



# UN NUOVO PARADIGMA PER LE CRONICITÀ COMPLESSE: IL CASO DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA

ALFASIGMA 

In collaborazione con



Associazione Italiana Gastroenterologi  
& Endoscopisti Digestivi Ospedalieri

Hanno partecipato: Antonello Aurigemma<sup>1</sup>, Massimo Bellini<sup>2</sup>, Pierluigi Cacciatore<sup>3</sup>, Ernesto Claar<sup>4</sup>, Massimiliano Conforti<sup>5</sup>, Andrea Costa<sup>6</sup>, Giacomo Germani<sup>7</sup>, Gian Antonio Girelli<sup>8</sup>, Ignazio Grattagliano<sup>9</sup>, Guido Quintino Liris<sup>10</sup>, Ilenia Malvasi<sup>11</sup>, Andrea Montagnani<sup>12</sup>, Emanuele Monti<sup>13</sup>, Elena Murelli<sup>14</sup>, Paola Piccolo<sup>15</sup>, Rodolfo Sacco<sup>16</sup>, Paolo Sciattella<sup>17</sup>

<sup>1</sup> Presidente del Consiglio Regionale del Lazio

<sup>2</sup> Presidente AIGO (Associazione Italiana Gastroenterologi & Endoscopisti Digestivi Ospedalieri)

<sup>3</sup> Responsabile UOSD Day Hospital del Dipartimento delle Medicine della ASL di Pescara

<sup>4</sup> Responsabile UOSD Epatologia Dipartimento Medicina Interna Ospedale Evangelico Betania, Ospedale generale di Zona, Napoli Sanità

<sup>5</sup> Presidente EpaC – ETS

<sup>6</sup> Ministero della Salute

<sup>7</sup> Segretario AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato)

<sup>8</sup> Membro XII Commissione Affari sociali, Camera dei Deputati

<sup>9</sup> Vice Presidente Nazionale SIMG (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)

<sup>10</sup> Membro 5a Commissione Bilancio, Senato della Repubblica

<sup>11</sup> Membro XII Commissione Affari sociali, Camera dei Deputati

<sup>12</sup> Presidente Eletto FADOI (Società Scientifica di Medicina Interna)

<sup>13</sup> Presidente Commissione IX Sostenibilità sociale, casa e famiglia, Regione Lombardia

<sup>14</sup> Membro 10a Commissione Affari sociali, Senato della Repubblica

<sup>15</sup> Dipartimento di Ricerca FADOI; Medicina Interna Ospedale Isola Tiberina-Gemelli Isola, Roma

<sup>16</sup> Consigliere AIGO e Presidente CLEO (Club Epatologi Ospedalieri)

<sup>17</sup> CEIS-EEHTA, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

## PREMESSA METODOLOGICA

L'Encefalopatia Epatica (EE) rappresenta **una delle complicanze più gravi e invalidanti della cirrosi epatica**, con un onere significativo che si riflette in tassi di mortalità e ospedalizzazione elevati, importanti costi assistenziali e una compromessa qualità di vita per pazienti e *caregiver*. Per le sue **caratteristiche di elevata complessità clinica, andamento cronico-ricidivante e coinvolgimento di pazienti fragili con bisogni assistenziali multidimensionali**, l'EE costituisce un ambito paradigmatico per analizzare criticità e potenzialità dei modelli di presa in carico delle cronicità complesse.

Ad oggi, l'EE continua a essere gestita prevalentemente come evento acuto, in assenza di percorsi strutturati di diagnosi precoce, *follow-up* continuativo e integrazione ospedale-territorio, riflettendo limiti organizzativi comuni a numerose altre patologie croniche ad alta complessità.

Il presente documento è il risultato di un **percorso strutturato di confronto multi-stakeholder**, finalizzato a **individuare i capisaldi della presa in carico del paziente con Encefalopatia Epatica lungo l'intero continuum assistenziale**.

La metodologia adottata si fonda su un approccio integrato e orientato al valore, coerente con il Piano Nazionale della Cronicità, che considera l'EE come espressione di una condizione cronica complessa, ad alto impatto clinico, sociale ed economico.

Il lavoro si è sviluppato attraverso **tre tavoli istituzionali tematici**, concepiti come momenti complementari di analisi e sintesi.

Il **primo tavolo**, dal taglio **clinico-organizzativo**, ha consentito di delineare una fotografia condivisa del paziente con cirrosi scompensata ed EE, evidenziando criticità nella diagnosi precoce, nella continuità assistenziale e nella transizione ospedale-territorio. Il confronto ha permesso di individuare elementi chiave per modelli di presa in carico integrata, valorizzando esperienze regionali strutturate e reti di patologia esistenti.

Il **secondo momento** di confronto, pensato con un **focus sull'impatto sociale della patologia e della sua gestione**, ha posto al centro la persona e il contesto di vita, approfondendo l'impatto dell'EE su autonomia, funzioni cognitive, relazioni familiari e lavoro. Il contributo ha evidenziato il ruolo cruciale dei *caregiver*, del Terzo Settore e dell'integrazione socio-sanitaria, nonché la necessità di interventi di empowerment del paziente e di contrasto allo stigma.

Il **terzo tavolo**, infine, ha analizzato il **burden economico della patologia**, sottolineando come la diagnosi precoce, l'appropriatezza e l'aderenza terapeutica e la prevenzione secondaria rappresentino leve chiave di sostenibilità per il SSN. Il tavolo ha inoltre individuato indicatori di *outcome* e strumenti di monitoraggio utili a valutare l'efficacia e la sostenibilità dei percorsi di cura.

Gli output dei tre tavoli sono qui integrati in una sintesi trasversale, finalizzata a:

- identificare **priorità condivise**;
- definire capisaldi clinici, organizzativi, sociali ed economici della **presa in carico**;
- promuovere **modelli di percorso** replicabili e misurabili a livello nazionale e stimolare positive ricadute territoriali.

Il documento si propone come **strumento di indirizzo** per decisori e istituzioni, finalizzato a promuovere l'aderenza ai Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA), a rafforzare l'appropriatezza dei percorsi di cura e a favorire l'emersione dei casi oggi non intercettati, supportando una presa in carico precoce, continuativa e sostenibile delle persone con Encefalopatia Epatica, con l'obiettivo di migliorare gli *outcome* clinici e la qualità di vita, nel rispetto dell'equilibrio del sistema sanitario.

## A. LA PATOLOGIA: ENCEFALOPATIA EPATICA

L'Encefalopatia Epatica (EE) è una disfunzione cerebrale causata da insufficienza epatica e/o dalla presenza di shunt porto-sistemici. Si manifesta con un **ampio spettro di alterazioni cognitive, comportamentali e psicomotorie**, che possono variare da disturbi subclinici e disorientamento fino al coma profondo<sup>1,2</sup>. In base all'eziologia sottostante, l'EE viene tradizionalmente classificata in tre forme principali: tipo A, correlata all'insufficienza epatica acuta; tipo B, associata a shunt porto-sistemici; e tipo C, legata alla cirrosi epatica.

Dal punto di vista fisiopatologico, l'Encefalopatia Epatica non rappresenta una patologia cerebrale primitiva, ma la conseguenza di un fallimento metabolico multisistemico, in cui il sistema nervoso centrale è esposto all'azione di sostanze neurotossiche non adeguatamente metabolizzate dal fegato.

Sul piano clinico ed epidemiologico, **l'EE costituisce una delle complicanze più rilevanti della cirrosi<sup>3</sup>**, seconda per frequenza solo all'ascite, ed è **responsabile di un elevato numero di ricoveri e riammissioni ospedaliere**. È inoltre associata a un **significativo aumento della mortalità**, indipendentemente dalla gravità della malattia epatica, suggerendo un ruolo prognostico e fisiopatologico autonomo e non meramente accessorio rispetto all'insufficienza epatica di base<sup>4</sup>.

Il **meccanismo fisiopatologico** alla base della patologia è **complesso e multifattoriale<sup>5-8</sup>**, e conduce, attraverso vie patogenetiche convergenti, a una **compromissione della funzione neuronale**. I principali determinanti includono l'iperammoniemia, le alterazioni del microbiota intestinale e della barriera intestinale con traslocazione batterica, nonché l'infiammazione sistemica e la neuroinfiammazione.

