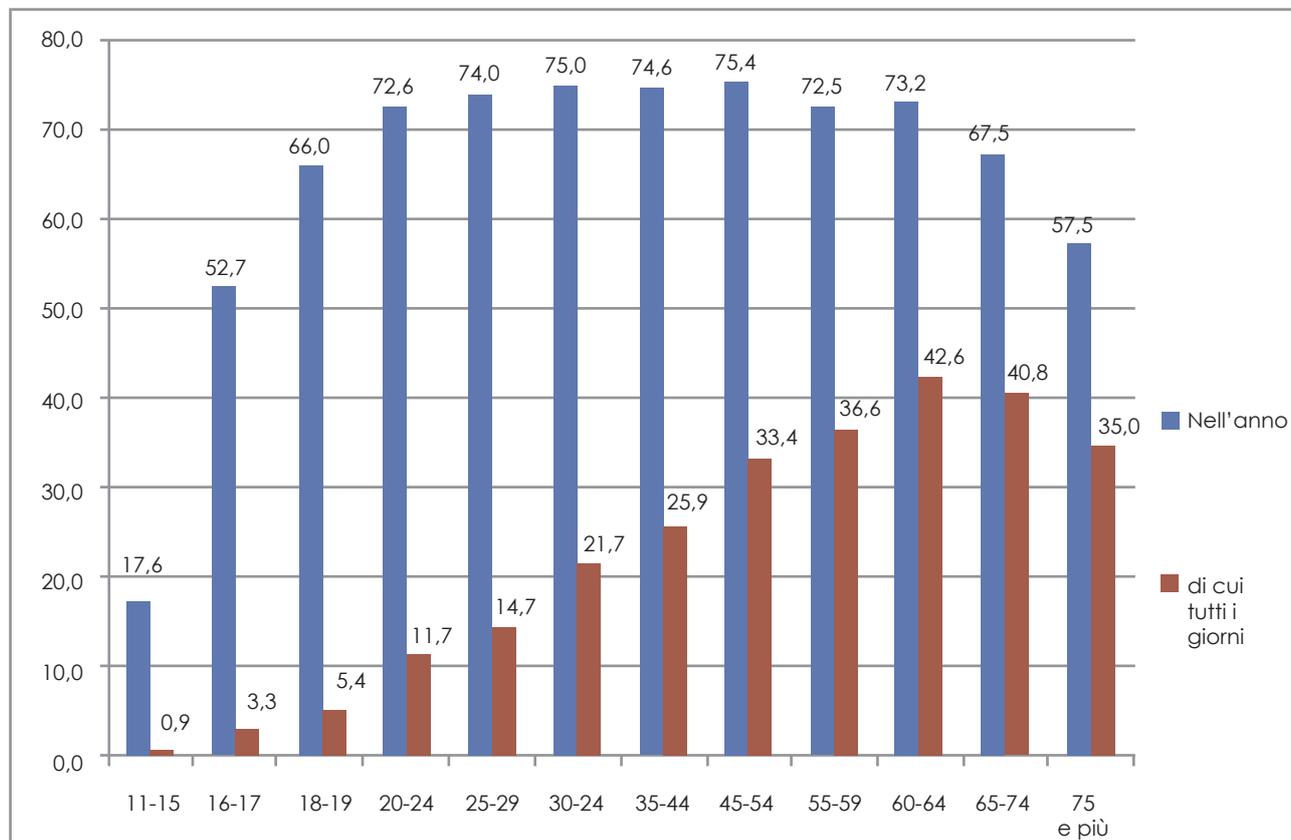
Un'analisi più approfondita mostra come il consumo di bevande alcoliche cresce con l'età con un picco di consumo occasionale già in età adolescenziale (Figura 5).

Figura 5: Consumo di bevande alcoliche – distinzione per classi di età



La Figura 6 mette in rilievo i consumi di bevande alcoliche nel 2008 da parte di soggetti raggruppati per classe di età, estrapolando dal consumo annuale quello relativo all'uso quotidiano, in modo da misurarne l'incidenza sull'anno di riferimento. Il consumo maggiore è attribuibile ai soggetti ultra sessantenni.

Figura 6: Consumo giornaliero di alcol per sesso e classe d'età



In conclusione si può affermare, con dei buoni livelli di evidenza, che l'alcool oltre che avere un'azione epatotossica diretta, agisca anche come cofattore di danno accelerando la progressione delle malattie croniche epatiche secondarie ad altra causa. In particolare, è stato osservato come il consumo di alcool sia il più importante determinante di severità della malattia epatica, causando un incremento della mortalità da malattia epatica di tre volte superiore nei forti consumatori rispetto ai bassi consumatori.

1.5 Carcinoma Epatico

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

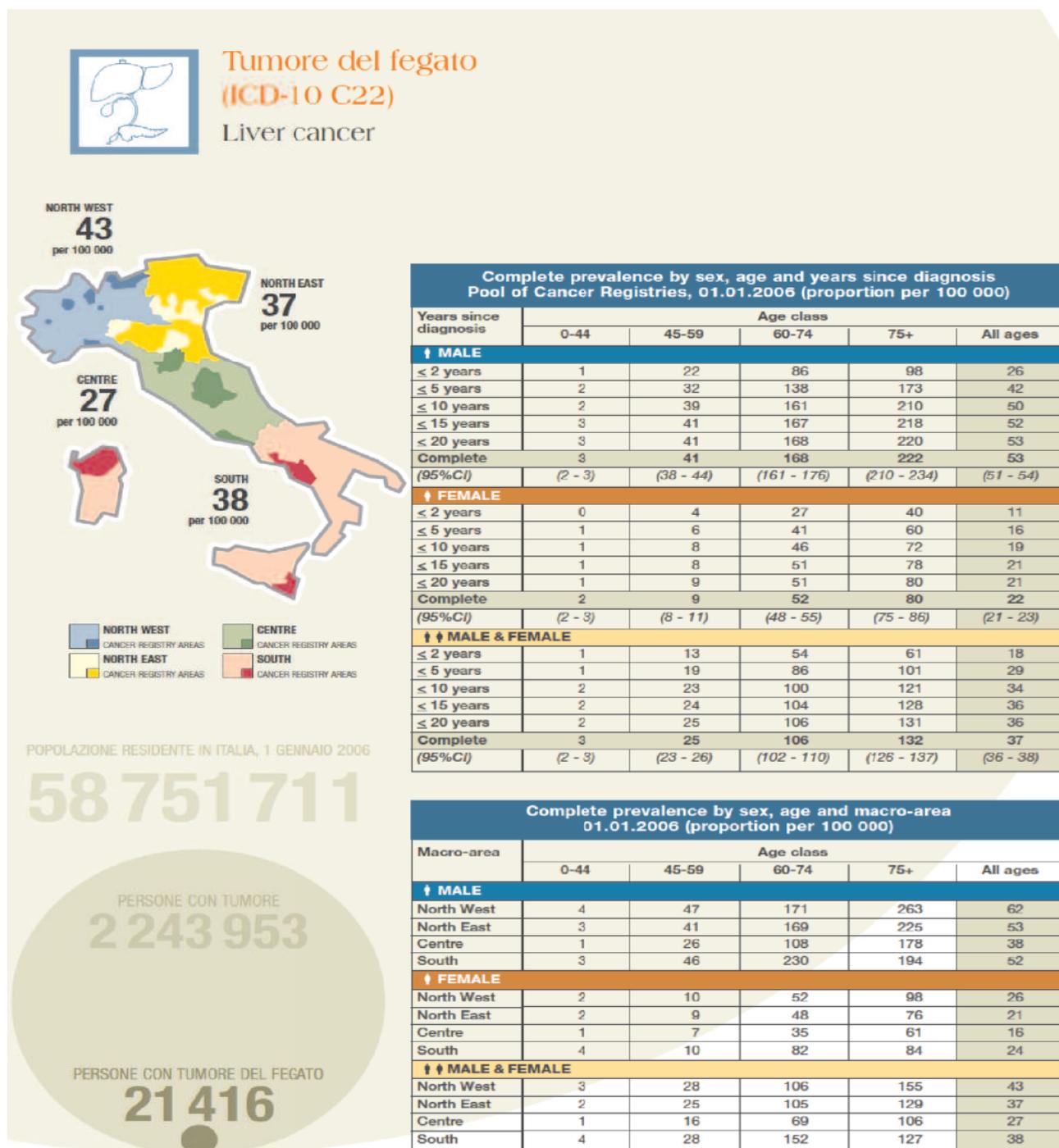
Non emerge un chiaro gradiente geografico nazionale, piuttosto una notevole variabilità geografica: si passa dagli 80 e 67 casi ogni 100.000 abitanti rispettivamente a Parma e Napoli ai 20 casi ogni 100.000 residenti a Latina, Ragusa e in Romagna.

