

EASL 2018

The Home of Hepatology

THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS

Parigi, 11-15 aprile 2018

PDF INTERATTIVO



**112 PAGINE
19 INTERVISTE
35 ARTICOLI**

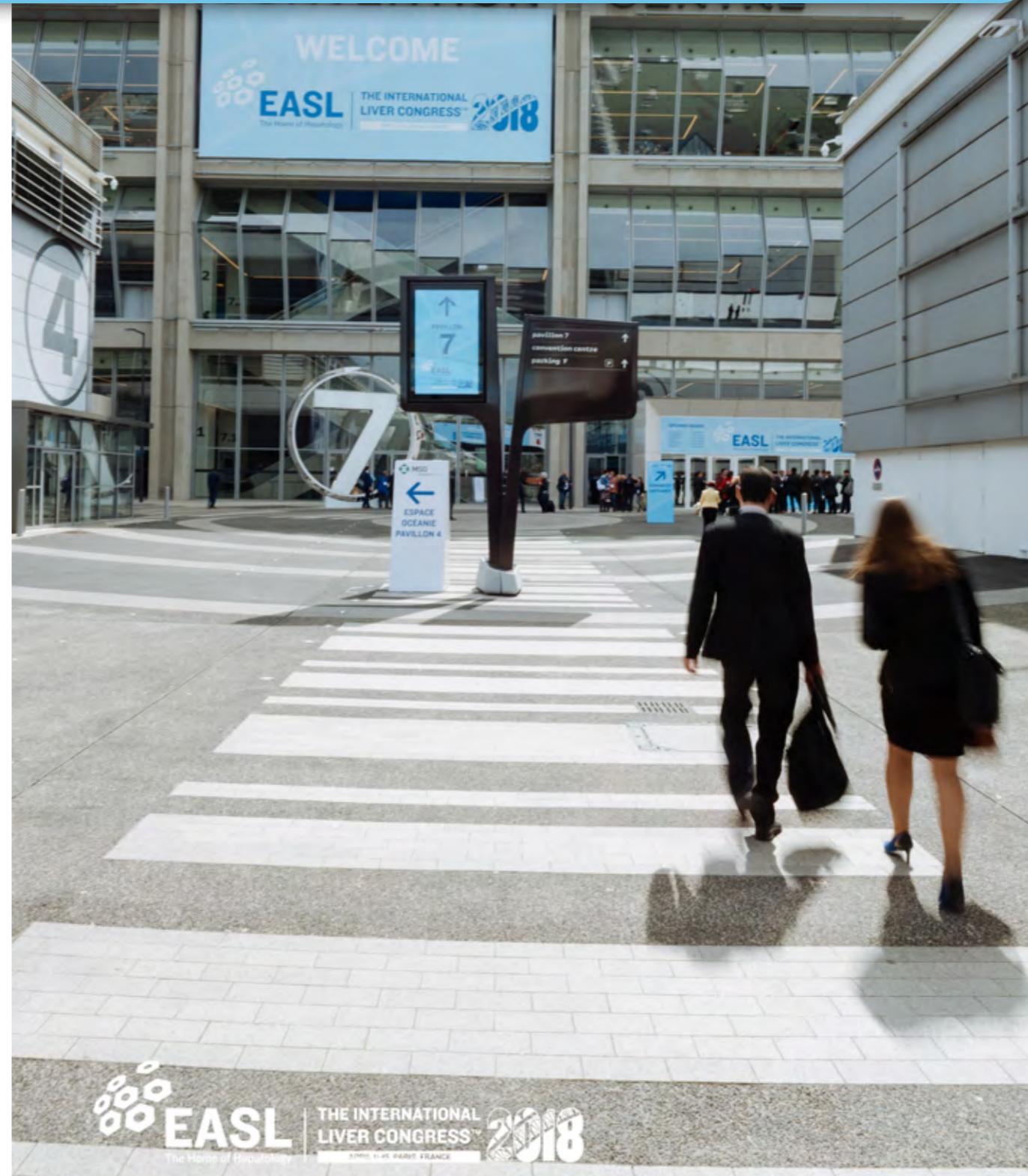


International Liver Meeting 2018, novità a 360° sulle malattie epatiche

Farmaci che consentono la guarigione dall'epatite C in soli due mesi, test diagnostici per valutare lo stato di salute epatico meno invasivi e con alta precisione, nuove speranze in sviluppo per la malattia del fegato grasso e per la sua forma più grave la steatoepatite non alcolica. Queste e tante altre novità in ambito di ricerca sulle patologie del fegato sono state presentate a Parigi dall'11 al 15 aprile durante la 53^a edizione dell'International Liver Meeting, l'appuntamento annuale dell'EASL (European Association for the Study of the Liver).

Oggi abbiamo la possibilità di guarire dall'epatite C anche quando sono presenti comorbidità e quando i pazienti sono in stadio cirrotico di malattia. Questo successo è dovuto agli antivirali ad azione diretta (DAA), farmaci potenti che agiscono direttamente sul virus e in poche settimane consentono la sua eliminazione. I tempi della terapia si sono molto accorciati e in questa edizione del congresso sono stati presentati risultati che parlano di guarigione con solo 8 settimane di terapia in pazienti non cirrotici con tutti i genotipi virali e si sono accese delle speranze anche per durate ancora più brevi.

I numeri dei pazienti trattati aumentano ma il numero delle infezioni non sta calando così drasticamente probabilmente in dipendenza dalle nuove sorgenti da cui contrarre il virus. Bisogna intervenire anche con programmi di prevenzione e diagnosi precoce, non solo in ambito di HCV ma anche di altre epatiti come il caso dell'epatite A che ha visto un'esplosione anche nel nostro Paese come mostrato dai dati lombardi presentati al congresso.



Si stanno affinando anche le tecniche diagnostiche in particolare per la rilevazione delle varici esofagee spesso presenti e sanguinanti nei pazienti cirrotici e i biomarkers per i pazienti con malattia del fegato grasso e steatoepatite non alcolica. Per questa patologia sono in corso numerosi studi clinici su nuove molecole che stanno producendo buoni risultati. Per ora la migliore prevenzione e terapia rimane una corretta alimentazione e l'esercizio fisico costante.

Anche in tema di colangite biliare primitiva ci sono novità per il trattamento ma ancora in fase II di sperimentazione come un agonista del recettore nucleare farnesoide X (FXR) e un agonista selettivo del PPAR- δ .

Dati presentati sull'epatopatia alcolica mostrano che questo problema è la prima causa di trapianto di fegato negli Usa in pazienti senza carcinoma epatocellulare. L'abuso di alcol sta mie-

tendo vittime soprattutto tra i giovani e giovanissimi con nuove e vecchie mode come il binge drinking che comportano gravi danni epatici. Allo studio ci sono molecole per diminuire il craving da alcol.

Il problema dell'antibiotico resistenza diventa ancora più importante e gravoso se ad esserne colpiti sono pazienti cirrotici. In questi pazienti le infezioni batteriche sono comuni e rappresentano una delle più importanti cause di complicazioni epatiche, progressione dell'insufficienza epatica e mortalità.

Anche per le malattie genetiche rare come le porfirie epatiche acute (AHP) ci sono novità in terapia con tecnologia che sfrutta l'RNA interference.

Tutte queste problematiche sono state affrontate nel dettaglio in questo speciale accompagnate da immagini e video esplicativi.



Malattie epatiche in Europa, il progetto Hepahealth racconta una situazione negativa

Qual è l'onere delle malattie epatiche in Europa? Per rispondere a questa domanda l'EASL ha commissionato uno studio nei vari stati europei, il progetto HEPAHEALTH, i cui dati sono stati raccolti in un report presentato all'International Liver Congress 2018 a Parigi, in Francia. Si tratta della seconda panoramica commissionata dal EASL e comprende 35 paesi in totale: i Paesi dell'UE, l'Islanda, il Kazakistan, la Norvegia, la Russia, la Serbia, la Svizzera e l'Uzbekistan.

Gli obiettivi del rapporto erano: riferire sull'ultimo carico epidemiologico delle malattie del fegato nei Paesi sopra citati; presentare i dati sui principali fattori di rischio per le malattie del fegato; ed effettuare una revisione sugli interventi di sanità pubblica.

Da quando EASL ha pubblicato la sua prima panoramica nel 2013, la situazione non è migliorata. In particolare, la mortalità per cancro del fegato è aumentata e solo pochi Paesi hanno visto una diminuzione o addirittura una stabilizzazione dei tassi dal 1980.

L'Europa ottiene il primato di più alto consumatore di bevande alcoliche al mondo e gli sforzi per ridurre il consumo di alcol sono in stallo in molti paesi. Allo stesso modo, i tassi di obesità sono aumentati dal 2013 in quasi tutti i Paesi in cui il rapporto è stato esaminato e le percentuali di malattia del fegato grasso non alcolico (NAFLD) stanno aumentando di conseguenza. Nell'Europa meridionale e orientale l'epatite virale è la principale causa di mortalità per malattia del fegato.

Gli aspetti sottolineati nel report

La malattia del fegato uccide presto: due terzi di tutti i potenziali anni di vita persi a causa di una malattia del fegato sono anni di vita lavorativa. Questo contrasta con altre malattie, come l'ictus, in cui la maggior parte dei decessi si verifica dopo i 65 anni.

Divisione geografica e reddito: la mortalità per malattia epatica è diminuita nell'Europa occidentale e centrale dal 1970. La maggior parte dei paesi con tassi di epatite più elevati o in aumento è localizzata nelle zone più povere dell'Unione europea e nei paesi dell'ex Unione Sovietica.

Regno Unito e Finlandia si discostano dal resto delle tendenze dell'Eu-



ropa occidentale e nordica; entrambi i paesi hanno registrato forti aumenti della mortalità per malattie del fegato dal 1970.

Cosa fare?

Le vaccinazioni per il virus dell'epatite B e lo screening dei derivati del sangue in tutta l'UE dall'inizio degli anni '90 hanno contribuito a ridurre drasticamente il numero di infezioni da HBV.

Devono essere implementate politiche di riduzione del danno e strategie di micro-eliminazione, se si vuole avere un impatto sui tassi di infezione da virus dell'epatite C. La nuova generazione di antivirali ad azione diretta eliminerà in larga misura i casi di HCV a condizione che i governi garantiscano l'accesso al trattamento a tutti i pazienti.

È chiaro che la prevenzione è la chiave per ridurre altre malattie del fegato, in particolare per l'epatite alcolica e l'obesità, in cui i trattamenti efficaci non esistono o non sono molto efficaci. I Paesi europei devono fare di più per promuovere una riduzione del consumo di alcol e per ridurre i livelli di obesità. L'Unione Europea e i suoi stati membri erano leader mondiali nelle politiche progressiste di salute pubblica: è ora che tornino in sella e salvino un'altra generazione dalle malattie del fegato.

Epatite C

- Epatite C, i problemi ancora aperti dalla voce dell'associazione pazienti
- Glecaprevir/pibrentasvir efficace e ben tollerato sull'HCV nella real life europea
- Epatite C, conferme dalla real life elbasvir/grazoprevir
- Sofosbuvir/velpatasvir in pazienti con HCV di genotipo 3 con cirrosi: 12 settimane per mettere ko il virus
- Maggiori benefici clinici ed economici se si tratta precocemente l'epatite C
- Epatite C, grazoprevir/elbasvir sicuro anche per le donne in terapia con anticoncezionali o con la TOS
- Sofosbuvir/velpatasvir, in 8 settimane guarisce anche il genotipo 3 dell'HCV
- Epatite C di genotipo 5 o 6, alti tassi di risposta virologica sostenuta a 12 settimane con la combinazione glecaprevir/pibrentasvir
- Epatite C, collegamento con uno specialista della cura facilita l'accesso al trattamento per i tossicodipendenti
- Risposta virologica sostenuta alla terapia orale per l'epatite C associata a calo di mortalità. Dati italiani 'real life'
- Studio Magellan-3: ritrattamento con glecaprevir/pibrentasvir ancora efficace
- Genotipo 1b e 4 dell'HCV, elbasvir/grazoprevir elimina il virus dopo solo 8 settimane.
- Trapianti HCV-correlati e sopravvivenza post-trapianto nettamente migliorati in Europa grazie agli antivirali ad azione diretta
- Maggior accesso al trattamento dell'HCV: secondo l'OMS si può

Epatite C, i problemi ancora aperti dalla voce dell'associazione pazienti

Avere i farmaci per curare l'epatite C non vuol dire aver risolto tutti i problemi dei pazienti. Oggi ci sono diverse difficoltà da affrontare, dai fondi dedicati e non del tutto spesi, alle differenze regionali di accesso alle terapie, ai pazienti che aspettano di essere curati in strutture non autorizzate, ma anche detenuti e consumatori di sostanze.

Abbiamo affrontato questi ed altri aspetti con il dr. **Marco Bartoli**, di Epac onlus che abbiamo incontrato all'International Liver Congress da poco conclusosi a Parigi.

Circa un mese fa è stato pubblicato il report parziale dell'AIFA in cui viene riepilogata la spesa per i farmaci sostenuta da Gennaio a Novembre 2017, compresi quelli innovativi.

Da questa analisi risulta che alla fine di ottobre dello scorso anno era stata spesa sola una parte del fondo innovativi, largamente utilizzato per i farmaci anti HCV. Se tale inutilizzo fosse confermato, è bene ricordare che tali risorse andranno restituite alla quota indistinta del FSN (fondo sanitario nazionale).

Il rapporto Osmed chiarirà definitivamente le informazioni preliminari divulgate.

Se l'obiettivo annuale di avviare alla cura 80.000 pazienti stabilito da AIFA non verrà raggiunto e contestualmente non verranno utilizzate tutte le risorse per il 2018, sarà necessario valutare l'origine del problema e soprattutto capire se ciò dipende da carenze amministrative o da altri problemi.



Dott. Marco Bartoli

[Epatite C, accesso alle terapie e criticità da affrontare](#)

 **GUARDA IL VIDEO**

“Al momento attuale sembra che le terapie avviate procedano bene per l'anno 2018; nel primo trimestre 2018 sono state dispensate 18 mila terapie che sono più del doppio rispetto allo stesso periodo del 2017 e superiori di 8-9 mila unità rispetto al 2016” ha dichiarato Bartoli.

“Lo scorso anno, prima della rimozione delle restrizioni di accesso, in aprile 2017” - ha puntualizzato Bartoli- “il trend era paradossalmente inferiore a quello del 2016. Da maggio si è avuto un incremento che a fine anno era di poco superiore al 2016 (+11 mila terapie).”



Pertanto, per velocizzare la presa in carico dei pazienti sarebbe necessario organizzare una rete in ogni regione che distribuisca i pazienti in maniera equa.

Oltre alla necessità di una distribuzione ragionata dei pazienti, bisogna fare un'analisi approfondita sui centri per capire ulteriori problemi come la carenza di personale o l'assenza di regole per l'avvio dei pazienti alle strutture autorizzate.

“Il problema si pone poiché esistono centri non autorizzati che ancora oggi, come testimoniato dai pazienti, trattengono i pazienti stessi che restano in attesa per mesi o anni senza fornire la possibilità di scegliere. Ciò accade spesso poiché i medici responsabili delle strutture non autorizzate “sperano” di ricevere l'autorizzazione ad erogare le terapie dei farmaci innovativi” ha sottolineato Bartoli.

È necessario un PDTA condiviso dalle varie regioni su alcune attività chiave da effettuare per la presa in carico di tutti i pazienti già diagnosticati, invece oggi, oltre al Veneto, sono rarissime le regioni che stanno elaborando un piano strategico adeguato per una totale eliminazione dell'epatite nel territorio.

“Come associazione”-ha osservato Bartoli- “abbiamo scritto le nostre proposte all'interno dell'ultimo dossier da noi prodotto e divulgato, sulle differenze di accesso regionali, reperibile sul nostro sito www.epac.it”.

Cosa è successo negli ultimi mesi e anni?

Nel 2015 e 2016 era prevedibile un rallentamento delle tempistiche di avvio al trattamento, considerata la tipologia di pazienti difficile da trattare.

Con la rimozione delle restrizioni, è stato possibile iniziare a curare pazienti con malattia meno grave e con terapie molto più snelle, veloci, e quindi meno impegnative per medici e pazienti che si è tradotto in un incremento delle persone curate.

“Perciò, in linea teorica, le liste di attesa dovrebbero diminuire progressivamente e in numerose strutture si è già arrivati ad avere liste di attesa molto brevi. D'altra parte non tutte le strutture sono uguali, lungo lo stivale si passa da strutture in grado di erogare 80 terapie al mese a strutture in cui erogano 2-3 terapie al mese” ha precisato Bartoli, aggiungendo: “Sicuramente questi ultimi sono centri più piccoli, a volte anche evitati erroneamente dal paziente che preferisce essere curato in una struttura “più nota” o da uno specifico medico”.



Popolazioni speciali

Altro problema da analizzare e risolvere sono le “popolazioni speciali” ovvero gruppi di pazienti particolari come detenuti e persone che utilizzano droghe: nelle carceri ai pazienti viene fornita la terapia, ma non esistono dei percorsi standard di presa in carico e cura condivisi, tutto è lasciato all’iniziativa spontanea di alcuni singoli medici.

Ad oggi solo due regioni hanno iniziato dei percorsi che coinvolgono anche le carceri. Negli Istituti penitenziari è importante anche incentivare la diagnosi e semplificare il percorso di inquadramento clinico ad esempio noleggiando dei fibroscan portatili.

“Come Epac abbiamo realizzato un progetto chiamato Enehide, in collaborazione con la SIMSPe (società italiana di medicina e sanità penitenziaria) dentro l’Istituto detentivo di Viterbo all’interno del quale era già operativo un reparto di malattie infettive

dedicato. Dopo una serie di incontri, distribuzione di materiale informativo tra i detenuti, tra il personale che vi lavora e tra la polizia penitenziaria, abbiamo raccolto dei questionari da cui sono emersi anche livelli di apprendimento soddisfacenti.

A breve uscirà il report riassuntivo da cui si evincerà che la volontà dei detenuti di sottoporsi al test anti HCV è incrementato dal 50% all’85% nel periodo successivo agli incontri. Fare informazione è dunque l’approccio principale per incentivare lo screening che va ripetuto periodicamente considerata la popolazione a rischio più elevato di infezione e reinfezione.

Anche per quanto riguarda gli utilizzatori di droghe, l’informazione va fatta direttamente sia agli utenti dei SerT (Servizi per le Tossicodipendenze) sia agli operatori, prendendo spunti da modelli operativi che hanno dimostrato di funzionare” ha aggiunto Bartoli.

Linee guida post eliminazione del virus

Eliminata l'infezione da HCV, il paziente non può essere abbandonato e quindi è necessario definire delle regole chiare per la gestione delle persone nel post terapia anche e soprattutto a beneficio del medico di famiglia.

Nei pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi, dopo l'eliminazione del virus, il paziente rimane in condizione di rischio per insorgenza di epatocarcinoma ed è quindi necessaria una sorveglianza clinica e strumentale ben definita e ripetuta nel tempo. Tali indicazioni sono per ora contenute nelle linee guida condivise AISF-SIMG (aggiornate nel 2017) che sottolineano come il paziente con fibrosi avanzata o cirrosi vada monitorato ogni 6 mesi.

Analogamente per il paziente meno grave, le linee guida europee e americane consigliano un controllo annuale per i primi due anni, per poi concludere ogni tipo di accertamento se non insorgono più problematiche.

“In virtù di questi controlli, dovrà essere ridefinita la durata dell'esenzione per patologia 016- ha commentato Bartoli- poiché attualmente ha una durata quinquennale e - ad un paziente che elimina il virus- non viene rinnovata, a meno che il rinnovo non sia motivato dallo specialista.

Il rischio è che il paziente potrebbe trovarsi nella condizione di dover pagare esami anche costosi e certamente EpaC cercherà di intervenire presso il Ministero della Salute in merito a questo tema”.

Screening ed emersione del sommerso, cosa facciamo oggi?

Per quanto riguarda lo screening oggi non esiste né un programma nazionale specifico, tantomeno linee guida condivise.



Esistono certamente dei punti fermi, poiché lo screening è raccomandato in una serie di gruppi di persone come ad esempio i sopracitati detenuti e tossicodipendenti, ma anche sex workers, pazienti HIV positivi, ed altri.

Oltre a questi esiste anche una parte della popolazione che per vicende storiche o per localizzazione geografica può essere stata esposta negli anni passati a un maggiore rischio.

“Tuttavia, studi recenti evidenziano che la maggior parte dei soggetti inconsapevoli è riscontrabile in cittadini sopra i 65 anni mentre, per la popolazione generale, non è chiara la prevalenza che, a noi di EpaC, risulta più bassa di quella ipotizzata.

In altre parole se davvero si desidera eliminare l'infezione su tutto il territorio, non vi è altra strada che uno screening generalizzato che però comporta dei costi elevati” ha puntualizzato Bartoli.

Una decisione non facile che potrebbe essere agevolata effettuando screening localizzati, ad esempio tutti i cittadini afferenti a una provincia o ASL, per poi analizzarne i risultati e poter prendere decisioni appropriate.

Fallimento dei nuovi antivirali ad azione diretta

Esistono casi di pazienti in cui il trattamento con antivirali ad azione diretta fallisce. EpaC fa parte di un gruppo di lavoro AIFA che sta elaborando delle linee guida nazionali per il ritratta-

mento poiché esistono alcune terapie che sono state studiate appositamente anche per i pazienti più difficili da curare.

In conclusione, il piano nazionale di eliminazione sta procedendo in tutto lo stivale italiano anche se ci sono differenze regionali nel numero di trattamenti e nei programmi adottati. Bisogna ancora fare molto sia in termini diagnostici che terapeutici, ma le premesse nel 2018 sono alquanto soddisfacenti.



Glecaprevir/pibrentasvir efficace e ben tollerato sull'HCV nella real life europea

Studi condotti in Italia e Germania confermano l'efficacia e la sicurezza di glecaprevir/pibrentasvir (G/P) in pazienti con infezione da virus dell'epatite C cronica, con tassi di soppressione della viremia simili a quelli osservati negli studi clinici. È quanto presentato in occasione dell'International Liver Congress appena conclusosi a Parigi.

Glecaprevir (un inibitore della proteasi NS3/4A) coformulato con pibrentasvir (un inibitore NS5A) è una combinazione antivirale (DAA) relativamente nuova e ad azione diretta approvata in più paesi durante il 2017 per il trattamento dell'infezione cronica da HCV negli adulti.

Studi di fase 2 e 3 hanno riportato tassi elevati di SVR12 e un profilo di sicurezza favorevole. Fino ad ora, non sono mai stati segnalati studi sul mondo reale con G/P in gruppi più ampi di pazienti con infezione da HCV.

I primi due studi sono stati condotti in Italia e in Germania e presentati all'ILC 2018 riportando alti tassi di risposta virologica sostenuta (SVR), definita come RNA dell'HCV non rilevabile 4 e 12 settimane dopo la fine del trattamento.

I risultati di questi primi studi del mondo reale che hanno valutato efficacia e sicurezza di glecaprevir/pibrentasvir in pazienti con infezione da virus dell'epatite C cronica (HCV) hanno confermato alti tassi di soppressione virale e un profilo di sicurezza favorevole in pazienti che hanno ricevuto 8-16 settimane di trattamento.



Prof. Pietro Lampertico

[Glecaprevir/pibrentasvir, efficacia e sicurezza dai dati real life](#)

GUARDA IL VIDEO

"L'efficacia e la sicurezza di G/P come trattamento per i pazienti con infezione da HCV finora sono state valutate solo in studi clinici controllati, ha spiegato la dott.ssa Roberta D'Ambrosio dell'Università di Milano. "Il nostro studio sul mondo reale che ha coinvolto più di 700 pazienti con infezione cronica da HCV ha confermato che l'efficacia e il profilo di sicurezza di G/P erano eccellenti in una gamma di diversi tipi di pazienti".

Lo studio italiano

Lo studio italiano, presentato sabato 14 aprile durante il congresso ILC2018, è un'analisi ad interim che valuta i risultati di 723 pazienti trattati consecutivamente all'interno della Rete Navigator-II della Lombardia, con G/P somministrato secondo quanto approvato per l'Italia.



enterologia presso la Fondazione IRCCS Ca 'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano.

La loro età era di 58 (21-89) anni, BMI 23.9 (15.8-39.7) Kg/m². La fibrosi F0 era presente nel 17% dei pazienti, F1 nel 45%, F2 nel 22%, F3 nel 9% e F4 nel 7%.

Il 16% dei pazienti già stato trattato con interferone.

L'RNA dell'HCV era 1.102.600 (21-38.300.000) IU/ml e i genotipi erano così rappresentati: 50% genotipo 1 (35% HCV-1b), 28% genotipo 2, 9% genotipo 3 e 12% genotipo 4.

La coinfezione da HBV o HIV è stata riportata rispettivamente nello 0,3% e 6%. eGFR era 90,2 (47,0-272,5) ml/min (30% CKD1, 42% CKD2, 8% CKD3, 1% CKD4, 1% CKD5).

La durata prevista del trattamento è stata di 8 settimane nell'89% dei pazienti. L'RNA dell'HCV è stato rilevato nel 71% e nel 98% dei pazienti alla settimana 4 e alla fine del trattamento, rispettivamente.

Non sono stati segnalati eventi avversi correlati al trattamento, solo un paziente ha dovuto interrompere prematuramente l'assunzione di G/P.

Il 99,7% dei partecipanti allo studio ha raggiunto l'SVR4 (346/347). L'RNA dell'HCV è risultato non rilevabile nel 74% dei pazienti alla settimana 4 e nel 98% dei casi alla fine del trattamento per l'intera coorte. La prevalenza di eventi avversi correlati al trattamento è risultata bassa, principalmente di lieve gravità, e solo tre pazienti hanno interrotto prematuramente la terapia con G/P.

“È importante sottolineare che parliamo di studi real life quindi nella pratica clinica di tutti i giorni e non in pazienti selezionati

“Abbiamo arruolato i pazienti tra la fine di ottobre 2017 e la fine di gennaio 2018 perché questo farmaco è arrivato in Italia per la prima volta a fine ottobre” ha dichiarato per Pharmastar Pietro Lampertico, Responsabile della Divisione di Epatologia Gastro-

come negli studi registrativi; i dati mostrano il raggiungimento di percentuali altissime di SVR per l'Italia, 99.7% dopo 8 settimane e 100% dopo 12-16 settimane. Sono dati ad interim perché non abbiamo finito il trattamento di tutti i pazienti, ma mostrano percentuali di guarigione superiori agli studi registrativi, soprattutto nel trattamento a otto settimane molto breve e molto semplificato" ha proseguito Lampertico.

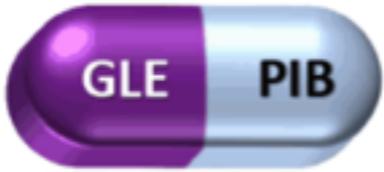
Lo studio tedesco

Lo studio in corso nel mondo reale tedesco, anch'esso presentato durante il congresso, ha valutato 638 pazienti dal registro tedesco dell'epatite C (DHC-R) che avevano ricevuto il trattamento G/P secondo il foglietto illustrativo locale. Sono stati inclusi in questa analisi ad interim pazienti adulti con genotipi HCV 1-6, con o senza cirrosi compensata, alcuni naïve al trattamento e altri già trattati in precedenza.

La maggior parte dei pazienti era naïve al trattamento senza cirrosi e trattati con 8 settimane di G/P.

Secondo Thomas Berg dell'Università di Leipzig in Germania: "Quarantanove pazienti con dati disponibili, hanno raggiunto il

G/P is Approved for Patients with HCV GT1-6 Infection

Glecaprevir pangenotypic NS3/4A protease inhibitor		Pibrentasvir pangenotypic NS5A inhibitor
Coformulated: G/P		

- Pangenotypic SVR12 rate of 98% in more than 2200 patients in registrational trials
- Similarly high SVR rates recently reported in real-world¹
- Potent against common polymorphisms (eg, Y93H in NS5A and Q80K in NS3)
- Favorable safety profile, including in patients with compensated cirrhosis and/or advanced renal disease
- 8 week duration approved for all treatment-naïve patients without cirrhosis²

100% di SVR12, esclusi quattro pazienti che hanno interrotto prematuramente il trattamento per ragioni diverse dal fallimento virologico. Di questi quattro pazienti, due hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Non sono stati osservati aumenti di grado 3 o superiore nell'alanina aminotransferasi (ALT). Il nostro studio sul mondo reale in pazienti che hanno ricevuto G/P nella pratica clinica quotidiana ha dato risultati positivi sull'efficacia e sulla sicurezza, coerenti con i dati della sperimentazione clinica "

Berg ha precisato: "Abbiamo trovato che G/P è un'aggiunta molto utile al nostro armamentario di trattamento anti-HCV in quanto semplifica le decisioni di trattamento per la maggior parte dei pazienti; G/P ha il potenziale di espansione della popolazione trattata e sostegno dell'obiettivo dell'eliminazione dell'HCV".

"Questi dati sono importanti perché confermano i tassi di guarigione elevati di oltre il 98% osservati negli studi di fase 3; otto settimane di terapia sono possibili per tutti i pazienti naïve, non cirrotici indipendentemente dal genotipo, sebbene manchino ancora dei dati in alcuni pazienti difficili da trattare con genotipo 3, anche se la prevalenza di questi sembra in calo come mostrato dal registro tedesco", ha affermato Markus Cornberg professore presso la Scuola medica di Hannover, in Germania, e membro del consiglio di amministrazione dell'EASL.

In conclusione, questi due studi dal mondo reale indicano che la risposta virologica e il profilo di sicurezza di glecaprevir/pibrentasvir sono eccellenti.

GS-013 D'Ambrosio R. et al. Real-life effectiveness and safety of Glecaprevir/Pibrentasvir among 723 Italian patients with chronic hepatitis C: The Navigator-II study. 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi.

GS-007 Berg T. et al. First real-world data on safety and effectiveness of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection: Data from the German Hepatitis C-Registry. 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi.

Epatite C, conferme dalla real life elbasvir/grazoprevir

Nel corso del congresso dell'EASL in corso a Parigi si è parlato ampiamente della gestione dei pazienti cirrotici, considerati particolarmente complessi da trattare a causa della loro fragilità clinica. A questo proposito sono stati resi pubblici i dati di un'analisi condotta negli USA sui pazienti con cirrosi, affetti da HCV di GT1 o 4. L'analisi rileva un tasso di Risposta Virologica Sostenuta (SVR12) fino al 99% dopo il trattamento con elbasvir/grazoprevir per 12 settimane, senza ribavirina.

Tra le categorie di pazienti più fragili, si annoverano le persone con HCV di età superiore ai 65 anni e con comorbidità che implicano l'assunzione di diversi farmaci. Questa popolazione di pazienti è ben rappresentata dai veterani dell'esercito americano, i cui dati sono raccolti dal sistema previdenziale USA per essere utilizzati nel monitoraggio scientifico.

Nell'ambito di questo panel, è stato realizzato uno studio sulla risposta al trattamento con elbasvir/grazoprevir in pazienti con differenti livelli di carica virale prima dell'inizio della terapia.

Lo studio in questione ha evidenziato che, sia nel gruppo di pazienti con alta carica virale sia in quello di pazienti con bassa carica virale prima dell'inizio della terapia, il trattamento con elbasvir/grazoprevir ha determinato un tasso di SVR compreso tra il 98% e il 100%, già dopo 12 settimane senza ribavirina.

Durante il congresso EASL di Parigi, oltre ai numerosi dati "real life" sui DAAs, sono state condivise interessanti evidenze sulle diverse esperienze riguardo alla durata dei trattamenti, eviden-



Prof.ssa Gloria Taliani

Epatite C, conferme dalla real life elbasvir/grazoprevir

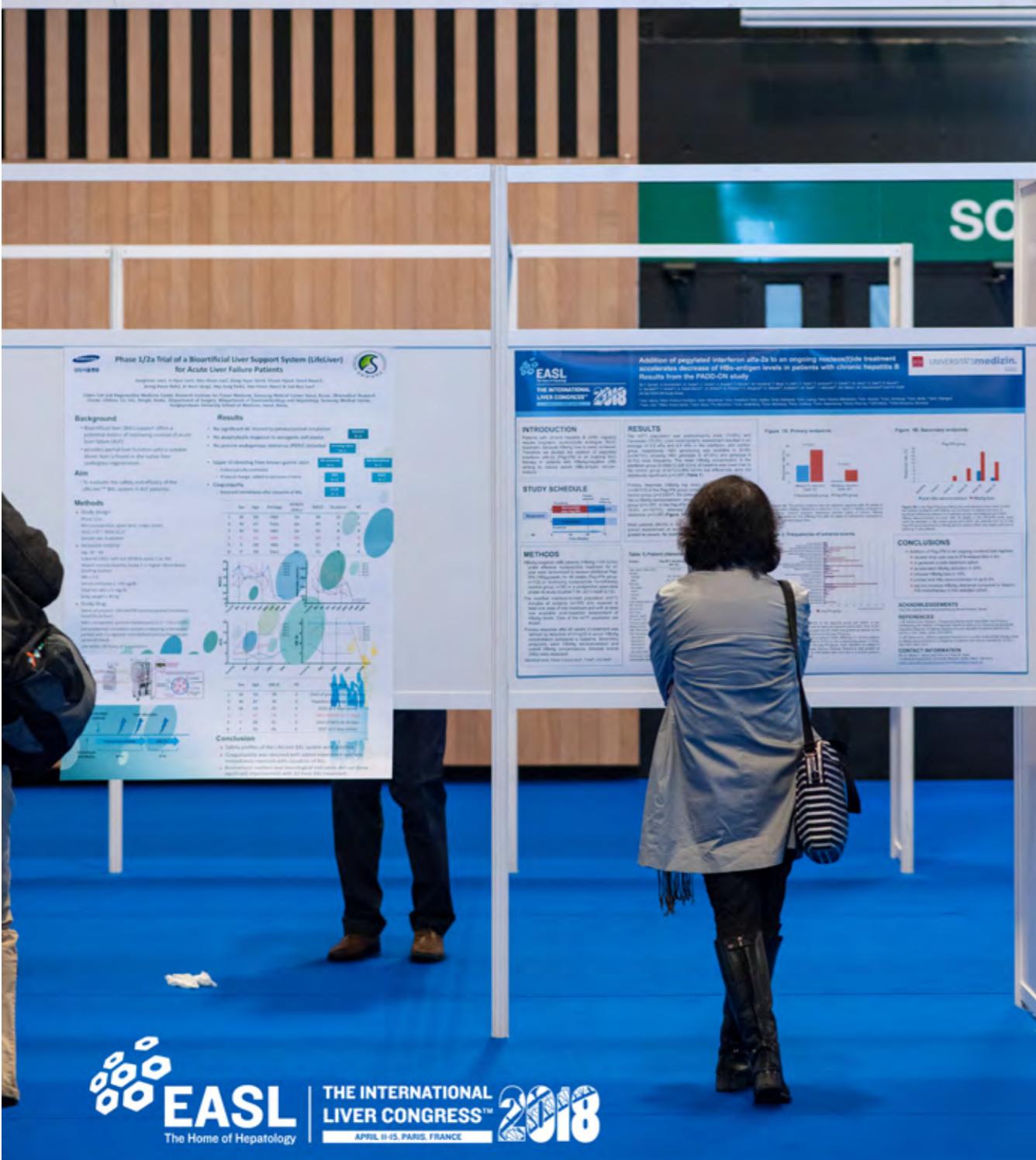
 **GUARDA IL VIDEO**

ze che aprono nuovi scenari di indagine sulle diverse opzioni terapeutiche per l'HCV.