In condizioni fisiologiche, il fegato agisce come filtro biochimico primario, rimuovendo efficacemente l'ammonio (principale neurotossina derivante dal metabolismo proteico intestinale) attraverso la conversione in urea. Nella cirrosi epatica, questo sistema di detossificazione risulta compromesso per la convergenza di due meccanismi fisiopatologici principali:

1. la **riduzione progressiva della massa funzionale degli epatociti**, che limita la capacità di metabolizzare anche carichi modesti di sostanze azotate;
2. le **alterazioni emodinamiche con sviluppo di shunt porto-sistemici**, che consentono al sangue portale ricco di ammoniaca e altri metaboliti tossici di bypassare il fegato e accedere direttamente alla circolazione sistemica<sup>2,9,10</sup>.

Contestualmente, la disfunzione epatica e l'ipertensione portale si associano a una **profonda alterazione del microbiota intestinale** e a un **aumento della permeabilità della barriera intestinale**, favorendo la traslocazione batterica e l'ingresso in circolo di endotossine e mediatori proinfiammatori. Questo processo alimenta uno **stato di infiammazione sistemica cronica** che agisce **in sinergia con l'iperammoniemia** nel determinare il **danno cerebrale<sup>11</sup>**. L'ammonio, indipendentemente dallo stato della barriera emato-encefalica, attraversa liberamente il cervello e viene metabolizzato quasi esclusivamente dagli astrociti tramite la glutammina sintetasi.

L'accumulo intracellulare di glutammina induce disfunzione mitocondriale, stress ossidativo e osmotico, con richiamo di acqua e conseguente rigonfiamento degli astrociti ed edema cerebrale citotossico di basso grado. Questo processo altera profondamente la neurotrasmissione e la comunicazione neuronale, favorendo, tra l'altro, un aumento del tono GABAergico e disfunzioni dei sistemi glutammatergici.

Parallelamente, l'iperammoniemia e l'infiammazione sistemica promuovono **l'attivazione della microglia e l'instaurarsi di una neuroinfiammazione caratterizzata dalla produzione locale di citochine proinfiammatorie**. Le citochine circolanti, pur non attraversando direttamente la barriera emato-encefalica, ne compromettono l'integrità attraverso la disfunzione endoteliale e la downregolazione delle giunzioni strette, aumentando ulteriormente la vulnerabilità del cervello agli effetti tossici sistemici. La neuroinfiammazione che ne deriva interferisce con la neurotrasmissione, favorisce l'edema cerebrale e contribuisce alla disfunzione neuronale<sup>4,12</sup>.

La natura fluttuante dell'Encefalopatia Epatica riflette il fatto che, **nelle fasi iniziali, il danno cerebrale è prevalentemente funzionale e potenzialmente reversibile**, configurando la sindrome come uno stato di "intossicazione metabolica". Tuttavia, **l'attivazione microgliale persistente, la neuroinfiammazione cronica e la possibile morte neuronale possono rappresentare i determinanti biologici della perdita di reversibilità nelle fasi avanzate**. Per questo motivo, l'insorgenza dell'Encefalopatia Epatica costituisce un marcatore di estrema fragilità clinica, espressione di una ridotta riserva funzionale d'organo e associata a una prognosi sfavorevole<sup>13-19</sup>.

La patologia si presenta come un **continuum di gravità crescente**, che richiede strategie di gestione differenziate<sup>20</sup>. Dal punto di vista operativo, l'EE si può infatti dividere in "covert" (CHE), la forma subclinica diagnosticabile solo attraverso test psicometrici e/o elettrofisiologici, e "overt" (OHE), la forma conclamata caratterizzata dall'insorgenza di alterazioni cliniche evidenti<sup>21</sup>. La *covert*, a sua volta, si suddivide in "minima" (MHE) e "grado 1", mentre la *overt* in "grado II, III e IV", in ordine crescente di severità secondo i criteri di West-Haven<sup>2</sup>.

Secondo le linee guida congiunte AASLD ed EASL del 2022<sup>22</sup>, l'Encefalopatia Epatica viene **classificata** in base a quattro fattori:

- **causa sottostante** (Tipo A: insufficienza epatica acuta; Tipo B: shunt porto-sistemici; Tipo C: cirrosi epatica);
- **gravità delle manifestazioni** (criteri di West-Haven: grado I-IV fino al coma);
- **decorso temporale** (episodica, ricorrente o persistente) e
- presenza di **fattori precipitanti**.

L'EE comprende uno **spettro di alterazioni neuropsichiatriche**, potenzialmente reversibili, che si osservano in pazienti con disfunzione epatica e/o shunt portosistemico<sup>23</sup>. I sintomi di questa sindrome, che si manifestano in un continuum, sono rappresentati da deterioramento dello stato mentale con disfunzione psicomotoria, compromissione della memoria, aumento del tempo di reazione, alterazioni sensoriali, scarsa concentrazione, disorientamento nel tempo e nello spazio e, nelle forme più gravi, coma. I segni di compromissione neuromotoria includono iperreflessia, rigidità, miocloni e asterissi<sup>8</sup>.

In generale, l'Encefalopatia Epatica è considerata una condizione potenzialmente reversibile, soprattutto se riconosciuta e trattata precocemente. Tuttavia, **nei pazienti con episodi ripetuti o con malattia epatica avanzata, il recupero completo delle funzioni cognitive potrebbe non essere sempre garantito**.

L'EE, soprattutto quella dovuta a cirrosi epatica, è associata a una **mortalità significativa**, che arriva fino al 64% a 1 anno<sup>24</sup>. I dati, inoltre, indicano che l'EE incrementa il rischio di morte, indipendentemente dalla presenza di altre insufficienze d'organo<sup>25</sup>. La presenza di EE, infine, aumenta il rischio di **riospedalizzazioni**. Un importante studio osservazionale prospettico multicentrico italiano (25 centri ospedalieri coinvolti) ha infatti recentemente dimostrato che l'EE non solo incrementa significativamente la mortalità ad 1 anno rispetto alle altre cause di scompenso epatico (ascite, sanguinamento di varici e infezioni batteriche acute), ma rappresenta anche la prima causa di riammissione in ospedale<sup>26</sup>.

## B. L'ENCEFALOPATIA EPATICA IN NUMERI

Secondo i dati del Libro Bianco sulle malattie epatiche di AISF<sup>27</sup>, ad oggi in Italia è possibile stimare vi siano circa **220-230.000 pazienti con cirrosi epatica**, di cui circa **140.000 con diagnosi nota**, mentre circa 80.000 presentano una cirrosi non ancora diagnosticata, evidenziando un **rilevante sommerso clinico**. Questa ampia quota di pazienti non intercettati precocemente contribuisce a spiegare l'elevata incidenza di scompensi clinici come prima manifestazione di malattia.

La cirrosi è una patologia eterogenea, che racchiude un'ampia variabilità di condizioni cliniche ed evolutive, con un carico assistenziale estremamente variabile in funzione dello stadio e delle complicanze associate. Dopo una fase asintomatica e quindi spesso sottovalutata, il paziente con cirrosi può andare incontro ad episodi di scompenso clinico e sviluppare gravi complicanze come ascite, insufficienza renale, Encefalopatia Epatica, varici esofagee, peritonite batterica spontanea ed epatocarcinoma. La probabilità di passaggio **da una condizione di cirrosi compensata ad una di cirrosi scompensata è del 5-7% all'anno**, con ampia variabilità in relazione alla causa della cirrosi e alla complicanza che definisce il primo scompenso<sup>28</sup>.

**L'EE è la seconda complicanza più comune della cirrosi**<sup>3</sup>: il 30-45% dei pazienti cirrotici sviluppa almeno un episodio di EE<sup>29</sup>, con un'incidenza stimata di 11,6 casi ogni 100 pazienti per anno<sup>26</sup>. Dopo un primo episodio, il rischio di recidiva a un anno raggiunge il 40%. Le probabilità di sopravvivenza senza trattamento sono fortemente compromesse, pari al 42% a un anno e al 23% a tre anni<sup>30</sup>.

Oltre all'aumento di morbilità e mortalità (fino al **53% entro 1 anno dalla dimissione**), l'EE comporta un **incremento dei ricoveri ospedalieri e dei costi sanitari**, e una **riduzione della qualità di vita (QoL)** dei pazienti e dei caregiver. Circa 2 pazienti su 10 necessitano

di un aiuto costante nelle attività quotidiane, con un impatto negativo significativo sulla vita lavorativa, affettiva e sociale. Sono inoltre numerose le evidenze secondo cui l'EE, sia nella forma minima che nella forma conclamata, impatta negativamente sulle principali attività della vita quotidiana, tra cui il sonno, la mobilità, il lavoro e la guida sono significativamente influenzate dallo sviluppo di EE<sup>31</sup>. Nel paziente con EE minima è ampiamente documentato anche l'incremento significativo del rischio di cadute<sup>29</sup>.

