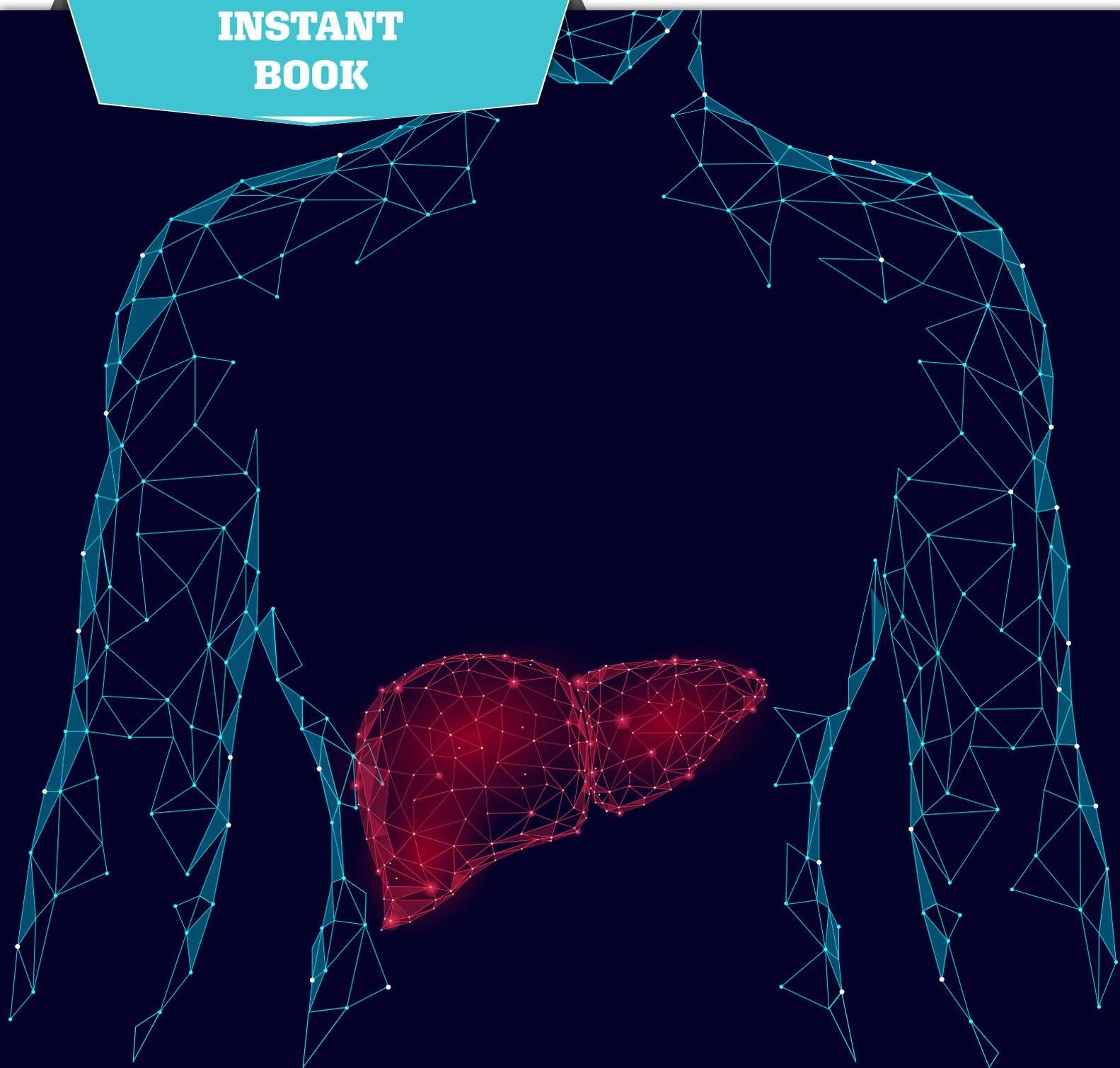


**INSTANT  
BOOK**



**Malattie epatiche**

**EASL 2024**

**The international liver congress**

## Introduzione

Il congresso annuale dell'EASL (European Association for The Study of Liver) quest'anno ha fatto tappa a Milano dal 5 all'8 giugno con tante sezioni interattive sui temi più importanti dell'epatologia odierna.

Si è parlato di epatiti virali, in particolar modo dell'importanza di proseguire lo screening per l'epatite C e di allargare la fascia di età da sottoporre a questi test. Le terapie a base di antivirali ad azione diretta di ultima generazione sono efficaci anche in pazienti vulnerabili, nei pazienti di setting difficili da trattare, in chi fa uso di droghe e in caso di politerapia ma è necessario applicare il "test and treat" e quindi diagnosticare tempestivamente questa infezione e collegare rapidamente al trattamento.

Gli studi presentati riguardano anche altre epatiti virali come la delta; i dati presentati evidenziano un effetto importante dell'unico farmaco ad oggi approvato, anche su scompenso e mortalità.

Altro ambito di malattie epatiche che vede novità all'orizzonte sono le malattie immunomediate e colestatiche, in particolar modo la colangite biliare primitiva considerata la recente approvazione accelerata Fda del primo agonista PPAR che da nuovi dati, presentati proprio durante il congresso, mostra efficacia anche sui sintomi come il prurito. In questo setting fortunatamente anche altre molecole stanno mostrando buoni risultati.

Non potevano mancare simposi e relazioni su uno dei problemi più impattanti oggi, la steatoepatite associata a disfunzione metabolica, malattia che porta a cirrosi e anche decesso ma che vede oggi buoni risultati da novità terapeutiche in fase di sviluppo clinico.

In questo Instant Book abbiamo raccontato attraverso articoli e videointerviste le novità sopra citate e anche altri studi su malattie epatiche e possibili soluzioni terapeutiche.

Vi auguriamo una buona lettura e una buona visione!



# Sommario

## EPATITI VIRALI

- 05** HCV: screening nazionale e regionale. A che punto siamo e perché allargare la fascia di popolazione?
- 11** Antivirali ad azione diretta per l'HCV cronica, sicuri ed efficaci anche nei setting più difficili e in caso di politerapia
- 16** Epatite C: terapie brevi, efficaci e ben tollerate anche in pazienti complessi
- 19** "Epatite C. Mettiamoci un punto": il tram della sensibilizzazione arriva a Milano
- 24** Bulevirtide, riduce scompenso e mortalità nelle persone con epatite delta

## COLANGITE BILIARE PRIMITIVA

- 28** Colangite biliare primitiva, positivi i dati a lungo termine di elafibranor, anche la qualità di vita associata al prurito
- 34** Seladelpar nella colangite biliare primitiva, efficacia e sicurezza mantenuta nel tempo

## ALTRE NEWS

- 40** Steatoepatite associata a disfunzione metabolica e fibrosi: miglioramenti grazie a tirzepatide. Studio sul NEJM
- 45** Trapianto di microbiota fecale quale ruolo nell'encefalopatia epatica?
- 49** Grave insufficienza epatica acuta su cronica, tassi di mortalità elevati tra i pazienti in attesa di trapianto di fegato

# EPATITI VIRALI

EPATITI VIRALI

COLANGITE BILIARE PRIMITIVA

ALTRE NEWS



**HCV: screening nazionale  
e regionale.**

**A che punto siamo  
e perché allargare**

**la fascia di popolazione?**

L'obiettivo dell'OMS di eliminare l'HCV entro il 2030 ha aumentato la consapevolezza della necessità di piani di screening a livello mondiale. L'Italia ha introdotto programmi di screening per l'epatite C (HCV) come parte delle strategie di sanità pubblica per rilevare precocemente le infezioni e fornire trattamenti tempestivi. Dal 2015 sono stati avviati più di 264.000 trattamenti (ultimo aggiornamento Aifa del 17 giugno 2024), con l'obiettivo di raggiungere l'eliminazione di questa infezione virale, come previsto dall'OMS.

L'obiettivo OMS in realtà è composto da più sotto-obiettivi e i trattamenti avviati hanno già permesso di raggiungere il sotto obiettivo di ridurre del 65% la mortalità correlata all'HCV.

I dati attuali rivelano una grande eterogeneità nelle modalità di invito, aderenza e modelli organizzativi tra le diverse regioni italiane. In media, come precisa un comunicato stampa dell'AIFA dello scorso febbraio, solo il 30 % della popolazione target è stata invitata attivamente allo screening dell'epatite C e solo il 21% degli invitati ha effettuato lo screening, rappresentando mediamente il 6.6% di tutta la popolazione target da testare.

Il dato del 30% è una media, esistono popolazioni target per cui l'invito e l'adesione allo screening sono stati più alti, raggiungendo tra i detenuti quasi il 50% e il 60% rispettivamente e tra gli utenti dei SerD il 69% e 86% rispettivamente.

E' importante continuare a sensibilizzare la popolazione generale e informare sulle campagne di screening. Ancora oggi sono infatti migliaia le persone che hanno contratto il virus ma non lo sanno perché non presentano sintomi. L'infezione però se non viene fermata con i trattamenti che oggi abbiamo a disposizione, efficaci in poche settimane e sicuri, può progredire compromettendo la funzionalità epatica.

L'Italia si è abbastanza distinta nell'approccio a questa infezione virale, infatti, il fondo dedicato per lo screening della popolazione generale, oltre che per le popolazioni target come i detenuti e gli utenti dei Servizi per le Dipendenze (SerD), rappresenta un intervento di salute pubblica quasi unico nei paesi dell'Unione Europea.

In Italia, è stato stimato che lo screening mirato alle persone nate tra il 1969 e il 1989 potrebbe essere la strategia più efficace.

Al 30 giugno 2023, quindi un anno fa, il Ministero della Salute riportava che solo il 61.1% della popolazione nata tra il '69 e l'89 con infezione attiva, veniva avviata al trattamento; questa percentuale era del 55% considerando i pazienti afferenti ai SerD e del 56.7% per i detenuti negli istituti penitenziari.

La regione Lombardia ha anche avviato uno studio a livello territoriale sull'HCV nella popolazione generale nata tra il '69 e l'89 e

frequentante ospedali e centri di raccolta sangue ambulatoriali nella regione Lombardia.

Lo studio prospettico e multicentrico è stato sostenuto dalla Regione Lombardia e ha visto come primo nome la dott.ssa **Roberta D'Ambrosio**, Epatologa presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

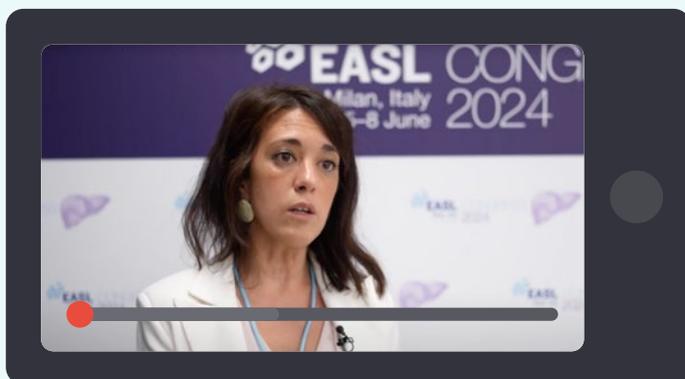
Tra giugno 2022 e dicembre 2022, a tutti i soggetti nati tra il 1969 e il 1989 e ospedalizzati o che accedevano ai centri di raccolta sangue ambulatoriali in Lombardia sono stati offerti gratuitamente i test anti-HCV e HCV-RNA. Sono stati esclusi i pazienti con nota positività all'anti-HCV, con o senza trattamento precedente. Le caratteristiche demografiche sono state caricate su una piattaforma web regionale.

Allo studio hanno partecipato 120.193 individui che sono stati sottoposti a screening dell'HCV in 76 centri di screening in Lombardia: l'età media era di  $44 \pm 6$  anni, il 65,2% erano donne e l'83,7% sono stati testati presso centri di raccolta sangue ambulatoriali.

Il test anti-HCV è risultato positivo in 604 (0,50%) soggetti: età media  $47 (\pm 5)$  anni, 51,1% donne.

La sieroprevalenza dell'HCV era più alta negli uomini rispetto alle donne (0,71% contro 0,39%;  $p < 0,0001$ ), negli anziani ( $p < 0,00001$ ) e nei ricoverati rispetto ai pazienti ambulatoriali ( $p = 0,0007$ ).

L'HCV-RNA era rilevabile in 125 su 441 (28,3%) soggetti anti-HCV positivi con HCV-RNA disponibile. I pazienti con infezione attiva da HCV avevano un'età media di  $46 \pm 6$  anni, prevalentemente maschi (56,8%) e sottoposti a screening ( $p < 0,00001$ ).