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

In Italia, i tassi di prevalenza si sovrappongono abbastanza fedelmente ai tassi di incidenza. I tumori primitivi del fegato sono al 5° posto tra le cause di morte per tumore. La sopravvivenza relativa a 5 anni per questi tumori è del 10% e le differenze geografiche sono contenute (Figure 8-9).

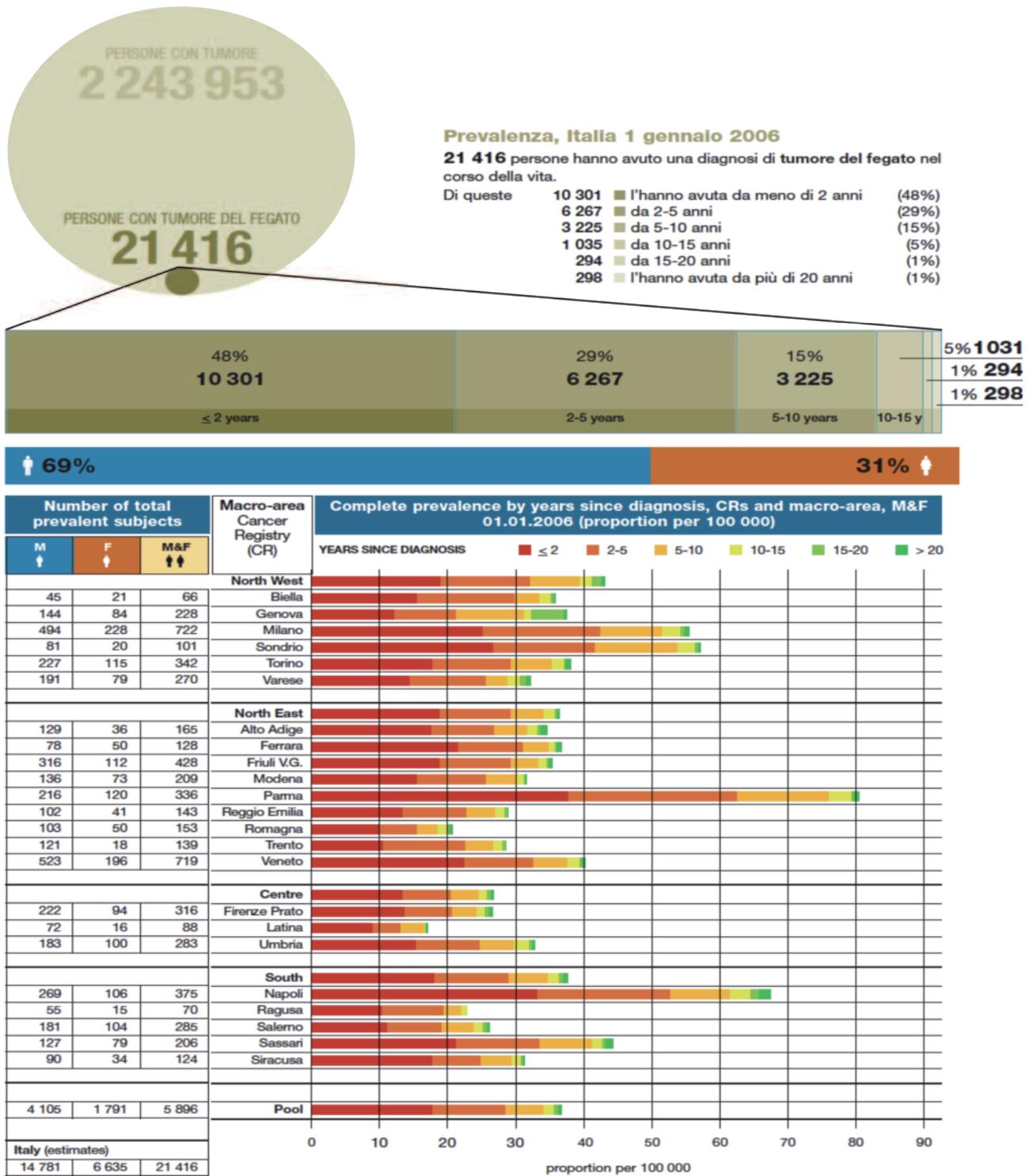
Anche i miglioramenti della sopravvivenza nel tempo sono limitati. I fattori di rischio dei tumori primitivi del fegato sono noti e in grado di spiegare oltre il 70% dei casi. In larga misura riflettono la prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) nella popolazione. Nel Sud Italia, oltre 2/3 dei casi di tumore primario del fegato sono attribuibili all'HCV. La stessa percentuale è del 50% circa al Nord. Nei prossimi decenni sono attesi tassi elevati di incidenza e prevalenza. In particolare in quelle aree del Sud dove è presente una alta endemia di HCV. Infine, nelle aree del Nord Italia, un terzo dei tumori primitivi del fegato è legato all'eccessivo consumo di bevande alcoliche, ancora molto alto rispetto ad altre aree.

Figura 8



Fonte: I tumori in Italia - Rapporto AIRTUM 2010

Figura 9



Fonte: I tumori in Italia - Rapporto AIRTUM 2010

1.6 Altre cause di malattia epatica

Esistono altre cause di malattia epatica che sono responsabili della porzione minoritaria di epatopatie croniche e delle morti secondarie a malattie epatiche. Molte di queste malattie, per esempio l'epatite autoimmune, le colangiopatie, le patologie congenite da accumulo di metalli quali il morbo di Wilson o l'emocromatosi, sono trattabili e beneficiano di una diagnosi precoce. Un costante impegno della ricerca epatologica potrà portare a migliorare le strategie diagnostiche e di trattamento per queste patologie meno diffuse.

SEZIONE 2: IMPATTO DELLE MALATTIE EPATICHE SUL SSN

2.1 Introduzione

Nel quantificare l'impatto delle malattie epatiche sul Servizio Sanitario Nazionale appare evidente la rilevanza sia in termini numerici che in termini epidemiologici delle malattie del fegato.

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

Dati ISTAT riferiti al nostro contesto nazionale, anno 2006, indicano più di 11.000 decessi a causa di cirrosi o tumore del fegato.

Se si confronta la mortalità per cirrosi con il tasso di letalità di altre malattie croniche assai diffuse, come quelle cardiovascolari, metaboliche, polmonari o renali, si scopre che la cirrosi epatica in Italia incide soprattutto nella fascia di età giovanile-adulta, cosa che comporta enormi costi sociali, diretti ed indiretti (perdita di giornate di lavoro, interventi terapeutici super-specialistici, trapianto, etc).

Alla notevole rilevanza epidemiologica corrisponde un deciso impatto economico delle malattie epatiche sul Sistema Sanitario Nazionale.

La fonte principale di dati è sicuramente rappresentata dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) che il Ministero della Salute rielabora annualmente e pubblica sotto forma di rapporto articolato sull'analisi di alcuni indicatori. Anche se questi dati hanno il grosso limite di provenire da realtà territoriali molto diverse e riflettono quindi l'effetto di modelli organizzativi non confrontabili, essi hanno il pregio di delineare uno scenario che ci permette di quantificare l'impatto che le patologie a carico del fegato hanno sul SSN. Pur limitata per brevità ai soli indicatori economici, l'analisi di questi dati permette di sviluppare poi la fase successiva in cui verranno analizzati in dettaglio le tipologie di costi che il SSN deve sostenere per gestire queste patologie.

Tabella 6. Principali patologie epatologiche.