Uno studio *real-life* condotto in Veneto<sup>32</sup> evidenzia come **l'EE rappresenti uno dei fattori più critici nella gestione del paziente cirrotico ospedalizzato**, non solo per la **frequenza clinica** ma anche per l'**elevato carico assistenziale** che comporta.

Sebbene infatti l'ascite sia numericamente frequente nel computo totale delle diagnosi, l'EE assume un ruolo predominante quando si analizzano le dinamiche di ospedalizzazione:

- **Causa primaria di ricovero:** quando si considera la "prima diagnosi" (ovvero il motivo principale che spinge il paziente in ospedale), l'EE emerge come la complicità più comune in assoluto.
- **Primato nelle riammissioni:** l'EE è la diagnosi più ricorrente tra i pazienti che subiscono ricoveri multipli, con una frequenza di 1,5 episodi all'anno, superando l'HCC (1,4), l'ascite (1,3) e le emorragie gastrointestinali (1,1).
- **Impatto socio-economico e clinico:** l'EE non è solo una sfida medica, ma rappresenta un onere significativo per il sistema sanitario e le famiglie per carico assistenziale e costi sanitari.
- Sebbene l'HCC presenti il tasso di mortalità più elevato (26,6%), l'EE mantiene una prognosi severa, con un **tasso di decesso del 4,1%** tra i pazienti ricoverati con questa complicità come diagnosi principale.

Ogni anno, l'EE è responsabile di circa 10.000 ricoveri ordinari in Italia, con una durata media di degenza che si attesta tra gli 8,5 e i 10 giorni. Ogni singolo giorno di ricovero costa al sistema tra i 480 e i 510 euro. Questo significa che un singolo episodio di EE può costare al SSN tra gli 11.000 e i 14.000 euro\*. Complessivamente, la gestione della sola EE assorbe circa **200 milioni di euro annui di risorse pubbliche**. Questi numeri evidenziano un'inefficienza sistemica: l'assenza di una gestione territoriale efficace trasforma complicanze gestibili in emergenze ospedaliere costose. **In tale prospettiva, la riammissione ospedaliera è stata riconosciuta non solo come un esito clinico, ma come un indicatore di qualità del post-dimissione e dell'efficacia complessiva del percorso assistenziale.** La vera misura di efficacia non può quindi limitarsi alla gestione dell'episodio acuto, ma deve includere la capacità del sistema di mantenere il paziente stabile nel tempo, evitando accessi ripetuti e spesso evitabili al pronto soccorso e ai reparti per acuti.

Uno studio pubblicato nel 2018<sup>23</sup> partendo da dati *real-world* della Regione Marche, stima **l'impatto clinico ed economico dell'Encefalopatia Epatica conclamata nella pratica clinica quotidiana**, mostrando un quadro molto più grave rispetto a quanto generalmente riportato nei trial clinici.

Sono stati identificati 450 pazienti con un primo episodio di Encefalopatia Epatica conclamata tra il 2010 e il 2012, prevalentemente uomini e con un'età media di 68 anni. I pazienti sono stati seguiti per due anni a partire dal ricovero indice. I risultati mostrano innanzitutto una **mortalità estremamente elevata**. Circa un terzo dei pazienti (32,2%) muore infatti già durante il ricovero iniziale per Encefalopatia Epatica conclamata. Anche tra i pazienti dimessi vivi, la prognosi rimane sfavorevole: entro due anni la mortalità intraospedaliera raggiunge il 33,1% per tutte le cause e il 24,3% per cause specificamente correlate all'Encefalopatia Epatica. È rilevante che oltre l'85% dei decessi avvenga entro il primo anno, indicando una fase di estrema vulnerabilità subito dopo il primo evento.

Parallelamente, lo studio evidenzia un'**elevatissima frequenza di riospedalizzazioni**. Circa due terzi dei pazienti dimessi vivi (66,6%) vengono nuovamente ricoverati per episodi correlati all'Encefalopatia Epatica nei due anni successivi, e nella grande maggioranza dei casi il nuovo ricovero avviene già nel primo anno. Questo dato conferma il carattere fortemente recidivante della patologia e il peso assistenziale continuo che essa comporta.

Dal punto di vista economico, **l'impatto sul sistema sanitario è molto rilevante**. Nella sola coorte regionale analizzata, la spesa per l'assistenza ospedaliera supera i 5 milioni di euro nel primo anno dopo l'evento indice e raggiunge oltre 6,2 milioni di euro nei due anni di follow-up. Il costo medio per paziente è di circa 11.400 euro nel primo anno e sfiora i 14.000 euro a due anni, principalmente a causa del ricovero iniziale e delle frequenti riospedalizzazioni. Proiettando questi dati a livello nazionale, e assumendo che l'incidenza osservata nelle Marche sia rappresentativa dell'Italia, gli autori stimano una **spesa per il Servizio Sanitario Nazionale pari a circa 200 milioni di euro nel solo primo anno successivo a un episodio di Encefalopatia Epatica conclamata**, senza considerare i costi farmacologici, ambulatoriali e indiretti.

\*I dati ivi riportati sono stati presentati da AISF nel corso dei tre tavoli di lavoro che hanno portato all'elaborazione del presente documento di output.

L'Encefalopatia Epatica è dunque associata a un **elevato onere economico per i sistemi sanitari**, principalmente derivante da ricoveri ospedalieri ripetuti e da lunghi cicli di gestione terapeutica.

In aggiunta, l'EE si accompagna a **consistenti costi indiretti**, che includono perdita di produttività, ridotta capacità lavorativa e impatto socio-economico su *caregiver* e famiglia. Studi recenti sottolineano anche l'importanza di considerare bilanci socio-sanitari più ampi per l'EE, data la significativa riduzione della qualità di vita dei pazienti e dei familiari.

Sebbene i dati specifici sui costi a carico dei *caregiver* dell'Encefalopatia Epatica siano limitati, evidenze solide provenienti da studi sulla malattia epatica cronica nel suo complesso indicano chiaramente che **il burden economico e sociale della patologia va ben oltre i costi sanitari diretti, coinvolgendo in modo significativo anche pazienti e familiari caregiver**. In questo contesto, lo studio italiano COME<sup>33</sup>, con un'analisi multicentrica di *cost of illness* condotta da una prospettiva sociale, ha valutato **costi diretti, perdita di produttività e qualità di vita** in 1.088 pazienti con malattie epatiche croniche.

Accanto ai costi diretti, emerge con forza il peso dei **costi indiretti**: pazienti e *caregiver* familiari perdono complessivamente 1,15 giorni di produttività al mese per paziente, tra lavoro, studio e attività quotidiane. La perdita di produttività aumenta progressivamente con la gravità della malattia epatica, passando da 0,5 giorni/mese nei pazienti con epatite, a 1,7 giorni/mese nei pazienti con cirrosi, fino a circa 3 giorni/mese nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, in parallelo a un marcato incremento dei costi diretti.

Lo studio documenta inoltre un impatto rilevante sulla qualità di vita: quasi il 30% dei pazienti riferisce difficoltà nelle attività quotidiane, oltre il 37% dolore o disagio e il 46% sintomi di ansia o depressione, elementi che contribuiscono ad aumentare il carico assistenziale informale sulle famiglie.

Pur non essendo focalizzato specificamente sull'Encefalopatia Epatica, lo studio COME fornisce indicazioni altamente rilevanti per questa popolazione. I pazienti con Encefalopatia Epatica, caratterizzati da compromissione cognitiva, disturbi comportamentali, elevato rischio di recidive e necessità di sorveglianza continua, rappresentano infatti uno dei sottogruppi più fragili della malattia epatica cronica e sono verosimilmente associati a un burden di produttività e assistenza ancora maggiore.

---

## C. L'IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI PRECOCE

L'importanza di una diagnosi tempestiva nell'EE rappresenta oggi una priorità di sanità pubblica, poiché si stima che **fino al 69% dei pazienti non sia consapevole di soffrire di una patologia epatica cronica al momento della prima manifestazione clinica. Questo drammatico ritardo diagnostico impedisce una presa in carico efficace delle cronicità complesse, spostando l'intervento medico dal setting preventivo a quello dell'emergenza**<sup>2,34</sup>.