 **CLICCA E GUARDA IL VIDEO** Durata: 03' 32"

### **Eliminazione dell'epatite C, combinare screening e trattamento di poche settimane**

**dott.ssa Roberta D'Ambrosio**

Lo screening dell' HCV è una strategia efficace e molto importante per identificare le infezioni non diagnosticate e avviare il paziente al trattamento sempre più precoce. Ne abbiamo parlato con la dottoressa Roberta D'Ambrosio a Milano in occasione del congresso dell'EASL, l'Associazione Europea per lo studio del fegato.



## **Epatite C, come evolve e come possiamo combatterla grazie allo screening e ai nuovi farmaci** **prof. Massimo Puoti**

L'eradicazione del virus dell'epatite C entro il 2030 è un obiettivo che possiamo raggiungere grazie allo screening e ai trattamenti efficaci di cui oggi disponiamo in grado di combattere il virus in poche settimane. Bisogna però implementare lo screening e il linkage to care. Noi ne parliamo con il professor Massimo Puoti che abbiamo incontrato a Milano a margine del congresso dell'EASL.

 **CLICCA E GUARDA IL VIDEO** Durata: 07' 52"

Complessivamente, la prevalenza dell'infezione attiva da HCV nella popolazione generale era dello 0,10%, variando a seconda dei gruppi di età ( $p=0,001$ ) e risultando più alta negli anziani.

Per tale motivo, prevalenza maggiore negli individui più anziani, potrebbe essere considerata l'estensione di tali programmi di screening opportunistici a coorti di nascita anteriori.

L'ampliamento della fascia di screening permetterebbe di individuare precocemente altre persone, inconsapevolmente infette, e collegarle al trattamento riducendo anche i costi sanitari.

### **Bibliografia**

R. D'Ambrosio et al., A territory-wide opportunistic, hospital-based HCV screening in the general population from Northern Italy. The 1969-1989 birth-cohort. EASL 2023 [Leggi](#)

Aggiornamento dati Registri AIFA DAAs - Epatite C cronica [Leggi](#)

## **Epatite C, importanza dell'early test and treat nelle popolazioni vulnerabili**

In alcune popolazioni vulnerabili, come i tossicodipendenti, le persone coinfette e i detenuti con comorbidità, è necessario valutare la presenza dell'infezione da virus dell'epatite C e collegarli subito ad un centro di cura.

Oggi disponiamo di terapie semplificate, efficaci, sicure e ben tollerate e il test and treat è ora possibile anche in questo tipo di popolazioni. Se ne è parlato anche a Milano durante il congresso annuale dell'EASL (European Association For The Study of Liver Disease).

### **Consenso Internazionale sul Trattamento Immediato delle Infezioni Recenti da HCV**

Durante il congresso il prof. Stanislav Pol ha illustrato dati che evidenziano come poter prevenire l'evoluzione dell'infezione da virus dell'epatite C, considerato che a livello internazionale c'è consenso sull'importanza di iniziare immediatamente il trattamento nei pazienti con un'infezione da HCV recentemente acquisita.

Gli obiettivi principali della terapia per l'HCV sono due: prevenire la trasmissione del virus e prevenire le potenziali complicanze epatiche ed extraepatiche associate all'infezione cronica. Le linee guida raccomandano di trattare senza ritardo le infezioni recentemente acquisite per prevenire gravi danni e migliorare la salute a lungo termine.

### **Benefici del Trattamento Precoce**

Il trattamento precoce offre numerosi benefici. Alcuni modelli suggeriscono che lo screening annuale e il trattamento immediato potrebbero ridurre l'incidenza dell'HCV del 70%.

Stessa cosa accade nella popolazione PWID.

Trattare precocemente l'epatite C riduce significativamente il rischio di mortalità legata a manifestazioni extraepatiche, oltre ad essere anche conveniente.

Il trattamento dei pazienti ad alto rischio di trasmissione, prima che la loro infezione cronicizzi, comporta una significativa riduzione dei costi di trattamento e follow-up.

## Trattamento dei PWID

Nonostante i benefici, ci sono ancora sfide nel trattare le popolazioni ad alto rischio, come le persone che fanno uso di droghe.

Sappiamo perfettamente che le persone che fanno uso di droghe iniettive (PWID) possono essere trattate con successo con i DAA. In questa popolazione ad alto rischio, il tasso di risposta virologica sostenuta a 12 settimane (SVR12) è dell'88%, e la percentuale di interruzione del trattamento è piuttosto bassa, circa il 9%. Se consideriamo l'aderenza, la percentuale raggiunge quasi il 97%.

In conclusione, le linee guida raccomandano di iniziare immediatamente il trattamento con DAA nei pazienti con infezione da HCV recentemente acquisita appartenenti a popolazioni ad alto rischio, in quanto un early test & treat offre benefici clinici ed economici rilevanti.

## Bibliografia

Pol S. Treating early infections, what's the problem? EASL2024

European Association for the Study of Liver. J. Hepatol 2020 73:1170-1218.

WHO Hepatitis C: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052734>

US Department of Veteran Affairs. Viral Hepatitis and Liver Disease





**Antivirali ad azione diretta  
per l'HCV cronica,  
sicuri ed efficaci anche  
nei setting più difficili  
e in caso di politerapia**

Negli anni molti si sono posti la domanda relativa alla sicurezza dei farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) nei pazienti già in trattamento con altri farmaci per patologie concomitanti. In particolare, al congresso EASL 2024 si è parlato di politerapia in HCV in persone più vulnerabili tra cui persone con problematiche di salute mentale o che abusano di sostanze o detenuti negli Istituti Penitenziari.

## Efficacia dei DAA nelle persone con problemi di salute mentale

Ci sono dati a supporto della sicurezza nei pazienti con problematiche di salute mentale. Studi clinici e osservazionali nel mondo reale su glecaprevir/pibrentasvir (G/P) per 8 settimane confermano che anche le persone con disturbi psichiatrici possono raggiungere tassi di guarigione del 97% e pochissimi effetti collaterali.

Un'analisi di studi registrativi su G/P, che ha incluso pazienti con infezione cronica da HCV di genotipi 1-6 (con o senza cirrosi) trattati per 8, 12 o 16 settimane, ha reclutato pazienti con un disturbo psichiatrico. E' stata valutata l'aderenza al trattamento, l'efficacia, la sicurezza e i PROs. Tra i 2522 pazienti trattati con G/P, 789 (31%) avevano un disturbo psichiatrico, come la depressione (64%; 506/789) o i disturbi d'ansia (27%; 216/789). L'aderenza al trattamento è risultata elevata (>95%) nei pazienti con e senza disturbi psichiatrici.

I tassi di SVR12 sono stati del 97,3% (768/789; IC 95% = 96,2-98,5) e del 97,5% (1689/1733; IC 95%=96,7-98,2) nei pazienti con e senza disturbi psichiatrici, rispettivamente. Tra i pazienti con disturbi psichiatrici, i tassi di SVR12 rimanevano superiori al 96%, anche in quelli in concomitante trattamento con quetiapina. Complessivamente, la maggior parte degli eventi avversi (EA) era di gravità lieve-moderata.



### Il valore della short therapy nei pazienti HCV con comorbidità prof. Marcello Persico

Perché è importante la personalizzazione della terapia nei pazienti con HCV? Ne parliamo con il professor Marcello Persico a Milano in occasione del congresso dell'EASL, l'Associazione Europea per lo studio del fegato.

 **CLICCA E GUARDA IL VIDEO** Durata: 03' 22"



## **Epatite C: terapie brevi efficaci anche nei pazienti difficili**

**dott. Giampiero D'Offizi**

Quali sono i pazienti con HCV più difficili da trattare e come comportarsi in questi casi? Soprattutto quali farmaci utilizzare? Ne parliamo con il dottor Giampiero D'Offizi a Milano in occasione del congresso dell'EASL, l'associazione europea per lo studio del fegato.

 **CLICCA E GUARDA IL VIDEO** Durata: 04' 30"

Allo stesso modo un'analisi presentata da Rizzardini et al nel 2021 su 9 Paesi ha mostrato il raggiungimento dell'SVR da parte del 99.2% dei partecipanti con malattie mentali, con lo 0.9% di eventi avversi gravi di cui solo una quota inferiore allo 0.1% correlata al trattamento con G/P. Gli autori sottolineano che il 100% dei pazienti con quetiapina ha risposto efficacemente al trattamento antivirale.

“Il messaggio chiave è che i pazienti con disturbi psichiatrici presentano interazioni farmacologiche minime e nessuna esacerbazione o cambiamento nei loro sintomi psichici/psichiatrici e rispondono bene al trattamento per l'epatite C” ha evidenziato il prof. **Joseph Doyle** nella sua presentazione al congresso.

“Stiamo per pubblicare dati su 22.000 pazienti con disturbi mentali trattati, riportando una diminuzione dei tassi di ospedalizzazione e un minore impatto sul sistema sanitario. Questo miglioramento riguarda non solo i pazienti con problemi di alcolismo, ma anche quelli con schizofrenia, suggerendo un miglioramento delle condizioni di salute mentale associato alla cura” ha evidenziato il prof. **Stanislas Pol** intervenendo durante la relazione del prof. Doyle.

## **Iniziative in Australia e Italia**

In Australia, c'è una spinta per il test and treat delle persone con problemi di salute mentale durante la loro permanenza in ospedale. Il Collegio degli psichiatri australiano ha dichiarato che tutte le persone con disturbi mentali dovrebbero essere valutate per l'HCV. “Anche in Italia, sono stati avviati programmi per valutare pazienti con disturbi psichiatrici, con risultati che mostrano una prevalenza dell'HCV superiore rispetto alla popolazione generale” ha sottolineato la prof.ssa **Roberta D'Ambrosio** moderatrice della sessione.

## Coinfezione HIV-HCV

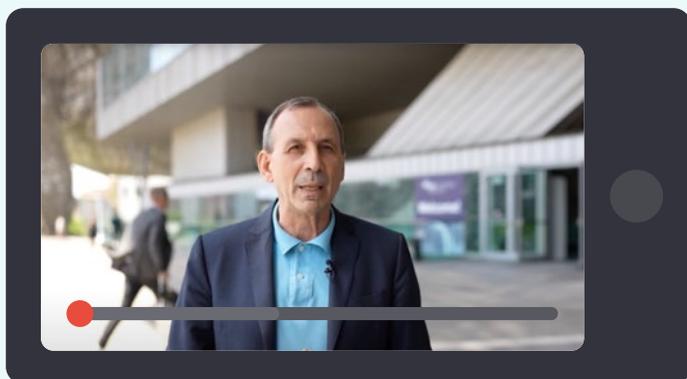
Nel paziente con coinfezione HIV-HCV, studi e dati reali mostrano che, indipendentemente dal regime di trattamento dell'HCV utilizzato (studio EXPEDITION-2 su G/P e ASTRAL-5 su sofosbuvir/velpatasvir), si ottiene una cura superiore al 95%. La collaborazione internazionale per l'eliminazione dell'HCV mostra, anche in questo setting di pazienti, una riduzione dell'incidenza dell'epatite C con l'aumento del trattamento.

## Pazienti con Epatite C che fanno uso di droghe

Analizzando dati che provengono soprattutto da persone che fanno uso di cocaina e metamfetamina, gli antivirali DAA sono altamente efficaci come mostrato dai dati dello studio di fase 4 GRAND PLAN. Questo studio dimostra che la somministrazione di 8 settimane di G/P ai residenti delle aree urbane con infezione da HCV porta a una guarigione nel 97.3%. Analogamente lo studio SIMPLIFY su SOF/VEL per 12 settimane evidenzia il raggiungimento della SVR nel 94.2% dei casi.

## Trattamento negli Istituti Penitenziari

Il trattamento dell'HCV negli Istituti Penitenziari è una sfida a causa dell'accesso limitato agli specialisti e dell'elevato turnover dei detenuti. Tuttavia, molti paesi hanno iniziato a implementare programmi di test and treat negli istituti penitenziari, con modelli a hub e spoke per fornire servizi di trattamento. In Australia, un ottavo delle prescrizioni di HCV viene ora effettuato nelle prigioni, un risultato molto positivo.



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 09' 21"

### Epatite C nelle carceri e nei SerD-il PDTA lombardo dott. Roberto Ranieri

Sono già circa 300.000 gli italiani guariti dall'infezione da epatite C, un grande successo della ricerca farmaceutica ma anche chiaramente del trattamento clinico di questi malati, dell'assistenza che viene fornita nel nostro Paese. Rimangono però dei gruppi importanti di persone con l'infezione ma non ancora diagnosticati e naturalmente non ancora trattati con i farmaci antivirali ad azione diretta. Tra questi gruppi del cosiddetto sommerso ci sono le persone ristrette nei penitenziari e coloro che afferiscono ai SerD. Abbiamo parlato di questi temi il dottor Roberto Ranieri, a Milano in occasione del congresso europeo di epatologia, l'EASL, anche per farci raccontare un'importante esperienza proprio in questo senso condotta in Lombardia.