MDC 07 – Malattie epatobiliari e del pancreas							
		DRG (versione 19)	Numero Casi	Giorni di Degenza	Degenza Media	% casi oltre valore soglia	Giorni oltre valore soglia
191	C	Interventi su pancreas, fegato e di shunt con cc	7.827	152.539	19,5	4,0	25.780
192	C	Interventi su pancreas, fegato e di shunt no cc	5.867	75.868	12,9	3,7	11.219
193	C	Int.bil.eccetto colecis.isol.con/senza espl.dot.bil. Con cc.	2.616	54.524	20,8	2,6	5.163
194	C	Int.bil.eccetto colecis.isol.con/senza espl.dot.bil. No cc	2.116	29.752	14,1	1,3	1.734
195	C	Colecistectomia con esploraz. Del dotto bil.com. Con cc	659	10.381	15,8	4,2	1.616
196	C	Colecistectomia con esploraz. Del dotto bil.com. No cc	850	8.206	9,7	6,6	1.896
197	C	Colecistectomia ecc.laparosc.senza esplor. Dotto bil. Con cc	4.598	70.675	15,4	3,4	8.722
198	C	Colecistectomia ecc.laparosc.senza esplor. Dotto bil. No cc	7.393	66.644	9,0	4,7	10.260
199	C	Procedure diagnost. Epatobiliari per neoplasie maligne	2.033	25.948	12,8	2,2	2.543
200	C	Procedure diagnost. Epatobiliari non per neoplasie maligne	1.546	18.167	11,8	2,7	2.871
201	C	Altri interventi epatobiliari o sul pancreas	1.259	16.716	13,3	2,3	1.870
202	M	Cirrosi e epatite alcolica	45.603	461.659	10,1	4,4	78.502
203	M	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o pancreas	48.732	447.886	9,2	1,7	38.556
204	M	Malattie del pancreas eccetto neoplasie maligne	24.193	230.526	9,5	4,3	36.045
205	M	Mal.fegato eccetto neoplas.mal., cirrosi,epatite alc.con cc	22.043	214.142	9,7	4,3	37.042
206	M	Mal.fegato eccetto neoplas.mal., cirrosi,epatite alc. No cc	22.175	151.187	6,8	3,1	21.913
207	M	Malattie delle vie biliari con cc	23.319	228.478	9,8	4,9	37.957
208	M	Malattie delle vie biliari no cc	33.657	220.165	6,5	4,3	35.254
493	C	Colecistectomia lapar.senza esploraz. Dotto biliare con cc	12.274	118.884	9,7	2,6	12.914
494	C	Colecistectomia lapar.senza esploraz. Dotto biliare no cc	72.478	322.326	4,4	6,5	74.390
		Totale MDC07 – Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	341.238	2.924.673	8,6	4,2	446.247

Nella Tabella 6 sono riportati i dati relativi ai ricoveri per acuti in regime ordinario relativi alla "MDC 07 Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas" con elencati i DRG che ne fanno parte. Nel 2008, ultimo anno di rilevazione completa, ci sono stati 341.238 casi con un totale di 2.294.673 giorni di degenza, con una degenza media di 8,6 giorni. La percentuale di casi oltre il valore soglia è stata del 4,2% pari a 446.247 giorni.

Se si valuta la numerosità dei casi di DRG epatologici si vede che, tra i 60 più numerosi troviamo il 203 e il 202 al trentunesimo e trentatreesimo posto della graduatoria (vedi Tabella 7).

Tabella 7. Caratteristiche dei due DRG epatologici più frequenti. Dati SDO 2008

RANGO		DRG (versione 19)		DIMISSIONI NUMERO	DEGENZA MEDIA	DRG MEDIA ENTRO SOGLIA
31	203	M	Neoplasie dell'apparato epatobiliare o pancreas	48.732	9,2	8,5
33	202	M	Cirrosi epatica alcolica	45.603	10,1	8,8

Se analizziamo gli indicatori economici relativi ai parametri sopra considerati, sempre facendo riferimento ai ricoveri ordinari per acuti, troviamo che i risultati possono essere riassunti nella Tabella 8.

Tabella 8. Indicatori economici dei DRG epatologici. Dati SDO 2008

	DIMESSI	%	GIORNATE DI DEGENZA	%	REMUNERAZIONE TEORICA	%
MDC07- Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	338.138	4,4	2.910.679	5,6	1.226.032.999	5,0
DRG203 – Neoplasie Maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	48.029	0,6	444.096	0,9	160.782.811	0,7
DRG 202- Cirrosi e epatite alcolica	45,408	0,6	459.963	0,9	181.133.524	0,7

Globalmente le malattie di fegato incidono per il 5% dei rimborsi spettanti alle regioni per l'attività ospedaliera per una remunerazione teorica superiore al miliardo.

Nello stimare l'impatto economico delle malattie epatiche sul SSN sono state, in prima fase, identificate le principali categorie di costi.

Tali categorie sono suddivise in:

costi diretti (ricoveri ospedalieri, visite mediche, procedure diagnostiche e terapie)

costi indiretti (tangibili: perdite produttive e perdita di vita; intangibili: perdita di tempo libero, spese per aiuto domestico, dolore, disagio e sofferenza).

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

2.2 Costi diretti

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

I costi di trattamento considerati derivano da uno studio italiano pubblicato nel 1996 che ha valorizzato, in base ai DRG e alle Tariffe Nazionali, le risorse sanitarie (ricoveri, attività specialistica, attività diagnostica etc.) associate a ogni singolo stadio di salute di progressione della malattia epatica. Tutti i costi sono stati attualizzati in euro (vedi Tabella 9).

Tabella 9: Costi del trattamento per stadi di evoluzione della malattia epatica

Patologia	Costo
Epatite Cronica	246,03
Cirrosi Compensata	347,19
Cirrosi Scompensata	5.465,88
Carcinoma Epatocellulare	6.075,46
Trapianto di Fegato	150.000,00*
Trapianto di Fegato (dopo primo anno)	4.729,29
Costo Trattamento Farmacologico (48 settimane)	14.750,40
* comprese le spese pre-chirurgiche ed i farmaci immunosoppressivi dopo il trapianto	

Fonte: Munari, L.M.; Picciotto, A e nostre elaborazioni interne

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

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

Tali dati sono stati incrociati con rilevazioni circa il numero medio delle degenze per tipologia di malattia e il costo giornaliero della degenza (stima pari a € 481 dato Policlinico San Matteo Pavia). E' così possibile effettuare una stima dei costi direttamente collegabili alla degenza ordinaria per la cura delle patologie del fegato e quantificare un costo per il SSN pari a € 420.490.585 (vedi Tabella 10).

Tabella 10: Numeri e costi della degenza ospedaliera per le malattie epatiche

	Giorni di degenza	Numero	Giornate medie Italia	Costo
Cirrosi e Epatite Alcolica	11,5*	55.460**	637.790	305.776.990
Epatocarcinoma	10,74*	12,000***	128.880	53.871840
Altre Malattie del Fegato	2,5	57.239**	143.097	59.814.755
* Fonte: AISF 1995 ** Fonte: Sistema Informativo Sanitario 2003 *** Fonte: Intermedianews 2008				

Fonte: nostra elaborazione interna

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

E' interessante dedicare un approfondimento ai costi collegati ai trapianti di fegato. In Italia il costo di un trapianto, quantificato comprendendo le spese pre-chirurgiche ed i farmaci immunosoppressivi, per la durata di un anno di trattamento, è stimata circa € 150.000 per singolo caso, per un costo totale imputabile al SSN di circa € 164.250.000 annui (vedi Tabella 11).

Tabella 11: Numeri e costi del trapianto di fegat

	Numero Annuo	Costo Unitario	Costo Totale
Trapianto di Fegato	1.095*	150.000**	164.250.000
*Fonte: Centro Nazionale Trapianti dati sul n°di trapianti effettuati nel 2010 ** Fonte: Italian Liver Trust 2009			

Fonte: nostra elaborazione interna

2.3 Costi indiretti

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

Le conseguenti perdite produttive sono calcolate facendo riferimento al reddito lavorativo medio relativo alla classe "lavoratore dipendente". Considerando la produttività marginale del lavoratore italiano, (Istat 2009) il costo per ciascuna giornata lavorativa persa potrebbe essere stimato in 49,8 € netti. Pertanto il costo sociale medio annuale, relativo alle sole assenze lavorative, sarebbe compreso tra i circa 4.482 € e gli 8.964 € nei casi di malattie epatiche acute e croniche, rispettivamente.

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

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

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

I costi indiretti sono dunque un elemento di difficile quantificazione monetaria.

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

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

Così come per l'epatite C ai costi diretti delle cure somministrate si aggiungono quelli indiretti collegati alla perdita di produttività e morte prematura delle persone affette dalla malattia. Alcuni studi condotti sui costi medici diretti per il controllo delle varie fasi dell'epatite B cro-

nica in Francia, Italia, Spagna, Regno Unito, Germania e Svezia hanno evidenziato un aumento non lineare dei costi medi annuali, in quanto gli stadi di cirrosi scompensata e cancro del fegato sono caratterizzati da costi sproporzionatamente maggiori rispetto agli stadi iniziali di epatite cronica e cirrosi compensata. Per quanto riguarda il fenomeno dell'abuso di alcol, l'INAIL stima che in Italia un numero rilevante di persone, ogni anno, subisce un infortunio sul lavoro, con documentati livelli di alcolemia uguali o superiori a 0.80 g/l. Tutto ciò ha costi elevatissimi per lo stato e per le aziende.

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

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

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

Infine, non è possibile dimenticare che in prospettiva i costi relativi alle malattie epatiche andranno aumentando nei prossimi anni come conseguenza dell'incremento della percentuale di malati con cirrosi epatica come si può evincere dalla Tabella 12.