Esistono strumenti consolidati che potrebbero permettere l'identificazione precoce dei pazienti a rischio e l'emersione del sommerso, come ad esempio l'impiego sistematico dello **score FIB-4**<sup>35,36</sup>, che, semplificando la diagnosi di malattia epatica, potrebbe **rivoluzionare la stratificazione del rischio nel paziente con epatopatia cronica**. Il valore strategico del FIB-4 risiede nella sua capacità di offrire **un'elevata capacità predittiva senza generare costi aggiuntivi per il SSN**, poiché si basa su parametri biochimici già routinariamente rilevati, quali età, AST, ALT e piastrine.

L'adozione dello score FIB-4 nei percorsi diagnostici regionali non risponderebbe solo all'esigenza di monitorare la fibrosi, ma agirebbe come un **indicatore di stabilità clinica complessiva**<sup>37</sup> ed in particolare potrebbe:

Fornire un indicatore di ipertensione portale<sup>38</sup> e del rischio di formazione di shunt porto-sistemici, integrando l'età e la conta piastrinica. Questi shunt sono il principale driver fisiopatologico dell'EE, permettendo alle tossine intestinali di bypassare il filtro epatico.

Monitorare l'interazione cardio-epatica. Elevati valori di FIB-4 correlano con un rischio aumentato di insufficienza cardiaca (HFpEF)<sup>39</sup>. Lo scompenso emodinamico che ne deriva riduce la perfusione cerebrale e peggiora la congestione sistemica, agendo da trigger per episodi di encefalopatia.

Offrire una stratificazione prognostica, dal momento che valori di FIB-4 superiori a determinati *cut-off* (es. >3.25) identificano i pazienti con cirrosi compensata a maggior rischio di "scompenso clinico" (ascite, EE, varici sanguinanti), permettendo interventi preventivi mirati<sup>35,40</sup>.

Attualmente, la **diagnosi di EE avviene prevalentemente nelle fasi manifeste**, trascurando le forme minime o subcliniche che, sebbene prive di segni evidenti all'esame obiettivo standard, colpiscono oltre la metà dei pazienti cirrotici e fungono da predittore critico di eventi avversi<sup>41</sup>. Il mancato riconoscimento di queste fasi iniziali genera un "effetto domino" clinico ed economico: le alterazioni cognitive silenziose portano a cadute, incidenti domestici e stradali, e alla perdita precoce dell'autonomia, culminando in peggioramenti acuti che saturano i servizi di Pronto Soccorso<sup>42,43</sup>.

Sotto il profilo prognostico, l'insorgenza della EE è definita come uno dei "punti di non ritorno" nella storia naturale della cirrosi. Essa costituisce il principale fattore predittivo di riospedalizzazione a 30 giorni, generando un onere per il Sistema Sanitario superiore a quello di altre complicanze come l'ascite o l'emorragia variceale.

Implementare una **valutazione multidimensionale**, capace di integrare screening cognitivi precoci, stratificazione dinamica del rischio e monitoraggio dei fattori sociali, non è dunque solo una scelta clinica, ma una **leva strategica per trasformare una condizione ad alto tasso di recidiva in una cronicità gestibile**. Intervenire tempestivamente consente di ridurre drasticamente le riammissioni ospedaliere evitabili, garantendo la sostenibilità del sistema e preservando la qualità della vita del paziente e dei suoi *caregiver*<sup>44</sup>.

## D. LA DIMENSIONE SOCIALE DELLA MALATTIA E I BISOGNI INSODDISFATTI DEI PAZIENTI

L'analisi del contesto nazionale evidenzia una marcata disparità nell'accesso alle cure per la HE, riflettendo un'eterogeneità regionale che compromette il principio costituzionale di equità. Nonostante le raccomandazioni delle società scientifiche<sup>27</sup>, persiste una **carenza strutturale di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) o di PSTDA (Percorsi Sanitari Diagnostico-Terapeutici-Assistenziali)<sup>45</sup> o di PPDTA (Percorsi Preventivi Diagnostico Terapeutici Assistenziali)<sup>46</sup> specifici**, il che determina una variabilità nell'accesso alle terapie e nel management delle complicanze. Tale frammentazione alimenta il fenomeno della mobilità sanitaria passiva e trasforma criticità cliniche gestibili in accessi impropri al Pronto Soccorso, con un aggravio dei costi per il SSN stimato in continuo aumento, anche a causa **dell'invecchiamento della popolazione**.

Anche il **vissuto di malattia riportato dalle associazioni pazienti** conferma che il **peggioramento del quadro clinico correla direttamente con l'aumento del carico gestionale e la dipendenza dal nucleo familiare**. Secondo la survey sull'impatto della cirrosi epatica sul paziente condotta da EpaC-ETS<sup>47</sup>, infatti, un paziente su cinque necessita di aiuto nelle attività di vita quotidiana. Spiccano le attività legate al monitoraggio (25% recarsi in ospedale, 18% prenotare visite ed esami). Ma anche il solo fatto di uscire di casa 15%, oppure non poter guidare l'auto, 9%. E la necessità di aiuto cresce proporzionalmente all'aggravarsi della patologia.



Figura 1: Risultati della survey sull'impatto della cirrosi epatica sul paziente realizzata da EpaC-ETS.

In aggiunta, **elementi extra-clinici**, quali l'**orientamento ai servizi**, la **digitalizzazione delle prenotazioni** e l'**accessibilità informativa**, i configurano come veri determinanti degli esiti clinici<sup>48</sup>. La letteratura recente dimostra che l'assenza di supporto psicologico e sociale compromette l'aderenza terapeutica, accelerando la transizione dalla fragilità sociale alla fragilità clinica, innescando un **ciclo vizioso di riammissioni ospedaliere evitabili**.

In questo contesto, il **caregiver** non rappresenta un mero supporto logistico, ma diventa un **attore centrale del processo di cura**<sup>49-53</sup>. Le evidenze disponibili indicano che circa il 20% dei pazienti con epatopatia cronica avanzata necessita di un'assistenza continuativa. In questo contesto, il **caregiver** svolge un **ruolo centrale e multidimensionale**, che include il supporto clinico finalizzato al mantenimento della stabilità e alla riduzione delle complicanze, il sostegno psicologico volto a contenere **ansia, disorientamento e deterioramento cognitivo**, nonché una funzione sistemica essenziale nella prevenzione

---

delle riacutizzazioni e nella continuità della presa in carico. Dati di letteratura evidenziano come i *caregiver* riferiscano un senso di intrappolamento e un impatto negativo sulla loro vita personale, in termini di orari e salute, rispetto ai *caregiver* dei pazienti cirrotici senza EE, probabilmente a causa del livello dettagliato di assistenza richiesto dai pazienti con Encefalopatia Epatica<sup>49</sup>. In uno studio, il 18% dei *caregiver* ha riportato una depressione lieve, il 5% ha riportato una depressione moderata e il 5% ha riferito grave depressione<sup>54</sup>.

In Italia, la tutela dei **caregiver familiari** è entrata in una fase decisiva ma non ancora conclusa. Dopo anni di interventi frammentari e misure temporanee, all'inizio del 2026 il Governo ha approvato un **disegno di legge organico** che mira, per la prima volta, a **riconoscere formalmente il caregiver come soggetto rilevante del sistema di welfare e della presa in carico sociosanitaria**. Nel momento in cui il presente documento viene redatto, il provvedimento è **all'esame del Parlamento**<sup>55</sup> e rappresenta un passaggio chiave, pur non essendo ancora legge.

Il testo introduce una **definizione nazionale di caregiver familiare**, distinguendo i diversi profili in base all'intensità del carico assistenziale, e ne prevede il coinvolgimento nei percorsi di valutazione multidimensionale e nei piani assistenziali individualizzati della persona assistita. L'impianto complessivo si colloca nel solco della riforma della disabilità e del PNRR, puntando a una maggiore integrazione tra ambito sanitario, sociale e lavorativo.

Accanto al riconoscimento giuridico, il disegno di legge prevede **misure di sostegno**, in particolare strumenti di conciliazione vita-lavoro (come flessibilità e lavoro agile) e un **contributo economico nazionale** per i *caregiver* con carichi assistenziali più elevati, subordinato a requisiti di reddito. Tuttavia, proprio su questi aspetti si concentra il dibattito pubblico: associazioni e rappresentanze dei *caregiver* sottolineano come le risorse previste siano limitate, la platea dei beneficiari ristretta e ancora insufficienti le tutele previdenziali e lavorative strutturali.

Nel complesso, il quadro normativo italiano si trova quindi in una fase di **transizione**: da un lato emerge una chiara volontà istituzionale di **riconoscere il ruolo strategico del caregiver familiare**, dall'altro persistono criticità che rendono il **sostegno ancora parziale**.