Tra gli altri, si segnala la presentazione di due studi condotti in Francia, che hanno valutato il tasso di efficacia e il profilo di tollerabilità del trattamento con regimi brevi a base di elbasvir/grazoprevir, nei pazienti naive con HCV di GT 1b e 4 con fibrosi non severa. E in particolare, nei pazienti con HCV di genotipo 1b, il tasso di SVR12 è stato del 98%.

Infine, durante il congresso è stato affrontato un tema fino ad oggi poco esplorato, correlato alle interazioni farmacologiche tra DAAs e farmaci a base di etinil-estradiolo o farmaci per terapie ormonali sostitutive (TOS).

LATE BREAKERS



terapia con un profilo di tollerabilità straordinario quindi conferma efficacia ed efficienza del trattamento” ha sottolineato la **prof.ssa Gloria Taliani**, Ordinario di Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma e Direttore Clinica Malattie Infettive al Policlinico Umberto I di Roma.

“Sono stati presentati dei dati, inseriti ora anche nell’aggiornamento delle raccomandazioni EASL rilasciato durante questo congresso, che danno la possibilità di ridurre la durata del trattamento con questa associazione a sole otto settimane in pazienti con genotipo 1b naive e in pazienti con genotipo 4 naive, non cirrotico, anche se in questo caso i dati sono ancora preliminari. Il genotipo 1b con elbasvir-grazoprevir ha sempre avuto una grande possibilità di guarigione e di eradicazione perché entrambe le componenti della associazione terapeutica hanno quindi una potenza straordinaria su questo genotipo” ha evidenziato la prof.ssa Taliani.

Nella pratica clinica si raccomanda di non assumere (o di assumere con dosaggio modificato) i DAAs in associazione a farmaci contenenti etinil-estradiolo. L’etinil-estradiolo è comunemente contenuto nei contraccettivi orali.

In occasione del congresso, è stato presentato uno studio, condotto negli USA su circa 1000 pazienti, il cui obiettivo era quello di comparare la risposta farmacologica a elbasvir/grazoprevir in due gruppi di donne: per un periodo di 12 settimane, il primo gruppo ha assunto il solo trattamento per l’HCV, mentre il secondo gruppo ha assunto anche farmaci a base di etinil-estradiolo.

I dati raccolti non evidenziano differenze significative nei tassi di SVR nei due gruppi di confronto, indipendentemente dal fatto che le pazienti assumessero o meno etinil-estradiolo o TOS, e non si riportano segnalazioni di effetti collaterali importanti (0%) legati ai farmaci.

“Si conferma che la combinazione di grazoprevir ed elbasvir è estremamente performante nella vita reale, quindi nell’uso corrente, mantiene la sua grande capacità di condurre a termine la

Sofosbuvir/velpatasvir in pazienti con HCV di genotipo 3 con cirrosi: 12 settimane per mettere ko il virus

Una ulteriore conferma dell'efficacia della combinazione sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) arriva da uno studio presentato dalla prof.ssa **Maria Buti**, professore di Medicina presso l'Hospital Universitario Vall d'Hebron di Barcellona, al 53° International Liver Congress tenutosi a Parigi dall'11 al 15 aprile 2018. Dodici settimane di terapia con SOF/VEL più ribavirina in pazienti HCV di genotipo 3 con cirrosi compensata consentono il raggiungimento di tassi elevati di SVR12.

La combinazione SOF/VEL aveva infatti già dimostrato, sia negli studi clinici sia in real world, di consentire il raggiungimento di elevate percentuali di risposta virologica sostenuta a 12 settimane dopo il termine del trattamento (SVR12) in pazienti con epatite da virus C (HCV) e pan-genotipici (genotipi 1-6).

Lo scopo di questo studio, effettuato in Spagna, era di valutare SOF/VEL somministrato per 12 settimane, con o senza ribavirina (RBV), in pazienti con HCV genotipo 3 e cirrosi compensata, per confermare i dati in letteratura che evidenziano tassi di SVR12 del 91-95% nei soggetti con cirrosi e del 97% in quelli non cirrotici.

La scelta della popolazione con genotipo 3 è stata dettata dall'elevata frequenza di tale forma (54 milioni di casi, corrispondenti a circa il 30% di tutti i pazienti con HCV) e dalla difficoltà a trattarla. Ciò rende ancora più probanti i risultati dell'analisi.



Dott.ssa Alessandra Mangia

Regimi a base di sofosbuvir, eliminazione virale e riduzione della malattia epatica

 **GUARDA IL VIDEO**

Prima di approfondire lo studio, riassumiamo brevemente le caratteristiche della combinazione SOF/VEL.

SOF/VEL è un farmaco antivirale ad azione diretta costituito da sofosbuvir, un inibitore nucleotidico dell'RNA polimerasi RNA-dipendente denominata NS5B e codificata da un gene del virus dell'HCV, associato a velpatasvir, un inibitore di 2a generazione attivo contro la proteina NS5A implicata nella sintesi e rilascio del virus, entrambi con potente attività antivirale pan-genotipica.

La combinazione ha ottenuto, nel 2016, l'indicazione per il trattamento dell'HCV negli adulti, con una posologia di una compressa al giorno per via orale. Dalle linee guida è considerato farmaco di prima linea per la maggior parte dei pazienti con HCV, genotipo 3 e cirrosi compensata: per le linee guida EASL in associazione a RBV se in presenza di mutazione Y93H o se il test NS5A RAS non è disponibile, per le linee guida AASLD/IDSA in associazione a RBV se in presenza di mutazione Y93H o se il paziente è già stato trattato.

Lo studio è stato condotto in aperto in 29 centri spagnoli su pazienti naive al trattamento o già trattati, anche con inibitori della polimerasi inversa NS3/4 o NS5B, che sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a SOF/VEL (n=101) o a SOF/VEL+RBV (n=103) per 12 settimane e poi stratificati a seconda del trattamento.

Sono stati valutati i livelli di HCV RNA (LLOQ* 15 UI/ml, *Limite inferiore di quantificazione), le sostituzioni associate a resistenza, la cirrosi con biopsia epatica, fibrotest o fibroscan.

Come endpoint primario di efficacia è stata scelta la SVR12 (HCV RNA).

Le caratteristiche basali dei due gruppi sono risultate analoghe per età media (51 anni) e tasso di pre-trattamento (27%), con lievi differenze tra i pazienti in terapia con SOF/VEL rispetto a quelli trattati con SOF/VEL più RBV in termini di HIV (16% vs 14%), sesso maschile (74% vs 85%). Lo studio è stato completato dal 99% dei soggetti in entrambi i gruppi.

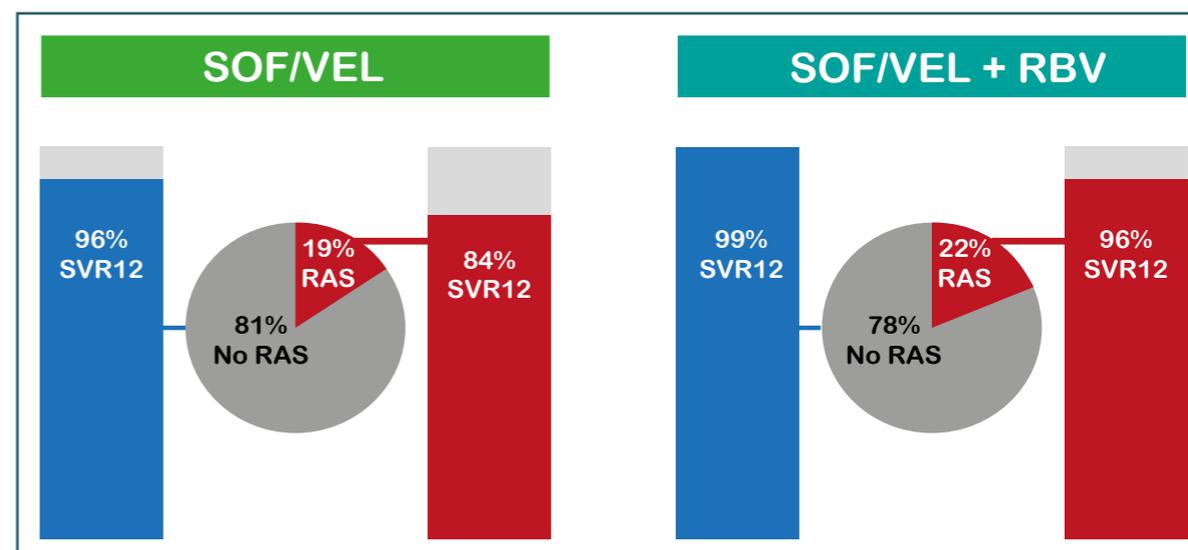
La SVR12 è stata riscontrata nel 91% (92/101) del gruppo senza RBV e nel 96% (99/103) di quello con RBV, con tassi di recidiva inferiori per quest'ultimo (5% vs 2%).

L'analisi della SVR12 a seconda della terapia precedente ha fatto registrare un'efficacia lievemente maggiore per i pazienti pre-trattati (n=55) rispetto ai naive (n=149): 96%, sia nel gruppo SOF/VEL senza RBV sia in quello con RBV (1 recidiva in entrambi) vs 89% (4 recidive, 1 non responder, 1 interruzione per EA, 1 paziente perso al follow-up) nel gruppo SOF/VEL senza RBV e 96% (1 recidiva e 2 persi al follow-up) in quello con RBV.

Per ciò che riguarda l'aspetto virologico, in pazienti con NS5A RAS, la SVR12 è stata raggiunta dall'84% dei soggetti trattati con SOF/VEL e dal 96% di quelli in terapia con SOF/VEL più RBV; nei pazienti senza RAS le percentuali sono state leggermente superiori: 96% nei soggetti trattati con SOF/VEL e 99% in quelli in terapia con SOF/VEL più RBV.

Per ciò che concerne i pazienti con mutazione Y93H, la SVR è stata ottenuta dal 50% nel gruppo SOF/VEL senza RBV e dal 90% in quello con RBV.

La valutazione della sicurezza ha evidenziato una frequenza totale degli EA sensibilmente maggiore nei pazienti trattati con RBV (75%) rispetto a quelli che non l'assumevano (48%). Quelli più frequenti (>10%) sono stati astenia (12% vs 27%), cefalea (8% vs 24%) e insonnia (1% vs 12%).



Al contrario, gli EA di grado 3-4 e quelli gravi sono risultati leggermente più comuni nel gruppo SOF/VEL senza RBV: 2% vs 1% e 4% vs 2%, rispettivamente. Non si è registrato alcun decesso e solo una interruzione a causa di EA in entrambi i gruppi. Le alterazioni nei parametri di laboratorio di grado 3-4 sono state del 7% nei soggetti in terapia con SOF/VEL senza RBV e del 16% in quelli trattati anche con RBV.

In conclusione, lo studio ha dimostrato come 12 settimane di terapia con SOF/VEL più RBV in pazienti HCV genotipo 3 con cirrosi compensata consenta il raggiungimento di tassi elevati di SVR12.

Da rilevare come l'aggiunta di RBV a tale combinazione abbia ridotto le recidive dal 5% al 2%, mentre il pre-trattamento non abbia influenzato l'outcome della terapia.

SOF/VEL si è inoltre dimostrato ben tollerato e, rispetto a SOF/VEL più RBV, non ha prodotto la tossicità comunemente associata a tale combinazione.

Buti M. et al., Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir with and without ribavirin in genotype 3 HCV-infected patients with cirrhosis. 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi.

Messina JP. Hepatology. 2015 Jan;61(1):77-87. doi: 10.1002/hep.27259. Epub 2014 Jul 28.



Maggiori benefici clinici ed economici se si tratta precocemente l'epatite C

Trattare l'epatite C nelle fasi iniziali dell'infezione può aumentare i benefici clinici e nel contempo ridurre i costi dei farmaci e dei trattamenti medici. Infatti i pazienti con HCV in stadio avanzato, anche se raggiungono una risposta virologica sostenuta, continuano ad essere a rischio di complicanze epato-correlate intra ed extraepatiche. Alcuni farmacoeconomisti, applicando all'HCV e alla sua storia un modello stato-transizione utile per effettuare valutazioni economiche in campo sanitario, hanno dimostrato che ritardare il trattamento quando i pazienti presentano stadi avanzati di fibrosi comporta, in tutti i genotipi, un aumento del rischio di mortalità e dei costi.

Lo studio, presentato all'International Liver Congress 2018, il 53° Meeting annuale dell'EASL tenutosi a Parigi ad aprile, si è basato su un modello matematico sviluppato per prevedere l'impatto clinico ed economico della malattia durante il corso della vita su 46.657 pazienti scozzesi affetti da HCV.

I modelli di stato-transizione sono comunemente usati in sanità per ottimizzare l'uso di risorse limitate, guidare le politiche di sanità pubblica e per dare informazioni sulle decisioni di finanziamento e rimborso di nuove tecnologie. Questi modelli di solito simulano la progressione di eventi (ad esempio lo stadio della malattia e la morte) che si evolvono nel tempo e che contemplano un certo grado di incertezza.

I pazienti del modello presentato a Parigi e i tassi di efficacia della popolazione *intent-to-treat* modificata (mITT) si sono basati su studi clinici con glecaprevir e pibrentasvir.

Il genotipo e la distribuzione della fibrosi provengono dai dati di pazienti del Regno Unito. I costi, in sterline inglesi, sono derivati dalla revisione sistematica della letteratura. Le analisi comparative sono state condotte per il trattamento in diversi stadi di fibrosi della malattia epatica: lieve (F0-F1), moderata (F2-F3) e cirrosi compensata (F4/CC).





Uno degli autori dello studio, **Scott Johnson**, economista alla Medicus Economics LLC di Boston (USA), ha sottolineato come, per tutti questi parametri, il miglior risultato si sia evidenziato nei pazienti che hanno iniziato il trattamento negli stadi precoci di fibrosi (F0 e F1), mentre il peggiore in quelli con malattia avanzata (F4 o cirrosi compensata).

I risultati dello studio hanno infatti dimostrato come, nel corso della vita, il rischio di manifestare una delle suddette complicanze sia sensibilmente inferiore nei pazienti trattati in stadio F0/F1 rispetto a quelli con malattia avanzata; le percentuali sono state, rispettivamente, le seguenti: cirrosi 4% vs 11,6%, HCC 1,8% vs 35,2%, trapianto di fegato 0,4% vs 2,6%, morte epato-correlata 3,8% vs 41,1%.

Evidenze simili sono state registrate anche per quanto concerne l'aspetto dei costi economici, che risultano quasi raddoppiati se il trattamento viene iniziato negli stadi avanzati dell'HCV; ciò è da imputare sia a un maggior carico di malattia sia a una più lunga durata del trattamento. Considerando solo le complicanze epato-correlate si sono registrati i seguenti costi: stadio lieve £ 30.719, moderato £ 33.055, cirrosi compensata £ 59.137. Se si considerano le manifestazioni extraepatiche (EHM) i costi sono stati, rispettivamente, £ 33.297, £ 35.402 e £ 61.204.

Inoltre, i dati hanno evidenziato come, sebbene i tassi di risposta virologica sostenuta fossero nel complesso molto simili, gli anni di vita associati alla qualità di vita siano diminuiti con l'aumentare del livello di malattia. I pazienti trattati per HCV quando ancora in stadio F0/F1 hanno guadagnato 16,2 QALY, se in stadio F2/F3 prima di ricevere la terapia hanno ottenuto 13,9 QALY e se non avevano ricevuto il trattamento fino agli stadi più avanzati (F4/cirrosi compensata) hanno ottenuto 10 QALY.

I risultati relativi allo stato clinico hanno incluso il rischio di andare incontro, durante la vita, a scompenso epatico (DCC), carcinoma epatocellulare (HCC), trapianto di fegato (LT) e morte epato-correlata (LrD). Altri risultati hanno considerato i costi post-trattamento e gli anni di vita aggiustati per qualità di vita (QALY), entrambi scontati a un tasso del 3,5%.

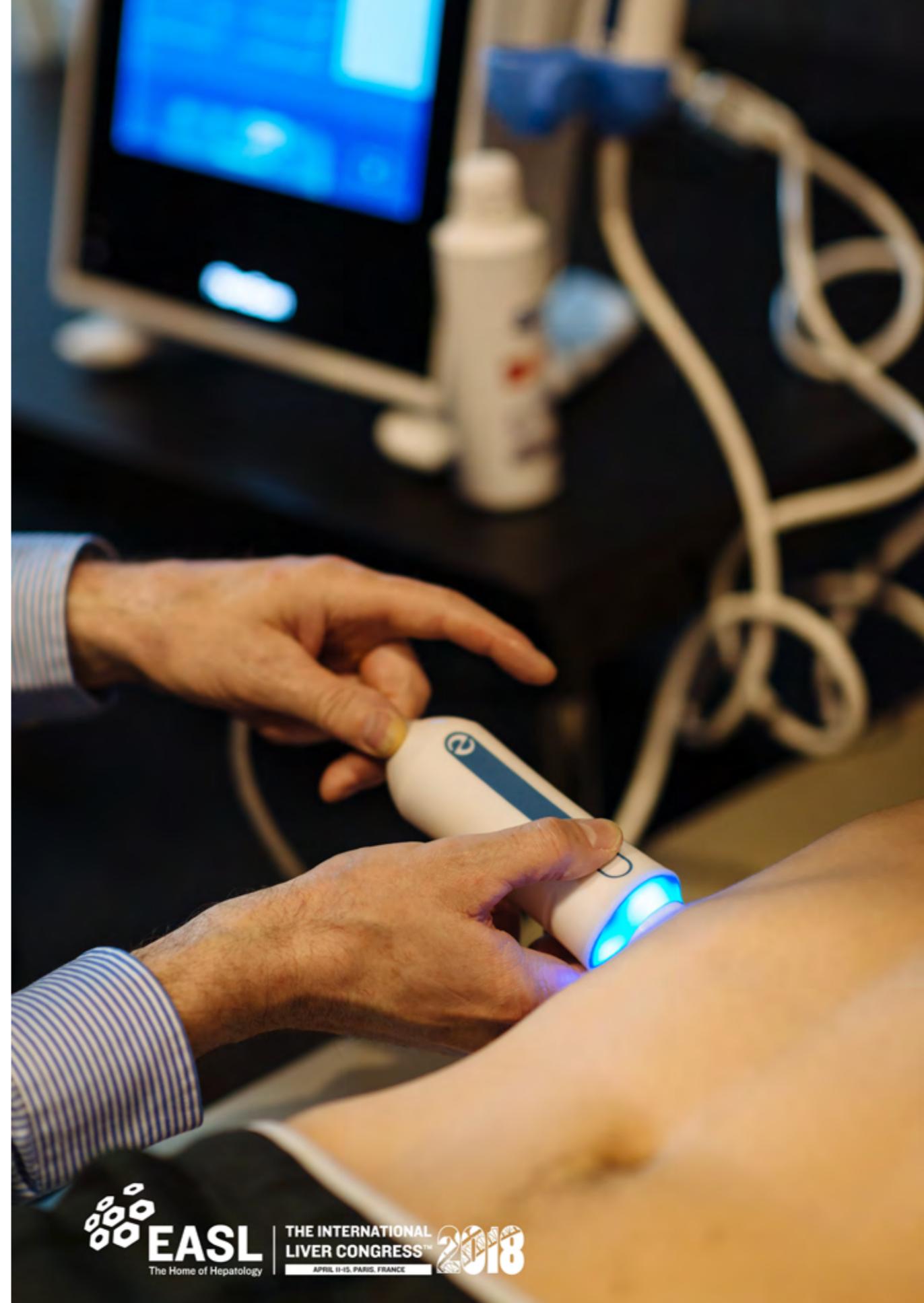
	Decompensated cirrhosis	Liver cancer	Liver transplant	Liver-related mortality	Lifetime costs (including EHMs)	Lifetime QALYs
Genotypes 1-6						
Mild (F0-F1)	4.0%	1.8%	0.4%	3.8%	£33,297	16.20
Moderate (F2-F3)	8.9%	4.0%	1.0%	9.1%	£35,402	13.86
CC (F4)	11.6%	35.2%	2.6%	41.1%	£61,204	10.05

Un riepilogo di questi risultati è riportato nella tabella sottostante.

Scott Johnson ha quindi affermato che, anche sulla base del solo costo del trattamento farmacologico, ha più senso trattare il paziente negli stadi più precoci.

Un altro autore dello studio, Sammy Saab, professore di medicina e chirurgia presso l'University of California, Los Angeles (USA), ha sottolineato come lo studio abbia dimostrato il notevole impatto negativo del trattamento ritardato sulla vita di un paziente, in termini di morbilità, mortalità epatica e complicanze extraepatiche. Ha concluso affermando che un intervento tempestivo può consentire, oltre ai benefici per i pazienti, risparmi significativi grazie alla riduzione dei rischi clinici e della durata della terapia (8 settimane su tutti i genotipi rispetto alle 12 di un trattamento che inizia in uno stadio avanzato).

Pinsky B et al. Early versus delayed hepatitis C treatment provides increased health benefits at lower costs: A pan-genotypic cost effectiveness analysis set in Scotland. Abstract PS-058. 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi



Epatite C, grazoprevir/elbasvir sicuro anche per le donne in terapia con anticoncezionali o con la TOS

L'introduzione dei nuovi farmaci DAAs ha notevolmente ampliato le opportunità di cura per l'HCV. Tuttavia, la comparsa di effetti avversi legati a interazioni con i farmaci assunti per il trattamento di patologie concomitanti, può notevolmente limitare le opzioni terapeutiche eleggibili. Ad esempio, nella pratica clinica si raccomanda di non assumere (o di assumere con dosaggio modificato) farmaci contenenti etinil-estradiolo in associazione a diversi DAAs.

L'etinil-estradiolo è comunemente contenuto nei contraccettivi orali e può essere impiegato anche nella terapia ormonale sostitutiva (TOS).

Per questa ragione, quando una paziente con HCV intraprende il percorso terapeutico con gli antivirali di nuova generazione, si suggerisce la sospensione degli anticoncezionali e della TOS.

Pur essendo limitata alla durata del trattamento con DAAs, la sospensione può determinare disagi alle pazienti soggette a TOS perchè questo potrebbe comportare la riaccutizzazione dei sintomi, e un rischio per le donne in età fertile, poichè non ci sono ancora dati sugli effetti dei DAAs in gravidanza ed è dimostrato come l'HCV possa rappresentare un fattore di rischio per il feto in caso si instaurasse una gravidanza.

“In menopausa il trattamento dell'epatite C concomitante alla terapia ormonale sostitutiva è stato un problema rilevante fino all'introduzione dei nuovi farmaci antivirali; la donna menopausale diventava rapidamente resistente alle terapie antivirali a



GUARDA IL VIDEO

base sostanzialmente di interferone e questo faceva sì che la malattia in breve tempo diventasse progressiva. I nuovi farmaci antivirali si sono dimostrati straordinariamente efficaci anche nelle donne in menopausa consentendo il raggiungimento di percentuali di SVR fino al 100%” ha commentato la prof.ssa Erica Villa, Direttore Gastroenterologia-Policlinico di Modena.

Costituiscono infatti una incoraggiante novità i dati sul profilo di tollerabilità ed efficacia di grazoprevir/elbasvir in co-somministrazione con farmaci a base di etinil-estradiolo o con terapie ormonali sostitutive, presentati al congresso della European Association for the Study of the Liver – EASL, in corso in questi giorni a Parigi.

Si tratta di una analisi condotta negli USA che ha coinvolto 1022 pazienti, delle quali 81 in terapia con contraccettivi o TOS; in entrambi i gruppi di pazienti, i tassi di guarigione sono stati superiori al 95%. Inoltre, nel gruppo che assumeva anche etinil-estradio, non sono stati riportati effetti collaterali seri (0%) correlati ai farmaci. Effetti collaterali di lieve entità si sono verificati in uguale misura in entrambi i gruppi (da 0.7% a 1.2%).

“Questi dati evidenziano che si può tranquillamente fare la terapia antivirale sia in soggetti che stanno facendo terapia ormonale contraccettiva che fanno una terapia ormonale sostitutiva” ha aggiunto la prof.ssa Villa.

Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir in women infected with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and co-administered oral contraceptives or hormone replacement therapy Di Hezode C, Kwo P, Sperl J, Dore G, Hwang P, Robertson M, Haber B., 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi. 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi.



Sofosbuvir/velpatasvir, in 8 settimane guarisce anche il genotipo 3 dell'HCV

Un ciclo di 8 settimane della combinazione di sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) è stato in grado di eradicare il virus in quasi tutti i pazienti in terapia sostitutiva con oppiacei (OST) e con HCV di genotipo 3, *naive* al trattamento e senza cirrosi. Questi sono i risultati emersi da uno studio condotto su abitanti dei sobborghi di Glasgow e presentato, all'International Liver Congress 2018 tenutosi a Parigi, da **Alison Boyle** del Gartnavel Hospital di Glasgow, Scozia.

Il genotipo 3 si è dimostrato associato a una più rapida progressione della malattia e a un aumento sia della frequenza di steatosi sia del rischio di sviluppare epatocarcinoma. Rimane uno tra i genotipi più difficili da trattare e rappresenta una delle maggiori sfide per la ricerca scientifica in quest'ambito, anche se recenti studi hanno mostrato alti tassi di eradicazione. È molto diffuso a livello globale con 54 milioni di casi (circa il 30% di tutti i pazienti con HCV), secondo solo al genotipo 1 che fa registrare 83 milioni di casi.

Questi due genotipi sono maggiormente presenti nelle popolazioni ad alto reddito, mentre nei paesi a basso reddito è maggiore la prevalenza delle forme 4 e 5. In particolare del genotipo 3, comune nelle persone che fanno uso di droghe ed ex tossicodipendenti, è stata per molto tempo sottovalutata l'aggressività, in quanto la maggior parte degli studi condotti in passato ha arruolato relativamente pochi pazienti affetti da tale forma.

SOF/VEL aveva già fornito evidenze della sua elevata efficacia in questo setting di pazienti, *naive* e senza cirrosi, in studi a 12 e



Dott.ssa Alessandra Mangia

[Sofosbuvir/velpatasvir, elevata efficacia in tutti i genotipi](#)

GUARDA IL VIDEO

8 settimane; in quest'ultimo (ELECTRA-2 di fase 2) si era registrata una risposta virologica sostenuta (SVR) nel 96% dei soggetti trattati senza ribavirina e nel 100% di quelli trattati con ribavirina.

Alla luce di tali evidenze i ricercatori scozzesi hanno voluto approfondire il risultato tramite uno studio osservazionale in cui il farmaco era somministrato per un ciclo di 8 settimane a tossicodipendenti con fibrosi di grado F2/F3 sottoposti a OST.

Il modello di Glasgow prevede la dispensazione, da parte delle farmacie delle comunità, dei farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) insieme alla terapia oppioide (con osservazione diretta quotidiana, settimanale o bisettimane). In questo studio SOF/

VEL è stato somministrato una volta al giorno per 8 settimane insieme a metadone a 90 pazienti *naive* al trattamento ancora tossicodipendenti o nelle prime fasi della disintossicazione.

L'80% dei partecipanti era di sesso maschile e aveva 45 anni di età media, il 67% presentava fibrosi F2 e il 31% F3, con LSM media (Misura della rigidità epatica) di 8,8 e carica virale media di 5,7 log U/ml (>6 milioni nel 6,6%). Il 9% non era in terapia sostitutiva con oppiacei, mentre il 42% riceveva OST quotidianamente. I pazienti più stabili sono stati trattati con OST due o tre volte alla settimana e 5 pazienti sono stati trattati in carcere.

Nella popolazione intention to treat (ITT), il controllo a 12 settimane ha mostrato che il 93% di coloro che avevano iniziato il trattamento ha raggiunto una risposta virologica sostenuta (SVR12 o eradicazione). Dei 6 pazienti che non hanno ottenuto la SVR12, 2 sono stati persi al follow-up, 2 hanno interrotto prematuramente il trattamento, uno è deceduto e 1 è stato reinfectato. Non ci sono stati casi di rebound virologico dopo il trattamento.

Nella popolazione ITT modificata (mITT), cioè con esclusione dei pazienti persi al follow-up, di quelli che hanno interrotto la terapia prematuramente, dei deceduti e di quelli reinfectati, tutti i soggetti con HCV (84/84) hanno raggiunto la SVR12.

Da sottolineare inoltre come il 100% dei pazienti della popolazione mITT valutati in sottogruppi selezionati (con fibrosi F3, con carica virale >6 milioni, con HIV, con assunzione o meno di droghe per via endovenosa) abbiano raggiunto una SVR12.

In conclusione, questo studio dimostra come si possano ottenere con sofosbuvir/velpatasvir ottimi tassi di SVR nei pazienti con fibrosi significativa e HCV genotipo 3. In particolare i risultati più rilevanti sono stati osservati nella categoria che associava DAA e OST con osservazione diretta quotidiana.

L'adozione su larga scala di tale strategia terapeutica a 8 settimane potrebbe essere in grado di ridurre i costi legati alla terapia farmacologica, aspetto di particolare importanza in ambiti che presentano risorse economiche limitate.

L'FDA e EMA hanno approvato tale associazione nel 2016 per i pazienti con HCV genotipo 3 con o senza cirrosi sulla base dei risultati dello studio randomizzato di fase 3 che ha arruolato 558 pazienti di cui circa il 75% *naive* al trattamento e i restanti trattati precedentemente con un regime a base di IFN. La terapia con IFN presenta notevoli inconvenienti, tra cui un alto rischio di eventi avversi gravi, in particolare sintomi simil-influenzali e durata molto prolungata del trattamento (24 e 48 settimane). Le terapie DAA offrono tassi più elevati di SVR, anche nei pazienti trattati in precedenza o nei pazienti con cirrosi.

PS-034. Boyle A et al. 8 weeks sofosbuvir/velpatasvir in genotype 3 patients with significant fibrosis: highly effective among an OST cohort. The International Liver Congress, Parigi, abstract, 2018. Journal of Hepatology 68: S20, 2018.

Messina JP. Hepatology. 2015 Jan;61(1):77-87. doi: 10.1002/hep.27259. Epub 2014 Jul 28.



Epatite C di genotipo 5 o 6, alti tassi di risposta virologica sostenuta a 12 settimane con la combinazione glecaprevir/pibrentasvir

I pazienti infetti dal virus HCV di genotipo 5-6 senza cirrosi e con cirrosi epatica compensata, trattati rispettivamente per 8 e 12 settimane con una formulazione combinata degli antivirali glecaprevir e pibrentasvir (G/P), hanno raggiunto alti tassi di risposta virologica sostenuta a 12 settimane (SVR12).

I risultati parziali dello studio ENDURANCE-5,6 in corso, sono stati presentati al congresso 2018 dell'European Association for the Study of the Liver (EASL) a Parigi, Francia.

La formulazione combinata degli antivirali pangenotipici ad azione diretta (DAA) glecaprevir più pibrentasvir (G/P) è stata approvata per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) di genotipo 1-6 (GT 1-6).

«Lo sviluppo dei farmaci ha dato priorità all'infezione da HCV di genotipo 1, ma per ottenere l'eliminazione del virus è necessaria l'efficacia in tutti genotipi», ha riportato nella presentazione Tarik Asselah, dell'Ospedale Beaujon, a Clichy, Francia e autore dello studio. «Le epatiti C di genotipo 5 e 6 sono le più rare, con circa 1,5 milioni di infezioni GT5 e 9,3 milioni di infezioni GT6 in tutto il mondo».

Rispetto all'epatite GT5, che ha solo un sottotipo noto (5a), la GT6 esibisce un'ampia diversità di sottotipo (GT6a-u) e i dati di efficacia per i sottotipi GT6 sono limitati.