Tabella 12: Popolazione e persone di 65 anni e più per malattia dichiarata

	Popolazione		Popolazione di 65 anni e più	
	1999 - 2000	2005	1999 - 2000	2005
Diabete	3,7	4,5	12,5	14,5
Cataratta	3,2	2,8	15,4	12,4
Ipertensione arteriosa	11,9	16,6	36,5	40,5
Infarto del miocardio	1,1	1,7	4,0	6,3
Angina pectoris	0,9	0,7	3,4	2,5
Altre Malattie del cuore	3,4	3,2	12,5	11,3
Asma	3,1	3,5	6,9	6,5
Malattie della tiroide	2,8	3,2	4,6	5,0
Artrosi, artrite	18,4	18,3	52,5	56,4
Osteoporosi	4,7	5,2	17,5	18,8
Ulcera gastrica o duodenale	3,0	2,3	7,3	5,3
Cirrosi epatica	0,2	0,3	0,6	0,7
Tumore maligno (inclusi linfoma / leucemia)	0,9	1,0	2,7	2,7
Cefalea o emicrania ricorrente	9,0	7,7	10,5	8,7

Fonte: Istat, Indagine Multiscopo, Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari. Anno 2006

SEZIONE 3: MEDICINA GENERALE E SCREENING PER LA DIAGNOSI PRECOCE

Il coinvolgimento dei Medici di medicina generale è fondamentale per il successo di qualsiasi strategia finalizzata a contrastare lo sviluppo delle malattie epatiche. Dato che queste malattie sono solitamente asintomatiche nelle prime fasi della storia naturale e i pazienti possono essere paucisintomatici anche in fasi relativamente avanzate, nasce la necessità di implementare un programma di screening nella popolazione generale che includa anche un approccio attivo nella rilevazione dei fattori di rischio.

Ma come realizzare tale programma di screening ed incrementare così una diagnosi precoce?

Prendendo come esempio l'attuale screening per le malattie cardio-vascolari, che già include tra l'altro il dosaggio dell'alanina aminotransferasi (ALT), si potrebbe sviluppare uno screening per le malattie epatiche che preveda la raccolta di pochi e semplici dati clinici e laboratoristici, unitamente all'utilizzo di questionari validati e di facile e rapida somministrazione, che consentano di:

- valutare il consumo di alcool (AUDIT: questionario sul consumo di alcolici);
- valutare l'eventuale presenza di fattori di rischio per la trasmissione di epatiti virali (anamnesi familiare, tossicodipendenza, razza, viaggi, abitudini di vita e sessuali);
- valutare l'indice di massa corporea e l'eventuale presenza di diabete e di fattori di rischio per lo sviluppo di steatosi epatica (ipertensione arteriosa, dislipidemia, etc.);
- valutare la presenza di un possibile danno del fegato attraverso il dosaggio di AST, ALT, GGT ed effettuare una ecografia epatica.

Tale screening va riservato a tutti i nuovi pazienti registrati presso un medico di medicina generale.

Una volta individuato attraverso lo screening, il paziente a rischio viene indirizzato a fasi successive del programma che possono variare dal semplice consiglio di una dieta congrua associata ad attività fisica all'invio presso un centro specializzato in malattie epatiche per ulteriori accertamenti ed eventuale trattamento o presso i Servizi per le dipendenze da alcool e per le altre tossicodipendenze.

Non è possibile non segnalare che solo in contesti territoriali limitati sono previsti incentivi per i medici di medicina generale per lo svolgimento dell'attività di screening. Deve essere, inoltre, segnalato che l'aumento della percentuale di diagnosi di malattie epatiche, facilmente prevedibile a seguito dell'implementazione efficace di un programma di screening, implica l'adeguamento dei servizi ospedalieri che dovranno offrire un tempestivo accesso agli strumenti diagnostici ed ai trattamenti per quei casi che non possono essere gestiti dai medici di medicina generale.

SEZIONE 4: I SERVIZI DI EPATOLOGIA PER L'ADULTO

4.1 Obiettivi dell'assistenza epatologica, variabilità delle prestazioni sanitarie e appropriatezza clinico e organizzativa

L'obiettivo di un moderno servizio di epatologia deve essere quello di soddisfare i bisogni dei pazienti che vi afferiscono. Occorre quindi finalizzare la propria attività a produrre una assistenza di "valore", dove con questo termine si intende "l'uso adeguato delle risorse dedicato dalla collettività alla Sanità" secondo criteri di appropriatezza ed efficienza per fornire servizi di elevata qualità garantendo ai cittadini l'accesso e l'equità". Questo concetto è strettamente connesso a quello di utilità e soddisfazione dei bisogni e si identifica con il livello di salute raggiunto dalla popolazione. Le strutture sanitarie devono quindi essere in primo luogo orientate alla produzione di "valore", ma davanti a questo obiettivo si pongono diversi ostacoli.

In primo luogo occorre spostare la programmazione strategica dal piano del controllo dei costi a quello della definizione di quali prestazioni soddisfino i bisogni di salute della popolazione, cioè erogare prestazioni che giustifichino i loro costi di produzione soddisfacendo criteri di efficacia, efficienza e appropriatezza univoci, valutabili e uniformi su tutto il territorio nazionale.

La variabilità nell'erogazione di prestazioni sanitarie sul territorio è un aspetto peculiare del nostro sistema sanitario. Se da un lato la diversificazione favorisce la fruibilità dei servizi da parte dell'utente, dall'altro la disomogeneità delle strutture e dei servizi erogati sul territorio, può dar luogo a situazioni di disparità rispetto alla garanzia del diritto di ogni cittadino di usufruire di un'assistenza sanitaria uniforme sul territorio. Il D. lgs. 229, che è alla base della universalità dell'assistenza sanitaria, stabilisce che "Sono esclusi dai livelli assistenziali erogati dal SSN le tipologie di assistenza, i servizi e le prestazioni sanitarie che:

- Non soddisfano il principio dell'efficienza e dell'appropriatezza, ovvero la cui efficacia non è dimostrabile in base alle evidenze scientifiche disponibili o sono utilizzati per soggetti le cui condizioni cliniche non corrispondono alle indicazioni raccomandate.
- In presenza di altre forme di assistenza volte a soddisfare le medesime esigenze non soddisfano il principio dell'economicità nell'impiego delle risorse, ovvero non garantiscono un uso efficiente delle risorse quanto a modalità di organizzazione e di erogazione dell'assistenza".

La gestione dei pazienti epatologici è caratterizzata da un'ampia variabilità territoriale. Come dimostrato dalla "Analisi di variabilità delle prestazioni ospedaliere. Dati SDO 2008" il tasso di ospedalizzazione per 100.000 abitanti varia da meno dello 0,5 del Piemonte al 3,2 della Campania con un'ulteriore disomogeneità nelle diverse aggregazioni territoriali, come testimonia l'ampiezza dei box-plot (vedi Figura 1 - Appendice). Queste differenze riflettono, oltre alla ovvia variabilità degli approcci clinici, l'esistenza di contesti organizzativi molto diversi.

Sulla scorta di questo enunciato occorre basare la scelta di un modello organizzativo moderno e competitivo per i servizi di epatologia sui criteri di appropriatezza, cercando di far coincidere l'appropriatezza clinica (una prestazione è appropriata se di efficacia comprovata, prescritta solo per le indicazioni cliniche per le quali è stata indicata, i benefici sono superiori ai rischi), con l'appropriatezza organizzativa (una prestazione od intervento sono appropriati se vengono erogati in condizioni di setting organizzativo e professionale, tali da "consumare", a parità di efficacia, un minore quantità di risorse).

Un servizio di epatologia deve quindi essere in grado di assicurare, utilizzando le risorse di-

sponibili in modo efficiente, servizi e prestazioni efficaci, ovvero capaci di rispondere alla domanda di salute. Ogni centro deve essere "pesato" per le prestazioni che può erogare secondo i canoni dell'appropriatezza clinica e organizzativa. Appare pertanto auspicabile applicare un modello di assistenza epatologica basato su un'organizzazione per intensità di cure con centri di riferimento (HUB) ad alta intensità/complessità assistenziale, collegati a centri periferici (SPOKE) con minore intensità di cure, collegati, a loro volta, con strutture territoriali extraospedaliere a bassa e minima intensità di cure, quali presidi territoriali di prossimità (PTP), residenze sanitarie (RSA), centri di riabilitazione, centri di assistenza domiciliare (CAD), strutture di lungodegenza post acuzie, poliambulatori, etc. E' importante che a livello di singoli servizi o di macroaree territoriali le unità di epatologia utilizzino strumenti quali i percorsi diagnostico terapeutici-assistenziali (PDTA) o i processi di Health Technology Assessment (HTA) all'interno dei quali vengano definiti indicatori di performance e di outcome con l'obiettivo di valutare l'attività e i risultati ottenuti. Questo permette di strutturare il processo assistenziale in un'ottica di miglioramento continuo per adeguare l'attività al progresso delle conoscenze scientifiche e alla necessità di allocare in modo efficace le risorse umane, economiche, tecnologiche (dai farmaci alle apparecchiature) e strutturali.