Per patologie croniche complesse come l'Encefalopatia Epatica, dove il *caregiver* è parte integrante della continuità assistenziale, l'esito dell'iter legislativo rappresenterà un elemento cruciale per rafforzare modelli di presa in carico realmente integrati e sostenibili.

## E. LA PRESA IN CARICO E LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON EE

Il paziente con cirrosi ed Encefalopatia Epatica vive una condizione dinamica e in continua evoluzione, che **richiede un percorso di gestione flessibile e adattivo, capace di accompagnare le diverse fasi della malattia**. Ad oggi, tuttavia, **non esiste un modello clinico condiviso e standardizzato**, e le strategie di gestione si basano spesso su approcci locali o individuali, con differenze significative tra strutture e regioni.

Le principali problematiche nell'attuale gestione del paziente con Encefalopatia Epatica includono:

- **Frammentazione dei percorsi di cura tra ospedale e territorio**, che rende complessa la continuità terapeutica. Tra i **fattori** che contribuiscono alla **scarsa aderenza**:
  - complessità di alcuni regimi terapeutici;
  - pazienti con comorbidità croniche;
  - compromissione cognitiva;
  - effetti collaterali delle terapie;
  - difficoltà generali nell'assunzione regolare dei farmaci.
- **Impatto significativo sulla qualità di vita (QoL) del paziente**. L'Encefalopatia Epatica riduce significativamente l'autonomia del paziente, attraverso deficit della mobilità, disturbi del sonno e una ridotta capacità lavorativa. Particolarmente critici sono l'aumento del rischio di cadute e la perdita di idoneità alla guida, aggravata da una pericolosa riduzione della consapevolezza dei propri limiti funzionali.
- **Fragilità sociale e familiare**, frequentemente non identificata né adeguatamente supportata all'interno dei percorsi assistenziali, con ricadute negative sulla continuità delle cure e sulla capacità di gestione della malattia nel contesto domiciliare.
- **Carico e invisibilità del caregiver**, pilastro indispensabile ma non formalmente riconosciuto, affronta un onere assistenziale intensivo senza adeguata formazione o supporto sistemico. Tale ruolo comporta un severo impatto sulla salute psico-fisica, manifestandosi in elevati tassi di depressione, isolamento personale e un logorante senso di intrappolamento legato alla complessità della malattia.
- **Ruolo cruciale dell'appropriatezza e dell'aderenza terapeutica**. L'efficacia dei percorsi di cura nell'Encefalopatia Epatica è strettamente vincolata alla precisione del regime terapeutico e alla costanza della sua assunzione, fattori determinanti nel ridurre le riospedalizzazioni e la progressione clinica. Data la natura recidivante della patologia, solo un'elevata aderenza e la corretta personalizzazione della terapia consentono di stabilizzare il quadro neuro-cognitivo, prevenendo episodi acuti e migliorando sensibilmente la prognosi a lungo termine del paziente.

Questi elementi evidenziano come **l'assenza di un modello integrato di gestione non solo aumenti il rischio di non-aderenza e complicanze cliniche, ma limiti anche l'efficacia complessiva delle strategie di cura disponibili, sottolineando l'urgenza di percorsi organizzativi più coerenti e centrati sul paziente**.

In particolare, la **fase post-dimissione** rappresenta **uno dei momenti di maggiore fragilità** del percorso, in assenza di una regia chiara del follow-up in termini di responsabilità, tempi, canali di comunicazione e supporto clinico e socio-assistenziale.

Un elemento chiave per la sostenibilità della gestione dell'Encefalopatia Epatica è rappresentato dallo **sviluppo di reti clinico-assistenziali funzionali**, in grado di garantire trasparenza delle procedure diagnostiche, tracciabilità delle decisioni terapeutiche e criteri condivisi di priorità per l'accesso alle cure. In tale assetto, diventa strategica la possibilità di un contatto diretto e strutturato tra medico di medicina generale e specialista, inclusi i casi ad alta complessità come il paziente candidato al trapianto o quello in cure palliative. Allo stesso modo, l'attivazione di **modelli di assistenza di prossimità e domiciliare**, quali la prosecuzione di piani terapeutici, la somministrazione di terapie a domicilio e l'esecuzione di procedure assistite da personale infermieristico formato, rappresenta un caposaldo per ridurre il ricorso improprio all'ospedale e migliorare la qualità di vita del paziente.

L'efficace presa in carico del paziente affetto da Encefalopatia Epatica impone il superamento della semplice gestione clinica settoriale in favore di un **modello a rete integrata e multidisciplinare**. La complessità del quadro clinico, caratterizzato non

---

solo dalle complicanze epatiche (scompenso ascitico, ipertensione portale), ma anche da frequenti comorbidità internistiche (diabete, infezioni), richiede **l'attivazione sinergica di diverse figure professionali**, tra cui spicca la necessaria **collaborazione bidirezionale tra il Medico di Medicina Generale e la medicina specialistica**.

Permangono tuttavia criticità strutturali rilevanti: **la maggior parte delle Regioni non ha ancora adottato PDTA specifici per la gestione della cirrosi e dell'Encefalopatia Epatica**, manca un PDTA nazionale di riferimento e si osservano **marcate difformità territoriali** sia nell'organizzazione delle reti sia nell'attuazione degli screening e dei percorsi di *follow-up*.

Con la Deliberazione della Giunta Regionale n. 647 del 12 maggio 2025, la **Regione Puglia** ha recepito e approvato il documento tecnico elaborato dall'A.Re.S.S. (delibera DG n. 21/2024) intitolato **"Modello Organizzativo per la presa in carico del paziente cirrotico scompensato"**<sup>56</sup>.

Il documento pone un **accento particolare sulla gestione dell'Encefalopatia Epatica**, definendola come una sindrome neuropsichiatrica complessa che richiede un approccio integrato tra ospedale e territorio.

Di seguito i passaggi chiave del percorso di presa in carico delineati nel documento:

- 1. Diagnosi e Valutazione:** il percorso inizia con la visita specialistica dall'Epatologo. La diagnosi è prevalentemente di esclusione e si basa su: A) valutazione clinica: distinzione tra EE *covert* (occulta) ed *overt* (manifesta); B) test psicometrici: per l'EE minima si utilizzano test "carta e matita", computerizzati o mnemonici (es. Animal Naming Test); C) esami strumentali e di laboratorio: dosaggio dell'ammonio (suggestivo ma non esclusivo), funzionalità epatica/renale ed ecografia (necessaria). TAC o RMN cerebrale sono riservate a casi con presentazione atipica o per escludere altre patologie (es. emorragie, ictus).
- 2. Setting Assistenziale (Domicilio vs Ospedale):** il luogo di cura viene deciso in base alla gravità (Criteri di West-Haven), come segue: A) Domicilio (Gradi I-II): Il paziente stabile può essere gestito a casa con il supporto dell'assistenza infermieristica (ADI) e il monitoraggio del Medico di Medicina Generale (MMG), anche tramite teleassistenza; B) Ospedale (Gradi III-IV o instabilità): Necessario il ricovero se il paziente non risponde alla terapia domiciliare entro 12-24 ore, o in casi gravi (coma) che richiedono ventilazione meccanica o gestione intensiva della pressione intracranica.
- 3. Terapia,** definendo il trattamento farmacologico e nutrizionale
- 4. Continuità Assistenziale e Follow-up:** la dimissione è concordata tra Epatologo e MMG per garantire continuità: A) Ruolo del MMG: Monitora l'aderenza alla terapia e mantiene i contatti con la famiglia e lo specialista per prevenire ri-ospedalizzazioni. Gestisce l'attivazione dell'ADI di 3° livello per procedure come la paracentesi. B) Prenotazione Diretta: L'Epatologo deve prenotare direttamente l'ecografia di controllo a 6 mesi post-dimissione. C) Telemonitoraggio: Utilizzo di dispositivi (anche wearable) per inviare parametri clinici dal domicilio al medico, favorendo la gestione remota del paziente cronico.

A ciò si aggiungono la carenza di specialisti epatologi sul territorio e l'assenza di un modello di integrazione formalizzato e omogeneo tra centri specialistici e territorio. In questo contesto, la **Medicina Interna** è chiamata ad assumere un **importante ruolo nella gestione dell'Encefalopatia Epatica**, configurandosi **frequentemente come il principale setting clinico** in cui si integrano il **trattamento delle riacutizzazioni**, la **valutazione e gestione delle comorbidità**, l'**identificazione e la correzione dei fattori precipitanti**, la **stabilizzazione clinica del paziente** e il **raccordo operativo con l'epatologia**, i **servizi territoriali** e i **percorsi di continuità assistenziale**. È infatti ampiamente documentato che una discontinuità nell'accesso alla terapia si associa a un aumento delle recidive e dei ricoveri ospedalieri; sotto questo profilo, la **capillarità** della Medicina Interna **sull'intero territorio nazionale** rappresenta una leva organizzativa strategica su cui strutturare modelli efficaci di prevenzione e trattamento dell'Encefalopatia Epatica, garantendo prossimità assistenziale e continuità terapeutica.