 **GUARDA IL VIDEO**

In termini di prevalenza a livello globale, GT5 è inferiore all'1%, diffusa principalmente in Cile e in Africa sud-orientale e sub-sahariana, mentre GT6 ha il 5% di prevalenza, principalmente nel sud-est asiatico e nel sud della Cina.

Negli studi di Fase II e III, la co-formulazione glecaprevir più pibrentasvir ha raggiunto alti tassi di risposta virologica sostenuta a 12 settimane senza fallimenti virologici in 80 pazienti con infezione GT5 o 6, e questi risultati hanno portato all'indicazione aggiuntiva del farmaco per 8 e 12 settimane in pazienti HCV GT1-6, rispettivamente senza cirrosi o con cirrosi compensata.

Background

Drug development has prioritized HCV genotype (GT) 1 infection, however efficacy in all GTs is needed to achieve HCV elimination

HCV genotype GT5 and 6 are the rarest HCV GTs, with an estimated 1.5 million GT5 infections and 9.8 million GT6 infections worldwide^{1,3}

- In contrast to GT5, which has only one known subtype (5a), GT6 exhibits high subtype diversity (GT6a-u)²; efficacy data for GT6 subtypes are limited



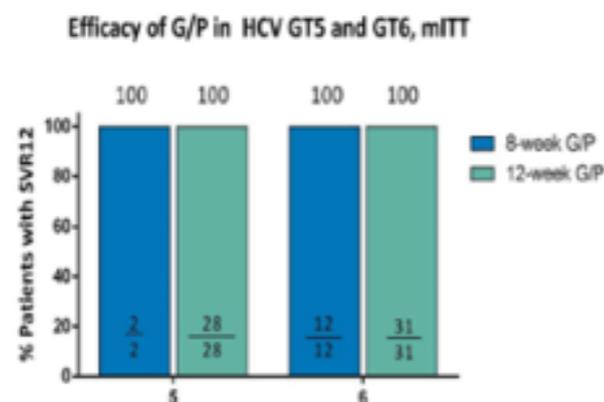
GT5: <1% global prevalence, primarily in Chile and southern and eastern sub-Saharan Africa³

GT6: 5% global prevalence; primarily in Southeast Asia and southern China³

- Asselah T et al. Eliminating Hepatitis C within Low Income Countries – the need to cure Genotypes 4, 5, & 6. *Journal of Hepatology* 2013; 68:834-836.
- Jaskowiak P et al. Infection, Genetics and Evolution 2014; (21): 87-92.
- Masuko J et al. *Hepatology* 2011; 53(1): 77-87

G/P in HCV Genotype 5 and 6 Infection

In registrational trials, G/P yielded high SVR12 rates with no virologic failures in 80 patients with HCV GT5 or 6 infection



Puoti, et al. *Journal of Hepatology*, 2018.

These data informed the HCV GT5 and GT6 G/P label indication for 8 and 12 weeks in patients without cirrhosis and with compensated cirrhosis, respectively

- The same regimen is indicated in HCV GT1, 2, and 4- infected patients, and treatment-naïve GT3 patients

Lo studio ENDURANCE-5,6

Per aumentare il volume di dati clinici per questi genotipi, lo studio ENDURANCE-5,6 coinvolge i pazienti dei paesi in cui i genotipi GT5 e GT6 sono endemici, come Sudafrica (GT5), Myanmar e Vietnam (GT6).

Il trial sta valutando l'efficacia e la sicurezza di G/P in pazienti con infezione cronica da HCV GT5 o GT6, con un'analisi estesa

della diversità del sottotipo GT6, per il quale sono disponibili pochi dati da studi clinici in merito alle terapie orali basate su antivirali ad azione diretta.

La sperimentazione di fase IIIb è attualmente in corso, multicentrica, non randomizzata e in aperto, condotta su adulti con infezione HCV cronica GT 5 o 6, senza cirrosi o con cirrosi compensata, naïve al trattamento per l'epatite, o che avevano assunto interferone (IFN) o peginterferone (pegIFN) con o senza ribavirina (RBV), oppure sofosbuvir e ribavirina con o senza pegIFN.

Geographic Distribution of Enrolled Patients



Il farmaco combinato G/P (300 mg/120 mg) è stato somministrato per via orale una volta al giorno per 8 o 12 settimane rispettivamente in pazienti senza cirrosi o con cirrosi compensata.

L'endpoint primario di efficacia era la risposta virologica sostenuta a 12 settimane.

Gli endpoint secondari erano il fallimento virologico durante il trattamento o la recidiva virologica (se l'RNA del virus diminu-




EASL | THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS™ 2018
 The Home of Hepatology | APRIL 11-15, PARIS, FRANCE

isce e rimane al di sotto del limite di rilevamento (<50 UI/ml) durante il trattamento, ma diventa rilevabile dopo la cessazione dello stesso). In tutti i pazienti sono stati monitorati gli eventi avversi e le anomalie cliniche di laboratorio.

Risultati

Degli 84 pazienti arruolati, 75 nel braccio 8 settimane e 9 nel braccio 12 settimane, 70 hanno completato il trattamento e la risposta virologica sostenuta a 12 settimane è stata raggiunta nel 97% dei soggetti (96% nei pazienti con GT5 e 98% nei pazienti con GT6).

Un paziente con HCV GT6c-1 con cirrosi compensata ha manifestato una riattivazione virologica (quando l'RNA del virus, precedentemente non rilevabile, aumenta mentre il paziente è ancora in trattamento antivirale) alla settimana 12, e un paziente con infezione da HCV GT5a senza cirrosi che ha ottenuto SVR4, ha recidivato alla settimana 12 nella fase di post-trattamento.

Ad oggi, tre pazienti (4%) hanno manifestato eventi avversi gravi, nessuno dei quali era correlato a G/P o ha portato all'interruzione del trattamento; non si sono verificati innalzamenti di Grado 3 o superiori nell'alanina aminotransferasi.

Safety and Tolerability

Event, n (%)	8-week G/P (without cirrhosis) N = 75	12-week G/P (with cirrhosis) N = 9	Total N = 84
Any AE	35 (57)	6 (67)	41 (59)
AEs leading to study drug discontinuation	0	0	0
Serious AEs	3 (4)*	0	3 (4)*
DAA-related serious AE	0	0	0
DAA-related AE leading to discontinuation	0	0	0
Death	0	0	0
AEs occurring in ≥10% total patients			
Fatigue	10 (13)	1 (11)	11 (13)
Headache	9 (12)	2 (22)	11 (13)
Laboratory Abnormalities			
AST, Grade ≥3 (>5 × ULN)	0	0	0
ALT, Grade ≥3 (>5 × ULN)	0	0	0
Total bilirubin, Grade ≥3 (>3 × ULN)	0	0	0

AE, adverse event; DAA, direct-acting antiviral; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ULN, upper limit of normal
Patient 1: Gastric ulcer helicobacter and anemia, Patient 2: Escherichia pyelonephritis, Patient 3: Giardiasis and depression

In conclusion

Nello studio ENDURANCE-5,6 in corso, i pazienti infetti dal virus HCV di genotipo 5-6 senza cirrosi e con cirrosi epatica compensata, trattati con G/P rispettivamente per 8 e 12 settimane, hanno raggiunto alti tassi di risposta virologica sostenuta a 12 settimane.

Il relatore conclude che «i risultati di ENDURANCE-5,6 sono coerenti con il profilo di efficacia e di sicurezza di G/P per GT5 e GT6 riportato negli studi di registrazione e confermano che G/P raggiunge alti tassi di SVR12 in pazienti infetti da questi genotipi meno diffusi».

Asselah T et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients with HCV Genotype 5 or 6 Infection: The ENDURANCE-5,6 Study 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi.



EASL THE HOME OF HEPATOLOGY
THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS™ 2018
 APRIL 11-15, PARIS, FRANCE

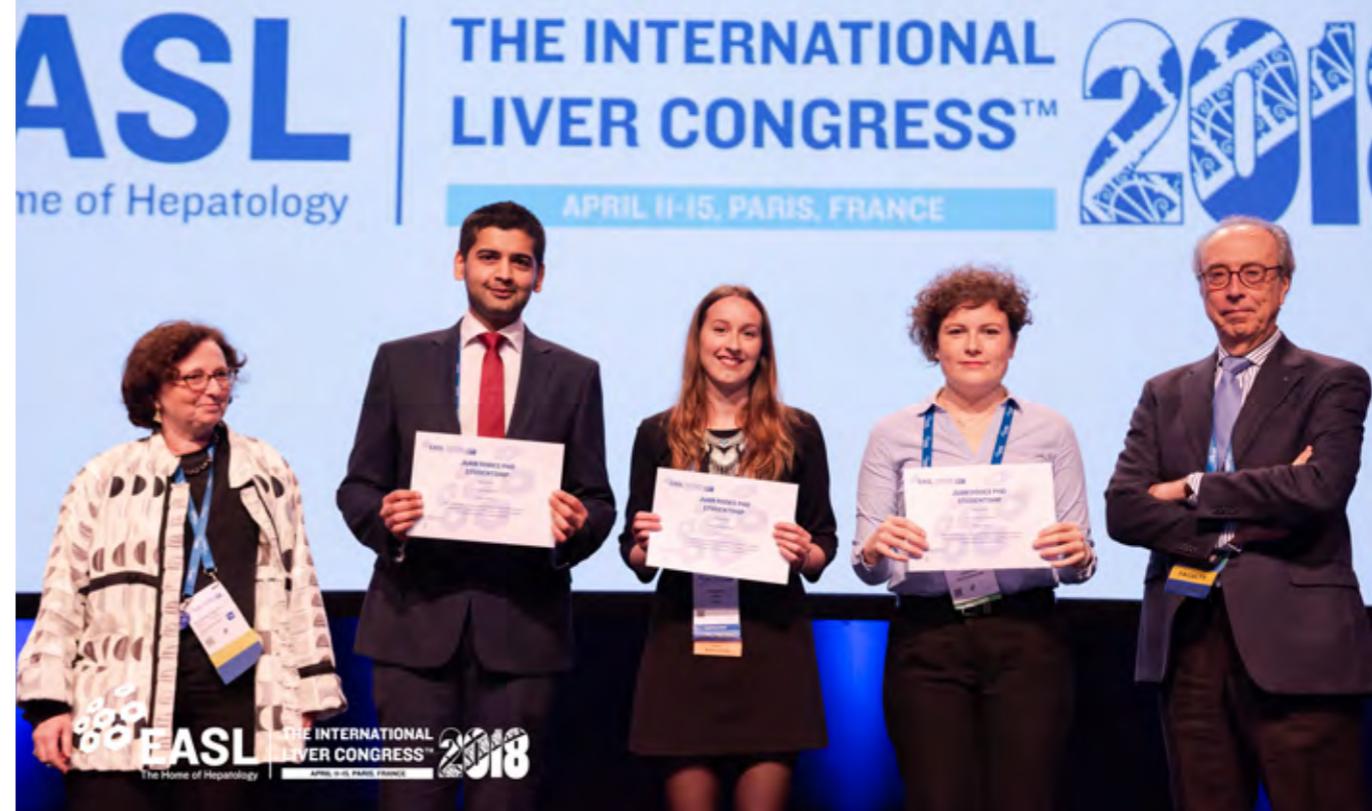
Epatite C, collegamento con uno specialista della cura facilita l'accesso al trattamento per i tossicodipendenti

Per i pazienti che fanno uso di droghe in vena essere collegati a specialisti della cura può facilitare un accesso rapido al trattamento dell'epatite C. Lo evidenzia uno studio prospettico longitudinale presentato a Parigi in occasione dell'International Liver Congress 2018, il congresso annuale della European Association for the Study of the Liver (EASL).

Lo studio, condotto in Texas su oltre 1000 tossicodipendenti, era strutturato in modo che le persone alle quali veniva diagnosticata l'epatite C venivano contattate da uno specialista della cura nelle 48 ore successive l'invio al servizio. In questo modo, quasi il 50% dei pazienti inviati al medico è arrivato al primo appuntamento e il 60% di quelli visti è stato poi avviato al trattamento.

"Negli Stati Uniti abbiamo un grosso problema con l'uso di droghe iniettabili" ha spiegato **Zohha Alam**, dell'Austin Hepatitis Center. "Almeno il 75% delle nuove infezioni da virus dell'epatite C (HCV) deriva dall'uso di droghe iniettabili ed è spesso difficile coinvolgere gli utenti e far sì che l'infezione da HCV sia diagnosticata e trattata".

Lo studio presentato da Alam ha valutato 1038 pazienti sottoposti a screening e inseriti in un database elettronico ad Austin tra il gennaio e l'ottobre 2017. Complessivamente, 503 pazienti sono risultati positivi all'HCV RNA e sono stati inviati al servizio di collegamento con l'assistenza. Di questi, 398 (79%) sono stati



contattati entro 48 ore da uno specialista dell'assistenza che ha fornito loro istruzioni e li ha messi in collegamento con un care provider. Delle 249 persone inviate a un medico, 116 (il 47%) si sono presentate a un primo appuntamento e 69 (il 59%) hanno iniziato la terapia con HCV al momento dell'analisi.

"Il legame con le cure è l'anello mancante nel trattamento dell'infezione cronica da HCV" ha affermato Alam. "Il nostro studio dimostra un ruolo promettente del sistema di collegamento con gli specialisti dell'assistenza nel coinvolgere le persone che



fanno uso di droghe e, soprattutto, nel collegarle con gli operatori sanitari che si occupano di HCV".

L'importanza di aumentare il numero di individui infettati dall'HCV sottoposti a screening e collegati alle cure è stata evidenziata in un altro studio presentato al congresso europeo. Nella ricerca, condotto da un team del CDA Foundation's Polaris Observatory

di Lafayette, in Colorado, sono stati utilizzati i dati di 53 Paesi europei per prevedere l'impatto attuale e futuro dell'HCV nell'area e stimare i livelli di diagnosi e trattamento dell'HCV necessari per raggiungere gli obiettivi strategici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) entro il 2030.



Prof. Alessio Aghemo

Epatite C, raccomandazioni 2018 per diagnosi e trattamento

GUARDA IL VIDEO

"Sulla base della nostra analisi" ha detto Sarah Robbins, del Polaris Observatory "prevediamo che, con gli attuali standard di cura, nei prossimi 15 anni la popolazione, la popolazione totale con infezione da HCV in Europa aumenterebbe di circa l'1% entro il 2030 e che, al fine di soddisfare gli obiettivi dell'OMS, il numero di persone diagnosticate ogni anno dovrebbe arrivare ad almeno 800.000 pazienti entro il 2022 e 900.000 dovrebbero essere trattati ogni anno entro il 2025. Per raggiungere tali obiettivi è necessario migliorare il legame con l'assistenza così come all'accesso agli antivirali ad azione diretta".

Sfortunatamente, i progressi verso la definizione di politiche nazionali a supporto del necessario aumento delle diagnosi e del trattamento dell'infezione da HCV per raggiungere questi obiettivi continuano ad essere lenti, come documentano i risultati di un terzo studio presentato a Parigi, lo studio Hep-CORE, condotto in 25 Paesi europei.

I risultati del 2017 indicano che solo in 12 dei Paesi presi in considerazione (il 48%) lo scorso anno era in vigore una strategia nazionale e/o un piano d'azione approvati per l'epatite C. Il trattamento è risultato disponibile in contesti non specialistici solo in cinque Paesi (il 20%), ma disponibile nelle carceri di 18 Paesi (il 72%).

Anche se si è riscontrato un miglioramento rispetto al 2016, è emerso che nel 2017 il 52% e il 32% dei Paesi restringeva l'accesso agli antivirali ad azione diretta in base rispettivamente al grado di fibrosi e/o al consumo attuale di droghe iniettive.

"L'infezione da HCV può essere curata in più del 95% dei pazienti" ha commentato Markus Cornberg dell'Università di Hannover, e membro del consiglio di amministrazione dell'EASL. "Tuttavia, al fine di prevenire complicanze come lo sviluppo di un carcinoma epatocellulare, i pazienti devono prima essere identificati e trattati di conseguenza. Lo screening e il collegamento con l'assistenza sono fondamentali se si vogliono raggiungere gli obiettivi di eliminazione formulati dall'OMS e i dati presentati qui a Parigi sono importanti per migliorare queste misure" ha concluso l'esperto.

Z. Alam, et al. HCV testing and linkage to care: expanding access to HCV care through electronic health engagement. EASL 2018; abstract FRI-394.

S. Robbins, et al. Quantifying the impact of achieving the World Health Organization (WHO) Global Health Sector Strategy (GHSS) goals for hepatitis C in the EURO region. EASL 2018; abstract THU-057.

J. Lazarus. Quantifying the impact of achieving the World Health Organization (WHO) Global Health Sector Strategy (GHSS) goals for hepatitis C in the EURO region (3413) and Patient monitoring of changes in the European policy response to viral hepatitis C treatment: Hep-CORE findings from 2016 to 2017. 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi; abstract THU-051.

Risposta virologica sostenuta alla terapia orale per l'epatite C associata a calo di mortalità. Dati italiani 'real life'

I pazienti con infezione da virus dell'epatite C (HCV) cronica che raggiungono una risposta virologica sostenuta (SVR) dopo il trattamento con un antivirale ad azione diretta (DAA) mostrano una riduzione della mortalità per tutte le cause. Lo evidenziano i dati di uno studio multicentrico italiano con dati 'real life' presentato a Parigi durante l'International Liver Congress della European Association for the Study of the Liver (EASL).

In questa coorte prospettica, chiamata RESIST-HCV (Rete Sicilia Selezione Terapia-HCV), i pazienti che hanno raggiunto l'SVR grazie ai DAA sono risultati a rischio ridotto di decesso sia per cause epatiche che per altre cause.

Nel mondo, sono circa 71 milioni le persone che hanno un'infezione cronica da HCV. Se non trattate, molte di esse svilupperanno cirrosi o un cancro al fegato, che provoca il decesso di circa 700.000 persone con infezione da HCV ogni anno.

Ottenere l'SVR, definita come la non rilevabilità dell'RNA virale 12 o 24 settimane dopo la fine della terapia, equivale a raggiungere la guarigione in oltre il 99% dei pazienti.

Sebbene i DAA si siano dimostrati altamente efficaci nel curare l'HCV, spiegano gli autori nel loro abstract, finora c'erano pochi dati provenienti dal mondo reale sulla morbilità e la mortalità a lungo termine dopo il raggiungimento dell'SVR indotto da que-



Prof.ssa Gloria Taliani

Elbasvir/grazoprevir, efficacia e sicurezza confermate dagli studi real life

 **GUARDA IL VIDEO**

sti nuovi agenti. Inoltre, sono ancora poco chiari gli effetti sulle cause epatiche e quelle non epatiche di decesso.

"I benefici a lungo termine di una cura per l'HCV in termini di sopravvivenza devono essere valutati nel lungo periodo in un contesto di mondo reale" afferma la prima firmataria del lavoro, Vincenza Calvaruso, dell'Università di Palermo, in una nota diffusa dall'EASL. "Nel nostro studio abbiamo seguito in modo prospettico quasi 5000 pazienti da quando hanno iniziato il trattamento con DAA e abbiamo analizzato l'impatto del raggiungimento dell'SVR sulla loro sopravvivenza, in particolare nei pazienti con cirrosi compensata di classe Child-Pugh A".

In particolare, la Calvaruso e i colleghi hanno analizzato i dati della coorte prospettica RESIST-HCV, che raccoglie i dati per tutti i casi di HCV registrati nei centri di epatologia presenti in Sicilia.

I pazienti che hanno iniziato il trattamento con DAA in 22 centri tra il marzo 2015 e il dicembre 2016 (4926 pazienti; età media $65,9 \pm 11,6$ anni; il 57,6% maschi) sono stati osservati per una mediana di 65 settimane (range 1-199).

I soggetti analizzati erano in diversi stadi della malattia; 1158 (il 23,5%) erano non cirrotici, 3326 (il 67,5%) avevano una cirrosi compensata e 442 (il 9%) una cirrosi scompensata.

Seguendo la terapia con i DAA, oltre il 90% dei pazienti ha raggiunto l'SVR. Complessivamente 53 pazienti (l'1,1%) sono deceduti dopo la terapia antivirale, di cui 23 per cause epatiche e 30 per cause non correlate alla malattia epatica, come malattie cardiovascolari e sepsi.

Nei pazienti che non sono riusciti a raggiungere l'SVR i ricercatori hanno trovato una probabilità di morire per qualsiasi causa quasi 30 volte più alta rispetto a coloro che l'hanno raggiunta (HR 28,9; IC al 95% 16,5-50,8; $p < 0,001$).

Inoltre, il mancato raggiungimento dell'SVR è risultato predittivo di mortalità sia per cause epatiche sia per altre cause (HR 14,9 con IC al 95% 6,3-35,1 e $p < 0,001$; HR 41,77 con IC al 95% 17,3-100,9 e $p < 0,001$), così come la presenza di cirrosi scompensata



(Child-Pugh B; HR 29,4 con IC al 95% 3,8-223,9 e $p < -0,001$; HR 3,0 con IC al 95% 1,4-6,2 e $p = -0,006$). Anche l'indice di massa corporea e la presenza di diabete sono risultati predittivi di mortalità non correlata alla malattia epatica.

"Abbiamo scoperto che in questo contesto di pratica clinica reale con pazienti trattati con diversi regimi di DAA, il raggiungimento dell'SVR ha ridotto la mortalità dovuta sia a cause correlate al fegato sia a cause diverse in tutti gli stadi della malattia. Un risultato interessante che merita ulteriori indagini è la riduzione del rischio di mortalità cardiovascolare osservata nei pazienti che raggiungono l'SVR, evidente anche negli stadi pre-cirrotici" conclude la Calvaruso.

"La terapia con DAA porta al raggiungimento dell'SVR, che corrisponde alla guarigione dell'infezione da HCV in più del 90% dei pazienti" commenta Markus Cornberg, dell'Università di Hannover, e membro del consiglio di amministrazione dell'EASL, nel comunicato della società scientifica. Tuttavia, osserva l'esperto, "una recente analisi della Cochrane Collaboration ha messo in discussione il concetto che la terapia con DAA abbia un impatto sui tassi di mortalità. Questi dati sono quindi importanti nel documentare che il raggiungimento dell'SVR è benefico e associato a una riduzione della mortalità".

V. Calvaruso, et al. Disease outcomes after DAA-induced SVR: data from the RESIST-HCV cohort. EASL 2018; abstract PS-149.



Studio Magellan-3: ritrattamento con glecaprevir/pibrentasvir ancora efficace

Una piccola percentuale di pazienti con epatite C non ottiene una risposta virologica con glecaprevir/pibrentasvir (G/P): questo setting di pazienti può essere ritrattato con successo aggiungendo al regime terapeutico sofosbuvir (SOF) e ribavirina (RBV). Questo è il dato, molto interessante, emerso dalla presentazione di David Wisley, direttore della divisione di Malattie Infettive presso l'Health Medical Center di Denver (USA), durante l'International Liver Congress 2018, il 53° Meeting annuale dell'EASL tenutosi a Parigi.

I risultati mostrati durante il congresso derivano da uno studio in corso, di fase 3b (MAGELLAN-3), in aperto condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di G/P (300/120 mg una volta al giorno) in associazione a SOF (400 mg una volta al giorno) e RBV (1.000-1.200 mg al giorno, in due somministrazioni) in 23 soggetti con HCV che hanno sperimentato un fallimento virologico dopo G/P in trial clinici di fase II o III.

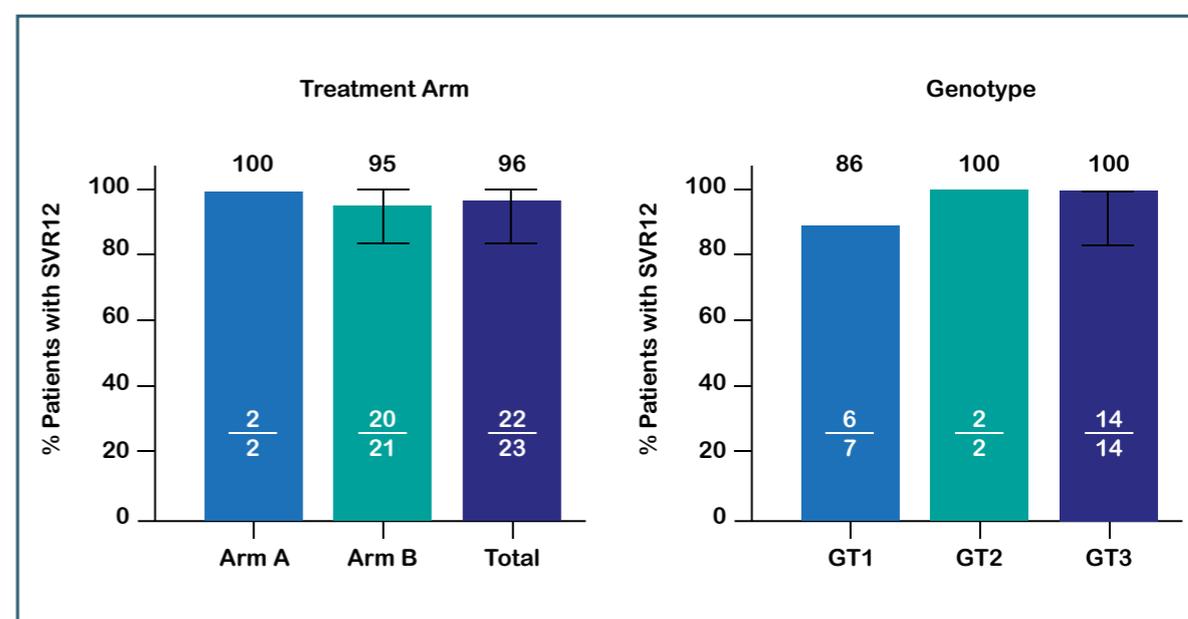
I pazienti presentavano al basale età media di 56 anni, il 78% era maschio, avevano un BMI medio di 26,9, i genotipi 1 erano il 30%, quelli di tipo 2 erano il 9% e quelli del tipo 3 il 61%. Il 70% era affetto inoltre da fibrosi F0-F2 e il restante 30% era in stadio F4; il 22% presentava resistenza associata alle sostituzioni (RAS) in NS3 e tutti avevano RAS in NS5A.

Dopo l'arruolamento i pazienti sono stati suddivisi in due: nel braccio A sono stati inseriti quelli con infezione che non riguardava il genotipo 3, senza cirrosi e che, prima del fallimento con G/P, erano naive agli inibitori delle proteasi NS3/4 e della NS5A,

mentre nel braccio B erano compresi tutti gli altri. I pazienti del braccio A erano candidati a una terapia di 12 settimane, mentre quelli del braccio B di 16 settimane.

Sono state valutate sia l'efficacia (percentuale di pazienti con risposta virologica sostenuta a 12 settimane [SVR12]) sia la sicurezza.

I risultati in termini di efficacia sono stati molto positivi: la SVR12 è stata raggiunta dal 100% dei pazienti sia con genotipo 2 (n=2) sia con genotipo 3 (n=14) e dall'86% (6 su 7) di quelli con genotipo 1, per un successo totale pari al 96% (22/23) (vedi figura sottostante).



Anche dal punto di vista della sicurezza il ritrattamento si è dimostrato una valida soluzione. Infatti gli eventi avversi compless-

sivi, che hanno interessato l'83% dei pazienti, sono stati di lieve entità: soprattutto cefalea (26%), prurito (22%), capogiri (17%) e irritabilità (17%); 1 solo è risultato serio e correlato al trattamento, nessuno di grado 3/4 e nessuno ha causato l'interruzione della terapia.

Analoghi risultati di sicurezza si sono dimostrati anche per quanto riguarda le alterazioni nei parametri di laboratorio: nessun paziente ha registrato AST di grado >3 (>5 x ULN) o bilirubina >3 x ULN e solo uno ha manifestato ALT di grado >3 (>5xULN).

Da questo studio, che è in corso e arruolerà ancora pazienti, si evince come il ritrattamento con G/P+SOF+RBV per 12 o 16 settimane sia ben tollerato e consenta un tasso elevato di SVR12, indipendentemente dal genotipo di HCV o dalle sostituzioni associate alla resistenza al basale.

Wyles D et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. Abstract PS-040. 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi.



Genotipo 1b e 4 dell'HCV, elbasvir/grazoprevir elimina il virus dopo solo 8 settimane.

I tempi si accorciano ma le terapie continuano ad essere efficaci e sicure. Parliamo dei trattamenti con antivirali ad azione diretta per l'infezione da virus dell'epatite C. A Parigi durante la 53^a edizione dell'ILC meeting sono stati presentati i dati relativi al trattamento con elbasvir/grazoprevir in pazienti con HCV di genotipo 4 (GT4) e genotipo 1b (GT1b) che mostrano come dopo solo 8 settimane di terapia il virus venga eliminato in pazienti con fibrosi lieve-moderata e che al tempo stesso il trattamento non comporti l'insorgenza di gravi effetti collaterali.

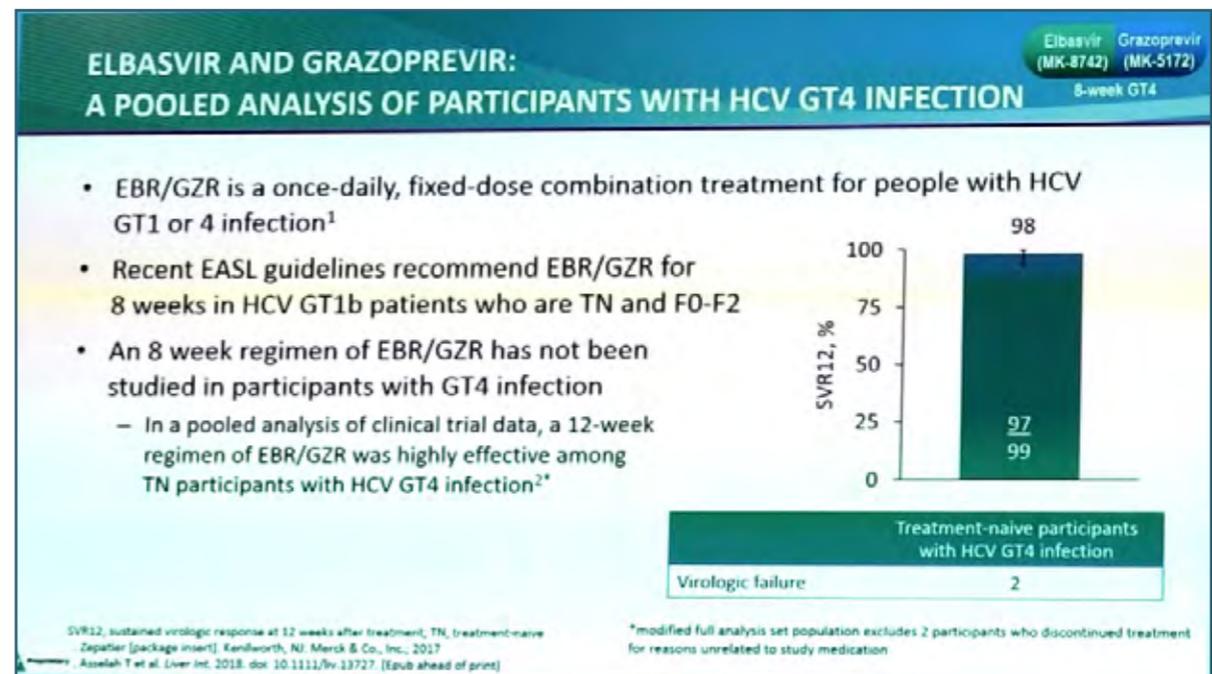
Genotipo 4, distribuzione ed efficacia di elbasvir/grazoprevir per sole 8 settimane

Circa il 15-20% delle infezioni da HCV in tutto il mondo sono dovute al genotipo 4 (GT4). Quest'ultimo è un genotipo endemico in Medio Oriente e in Africa, e sta crescendo in Europa in prevalenza a causa dell'immigrazione e dell'uso di droghe iniettabili. La maggior parte di queste persone a livello globale non sono mai state trattate e non presentano cirrosi.

Durate più brevi di trattamento con DAA possono migliorare la capacità di trattamento delle persone infette da HCV GT4, in particolare quelle che fanno uso di droghe per via parenterale.

Attualmente, per il trattamento dell'infezione cronica da HCV GT4 è stato approvato elbasvir (EBR) 50 mg e grazoprevir (GZR) 100 mg a dose fissa una volta al giorno per un minimo di 12 settimane.

Recentemente le linee guida EASL hanno aggiunto la raccomandazione relativa all'utilizzo di EBR/GZR per 8 settimane per i pazienti naive al trattamento e con fibrosi F0-F2.



In questo studio di fase 4, multicentrico i cui dati preliminari sono stati presentati al congresso di Parigi, ricercatori francesi hanno valutato 8 settimane di trattamento con EBR/GZR rispetto allo standard delle 12 in sottogruppi di partecipanti infetti da HCV GT4.

Due dei 4 bracci dello studio hanno incluso 75 partecipanti naive al trattamento con fibrosi stadio 0-2 (punteggio FibroScan <8.0 kPa o fibrosi stadio F0-F2)



Genotipo 1b, accorciare i tempi non comporta minore efficacia

Il genotipo 1b dell'HCV è quello più comune a livello globale, rappresentando la più alta percentuale di infezioni in Europa, America Latina, Russia, Turchia e Asia orientale.

Anche in questo caso, nello studio STREAGER, è stata valutata l'efficacia a 8 settimane dell'inibitore della proteasi grazoprevir 100 mg/die e dell'inibitore NS5A elbasvir 50 mg/die tra i pazienti naïve al trattamento, con fibrosi non grave.