Il prof. Doyle a fine relazione ha aggiunto un punto importante di discussione riguardo all'utilizzo dell'SVR4 come ulteriore valutazione da implementare. Attualmente l'SVR4 non è approvato in maniera standard come parametro di follow up ma alcune linee guida, come quelle australiane, da poco, lo considerano come test opportuno per confermare il trattamento e ciò si basa su vari studi che ne hanno confermato il valore e un'elevata correlazione con l'SVR12. Potrebbe essere un valido strumento soprattutto in caso di perdita di follow up.

In conclusione, il test and treat, anche nei contesti più difficili come gli istituti penitenziari, è fondamentale per il percorso di eradicazione dell'epatite C; modelli di cura decentralizzati possono aiutare nell'accesso alla cura per l'epatite C in pazienti vulnerabili. I risultati mostrano che anche i pazienti con disturbi mentali e quindi in terapia con antipsicotici e coloro che abusano di droghe possono ottenere risultati di cura eccellenti, a dimostrazione dell'importanza di trattare anche i pazienti più marginalizzati e più difficili da raggiungere.

### Bibliografia

Doyle J. DDare to treat when there's polypharmacy. EASL2024

David Back et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV infection and psychiatric disorders: An integrated analysis J Viral Hepat. 2019 Aug;26(8):951-960. [Leggi](#)

Brian Conway et al., GRAND PLAN: Safety and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection Among People Initially Disengaged From Health Care Who Use Drugs-A Systematic Multidisciplinary Approach [Leggi](#)





**Epatite C: terapie brevi,  
efficaci e ben tollerate  
anche in pazienti complessi**

Globalmente, circa 50 milioni di persone sono ancora infettate dal virus dell'HCV e fino al 30% di loro potrebbe sviluppare cirrosi nel tempo. L'HCV può portare, infatti, a un'inflammatione cronica del fegato e nel tempo, se non trattata adeguatamente, a danni significativi dell'organo. Oggi abbiamo però terapie efficaci e sicure anche in pazienti con cirrosi compensata, compromissione renale ed altre comorbidità.

L'evoluzione delle terapie antivirali ha portato a farmaci sempre più efficaci e sicuri, gli antivirali ad azione diretta di ultima generazione. Questa efficacia raggiunge percentuali elevate anche nei pazienti con cirrosi compensata, come nel caso di glecaprevir/pibrentasvir (G/P) e di sofosbuvir-velpatasvir (SOF-VEL).

Il trattamento con glecaprevir/pibrentasvir si è dimostrato infatti efficace e ben tollerato in pazienti con cirrosi compensata nello studio registrativo Expedition-8, un trial che ha previsto il trattamento con G/P per 8 settimane, portando al raggiungimento della risposta virologica sostenuta (SVR) nel 99.7% dei pazienti, inclusi quelli con ipertensione portale.

Analogamente lo studio Astral ha mostrato che il trattamento per 12 settimane con sofosbuvir/velpatasvir ha consentito il raggiungimento della SVR nel 99.1%.

Anche il profilo di sicurezza di queste due combinazioni è risultato ottimale, senza eventi avversi gravi correlati al trattamento.

“Per quanto riguarda la sicurezza degli antivirali, i nostri dati mostrano tassi molto bassi di tossicità epatica e nessun caso di scompenso epatico nei pazienti con FIB-4 superiore a 3.25, trattati con regimi contenenti inibitori delle proteasi di nuova generazione” ha precisato la dott.ssa **Roberta D'Ambrosio**, della divisione di Gastroenterologia ed Endoscopia-Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano nella sua relazione al congresso.

“Un'altra questione clinica importante è il trattamento dei pazienti con compromissione renale. I farmaci attualmente disponibili differiscono per il metabolismo e la via di eliminazione.

Ad esempio, la combinazione di glecaprevir/pibrentasvir viene eliminata principalmente attraverso la via biliare, rendendo così il farmaco sicuro per i pazienti con compromissione renale, indipendentemente dalla necessità di dialisi e senza dover modificare il dosaggio” ha aggiunto la dott.ssa D'Ambrosio.

Pazienti con malattia renale avanzata, in stadio 4 o 5 hanno raggiunto in 8-16 settimane di G/P la risposta virologica sostenuta nel 97.6% dei casi con eventi avversi gravi comparsi nel 18.1% ma non correlati al farmaco.

Dai dati presentati emerge anche che per la combinazione di glecaprevir/pibrentasvir non è necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco per i pazienti con compromissione renale, inclusi quelli in dialisi.

“Infine, l'età avanzata non solo comporta un aumento del rischio di progressione verso la cirrosi, ma anche un aumento del rischio di comorbidità. I dati provenienti da uno studio retrospettivo recentemente pubblicato in Italia, dove una grande coorte di pazienti anziani è stata trattata con G/P hanno evidenziato alti tassi di successo, indipendentemente dal numero di comorbidità, e la sicurezza è stata buona anche nei pazienti con cirrosi compensata” ha spiegato la dott.ssa D'Ambrosio.

In conclusione, sebbene la maggior parte dei pazienti con infezione da HCV oggi non sia cirrotica, abbiamo dinanzi a noi l'esigenza di trattare ancora diversi pazienti complessi e con comorbidità. Bisogna procedere con lo screening e con un veloce “linkage to care” così da tornare on track rispetto al percorso di eliminazione. Un “fast test & treat” al giorno d'oggi non solo è possibile, ma è doveroso.

## Bibliografia

D'Ambrosio R. What if patients have advanced liver disease? EASL 2024 5-8 June 2024 Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. [Leggi](#)

Robert S Brown Jr et al., Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. J Hepatol. 2020 Mar;72(3):441-449. [Leggi](#)

Anna Linda Zignego et al., Sofosbuvir/Velpatasvir for the treatment of Hepatitis C Virus infection. Acta Biomed. 2018 Oct 8;89(3):321-331. [Leggi](#)

Jessie Torgersen et al., Protease inhibitor-based direct-acting antivirals are associated with increased risk of aminotransferase elevations but not hepatic dysfunction or decompensation J Hepatol. 2021 Dec;75(6):1312-1322. [Leggi](#)

[Leggi](#)

[Leggi](#)

Nicola Pugliese et al., Glecaprevir/Pibrentasvir is safe and effective in Italian patients with chronic hepatitis C aged 75 years or older: A multicentre study. Liver Int. 2023 Jul;43(7):1440-1445. [Leggi](#)



**"Epatite C.**

**Mettiamoci un punto":**

**il tram della sensibilizzazione**

**arriva a Milano**

Quanto ne sanno gli italiani di epatite C? Ben poco. Sebbene 7 su 10 ne abbiano sentito parlare (73,9%), tra questi, solo il 20% conosce davvero la patologia, oltre il 40% dichiara di saperne poco o niente (42,5%) e il 37% dice “così così”. Ancora, 6 italiani su 10 sono a conoscenza di un test diagnostico per rilevare il virus HCV, ma solo 4 su 10 sanno che oggi esiste la possibilità, per i nati tra il 1969 e il 1989 e per alcune categorie di persone a particolare rischio, di sottoporsi gratuitamente a questo test. Troppo pochi, infine – solo 4 su 10 - gli Italiani a conoscenza del fatto che l'epatite C, oggi, si può curare.

Questi alcuni dei dati emersi dall'indagine demoscopica “Italiani e epatiti” condotta da AstraRicerche su un campione di 1000 italiani sul livello di conoscenza che i connazionali hanno dell'epatite C. Una fotografia che evidenzia l'importanza di promuovere una maggiore informazione per risolvere un problema di salute pubblica: sono infatti migliaia le persone che hanno contratto il virus ma non lo sanno, il c.d. sommerso.

L'assenza di sintomi, che si può protrarre anche per anni, non mette in allarme chi lo ha contratto che quindi non fa il test e non si cura. In questo modo il virus continua a passare da persona a persona e, in chi lo ha contratto, compromette progressivamente le funzionalità del fegato, arrivando anche a provocare cirrosi e tumore epatico.

Da questi presupposti nasce “Epatite C. Mettiamoci un punto”, campagna multicanale di sensibilizzazione per favorire una maggior conoscenza dell'infezione da HCV e dell'importanza del test di screening.

La campagna è stata inaugurata a Milano, in concomitanza con il Congresso EASL, attraverso il Tram della sensibilizzazione che porta nelle vie del centro del capoluogo lombardo materiali informativi sull'epatite C e sulle modalità di trasmissione, invitando la popolazione ad eseguire il test di screening.

A supportare la campagna uno spot radiofonico, il coinvolgimento di influencer e [www.epatitecmettiamociunpunto.it](http://www.epatitecmettiamociunpunto.it), un sito per conoscere l'epatite C e le sue modalità di trasmissione a partire da quattro storie di persone comuni che grazie al test hanno scoperto e curato l'infezione.

La campagna si inserisce in un più ampio contesto di lotta alle epatiti, con la volontà di contribuire al raggiungimento dell'obiettivo OMS di eradicazione del virus HCV entro il 2030. Promossa da Gilead Sciences, l'iniziativa ha il patrocinio di 7 Associazioni pazienti - Anlaidis Sezione Lombarda ETS, Anlaidis Onlus, EpaC - ETS, Associazione Milano Check Point, Cooperativa Sociale Open Group Bologna, Plus Roma, Fondazione Villa Maraini - CRI, di 3 Società Scientifiche - AISF (Associazione Italiana Studio del Fegato), SIMG (Società Italiana di Medicina Generale e del-

le Cure Primarie], SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali) e della Città Metropolitana di Milano.

“Sebbene l’epatite C sia oggi una patologia curabile, c’è ancora un’importante quota di sommerso – sottolinea **Stefano Fagioli**, Direttore Unità Complessa di Gastroenterologia, Epatologia e Trapiantologia ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Università Milano Bicocca.

In parte perché questa infezione può agire silenziosamente anche per decenni, danneggiando progressivamente il fegato e provocando una cirrosi che può trasformarsi in tumore, in parte perché non c’è adeguata consapevolezza sulle modalità di trasmissione del virus. È fondamentale, dunque, informarsi e fare il test.

In alcune regioni – continua Fagioli – è attivo un programma di screening gratuito dell’epatite C per i nati tra il 1969 e il 1989 che bisognerebbe allargare alla popolazione generale. Investire in uno screening di tutta la popolazione significherebbe infatti ridurre costi economici e sanitari in soli 4 anni, oltre a ridurre il carico di malattia e di morte, migliorando di conseguenza la qualità di vita delle persone”.

Il virus HCV si trasmette principalmente attraverso il contatto con sangue infetto, e quindi con la condivisione di oggetti per la cura personale come rasoi, spazzolini da denti, strumenti per la manicure o pedicure, lo scambio di aghi o siringhe, l’esecuzione di tatuaggi o piercing con aghi non sterili. Anche coloro che hanno subito trasfusioni di sangue o trapianti d’organo prima degli anni Novanta sono a rischio poiché fino a quel momento il virus non era conosciuto. Meno frequente l’infezione per via sessuale e da madre a figlio durante il parto.

Sono molti quindi i comportamenti o le pratiche che possono portare all’infezione da HCV. Eppure solo 1 su 10 tra gli intervi-



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 07' 52"

### **Epatite C, molto lavoro è stato fatto ma per sconfiggere il virus occorre eliminare il sommerso**

**Prof. Stefano Fagioli**

Negli ultimi 10 anni, quasi 300mila italiani sono guariti dall’infezione da epatite C, anche grazie agli antivirali ad azione diretta. Rimane però un bacino di persone che hanno l’infezione ma non ne sono consapevoli: si tratta del cosiddetto sommerso. Ciò accade in parte perché questa infezione può agire silenziosamente anche per decenni, danneggiando progressivamente il fegato e provocando una cirrosi che può trasformarsi in tumore, in parte perché non c’è adeguata consapevolezza sulle modalità di trasmissione del virus. È fondamentale, dunque, informarsi e fare il test. Per questo scopo è stata lanciata una campagna di informazione che prende il nome di "Epatite C. Mettiamoci un punto", di cui parliamo con il Prof. Stefano Fagioli, Direttore Unità Complessa di Gastroenterologia, Epatologia e Trapiantologia ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo.

stati ritiene di essere un soggetto potenzialmente a rischio epatite C. Una falsa percezione che si rispecchia nella convinzione che a rischio epatite C siano solo specifici gruppi di persone: gli intervistati mettono al primo posto i tossicodipendenti per via iniettiva (46,3%), in seconda posizione, le persone che si sono sottoposte a trasfusione o trapianto d'organo (42,90%), al terzo gli alcolisti (30,57%). Solo 2 italiani su 10 associano tatuaggi (24,8%) e piercing (23,5%) al rischio epatite C. Quota che diminuisce drasticamente per le pratiche estetiche (13,6%).