In questo scenario, il rafforzamento dell'integrazione assistenziale, l'aggiornamento scientifico congiunto tra medicina generale e specialistica e lo **sviluppo di setting intermedi di cura**, come gli Ospedali di Comunità previsti dal DM 77, rappresentano leve fondamentali per evolvere verso un modello di gestione per percorso, più equo, sostenibile e centrato sul paziente.

L'ASL di Pescara ha avviato un progetto pilota con l'obiettivo di trasformare radicalmente la presa in carico dei pazienti affetti da cirrosi epatica e, nello specifico, da Encefalopatia Epatica. Il vero cuore di questa iniziativa è il **cambio di paradigma che sposta il baricentro delle cure dal ricovero ordinario al Day Hospital**, un passaggio che non è solo clinico ma anche profondamente gestionale ed economico.

Questa razionalizzazione del percorso di cura permette di **gestire le diverse fasi dell'encefalopatia in un ambiente diurno, garantendo al paziente terapie efficaci senza la necessità di un'ospedalizzazione prolungata**.

Le conseguenze virtuose di questo modello sono molteplici e toccano diversi livelli dell'assistenza sanitaria. In primo luogo, la **sostenibilità economica** permette di ottimizzare la spesa pubblica, riducendo gli sprechi e mantenendo standard qualitativi elevati. Parallelamente, si assiste a un'**ottimizzazione dei posti letto**: liberando le risorse solitamente occupate da pazienti che possono essere gestiti in regime diurno, l'ospedale può garantire una risposta più rapida ed efficace a chi è colpito da patologie acute che richiedono necessariamente la degenza. Infine, l'aspetto più umano riguarda il **miglioramento della qualità della vita**: il paziente trascorre meno tempo confinato tra le mura ospedaliere, riducendo l'impatto della malattia sulla propria quotidianità e mantenendo un legame solido con il contesto familiare, un fattore che si rivela spesso determinante nella gestione di una patologia cronica e invalidante.

Sul **piano terapeutico**, pur in presenza di opzioni farmacologiche efficaci e consolidate, **l'accessibilità tempestiva e continuativa ai trattamenti** non è sempre garantita in modo uniforme. Barriere amministrative e prescrittive, insieme a una frammentazione dei percorsi di follow-up, possono tradursi in interruzioni terapeutiche che aumentano il rischio di recidive e determinano costi di gestione più elevati per il sistema sanitario.

Nel contesto attuale, la gestione delle complicanze della cirrosi dipende **non solo dall'efficacia delle terapie disponibili**, ma anche **dalle modalità con cui queste vengono rese accessibili ai pazienti**. Per alcune terapie destinate alla prevenzione delle riacutizzazioni neurologiche, le norme di distribuzione prevedono canali specifici, come la Distribuzione Diretta ospedaliera o la Distribuzione Per Conto, che ne regolano l'erogazione sul territorio.

La **declinazione regionale di questi strumenti**, in un contesto di federalismo sanitario, determina **differenze significative nell'accesso**. In alcune realtà, l'assenza di accordi di DPC limita la disponibilità di questi trattamenti alle farmacie ospedaliere, imponendo ai pazienti spostamenti e tempi di attesa maggiori.

Questi aspetti logistici possono **incidere sull'aderenza al trattamento**, soprattutto nei pazienti fragili o con ridotta autonomia funzionale. **Una continuità terapeutica non ottimale può aumentare il rischio di riacutizzazioni cliniche e, conseguentemente, dei ricoveri**.

Da un punto di vista organizzativo e sanitario, una distribuzione più capillare e di prossimità potrebbe supportare la continuità terapeutica e ridurre la necessità di interventi ospedalieri, ottimizzando sia la gestione clinica che l'impiego delle risorse.

In questo ecosistema assistenziale, il **caregiver assume un ruolo centrale e strategico** di "sentinella" per il monitoraggio quotidiano, agendo in stretta connessione con infermieri e familiari; si delinea così il passaggio fondamentale **da una medicina focalizzata esclusivamente sulla patologia d'organo a una "medicina delle reti" e del territorio**, capace di integrare cure primarie e supporto sociale per garantire la stabilità del paziente fragile.

---

Un esempio significativo è rappresentato dall'Ospedale Evangelico Betania di Napoli. Sulla base dei dati analizzati e dell'impatto della cirrosi in Regione Campania<sup>57</sup>, è emerso che la **scarsa aderenza terapeutica** rappresentava uno dei fattori principali di gestione subottimale della patologia nel tempo. In questo contesto, il **caregiver è stato identificato come un alleato centrale nella gestione dei pazienti** con cirrosi ed Encefalopatia Epatica, supportando il percorso terapeutico e contribuendo alla continuità delle cure. È stato a questo punto avviato un **progetto di educazione ed empowerment del caregiver**, in modo che questi ultimi possano diventare "competenti" e non solamente presenti a fianco del paziente. A loro è stato quindi proposto un percorso formativo con contenuti vari, dalla gestione farmaci e dieta a igiene orale, nutrizione e sarcopenia dal riconoscimento sintomi precoci di EE alla gestione delle emergenze domestiche (disorientamento, sonno, cadute). Significativo l'*outcome* dell'iniziativa: in presenza di *caregiver* formati e consapevoli, il **tasso di riospedalizzazioni è risultato ridotto dal 50% al 18%**.

Al netto del ruolo centrale del *caregiver*, per garantire una reale continuità assistenziale ai pazienti con Encefalopatia Epatica, si rende indispensabile una **sinergia tra attori istituzionali e partner sociali e in particolare:**

- **Associazioni Pazienti**, fondamentali per l'empowerment, il contrasto allo stigma sociale e il supporto formativo *peer-to-peer*.
- **Società Scientifiche**, responsabili della diffusione di toolkit operativi (checklist e flow-chart) e della formazione congiunta ospedale-territorio, necessaria per uniformare le competenze cliniche.
- **Advocacy Istituzionale**: L'obiettivo prioritario resta l'inserimento dei PDTA per la cirrosi e l'Encefalopatia Epatica nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) regionali, garantendo risorse dedicate e il monitoraggio degli indicatori di performance assistenziale attraverso il dialogo costante con il Ministero della Salute e la Conferenza Stato-Regioni.

**Un approccio efficace alla gestione del paziente con cirrosi ed Encefalopatia Epatica richiede quindi un modello strutturato, integrato e flessibile**, che accompagni il paziente dalla dimissione ospedaliera fino al territorio, garantendo continuità terapeutica e supporto multidisciplinare. Il modello può essere declinato su **tre dimensioni principali**: stratificazione del rischio, *follow-up* intensivo e continuità ospedale-territorio.

## 1. Stratificazione del rischio alla dimissione

All'atto della dimissione, il paziente viene classificato secondo un profilo di rischio che combina indicatori clinici e funzionali/sociali. Tra i criteri clinici si considerano il grado di Encefalopatia Epatica, i punteggi prognostici (Child-Pugh, MELD), le comorbidità e i ricoveri recenti. Ai fattori funzionali e sociali appartengono l'autonomia del paziente, la presenza di *caregiver*, il livello di health literacy e eventuali problematiche legate all'alcol. L'obiettivo è quello di identificare diverse classi di intensività, cui devono corrispondere tempistiche di intervento differenziate, nell'ottica di una prioritizzazione e gestione virtuosa delle risorse.

## 2. Follow-up precoce, intensivo e multidisciplinare

Le prime settimane post-dimissione sono cruciali per prevenire riacutizzazioni e ricoveri. Il *follow-up* deve essere multidisciplinare, coinvolgendo epatologi/gastroenterologi, infermieri case manager, medici di medicina generale, nutrizionisti, psicologi e servizi sociali. La valutazione strutturata include: funzione cognitiva, aderenza terapeutica, stato nutrizionale e sarcopenia, bisogni sociali e supporto familiare.

## 3. Continuità ospedale-territorio

La dimissione deve essere pianificata in modo coordinato, con:

un piano terapeutico semplificato;

obiettivi chiari e segnali di allarme;

educazione strutturata a paziente e *caregiver*;

contatti diretti e appuntamenti già fissati;

utilizzo di televisite, teleconsulto e *follow-up* condotto da infermieri (*nurse-led*);

un modello organizzativo *hub & spoke* che garantisca collegamento tra ospedale e strutture territoriali.