L'analisi raggruppata comprendeva 82 pazienti monoinfetti naïve al trattamento, con fibrosi non grave (Fibroscan <9,5 kPa e Fibrotest <0,59).

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con RNA dell'HCV al di sotto del limite inferiore di quantificazione (LLOQ) 12 settimane dopo il trattamento (SVR12).

L'età media era di 54 ± 13 anni, il 37% era di sesso maschile, conta virale pari a 800.000 UI/ml: 51/82 (62%); ALT superiore al limite superiore della norma: 35/82 (43%). Usando il fibrotest, 48 pazienti avevano un punteggio di fibrosi F0-F1 (FT <0,32); con fibroscan (V) 73 soggetti avevano un punteggio di fibrosi F0-1 (V <7,1 kPa).

Alla fine del trattamento (EOT), il 95% (78/82) dei pazienti aveva RNA dell'HCV <LLOQ. Non sono stati osservati eventi avversi di grado III o IV. La recidiva si è verificata in 3 pazienti, compreso un paziente con genotipo 1 e incluso erroneamente. Dopo aver escluso il paziente con genotipo 1e, SVR12 era 79/81 (98%). Inoltre, è importante notare che un altro paziente ha avuto una ricaduta 24 settimane dopo l'EOT (SVR24) nonostante abbia raggiunto la SVR 12.

Sono stati riportati risultati ad interim relativi ai pazienti che hanno ricevuto EBR/GZR per 8 settimane. L'endpoint primario di efficacia era la risposta virologica sostenuta 12 settimane dopo il termine della terapia (SVR12), definita come RNA dell'HCV <15IU/ml.

Ad oggi, 53 partecipanti GT4 sono stati arruolati nel braccio di trattamento di 8 settimane di cui 47 hanno completato il ciclo di terapia e 6 sono attualmente in terapia. Il follow di 12 settimane è stato completato da 28 pazienti, di cui il 39% è GT4a, il 14% è GT4d, il 14% è GT4f, l'11% è GT4c e il 7% è GT4k e il restante altri varianti minori.

Altri risultati mostrano che 39/40 pazienti hanno raggiunto l'SVR4 mentre all'SVR12 hanno subito relapse due pazienti su 28.

Non ci sono state interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi o eventi avversi gravi e gli EA principali sono stati mal di testa, astenia, nausea e diarrea.

Un'elevata SVR12 (79/81, 98%) è stata raggiunta in una popolazione infetta con GT1b e fibrosi non grave trattata per 8 settimane con la combinazione di grazoprevir ed elbasvir.

In conclusione, i dati preliminari suggeriscono che 8 settimane di EBR/GZR possono essere efficaci, sicure e ben tollerate in soggetti con infezione da HCV GT4 e GT1b naïve con fibrosi lieve-moderata.

Asselah T. et al., GS-006 Efficacy and safety of 8 weeks of elbasvir/grazoprevir in HCV GT4-infected treatment-naïve participants. Presentato all' ILC 2018, Parigi 11-15 aprile
Abergel A. et al., LBP-010 High efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir for 8 weeks in treatment-naïve, non-severe fibrosis HCV GT1b-infected patients: Interim Results of the STREAGER Study. 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi.



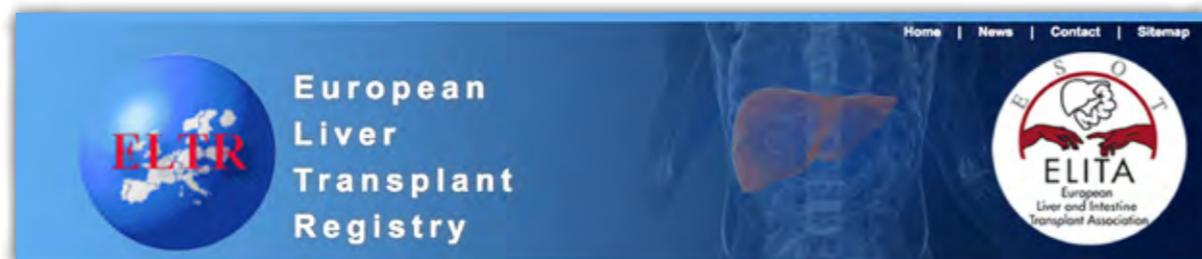
Trapianti HCV-correlati e sopravvivenza post-trapianto nettamente migliorati in Europa grazie agli antivirali ad azione diretta

In Europa, da quando sono entrati nell'armamentario terapeutico gli antivirali ad azione diretta (DAA), le percentuali di trapianto di fegato effettuato a seguito dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) sono diminuite nettamente e quelle di sopravvivenza post-trapianto stanno migliorando e hanno raggiunto il massimo storico. È questa la fotografia scattata da uno studio epidemiologico basato sullo European Liver Transplant Registry (ELTR) e realizzato quasi interamente da autori italiani, presentato a Parigi al The International Liver Congress 2018, il meeting annuale della European Association for the Study of the Liver (EASL).

Cambiamento radicale dello scenario con i DAA

“L'epatopatia correlata all'infezione da HCV è rimasta per decenni l'indicazione principale per il trapianto di fegato nella maggior parte del mondo occidentale” ha ricordato l'autrice, presentando il lavoro.

“Sfortunatamente, però, sappiamo che dopo il trapianto praticamente tutti pazienti tendono a ricadere, con un'accelerazione della fibrosi, e questo, associato in passato all'impiego di farmaci poco tollerati e non così efficaci, aveva portato a una ri-



La ricerca, illustrata da **Chiara Mazzarelli**, dell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano, ha evidenziato che la percentuale di trapianti di fegato eseguiti come conseguenza dell'infezione da HCV si è più che dimezzata da quando sono diventati disponibili i DAA e che le percentuali di sopravvivenza post-trapianto fra i pazienti con infezione da HCV sono ora simili a quelle riportate nei pazienti con infezione da virus dell'epatite B (HBV).



duzione della sopravvivenza sia dell'organo trapiantato sia dei pazienti" ha aggiunto la dottoressa.

"Tuttavia, l'introduzione dei DAA ha cambiato radicalmente lo scenario e rivoluzionato il trattamento degli individui infetti da HCV, anche quelli con malattia epatica avanzata" ha proseguito la specialista. "A differenza dei precedenti regimi di trattamento dell'HCV, basati sull'impiego di ribavirina e interferone pegilato, questi nuovi agenti sono molto efficaci, sono ben tollerati nei diversi genotipi, consentono di ottenere percentuali di eradicazione del virus del 90-99%, e sappiamo che l'eradicazione dell'infezione è associata a benefici multipli, tra cui una riduzione del rischio di cirrosi, di scompenso epatico e della mortalità complessiva ed epato-correlata".

Nei pazienti con cirrosi scompensata, il raggiungimento della risposta virologica sostenuta (SVR) può portare a una stabilizzazione o a un miglioramento della funzionalità epatica fino al 60% dei pazienti.

Inoltre, "è stato dimostrato in precedenza che i notevoli miglioramenti clinici ottenibili utilizzando questi agenti possono portare al delisting di alcuni individui in attesa di trapianto di fegato" ha sottolineato il primo firmatario del lavoro, Giovanni Perricone, anch'egli di stanza al Niguarda, in un comunicato stampa.

Due domande a cui rispondere

Ci sono tuttavia ancora due questi irrisolti, a cui lo studio italiano ha cercato di dare risposta. Il primo è quanto rapidamente sta calando il numero di pazienti con infezione da HCV che devo-



no fare il trapianto, il secondo se i pazienti con infezione da HCV sottoposti al trapianto sopravvivono di più rispetto al passato.

Per rispondere a queste domande, la Mazzarelli, Perricone e i colleghi, hanno analizzato i dati dell'ELTR tra il gennaio 2007 e il giugno 2017, relativi a un totale di 36.382 pazienti adulti sottoposti a trapianto di fegato a causa di infezione da HCV o HBV, malattia epatica alcolica o steatoepatite non alcolica (NASH).

Per valutare l'impatto dei DAA sulle percentuali di trapianto di fegato, gli autori hanno analizzato i dati dell'ultimo decennio, suddividendoli in tre diversi periodi in base al tipo di trattamento disponibile al momento: l'era dell'interferone (IFN), dal 2007 al 2010, l'era degli inibitori della proteasi (PI), dal 2011 al 2013, e l'era dei DAA di seconda generazione, dal 2014 al giugno 2017.

Meno trapianti, maggiore sopravvivenza

Si è visto, così, che la percentuale di trapianti di fegato eseguiti a seguito dell'infezione da HCV è diminuita significativamente nel tempo, passando dal 23,8%, durante l'era dell'IFN, al 10,6%, nell'era dei DAA ($p < 0,0001$). Invece, il numero di trapianti correlati all'infezione da HBV e alla malattia epatica alcolica è rimasto pressoché invariato, mentre quello dei trapianti effettuati come conseguenza della NASH è addirittura aumentato, passando dall'1,1% al 6,2%. Inoltre, nell'era dei DAA, la percentuale di trapianti di fegato causati dall'HCV si è pressoché dimezzata, scendendo dal 21,1%, nel primo semestre 2014, al 10,6%, nel primo semestre del 2017.

Analizzando i dati più a fondo, e suddividendoli in base alle due principali indicazioni al trapianto, i ricercatori si sono accorti che la diminuzione del fabbisogno di trapianto di fegato durante l'era dei DAA è risultata più pronunciata nei pazienti con malattia epatica in stadio terminale (-68,8%) rispetto a quelli con carcinoma epatocellulare correlato all'HCV (-34%).



Anche la sopravvivenza a 3 anni dei pazienti trapiantati di fegato con infezione da HCV è migliorata in modo significativo nel tempo, passando dal 65,1%, nell'era dell'IFN, al 76,9%, nell'era dei DAA ($p < 0,0001$), una percentuale di sopravvivenza che è ora paragonabile a quella dei pazienti con infezione da HBV (78%) ($p = 0,38$). “Questo è il risultato più eclatante del nostro studio” ha affermato la Mazzarelli. Inoltre, ha osservato la dottoressa, si è osservato un trend simile nei pazienti con carcinoma epatocellulare correlato all'HCV.

Cambia l'epidemiologia del trapianto di fegato grazie ai DAA

“Dunque, la necessità di trapianto di fegato nei pazienti con infezione da HCV è diminuita da quando sono stati introdotti i DAA, soprattutto per i pazienti con malattia epatica in stadio terminale, ma il risultato più impressionante è la dimostrazione per



la prima volta in un ampio studio basato su un registro europeo che i DAA possono migliorare la sopravvivenza nei pazienti con HCV sottoposti al trapianto” ha concluso l’autrice.

“Il nostro studio fornisce prove evidenti del fatto che i DAA stanno cambiando l’epidemiologia del trapianto di fegato, almeno in Paesi come l’Italia, dove la prevalenza dell’infezione da HCV è elevata” ha affermato Perricone. “Prevediamo che i tassi di trapianto correlato all’HCV continueranno a diminuire, dato che sempre più pazienti hanno accesso a questi trattamenti altamente efficaci” ha aggiunto lo specialista.

“Per la prima volta in molti anni, abbiamo trovato anche una sopravvivenza migliore nei pazienti trapiantati di fegato con infezione da HCV, e questo può essere attribuito direttamente alla disponibilità dei DAA” ha concluso l’esperto.

“Si tratta di dati molto importanti che evidenziano l’efficacia dei DAA contro l’HCV” ha commentato il moderatore della conferenza stampa, Markus Cornberg, dell’Università di Hannover, e membro del consiglio di amministrazione dell’EASL. “Questi dati sono importanti, specialmente perché un recente report della Cochrane ha concluso che non ci sono prove sufficienti per capire quanto la risposta virologica sostenuta influenzi gli esiti clinici a lungo termine” ha sottolineato l’esperto.

G. Perricone, et al. The percentage of patients with HCV infection in need of a liver transplant is rapidly declining while their survival after transplantation is improving: A study based on

European liver transplant registry. 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi; abstract LBP-021.

Maggior accesso al trattamento dell'HCV: secondo l'OMS si può

Nel corso del 53° International Liver Congress dell'EASL tenutosi a Parigi dall'11 al 15 aprile 2018, Hirnschall Gottfried, Direttore del Dipartimento dell'OMS che si occupa del programma globale contro AIDS e HCV, ha presentato un rapporto sulla situazione attuale dell'approccio terapeutico all'HCV e sulle future prospettive.

In quest'ambito è assolutamente fondamentale consentire il maggior accesso possibile alla terapia nei Paesi a basso reddito e anche a chi, pur vivendo in Paesi sviluppati, si trova in condizioni socio-economiche precarie.

È essenziale inoltre che le terapie raggiungano le popolazioni maggiormente interessate, quali carcerati, prostitute, utilizzatori di droghe iniettive, omosessuali, profughi che, a causa della loro emarginazione, sono quelle maggiormente penalizzate dal ridotto accesso ai servizi assistenziali.

Trattare tutti: questo è il primo passo verso l'eliminazione dell'HCV, una patologia che, a causa delle sue possibili conseguenze (cirrosi ed epatotocarcinoma), provoca 400.000 decessi all'anno. Pertanto, tutte le persone affette da HCV, indipendentemente dallo stadio della malattia, devono avere accesso a cure tempestive, così da poter ridurre significativamente lo sviluppo di epatocarcinoma e i decessi. Non solo; i trattamenti che sono stati riconosciuti efficaci e sicuri, oltre ai classici benefici a livello epatico, possono diminuire il rischio di manifestare le comorbilità comunemente correlate all'HCV come depressione, diabete, nefropatia cronica.



World Health Organization

Con la sua presentazione, Hirnschall ha inteso sostenere come un corretto approccio in termini di salute pubblica possa permettere la dispensazione delle cure a tutte le persone che ne hanno bisogno, consentendo di salvare un numero sempre maggiore di vite umane.

Sono stati analizzati 3 aspetti fondamentali: l'accesso crescente alla terapia per HCV in termini numerici; l'esistenza di enormi possibilità di miglioramento; l'importanza della semplificazione dei percorsi di accesso alle cure soprattutto nei Paesi poco sviluppati.

Per quanto riguarda il primo punto, sono stati mostrati i dati numerici che evidenziano un costante aumento dell'accesso ai farmaci antivirali ad azione diretta (DAA): 300.000 persone nel 2014, 1 milione nel 2015, 1,5 milioni nel 2016, fino agli attuali 3 milioni. Questa è sicuramente una buona notizia, anche se è possibile ampliare ulteriormente tali numeri che, come dimostrano alcuni Paesi campione, come Egitto e Pakistan in cui sono state

distribuite cure a 860.000 pazienti solo nel 2016. Altre zone del mondo stanno seguendo tale esempio (Brasile, Cina, Georgia, Mongolia, Europa orientale, Asia centro-merdionale).

Purtroppo, la maggior parte dei pazienti non viene attualmente raggiunta; appare pertanto necessario intervenire con una volontà politica, in particolare con l'impegno da parte dei Ministri



della Salute di ciascun Paese a collaborare per aumentare la possibilità di effettuare i test diagnostici e favorire la disponibilità del trattamento. Hirnschall sottolinea come esistano enormi opportunità di ampliare l'accesso alle cure, soprattutto nei Paesi dove il prezzo dei DAA è basso (220 dollari in media per trattamento), i cui pazienti rappresentano i due terzi di tutta la popolazione con HCV; nei Paesi dove tale costo non è così contenuto, sarà invece necessario raggiungere accordi con le aziende farmaceutiche per ridurre il prezzo dei farmaci.

La sottodiagnosi e l'insufficiente intervento terapeutico risultano ben visibili dai dati presentati relativi al 2016: notevole, infatti, appare il divario tra pazienti con HCV (circa 70 milioni), quelli diagnosticati (circa il 20% degli infetti, percentuale derivante dal 10% nei Paesi a basso reddito e dal 40% in quelli ad alto reddito) e quelli in terapia (circa il 10% di quelli diagnosticati). L'obiettivo per il 2030 consiste nel diagnosticare il 90% degli infetti e nel riuscire a trattare l'80% dei diagnosticati. Per ottenere questo risultato sarà sicuramente d'aiuto il costante calo nel prezzo dei test diagnostici (che attualmente si aggira intorno a 1 dollaro), anche se quelli confirmatori rimangono costosi (da 15 a 100 dollari a seconda del prodotto e del Paese).

Aspetto fondamentale per riuscire a fornire le cure al maggior numero di persone con HCV è poi il concetto di semplificazione. Innanzitutto è necessario ampliare i criteri che consentono di iniziare la cura a tutti i pazienti di età superiore ai 12 anni; bisogna poi favorire i trattamenti attivi su tutti i genotipi, non rendendo quindi necessaria la genotipizzazione; importante è anche facilitare sia i processi d'acquisto a livello nazionale sia la distribuzione dei servizi.

È inoltre preferibile che il trattamento dell'HCV non sia di esclusivo dominio dell'epatologo, in quanto in molti Paesi tale specialista non esiste neppure, ma dovrebbe invece essere integrato

nel Sistema Sanitario. A questo proposito particolarmente interessanti sono le strategie messe in atto dal Ministero della Salute della Georgia per debellare l'HCV, basate sulla possibilità che siano i medici di medicina generale, prima ancora degli specialisti, a distribuire la terapia.

Hirnschall ha terminato il suo intervento comunicando che sta per essere pubblicato l'aggiornamento delle linee guida OMS, previsto entro 2-3 mesi; come ha sottolineato il relatore queste ultime sono caratterizzate da un rigoroso processo di revisione delle evidenze, che va oltre l'opinione degli esperti.

Hirnschall G. Global access to hepatitis C treatment, and upcoming WHO guidelines. 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi.



Le altre epatiti HAV, HBV, HEV

- Epatite A, nuova diffusione anche in Italia. A cosa bisogna porre attenzione?
- Infezioni da virus dell'epatite E: pericolose per la vita e trasmesse attraverso il sangue
- Epatite B cronica, nei pazienti con danno renale attenzione agli effetti avversi del "vecchio" tenofovir
- Epatite C, riattivazione dell'HBV frequente nei coinfeetti HCV/HBV, ma non se l'infezione da HBV si è risolta

Epatite A, nuova diffusione anche in Italia. A cosa bisogna porre attenzione?

L'epatite-virale A (HAV) sta diventando in Italia, ma anche negli altri Paesi europei, un importante problema di salute pubblica. La diffusione sta interessando soprattutto uomini che fanno sesso con altri uomini, con genotipo virale IA nella maggior parte dei casi e con un forte impatto a livello di unità di malattie infettive che si occupano del problema. È quanto emerge da un'analisi effettuata in regione Lombardia e presentata a Parigi all'International Liver Congress.

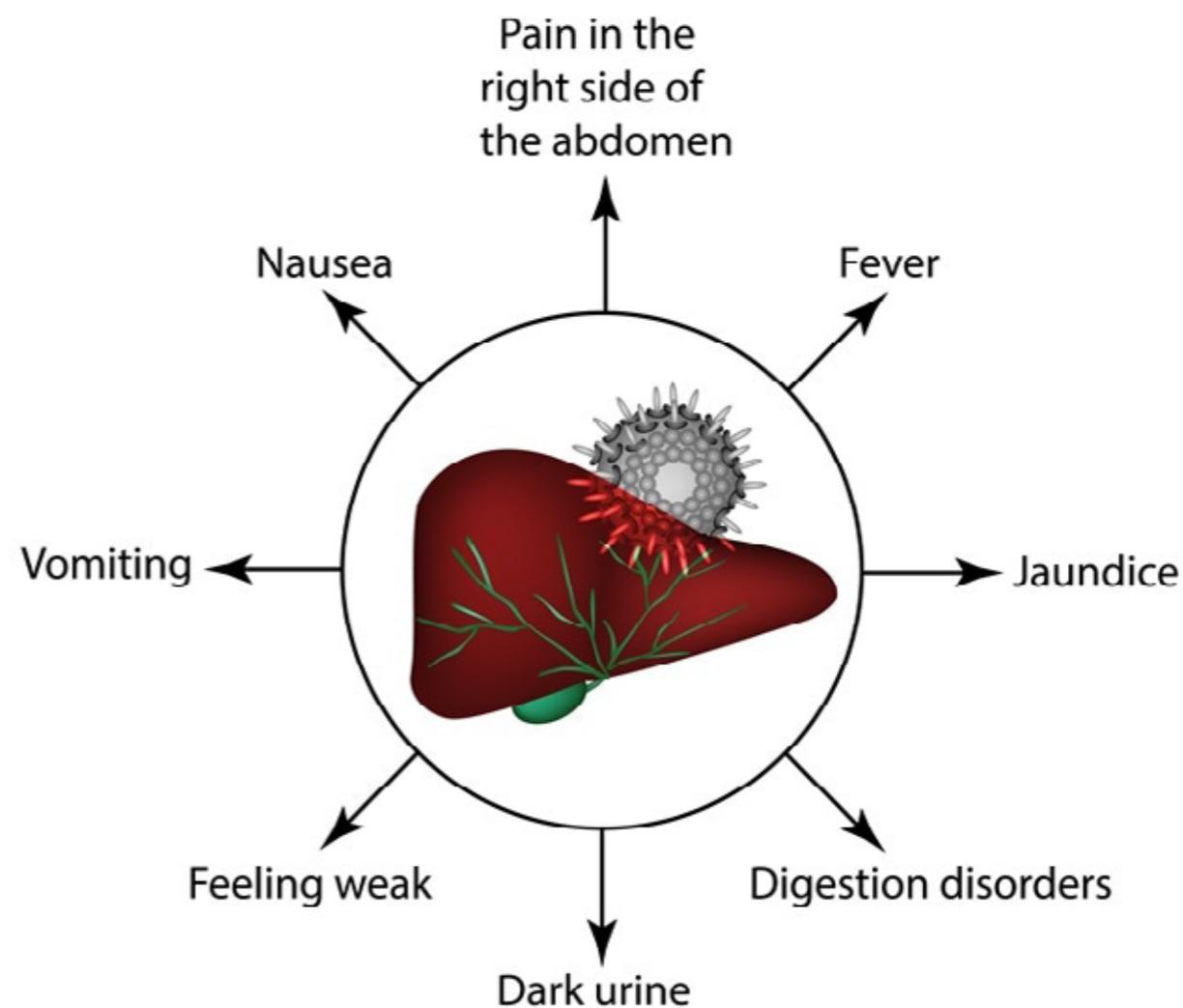
L'infezione da HAV è trasmessa principalmente attraverso la via oro-fecale e/o attraverso alimenti contaminati.

Negli ultimi decenni, si sono avuti diversi focolai di HAV in uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini (MSM) e hanno fatto classificare l'HAV come una malattia a trasmissione sessuale (STD).

In questo studio, gli autori italiani, di centri di epidemiologia e infettivologia della regione Lombardia, hanno mirato ad analizzare un'epidemia di HAV in corso in un ampio gruppo di giovani maschi adulti che avevano avuto accesso agli ospedali nella regione, rispetto alle caratteristiche dei pazienti e all'analisi filogenetica virale.

A tal fine è stata compiuta un'analisi retrospettiva di 244 casi di HAV acuta verificatisi tra gennaio e maggio 2017. I dati disponibili, oltre a quelli demografici di tutti i pazienti, erano i fattori di rischio, i sintomi alla presentazione, l'orientamento sessuale, le comorbidità e altre infezioni STD.

SYMPTOMS OF HEPATITIS A



La correlazione filogenetica dei virus circolanti al momento dell'analisi tra loro e altri ceppi di HAV sono stati valutati sequenziando la regione VP1/2A.

L'analisi dei dati ha mostrato che la maggior parte dei pazienti erano di sesso maschile con età media di 33 anni (range 18-76).

Il 55% dei pazienti (133) erano MSM, il 17% aveva malattia epatica cronica, il 19% era HIV-positivo, il 5% usava droghe di abuso, il 63% riferiva rapporti sessuali negli ultimi 3 mesi e il 18% di avere partner HAV positivi.

Il 74% dei pazienti (181) richiedeva l'ospedalizzazione (mediani 7 giorni, intervallo 2-44). I livelli medi dei picchi di ALT e di bilirubina erano rispettivamente di 2.368 (47-8.914) UI/ml e 6.6 (0.4-18) mg/dl.

Non è stato necessario alcun trapianto di fegato. Le analisi molecolari filogenetiche hanno rivelato che il 93% (197/211) dei pazienti era infetto dal genotipo IA di HAV e il 7% (14/197) dal genotipo IB.

Inoltre, tutti i casi di genotipo IA appartenevano a uno dei tre cluster separati recentemente riportati in un caso di estradizione multi-paese: il 59% (117/197) dei casi era infetto da ceppi del Regno Unito, il 40% (79/197) con ceppo olandese e l'1% (1/197) con ceppo tedesco.

È interessante notare che i casi infetti dal ceppo olandese erano prevalenti all'inizio dell'epidemia (gennaio 100%), mentre il ceppo britannico era aumentato negli ultimi mesi (maggio 68%, giugno 70%).

In conclusione, l'infezione da HAV in corso in Lombardia colpisce principalmente i giovani maschi che fanno sesso con altri maschi ed è filogeneticamente legata agli attuali focolai di HAV descritti in altri paesi europei.

Questo elevato tasso di infezioni ha un forte impatto sui centri lombardi che si occupano di malattie epatiche infettive. Per tale motivo come sottolineano gli autori andrebbero considerate e applicate delle misure di controllo, cioè programmi di vaccinazione su misura per la comunità MSM, per controllare un'ulteriore diffusione.

PS-059 Iavarone M. et al. Outbreak of acute hepatitis A involving young men in Lombardy Region, Italy: risk factors, clinical and virological characteristics 11-15 aprile, ILC2018 Parigi.



Infezioni da virus dell'epatite E: pericolose per la vita e trasmesse attraverso il sangue

Due interessanti studi presentati all'International Liver Congress 2018 di Parigi pongono ancora una volta sotto i riflettori l'infezione da virus dell'epatite E (HEV) e mettono in discussione il concetto che le infezioni da HEV siano benigne e che la loro trasmissione per via ematica sia un evento raro.

I ricercatori di Amburgo e Hannover che hanno condotto i trial hanno infatti dimostrato come le infezioni da HEV possano essere fatali sia in individui immunocompromessi sia in quelli immunocompetenti e che i prodotti a base ematica siano un'importante fonte di infezione nei soggetti immunodepressi.

L'infezione da virus dell'epatite E è una delle più importanti cause di epatite virale acuta in tutto il mondo e colpisce l'uomo attraverso due principali genotipi, 1 e 3.

Il genotipo 1 è prevalente nei paesi a basso reddito e viene trasmesso per via oro-fecale, mentre il genotipo 3 è maggiormente presente nei paesi ad alto reddito ed è stato collegato al consumo di carne di maiale contaminata o a prodotti a base di molluschi. L'incidenza di infezione da HEV è aumentata costantemente in Europa, con oltre 21000 casi riportati nel decennio 2005-2015.

In un ampio studio osservazionale sono stati arruolati 150 individui con HEV RNA positivi, identificati in modo retrospettivo dai registri di due ospedali terziari e centri di trapianto nel nord della Germania. Dei 69 soggetti immunocompetenti identificati, 37 (53%) sono stati ospedalizzati per un totale di 74 giorni e i due

che presentavano una precedente epatopatia cronica sono deceduti dopo aver sviluppato insufficienza epatica acuta. Otto pazienti (10%) immunosoppressi sono deceduti entro 5 anni dalla diagnosi di infezione da HEV, con tre di questi decessi considerati correlati all'infezione da HEV.

Sven Pischke dell'University Hospital Hamburg-Eppendorf in Germania, ha dichiarato "Questo studio dimostra come l'infezione da HEV possa essere associata a morbilità e mortalità significative e un suo decorso severo non è limitato ai soggetti immunocompromessi". Ha invitato tutti gli epatologi a considerare l'HEV come una diagnosi differenziale in qualsiasi paziente con insufficienza epatica acuta o cronica.

Il secondo studio è un'analisi retrospettiva dei dati di 37 pazienti immunosoppressi con infezione da HEV. Undici di questi pazienti (30%) hanno sviluppato un'infezione cronica da HEV che, in 4 di essi (36%), potrebbe essere riconducibile a una donazione di sangue positivo per HEV. Due di questi pazienti erano stati sottoposti a trapianto di cuore e avevano ricevuto una combinazione di plasmateresi e rituximab per evitare il rigetto.

Dirk Westhölter dell'University Hospital Hamburg-Eppendorf fa notare che il numero di infezioni da HEV trasmesse per via trasfusionale è stato finora relativamente basso, probabilmente a causa di insufficienza nelle segnalazioni e nel loro riconoscimento. "Questo studio conferma che i prodotti a base ematica rappresentano un'importante fonte di infezione da HEV per gli individui immunosoppressi ed esiste quindi la necessità di uno

screening dell'RNA HEV di tutti i prodotti ematici destinati a trapianti o a pazienti immunosoppressi".

"Entrambi gli studi sottolineano la gravità dell'infezione da virus dell'epatite E nei pazienti vulnerabili", ha affermato **Markus Cornberg** dell'Hannover Medical School (Germania) e membro del comitato direttivo dell'EASL. "Nei pazienti con epatopatia avanzata e in quelli immunocompromessi è necessario attuare tutte le misure atte a prevenire l'infezione acuta. I prodotti ematici possono essere un'importante fonte di trasmissione. Questi studi saranno fonte di ulteriori discussioni circa la necessità e le modalità per effettuare lo screening HEV in tali preparati".

European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis E in the EU/EEA, 2005–2015. Baseline assessment of testing, diagnosis, surveillance and epidemiology. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-e-eueea-2005-2015>. Last accessed: February 2018.

Van der Poel WHM, et al. Knowledge gaps and research priorities in the prevention and control of hepatitis E virus infection. *Transbound Emerg Dis.* 2018;doi: 10.1111/tbed.12760 [Epub ahead of print].

World Health Organization. Hepatitis E Factsheet. Available from: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs280/en/>. Last accessed: February 2018.

NATIONAL ASSOCIATION VILLAGE

ARMENIA

AUSTRIA

AZERBAIJAN

BELGIUM

CZECH REPUBLIC

FRANCE

GEORGIA

GREECE

GERMANY

ISRAEL

ITALY

BULGARIA

THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS™ 2018

APRIL 11-15, PARIS, FRANCE

Epatite B cronica, nei pazienti con danno renale attenzione agli effetti avversi del "vecchio" tenofovir

In una coorte di pazienti con epatite B cronica e insufficienza renale moderata o severa trattati con tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o entecavir (ETV), solo quelli trattati con TDF hanno riportato una tubulopatia prossimale o una disfunzione tubulare prossimale o hanno richiesto l'interruzione del trattamento. Il dato è stato presentato a Parigi in occasione dell'International Liver Congress della European Association for the Study of the Liver (EASL).

“Questi dati evidenziano la necessità di nuovi trattamenti per i pazienti con epatite B cronica e insufficienza renale” concludono gli autori, coordinati da Pietro Lampertico, della Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. Una risposta a questo bisogno potrebbe presto arrivare da tenofovir alafenamide (TAF), un profarmaco del TDF sviluppato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B (HBV) cronica che di recente si è dimostrato altrettanto efficace, ma più sicuro a livello renale e osseo.

Attualmente, spiegano i ricercatori, ci sono pochi dati sulla sicurezza e l'efficacia di TDF ed ETV nei pazienti adulti con epatite B cronica con insufficienza renale moderata o grave e in quelli che mostrano una diminuzione della clearance della creatinina (eGFR < 50 ml/min) si raccomanda un aggiustamento del dosaggio di entrambi i farmaci quando i potenziali rischi del trattamento sono considerati superiori ai possibili benefici.





Dai pazienti analizzati, il 67% era stato trattato con TDF e il 33% con ETV. Il periodo medio di osservazione è stato di 3,3 anni.

Il 30% dei pazienti del gruppo trattato con TDF e il 58% di quelli trattati con ETV erano naïve al trattamento. All'inizio del periodo di osservazione, rispettivamente il 38% e il 23% dei pazienti presentava evidenze cliniche di cirrosi, il 5% e l'8% evidenze di malattia epatica scompensata, circa il 90% era HBeAg negativo e rispettivamente il 40% e il 57% presentava compromissione renale.

I pazienti che a un certo punto del trattamento hanno dovuto ridurre il dosaggio sono stati il 48% nel gruppo trattato con TDF e il 27% in quello trattato con ETV.

L'incidenza degli eventi avversi di particolare interesse è risultata del 13% nei pazienti trattati con TDF contro 7% in quelli trattati con ETV (HR 1,8; IC al 95% 0,9-3,6). Tuttavia, solo i pazienti del primo gruppo (11) hanno sviluppato tubulopatia prossimale o disfunzione tubulare renale e 26 pazienti di questo stesso gruppo hanno dovuto interrompere il trattamento.

Inoltre, i pazienti con danno renale già all'inizio del trattamento con gli antivirali hanno mostrato un'incidenza degli eventi avversi di particolare interesse superiore a quelli che hanno sviluppato il danno renale quando il trattamento anti-epatite era già in atto.

Sul fronte degli outcome virologici, gli autori segnalano che al momento dell'ingresso nello studio l'88% dei pazienti trattati con TDF e il 73% di quelli trattati con ETV erano in una condizione di soppressione virale (HBV DNA < 69 IU/ml) e che non si sono osservate differenze nei tassi di soppressione virologica nel tempo tra i due bracci dello studio.

Per colmare, almeno in parte, questo gap informativo, Lamperico e i colleghi hanno condotto uno studio retrospettivo richiesto dalla European Medicines Agency su una coorte europea di 490 pazienti con epatite B cronica e insufficienza renale moderata o grave, nella quale hanno valutato la sicurezza, inclusa quella renale, e l'efficacia di TDF ed ETV.