“L'esposizione a procedure medico-chirurgiche prima degli anni Novanta rappresenta il più importante fattore di rischio per l'infezione da HCV, che non è un problema confinato ai soggetti con storia di tossicodipendenza. Infatti, il virus è stato scoperto tardivamente, e fino al 1992 non sono stati disponibili test per la sua identificazione e per la conseguente messa in sicurezza delle trasfusioni, degli interventi chirurgici e di altre procedure quali la dialisi.

Ad oggi il rischio di trasmissione dell'infezione è confinato a qualche procedura estetica (i.e. tatuaggi, interventi estetici) eseguita in ambienti poco controllati e a soggetti che utilizzano sostanze ricreative – spiega **Roberta D'Ambrosio**, Specialista in Gastroenterologia; Epatologa presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano –. Ecco perché è fondamentale agire a livello nazionale con uno screening esteso, che interessi specialmente i soggetti di età superiore ai 33 anni”.

L'indagine infine mette in evidenza come la propensione a fare il test aumenti esponenzialmente quando le persone vengono informate correttamente, passando dal 29,6% al 45,5% dopo aver letto un breve testo informativo su cosa è e come si trasmette l'epatite C.

“Ecco perché – sostiene **Ivan Gardini**, Presidente di EpaC ETS – sono fondamentali le campagne di informazione locali e nazionali volte ad aumentare la conoscenza della popolazione generale su questa forma di epatite, perché solo così possiamo



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 03' 58"

### **Epatite C. Mettiamoci un punto. Fate il test, e se c'è l'infezione la cura è rapida e molto efficace**

**Ivan Gardini**

La campagna di informazione Epatite C. Mettiamoci un punto volta ad aumentare la conoscenza della popolazione generale sull'epatite C è molto importante, perché solo così è possibile ottimizzare a pieno l'opportunità dello screening gratuito nazionale per la fascia dei nati dal 1969 al 1989. Solo dalla consapevolezza dei comportamenti a rischio può nascere il sospetto di aver contratto l'infezione e quindi la volontà di sottoporsi al test diagnostico. Un test che non deve fare paura, perché oggi per l'epatite C esistono cure molto rapide ed efficaci. Ne parliamo con Ivan Gardini, Presidente di EpaC ETS.

ottimizzare a pieno l'opportunità dello screening gratuito nazionale per la fascia dei nati dal 1969 al 1989. Solo dalla consapevolezza dei comportamenti a rischio può nascere il sospetto di aver contratto l'infezione e quindi la volontà di sottoporsi al test diagnostico. Un test che non deve fare paura, perché oggi per l'epatite C esiste una cura efficace”.

Informazione e sensibilizzazione sono necessari anche per combattere stigma e falsi miti, ancora diffusi tra gli Italiani. Circa 1 intervistato su 10 (10,8% di chi conosce le epatiti) afferma che si devono evitare contatti con persone che vivono con epatite C; una percentuale che sale al 22% presso i maschi 18-29enni. Circa 4 su 10, inoltre, pensano erroneamente che ci sia un vaccino per l'epatite C e non sanno, invece, che esiste una cura.

“Sono molto felice del lancio di questa nuova campagna. Ancora una volta siamo al fianco della comunità scientifica e delle Associazioni di pazienti – afferma **Carmen Piccolo**, Direttore Medico di Gilead Sciences Italia – per costruire insieme un mondo senza epatite C. Collaborare con tutti gli attori del Sistema Salute è essenziale per fare davvero la differenza, promuovendo corretta informazione, sensibilizzazione e l'accesso a diagnosi e terapie. Sono profondamente convinta che solo unendo le nostre forze potremo raggiungere gli obiettivi fissati dall'OMS. Invito tutte le persone con un profilo a rischio a sottoporsi al test, solo così potremo sconfiggere l'epatite C”.





**Bulevirtide,  
riduce scompenso  
e mortalità nelle persone  
con epatite delta**

Nell'arco di 2 anni, la monoterapia con bulevirtide ha ridotto il rischio di scompenso e mortalità tra i pazienti con virus dell'epatite D e di cirrosi compensata rispetto ai pazienti non trattati. L'incidenza cumulativa a 2 anni di carcinoma epatocellulare (HCC) è rimasta invece invariata tra i due gruppi di pazienti.

Bulevirtide, il primo entry inhibitor della sua classe, è stato approvato dall'EMA per il trattamento dell'epatite cronica compensata delta", ha affermato la dott.ssa **Elisabetta Degasperi**, della divisione di gastroenterologia ed epatologia presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, al Congresso EASL. "Negli studi clinici di fase 2 e 3 e negli studi di vita reale, la monoterapia con bulevirtide ha prodotto tassi elevati di risposta virologica e biochimica, anche in pazienti con cirrosi".

Questo farmaco blocca l'ingresso del virus nell'epatocita perché compete a livello del recettore degli acidi biliari che è il mezzo attraverso il quale sia HBV che HDV entrano nella cellula epatica. In questo modo tale farmaco impedisce le nuove infezioni ma anche l'espansione dell'infezione già in corso nel fegato. È infatti verosimile che HDV, che a differenza di HBV non crea all'interno del nucleo una matrice replicativa sua, abbia bisogno di una continua infezione degli epatociti. Per tale motivo bloccare l'ingresso del virus contribuisce a ridurre nel tempo il carico dell'infezione.

## **Bulevirtide viene autosomministrata quotidianamente sottocute alla dose di 2 mg.**

In uno studio caso-controllo, condotto nella vita reale, i ricercatori hanno valutato l'impatto della monoterapia con bulevirtide sugli eventi correlati al fegato e sulla mortalità in pazienti con cirrosi correlata all'HDV tra 176 pazienti trattati (età mediana, 49 anni; 59% uomini) da uno studio retrospettivo, europeo, multicentrico rispetto a una coorte storica di 140 pazienti non trattati (età mediana, 40 anni; 78% uomini). I risultati di interesse includevano eventi correlati al fegato e mortalità complessiva.

Al basale, la coorte trattata aveva l'alanina transaminasi pari a 77 U/L, un livello di albumina di 4 g/dL, il 100% con un punteggio CPT A e il 55% con varici; la coorte non trattata aveva un ALT di 102 U/L, albumina di 4 g/dL, il 94% con un punteggio CPT A e il 46% con varici. Il follow-up mediano è stato rispettivamente di 15 e 91 mesi.

Secondo i risultati dello studio, tra i pazienti trattati con bulevirtide in monoterapia, il 77% ha ottenuto una risposta virologica, il

63% una risposta biochimica e il 51% una risposta combinata a 2 anni. L'incidenza cumulativa dell'HCC de-novo era simile tra il gruppo non trattato e quello trattato (6,6% contro 3,7%); tuttavia, i tassi di scompenso erano più elevati nel gruppo non trattato (9,1% contro 3,6%).

I risultati dell'analisi aggiustata del peso del trattamento con probabilità inversa hanno mostrato che i pazienti trattati avevano un "rischio significativamente ridotto" per eventi correlati al fegato di tutti i tipi (HR=0,38; IC al 95%, 0,24-0,6) e scompenso (HR=0,32; IC al 95%, 0,16-0,63). Il rischio di HCC era simile tra i gruppi.

Degasperi ha riferito che nel complesso si sono verificati pochi eventi correlati al fegato, con quattro decessi in ciascun gruppo.

"Inoltre, cinque pazienti della coorte trattata con bulevirtide sono stati sottoposti a trapianto di fegato e la maggior parte dei decessi non era correlata al fegato", ha aggiunto.

La sopravvivenza globale era simile tra i due gruppi e il rischio di morte per tutte le cause "era comparabile", hanno riferito i ricercatori.

"Questa analisi preliminare suggerisce che un ciclo di 24 mesi di monoterapia con bulevirtide può prevenire lo scompenso ma non l'HCC nei pazienti con cirrosi compensata correlata all'H-DV", ha affermato Degasperi. "Sono necessari ulteriori studi con coorti più ampie e follow-up esteso per confermare questi dati".

### **Bibliografia**

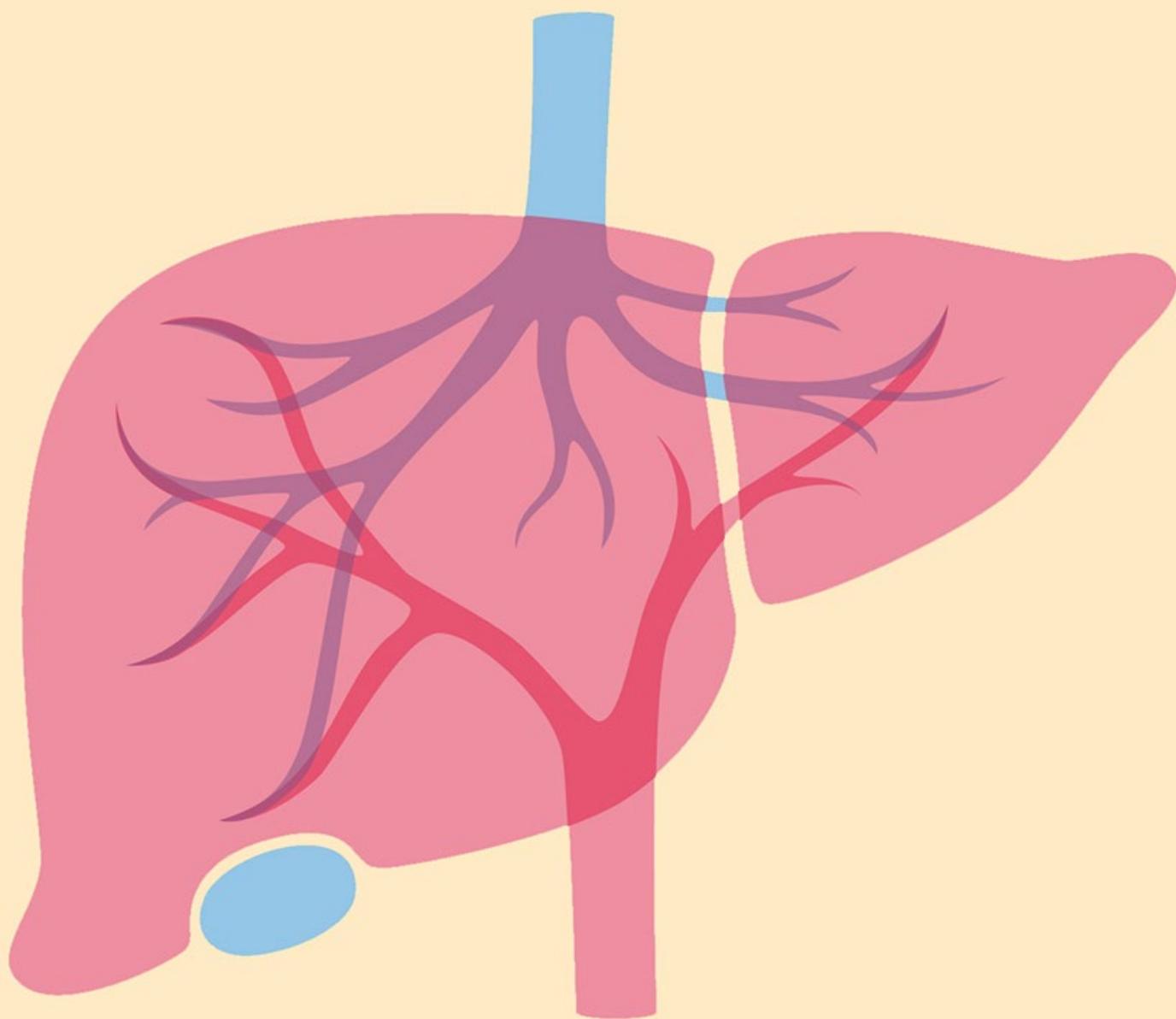
Degasperi E, et al. Bulevirtide monotherapy prevents liver decompensation and reduces mortality in patients with HDV-related cirrhosis: A case control study with propensity score weighted analysis. EASL Congress; June 5-8, 2024; Milano

# **COLANGITE BILIARE PRIMITIVA**

**EPATITI VIRALI**

**COLANGITE BILIARE PRIMITIVA**

**ALTRE NEWS**



**Colangite biliare primitiva,  
positivi i dati a lungo  
termine di elafibranor,  
anche la qualità di vita  
associata al prurito**

In occasione del congresso sono stati presentati nuovi dati late-breaking che dimostrano l'efficacia a lungo termine di elafibranor nella gestione della progressione di malattia in pazienti con colangite biliare primitiva (PBC) dopo 78 settimane di trattamento.

Nel periodo variabile in doppio cieco dello studio di Fase III **ELATIVE** sulla PBC, è stato anche dimostrato il potenziale di elafibranor nel migliorare la qualità di vita (QoL) correlata al prurito, misurata in riferimento al dominio del prurito nel questionario PBC-40 e nel questionario 5-D.