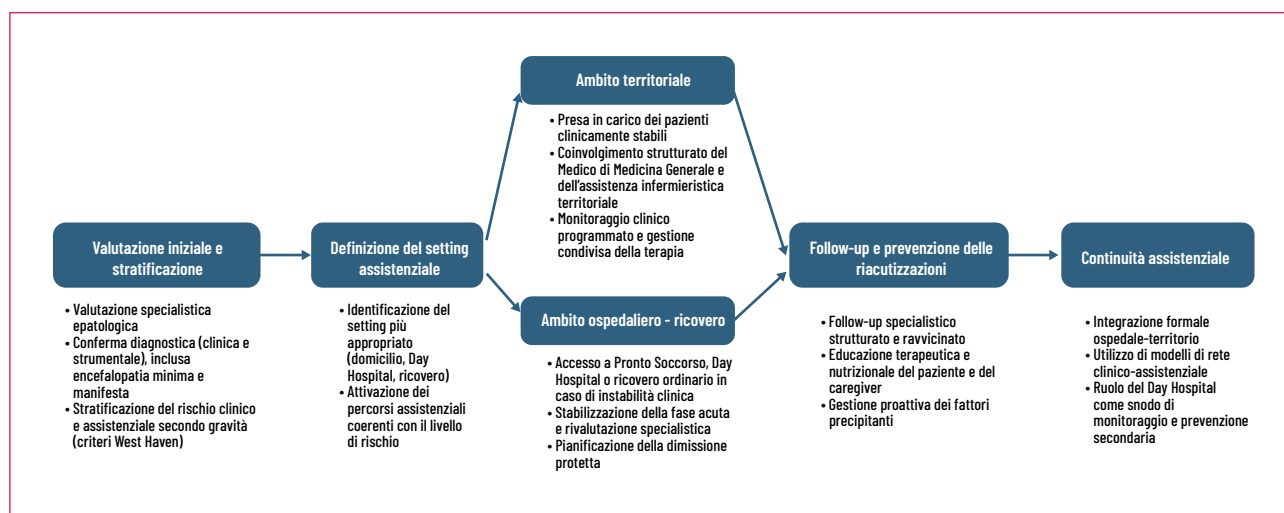


Figura 2: I capisaldi del modello di presa in carico del paziente EE.

In questo contesto, assumono un ruolo strategico i **setting intermedi**, quali **Day Hospital e Day Service, ambulatori ad accesso programmato o ravvicinato, Ospedali di Comunità adeguatamente integrati nella rete clinico-assistenziale, nonché l'assistenza domiciliare integrata (ADI) con supporto infermieristico esperto**. Tali setting consentono rivalutazioni cliniche tempestive e una gestione precoce dei peggioramenti, contribuendo in modo significativo alla riduzione degli accessi impropri al Pronto Soccorso.

Questi modelli assistenziali devono essere **ricondotti a reti clinico-assistenziali strutturate**, con ruoli e responsabilità chiaramente definiti tra specialista, Medico di Medicina Generale e altri attori coinvolti. A titolo esemplificativo, una possibile soluzione organizzativa è rappresentata dalla disponibilità di infermieri di comunità/di famiglia specificamente formati nella gestione domiciliare del paziente con cirrosi complicata, operanti in stretta integrazione con il MMG e lo specialista epatologo, sia nel paziente non trapiantabile – e quindi candidato a cure palliative – sia nel paziente candidabile o in attesa di trapianto.

Per rendere il modello realmente operativo, sostenibile e scalabile **è imprescindibile implementare PDTA condivisi, standardizzati ma sufficientemente flessibili**, accompagnati da un **sistema strutturato di misurazione degli outcome**. In particolare, è necessario definire e monitorare in modo sistematico KPI clinici, organizzativi ed economici che consentano non solo di valutarne l'efficienza, ma soprattutto di misurarne l'impatto sugli esiti di salute, sulla qualità della presa in carico e sull'appropriatezza dei percorsi assistenziali, permettendo un miglioramento continuo e una governance basata su evidenze.

---

## F. CALL TO ACTION

Dai tre incontri e dalle evidenze emerse derivano sei priorità operative:

1. Promuovere il **riconoscimento istituzionale dell'area delle malattie epatiche** attraverso l'attivazione di un **Piano Nazionale** e l'**inclusione nei LEA** di percorsi e standard uniformi, sviluppando e rendendo operativi PDTA specifici per la cirrosi e l'Encefalopatia Epatica, per garantire continuità, appropriatezza e omogeneità delle cure sul territorio nazionale.
2. Integrare **strumenti come lo score FIB-4 per l'identificazione precoce dei pazienti a rischio e l'emersione del sommerso**, rafforzando al contempo la prevenzione secondaria nei pazienti già diagnosticati per ridurre recidive e riospedalizzazioni.
3. **Potenziare l'integrazione ospedale-territorio** attraverso modelli Hub & Spoke, per assicurare continuità assistenziale e presa in carico multidisciplinare.
4. **Valorizzare il ruolo del caregiver**, promuovendone formazione e riconoscimento come parte attiva nel percorso di cura.
5. **Garantire continuità terapeutica e aderenza**, riducendo le barriere logistiche e favorendo modelli di distribuzione dei farmaci più vicini al domicilio, ad esempio tramite DOC.
6. **Migliorare il post-dimissione con una regia chiara e condivisa tra i diversi attori del sistema**, per ridurre discontinuità assistenziale, migliorare l'aderenza e limitare riospedalizzazioni potenzialmente evitabili.

## G. ABBREVIAZIONI E SIGLE

A.Re.S.S.: Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale (Puglia).

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases.

AISF: Associazione Italiana per lo Studio del Fegato.

AST/ALT: Transaminasi (Aspartato Aminotrasferante / Alanina Aminotrasferante), parametri biochimici del fegato.

Child-Pugh: Score utilizzato per classificare il grado di compromissione della funzione epatica.

DM 77: Decreto Ministeriale 77 del 2022, che definisce i nuovi standard dell'assistenza territoriale.

DPC: Distribuzione Per Conto (modalità di distribuzione dei farmaci attraverso le farmacie territoriali).

EASL: European Association for the Study of the Liver.

EE: Encefalopatia Epatica.

EpaC-ETS: Associazione di pazienti affetti da malattie del fegato (Ente del Terzo Settore).

FIB-4: Score (indice) basato su 4 parametri per la valutazione della fibrosi epatica.

HCC: Epatocarcinoma (Hepatocellular Carcinoma).

HFpEF: Insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (Heart Failure with preserved Ejection Fraction).

Hub & Spoke: Modello organizzativo a "rete" che prevede centri di eccellenza (Hub) collegati a centri periferici (Spoke).

KPI: Key Performance Indicators, parametri utilizzati per misurare l'efficienza dei percorsi di cura.

LEA: Livelli Essenziali di Assistenza, le prestazioni che il servizio sanitario è tenuto a fornire a tutti i cittadini.

MELD: Model for End-Stage Liver Disease, punteggio per stimare la gravità della malattia epatica.

MMG: Medico di Medicina Generale.

Overt EE: Encefalopatia Manifesta.

PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale.

PNRR: Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza.

PPDTA: Percorso Preventivo Diagnostico Terapeutico Assistenziale.

QoL: Qualità della vita (Quality of Life).

SNC: Sistema Nervoso Centrale.

SSN: Servizio Sanitario Nazionale.

West-Haven: Criteri utilizzati per classificare la gravità dell'encefalopatia (gradi I-IV).