Allo studio hanno partecipato 54 centri di Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito e i partecipanti erano soggetti monoinfetti di almeno 18 anni che avevano manifestato almeno un episodio di insufficienza renale moderata o grave con una clearance della creatinina (secondo la formula di Cockcroft Gault) di 20-60 ml/min mentre erano in trattamento con TDF o ETV in un qualsiasi momento tra l'aprile 2008 e il dicembre 2015.

Gli eventi avversi di particolare interesse comprendevano la tubulopatia prossimale e la disfunzione tubulare renale, gli eventi avversi renali che portavano alla sospensione del trattamento, gli eventi avversi renali gravi e il declino della funzionalità renale, se riportato come evento avverso non grave.



Sulla base di questi dati, Lampertico e i colleghi concludono che nel complesso lo studio non ha evidenziato differenze significative fra i due trattamenti sul piano della sicurezza; tuttavia, nei pazienti trattati con TDF si è osservata un'incidenza superiore di eventi avversi di particolare interesse e, tra questi, la tubulopatia prossimale e la disfunzione tubulare renale si sono manifestate solo in questo gruppo.

“I risultati” scrivono i ricercatori “sono coerenti con il profilo di sicurezza noto sia di TDF sia di ETV descritto nelle rispettive schede tecniche ed evidenziano l'importanza del monitoraggio della funzione renale e dell'aggiustamento del dosaggio per entrambi i farmaci”.

Infine, osservano Lampertico e i colleghi, la clearance della creatinina al basale più bassa nei pazienti trattati con ETV rispetto ai pazienti trattati con TDF sembrerebbe suggerire che nei pazienti in cui vi è una diminuzione della funzionalità renale i clinici preferiscono utilizzare il primo farmaco rispetto al secondo.

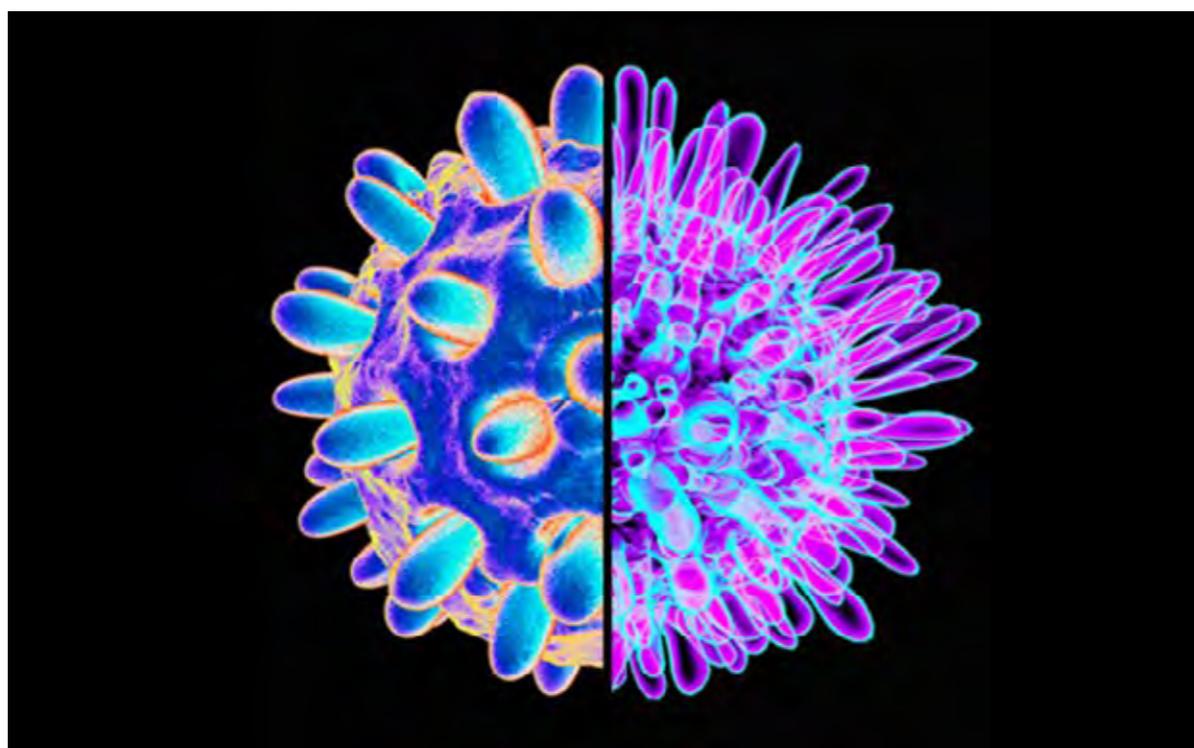
Tuttavia, ha sottolineato il professore ai microfoni di Pharmastar, “c'è un sottogruppo di pazienti che non può essere trattato con ETV e dovrebbe quindi essere trattato con TDF, ma può sviluppare o è a rischio più elevato di sviluppare un problema renale e anche un problema osseo. In questi pazienti, non potendo utilizzare ETV, l'unico farmaco utilizzabile sarà TAF, che al momento non è ancora disponibile. Questa è la posizione della comunità scientifica”.

TAF è un nuovo profarmaco del TDF sviluppato per il trattamento di pazienti con infezione da HBV cronica che in un lavoro recente, pubblicato sul Journal of Hepatology, si è dimostrato efficace quanto TDF nel sopprimere la replicazione virale, ma più sicuro a livello renale e osseo anche a 2 anni dall'inizio del trattamento.

P. Lampertico, et al. Moderate and severe renal impairment in European CHB patients treated with TDF or ETV: a 7-year retrospective cohort study in 490 patients (on behalf of the ReCoRd investigators group). EASL 2018; abstract THU-053.

Epatite C, riattivazione dell'HBV frequente nei coinfeetti HCV/HBV, ma non se l'infezione da HBV si è risolta

La riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) si osserva di frequente nei pazienti con coinfezione da HCV e HBV, ma non tra i pazienti con infezione da HCV nei quali l'infezione da HBV si è risolta. Questa la conclusione di uno studio osservazionale prospettico di un team del Policlinico di Milano presentato all'International Liver Congress della European Association for the Study of the Liver (EASL), a Parigi.



La riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) dopo il trattamento dell'infezione da HCV con antivirali ad azione diretta è stata descritta in pazienti con coinfezione da HBV (HBV/HCV) o in-

fezione da HBV risolta; tuttavia mancano studi su pazienti con fibrosi avanzata, spiegano nell'introduzione **Roberta D'Ambrosio**, dell'UO di Gastroenterologia ed Epatologia della Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, e gli altri autori.

Per questo motivo, D'Ambrosio e i colleghi hanno studiato la prevalenza e gli outcome della riattivazione dell'HBV in un'ampia coorte di pazienti con infezione da HCV e fibrosi avanzata trattati con DAA, arruolati consecutivamente presso il Policlinico di Milano.

La coinfezione da HBV/HCV è stata definita in base alla presenza sia di HCV-RNA rilevabile sia di positività per l'HBsAg; l'infezione da HBV risolta è stata definita come negatività dell'HBsAg e positività anti-HBc (\pm anti-HBs). Lo stadio della fibrosi è stato definito clinicamente, istologicamente (METAVIR F3 o F4) o in base alla misurazione della rigidità epatica (LSM: 10 kPa per F3, 11,9 kPa per F4).

Ogni mese è stato fatto il monitoraggio del trattamento e la riattivazione dell'HBV è stata definita come un aumento dell'HBV-DNA > 1 log nei pazienti con HBV/HCV e come sieroreversione HBsAg \pm HBV-DNA rilevabile nei pazienti anti-HBc-positivi.

Tra il gennaio 2015 e il dicembre 2016, 692 pazienti con fibrosi F3-F4 hanno iniziato il trattamento con DAA. Il 60% erano maschi e l'età mediana era di 63 anni (range: 23-89).

Il genotipo dell'HCV era di tipo 1a nel 16% dei pazienti, 1b nel 46%, 2 nel 14%, 3 nell'11%, 4 nel 12% e 5 nell'1%. Il livello di HCV-RNA mediano era pari a 581,270 (764-13.333,872) UI/ml. L'LSM basale era di 14 kPa (range: 9-75) e la cirrosi era presente in 526 pazienti (il 76%).

I pazienti con coinfezione da HBV/HCV erano 10 (l'1,4%), mentre 301 (il 43%) erano anti-HBc-positivi (il 54% anti-HBs-positivi). I pazienti con coinfezione da HBV/HCV erano in misura maggiore maschi (il 60%), avevano un'età mediana di 67 anni (range: 45-79) e la maggior parte (il 70%) era cirrotica. In questo gruppo, la LSM mediana era pari a 21 kPa (range: 9-43,5), tutti i pazienti erano HBeAg-negativi, con valori basali di HBV-DNA non rilevabili nella metà dei casi (50%) e quattro di essi (il 40%) avevano iniziato in precedenza un trattamento con nucleotidi o nucleosidi (NUC) anti-HBV.

Dopo 2 settimane di trattamento con DAA, l'HBV si è riattivato in tre dei sei pazienti (il 50%) con coinfezione da HBV/HCV non trattati per l'infezione da HBV. Al momento della riattivazione, l'ALT era pari a 21 (range: 18-52) U/l, l'HBV-DNA pari a 330 (range: 248-6.915) UI/ml, l'HBsAg pari a 62 (range: 1,1-1,329) UI/ml e l'HCV-RNA pari a 148 (18-389) UI/ml. In questo gruppo non sono stati registrati episodi di decompensazione clinica e in tutti è stato avviato il trattamento con NUC. L'HBV-DNA è diventato non rilevabile dopo 8 settimane (range: 6-39), mentre un solo paziente ha perso l'HBsAg.



Nessuno dei 301 pazienti positivi all'anti-HBc ha avuto alcuna riattivazione clinica o virologica. Le percentuali totali di SVR al trattamento dell'HCV sono risultate del 96%, a seconda dello stato dell'HBV ($p = 0,71$).

R. D'ambrosio, et al. Risk and outcome of hepatitis B virus reactivation during chronic hepatitis C treatment with direct-acting antivirals in patients with HCV-related advanced fibrosis: a single-center experience. EASL 2018; abstract THU-303.

NAFLD e NASH

- Steatoepatite non alcolica (NASH), prime conferme dalle terapie combinate di Gilead
- Cenicriviroc nella NASH: ulteriori conferme dall'analisi a 2 anni dello studio CENTAUR
- Un agonista del recettore dell'ormone tiroideo riduce significativamente l'accumulo di grasso epatico

Steatoepatite non alcolica (NASH), prime conferme dalle terapie combinate di Gilead

Presentati qualche giorno fa all'International Liver Congress 2018 di Parigi, i dati di uno studio *proof-of-concept* sulle terapie combinate sperimentali per i pazienti con fibrosi avanzata dovuta a steatoepatite non alcolica (NASH).

Lo studio ha valutato la combinazione tra selonsertib, un inibitore della chinasi 1 che regola il segnale dell'apoptosi (ASK1) e GS-0976, un inibitore dell'acetil-CoA carbossilasi (ACC) o GS-9674, un agonista selettivo del recettore Farnesoid X (FXR) non steroideo. I tre farmaci costituiscono la parte più avanzata della pipeline di Gilead nella NASH.

Durante il congresso l'azienda americana ha anche presentato oltre 25 abstract sulla NASH e altre malattie del fegato fibrotico, inclusi i dati provenienti da studi di modelli predittivi che, al fine di ridurre la necessità di biopsia epatica, utilizzano test non invasivi per la diagnosi e il monitoraggio della NASH.

Terapie di combinazione sperimentali in pazienti con NASH

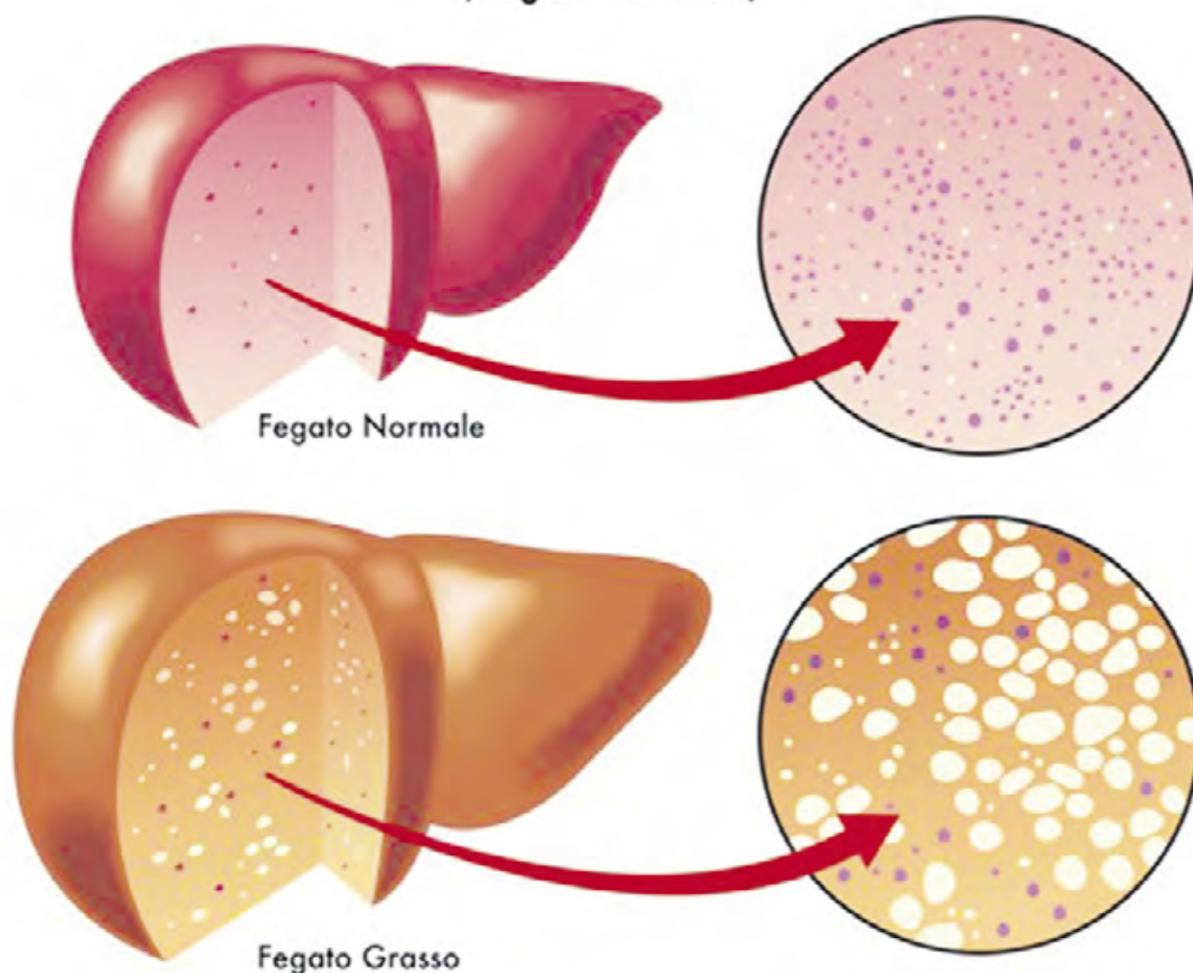
Lo studio *proof-of-concept* ha incluso 70 pazienti trattati con selonsertib 18 mg più GS-0976 20 mg (n=20), selonsertib 18 mg più GS-9674 30 mg (n=20), o ciascun farmaco in monoterapia (n=10 per gruppo) una volta al giorno per 12 settimane. Tramite biopsia o risonanza magnetica elastografica (MRE) e densità protonica della frazione di grasso alla risonanza magnetica (MRI-PDFF), tutti i pazienti hanno avuto diagnosi di NASH e fibrosi epatica allo stadio F2 o F3.



Dopo 12 settimane di trattamento, le maggiori variazioni si sono registrate nella riduzione del contenuto di grassi nel fegato (misurati con MRI-PDFF), verificatasi nei regimi contenenti GS-0976.

In entrambi i bracci di combinazione sono stati osservati anche dei miglioramenti, rispetto al basale, nella biochimica epatica e/o nei marcatori di fibrosi. L'analisi dei marcatori cinetici ha evidenziato come, nei pazienti trattati con selonsertib più GS-0976, vi sia stata la maggiore riduzione nel tasso di sintesi di lumicano, un marker di fibrogenesi. Per quanto riguarda la tollerabilità, la frequenza degli eventi avversi è risultata analoga tra i pazienti trattati con un solo farmaco e quelli in terapia di

Steatosi Epatica (Fegato Grasso)



combinazione; nessuno di essi ha interrotto il trattamento prematuramente.

Stephen Harrison, Visiting Professor Di Epatologia presso il Radcliffe Department of Medicine dell'Università di Oxford (Regno Unito) e autore dello studio, nel presentare i risultati ha affermato che, essendosi dimostrati incoraggianti, va incentivata la realizzazione di studi a lungo termine con la terapia di combinazione selonsertib-GS-0976 o GS-9674 in pazienti con fibrosi NASH e F3 e F4. Harrison ha aggiunto che "i pazienti con fibrosi avanzata dovuta a NASH hanno urgente bisogno di opzioni tera-

peutiche efficaci in quanto possono andare incontro a rischi per la salute ancora più gravi, tra cui malattia epatica allo stadio terminale, cancro al fegato ed eventuale necessità di trapianto. La terapia di combinazione potrebbe quindi consentire di ottenere maggiori benefici in questa popolazione di pazienti".

Gilead ha anche presentato i dati di uno studio pre-clinico di un'altra modalità terapeutica di combinazione per la NASH, valutando GS-9674 e GS-0976 in monoterapia e in combinazione tra loro nel trattamento di roditori con NASH e fibrosi epatica. I dati dimostrano come i maggiori effetti anti-fibrotici e anti-steatotici si ottengano con la terapia di combinazione che, rispetto alla monoterapia, è inoltre in grado di apportare più grandi miglioramenti nella biochimica del fegato e nei marker di fibrosi.

Sulla base di questi promettenti risultati pre-clinici e dei dati dello studio clinico proof-of-concept, Gilead ha avviato un ampio studio di Fase 2b sul trattamento di combinazione selonsertib e/o GS-0976 e/o GS-9674 in pazienti con fibrosi avanzata dovuta alla NASH.

I dati dei test non invasivi aiutano a prevedere la severità istologica e gli esiti clinici nei pazienti con NASH

Attualmente, la diagnosi e il monitoraggio della NASH richiedono la biopsia epatica, una procedura invasiva e costosa che può potenzialmente causare gravi complicanze. Nel corso del congresso, sono stati presentati i risultati di due studi che suggeriscono come i test non invasivi siano da considerare efficaci quanto la biopsia epatica per la previsione degli esiti clinici in pazienti con fibrosi avanzata indotta dalla NASH. Entrambi gli studi hanno utilizzato i dati provenienti da due precedenti trial di fase 2b su simtuzumab che hanno coinvolto 477 pazienti con NASH e fibrosi di stadio F3-F4, consentendo di ottenere importanti informazioni sulla storia naturale della progressione della

malattia e sulla potenziale utilità dei marcatori non invasivi di fibrosi.

Uno studio ha dimostrato che i dati di test non invasivi consentono di predire il rischio di progressione della malattia clinica in pazienti con fibrosi avanzata a causa della NASH. Un altro studio ha identificato modelli in grado di prevedere quali pazienti presentino le maggiori probabilità di ottenere un miglioramento spontaneo della fibrosi. Entrambi i trial hanno incluso test non invasivi come i punteggi ELF (Enhanced Liver Fibrosis), FIB-4 (fibrosi 4) e NAFLD (steatosi epatica non alcolica).

All'International Liver Congress 2018 è stata descritta l'accuratezza di altri marcatori non invasivi, tra cui proteomica, acidi biliari sierici, micro-RNA e microbioma nelle feci per prevedere l'istologia epatica e/o il suo cambiamento nel tempo.

Per saperne di più

- Selonsertib (ex GS-4997), un inibitore della chinasi 1 che regola il segnale di apoptosi (ASK1); questa proteina della famiglia delle chinasi promuove l'infiammazione, l'apoptosi e la fibrosi in caso di aumento dello stress ossidativo, caratteristico della NASH e associato alla sua patogenesi.
- GS-9674 - Un agonista selettivo, non steroideo del recettore Farnesoid X (FXR), un recettore nucleare dell'ormone altamente espresso nel tratto gastrointestinale e nel fegato. FXR è il principale regolatore della sintesi degli acidi biliari e svolge un ruolo importante nel metabolismo glucidico e lipidico.
- GS-0976 - Un inibitore dell'acetil-CoA carbossilasi (ACC), enzima coinvolto nella lipogenesi de novo, che comprende i mediatori dell'infiammazione e della fibrosi. L'ACC inoltre up-regola il consumo del grasso nel fegato attraverso la β -ossidazione.

Cenicriviroc nella NASH: ulteriori conferme dall'analisi a 2 anni dello studio CENTAUR

L'estensione a 2 anni dello studio CENTAUR su pazienti con steatoepatite non alcolica (NASH) e fibrosi epatica ha confermato l'elevata attività antifibrotica e il buon profilo di tollerabilità di Cenicriviroc (CVC). Durante l'International Liver Congress EASL 2018 tenutosi recentemente a Parigi, Vlad Ratziu (professore di epatologia presso l'Université Pierre et Marie Curie Hôpital Pitié - Salpêtrière di Parigi) ha presentato i dati a 2 anni dello studio di fase 2b CENTAUR, condotto per verificare gli effetti antifibrotici di CVC verso placebo. Nell'analisi a 1 anno il farmaco aveva fatto già registrare significativi benefici.

CVC è un potente antagonista dei recettori CCR2 coinvolti nel processo infiammatorio ed è stato progettato per interrompere la cascata infiammatoria nella NASH. Ha dimostrato attività antifibrotica e antinfiammatoria in molteplici modelli animali epatopatici e nei pazienti trattati fino ad oggi ha fatto registrare una buona tollerabilità. È attualmente in fase di sviluppo clinico.

Allo studio CENTAUR iniziale hanno preso parte 289 adulti (media di 54,2 anni) con NASH confermata istologicamente, fibrosi epatica valutata con la stadiazione NASH Clinical Research Network (il 34% dei pazienti era in stadio 1, il 27% in stadio 2 e il 39% in stadio 3) e con punteggio dell'attività di malattia (NAS) ≥ 4 (>5 nel 74% dei soggetti). Questi pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2: 1: 1 a ricevere CVC 150 mg una volta al giorno per os (braccio A) o placebo (bracci B e C). Al termine del primo anno, 242 soggetti hanno continuato lo studio per altri 12 mesi: i bracci A (n=121) e C (n=60) hanno proseguito il trattamento precedente, mentre il braccio B (n=61) ha sostituito il placebo con



Prof. Gianluca Svegliati Baroni

Fegato grasso, prevenzione della progressione e nuovi farmaci in sviluppo

 **GUARDA IL VIDEO**

CVC. Fibrosi, NASH e NAS sono stati valutati con una revisione centralizzata, effettuata da un unico patologo, tramite biopsie epatiche compiute al basale e dopo 1 e 2 anni.

Gli *endpoint* erano i seguenti: miglioramento della fibrosi (stadio >1), miglioramento della fibrosi (stadio >1 o >2) senza peggioramento della NASH, mantenimento della risposta antifibrotica dal primo al secondo anno (braccio A vs braccio C), effetti di CVC dopo 2 anni (braccio A vs braccio C), effetti di CVC dopo 1 anno (bracci A+B vs braccio C), sicurezza e tollerabilità di CVC vs placebo durante i 2 anni dello studio.

Risultati positivi si sono registrati nella valutazione della risposta antifibrotica nei pazienti con fibrosi di stadio >2 senza peg-

giornamento della NASH dopo due anni di trattamento: 11% nel braccio CVC vs 3% nel braccio placebo, dato che conferma i risultati precedentemente ottenuti a 1 anno.

La risposta antifibrotica è risultata inoltre doppia, negli ultimi 12 mesi di trattamento, in termini di percentuale di pazienti rispetto a quella ottenuta con placebo (60% vs 30%) e ciò è particolarmente evidente nei soggetti con fibrosi in stadio 3 (86%) (Fig.1).

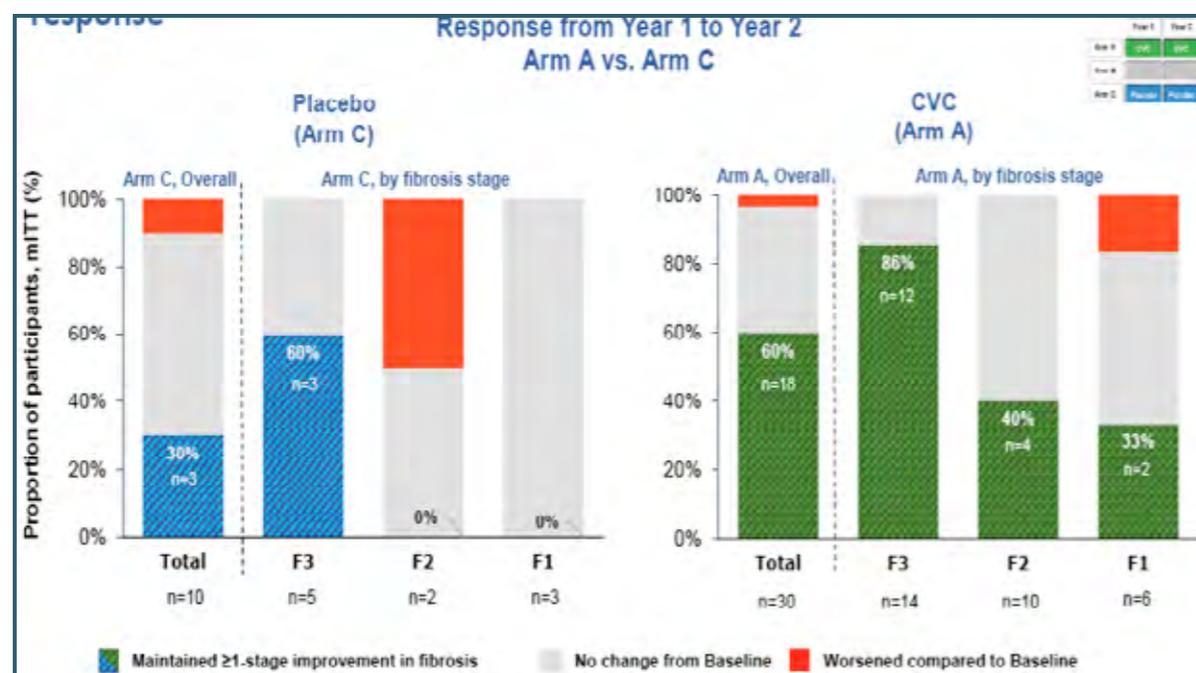


Figura 1. Mantenimento della risposta antifibrotica, totale e per stadio della fibrosi, dal 1° al 2° anno nel braccio placebo (braccio C) e nel braccio CVC (braccio A)

L'effetto di CVC sulla fibrosi, valutato dopo 1 anno, conferma i risultati emersi dall'analisi primaria a 12 mesi: nei bracci A+B (CVC) il miglioramento della fibrosi in stadio >1 si è registrato nel 31% dei pazienti, mentre nel braccio C (placebo) nel 20% dei soggetti; la valutazione di tale miglioramento senza peggioramento della NASH ha fornito risultati analoghi: 22% vs 13%, rispettivamente.

L'analisi dei biomarcatori ha evidenziato come CVC riduca sensibilmente i livelli della proteina C reattiva ad alta densità (hs-CRP) rispetto al basale, senza indurre alcun effetto sugli enzimi epatici.

Ratziu ha poi sottolineato come il trattamento con CVC abbia consentito una rapida e duratura riduzione del fibrinogeno, sia nei pazienti trattati per 2 anni (braccio A) sia in quelli che l'hanno assunto dopo il primo anno in sostituzione del placebo (braccio B) (Fig.2).

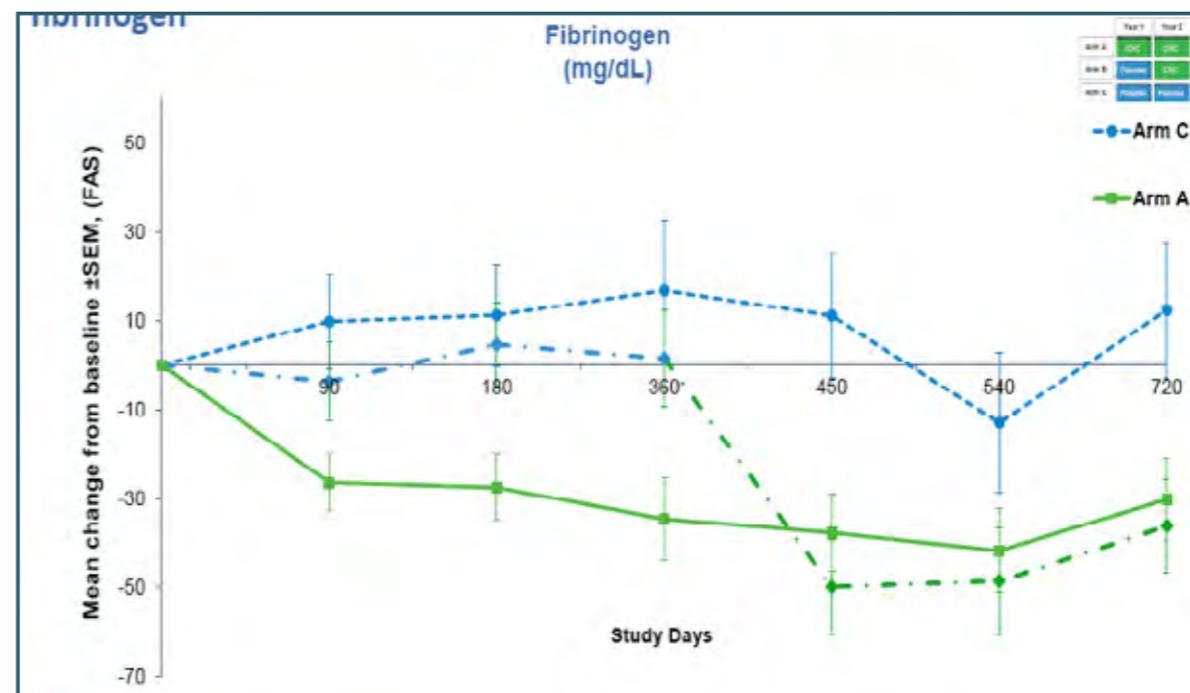


Figura 2. Variazione dal basale nei livelli di fibrinogeno durante i 2 anni dello studio nei bracci A, B e C

CVC si è inoltre dimostrato ben tollerato, con eventi avversi (EA) analoghi a quelli del placebo e in gran maggioranza di entità lieve-moderata; non si sono verificati decessi o interruzioni del trattamento a causa di EA gravi.

L'analisi a 2 anni avvalorava quindi l'attività antifibrotica di CVC negli adulti con NASH e fibrosi epatica, supportando i risultati emersi dallo studio a 1 anno; l'effetto è stato particolarmente

EPOSTER CONNECT

Download the app



Go to ePoster connect



Choose a poster and request presentation



Plan a meeting with the author



Meet at the ePoster connect terminals



11

12

13

14

15



EASL
The Home of Hepatology

THE INTERNATIONAL
LIVER CONGRESS™
APRIL 11-15, PARIS, FRANCE

2018

evidente nei pazienti in stadio avanzato e si è associato a una costante attività antinfiammatoria sistemica senza alcuna influenza sui parametri metabolici.

Ratziu V et al. Cenicriviroc treatment for adults with non-alcoholic steatohepatitis: Year 2 analysis of the Phase 2b CENTAUR study. Abstract GS-002. 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi.



Un agonista del recettore dell'ormone tiroideo riduce significativamente l'accumulo di grasso epatico

MGL-3196 è una piccola molecola agonista del recettore β dell'ormone tiroideo (THR- β), attivo per via orale e altamente selettivo per il fegato. In uno studio di fase 2 in pazienti con steatoepatite non alcolica (NASH) il trattamento con MGL-3196 a 80 mg per 12 settimane ha significativamente ridotto l'accumulo di grasso a livello epatico. Questi interessanti risultati sono il frutto della ricerca presentata da Stephen Harrison (visiting professor di Epatologia presso l'Oxford University, USA) nel corso del 53° International Liver Congress dell'EASL tenutosi a Parigi qualche giorno fa.

Il recettore epatico THR- β media gli effetti benefici dell'ormone tiroideo su colesterolo LDL e trigliceridi, fegato grasso e sensibilità all'insulina. MGL-3196 ha dimostrato un'elevata selettività per THR- β con un'ampia gamma di azioni terapeuticamente benefiche. *In vitro* ha dimostrato un elevato e selettivo assorbimento a livello epatico confermato da studi pre-clinici e clinici, senza evidenziare attività sui recettori THR- α sistemici (quindi nessun aumento della frequenza cardiaca e di osteoporosi). Possiede inoltre marcate proprietà anti-aterogene e anti-lipemiche e in studi di fase 1 e 2 si sono registrate significative riduzioni delle LDL (-30%), dei trigliceridi (-40-60%) e della lipoproteina(a) -Lp(a)- (-40%), senza alterare l'asse tiroideo, i segni vitali e gli enzimi epatici. Quindi l'azione pleiotropica del farmaco, abbinata ad un eccellente profilo di sicurezza, suggeriscono che MGL-3196 potrebbe essere l'opzione di trattamento per la NASH.