Elafibranor è una molecola innovativa, agonista del recettore PPAR, con il potenziale di essere il primo di una nuova classe di farmaci. Al momento la molecola è in fase di revisione da parte della Food and Drug Administration statunitense (FDA), dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e dell'Autorità regolatoria per i Medicinali e i Prodotti Sanitari del Regno Unito (MHRA).

I dati presentati al Congresso EASL per i pazienti sottoposti a visita in doppio cieco alla settimana 78 (30 pazienti trattati con elafibranor e 13 con placebo) hanno dimostrato che l'efficacia di elafibranor si è mantenuta dopo 78 settimane di trattamento, con il 70% dei pazienti trattati che hanno raggiunto l'endpoint composito della risposta biochimica rispetto allo 0% registrato tra i trattati con placebo. La risposta biochimica è stata definita come fosfatasi alcalina (ALP)  $< 1,67 \times$  limite superiore della norma (ULN), una diminuzione dell'ALP  $\geq 15\%$  e bilirubina totale (TB)  $\leq$  ULN.

L'ALP e la bilirubina sono importanti predittori della progressione della PBC. Una riduzione dei livelli di entrambi può indicare una riduzione del danno epatico e un miglioramento della funzionalità epatica. La normalizzazione dell'ALP per i pazienti trattati con elafibranor si è mantenuta fino alla settimana 78, così come per altri importanti biomarcatori di danno epatico come la bilirubina totale e la gamma-glutamyl transferasi.

“La comunità scientifica è molto felice di questi risultati che offriranno nuove prospettive e qualità di vita ai pazienti italiani - ha affermato il Prof. **Pietro Invernizzi**, Professore dell'Università di Milano-Bicocca e Responsabile del Centro per le Malattie Autoimmuni del Fegato dell'IRCCS San Gerardo dei Tintori di Monza - Inoltre, la disponibilità di un registro cui stanno contribuendo numerosi centri epatologici del nostro Paese consentirà una gestione sempre più adeguata e a misura di paziente”.

Sono stati inoltre presentati nuovi dati dello studio ELATIVE sugli esiti riferiti dai pazienti alla settimana 52, che hanno dimostrato il potenziale effetto benefico di elafibranor sulla qualità di vita correlata al prurito, compresi gli effetti positivi sul sonno e sul functioning. Il trattamento con elafibranor ha portato ad una elevata riduzione del punteggio del questionario 5D Itch,

che si articola in cinque dimensioni (grado, durata, dimensione, disabilità e distribuzione), rispetto al placebo.

Con elafibranor è stata anche osservata una riduzione clinicamente significativa rispetto al placebo nel dominio del prurito del questionario PBC-40, con una percentuale più elevata di pazienti trattati con elafibranor, rispetto al placebo, che ha riscontrato un miglioramento dei parametri della qualità di vita correlata al prurito che includono: misure della gravità del prurito, i disturbi del sonno e l'impatto emotivo del prurito.

Nel parametro relativo alla durata del prurito nella scala 5-D, il 58% dei pazienti trattati con elafibranor ha riportato una riduzione del prurito alla settimana 52, rispetto al 27% con il placebo. Inoltre, l'80% dei pazienti trattati con elafibranor ha mostrato un miglioramento fino a non avere disturbi del sonno o solo ritardi occasionali, rispetto al 30% con il placebo. I miglioramenti nei questionari 5-D e PBC-40 mettono in evidenza il potenziale di elafibranor nel ridurre sia la gravità dei sintomi della PBC sia il loro impatto sulla qualità di vita.

“Questi dati sono importanti perché confermano nel medio-lungo termine i risultati positivi già dimostrati dal farmaco, aggiungendo nuovi chiari segnali a favore di un vantaggio anche nella gestione del prurito tipico della malattia” ha dichiarato il Prof. **Umberto Vespasiani Gentilucci**, Università Campus Bio-Medico di Roma Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma.

La PBC è una malattia epatica colestatica autoimmune, rara e progressiva, nella quale l'organismo attacca e distrugge gradualmente i piccoli dotti biliari del fegato. Se non trattata, la bile e le tossine possono accumularsi e causare cicatrici nel fegato, portando anche all'insufficienza epatica.

I sintomi della PBC, tra cui fatigue e prurito, possono incidere in modo significativo sulla qualità di vita. Tuttavia, anche se alcune persone che vivono con la PBC non presentano sintomi, il rischio di progressione della malattia e di danni al fegato persiste, pertanto è essenziale intervenire con una gestione attiva della malattia.

“La colangite biliare primitiva è una malattia rara e progressiva con un grave impatto sulla qualità di vita delle persone che ne sono colpite a causa dell'importante fatigue e del prurito – ha affermato **Ivan Gardini**, Presidente di EpaC, l'associazione italiana di pazienti con epatiti e malattie del fegato - Poter contare su nuove opzioni terapeutiche e su un'informazione sempre più chiara e capillare sulla malattia sono elementi fondamentali per poter intervenire in modo rapido e offrire di conseguenza una migliore qualità di vita ai pazienti”.

"Siamo molto incoraggiati dai risultati dello studio ELATIVE – afferma **Davide Salvioni**, Presidente AMAF onlus - Questi dati dimostrano che elafibranor ha il potenziale per essere un trattamento efficace a lungo termine per la PBC, in grado di migliorare non solo i biomarcatori di malattia, ma anche la qualità della vita dei pazienti riducendo il prurito. Questo ci fa sperare di poter avere come alleato un farmaco in grado di contrastare la progressione della patologia. Attendiamo quindi con impazienza l'approvazione di elafibranor per questa importante indicazione".

## Informazioni sullo studio clinico ELATIVE

ELATIVE è uno studio clinico di Fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con estensione a lungo termine in aperto (NCT04526665). ELATIVE ha l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di elafibranor 80 mg una volta al giorno in confronto al placebo per il trattamento delle persone con PBC con una risposta inadeguata o intolleranza all'acido ursodesossicolico (UDCA), lo standard terapeutico attuale di prima linea per la PBC.

Lo studio ha arruolato 161 pazienti randomizzati in proporzione 2:1 che hanno ricevuto elafibranor 80 mg una volta al giorno oppure il placebo. I pazienti con una risposta inadeguata all'UDCA hanno continuato a ricevere UDCA in associazione con elafibranor o placebo, mentre i pazienti incapaci di tollerare l'UDCA hanno ricevuto solo elafibranor o placebo. I pazienti hanno proseguito il trattamento loro assegnato dopo la settimana 52, finché tutti i pazienti non hanno completato il loro ciclo o per un massimo di 104 settimane. Anche durante questo periodo sono stati raccolti dati e sono state condotte ulteriori analisi, in particolare nel corso della settimana 78.

## La colangite biliare primitiva (PBC)

La PBC è una malattia epatica colestatica autoimmune, rara e progressiva, nella quale l'organismo attacca e distrugge gradualmente i piccoli dotti biliari del fegato. Se non trattata, la bile e le tossine possono accumularsi e causare cicatrici nel fegato, portando anche all'insufficienza epatica.

La PBC è caratterizzata da un'alterazione del flusso biliare (nota come colestasi) e dall'accumulo di acidi biliari tossici nel fegato, che portano all'infiammazione e alla distruzione dei dotti biliari epatici e causano un aumento dei livelli di ALP, ALT e GGT nonché della bilirubina totale.

Tuttavia, anche se alcune persone che vivono con la PBC non presentano sintomi, il rischio di progressione della malattia e di danni al fegato persiste; pertanto, è essenziale intervenire con una gestione attiva della malattia. Si stima che questa condizione autoimmune cronica colpisca circa 100mila persone negli Stati Uniti, la maggior parte delle quali sono donne di età compresa tra i 30 e i 60 anni.

I primi sintomi più comuni della PBC sono prurito e affaticamento, che in alcuni casi possono essere debilitanti e compromettere in modo significativo la qualità della vita di una persona. La progressione della PBC è associata a un aumento del rischio di mortalità legata al fegato.

Pochi giorni fa l'FDA ha approvato il primo agonista PPAR, elafibranor, che ha evidenziato dati promettenti di efficacia e sicurezza negli studi registrativi e anche in nuove analisi presentate al congresso EASL e presentate in questo Instant Book. Tale farmaco potrebbe andare a coprire bisogni non soddisfatti dai farmaci attualmente utilizzati.

I farmaci ad oggi in uso, infatti, possono rallentare il danno epatico e impedirne la progressione, ma sono insufficienti in circa il 40% delle persone. Questo è dovuto al fatto che molti individui continuano ad avere test epatici anormali con le attuali opzioni di trattamento, e questi trattamenti non riducono uno dei principali sintomi persistenti, il prurito, che ha un impatto sulla qualità della vita delle persone affette da PBC. Elafibranor ha mostrato dati interessanti anche sul prurito.

## Fda approva Elafibranor, primo agonista PPAR

È di pochi giorni fa la notizia dell'approvazione accelerata Fda di elafibranor per il trattamento della colangite biliare primitiva (PBC). Il farmaco, che sarà disponibile per via orale, è il primo rappresentante di una nuova classe, quella dei doppi agonisti del recettore attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR) alfa e delta. In quasi un decennio è il primo nuovo farmaco approvato per il trattamento della PBC.

L'approvazione riguarda la formulazione in compresse da 80mg utilizzate in combinazione con acido ursodeossicolico (UDCA) negli adulti con risposta inadeguata a UDCA, o in monoterapia in pazienti che manifestano intolleranza per UDCA. Il nuovo farmaco è prescrivibile con effetto immediato negli Stati Uniti nei pazienti che presentano i requisiti di elegibilità.

L'esatto meccanismo d'azione di elafibranor non è completamente noto. Sebbene non sia controindicato, la scheda tecnica ne sconsiglia l'uso nei pazienti con cirrosi scompensata.

Poiché elafibranor è stato approvato nell'ambito del percorso accelerato dell' Fda, utilizzando un endpoint biomarcatore surrogato, i suoi benefici in termini di sopravvivenza o di prevenzione dello scompenso epatico "non sono stati dimostrati". Per mantenere l'approvazione dovrà essere condotto uno studio di conferma per verificarne i benefici clinici.

La richiesta, che ha ottenuto la revisione prioritaria, si basa sui dati positivi dello studio di fase III ELATIVE, pubblicato sul NEJM. Lo studio ha dimostrato un beneficio del 47% con elafibranor più UDCA sull'endpoint primario composito, rispetto a placebo più UDCA. L'obiettivo principale di risposta alla colestasi è stato definito come fosfatasi alcalina (ALP)  $<1,67$  volte il limite superiore della norma (ULN), una riduzione dell'ALP di almeno il 15% e bilirubina totale  $\leq$ ULN a un anno.



**Seladelpar nella colangite  
biliare primitiva,  
efficacia e sicurezza  
mantenuta nel tempo**

La terapia con seladelpar, agonista selettivo del PPAR-delta, presenta un profilo di efficacia e sicurezza sostenuto e costante nel lungo periodo, mostrando miglioramenti in particolare sul prurito e sul danno epatico. I dati presentati supportano ulteriormente il profilo del farmaco osservato in studi precedenti, compresa la capacità di normalizzare i valori di ALP in molte delle persone con PBC.

Seladelpar consente di ottenere miglioramenti biochimici rapidi e duraturi e clinicamente significativi del prurito e del danno epatico nei pazienti con colangite biliare primitiva (PBC), sia con che senza cirrosi epatica compensata. È quanto emerge da due analisi ad interim dello studio di estensione a lungo termine ASSURE che ha incluso persone affette da PBC che hanno partecipato a precedenti studi clinici su seladelpar (studi legacy) e partecipanti allo studio pivotal di Fase 3 RESPONSE.

## Il farmaco

Seladelpar, un trattamento in fase di sperimentazione per le persone affette da PBC, è un agonista selettivo del recettore delta attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR-delta, o del-par), per via orale, primo nella sua categoria.

Si è dimostrato che PPAR-delta regola le vie principali del metabolismo e delle malattie epatiche. I dati preclinici e clinici supportano la sua capacità di regolare i geni coinvolti nella sintesi degli acidi biliari, dell'infiammazione, della fibrosi, del metabolismo, dell'immagazzinamento e del trasporto dei lipidi.

## Dallo studio RESPONSE ad ASSURE

ASSURE è uno studio di fase 3 a lungo termine, in aperto, che valuta il profilo di sicurezza e di efficacia di seladelpar, in adulti con PBC che avevano già partecipato ad altri studi clinici sulla stessa patologia il medesimo farmaco. Lo studio sta attualmente arruolando fino a 500 persone affette da PBC in 160 siti in tutto il mondo.