## BIBLIOGRAFIA

1. Prakash R, M. K. Hepatic encephalopathy. In: Schiff E, Maddrey W, Sorrell M, editors. *Schiff's Diseases of the Liver*. 11. Chichester: Wiley-Blackwell 421-438 (2012).
2. 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* 60, 715-735 (2014).
3. Ripoll, C. et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 133, 481-488 (2007).
4. Rose, C. F. et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J. Hepatol.* 73, 1526-1547 (2020).
5. 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* 60, 715-735 (2014).
6. Montagnese, S. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* 77, 807-824 (2022).
7. Patidar, K. R. & Bajaj, J. S. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 13, 2048-2061 (2015).
8. Bass, N. M. et al. Rif. Treatment in Hepatic Encephalopathy. *New England Journal of Medicine* 362, 1071-1081 (2010).
9. Häussinger, D. & Sies, H. Hepatic encephalopathy: Clinical aspects and pathogenetic concept. *Arch. Biochem. Biophys.* 536, 97-100 (2013).
10. Sen, B. K., Pan, K. & Chakravarty, A. Hepatic Encephalopathy: Current Thoughts on Pathophysiology and Management. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 25, 28 (2025).
11. Butterworth, R. F. The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 522-528 (2013).
12. Swaminathan, M., Ellul, M. & Cross, T. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects. *Hepat. Med.* Volume 10, 1-11 (2018).
13. Blauenfeldt, R. A., Olesen, S. S., Hansen, J. B., Graversen, C. & Drewes, A. M. Abnormal brain processing in hepatic encephalopathy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 22, 1323-1330 (2010).
14. Bismuth, M., Funakoshi, N., Cadranet, J.-F. & Blanc, P. Hepatic encephalopathy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 23, 8-22 (2011).
15. Butterworth, R. F. Rif. and Minimal Hepatic Encephalopathy. *American Journal of Gastroenterology* 106, 317-318 (2011).
16. Seyan, A. S. Changing face of hepatic encephalopathy: Role of inflammation and oxidative stress. *World J. Gastroenterol.* 16, 3347 (2010).
17. McPhail, M. J., Bajaj, J. S., Thomas, H. C. & Taylor-Robinson, S. D. Pathogenesis and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 4, 365-378 (2010).
18. Prakash, R. & Mullen, K. D. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 7, 515-525 (2010).
19. Wright, G., Noiret, L., Olde Damink, S. W. M. & Jalan, R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies. *Liver International* 31, 163-175 (2011).
20. Reddy, P. V. B., Rama Rao, K. V. & Norenberg, M. D. Inhibitors of the mitochondrial permeability transition reduce ammonia-induced cell swelling in cultured astrocytes. *J. Neurosci. Res.* 87, 2677-2685 (2009).
21. Montagnese, S. et al. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Digestive and Liver Disease* 51, 190-205 (2019).
22. Montagnese, S. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* 77, 807-824 (2022).
23. Sciattella, P., Mennini, F. S., Marcellusi, A., Toraldo, B. & Koch, M. Valutazione degli outcome clinici e dei costi ospedalieri dell'Encefalopatia Epatica conclamata: un'analisi sui dati "real life" della Regione Marche. *Recenti Prog. Med.* 109, (2018).
24. Hasan, L. Z. & Wu, G. Y. Novel Agents in the Management of Hepatic Encephalopathy: A Review. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 000, 000-000 (2021).
25. Romero-Gómez, M., Montagnese, S. & Jalan, R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* 62, 437-447 (2015).
26. Riggio, O. et al. Hepatic encephalopathy increases the risk for mortality and hospital readmission in decompensated cirrhotic patients: a prospective multicenter study. *Front. Med. (Lausanne)*. 10, (2023).

- 
27. AISF. Libro bianco 'Le malattie epatiche: definizione di ambiti e interventi per un approccio integrato'. <https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2025/03/LIBRO-BIANCO-AISF-ultima-versione.pdf> (2024).
  28. 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.* 44, 217–231 (2006).
  29. Lorenzo Ridola, M. P. R. M. Hepatic encephalopathy in adults: Clinical manifestations and diagnosis. <https://www.uptodate.com/contents/hepatic-encephalopathy-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis> (2024).
  30. Saab, S. Evaluation of the impact of rehospitalization in the management of hepatic encephalopathy. *Int. J. Gen. Med.* 165 (2015) doi:10.2147/IJGM.S81878.
  31. Reja, M., Phelan, L. P., Senatore, F. & Rustgi, V. K. Social Impact of Hepatic Encephalopathy. *Clin. Liver Dis.* 24, 291–301 (2020).
  32. Di Pascoli, M. et al. Hospitalizations Due to Cirrhosis: Clinical Aspects in a Large Cohort of Italian Patients and Cost Analysis Report. . 35, 433–438 (2017).
  33. Scalone, L. et al. The societal burden of chronic liver diseases: results from the COME study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2, e000025 (2015).
  34. Scaglione, S. et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States. *J. Clin. Gastroenterol.* 49, 690–696 (2015).
  35. Sterling, R. K. et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection††. *Hepatology* 43, 1317–1325 (2006).
  36. Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator. <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>.
  37. Long, M. T., Nouredin, M. & Lim, J. K. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. *Gastroenterology* 163, 764–774.e1 (2022).
  38. de Franchis, R. et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J. Hepatol.* 76, 959–974 (2022).
  39. Okamoto, C. et al. Candidate Screening for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Clinic by Fib-4 Index From Subclinical Subjects. *Gastro Hep Advances* 2, 170–181 (2023).
  40. Martínez, S. M., Crespo, G., Navasa, M. & Forns, X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 53, 325–335 (2011).
  41. Bustamante, J. et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 30, 890–895 (1999).
  42. Elsaid, M. I., John, T., Li, Y., Pentakota, S. R. & Rustgi, V. K. The Health Care Burden of Hepatic Encephalopathy. *Clin. Liver Dis.* 24, 263–275 (2020).
  43. BAJAJ, J. S. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 31, 537–547 (2010).
  44. Stepanova, M., Mishra, A., Venkatesan, C. & Younossi, Z. M. In-Hospital Mortality and Economic Burden Associated With Hepatic Encephalopathy in the United States From 2005 to 2009. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 10, 1034–1041.e1 (2012).
  45. Regione Piemonte. Percorsi di salute e diagnostico - terapeutici - assistenziali PSDTA. <https://www.regione.piemonte.it/web/temi/sanita/strumenti-operativi/percorsi-salute-diagnostico-terapeutici-assistenziali-psdta-0>.
  46. Regione Veneto. I PPDTA. <https://salute.regione.veneto.it/assistenza-ospedaliera/ppdta>.
  47. EAPC ETS. Bisogni e necessità dei pazienti con cirrosi epatica. <https://www.cirrosi.com/cm-files/2024/06/21/sondaggio-dedicato-ai-pazienti-con-diagnosi.pdf>. (2022).
  48. Sørensen, M., Lauridsen, M. M. & Montagnese, S. The social and psychological impact of hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 39, 1227–1230 (2024).
  49. Harris, K. B., Gonzalez, H. C. & Gordon, S. C. The Health Care Burden of Hepatic Encephalopathy. *Clin. Liver Dis.* 28, 265–272 (2024).
  50. Hanson, C. & Goacher, E. K. Hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: Key clinical considerations for the nurse practitioner and physician assistant. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* 37, 173–181 (2025).
  51. Vongsavath, T., Manne, V., Sakae, C. & Saab, S. Management of Refractory Hepatic Encephalopathy. *Dig. Dis. Sci.* <https://doi.org/10.1007/s10620-025-09591-x> (2025) doi:10.1007/s10620-025-09591-x.
  52. Shetty, A., Saab, E. G. & Choi, G. Social Impact of Hepatic Encephalopathy. *Clin. Liver Dis.* 28, 273–285 (2024).
  53. Fallahzadeh, M. A. & Rahimi, R. S. Hepatic Encephalopathy: Current and Emerging Treatment Modalities. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 20, S9–S19 (2022).
  54. Bajaj, J. S. et al. The Multi-Dimensional Burden of Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy on Patients and Caregivers. *American Journal of Gastroenterology* 106, 1646–1653 (2011).
  55. Senato della Repubblica - XIX Legislatura. Disposizioni per il riconoscimento ed il sostegno del caregiver familiare. <https://www.senato.it/leg/19/BGT/Schede/FascicoloSchedeDDL/ebook/55200.pdf>.

56. Regione Puglia. DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 21 maggio 2025, n. 647 Presa d'atto della deliberazione del Direttore Generale di A.Re.S.S. n. 211 del 13/11/2024 recante Approvazione del Documento dal titolo "Modello Organizzativo per la presa in carico del paziente cirrotico scompensato". [https://burp.regione.puglia.it/documents/20135/2654888/DEL\\_647\\_2025.pdf/e47b7ade-d72b-29b1-7516-98c5bbdde9f3?t=1749571865093](https://burp.regione.puglia.it/documents/20135/2654888/DEL_647_2025.pdf/e47b7ade-d72b-29b1-7516-98c5bbdde9f3?t=1749571865093) (2025).
57. Cammarota, S. et al. Burden of compensated and decompensated cirrhosis: real world data from an Italian population-based cohort study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 25, 4490–4498 (2021).



**SIMG**  
SOCIETÀ ITALIANA DEI MEDICI  
DI MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE



Associazione Italiana Gastroenterologi  
& Endoscopisti Digestivi Ospedalieri