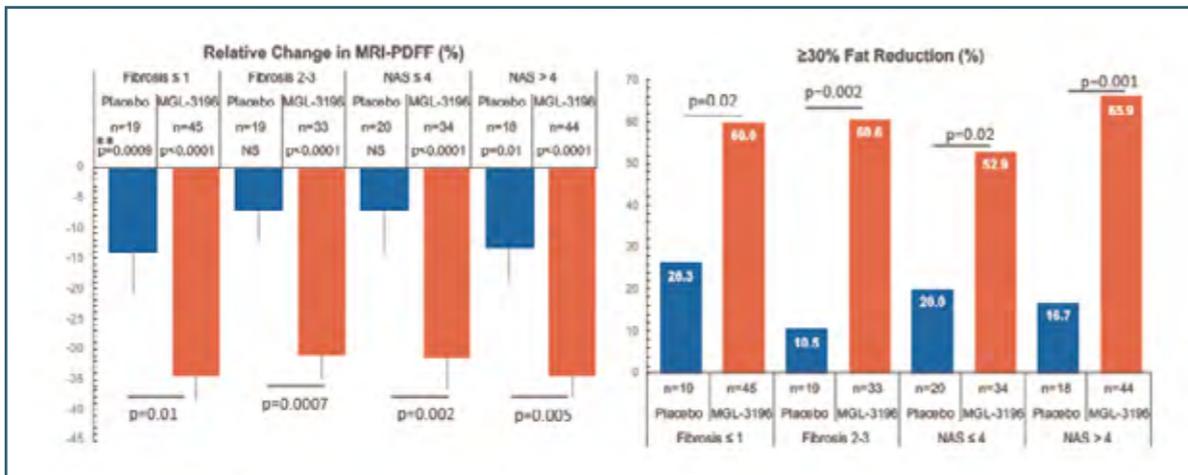


Prof.ssa Amalia Gastaldelli

Malattia del fegato grasso, nuovi biomarker diagnostici e prognostici non invasivi

 **GUARDA IL VIDEO**

Lo studio qui riassunto, di fase 2, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo è stato condotto su 125 soggetti con NASH confermata dalla biopsia (NAS >4, fibrosi F1-F3) e frazione di grasso (FF) epatico >10% valutato tramite densità protonica della frazione grassa alla risonanza magnetica (MRI-PDFF). Tali pazienti sono stati randomizzati, in rapporto 2:1, a ricevere per 36 settimane 80 + 20 mg di MGL-3196 (n=84) o placebo (n=41) una volta al giorno. Le caratteristiche al basale erano analoghe tra i due gruppi: età media 50,3 anni, 38,4% con diabete di tipo 2, donne 50,4%, BMI 35 kg/m², FF epatico medio 20,2%, NAS 4,9 (44% F2-3).



L'endpoint primario era la riduzione relativa nella MRI-PDFF dopo 12 settimane, rivalutata alla 36a settimana insieme agli endpoint secondari; la valutazione dei biomarcatori e della sicurezza è stata effettuata dopo 12 e 36 settimane.

L'endpoint primario è stato raggiunto; si è infatti registrata una riduzione significativa ($p < 0,0001$) dell'MRI-PDFF nei 78 pazienti in terapia con MGL-3196 rispetto ai 38 trattati con placebo, sia come variazione relativa (-36,3% vs -9,6%) sia assoluta (-7,6% vs -1,6%). Nei soggetti trattati con dosi elevate di MGL-3196 le percentuali di riduzione salivano, rispettivamente, al 42% e all'8,8%.



Dott. Salvatore Petta

Steatosi epatica, quanto è diffusa e come prevenirla?

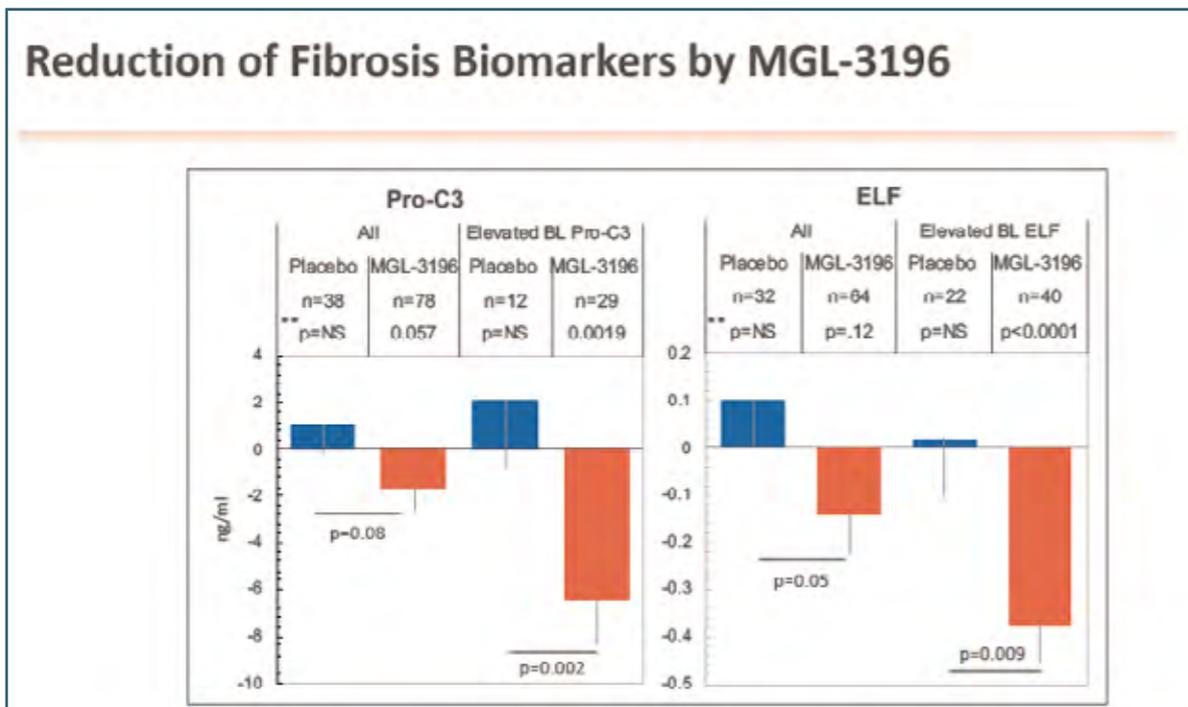
GUARDA IL VIDEO

Quelli che hanno registrato una riduzione della MRI-PDFF $> 30\%$ sono stati il 60,3% nel gruppo MGL-3196 (75% se trattati con dosi elevate) e il 18,4% nel gruppo placebo ($p < 0001$).

Una valutazione di tale parametro a seconda del grado di fibrosi e del punteggio NAS ha mostrato risultati analoghi, come evidenziato nella figura sottostante.

Il miglioramento della fibrosi con MGL-3196 è stato dimostrato dalla significativa diminuzione (fino al 40% rispetto al placebo) di due biomarcatori di progressione di malattia: dei livelli sierici di pro-C (pro-peptide del collagene di tipo III) e dei punteggi dell'ELF test (Enhanced liver fibrosis).

La MRI multiparametrica ha evidenziato una riduzione della cardiostrofinina 1 (CT1), una citochina predittiva di NAS e particolarmente correlata all'infiammazione. Ciò ha indotto un significativo miglioramento (44%) nello stato infiammatorio del fegato. L'analisi degli enzimi epatici ha evidenziato un signifi-



cativo ($p < 0,01$) decremento sia nelle ALT (-16,1%) sia nelle AST (-16,2%) rispetto al valore medio basale, dato che conferma il miglioramento della NASH.

Inoltre nei pazienti trattati con MGL-3196, si è registrata una riduzione significativa dei livelli di lipidi dal basale rispetto a placebo ($p < 0,0001$): LDL -12,9%, trigliceridi -30,1% e Lp(a) -37,5%. L'estensione in aperto a 12 settimane nei pazienti che hanno completato lo studio primario ha confermato una diminuzione di oltre il 20% nelle LDL, nei trigliceridi e nella apolipoproteina B (che già nello studio originario risultava ridotta).

Quest'ultimo dato è particolarmente rilevante in quanto la concentrazione sierica di Apo B, che fornisce una misura diretta del numero di lipoproteine aterogeniche in circolo, se aumentata si correla maggiormente al rischio di malattia coronarica rispetto ai soli livelli delle LDL.

Per quanto riguarda la sicurezza, il farmaco in studio si è dimostrato ben tollerato, con eventi avversi generalmente lievi (85%) o moderati (15%), di cui quelli gravi ($n=3$) non ad esso correlati. Inoltre non è stata rilevata alcuna variazione nella funzionalità tiroidea, nella frequenza cardiaca e nei segni vitali; al contrario, si è evidenziata una significativa riduzione della pressione arteriosa.

Questi risultati, ha concluso Stephen Harrison, indicano che MGL-3196 è in grado di ridurre la NASH e la fibrosi ad essa associata, con un buon profilo di tollerabilità e di sicurezza.

Harrison S et al. MGL-3196, a selective thyroid hormone receptor-beta agonist significantly decreases hepatic fat in NASH patients at 12 weeks, the primary endpoint in a 36 week serial liver biopsy study. Abstract GS-009. 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi



Colangite biliare primitiva e colangite sclerosante

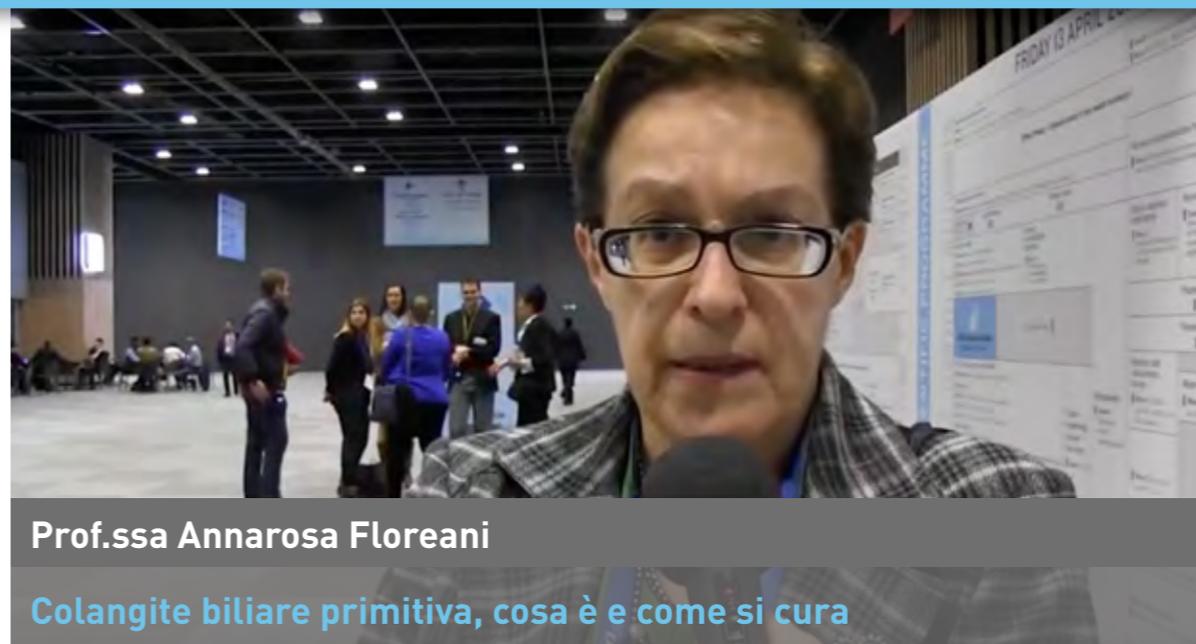
- Colangite biliare primitiva e colangite sclerosante
- Acido obeticolico nei pazienti con colangite biliare primitiva: la biopsia epatica conferma l'efficacia del trattamento a 3 anni
- Colangite sclerosante primitiva, statine associate a riduzione di morbilità e mortalità
- Colangite sclerosante primitiva, un analogo ingegnerizzato dell'FGF19 ha ridotto transaminasi e fibrogenesi
- Colangite biliare primitiva, tropifexor e seladelpar passano l'esame in fase II
- Colangite biliare primitiva. Aggiunta di budesonide migliora i marker di attività della malattia, ma non l'istologia

Acido obeticolico nei pazienti con colangite biliare primitiva: la biopsia epatica conferma l'efficacia del trattamento a 3 anni

Le valutazioni tramite biopsia di un trattamento a 3 anni con acido obeticolico (OCA) confermano che la terapia a lungo termine con questa molecola, in grado di agire riducendo l'esposizione del fegato agli acidi biliari, porta alla regressione o alla stabilizzazione della fibrosi e della cirrosi nei pazienti con colangite biliare primitiva (PBC) che hanno avuto una risposta incompleta all'acido ursodesossicolico (UDCA). Questi risultati, in linea con quelli osservati in studi pre-clinici, forniscono la prima evidenza che i miglioramenti ottenuti con OCA nei marcatori biochimici di PBC (in primo luogo la fosfatasi alcalina) sono accompagnati da effetti anti-fibrotici e sono stati presentati alla 53^a edizione dell'International Liver Congress di Parigi.

L'acido obeticolico è un agonista selettivo del recettore del farnesoide X (FXR), che regola la sintesi e il trasporto degli acidi biliari. Tale recettore è altamente espresso nel fegato e nell'intestino ed è in grado di ridurre le concentrazioni di acidi biliari intracellulari nell'epatocita, aumentandone il trasporto al di fuori della cellula. Questi meccanismi limitano il volume complessivo di acidi biliari circolanti e riducono l'esposizione del fegato ad essi. In tal modo si ottiene un effetto regolatore chiave della via dell'acido biliare, del processo infiammatorio, fibrotico e metabolico.

L'FDA nel maggio del 2016 ha approvato con procedimento accelerato l'OCA nel trattamento della PBC in pazienti non re-



Prof.ssa Annarosa Floreani

[Colangite biliare primitiva, cosa è e come si cura](#)

 **GUARDA IL VIDEO**

sponder/intolleranti a UDCA, sulla scorta dei risultati dello studio POISE, un trial di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha mostrato significative riduzioni della fosfatasi alcalina (ALP) sierica e miglioramenti in altri marcatori epatici nei pazienti che hanno ricevuto OCA rispetto a placebo (la gran parte dei pazienti ha ricevuto il trattamento di combinazione UDCA/OCA). Un anno dopo anche l'AIFA, con Determina n. 1392/2017 pubblicata sulla GU n.196 il 23-08-2017, lo ha ammesso alla rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale per il trattamento della colangite biliare primitiva in combinazione con UDCA negli adulti con risposta inadeguata a UDCA o come monoterapia negli adulti che non tollerano UDCA.

In Italia sono 12.000 le persone affette da colangite biliare primitiva con esordio fra i 35 e i 60 anni e il 90% sono donne. Si tratta di una malattia rara, autoimmune, con una componente infiammatoria, che colpisce i piccoli dotti biliari attraverso i quali passa la bile secreta dal fegato, immagazzinata nella cistifellea e rilasciata nel duodeno per l'assorbimento dei grassi e l'eliminazione della bilirubina a livello intestinale. Nella fase iniziale della PBC, le cellule dei dotti vengono distrutte, con progressiva cicatrizzazione e chiusura: ciò provoca il ristagno della bile (colestasi). L'infiammazione si estende poi al fegato, causando la cicatrizzazione dei tessuti (fibrosi) e un'alterazione irreversibile dell'organo (cirrosi epatica). È una patologia dalla storia naturale lunga e molto complessa, in quanto si associa ad altre condizioni autoimmuni (artriti, occhio secco, malattia della tiroide).



GUARDA IL VIDEO

Il trattamento *standard* è a base di UDCA, da iniziare il più precocemente possibile per ridurre gli enzimi epatici e aspirare ad avere un'aspettativa di vita analoga a quella della popolazione generale. Tuttavia, se non assunto dalle fasi iniziali della malattia, circa il 30% dei pazienti presenta una risposta insufficiente a UDCA e ciò li pone a rischio di complicanze potenzialmente letali oppure li candida al trapianto di fegato. Tali soggetti devono quindi aggiungere un farmaco per migliorare la prognosi quale appunto l'OCA, che anche le recenti Linee Guida sulla patologia indicano come farmaco d'elezione dopo l'insuccesso di UDCA.

Durante l'International Liver Congress 2018, il 53° Meeting annuale dell'EASL tenutosi a Parigi, Christopher Bowlus, epatologo dell'University of California, Davis negli Stati Uniti, ha presentato i dati del sottostudio del POISE, effettuato con l'obiettivo di valutare, usando biopsie epatiche appaiate, l'effetto a 3 anni della terapia con OCA sulla progressione della fibrosi.



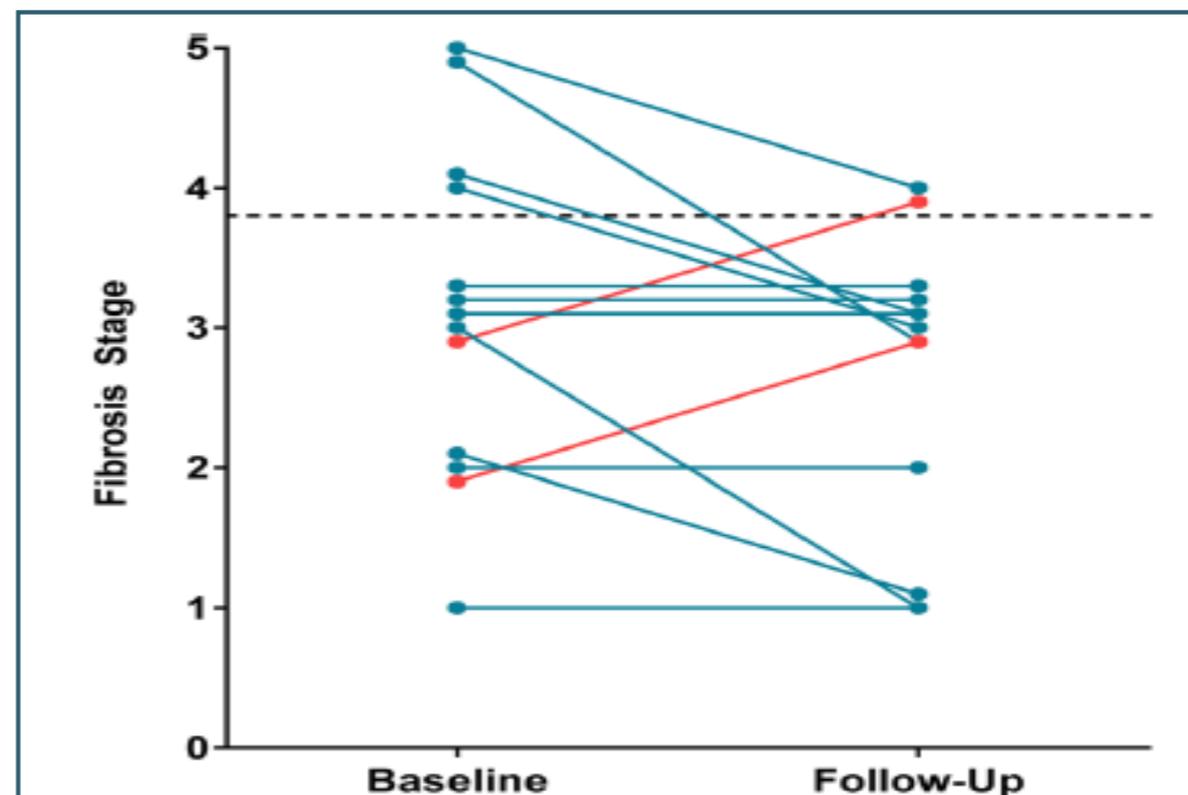
Sono stati arruolati 13 pazienti (12 femmine, ALP mediana al basale 322 U/l, bilirubina diretta 1,5 µM) provenienti dallo studio POISE, sottoposti a biopsie epatiche entro un anno dal basale e dopo 3 anni di trattamento con OCA. Le biopsie sono state valutate centralmente utilizzando un sistema di stadiazione a sei livelli (F0=nessuna fibrosi, F1=fibrosi periportale, F2=fibrosi avanzata con rari setti, F3=fibrosi avanzata con molti setti, F4=cirrosi incompleta, F5=cirrosi).

Al basale, nove dei 13 pazienti (69%) presentavano fibrosi pre-cirrotica e quattro (31%) cirrosi.

All'ultima visita prima della biopsia finale, l'ALP sierica è stata ridotta e i livelli di bilirubina diretta risultavano analoghi a quelli del basale (variazioni mediane dal basale: -99 U/L e 0,0 µmol / L, rispettivamente).

Dopo 3 anni di trattamento con OCA, la maggior parte dei pazienti ha migliorato (46%) o ha mantenuto (38%) il loro stadio istologico, mentre due pazienti (15%) hanno avuto un peggioramento. Dei quattro pazienti con cirrosi al basale, tre (75%) sono migliorati a fibrosi senza cirrosi (**vedi figura**).

In totale, l'85% dei pazienti con PBC ha evidenziato regressione o nessun peggioramento della fibrosi/cirrosi dopo 3 anni di trattamento OCA, un periodo di tempo durante il quale ci si sarebbe aspettato un certo grado di progressione.



La linea tratteggiata separa gli stadi fibrotici e cirrotici

L'evento avverso più importante è stato il prurito (nove pazienti - 69%), gestibile riducendo la dose; l'incidenza è risultata coerente con il tasso osservato nella popolazione complessiva dello studio POISE.

Bowlus c et al. Long-Term Obeticholic Acid (OCA) treatment associated with reversal or stabilization of fibrosis/cirrhosis in patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC). Abstract LBP-014. 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi.

Colangite sclerosante primitiva, statine associate a riduzione di morbilità e mortalità

Il trattamento con statine è associato a una riduzione notevole del rischio di mortalità legata a qualsiasi causa, trapianto di fegato, cancro al fegato e sanguinamento da varici nei pazienti affetti da colangite sclerosante primitiva. A suggerirlo è un ampio studio basato su un registro e condotto in Svezia, appena presentato al The International Liver Congress 2018, il convegno annuale della European Association for the Study of the Liver (EASL), a Parigi.

Lo studio, nel quale sono state esaminate le cartelle cliniche di quasi 3000 pazienti ai quali era stata diagnosticata una colan-

gite sclerosante primitiva tra il 2005 e il 2016, ha anche messo in luce una riduzione del rischio di questi outcome nei pazienti trattati con azatioprina, ma non in quelli trattati con acido ursodesossicolico (UDCA).

La colangite sclerosante primitiva è una malattia epatobiliare cronica strettamente correlata alla malattia infiammatoria intestinale. “In Svezia, quest’associazione è molto stretta e oltre l’80% dei pazienti affetti da colangite sclerosante primitiva ha anche una malattia infiammatoria intestinale” ha spiegato in conferenza stampa l’autrice principale della ricerca, **Annika Bergquist**, del Karolinska Institutet di Stoccolma.

“La malattia è progressiva e attualmente non esistono trattamenti che possono fermare la progressione verso la cirrosi, lo sviluppo di insufficienza epatica e, in ultima analisi, la necessità di trapianto. Inoltre, i pazienti che ne sono affetti sono a rischio aumentato di colangiocarcinoma” ha aggiunto la ricercatrice.

Vi sono evidenze crescenti che le statine abbiano un effetto benefico nei pazienti con malattie epatiche ed epatobiliari. In particolare, ha ricordato la Bergquist, “di recente l’uso di statine è risultato associato a un miglioramento della prognosi a una riduzione della mortalità in pazienti con cirrosi e un ampio studio taiwanese mostra che quest’effetto potrebbe essere dose-dipendente”

Oltre a ridurre il colesterolo, infatti, le statine agiscono in modo benefico attraverso diversi meccanismi pleiotropici sull’infiam-



mazione, la fibrosi, la funzione endoteliale, la trombosi e la coagulazione, migliorando potenzialmente l'epatopatia cronica, e sono risultate associate a effetti benefici sui marcatori della colestasi in pazienti con malattia epatobiliare.

Valutato l'impatto di diversi farmaci

Nello studio presentato a Parigi, vincitore di diversi premi, la Bergquist e i colleghi hanno voluto valutare l'impatto dell'esposizione a diversi farmaci, tra cui in primo luogo le statine, ma anche UDCA, aminosalicilati, antibiotici, azatioprina e corticosteroidi su vari outcome clinici in pazienti affetti da colangite sclerosante primitiva.

Utilizzando quattro registri nazionali, fra cui quello delle prescrizioni di farmaci e quello dei decessi, i ricercatori svedesi hanno identificato e poi incluso nella loro analisi una coorte di 2914 pazienti, tutti affetti anche da morbo di Crohn (il 13%) o colite ulcerosa (il 38%) o entrambe le patologie (il 29%), in aggiunta alla colangite sclerosante primitiva.

La durata totale del follow-up è stata di 11.769 anni-paziente e l'età media al momento della diagnosi è risultata di 41,4 anni (range: 25,6-56,1).

Analizzando i registri, la Bergquist e il suo gruppo hanno scoperto che il 74,4% dei pazienti era stato esposto all'acido 5-aminosalicilico, il 60,2% all'UDCA, il 33,7% all'azatioprina/mercaptipurina, il 91% agli antibiotici, il 12,1% agli antimicotici, il 34,2% al metronidazolo, il 69,3% ai corticosteroidi e il 13,9% alle statine. "L'UDCA è oggi il farmaco più utilizzato in questi pazienti, ma ci sono evidenze che la sua efficacia è scarsa" ha commentato l'autrice.

L'esposizione è stata definita come il tempo trascorso dalla prima dispensazione del farmaco dopo il 2005 alla fine del periodo



di studio e il rischio, calcolato mediante l'analisi di regressione di Cox, è stato aggiustato in base all'età alla diagnosi, alla data della diagnosi, alla data della diagnosi della malattia infiammatoria intestinale e al sesso.

Alla fine del follow-up, nel 2016, l'81,1% dei pazienti era vivo, il 3,4% dei pazienti aveva subito un trapianto e il 19,9% era deceduto.

Con statine e azatioprina minor rischio di decesso e trapianto

"Nel nostro studio, sia le statine sia l'azatioprina sono risultate associate a una riduzione del rischio di decesso, trapianto di fegato e sanguinamento delle varici, mentre l'UDCA no. Le statine, in particolare, sono gli agenti risultati associati al beneficio maggiore. Nei pazienti esposti a questi farmaci il rischio di morte o trapianto è risultato dimezzato" ha affermato la Bergquist.

In particolare, le statine sono risultate associate a una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause del 32% (HR 0,68; IC al 95% 0,54-0,88), a una riduzione del rischio di morte o trapianto di fegato del 50% (HR 0,50; IC al 95% 0,28-0,66) e a una riduzione del rischio di morte, trapianto di fegato, cancro al fegato o sanguinamento delle varici del 46% (HR 0,54; IC al 95% 0,41-0,71).

Per l'azatioprina, la riduzione del rischio è risultata rispettivamente del 34% (HR 0,66; IC al 95% 0,52-0,84), 35% (HR 0,65; IC al 95% 0,50-0,83) e 28% (HR 0,72; IC al 95% 0,56-0,93).

Invece, l'UDCA non è risultato associato ad alcuna riduzione della mortalità per tutte le cause (HR 1,04; IC al 95% 0,87-1,25) e neanche degli altri outcome. "Potrebbe essere addirittura associato a un lieve aumento del rischio, ma non sappiamo se i pazienti trattati con questo farmaco avevano una malattia più grave" ha rimarcato la ricercatrice.

Necessarie ulteriori valutazioni

Tra i limiti dello studio, ha segnalato la specialista, vi sono la scarsità di informazioni cliniche, per esempio la assenza di dati sulle indicazioni per cui erano stati prescritti i farmaci e sullo stato clinico dei pazienti, e la presenza di fattori residui confondenti, quali l'alcol e il fumo. Tra i punti di forza, invece, l'alta qualità dei registri utilizzati, con un follow-up quasi completo dei pazienti.

"Questo è il primo studio sulle statine nella colangite sclerosante primitiva, una condizione per la quale, oggi, non ci sono altre terapie mediche" ha osservato il primo firmatario dello studio, Knut Stokkeland, del Visby Hospital e del Karolinska Institute di Stoccolma. "Riteniamo che le statine possano essere candidati promettenti per il trattamento della colangite sclerosante primitiva; tuttavia, attualmente non ci sono prove sufficienti per giustificare la raccomandazione di un loro impiego di routine nella colangite sclerosante primitiva. Sono necessarie ulteriori valutazioni, preferibilmente nell'ambito di uno studio controllato e randomizzato" ha aggiunto l'autore.

"La colangite sclerosante primitiva è una malattia per la quale non vi sono ancora opzioni terapeutiche ideali" ha commentato Marco Marzioni, dell'Università di Ancona, e membro del consiglio di amministrazione dell'EASL.

"Sebbene i registri non siano equivalenti agli studi clinici e quindi non possano portare a solide raccomandazioni terapeutiche, sono di grande valore per comprendere le caratteristiche generali delle malattie, in particolare quelle più rare come la colangite sclerosante primitiva. Questo studio offre la possibilità di studiare la potenziale efficacia delle statine in questa patologia e potrebbe essere utile per fornire nuove informazioni da utilizzare in futuri studi clinici volti a identificare nuovi percorsi terapeutici" ha aggiunto il professore.

K. Stokkeland, et al. Statins are associated with reduced mortality and morbidity in primary sclerosing cholangitis (PSC). 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi; abstract PS-128.

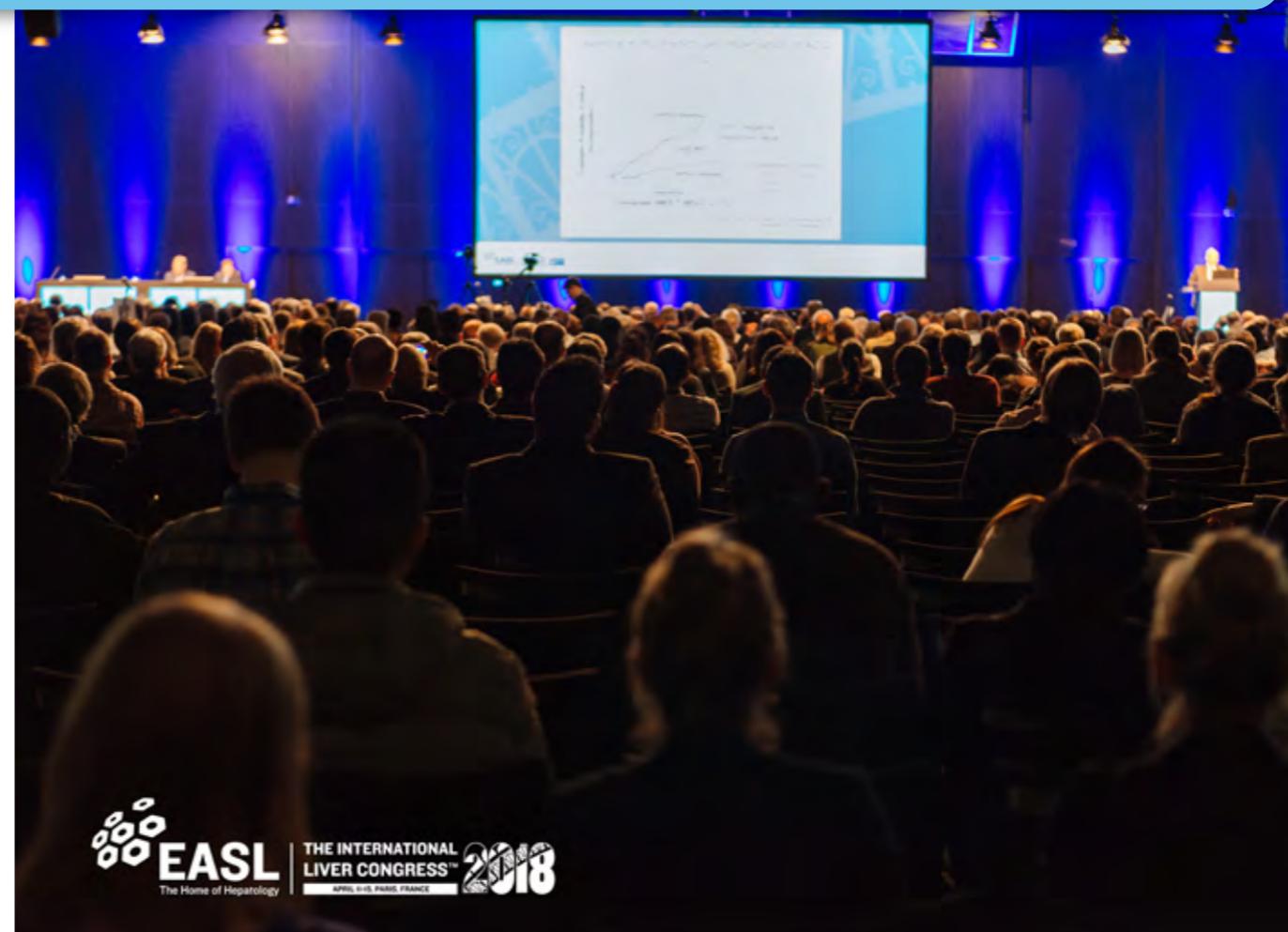


Colangite sclerosante primitiva, un analogo ingegnerizzato dell'FGF19 ha ridotto transaminasi e fibrogenesi

Nei pazienti con colangite sclerosante primitiva (PSC), l'analogo ingegnerizzato del fattore di crescita dei fibroblasti 19 (FGF19), NGM282, inibisce la sintesi degli acidi biliari, diminuisce i marker di infiammazione epatica e migliora significativamente i marker della fibrosi. I dati sono stati presentati al congresso 2018 dell'European Association for the Study of the Liver (EASL) a Parigi, Francia.

Lo studio di Fase II, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha coinvolto 62 pazienti con PSC diagnosticata in base ai criteri EASL, offre la speranza di un nuovo trattamento medico per una condizione in cui le terapie farmacologiche efficaci sono attualmente limitate.