I partecipanti hanno ricevuto 10 mg di seladelpar, una volta al giorno, per un massimo di 155 settimane nell'attuale analisi del gruppo ASSURE. L'analisi ad interim di due anni, con data di chiusura dei dati al 31 gennaio 2024, ha incluso 179 partecipanti agli studi precedenti e 158 partecipanti allo studio registrativo di Fase 3 RESPONSE.

La prima analisi, condotta su 337 pazienti affetti da PBC, con e senza cirrosi, ha dimostrato che il trattamento con seladelpar ha un effetto protratto fino a 2 anni sulla colestasi e sui marcatori di danno epatico, oltre a una riduzione duratura del prurito. Inoltre, questo farmaco è sicuro e ben tollerato in questa popolazione di pazienti.

Si tratta di risultati coerenti con lo studio pivotal di fase 3 RESPONSE che aveva dimostrato che seladelpar migliora significativamente i biomarcatori epatici dell'attività della malattia e i sintomi del prurito a 12 mesi nei pazienti con PBC che avevano una risposta inadeguata o un'intolleranza all'acido ursodesossicolico (UDCA), lo standard di cura, e non avevano una storia di scompenso epatico. I pazienti con cirrosi sono stati ammessi all'arruolamento.

Un totale di 158 pazienti dello studio RESPONSE, sia del braccio con placebo che di quello con trattamento attivo, sono stati trasferiti nello studio ASSURE. Un altro sottogruppo di 179 pazienti è stato selezionato da precedenti studi controllati con seladelpar verso placebo (definiti "studi legacy"), tra cui lo studio ENHANCE. Tutti i partecipanti all'analisi attuale hanno ricevuto 10 mg di seladelpar, una volta al giorno, per un massimo di 155 settimane.

Dei partecipanti agli studi precedenti, 99 hanno completato 24 mesi di terapia con seladelpar e 164 hanno completato un anno.

Dei 99 partecipanti agli studi precedenti che hanno completato 24 mesi di trattamento con seladelpar, il 70% ha raggiunto l'endpoint composito di risposta, che comprende livelli di fosfatasi alcalina (ALP) inferiori a 1,67 volte il limite superiore della norma (ULN), una diminuzione dei livelli di ALP di almeno il 15% e livelli di bilirubina totale (TB) pari o inferiori all'ULN.

Il 42% di questi partecipanti ha, inoltre, raggiunto la normalizzazione dell'ALP a 24 mesi, un indicatore di progressione della malattia epatica. Per i 164 partecipanti agli studi precedenti che hanno completato 12 mesi di trattamento con seladelpar, il 73% ha raggiunto l'endpoint di risposta composita clinicamente significativo, e il 42% ha ottenuto la normalizzazione dell'ALP.

Dato che quest'ultimo parametro è riconosciuto come un importante marcatore surrogato della progressione della malattia nella PBC, gli specialisti si stanno orientando verso la normalizzazione come obiettivo terapeutico, che potrebbe essere potenzialmente raggiunta grazie a questo farmaco, se approvato.

Per quanto riguarda i pazienti che sono stati trasferiti da RESPONSE, 102 sono stati sottoposti a 18 mesi di trattamento con seladelpar e 29 a due anni. Il 62% dei pazienti del gruppo a 18 mesi ha raggiunto l'endpoint composito e il 33% ha ottenuto la normalizzazione dell'ALP, mentre il 72% del gruppo a 24 mesi ha raggiunto l'endpoint composito e il 17% ha ottenuto la normalizzazione dell'ALP.

Tra i pazienti a cui, nello studio RESPONSE, era stato somministrato un placebo e che poi sono passati al trattamento con seladelpar, il 75% ha raggiunto l'endpoint composito, il 27% ha avuto

una normalizzazione dell'ALP a 6 mesi, mentre il 94% ha raggiunto l'endpoint composito e il 50% la normalizzazione dell'ALP a 12 mesi.

Gli endpoint secondari chiave hanno incluso la normalizzazione dell'ALP e cambiamenti negli enzimi epatici (ALP, bilirubina totale, gamma-glutamyl transferasi [GGT], alanina transaminasi [ALT] e aspartato aminotransferasi [AST]).

## Il sollievo del prurito è importante per la qualità della vita

Tra i partecipanti allo studio che al basale avevano riportato un punteggio pari o superiore a quattro sulla scala di valutazione numerica (NRS) per il prurito, i pazienti legacy a 12 e 24 mesi di trattamento hanno riportato una riduzione media di 3,8 e 3,1, rispettivamente. Anche i partecipanti di RESPONSE hanno riportato una riduzione media di 3,8.

Questo livello di riduzione dell'NRS è considerato clinicamente significativo e consente ai pazienti di passare da un prurito moderato o grave a un prurito lieve, e questo è un enorme vantaggio per la qualità della vita di questi pazienti.

La PBC è una malattia complessa e l'UDCA, l'attuale trattamento di prima linea per la PBC, è inadeguato fino al 40% dei pazienti e che i trattamenti di seconda linea, in particolare l'acido obetico-lico, possono causare prurito. È necessario sia il controllo della malattia che quello dei sintomi. A volte è possibile controllare la prima ma non i secondi, mentre il controllo sintomatico è molto importante, soprattutto nel caso del prurito.

## Pazienti con PBC e cirrosi

Un'analisi separata di ASSURE ha riguardato un sottogruppo di 17 pazienti con PBC e cirrosi che hanno completato 24 mesi di trattamento. I risultati (abstract OS-019) sono stati presentati da **Stuart Gordon**, professore di medicina alla Wayne State University School of Medicine ed epatologo all'Henry Ford Hospital di Detroit.

In questa analisi, l'età media dei pazienti è stata di 60,8 anni, il 91,4% era di sesso femminile, l'88,6% era Child-Pugh A e il 22,9% presentava ipertensione portale, mentre la rigidità epatica media al basale mediante FibroScan era di 19,9 kPa.

Tra le misure biochimiche al basale vi sono: ALP media di 245,4 U/L, bilirubina totale media di 0,995 mg/dL, GGT media di 216,1 U/L e ALT media di 36,6 U/L.

Un totale di 11 partecipanti (65%) ha raggiunto l'endpoint composito a 24 mesi, con normalizzazione dell'ALP in quattro pazienti

(24%). La variazione percentuale media complessiva rispetto al basale dell'ALP è stata di circa -30% e della bilirubina totale di circa -14%. Altri cambiamenti nei marcatori biochimici hanno incluso riduzioni rispetto al basale di GGT e ALT di circa -30% e -10%, rispettivamente. Non è stata osservata alcuna variazione dell'AST.

Mentre l'80% dei pazienti con cirrosi "ha avuto un evento avverso di qualche tipo", non si sono verificati eventi avversi gravi correlati al trattamento.

Dunque, questo trattamento potrebbe stabilizzare la malattia o addirittura migliorarla anche in pazienti con malattia avanzata e cirrotici.

### **Bibliografia**

Trivedi PJ et al., Long-term efficacy and safety of open-label seladelpar treatment in patients with primary biliary cholangitis (PBC): interim results for 2 years from the ASSURE study.

Poster Presentations. LBP-040. EASL, 5-8 giugno 2024 Milano

Gordon SC et al., Efficacy and safety of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis and compensated liver cirrhosis in the open-label, long-term ASSURE safety study: interim results. Oral Presentations. OS-019. EASL, 5-8 giugno 2024 Milano



# ALTRE NEWS

ALTRE NEWS

COLANGITE BILIARE PRIMITIVA

EPATITI VIRALI

**Steatoepatite associata  
a disfunzione metabolica  
e fibrosi: miglioramenti  
grazie a tirzepatide.  
Studio sul NEJM**

Da uno studio di fase 2 su pazienti affetti da steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH) e fibrosi moderata o grave è emerso che, grazie al trattamento con tirzepatide, il 44%-62% dei partecipanti ha ottenuto la risoluzione della patologia senza peggioramento della fibrosi rispetto al 10% del placebo. Il 51%-55% di quelli che hanno assunto il farmaco ha ottenuto almeno uno stadio di miglioramento della fibrosi senza peggioramento della MASH rispetto al 30% del placebo. La tirzepatide ha anche portato a una perdita di peso.

E' quanto presentato al congresso e pubblicato contemporaneamente su The New England Journal of Medicine.

La tirzepatide, un agonista recettoriale a lunga durata d'azione del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (Gip) e del peptide 1 simile a glucagone (Glp-1), è risultata più efficace del placebo nella risoluzione della steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH) e nel miglioramento della fibrosi, secondo i risultati dello studio di fase 2 Synergy-Nash.

La MASH è una malattia epatica progressiva associata a complicazioni epatiche e morte.

## Il farmaco

Tirzepatide ha un'elevata affinità per i recettori del Gip e del Glp-1 ed è altamente selettivo per quelli umani. Entrambi i recettori sono presenti nelle cellule endocrine  $\alpha$  e  $\beta$  del pancreas, nel cuore, nel sistema vascolare, nelle cellule immunitarie (leucociti), nell'intestino e nei reni. I recettori del GIP sono presenti anche sugli adipociti. Inoltre, sono espressi nelle aree del cervello importanti per la regolazione dell'appetito.

Il farmaco migliora il controllo glicemico abbassando le concentrazioni glicemiche a digiuno e postprandiali in pazienti con diabete di tipo 2 attraverso diversi meccanismi.

Tirzepatide è indicato in aggiunta a una dieta povera di calorie e a un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso corporeo, inclusi la riduzione del peso e il mantenimento del peso, in pazienti adulti con un indice di massa corporea (IMC) iniziale di:

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obesità), o
- da  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (sovrappeso) in presenza di almeno una co-morbidità correlata al peso (ad esempio ipertensione, dislipidemia, apnea ostruttiva nel sonno, malattia cardiovascolare, prediabete o diabete mellito di tipo 2).

## Lo studio

Lo studio Synergy-Nash di fase 2, di ricerca della dose, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, ha coinvolto pazienti con MASH confermata dalla biopsia e fibrosi di stadio F2 o F3 (moderata o grave). I 190 partecipanti sono stati

assegnati in modo casuale a ricevere tirzepatide sottocutanea (5 mg, 10 mg o 15 mg) o placebo una volta alla settimana per 52 settimane.

Complessivamente, circa il 42% dei partecipanti aveva una fibrosi F2 e oltre il 57% una fibrosi F3. La percentuale di fibrosi F3 era numericamente più elevata nei gruppi placebo (64,6%) e tirzepatide 5 mg (63,8%).

L'età media del gruppo di studio era di 54 anni; il 57% era di sesso femminile, l'86% era di razza bianca e il 36% ispanica; l'indice di massa corporea medio era di 36; il 58% aveva il diabete di tipo 2 e l'A1c era pari a 6,5. Il punteggio di attività della NAFLD (NAS) era 5,3.

I risultati dei test non invasivi al basale erano coerenti con la popolazione dello studio di MASH con fibrosi F2/F3 e  $NAS \geq 4$ .

L'end point primario è stato la risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi a 52 settimane. Un end point secondario chiave è stato il miglioramento (riduzione) di almeno uno stadio di fibrosi senza peggioramento della MASH.

Si tratta di due end point approvabili per lo sviluppo di una terapia MASH e, pertanto, aumentano le probabilità di successo dell'utilizzo di tale strategia in un contesto di fase 3. Altri endpoint secondari hanno incluso una diminuzione di  $\geq 2$  punti nella NAS con una riduzione  $\leq 1$  punto in due o più componenti della NAS.

## Risoluzione della MASH, nessun peggioramento della fibrosi

Tra i 190 partecipanti che sono stati randomizzati, 157 (83%) è stato sottoposto a biopsie epatiche alla settimana 52, fornendo così i risultati per l'analisi attuale.

Tra i pazienti trattati con tirzepatide, le percentuali di risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi sono state del 43,6% nel gruppo da 5 mg, del 55,5% nel gruppo da 10 mg e del 62,4% nel gruppo da 15 mg, rispetto al 10% del gruppo placebo ( $P < .001$  per tutti e tre i confronti).

La fibrosi è migliorata di almeno uno stadio senza peggioramento della MASH nel 54,9% dei partecipanti al gruppo tirzepatide da 5 mg, nel 51,3% del gruppo tirzepatide da 10 mg e nel 51,0% del gruppo tirzepatide da 15 mg rispetto al 29,7% del gruppo placebo ( $P < 0,001$  per tutte le differenze di rischio rispetto al placebo).

Nei partecipanti che hanno assunto tirzepatide sono stati osservati anche cambiamenti nella NAS e nei sottopunteggi per le singole componenti della NAS, tra cui steatosi, infiammazione dei lobuli e palloncino epatocellulare.