Un modello così strutturato permette una migliore allocazione delle risorse e consente ai clinici che vi operano di potersi confrontare con i decisori a tutti i livelli istituzionali, svincolandosi dalla logica di controllo dei costi e spostando il dibattito sulla necessità di soddisfare i bisogni di salute dei pazienti.

4.2 Stato attuale dei servizi di epatologia in Italia e prospettive future

Attualmente, i servizi offerti dall'epatologia e le effettive esigenze non sono in armonia. Il fatto che l'epatologia non sia ancora considerata una specialità indipendente e lo sviluppo storico dei servizi di epatologia hanno contribuito a questo squilibrio. L'epatologia è una sotto specialità della gastroenterologia e numerosi specialisti in epatologia nascono come gastroenterologi. Tuttavia, storicamente, le malattie epatiche sono state gestite dai gastroenterologi, da internisti e minor misura da infettivologi. Questa situazione fa sì che al cittadino non venga offerto un servizio qualitativamente omogeneo su tutto il territorio nazionale.

Per assicurare l'uniformità di definizione e dei servizi tutti i centri dovrebbero essere regolarmente certificati. I parametri di giudizio di una struttura medica devono essere formulati per essere certi di fornire al paziente il "best standard of care" che si deve fondare sia sul rispetto delle linee guida nazionali e internazionali da parte dei professionisti dedicati alla diagnosi e alla terapia delle malattie di fegato, sia sulla disponibilità di strutture ed attrezzature adeguate a garantire un servizio di elevata qualità. Una volta ottenuta la certificazione, il Centro dovrà essere regolarmente rivalutato anche sulla base della capacità di adeguarsi alle innovazioni che scaturiscono dall'evoluzione delle conoscenze e della ricerca in ambito epatologico.

4.3 Coordinamento centrale e profilo di attività del servizio di epatologia

Sarebbe auspicabile istituire a livello centrale un organismo che si occupi di coordinare l'attività dei servizi di epatologia, con la finalità di ridurre la variabilità delle prestazioni sanitarie e supervisionare i dati di attività raccolti localmente.

Venendo poi alla specificità dei servizi ogni centro epatologico dovrebbe essere in grado di:

- gestire l'inquadramento diagnostico, il monitoraggio ed il trattamento del paziente epatopatico pre-sintomatico, in regime ambulatoriale e/o di ricovero diurno o ricovero breve (in ragione delle esigenze cliniche)
- coordinare e gestire il trattamento antivirale dei pazienti affetti da epatite cronica da HCV, HBV ed HDV ed il trattamento delle principali altre forme di epatopatia (es. epatiti autoimmuni, NAFLD ed epatopatie da accumulo);

- diagnosticare e gestire, in regime ambulatoriale e/o di ricovero ordinario, il paziente cirrotico nelle fasi di scompenso e/o di emergenza clinica (es. paziente con ascite o con sanguinamento dal tratto digestivo superiore)
- diagnosticare e gestire il trattamento del paziente con epatocarcinoma o colangiocarcinoma;
- gestire la fase precoce del follow-up post trapianto epatico
- Disporre di un servizio di Radiologia Interventistica che sia in grado di confezionare la TIPS (transjugular intra-hepatic portosystemic shunt) qualora sia indicato dalla condizione clinica
- fornire supporto adeguato nei pazienti con sindrome epato-renale

4.4 Tumore del fegato

4.4.1 Gestione dell'epatocarcinoma

Gestire l'epatocarcinoma significa di solito occuparsi parallelamente di due patologie: la cirrosi sottostante e la neoplasia. Di conseguenza, non è possibile seguire il tradizionale modello seguito dall'oncologia. Le differenti e complesse modalità di trattamento dell'epatocarcinoma (resezione chirurgica, trapianto, ablazione per via loco-regionale o palliazione, mediante chemioembolizzazione e terapia medica) richiedono un approccio multidisciplinare che necessita di una stretta interazione tra l'epatologo, il chirurgo, il radiologo interventista e l'oncologo. I pazienti dovrebbero essere gestiti in centri in grado di fornire tutte le opzioni terapeutiche e che abbiamo i giusti rapporti per coprire tutte le esigenze. L'epatologo rimane la figura centrale nel team multidisciplinare.

4.5 Trapianto epatico

Il trapianto epatico rappresenta una parte integrante del trattamento dello scompenso epatico acuto, della malattia epatica avanzata e di selezionati pazienti con epatocarcinoma. Oltre a queste, vi sono altre categorie di pazienti per i quali ci sono indicazioni meno comuni. I criteri per l'inserimento in lista trapianto sono ben definiti, e i minimi criteri di selezione, insieme a specifiche particolari categorie sono stabiliti in modo tale che tutti i pazienti candidati al trapianto abbiano dei livelli comparabili di malattia, valutati mediante degli score utilizzabili in tutti i centri trapianti. Questo garantisce l'equità di valutazione di ogni singolo paziente che venga valutato per un trapianto epatico. L'equità di valutazione è meno precisa quando la valutazione viene effettuata negli stadi iniziali di malattia.

La situazione italiana relativa alle operazioni di trapianto di fegato ha subito un incremento numerico negli anni 2000-2006 e attualmente appare stazionaria, con un lieve trend in discesa (Figura 2 - Appendice). Questo deriva principalmente dalla stazionarietà del numero di donatori utilizzati nel territorio nazionale che si attesta mediamente a 20 per milione di abitanti, anch'esso con un leggero trend in diminuzione nelle proiezioni dell'anno 2010 rispetto all'anno 2009. Ciò che appare evidente è la grande disomogeneità nella disponibilità del numero di donatori nelle diverse regioni italiane, con un gradiente in diminuzione nord-sud (Figura 3 - Appendice). Si realizza in questo modo un paradosso: le regioni del sud Italia, a più elevata prevalenza di cirrosi ad etiologia virale patologia che richiederebbe la valutazione per un potenziale trapianto di fegato, dispongono di un numero più basso di donatori. Questo dato rende ragione del frequente fenomeno di richiesta di trapianto epatico dei cittadini italiani delle regioni del sud del paese in centri trapianto delle regioni del nord. Uno degli obiettivi prioritari appare pertanto quello di incrementare la disponibilità di donatori effettivi nelle regioni del sud Italia, attraverso il potenziamento e il coordinamento dei reparti di terapia intensiva e dei centri regionali di trapianto epatico. In questo ambito non deve essere trascurata anche la necessità di effettuare un'opera di sensibilizzazione dell'opinione pubblica sulla necessità della promozione e dello sviluppo delle campagne di donazione degli organi.

Uno studio osservazionale, denominato Liver Match effettuato da AISF in collaborazione con il Centro Nazionale Trapianti ha permesso di evidenziare quali siano state le principali indicazioni a trapianto epatico in Italia nel periodo compreso tra il 2007 e il 2009. I dati di 1530 trapianti da donatore cadavere nell'adulto, sono stati ottenuti da 20 dei 21 centri trapianto nazionali. L'infezione da HCV ha rappresentato il 45.9% dei trapianti di fegato effettuati in Italia per malattia epatica terminale durante questo periodo di osservazione, mentre la causa più frequente di ricorso al trapianto epatico è risultata essere nel 44.4% dei casi l'epatocarcinoma.

La Figura 11 riporta i valori percentuali relativi ai trapianti epatici effettuati nei principali Paesi Europei nell'anno 2007. L'Italia si posiziona al 4 posto preceduta da Belgio, Portogallo e Spagna.

Figura 11: Percentuali di trapianti epatici per milione di persone nel 2007

Belgio	25,2	Germania	14,0
Portogallo	25,1	Svizzera	11,5
Spagna	24,6	Repubblica Ceca	11,2
Italia	18,4	UK	10,7
Francia	16,8	Finlandia	10,0
Norvegia	15,3	Olanda	9,1
Svezia	14,8	Danimarca	7,9
Austria	14,3	Turchia	6,3
Irlanda	14,0		

Fonte: Centro Nazionale Trapianti (CNT)

SEZIONE 5: I SERVIZI DI EPATOPATOLOGIA PEDIATRICA

5.1 Organizzazione e riferimenti

L'epatologia pediatrica è organizzata in modo diverso da quella dell'adulto. Anche per il numero ovviamente molto inferiore di pazienti, i Centri di epatologia pediatrica in Italia sono molto pochi.