«La colangite sclerosante primitiva è una malattia rara del fegato, infiammatoria, colestatica (il flusso della bile verso il duodeno è severamente compromesso, ndr), caratterizzata da fibrosi progressiva dei dotti biliari e del fegato, che causa una progressiva disfunzione epatica», ha spiegato **Gideon Hirschfield** dell'Università di Birmingham nel Regno Unito, che ha presentato il risultati al congresso. «Il trapianto di fegato, necessario in più della metà dei pazienti dopo 10-15 anni, è efficace per le malattie in stadio avanzato, ma attualmente non ci sono trattamenti medici che hanno dimostrato di prolungare la sopravvivenza senza trapianto».



NGM282 è un analogo ingegnerizzato non-tumorigeno e omologo per il 95% all'FGF19 umano, un ormone gastrointestinale endocrino che riduce il contenuto di grasso nel fegato, migliora la funzionalità epatica e inverte la fibrosi bersagliando più vie patogeniche della malattia epatica. In un modello animale di PSC ha dimostrato di sopprimere il classico percorso di produzione degli acidi biliari e di inibire la sintesi degli acidi grassi e la lipoge-



nesi de novo (il processo di conversione dei carboidrati in grassi da parte del fegato). In uno studio su volontari sani NGM282 è stato ben tollerato e ha recentemente dimostrato un potenziale come trattamento della steatoepatite non alcolica (NASH).

Nello studio, 62 pazienti con PSC e un livello elevato di fosfatasi alcalina (ALP) ($\geq 1,5$ volte il limite superiore del livello normale) sono stati randomizzati con un rapporto 1:1:1 per ricevere una iniezione sottocutanea giornaliera di NGM282 alle dosi di 1 mg o 3 mg, oppure placebo. L'endpoint primario era il cambiamento di ALP dal basale alla settimana 12.

Effetti positivi sulle transaminasi

Sebbene non vi siano state riduzioni significative dei livelli sierici di ALP, gamma glutamil transferasi (GGT o gamma GT) e bilirubina in entrambi i gruppi di trattamento attivo rispetto al placebo, alla settimana 12 risultavano diminuiti in modo significativo i livelli sierici delle transaminasi alanina aminotransferasi (ALT) (-40 U/L) e aspartato aminotransferasi (AST) (-23 U/L) nel gruppo trattato con la dose di 3 mg/die ($p < 0,01$ vs placebo).

Anche i livelli sierici medi di acidi biliari e di 7 α -idrossi-4-colosten-3-one (C4), che riflette la sintesi degli acidi biliari, alla settimana 12 sono stati ridotti in modo significativo e dose dipendente in entrambi i gruppi di trattamento NGM282 rispetto al placebo.

«Abbiamo anche osservato riduzioni significative nei marcatori di fibrogenesi in quanti hanno ricevuto NGM282, con riduzioni particolarmente pronunciate nei pazienti con malattia ad alto rischio (punteggio di fibrosi epatica potenziata $> 9,8$ al basale)», ha affermato Hirschfield. «Questi cambiamenti sono coerenti con quelli osservati in pazienti con steatoepatite non alcolica».

NGM282 è stato ben tollerato, senza differenze negli eventi clinici correlati alla PSC tra i gruppi di trattamento e il gruppo placebo. Non è stato osservato alcun prurito indotto da farmaci e non sono stati rilevati anticorpi anti-farmaco neutralizzanti durante o dopo il trattamento. Gli eventi avversi più frequenti sono stati diarrea, feci frequenti e reazioni al sito di iniezione, la maggior parte dei quali di grado lieve e risolta durante il trattamento.

Nonostante i risultati, sembra la strada giusta

«Questo studio fornisce una buona dimostrazione dell'attività clinica di NGM282 in soggetti con PSC, ed evidenzia la necessità di esplorare l'impatto di questa molecola sulla fibrosi epatica in studi più ampi e di durata maggiore», ha detto Hirschfield.

«Sperimentazioni come queste sono fondamentali, dal momento che studiano nuovi possibili trattamenti per la PSC, una malattia per la quale non vi sono terapie efficaci», ha commentato **Marco Marzioni**, dell'ospedale universitario di Ancona e membro

del consiglio di amministrazione della EASL. «Anche se lo studio non ha ottenuto risultati pienamente positivi in termini di riduzione dei marcatori di progressione della malattia, indica certamente che la manipolazione delle molecole chiave coinvolte nella patofisiologia della PSC è la via per curare i nostri pazienti».

La colangite sclerosante primitiva

È una malattia epatica colestatica cronica, pericolosa per la vita e caratterizzata dalla progressiva distruzione dei dotti biliari, che porta allo sviluppo di cirrosi e malattia epatica allo stadio terminale o cancro nella maggior parte dei pazienti.

Nella PSC i dotti biliari si bloccano a causa dell'infiammazione, cicatrici o fibrosi. Come conseguenza la bile si accumula nel fegato, dove gradualmente danneggia le cellule epatiche e provoca cirrosi.

Mentre questa progredisce e la quantità di tessuto cicatriziale aumenta, il fegato perde lentamente la sua capacità di funzionare. Il tessuto cicatriziale può bloccare il drenaggio dei dotti biliari, rendendoli suscettibili a infezioni.

Non esistono terapie approvate per la PSC e il tempo stimato di sopravvivenza dalla diagnosi al trapianto di fegato è di circa 10 anni. I maschi hanno una probabilità leggermente maggiore di contrarre la malattia e ben il 75% dei pazienti ha una malattia infiammatoria intestinale concomitante, generalmente colite ulcerosa. Sebbene sia una malattia rara, la PSC è la settima indicazione principale per il trapianto di fegato negli adulti negli Stati Uniti.

Hirschfield G. et al., NGM282 - an engineered analogue of FGF19 - shows promise in patients with primary sclerosing cholangitis



Colangite biliare primitiva, tropifexor e seladelpar passano l'esame in fase II

Tropifexor e seladelpar, due nuovi agenti in sperimentazione per il trattamento della colangite biliare primitiva, hanno dato risultati preliminari promettenti sia di efficacia sia di sicurezza e tollerabilità in pazienti che non rispondono all'attuale standard di cura, in due studi di fase II ancora in corso. I dati ad interim dei due trial, che aprono la strada a studi più a lungo termine, sono stati presentati a Parigi in occasione dell'International Liver Congress, il meeting annuale della European Association for the Study of the Liver (EASL).

Nel primo dei due studi, tropifexor, un agonista del recettore nucleare farnesoide X (FXR), ha mostrato un'attività dose-dipendente sui marcatori della colestasi e del danno epatocellulare nell'arco di 4 settimane, senza provocare apparentemente un aumento del prurito. Nel secondo studio, in cui si è valutato un trattamento per 12-26 settimane con l'agonista selettivo del PPAR- δ seladelpar, alle dosi di 2, 5 e 10 mg/die, si è evidenziata un'attività anti-colestatica e antinfiammatoria potente e duratura, anche in questo caso senza alcun aumento del prurito.

La colangite biliare primitiva è una malattia colestatica progressiva caratterizzata da una distruzione immunomediata dei dotti biliari intraepatici. L'acido ursodesossicolico (UDCA) ha rappresentato il cardine del trattamento della malattia per più di 20 anni, tuttavia, fino al 40% dei pazienti trattati con questo farmaco mostra aumenti persistenti della fosfatasi alcalina (ALP) o della bilirubina e un ulteriore 3-5% dei pazienti non riesce a tollerare il trattamento.

L'analogo degli acidi biliari e agonista dell'FXR acido obeticolico (OCA) è approvato in Europa dal dicembre 2016 come terapia aggiuntiva nei pazienti con colangite biliare primitiva e in quelli intolleranti all'UDCA; tuttavia, in uno studio di fase III sull'aggiunta di OCA circa la metà dei pazienti non ha raggiunto l'endpoint di efficacia biochimica dicotomica specificato nel protocollo.

Tropifexor

Tropifexor è un nuovo agonista selettivo dell'FXR, non analogo degli acidi biliari, che ha mostrato di ridurre la colestasi e il danno epatocellulare in modelli murini. Su questa base, Christoph Schramm, dell'Università di Amburgo, e altri ricercatori ne hanno testato sicurezza, tollerabilità ed efficacia nello studio di fase II presentato a Parigi, un trial internazionale randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo al quale hanno preso parte 47 pazienti con colangite biliare primitiva che non avevano risposto adeguatamente all'UDCA (ALP \geq 1,67 ULN o bilirubina $>$ ULN) o che stavano assumendo il farmaco.

I partecipanti sono stati assegnati al trattamento con diversi dosaggi di tropifexor (30 μ g, 60 μ g o 90 μ g una volta al giorno) o un placebo per 4 settimane. L'endpoint primario di efficacia era la variazione rispetto al basale della gammaglutamiltransferasi (GGT), per evitare l'effetto confondente dell'induzione dell'ALP mediata dall'FXR.

Dopo 28 giorni, i ricercatori hanno osservato diminuzioni dose-dipendenti della GGT, dell'ALP, della bilirubina, dell'alanina aminotransferasi (ALT) e dell'aspartato aminotransferasi (AST).



EASL
The Home of Hepatology

THE INTERNATIONAL
LIVER CONGRESS™

2018
LIVORNO, ITALY

In particolare, nel gruppo trattato con il dosaggio più alto di tropifexor (90 µg/die) si è osservata una riduzione rispetto ai valori di partenza del 72% della GGT e del 41% dell'ALT ($p < 0,001$ rispetto al placebo).

Inoltre, non si è registrato alcun aumento del colesterolo totale o del colesterolo LDL con nessuno dei dosaggi testati del farmaco.

A queste dosi, riferiscono gli autori, tropifexor è risultato anche generalmente sicuro e ben tollerato.

“L'attività dose-dipendente mostrata da tropifexor sui marcatori della colestasi (GGT) e del danno epatocellulare (ALT) indica il

potenziale beneficio di un agente agonista dell'FXR nei pazienti con colangite biliare primitiva” scrivono Schramm i colleghi nelle conclusioni. Inoltre, aggiungono gli autori, l'assenza di un aumento visibile del prurito potrebbe costituire un grosso vantaggio di tollerabilità di questo agonista dell'FXR rispetto all'OCA, con un conseguente impatto sulla qualità della vita dei pazienti.

Seladelpar

Il secondo studio presentato al congresso europeo è un trial randomizzato, in aperto, che ha coinvolto finora 71 pazienti intolleranti o che non rispondevano adeguatamente all'UDCA esposti ad almeno una dose dell'agonista selettivo del PPAR- δ seladelpar.



I partecipanti sono stati assegnati casualmente al trattamento con uno dei tre dosaggi testati del farmaco in studio: 2 mg, 5 mg o 10 mg/die. L'outcome primario di efficacia era la variazione rispetto al basale dell'ALP.

Dopo 12 settimane, i livelli di ALP sono diminuiti del 21% nei 6 pazienti trattati con 2 mg/die, del 33% nei 25 trattati con 5 mg/die e del 45% nei 22 trattati con 10 mg/die.

Dopo 26 settimane, rispettivamente il 69%, il 67% e il 79% dei pazienti presentavano una ALP < 1,67 x ULN e in ciascun gruppo si sono osservate riduzioni simili dell'enzima (tra il 43 e il 45%). Complessivamente, il 29% dei pazienti ha mostrato una normalizzazione dei valori della ALP a 26 settimane.

Secondo gli autori, coordinati da Gideon Hirschfield, dell'Università di Birmingham, seladelpar è risultato generalmente ben tollerato e non si sono osservati aumenti delle aminotransferasi.

"Seladelpar continua a dimostrare un livello impressionante di attività che ad oggi ha mostrato di perdurare per almeno 26 settimane di trattamento. Data l'assenza di aumenti pericolosi delle transaminasi, le dosi corrispondenti a 5 e 10 mg/die sembrano presentare un profilo rischio/beneficio adeguato" ha affermato Hirschfield. Inoltre, ha sottolineato il professore, "nel nostro studio il trattamento con seladelpar non è risultato associato ad alcun aumento del prurito; anzi in alcuni gruppi di trattamento si è osservata una sua sostanziale diminuzione alla settimana 26, che suggerisce un'attività antipruriginosa del farmaco in studio".

La potenziale attività antipruriginosa di seladelpar nonché che la sua efficacia e sicurezza a lungo termine dovranno ora essere valutate in ulteriori trial.

"La ricerca clinica sulla colangite biliare primitiva è molto attiva

al momento e questi due studi indicano quanto gli scienziati siano impegnati nella progettazione di trial mirati a fornire ai pazienti trattamenti efficaci” ha commentato Marco Marzioni, dell'Università di Ancona, nonché membro del consiglio di amministrazione dell'EASL.

C. Schramm, et al. Early assessment of safety and efficacy of tropifexor, a potent non bile-acid FXR agonist, in patients with primary biliary cholangitis: An interim analysis of an ongoing phase 2. EASL 2018; abstract LBO-007.

G- Hirschfield, et al. Treatment efficacy and safety of seladelpar, a selective peroxisome proliferator activated receptor delta agonist, in primary biliary cholangitis patients: 12- and 26-week analysis from an ongoing international, randomized, dose ranging phase 2 study. EASL 2018; abstract LBP-002.



EASL THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS 2018



Colangite biliare primitiva. Aggiunta di budesonide migliora i marker di attività della malattia, ma non l'istologia

L'aggiunta del glucocorticoide non alogenato budesonide all'acido ursodesossicolico (UDCA) è associata a miglioramenti clinicamente significativi dei marcatori biochimici dell'attività della malattia, ma non a un miglioramento dell'istologia epatica in pazienti con colangite biliare primitiva ad alto rischio che rispondono in modo sub-ottimale all'UCDA. È quanto emerge da uno studio multicentrico europeo su 62 pazienti presentato al congresso annuale della European Association for the Study of the Liver (EASL), l'International Liver Congress, a Parigi.

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, è stato interrotto precocemente a causa dell'arruolamento troppo lento e, di conseguenza, aveva una potenza insufficiente di rilevare una differenza significativa tra i due gruppi di trattamento nell'outcome istologico.

La colangite biliare primitiva è una malattia epatica autoimmune caratterizzata da una progressiva distruzione dei piccoli dotti biliari che porta, come conseguenza, a colestasi intraepatica, danno parenchimale e, in ultima analisi, a insufficienza epatica terminale.

La malattia si manifesta più frequentemente in donne di mezza età ed è spesso caratterizzata da affaticamento, prurito, ittero, xantoma, osteoporosi e dislipidemia.



La terapia di prima linea per la colangite biliare primitiva è tuttora rappresentata dall'UDCA; tuttavia, fino al 40% dei pazienti non risponde sufficientemente a questo trattamento. La terapia approvata di seconda linea è rappresentata dall'acido obeticolico.

La budesonide è attualmente approvata per il trattamento della malattia di Crohn, della colite ulcerosa e dell'epatite autoimmune, ma non per la colangite biliare primitiva.

Studi precedenti in cui si è valutata la combinazione di budesonide e UDCA in pazienti con colangite biliare primitiva hanno dato risultati promettenti, anche se il farmaco ha mostrato una tossicità rilevante in pazienti con malattia in fase avanzata.

Lo studio presentato a Parigi è uno studio importante e lungamente atteso, che ha coinvolto 23 centri di 12 Paesi europei e nel quale si sono valutati pazienti con colangite biliare primitiva ad alto rischio di progressione della malattia. I partecipanti





I dati di partenza erano paragonabili nei due gruppi. L'età media del campione era di 57 anni, il 97% era rappresentato da donne, i livelli medi di ALP erano pari a 341 U/l, quelli medi di ALT pari a 72 U/l e la durata media della malattia era di 7,8 anni.

Dopo una durata media del trattamento di 25,3 mesi, l'endpoint primario istologico nella popolazione intention-to-treat non è stato raggiunto. Infatti, i pazienti che hanno mostrato un miglioramento nell'istologia del fegato sono stati 11 su 26 (il 42,3%) nel gruppo trattato con budesonide e 5 su 17 (il 29,4%) nel gruppo di controllo ($p = 0,225$).

Tuttavia, si è osservata una differenza significativa fra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda la normalizzazione dell'ALP sierica, che si è verificata in 14 pazienti su 40 (il 35%) trattati con budesonide e in due su 22 (il 9,1%) trattati con il placebo ($p = 0,023$).

I livelli medi di ALP sono scesi da 327 a 233 U/l nel gruppo in trattamento attivo e da 367 a 358 U/l nel gruppo di controllo, mentre quelli medi di ALT sono passati da 70 a 58 U/l con budesonide e sono rimasti invariati con il placebo.

Reazioni avverse al farmaco sono state segnalate in 24 pazienti (il 60%) del gruppo trattato con budesonide e in 8 (il 36%) del gruppo di controllo. Il prurito ha mostrato un'incidenza rispettivamente del 15% e 31,8% mentre eventi avversi gravi si sono verificati rispettivamente nel 25% e 32% dei pazienti.

Le reazioni avverse al farmaco più frequenti nel gruppo trattato con il farmaco in studio sono state riduzione del cortisolo ematico, cataratta, ipertensione e osteopenia.

"Il nostro studio ha mostrato che l'aggiunta di budesonide ha prodotto miglioramenti clinicamente significativi nei marcatori

dovevano avere una colangite biliare primitiva confermata istologicamente e un'attività infiammatoria secondo il punteggio di Ishak, non erano riusciti a raggiungere livelli di fosfatasi alcalina (ALP) sierica inferiori a 1,5 volte il limite superiore di normalità dopo almeno 6 mesi di terapia con UDCA ed erano ad alto rischio di progressione.

Due terzi sono stati assegnati al trattamento con budesonide 9 mg/die e un terzo al trattamento con un placebo in aggiunta all'UDCA per tutta la durata dello studio, con la possibilità di ridurre budesonide fino a 6 mg/die dopo la normalizzazione dell'aspartato aminotransferasi (AST).

L'endpoint primario di efficacia era il miglioramento dell'istologia epatica rispetto all'infiammazione (un miglioramento di almeno 3 punti nel punteggio di Ishak o assenza di attività infiammatoria) e nessuna progressione della fibrosi.

biochimici dell'attività della malattia, i quali, tuttavia, purtroppo non si sono tradotti in un miglioramento dell'istologia del fegato" ha affermato il primo autore del lavoro, Gideon Hirschfield, dell'Università di Birmingham.

"La sicurezza e la tollerabilità complessive del trattamento a lungo termine con budesonide in questa popolazione sono risultate accettabili e in linea con l'esperienza clinica" ha aggiunto il professore.

Secondo Hirschfield, gli ostacoli nell'arruolamento che hanno portato alla mancanza di potere statistico per l'endpoint primario istologico in questo studio sono rilevanti per i prossimi trial che si faranno sulla colangite biliare primitiva. "Ciononostante, l'osservazione che l'aggiunta di budesonide si è tradotta in miglioramenti biochimici del fegato è coerente con i dati dei trial precedenti e gli obiettivi del trattamento" ha sottolineato l'autore.

"L'arruolamento dello studio inevitabilmente ha preceduto l'approvazione dell'acido obeticolico come terapia di seconda linea" ha osservato. "Tuttavia, i nostri risultati suggeriscono che una volta che si è offerta ai pazienti la terapia approvata, possono esserci individui nei quali si ha un alto rischio di progressione e per i quali l'aggiunta di budesonide alla terapia anti-colestatica produrrà miglioramenti biochimici nell'attività della malattia".

"La ricerca clinica finalizzata a migliorare le opzioni terapeutiche disponibili per la colangite biliare primitiva è fondamentale e studi come questo sono importanti per aiutare a comprendere le misure necessarie per personalizzare i protocolli di trattamento, identificando le caratteristiche cliniche tipiche della risposta" ha commentato Marco Marzoni dell'Università di Ancona, e membro del consiglio di amministrazione dell'EASL.

"Questo studio evidenzia anche la complessità della ricerca sulle colangiopatie e come essa sia influenzata dal piccolo pool di pazienti che possono entrare negli studi clinici. Tuttavia, gli epatologi non lasciano indietro questi pazienti e continuano a lavorare per sviluppare opzioni di gestione clinica più efficaci" ha concluso l'esperto italiano.

G. Hirschfield, et al. Results of a randomised controlled trial of budesonide add-on therapy in patients with primary biliary cholangitis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. EASL 2018; abstract GS-011.



Altre news dall'ILC2018

- Porfirie epatiche acute, risultati positivi dal trattamento con givosiran
- Benefici a lungo termine dal trapianto di microbiota fecale nell'encefalopatia epatica
- Epatopatia alcolica: prima causa di trapianto di fegato negli Usa in pazienti senza carcinoma epatocellulare
- Cirrosi epatica, dieta mediterranea migliora flora microbica intestinale e riduce ospedalizzazioni
- Un terzo delle infezioni batteriche nei pazienti con cirrosi in tutto il mondo è resistenti a più farmaci
- Il punto su nuove terapie per malattie epatiche rare

Porfirie epatiche acute, risultati positivi dal trattamento con givosiran

Una nuova speranza per i pazienti affetti da porfirie epatiche acute (AHP) potrebbe essere rappresentata da givosiran, un innovativo farmaco, ancora in corso di sperimentazione, che si è dimostrato efficace in questa patologia genetica. Le AHP sono un gruppo di malattie metaboliche rare dovute ad un deficit di uno degli enzimi della biosintesi dell'eme, un complesso chimico che può legare l'ossigeno grazie ad un atomo di ferro, membro della famiglia delle porfirine. Tale deficit provoca un accumulo dannoso di porfirine e di loro precursori nel fegato e nel midollo osseo.

Givosiran, molecola che agisce con un meccanismo d'azione denominato RNA *interference* (RNAi), è in grado di ridurre in maniera rapida, duratura e dose dipendente i livelli epatici di ALA-sintetasi 1 (ALAS1), proteina responsabile della formazione dell'acido aminolevulinico, coinvolto nella sintesi dell'eme. In questo modo si ottiene una corrispondente diminuzione sia di (ALA), il principale metabolita intermedio responsabile delle manifestazioni della malattia, sia del porfobilinogeno (PBG), altro intermedio neurotossico del metabolismo dell'emoglobina e precursore della porfirina. In tal modo givosiran previene o diminuisce significativamente gli attacchi gravi e potenzialmente letali caratteristici della patologia, controlla i sintomi e riduce il carico di malattia.

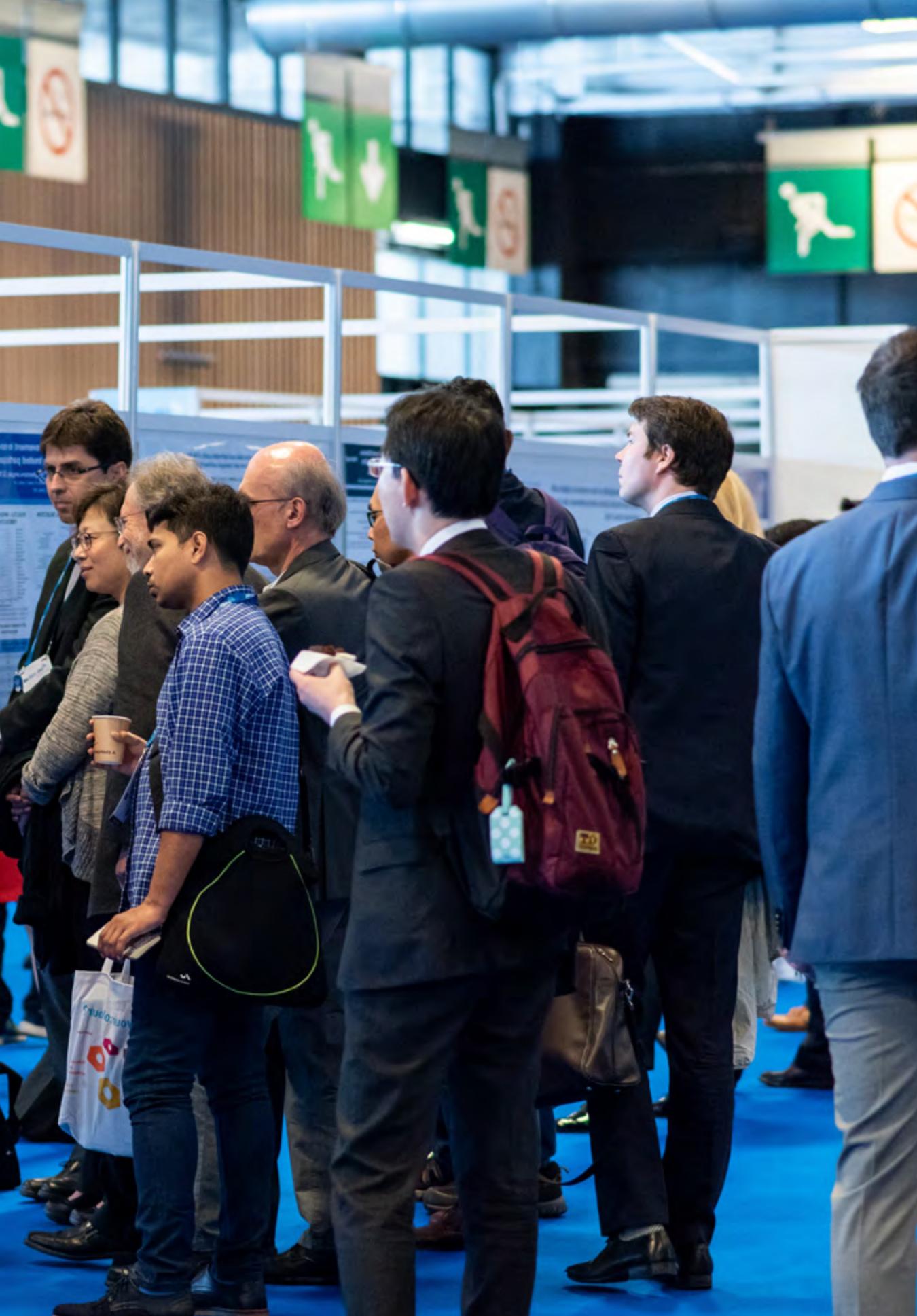
I dati degli studi finora compiuti sulla molecola sono stati presentati al Congresso dell'European Association for the Study of the Liver (EASL) 2018 dall'azienda Alnylam, che al fine di soddisfare le esigenze dei pazienti affetti da malattie rare, è impe-

gnata nel progetto "Alnylam 2020", che prevede lo sviluppo di questa nuova classe di farmaci (RNAi) basata su un meccanismo in grado di reprimere l'espressione dei geni, scoperta che ha consentito ai ricercatori americani Andrew Fire e Craig Mello di vincere il premio Nobel nel 2006.

L'efficacia clinica e il profilo di sicurezza di givosiran supportano un piano di sviluppo accelerato della fase III che, con lo studio ENVISION (giunto all'arruolamento del 30° paziente), porterà l'azienda a presentare negli USA una domanda di registrazione di nuovo farmaco (NDA, New Drug Application) per givosiran verso la fine del 2018.

Risultati dello studio di fase I (parte C)

Nello studio di fase I randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo si è notato come 2,5 mg/kg al mese di girovisan consentano una riduzione costante e prolungata di ALA e PBG >80% rispetto al basale, mentre l'aumento a 5 mg/kg non comporta ulteriori benefici; tale regime posologico ha inoltre indotto una diminuzione dell'83% nel tasso di attacchi per anno (AAR, Attacchi che richiedono ospedalizzazione, visite mediche urgenti o somministrazione di emina) e dell'88% nell'uso di emina, rispetto al placebo. La somministrazione mensile ha evidenziato un'attività clinica maggiore rispetto a quella trimestrale, con una stretta correlazione tra abbassamento dell'ALA e riduzione dell'AAR. Da sottolineare inoltre come non vi siano state né interruzioni a causa di eventi avversi (EA) né alterazioni dei parametri di laboratorio; dei 6 eventi avversi gravi che si sono



registrati, nessuno è stato correlato al farmaco in studio. Il trial è stato effettuato su 17 pazienti con porfiria intermittente acuta (AIP), che presentavano ricorrenti attacchi di porfiria. Il numero e la frequenza di tali attacchi, come i livelli di ALA e di PBG, sono stati valutati in cieco e prospetticamente in una fase di run-in di 3 mesi. Se, in tale fase, il paziente manifestava almeno un attacco era eleggibile al trattamento per 6 mesi con placebo (2 dosi ogni 3 mesi o 4 dosi ogni mese) o con givosiran (2,5 o 5 mg/kg). Sono stati inoltre misurati altri parametri: tollerabilità, ospedalizzazione, uso di emina (unico farmaco approvato per il trattamento degli attacchi), livelli di ALAS1 mRNA e farmacocinetica di givosiran. Dopo il trattamento, tutti i pazienti sono risultati eleggibili alla fase di estensione in aperto con givosiran.

Risultati intermedi dello studio di estensione in aperto di fase I/II

I risultati del precedente studio di fase I sono stati ulteriormente confermati da quelli emersi dalla sua estensione in aperto, con trattamento fino a 22 mesi. In esso sono stati arruolati 16 pazienti, 12 dei quali avevano ricevuto givosiran nello studio di fase I e 4 precedentemente trattati con placebo: in entrambi i gruppi di pazienti si è registrato un decremento nell'AAR e nell'uso di emina rispetto alla fase di *run-in* superiore a quello nello studio di fase I (93% e 94% per i primi e >90% per i secondi), indicando che una somministrazione prolungata di 2,5 mg/kg/mese consente una maggiore efficacia. Da sottolineare come, dopo 8,5 mesi di trattamento, il 44% dei pazienti aveva raggiunto una mediana di AAR pari a zero, mentre, dal punto di vista della sicurezza, sono stati riportati due eventi avversi seri, uno dei quali correlato al farmaco (reazione avversa in un paziente con allergie risoltesi con la sospensione del farmaco e trattamento adeguato). Nessun aumento significativo è stato riscontrato nei test di funzionalità epatica e nei livelli delle lipasi.

Risultati dello studio osservazionale EXPLORE

Nell'ambito del congresso EASL sono stati presentati anche i dati relativi all'EXPLORE, il primo studio osservazionale, multinazionale, prospettico, disegnato per caratterizzare la storia naturale, la gestione clinica e la qualità di vita dei pazienti con AHP (n=112) con attacchi frequenti (>3 all'anno) o trattati con emina o con analoghi dell'ormone che rilascia le gonadotropine al fine di prevenirli. Da tale studio sono emersi risultati interessanti: il 65% dei pazienti soffre di attacchi acuti e cronici, l'AAR medio è pari a 3,7 e la durata media dell'attacco di 7,3 giorni; ciò comporta una sensibile riduzione della qualità di vita e la necessità di ricovero in ospedale o la somministrazione di emina (76% dei casi).

Informazioni sulle porfirie epatiche acute (AHP)

Le AHP appartengono a una famiglia di malattie genetiche rare, potenzialmente letali, con sintomi debilitanti cronici, che si traducono in una qualità di vita significativamente ridotta.

Se ne riconoscono 4 tipi, ciascuno indotto da una particolare alterazione genetica: porfiria acuta intermittente (AIP), coproporfiria ereditaria (HCP), porfiria variegata (VP) e porfiria da deficit di ALA deidrasi (ADP). Questi difetti causano l'accumulo di composti neurotossici (ALA e PBG), che sono i responsabili degli attacchi e dei sintomi della malattia (forti e diffusi dolori addominali, debolezza, nausea e *fatigue*). Tali sintomi possono essere confusi con quelli di altre malattie più comuni, portando a una errata o tardiva diagnosi di AHP.

Informazioni sulla RNAi

L'interferenza dell'RNA è un processo cellulare mediante il quale viene inibita l'espressione genica. Viene considerata una delle più promettenti aree di sviluppo farmacologico e la sua scoperta è stata insignita del premio Nobel per la medicina nel 2006. Sfruttando questo processo naturale presente nelle nostre cellule, si presenta sullo scenario terapeutico una nuova e rivoluzionaria classe di farmaci (RNAi) in grado di trasformare la cura dei pazienti con malattie genetiche.

E. Sardh et al. Phase 1/2, Randomized, Placebo Controlled and Open Label Extension Studies of Givosiran, an Investigational RNA Interference (RNAi) Therapeutic, in Patients with Acute Intermittent Porphyria 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi.

FL Gouya et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyrias (AHPs) with Recurrent Attacks. 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi.



Benefici a lungo termine dal trapianto di microbiota fecale nell'encefalopatia epatica

I risultati a lungo termine (più di 1 anno) di uno studio su uomini affetti da cirrosi ed encefalopatia epatica (HE), hanno dimostrato riduzioni durature e statisticamente significative nel numero di episodi di HE e di ospedalizzazioni, nonché miglioramenti nelle funzioni cognitive dei pazienti trattati con trapianto di microbiota fecale (FMT) rispetto al gruppo di controllo. È quanto evidenziato da uno studio presentato durante l'International Liver meeting di Parigi.

L'FMT è un processo attraverso il quale i batteri fecali di un individuo sano vengono introdotti in un soggetto che necessita di ripristinare la microflora del colon tramite l'infusione di un campione di feci, ad esempio mediante colonscopia, clistere, tubo orogastrico o per via orale sotto forma di capsula contenente materiale liofilizzato.

Tale metodica, utilizzata anche in altre patologie (colite, stipsi, sindrome dell'intestino irritabile, sclerosi multipla e morbo di Parkinson), trova applicazione nell'encefalopatia epatica in quanto, nei pazienti che ne soffrono, si sono riscontrati bassi livelli di batteri benefici (*Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae*) e alte concentrazioni di *Enterobacteriaceae* potenzialmente patogene.

Ricordiamo come l'encefalopatia epatica si sviluppi in oltre il 40% delle persone con cirrosi, con complicanze che comportano ricoveri ospedalieri urgenti, lesioni cerebrali irreversibili e prognosi infausta.