I ricercatori hanno utilizzato un endpoint composito di una riduzione  $\geq 2$  punti della NAS con una diminuzione  $\geq 1$  punto in almeno due componenti della NAS. Nei gruppi trattati con tirzepatide, il 71,7%, il 78,3% e il 76,6%, rispettivamente nei gruppi da 5, 10 e 15 mg, hanno raggiunto questo endpoint rispetto al 36,7% del placebo.

L'imaging del grasso epatico con la risonanza magnetica (MRI-PDF) ha mostrato riduzioni dal basale di -45,7, -41,3, -57,0 nei partecipanti che assumevano tirzepatide, rispettivamente, da 5, 10 e 15 mg. Le differenze rispetto al placebo erano tutte statisticamente significative.

La tirzepatide ha portato a un significativo calo ponderale sia nei pazienti con diabete sia in quelli senza diabete. La variazione percentuale del peso corporeo rispetto al basale è stata di -10,7%, -13,3% e -15,6%, rispettivamente nei gruppi di tirzepatide da 5 mg, 10 mg e 15 mg, a fronte di una perdita di peso di -0,8% nel gruppo placebo.

## Il profilo di sicurezza

Gli eventi avversi sono stati più numerosi nei pazienti che hanno assunto tirzepatide (92,3%) rispetto a quelli che hanno assunto placebo (83,3%). Quelli più comuni nei gruppi in terapia con il farmaco sono stati eventi gastrointestinali, la maggior parte dei quali (96%) di gravità lieve o moderata. L'interruzione del trattamento si è verificata nel 4,2% dei partecipanti, e tale dato è simile tra i pazienti che hanno assunto tirzepatide o placebo.

Per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi gravi, la percentuale è stata simile, pari al 6,3% per i pazienti che assumevano il principio attivo e al 6,2% per quelli che assumevano placebo; il 2,8% dei soggetti trattati con farmaco e il 4,2% di quelli sotto placebo sono andati incontro a cirrosi. Non è stata riscontrata alcuna evidenza di danno epatico indotto dal farmaco.

Il profilo di sicurezza di questo farmaco in una popolazione MASH è stato generalmente simile a quello osservato negli studi di fase 3 sul diabete di tipo 2 e sull'obesità.

## Conclusioni

In questo studio di fase 2 che ha coinvolto partecipanti con MASH e fibrosi moderata o severa, il trattamento con tirzepatide per 52 settimane è stato più efficace del placebo per quanto riguarda la risoluzione della patologia senza peggioramento della fibrosi.

Lo studio è stato condotto su una popolazione di pazienti relativamente "gravi", il che rappresenta uno dei suoi punti di forza. Inoltre, ha evidenziato una chiara risposta e una dose-dipendenza.

In termini di fibrosi, i risultati appaiono numericamente solidi ma sono un po' più difficili da interpretare.

Saranno necessari studi più ampi e più lunghi per valutare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza della tirzepatide per il trattamento della MASH.

## Un'area terapeutica in forte sviluppo

I dati relativi al trattamento della MASH sono molto importanti per aprire la strada a una nuova potenziale indicazione d'uso per tirzepatide, attualmente commercializzato per il diabete di tipo 2 e la gestione dell'eccesso di peso corporeo.

Lo scorso marzo la Fda statunitense ha approvato resmetirom (Madrigal Pharmaceuticals), un agonista orale del recettore dell'ormone tiroideo a livello del fegato (THR- $\beta$ ), come prima opzione terapeutica per la MASH con un percorso accelerato. Tuttavia i dati positivi del trial SYNERGY-NASH suggeriscono che un approccio a doppio agonismo GLP-1/GIP potrebbe essere in grado di affrontare le forme più avanzate della malattia, dal momento che i pazienti arruolati nello studio presentavano fibrosi di stadio due o tre al basale.

Infatti i risultati ottenuti con tirzepatide possono competere con quelli di fase III con resmetirom, nei quali la dose più alta del farmaco (100 mg) ha consentito al 26% dei pazienti di ottenere un miglioramento di almeno uno stadio nella fibrosi epatica senza peggioramento della malattia a 24 settimane.

Di recente Viking Therapeutics ha presentato i risultati degli endpoint secondari dello studio di fase IIb VOYAGE nella MASH con il farmaco sperimentale VK2809, un agonista selettivo del THR- $\beta$ , dopo aver precedentemente riferito il raggiungimento dell'endpoint primario. Nello specifico, fino al 75% dei pazienti in trattamento attivo ha ottenuto la risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi rispetto al 29% dei pazienti nel braccio di controllo e fino al 57% dei pazienti ha riscontrato un miglioramento di almeno 1 stadio della fibrosi senza peggioramento della MASH rispetto al 34% del gruppo placebo.

### Bibliografia

Rohit Loomba et al., Tirzepatide for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis: results of the SYNERGY-NASH phase 2 trial LBO-001. Late-breaker Orals. ILC 2024. 5-8 giugno Milano.

Rohit Loomba et al., Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis N Engl J Med. 2024 Jun 8. [Leggi](#)



EPATITI VIRALI

COLANGITE BILIARE PRIMITIVA

ALTRE NEWS

# Trapianto di microbiota fecale quale ruolo nell'encefalopatia epatica?

Il trapianto di microbiota fecale rappresenta una nuova strategia che potrebbe prevenire/ridurre le recidive dell'encefalopatia epatica, una complicanza frequente e grave sia della malattia epatica cronica che dell'insufficienza epatica acuta, che causa uno stato simile alla demenza.

Il trapianto di microbiota fecale (FMT), noto anche come trapianto di microbiota intestinale, potrebbe prevenire le recidive di encefalopatia epatica (HE) nei pazienti affetti da cirrosi.

Con il FMT, si trasferisce un ecosistema di microbi "buoni", in modo da modificare il microbioma intestinale dei pazienti con malattia epatica avanzata; così facendo si ottiene il risultato di ridurre la tossicità cerebrale associata.

Come dimostrano i risultati di uno studio randomizzato controllato di fase 2, presentato nel capoluogo lombardo, è emerso come il FMT ha ridotto in modo significativo le recidive di HE rispetto al placebo nei pazienti con cirrosi in trattamento standard. Non solo il FMT è risultato più vantaggioso, ma non ha avuto importanza la via di somministrazione, orale o tramite clistere, il che è positivo perché quest'ultima via di somministrazione pare piuttosto sgradita. Anche il profilo del donatore (vegano o onnivoro) e l'intervallo di dosi non hanno influito sull'efficacia del FMT.

## Encefalopatia epatica

L'encefalopatia epatica è una complicanza frequente e grave sia della malattia epatica cronica che dell'insufficienza epatica acuta, come anche di uno shunt porto-sistemico. L'HE causa uno stato simile alla demenza: si manifesta con un ampio spettro di anomalie neuropsichiatriche, da alterazioni subcliniche (lieve deterioramento cognitivo) a disorientamento, confusione e coma marcati. L'onere clinico ed economico dell'HE è considerevole e contribuisce notevolmente a compromettere la qualità della vita, la morbilità e la mortalità.

Il trattamento principale dell'HE è costituito da disaccaridi non assorbibili come il lattulosio e la rifaximina. Tuttavia, tali terapie standard spesso non danno risultati, il che significa che il paziente viene frequentemente ricoverato in ospedale. Questo è un onere per la famiglia e per i pazienti ed è molto difficile da gestire dal punto di vista clinico e psicosociale. Sono necessari strumenti migliori per prognosticare quali pazienti svilupperanno l'HE, ma le strategie basate sul microbioma e sulla metabolomica paiono promettenti.

## Lo studio

Lo studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo ha coinvolto un totale di 60 pazienti con cirrosi che avevano sofferto di HE. Di età compresa tra i 61 e i 65 anni, i partecipanti avevano punteggi MELD (Model for End-Stage Liver Disease) di 12-13, tutti assumevano lattulosio e rifaximina e tutti aveva-

no manifestato l'ultimo episodio di encefalopatia epatica 8-13 mesi prima.

I partecipanti presentavano simili livelli cognitivi di base, Sickness Impact Profile (SIP) e gravità della cirrosi. Sono stati esclusi i soggetti con infezioni recenti, che assumevano altri antibiotici, con un punteggio MELD > 22, che avevano ricevuto un trapianto o che erano immunosoppressi.

I partecipanti allo studio sono stati suddivisi in quattro gruppi in base alla somministrazione terapeutica (n=15 ciascuno):

- terapia FMT attiva orale e clistere (gruppo 1),
- FMT attiva orale e clistere con placebo (gruppo 2),
- placebo orale e clistere con FMT attiva (gruppo 3)
- placebo per via orale e mediante clistere (gruppo 4).

La dose di FMT è stata somministrata con una frequenza pari a zero (tutti i placebo), oppure una, due o tre, a distanza di un mese l'una dall'altra.

Tra coloro che, in aggiunta alle cure standard, hanno ricevuto la FMT attiva, i due terzi l'hanno avuta da donatori onnivori e un terzo quella da vegani.

Le unità formanti colonie utilizzate erano standard e uguali sia che venissero somministrate tramite capsule orali che tramite clistere. Una procedura simile a quanto fatto nello studio di fase 1.

Sono state eseguite analisi intent-to-treat (ITT) con dati a 6 mesi. Gli esiti primari sono stati la sicurezza e la recidiva di HE (definita come di grado  $\geq 2$  secondo i criteri di West-Haven). Gli outcome secondari hanno incluso altri eventi avversi, variazioni delle infezioni, della gravità della cirrosi e della cognizione, nonché gli esiti riferiti dai pazienti. È stata inoltre condotta una rivalutazione statistica per la recidiva di encefalopatia epatica. I pazienti sono stati seguiti per 6 mesi o fino al decesso.

## I risultati

La recidiva di HE è stata più alta (40%) nei pazienti del gruppo 4 rispetto a quelli del gruppo 1 (13%), del gruppo 2 (13%) e del gruppo 3 (0%), così come le ospedalizzazioni legate a problemi epatici (47% vs 7%-20%).

Con la FMT sono migliorati i punteggi SIP totali/fisici e psichici (p=0,003).

Quando tutti i pazienti sono stati inclusi nell'analisi, la ricorrenza dell'encefalopatia epatica è risultata correlata al numero di dosi [odds ratio [OR], 0,27; 95% CI, 0,10-0,79; p=0,02], al sesso maschile [OR, 0,16; 95% CI, 0,03-0,89; p=0,04] e alla SIP fisica [OR, 1,05; 95% CI, 1,01- 1,10, p=0,05].

Tuttavia, analizzando i risultati relativi ai soli riceventi di FMT, non state riscontrate correlazioni tra le recidive e il dosaggio, la via di somministrazione e la fonte del donatore.

Tra i pazienti trattati con il solo placebo, 6 (40%) hanno avuto una recidiva rispetto ai 4 (8,8%) trattati con FMT. La risposta di un paziente che ha ricevuto almeno una dose di FMT è stata migliore di quella di un soggetto che non ne ha ricevuta nessuna.

Sei pazienti si sono ritirati: due del gruppo 1 sono morti in seguito a encefalopatia epatica e cadute, mentre uno del gruppo 2 è morto dopo una crisi epilettica. Altri tre non sono tornati per le visite di controllo. Quattro pazienti hanno sviluppato infezioni, tra cui peritonite batterica spontanea, colecistite e cellulite, tutte non correlate alla FMT.

## Conclusioni

I risultati di questo trial evidenziano il ruolo centrale del microbiota intestinale della disbiosi nella fisiopatologia dell'encefalopatia epatica.

Questa ricerca può essere particolarmente importante per i pazienti immunocompromessi che sono a maggior rischio di trasmissione di infezioni. Anche il fatto che la via di somministrazione non sia significativa va considerato un risultato rilevante, poiché la somministrazione orale è molto più percorribile rispetto a quella per clistere. Inoltre, come anticipato, è auspicabile trovare un'alternativa alla rifaximina e al lattulosio, che sono spesso mal tollerati.