Le malattie epatiche pediatriche hanno due principali forme di presentazione. La maggior parte di queste patologie si manifesta nei neonati o nei lattanti dopo la nascita in quanto, durante la vita uterina, placenta e funzionalità materna compensano le anomalie del feto. Generalmente, le malattie epatiche determinano ittero, ritardo della crescita, etc.

La modalità di riferimento ai Servizi sanitari di questi piccoli pazienti dipende dal tipo di presentazione della malattia epatica e dalla regione di residenza. In linea generale, la maggior parte dei neonati sono valutati per la prima volta dal pediatra di base, che ha una esperienza molto limitata nella gestione delle malattie epatiche e vengono quindi inviati direttamente ad un centro secondario o terziario o, più raramente, dopo l'esecuzione di una specifica indagine diagnostica. Va ricordato che i neonati con malattia epatica necessitano, nella maggioranza dei casi, di una gestione clinica complessiva operata da un centro terziario. Infatti, spesso il centro secondario gestisce più frequentemente neonati con itteri a bilirubina indiretta, per lo più espressione di una condizione a prognosi benigna, e possiede meno esperienza di itteri conseguenti ad una grave patologia epatica. Il rapido riferimento di questi piccoli pazienti ad un centro specializzato è quindi un obiettivo importante nella gestione delle malattie epatiche neonatali. Tuttavia, la lunga gestione della maggior parte dei pazienti richiede un impegno importante da parte dei centri primari e secondari. Per tale ragione, sarebbe importante per la gestione dei pazienti la creazione di un network di management clinico, che potrebbe colmare il divario esistente tra i centri terziari e secondari di riferimento. Il punto su cui si dovrà lavorare in futuro sarà lo sviluppo dei servizi per la gestione dell'epatologia nell'adolescente e per il passaggio della loro gestione all'epatologia dell'adulto. Non esiste un singolo modello a tal proposito ed è importante formulare strategie per permettere che questo passaggio avvenga in tempi diversi e a velocità diverse a seconda della malattia, del paziente. A volte è necessario che un paziente venga gestito nello stesso centro terziario per la sua intera vita. Questo può essere dovuto ad una particolare complessità del paziente o alla rarità della patologia di cui soffre. Ci sono poi altri casi, caratteristici dell'età pediatrica, che sono largamente sconosciuti ai servizi per gli adulti.

5.2 NAFLD (non alcoholic fatty liver disease)

Con l'aumentare dell'obesità nei bambini vi è un associato aumento dell'incidenza del così detto "fegato grasso ad eziologia non alcolica". È preoccupante l'elevato numero di questi casi riscontrati nei bambini. Attualmente è difficile stabilire quanti di questi bambini andranno incontro ad una malattia epatica evolutiva e avranno eventualmente bisogno di un trapianto di fegato. Sono necessari studi clinici sulla gestione di questi giovani pazienti.

5.3 Epatite autoimmune

Dati preliminari dal King's College Hospital di Londra suggeriscono un incremento delle epatiti autoimmuni in età pediatrica. Questo dato necessita di essere confermato anche nel nostro Paese così come vanno valutati i possibili agenti eziologici e le implicazioni per i servizi di assistenza.

5.4 Servizi di transizione per gli adolescenti.

Gli adolescenti affetti da epatopatia o già sottoposti a trapianto epatico rappresentano un gruppo ad alto rischio. La pubertà di per sé può influenzare la funzionalità epatica, ma il problema maggiore in questa età è rappresentato dalla scarsa aderenza. L'incidenza di rigetto nei servizi per gli adolescenti che hanno subito un trapianto è alta in modo non accettabile. I pediatri e i medici che si occupano degli adulti devono lavorare insieme per migliorare questa fase di transizione e le strategie di studio per migliorare l'aderenza.

SEZIONE 6: LA RICERCA IN EPATOLOGIA

L'Italia ha una grande tradizione di leadership nella ricerca con contributi importanti allo sviluppo di diversi ambiti dell'epatologia, nonostante l'assenza di un coordinamento centrale e la frammentazione dei gruppi di ricerca. Negli ultimi 40 anni l'ASIF ha promosso e finanziato la ricerca epatologica italiana diventando il più importante riferimento in campo epatologico.

Uno degli obiettivi principali che ASIF si è proposta in questi ultimi anni è stato quello di creare un forte legame tra ricerca e pratica clinica. A tal fine, ASIF ha recentemente realizzato una cartella informatizzata, che potrà rappresentare uno strumento comune a tutti i centri epatologici per lo sviluppo di progetti di ricerca sulla prevenzione e gestione clinica delle malattie epatiche, ottimizzando, nello stesso tempo, l'utilizzo delle risorse disponibili.

RACCOMANDAZIONI

A seguito delle osservazioni rilevate in fase di analisi di scenario risulta necessario formulare le seguenti raccomandazioni:

- il servizio di epatologia in Italia necessita di essere rivisto e riorganizzato. Le malattie epatiche e la mortalità per epatopatia sono aumentate negli ultimi 35 anni, ma la gestione e le strutture che si occupano di malattie epatiche non si sono sviluppate a sufficienza per far fronte a questo problema.
Esiste pertanto la necessità di una riorganizzazione dei servizi di epatologia nel territorio Italiano, al fine di formare degli epatologi preparati all'interno delle strutture ospedaliere e territoriali già esistenti.
In questo documento si è cercato di far emergere tutte le problematiche esistenti per giungere a una ottimale definizione degli "standard of care" dei servizi che si occupano delle malattie epatiche al fine di:
 - formulare una strategia nazionale omogenea per affrontare e prevenire lo sviluppo delle tre principali cause di epatopatia. Il basso livello di attenzione sulle malattie epatiche e sulle loro cause dovrebbero essere oggetto di un programma di educazione della salute pubblica volto a ridurre il rischio di sviluppare malattie epatiche secondarie all'utilizzo di alcool, alle infezioni virali e all'obesità. In particolare:
 - *ridurre le malattie epatiche secondarie al consumo di alcolici attraverso lo sviluppo di un preciso programma di individuazione, intervento e trattamento dei forti bevitori e dei pazienti affetti da un reale problema di dipendenza, oltre alla necessità di ridurre il consumo totale di alcool nella popolazione generale;*
 - *ridurre il rischio di trasmissione delle epatiti virali attraverso l'identificazione dei pazienti infetti mediante lo screening della popolazione a rischio. Le epatopatie HBV e HCV correlate sono inoltre trattabili farmacologicamente. La prevalenza dell'epatite da HCV potrebbe raddoppiare nel 2020 se non saranno identificate e trattate tutte quelle forme di epatite silenti non diagnosticate e se non viene ridotto il reservoir dell'infezione, e questo richiede l'introduzione di un programma di sorveglianza nazionale per i pazienti a rischio;*
 - *ridurre l'obesità potrebbe avere un impatto importante sullo sviluppo di malattie epatiche correlate all'obesità. L'Italia al contrario di altri paesi come gli Stati Uniti ha ancora una opportunità per prevenire il rischio potenziale dell'emergenza di questa malattia epatica.*
- il servizio di medicina generale deve essere coinvolto nella prevenzione, diagnosi precoce, trattamento e gestione delle malattie epatiche. Poiché la diagnostica precoce si associa ad un intervento tempestivo e ha un forte impatto positivo sulla prognosi e sugli "outcomes" clinici, dovrebbe essere implementata a livello nazionale una strategia volta a promuovere tale approccio nei pazienti con malattie epatiche. Si renderebbero, inoltre, necessarie delle Linee Guida nazionali da applicare nella medicina generale per la gestione complessiva dei pazienti con fattori di rischio e/o riscontro di alterazioni laboratoristiche, spesso evidenziate da indagini routinarie, suggestive per la presenza di malattie epatiche.
- in Italia la ricerca sulle malattie epatiche dovrebbe essere promossa e incoraggiata. Il Ministero della Salute dovrebbe favorire le richieste di ricerca sulle malattie epatiche comprese quelle che riguardano la prevenzione e la diagnosi precoce attraverso un "Medical Research Council". Bisognerebbe sovrapporre al network dei servizi un network di ricerca clinica sulla salute del fegato.

Dovrebbe essere inserito nel Piano Sanitario Nazionale un programma di interventi per la gestione delle malattie epatiche in Italia.

Esiste la necessità di creare un sistema semplice per supervisionare la messa in pratica dei punti sopra esposti, e questo dovrebbe essere compito di un organo istituzionale che coordini gli interventi sulla salute del fegato in stretta collaborazione con il Ministero della Salute e con il gruppo di professionisti e pazienti che si occupano di malattie epatiche.

La messa in atto di queste raccomandazioni potrà migliorare la sopravvivenza dei pazienti? La risposta appare senza dubbio positiva, in particolar modo sarà possibile:

- permettere ai pazienti affetti da malattie epatiche di usufruire di un buon servizio sanitario standardizzato;
- garantire l'identificazione dei pazienti affetti da malattie epatiche e il successivo trattamento. Questo permetterà la prevenzione dello sviluppo di cirrosi e diminuirà lo sviluppo di scompenso epatico e di epatocarcinoma;
- fornire ai Medici di medicina generale e agli specialisti territoriali degli standard di gestione che possono essere monitorati e confrontati con altri centri;
- fornire dati sulla clinica e sul costo-efficacia dei trattamenti offerti;
- migliorare l'appropriatezza e la qualità dei servizi offerti ai pazienti con malattie epatiche.

CONCLUSIONI E PROPOSTE

Questo documento evidenzia le necessità degli epatologi italiani che sperano di creare un sistema di gestione dell'epatopatia di qualità e cost-effective con l'obiettivo di migliorare gli outcome delle malattie epatiche. Inoltre riteniamo che un servizio di epatologia di qualità porterà ad un risparmio economico e al miglioramento della salute.

- Al Ministero della Salute chiediamo di definire una strategia nazionale inserendo le malattie di fegato nel piano sanitario nazionale della prevenzione e nei programmi del CCM con finalità di prevenzione oncologica al fine di affrontare e prevenire lo sviluppo delle tre principali cause di epatopatia.
- Al Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca chiediamo di incoraggiare e finanziare la ricerca sulle malattie epatiche.
- Ai Medici di Medicina Generale di collaborare con gli epatologi al fine di stabilire percorsi condivisi per la diagnosi precoce delle malattie di fegato
- Alle Aziende farmaceutiche chiediamo di promuovere e sviluppare progetti in collaborazione con l' AISF e le Fondazioni e gli IRCCS attivi sul fronte delle malattie epatiche.
- Ai Produttori e distributori di bevande alcoliche chiediamo di sviluppare una maggiore consapevolezza sul consumo di alcol.
- Ai Produttori e distributori di generi alimentari "not fat free" chiediamo di sviluppare una maggiore consapevolezza sull'obesità e il suo impatto sulla salute.

REFERENZE/APPROFONDIMENTI

1. Sixty-third World Health Assembly viral hepatitis revision of resolution EB126.R16. www.who.int
2. TECHNICAL REPORT Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies September 2010
3. Associazione Italiana Registri Tumori. Rapporto E&P 2006. I Tumori in Italia. www.registri-tumori.it/
4. Consumi alcolici in Italia: analisi e proposte E. Scafato, S. Ghirini, R. Russo. Istituto Superiore di Sanità. Roma Centro Collaboratore per la Ricerca e la Promozione della Salute su Alcol e Problematiche Alcol correlate Sintesi del report pubblicato sul sito www.iss.it/alcol
5. Expert Consensus Conference Lo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia Istituto Superiore di Sanità Roma, 5-6 maggio 2005 A cura di Alfonso Mele, Andrea Mariano, Letizia Sampaolo e Franca D'Angelo. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
6. Gessoni G, Manoni F. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among teenagers in the Venetian area: a seroepidemiological study. *Eur J Med* 1993;2:79-82.
7. Romanò L, Azara A, Chiamonte M et al. Low prevalence of anti-HCV antibody among Italian children. *Infection* 1994;22:350-52.
8. D'Amelio R, Stroffolini T, Matricardi PM, et al. Low prevalence of anti-HCV antibodies among Italian Air Force recruits. *Scand J Infect Dis* 1995;27:12-4.
9. Stroffolini T, Menchinelli M, Taliani G et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital J Gastroenterol* 1995;27:235-8.
10. Monica F, Lirussi F, Nassuato G et al. Hepatitis C virus infection and related chronic liver disease in a resident elderly population: the Silea study. *J Viral Hepatitis* 1998;5:345-351.
11. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-880.
12. Maggi G, Armitano S, Brambilla L et al. Hepatitis C infection in an Italian population not selected for risk factors. *Liver* 1999;19:427-31.
13. Baldo V, Floreani A, Menegon T et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the elderly: a seroepidemiological study in a nursing home and in an open population. *Gerontology* 2000;46:194-198.
14. Kondili LA, Chionne P, Costantino A, et al. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti epatiti C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002; 50: 693-6.
15. Mazzeo C, Azzaroli F, Giovanelli S et al. Ten year incidence of HCV infection in northern Italy and frequency of spontaneous viral clearance. *Gut* 2003;52:1030-4.
16. Fiore G, Di Leo A, Bianco M et al. Epidemiologia dell'infezione da virus C dell'epatite in un comune dell'Italia meridionale. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1995;41:71-5.
17. Osella AR, Sonzogni L, Cavallini A et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of hyperendemicity in Southern Italy: a population-based study. *J Clin Microbiol* 1999;37:2371-72.
18. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M et al. Prevalence, risk factors and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in Southern Italy. *Hepatology* 1997;26:1006-11.
19. Loviselli A, Oppo A, Velluzzi F et al. Independent expression of serological markers of thyroid autoimmunity and hepatitis virus C infection in the general population: results of a community based study in north-western Sardinia. *J Endocrinol Invest* 1999;22:660-5.
20. Maio G, D'Argenio P, Stroffolini T et al. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a Southern Italian town. *J Hepatol* 2000;33:116-120.

21. Raffaele A, Valenti M, Iovenitti M et al. High prevalence of HCV infection among the general population in a rural area of central Italy. *Eur J Epidemiol* 2001;17:41-46.
22. Di Stefano R., Stroffolini T, Ferraro D et al. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol* 2002;67:339-344.
23. Pendino GM, Mariano A, Surace P et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005;41:1151-59.
24. Marranconi F, Fabris P, Stecca C et al. Prevalence of anti-HCV and risk factors for hepatitis C virus infection in healthy pregnant women. *Infection* 1994;22:333-7.
25. Sabatino G, Ramenghi LA, di Marzio M et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: an epidemiological study on 2,980 pregnant women in Italy. *Eur J Epidemiol* 1996;12:443-7.
26. Floreani A, Paternoster D, Zappala F et al. Hepatitis C virus infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:325-9.
27. Molesini M, Cinquetti M, Dolci L et al. Prevalence of HCV antibodies and vertical transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Med Chir* 1996;18:43-5.
28. Baldo V, Floreali A, Menegon T et al. Hepatitis C virus, hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infection in pregnant women in North-East Italy: a seroepidemiological study. *Eur J Epidemiol* 2000;16:87-91.
29. Conte D, Fraquelli M, Prati D, et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000;3:751-5.
30. Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:229-34.
31. Stroffolini T, Mariano A, Iantosca G. Reported risk factors are useless in detecting HCV-positive subjects in the general population. *Dig Liver Dis* 2004 Aug;36(8):547-50.
32. Chiaramonte M, Stroffolini T, Lorenzoni U et al. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: a case-control study in Italy. *J Hepatol* 1996;24:129-34.
33. EPIDEMIOLOGIA DELLE EPATOPATIE ACUTE E CRONICHE IN ITALIA. A cura della Commissione "Epidemiologia" dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (A.I.S.F.) Febbraio 2007
34. Claudia Zani, Luigi Pasquale, Maura Bressanelli, Massimo Puoti, Bruno Paris, Romana Cocaglio, Ivanna Lascioli, Giuliana Pieriaci, Francesco Donato. The epidemiological pattern of chronic liver diseases in a community undergoing voluntary screening for hepatitis B and C. *Digestive and Liver Diseases* 2011 in press
35. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F., Crocè LS., Brandi G., Sasso F., et Al. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000, 132: 112-117
36. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, De Martin C, Cristianini G et Al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology* 1994, 20:1442-1449.
37. EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia ANNO 34 (5-6) SETTEMBRE-DICEMBRE 2010 SUPPLEMENTO 2 I TUMORI IN ITALIA, RAPPORTO 2010: La prevalenza dei tumori in Italia Persone che convivono con un tumore, lungosopravvivenenti e guariti AIRTUM Working Group Associazione italiana registri tumori www.registri-tumori.it
38. Fusco M, Piselli P, Serraino D et al. Epidemiology of viral hepatitis infections in an area of southern Italy with high incidence rates of liver cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44: 847-53. <http://www.registri-tumori.it>.
39. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, et al. Incidence of primary liver cancer in Italy between 1988 and 2002: an age-period-cohort analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44: 285-92.
40. Franceschi S, Montella M, Polesel J, et al. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:683-9
41. Analisi di variabilità delle prestazioni ospedaliere. Dati SDO 2008. Ministero della Salute www.salute.gov.it