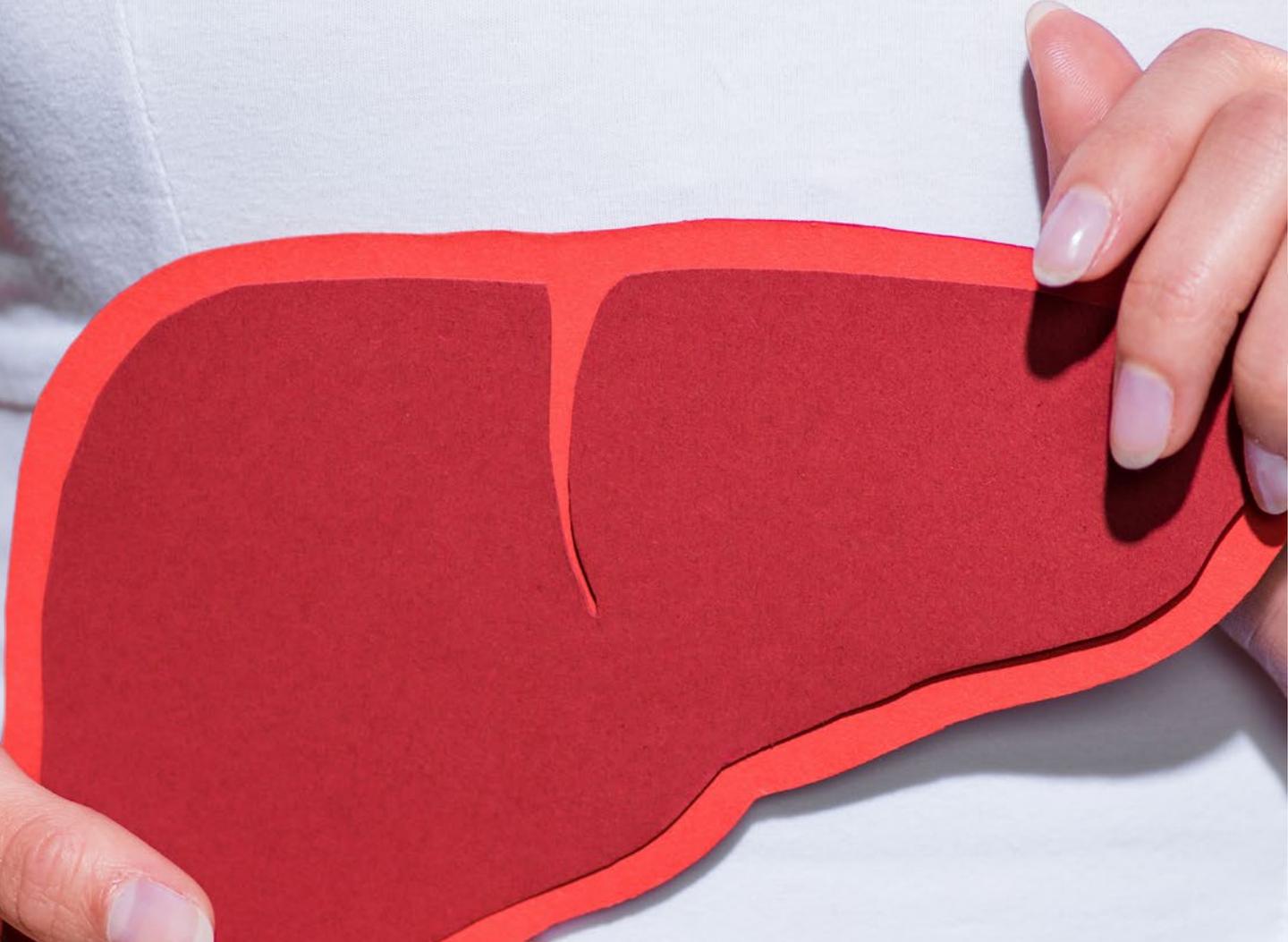
Questa ricerca di fase 2 pone le basi per studi più ampi di fase 3 in pazienti che non rispondono alla terapia di prima linea. A parere degli autori, considerando che la FMT sembra essere ben tollerata ed efficace in questi pazienti, se lo studio più ampio di fase 3 mostrerà risultati simili, si può sperare che questa diventi una terapia standard.

## Bibliografia

Bajaj et al. Thematic trial: phase 2 dose-ranging randomized clinical trial of capsular or enema fecal microbiota transplant to prevent hepatic encephalopathy in cirrhosis already on Rifaximin and Lactulose. General Session I: GS-001. EASL, 5-8 giugno 2024 Milano

Badal BD, Bajaj JS. Hepatic Encephalopathy: Diagnostic Tools and Management Strategies. *Med Clin North Am.* 2023 May;107(3):517-531

Rose CF et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol.* 2020 Dec;73(6):1526-1547.



**Grave insufficienza epatica  
acuta su cronica,  
tassi di mortalità elevati  
tra i pazienti in attesa  
di trapianto di fegato**

Come rilevato dall'analisi ad interim dei dati dello studio globale CHANCE, le persone con grave insufficienza epatica acuta che insorge su una malattia epatica cronica (ACLF) avevano una maggiore probabilità di decesso rispetto a quelle senza ACLF mentre aspettavano un trapianto di fegato, nonostante tassi di sopravvivenza simili se avessero ricevuto un trapianto.

L'ACLF è una condizione caratterizzata da insufficienza multiorgano e da un rischio molto elevato di decesso, che si verifica in pazienti con cirrosi che presentano scompenso acuto, ha spiegato il relatore **Rajiv Jalan**, dello University College di Londra. Secondo ricerche precedenti il rischio di decesso a 28 giorni tra i pazienti con punteggio ACLF di 2 o 3 è compreso tra il 30 e il 90%.

Tra luglio 2021 e ottobre 2023 lo studio CHANCE ha arruolato pazienti provenienti da 66 centri di trapianto di fegato in 21 paesi in Asia, Europa, America Latina e Nord America e il reclutamento si è concluso una volta raggiunti i 1.000 partecipanti. In termini demografici, i soggetti del Nord America erano più giovani, con un'età media di 49 anni rispetto a 55 anni in Europa, 57 in America Latina e 51 in Asia ( $P < 0,001$ ). Le comorbilità e i punteggi MELD (che variavano tra 30 a 35) erano relativamente simili tra i paesi.

## Necessità urgente di riformare il sistema di assegnazione degli organi

L'analisi ad interim ha incluso i risultati di 823 pazienti, 376 nel Gruppo 1, 313 nel Gruppo 2 e 134 nel Gruppo 3. Di questi, 236 pazienti del Gruppo 1 (68%) e 265 del Gruppo 2 (79%) avevano ricevuto trapianti ( $P < 0,001$ ).

Tra i pazienti con ACLF di grado 2/3 (Gruppo 1), il 28% è deceduto o è stato cancellato dalla lista d'attesa per un trapianto di fegato rispetto al 16% dei soggetti con ACLF di grado 0/1 e un punteggio MELD (Model For End Stage Liver Disease)  $> 20$  (Gruppo 2;  $P < 0,001$ ) ha riferito Jalan.

In un gruppo con ACLF grave che ancora non era in lista d'attesa per il trapianto (Gruppo 3), l'85% è deceduto. In questi pazienti l'eziologia principale della malattia epatica era la cirrosi associata all'alcol, rispetto al 56% e al 48% dei Gruppi 1 e 2 ( $P < 0,001$ ), riscontrando nella cirrosi associata all'alcol un probabile pregiudizio al trapiantare questa popolazione di pazienti, ha commentato Jalan.

Quando i ricercatori hanno esaminato la mortalità in base alla gravità dell'ACLF in base ai punteggi MELD-Na, il 50% dei soggetti con ACLF di grado 2/3 con un punteggio MELD-Na inferiore a 25 è deceduto in attesa di un trapianto. «Questo suggerisce che

questi sono pazienti svantaggiati negli attuali programmi di lista d'attesa» ha fatto presente il relatore.

L'analisi dei tassi di mortalità a 3 mesi dopo il trapianto in base ai gradi ACLF al momento del trapianto ha evidenziato il 9% dei decessi nel Gruppo 1 e il 7% di decessi nel Gruppo 2, con percentuali di mortalità a 3 mesi in funzione dello stadio ACLF di:

- ACLF 3: 14%
- ACLF2: 7%
- ACLF 1: 4%
- Nessuna ACLF: 7%

Il rischio di decesso post-trapianto anche nei soggetti con ACLF 2/3 non era significativamente diverso ( $P=0,051$ ) rispetto a quelli con cirrosi scompensata. «I pazienti con ACLF di grado 3 hanno un rischio di decesso leggermente più elevato dopo il trapianto di fegato, ma bisogna tenere presente che senza trapianto il rischio è quasi del 70-80%» ha specificato.

Il relatore ha concluso sottolineando che, se questi risultati provvisori saranno confermati nell'analisi completa dello studio, ne conseguirà un forte sostegno alla necessità di aumentare l'accesso al trapianto di fegato in un possibile cambiamento nel sistema di allocazione degli organi per questa popolazione di pazienti con ACLF molto grave.



## Come superare i limiti dell'attuale sistema di valutazione dell'ACLF?

«Come possiamo ottenere degli indicatori oggettivi e verificabili che indichino che si tratta di ACLF 1, 2 o 3?» ha domandato **W. Ray Kim**, della Stanford Health Care in California e presidente dell'American Association for the Study of Liver Diseases, in riferimento alla mancanza di definizioni concordate a livello globale per la classificazione ACLF. «Vorrei incoraggiare i vostri ricercatori a identificare dei parametri oggettivi sui quali tutti possano fare affidamento».

«Questa è una questione molto importante» ha concordato Jalan. «Dobbiamo fare in modo di generare un punteggio basato sui numeri piuttosto che sul modo in cui i medici valutano il paziente. Credo che il riscontro del grado ACLF 3 sia abbastanza chiaro, mentre è meno semplice per ACLF 2 per via di un certo grado di sovrapposizione».

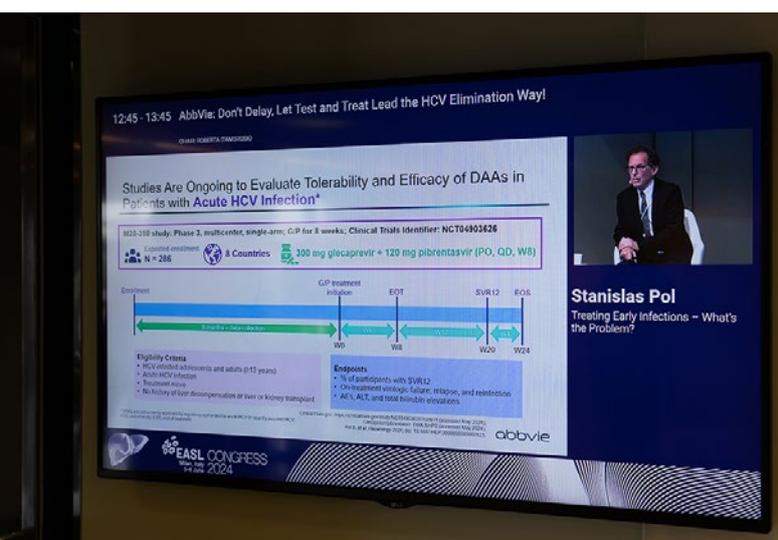
Jalan ha aggiunto che il suo gruppo sta lavorando su un nuovo sistema di punteggio che incorpora i rapporti di rischio e che potrebbe superare i limiti del punteggio ACLF del Chronic Liver Failure Consortium (CLIF-C). «Penso che dobbiamo assicurarci che gli organi dei pazienti ai quali attribuiamo un punteggio ACLF 3 abbiano effettivamente questo grado di insufficienza epatica acuta su cronica».

### Bibliografia

Jalan R. Current graft allocation policies underestimate the mortality of patients with severe acute-on-chronic liver failure on the transplant waiting list: Interim results of the CHANCE study. EASL 2024; Presentation LBO-004.



CLICCA QUI PER VEDERE LA FOTOGALLERY





# Terapie innovative per un domani migliore

Ci impegniamo ogni giorno per fare la differenza  
nella vita delle persone.

Sviluppiamo terapie e soluzioni supportando i pazienti  
e le comunità in cui viviamo.

FOCUS.  
TOGETHER.  
FOR PATIENTS  
AND SOCIETY.

Innovating beyond medicine.

 IPSEN

Seguici su: [www.ipsen.com](http://www.ipsen.com)



# METTIAMOCI UN PUNTO

FACCIAMO IL TEST  
E FERMIAMO L'EPATITE C

Oggi l'epatite C è curabile. Eppure, in Italia ci sono ancora migliaia di persone che hanno contratto l'infezione e non lo sanno.

Una trasfusione negli anni 80, un intervento chirurgico negli anni 70, un tatuaggio fatto in casa o in condizioni igienico-sanitarie non ottimali: spesso le modalità con cui si trasmette il virus non si conoscono o sembrano riguardare solo alcune categorie di persone.

Ma non è così. Potrebbero riguardare anche te.

Informati sull'epatite C e sulle possibili occasioni di contagio. Parla con il tuo medico, fai il test.

E passa parola. **L'epatite C oggi si può curare.**



**EPATITE C**  
**METTIAMOCI**  
**UN PUNTO**

Un'iniziativa di informazione  
e sensibilizzazione promossa da



Con il patrocinio di



## PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

## EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

## AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

## DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

## PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan - www.franbe.it

## HANNO REALIZZATO LO SPECIALE



**Emilia Vaccaro**

*Testi, coordinamento editoriale e video*



**Paola Gregori**

*Testi*



**Davide Cavaleri**

*Testi*



**Elisa Spelta**

*Video*



**Lorenzo Cappon**

*Videomaker*