42. <http://www.inps.it/portale/>
43. Istat, Indagine Multiscopo, Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari. Anno 2006
44. Munari LM, Picciotto A. Recombinant interferon α -2b therapy of chronic hepatitis C in Italy: an economic analysis. *Trends Exp Clin Med* 1996; 6: 347-53
45. Battista R.N.(1989), "Innovation and diffusion of health-related technologies. A conceptual framework, *Int J Technol Assess Health Care* ,5 (2) :227 -48 ,Review.
46. Battista R.N. (2000), "La valutazione delle tecnologie sanitarie" *Quality Assurance*, Marzo, vol.11 (1) :7-153
47. Battista R.N. (2006), "Expanding the scientific basis of health technology assessment: A research agenda for the next decade", *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 22(3): 275 282.
48. Angelico M, Cillo U, Faggioli S et. al. Liver Match, a prospective observational cohort study on liver transplantation in Italy: study design and current practice of donor-recipient matching *Dig Liver Dis.* 2011 Feb;43(2):155-64. Epub 2010 Dec 24.
49. www.trapianti.salute.gov.it

APPENDICE

Figura 1 Tasso di ospedalizzazione/ 100.000 abitanti DRG 206

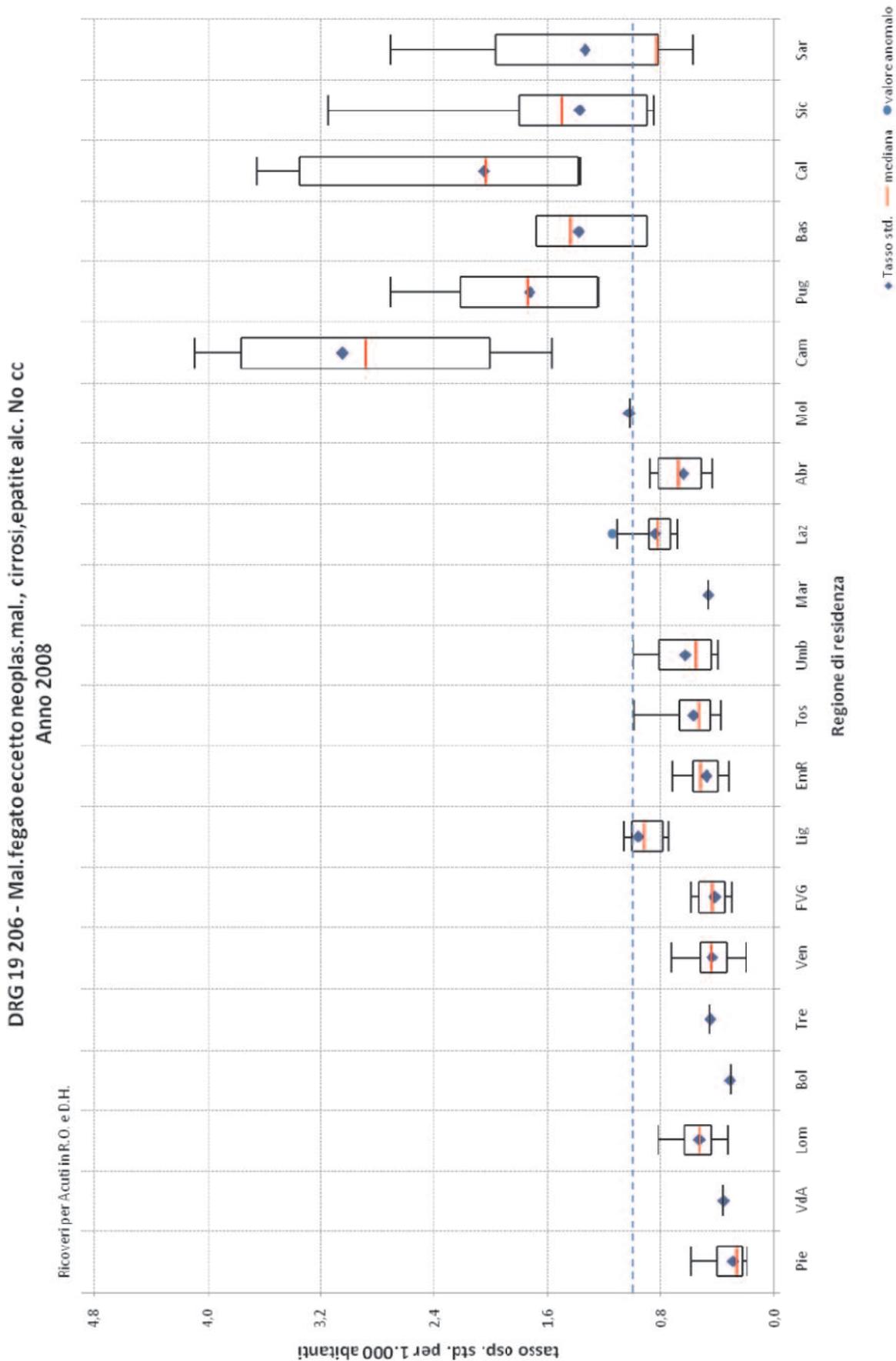


Figura 2

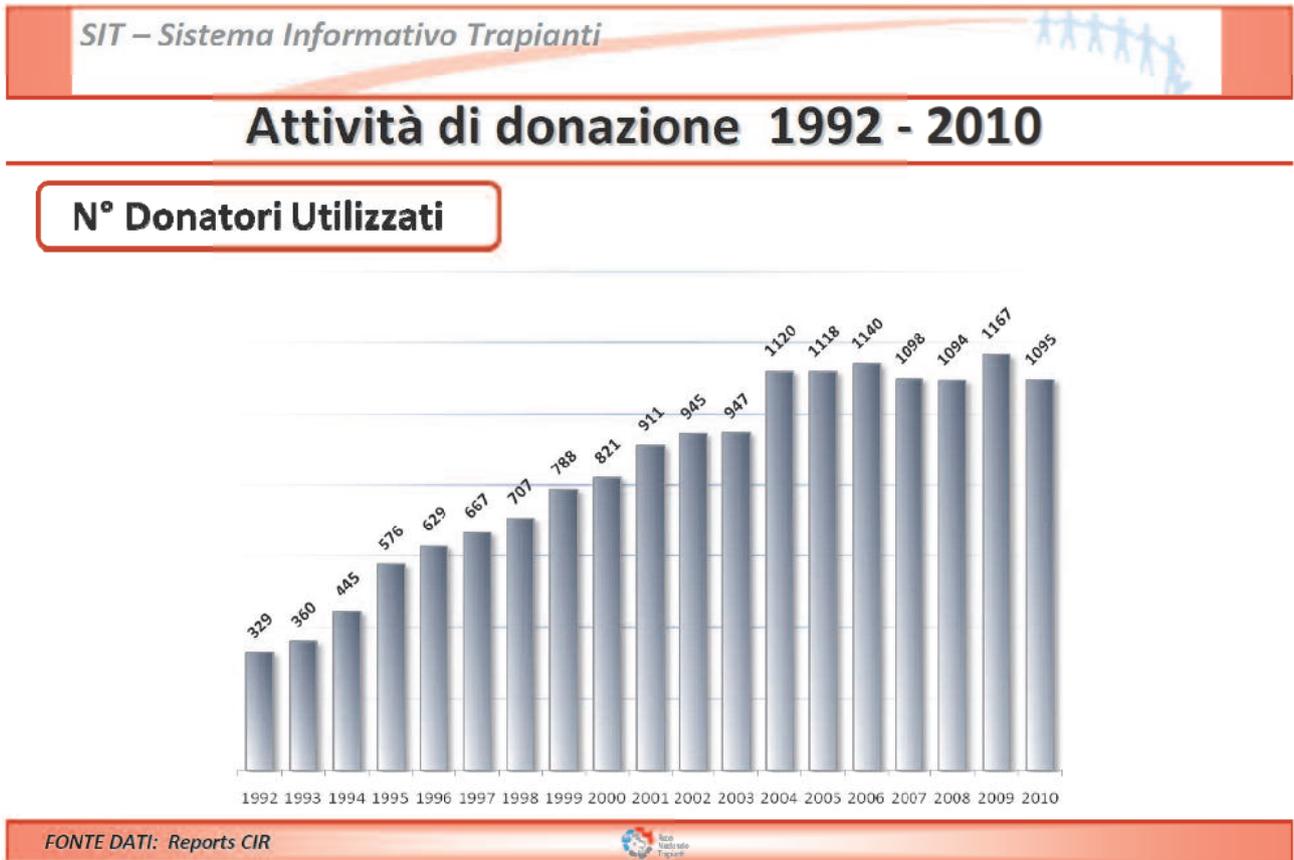


Figura 3