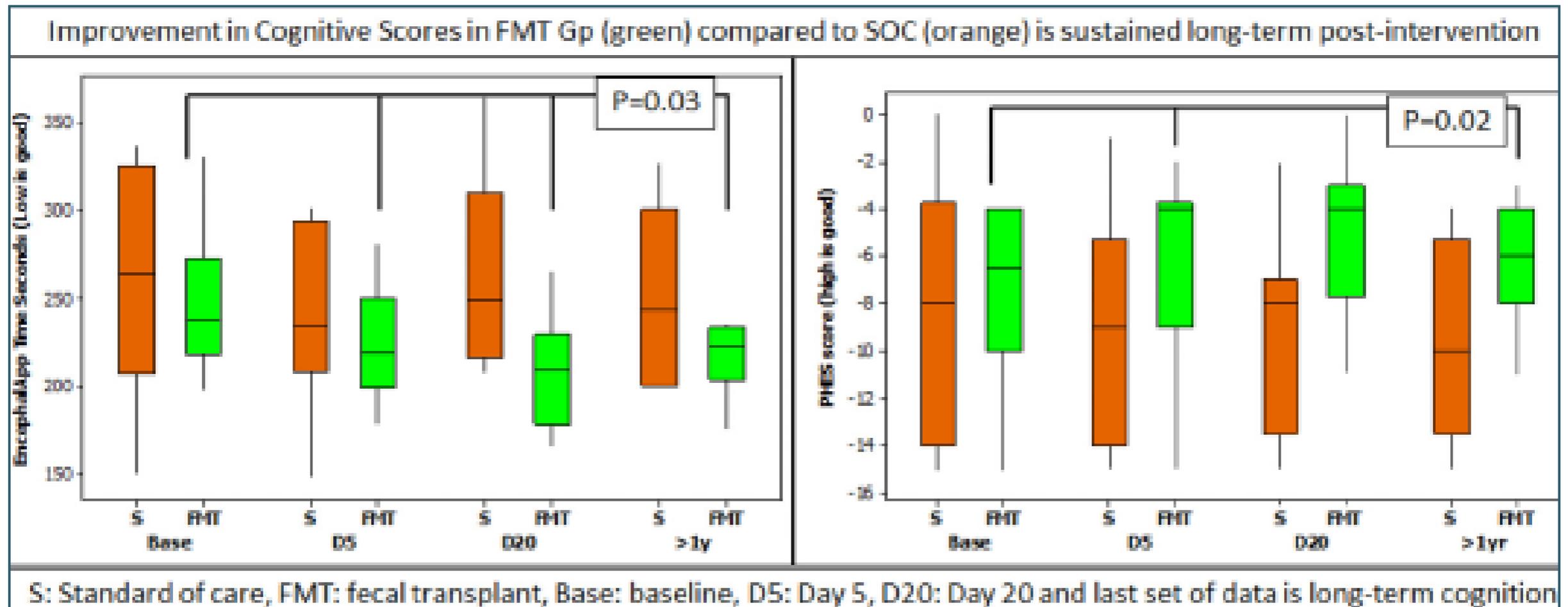
In questa ricerca a lungo termine sono stati arruolati 20 uomini in regime ambulatoriale con cirrosi e HE, di età media pari a 58 anni, con MELD medio 12,5, randomizzati 1:1 a FMT (feci con elevata concentrazione di Lachnospiraceae e Ruminococcaceae provenienti da un singolo donatore di una banca di donatori universale) o a terapia standard. Tali pazienti avevano già partecipato a un precedente studio randomizzato della durata di 6 mesi. Dopo ulteriori 6 mesi sono stati valutati i pazienti ancora vivi e che non si erano sottoposti a trapianto di fegato.

Jasmohan Bajaj, professore associato di gastroenterologia presso la Virginia Commonwealth University e il McGuire VA Medical Center di Richmond (USA), che ha presentato i risultati dello studio, ha precisato come nel *trial* originale si sia voluto principalmente valutare la sicurezza di FMT nei pazienti con HE rispetto alla terapia standard (SOC), mentre lo studio di esten-

sione abbia avuto come obiettivo la valutazione dell'impatto a lungo termine del trapianto di microbiota fecale sugli aspetti cognitivi, sulle ospedalizzazioni e sugli episodi di encefalopatia epatica.

Complessivamente, dopo oltre 1 anno, nel braccio FMT non si sono registrati né episodi di HE né ospedalizzazioni, un dato statisticamente significativo rispetto al braccio, con un punteggio MELD risultato analogo. Non sono inoltre emersi eventi avversi gravi nel braccio FMT.

Anche l'aspetto cognitivo, valutato tramite un test per misurare la velocità mentale (EncephalApp) e un punteggio psicometrico dell'encefalopatia epatica (PHES), il braccio FMT ha mostrato un miglioramento duraturo e statisticamente significativo rispetto al basale e alla terapia standard ([vedi figura](#)).



Sebbene si tratti di un piccolo studio, e quindi i risultati vadano confermati in una popolazione di pazienti più ampia, si può affermare come il trapianto di microbiota fecale sia una metodica efficace e sicura, associata a sostanziali miglioramenti a lungo termine sia per quanto riguarda gli *outcome* clinici (riduzione degli episodi di HE e delle ospedalizzazioni) sia per le *performance* cognitive.

Bajaji JS et al. Sustained long-term improvement in clinical and cognitive outcomes after fecal microbiota transplantation in cirrhosis. Abstract SAT-321. 11-15 aprile, ILC 2018 Parigi.



Epatopatia alcolica: prima causa di trapianto di fegato negli Usa in pazienti senza carcinoma epatocellulare

Durante il Congresso EASL (European Association for the Study of the Liver), tenutosi a Parigi nei giorni scorsi, sono stati presentati i risultati di due studi indipendenti che evidenziano come dal 2016 l'epatite alcolica sia diventata la causa principale di trapianto di fegato negli Stati Uniti, superando l'infezione da virus dell'epatite C (HCV). I trial clinici, condotti su pazienti non affetti da HCC, mostrano che anche la steatoepatite non alcolica (NASH) è in aumento.

Negli Stati Uniti, negli ultimi due decenni l'infezione cronica da HCV è stata l'indicazione principale per il trapianto di fegato. La disponibilità, dalla fine del 2013, degli antivirali di seconda generazione ad azione diretta (DAA) ha però consentito un calo nel numero di pazienti in lista d'attesa sia per il trapianto sia per gli interventi chirurgici correlati con HCV. D'altra parte si assiste ad un continuo aumento del consumo di alcool dagli anni '90 in poi e oggi si registrano livelli drammatici.

I due studi statunitensi presentati al Meeting di Parigi hanno voluto indagare quale fosse l'eziologia delle patologie epatiche che hanno portato a trapianto, alla luce dei cambiamenti di scenario dei fattori di rischio. Il primo studio ha analizzato i dati della United Network for Organ Sharing (UNOS) tra il 2005 e il 2016, focalizzando l'attenzione su 4 indicazioni per la malattia epatica cronica: epatopatia alcolica (ALD), NASH, infezione da HCV e HCV/ALD combinate.



Dott. Giovanni Addolorato

Assunzione di alcol, nuove terapie per modularla

 **GUARDA IL VIDEO**

Quello che è emerso è che il numero di trapianti di fegato in pazienti con HCV presenta un costante calo dal 2014, anno in cui si è registrato il picco con 1.905 individui trapiantati. Al contrario, il numero di trapianti di fegato dovuti ad ALD e NASH risulta in costante aumento: nel 2016 sono stati eseguiti 1.624 trapianti di fegato a seguito di ALD, rispetto ai 1.535 per HCV, 1.334 per NASH e 424 per HCV ALD.

Nel presentare i dati dello studio, Jennifer Wang del California Pacific Medical Center di San Francisco (USA) ha affermato che "nonostante l'epatopatia alcolica sia diventata l'indicazione

principale per il trapianto di fegato negli Stati Uniti nel 2016, la NASH la segue a poca distanza; è rilevante – sottolinea la ricercatrice – che tale malattia sia oggi la prima causa di trapianto di fegato nelle donne, dato non del tutto sorprendente se consideriamo i tassi più elevati di sindrome metabolica che si riscontrano nel genere femminile e il conseguente aumento del rischio di steatosi epatica non alcolica. Negli afroamericani e nei pazienti affetti da epatocarcinoma, l'HCV rimane comunque la principale causa di trapianto e ciò rappresenta un onere notevole".

Il secondo studio ha invece valutato i dati del registro UNOS, esaminando i trapianti di fegato eseguiti in individui senza HCC tra gennaio 2012 e ottobre 2017. Come nel primo studio, l'infezione da HCV ha rappresentato l'eziologia principale per i trapiantati di fegato fino al 2016, quando la sua percentuale (18%) è stata superata da quella dell'ALD (24%) e della NASH (19%). Queste incidenze sono state confermate nel 2017: 24% ALD, 18% NASH e 17% HCV.

"Uno degli aspetti più preoccupanti emersi dalla nostra ricerca è stato scoprire che i pazienti con ALD in lista d'attesa per il trapianto di fegato sono molto più giovani e con una malattia più grave rispetto a quelli con infezione precoce da HCV o NASH", ha puntualizzato George Cholankeril dello Stanford University Medical Center, California (USA). "Si tratta di un trend molto inquietante, che richiede un'azione energica per far fronte ai crescenti tassi di trapianto di fegato nei pazienti con malattia epatica alcolica".

"Finora, l'ambito della ricerca ha privilegiato lo studio dell'epatite B o C rispetto all'epatopatia alcolica", ha affermato Helena Cortez-Pinto dell'University Hospital of Santa Maria, Lisbona (Portogallo) e membro del comitato direttivo dell'EASL. "È ora invece di rivolgere la nostra attenzione all'ALD, sia per approfondire aspetti legati agli approfondimenti scientifici, sia per de-



Dott. Giovanni Addolorato

Abuso di alcool nei giovani, quali danni a livello epatico?

GUARDA IL VIDEO

finire politiche volte a ridurre il consumo di alcolici, come ad esempio l'applicazione di tassazione sui prodotti, al fine di diminuirne l'accessibilità".

Cholankeril G, Ahmed A. Alcoholic liver disease replaces hepatitis C virus infection as the leading indication for liver transplantation in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.045 [Epub ahead of print].

Goldberg D, et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. Gastroenterology. 2017;152(5):1090-9.e1.

Flemming JA, et al. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy. Hepatology. 2017;65(3):804-12.

Grant BF, et al. Prevalence of 12-month alcohol use, high-risk drinking, and DSM-IV alcohol use disorder in the United States, 2001-2002 to 2012-2013: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. JAMA Psychiatry. 2017;74(9):911-23.

Ndugga, N, et al. Disparities between research attention and burden in liver diseases: implications on uneven advances in pharmacological therapies in Europe and the USA. BMJ Open. 2017;7(3):e013620; doi: 10.1136/bmjopen-2016-013620 [Epub ahead of print].

Cirrosi epatica, dieta mediterranea migliora flora microbica intestinale e riduce ospedalizzazioni

I pazienti con cirrosi epatica che seguono una dieta mediterranea ricca di verdure e prodotti a base di latte fermentato, yogurt, caffè, tè e cioccolato presentano una maggiore diversità microbica intestinale e un minor rischio di ospedalizzazione rispetto a soggetti che non seguono tale regime alimentare.

Questi sono i risultati di uno studio presentato durante il congresso EASL 2018 che ha arruolato quasi 300 soggetti negli Stati Uniti e in Turchia e ha mostrato una diversità microbica significativamente maggiore nella coorte turca rispetto alla coorte statunitense.

La cirrosi epatica rappresenta un'importante, crescente e prevenibile causa di morte in tutto il mondo, responsabile di oltre un milione di decessi all'anno. Il rischio di morte per cirrosi epatica si differenzia notevolmente tra i diversi Paesi ed è imputabile sia al tipo e alla qualità di alcol consumato sia alla presenza di infezioni da virus dell'epatite B e C. Il gut microbiota (la cosiddetta flora intestinale) è implicato nella patogenesi e nella progressione della cirrosi, e una diminuzione progressiva della diversità microbica è stata osservata in soggetti sani, negli individui con cirrosi compensata e in quelli con malattia scompensata.

"La dieta è il principale fattore che determina la composizione del microbiota intestinale, ma attualmente esistono pochissime informazioni che la mettono in relazione alla diversità microbica e agli esiti clinici in pazienti con cirrosi", ha affermato Jasmohan Bajaj della Virginia Commonwealth University e del McGuire VA Medical Center di Richmond (USA) e autore princi-



Dott. Salvatore Petta

Varici esofagee a rischio emorragico in cirrosi epatica, nuovo test diagnostico poco invasivo

 **GUARDA IL VIDEO**

pale dello studio. "Abbiamo quindi condotto uno studio per verificare la nostra ipotesi secondo la quale dieta e gravità della cirrosi interagiscono per determinare la composizione del microbiota nell'intestino e, in definitiva, gli esiti clinici nei pazienti con cirrosi epatica".

Lo studio ha arruolato tre gruppi di individui negli Stati Uniti (157 pazienti) e in Turchia (139 pazienti): controlli sani, pazienti ambulatoriali con cirrosi compensata e pazienti ambulatoriali con cirrosi scompensata. Tutti sono stati sottoposti a una dieta e a un'analisi del microbiota fecale e quelli con cirrosi epatica sono stati seguiti per almeno 90 giorni in modo da acquisire dati sulle ospedalizzazioni non elettive. La popolazione statunitense tendeva a seguire una dieta occidentale, costituita da una scar-



sa assunzione di alimenti fermentati (yogurt, ayran, latte cagliato) e un elevato consumo di caffè e bevande gassate, mentre la coorte turca seguiva una dieta di tipo mediterraneo, ricca di cibi fermentati e verdure.

L'analisi delle feci ha evidenziato una diversità significativamente maggiore nel microbiota della coorte turca rispetto a quello della coorte statunitense, mentre non vi era alcuna differenza tra i controlli sani e quelli con cirrosi epatica nei soggetti turchi. Al contrario, nella coorte degli Stati Uniti, la diversità era più alta nel gruppo di controllo e più bassa tra quelli con cirrosi scompensata. Caffè, tè, verdure, cioccolato e latte fermentato hanno portato a una maggiore diversità, mentre il punteggio MELD (modello per la malattia epatica allo stadio terminale), l'uso di lattulosio e il consumo di bevande gassate si sono dimostrati predittori di una minore diversità microbica. Al follow-up di 90 giorni, nella coorte statunitense si è registrato un numero signi-

ficativamente più elevato di ospedalizzazioni per tutte le cause e per cause correlate al fegato rispetto alla coorte turca ($p=0,016$ per tutte le cause, $p=0,02$ per il fegato).

"Questo studio dimostra come nei pazienti con cirrosi esista, da una parte, una notevole sensibilità della flora intestinale ai fattori dietetici, dall'altra, un legame tra dieta, diversità microbica ed esiti clinici", ha affermato Bajaj. "Si rendono quindi necessari ulteriori studi per valutare se i cambiamenti dietetici possano migliorare sia la diversità del microbiota sia l'evoluzione clinica in questi pazienti".

Annalisa Berzigotti dell'Università di Berna (Svizzera) e membro del comitato direttivo dell'EASL ha sottolineato l'importanza di questo studio in quanto ha dimostrato come una dieta mediterranea ricca di antiossidanti espliciti un effetto protettivo non solo nelle fasi iniziali della malattia epatica cronica, ma anche in quelle più avanzate. "L'utilità dei cambiamenti dietetici nel migliorare l'esito clinico dei pazienti con cirrosi è da testare mediante studi disegnati specificamente, che tengano conto di possibili fattori confondenti, ha dichiarato Berzigotti. "In ogni caso questo studio avvalorava le evidenze attuali riguardo ai notevoli e pleiotropici benefici della dieta mediterranea sulla salute umana".

Bajaj JS, et al. Diet affects gut microbiota and modulates hospitalization risk differentially in an international cirrhosis cohort. Hepatology. 2018;doi: 10.1002/hep.29791 [Epub ahead of print].

Mokdad AA, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Med. 2014;12:145.

Bajaj JS, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. J Hepatol. 2014;60(5):940-7.

Qin N, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. Nature. 2014;513(7516):59-64.

Un terzo delle infezioni batteriche nei pazienti con cirrosi in tutto il mondo è resistenti a più farmaci

Uno studio effettuato per indagare l'epidemiologia e gli esiti delle infezioni batteriche in pazienti ospedalizzati con cirrosi epatica, ha riportato una prevalenza del 34% di batteri multi-farmaco-resistenti (MDR), oltre a significative differenze regionali nel rischio di sviluppare un'infezione causata da questi batteri.

Questi i dati finali di uno studio internazionale presentati al congresso 2018 dell'European Association for the Study of the Liver (EASL) a Parigi, Francia.

Durante il congresso sono stati presentati i risultati in relazioni differenti ad opera di due degli autori, **Paolo Angeli** e **Salvatore Piano**, dell'Università di Padova, per conto dell'International Club of Ascites (ICA) che ha promosso lo studio e a cui hanno collaborato i team di ricerca di 46 centri in tutto il mondo.

Nei pazienti con cirrosi le infezioni batteriche sono comuni e rappresentano una delle più importanti cause di complicazioni epatiche, progressione dell'insufficienza epatica e mortalità.

I batteri multi-farmaco-resistenti vengono definiti come non suscettibili ad almeno un agente in oltre due categorie di antibiotici. Rappresentano una sfida importante in molti paesi e le infezioni da essi determinate sono associate a una prognosi particolarmente sfavorevole nei pazienti con cirrosi.



Prof. Paolo Angeli

Infezioni batteriche multiresistenti in pazienti cirrotici, un problema da non trascurare

 **GUARDA IL VIDEO**

Un preoccupante tasso di resistenza

Lo studio prospettico comprendeva 1.302 pazienti ospedalizzati con cirrosi e infezioni batteriche o fungine in Nord/Sud America (25%), Asia (32%) ed Europa (43%). Circa la metà delle infezioni erano state contratte all'interno della comunità, un quarto erano legate all'assistenza sanitaria e un quarto erano infezioni nosocomiali.

Le infezioni più comuni identificate sono state la peritonite batterica spontanea (SBP, 27%), l'infezione del tratto urinario (UTI, 22%) e la polmonite (19%). Un totale di 740 pazienti (57%) aveva almeno una coltura positiva e le infezioni erano sostenute da microrganismi per il 58% Gram negativi, per il 38% Gram positivi e per il 4% da funghi.



Tra le specie isolate spiccavano E. Coli (28%), K. Pneumoniae (14%), Enterococchi (14%), S. Aureus e P. Aeruginosa.

La prevalenza globale di batteri MDR è risultata del 34% e i microrganismi più rappresentati erano soprattutto Enterobacteriaceae (34%), Acinetobacter (12%) e Pseudomonas (5%).

Il tasso di infezioni da batteri MDR è risultato più elevata in Asia ($p=0,017$), in particolare in India (73%, $p < 0,001$) o in Sud America (31%, $p=0,053$).

Erano associati a un maggior rischio: l'uso di antibiotici nei 3 mesi precedenti il ricovero in ospedale ($p=0,001$), la categoria di infezione (nosocomiale: 45%; $p < 0,001$; assistenza sanitaria: 39%; $p=0,032$) e il sito di infezione (polmonite: 55%; $p < 0,001$; UTI: 36%; $p < 0,001$; cute e tessuti molli: 43%; $p=0,004$).

La necessità di nuove terapie antibiotiche

Le infezioni dovute a batteri MDR, rispetto a quelle causate da batteri non MDR, sono state associate a una minore frequenza di risposta al trattamento antibiotico empirico (40 vs 68%; $p < 0,001$), una maggiore incidenza di shock (27 vs 15%; $p < 0,001$) e insufficienza a carico di altri organi (42 vs 31%; $p=0,001$), una percentuale inferiore di risoluzione dell'infezione (82 vs 72%; $p=0,003$) e una mortalità ospedaliera più elevata (31 vs 21%; $p=0,004$).

L'efficacia del trattamento di prima linea delle infezioni, decisamente più frequente in caso di batteri non MDR, costituisce il più forte predittore di sopravvivenza nei pazienti con cirrosi e infezione batterica, valutato in termini di decesso a seguito di ospedalizzazione.

«Non sorprende che abbiamo riscontrato un tasso significativamente più basso di risposta al trattamento antibiotico empirico nei pazienti con infezioni causate da batteri MDR rispetto

a quelle dovute a batteri non MDR», hanno affermato gli autori della presentazione. «Abbiamo anche visto un'incidenza significativamente maggiore di shock e di insufficienza a carico di altri organi, oltre a un più alto tasso di mortalità in ospedale tra i pazienti con infezioni batteriche MDR».

Alla luce di questi risultati, gli autori hanno anche sottolineato la necessità urgente di sviluppare diverse strategie antibiotiche empiriche in diverse parti del mondo. «Mentre aspettiamo lo sviluppo di nuovi antibiotici, dobbiamo concentrare i nostri sforzi sulla riduzione della diffusione dei batteri MDR tra i nostri pazienti con cirrosi».

«La scoperta che oltre un terzo delle infezioni batteriche che si verificano nei pazienti ospedalizzati con cirrosi sono indotte da microrganismi multiresistenti è molto preoccupante», ha commentato Annalisa Berzigotti dell'Università di Berna, Svizzera, e membro del consiglio di amministrazione dell'EASL.

«La consapevolezza di questo problema in crescita è fondamentale per l'attuazione delle corrette procedure di gestione, come il miglioramento delle misure igieniche, e per guidare la scelta della terapia antibiotica empirica nei pazienti ad alto rischio di infezione da parte di batteri MDR».

GS-001

Piano S et al. *Epidemiology, predictors and outcomes of multi drug resistant bacterial infections in patients with cirrhosis across the world. Final results of the "Global study"*.



Il punto su nuove terapie per malattie epatiche rare

Tra i tanti studi presentati a Parigi, all'International Liver Congress organizzato dalla European Association for the Study of the Liver (EASL), ne spiccano tre nei quali sono stati riportati risultati promettenti ottenuti con tre farmaci destinati al trattamento di tre malattie epatiche rare: il deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL), la porfiria acuta intermittente e il deficit di alfa-1 antitripsina (AAT).

Il trattamento con sebelipasi alfa, approvata per il trattamento del deficit di LAL nel 2015, ha mostrato di portare a miglioramenti continui e di avere un'adeguata tollerabilità a lungo termine in una popolazione di pazienti diversificata.

Anche i risultati preliminari ottenuti con due terapie sperimentali basate sull'interferenza dell'RNA (RNAi) sono positivi: givosiran ha ridotto in modo sostanziale il tasso annuo degli attacchi in pazienti con porfiria acuta intermittente e ARO-AAT ha dimostrato una buona sicurezza ed efficacia preclinica nel deficit di AAT, indicando le potenzialità di sviluppo di questa nuova strategia terapeutica in pazienti che hanno poche opzioni di trattamento a disposizione.

Sebelipasi alfa per il deficit di LAL

Il deficit di LAL, una causa sottovalutata di cirrosi e dislipidemia grave, è una malattia autosomica recessiva rara e progressiva, caratterizzata da accumulo di esteri di colesterolo e trigliceridi nel fegato.



L'età di esordio e la velocità di progressione della patologia variano notevolmente da caso a caso.

Fino a 3 anni fa, l'unica speranza per i pazienti affetti da deficit di LAL era rappresentata dal trapianto di fegato. Oggi invece, grazie all'approvazione nel 2015 da parte della Commissione Europea della terapia di sostituzione enzimatica con sebelipasi alfa, una versione ricombinante della LAL umana, i pazienti hanno una possibilità di miglioramento.

“È entusiasmante vedere confermati i benefici clinici e la buona tollerabilità del farmaco in questo follow-up a lungo termine in una popolazione diversificata di pazienti adulti e pediatrici con

deficit di LAL” ha affermato l’autore principale dello studio, Florian Abel, di Alexion Pharmaceuticals, la biotech statunitense che produce il farmaco. “Questa popolazione comprendeva pazienti che non avrebbero potuto partecipare ai precedenti studi clinici per via loro età o del fatto che avevano già subito il trapianto” ha spiegato il ricercatore.

Il lavoro presentato al congresso europeo è un trial multicentrico in aperto che ha coinvolto 31 pazienti di almeno 8 anni trattati con sebelipase alfa 1 mg/kg mediante infusione endovenosa a settimane alterne per un massimo di 96 settimane. Per i pazienti che soddisfacevano alcuni criteri definiti dal protocollo era consentito un aumento del dosaggio fino a 3 mg/kg alla settimana e in quelli che avevano problemi di tollerabilità una riduzione fino a un minimo di 0,35 mg/kg a settimane alterne. Abel i colleghi hanno riportato gli effetti sui parametri epatici a 96 settimane dall’avvio del trattamento.

L’età mediana dei partecipanti era di 12 anni (range: 3-55) e due di essi (il 6%) erano stati sottoposti in precedenza al trapianto.

Innanzitutto, i ricercatori hanno osservato marcate riduzioni rispetto al basale dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT; -44,4%) e aspartato aminotransferasi (AST; -38,4%). Inoltre, si sono ottenute riduzioni rispetto al basale del volume epatico (-17,6%), del contenuto di grassi nel fegato (-14,9%) e del volume della milza (-16,5%). In sette pazienti (il 54%) dei 13 per i quali si avevano dati disponibili, la fibrosi epatica è migliorata o non ha progredito.

La maggior parte degli eventi avversi è risultata di gravità da lieve a moderata; tre pazienti hanno manifestato reazioni associate all’infusione di intensità lieve o moderata e due sono risultati positivi agli anticorpi anti-farmaco, ma nessuno dei due ha sviluppato anticorpi neutralizzanti. Inoltre, non si sono rese necessarie interruzioni del trattamento dovute a eventi avversi.



“Siamo stati soddisfatti di vedere che il trattamento a lungo termine con sebelipase alfa è stato ben tollerato e che i miglioramenti dei marcatori di danno epatico sono stati mantenuti nel tempo in questa popolazione diversificata” ha concluso Abel.

Givosiran per la porfiria epatica acuta

La porfiria acuta intermittente è la forma più comune di porfiria epatica acuta, una famiglia di malattie metaboliche ereditarie rare che causano deficit negli enzimi epatici responsabili della biosintesi dell'eme.

Al centro della fisiopatologia di tutte le forme di porfiria epatica acuta vi è l'induzione dell'acido aminolevulinico sintetasi 1 (ALAS1), la tappa limitante la velocità della sintesi del gruppo eme, che può portare all'accumulo degli intermedi neurotossici acido aminolevulinico (ALA) e porfobilinogeno (PBG), responsabili di sintomi cronici e attacchi neuroviscerali acuti potenzialmente fatali.

L'interferenza dell'RNA è un naturale processo di silenziamento genico che rappresenta una delle frontiere più promettenti e in rapido progresso nello sviluppo di nuovi farmaci. Deriva dal concetto generale che un RNA, in presenza di una catena di RNA complementare, formi con questo un doppio filamento molto stabile. L'RNA a doppio filamento non viene tradotto e quindi ne viene abolita la conseguente sintesi di proteine difettose che sono cause di malattie.

Givosiran è un composto sperimentale basato sulla RNAi somministrato per via sottocutanea che agisce contro l'ALAS1 epatica in modo da ridurre l'accumulo di ALA e PBG nei pazienti con porfiria epatica acuta.

Lo studio che ha visto protagonista givosiran è un trial internazionale di fase I, randomizzato e controllato con placebo, articolato in tre parti: nella parte A si è valutata una dose singola ascen-



dente, nella parte B dosi multiple ascendenti e nella parte C dosi multiple (quattro coorti da quattro-cinque pazienti ciascuna).

L'obiettivo dei ricercatori, coordinati da Eliane Sardh, del Karolinska Institute dell'Università di Stoccolma, era valutare sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica di givosiran in pazienti con porfiria acuta intermittente.

Lo studio è stato completato e il prodotto è risultato generalmente ben tollerato, senza eventi avversi gravi o anomalie di laboratorio clinicamente significative correlate al trattamento.

La somministrazione mensile di givosiran ha portato a un silenziamento rapido, dose-dipendente e duraturo dell'mRNA di ALAS1 di circa il 60%, con un abbassamento concomitante dei livelli di ALA e PBG di oltre l'80% in pazienti con attacchi ricorrenti.

I pazienti trattati con una somministrazione mensile di givosiran 2,5 mg/kg hanno mostrato una riduzione media dell'83% del tasso

annuo di attacchi (richiedenti il ricovero in ospedale, cure urgenti o la somministrazione di emina) rispetto al placebo e una diminuzione dell'88% del numero di somministrazioni di emina richieste.

Coloro che hanno completato lo studio di fase I potevano essere arruolati in un'estensione in aperto e nel febbraio 2018 (data dell'ultima analisi), il profilo di sicurezza del farmaco nei 16 pazienti partecipanti a quest'estensione è risultato coerente con quello osservato nei 12 coinvolti nella parte C. Si è inoltre osservato in generale un mantenimento dell'attività clinica osservata nella fase I.

“Givosiran ha le potenzialità di ridurre in modo significativo e prolungato i livelli epatici di ALAS1 e, di conseguenza, di ridurre l'accumulo di intermedi neurotossici che possono portare ad attacchi neuroviscerali gravi o potenzialmente letali. Siamo molto incoraggiati dai nostri risultati, perché il trattamento si è associato a riduzioni marcate sia del tasso annuo di attacchi sia dell'uso di emina” ha affermato la Sardh in un comunicato.

“Questi risultati suggeriscono che givosiran, attualmente sotto esame in uno studio di fase III, ha le potenzialità per diventare un'opzione di trattamento in grado di cambiare le prospettive dei pazienti con porfiria epatica, una malattia debilitante e potenzialmente letale” ha concluso la ricercatrice.

ARO-AAT per il deficit di AAT

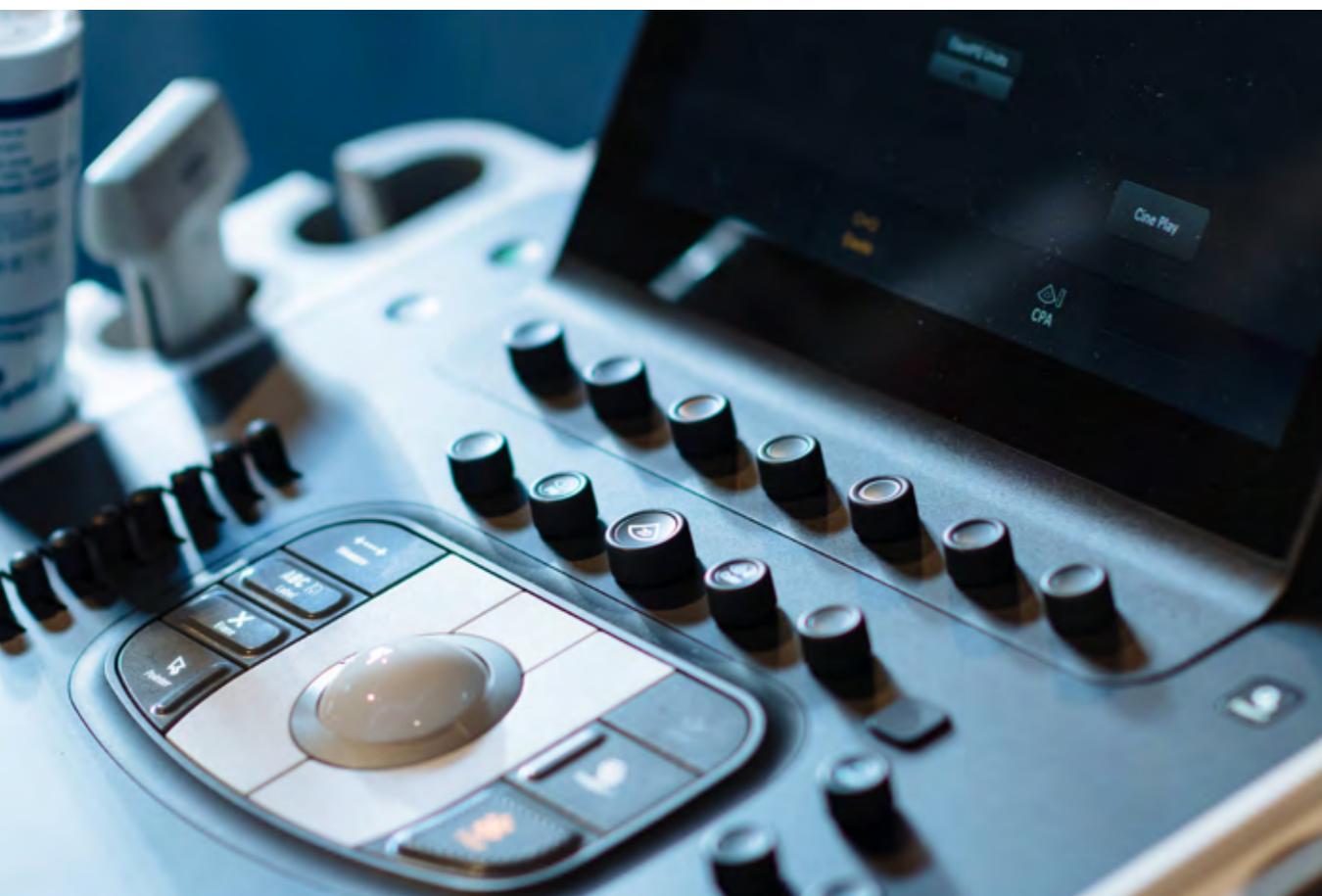
Il deficit di AAT, una proteina sintetizzata nel fegato e presente in abbondanza nel siero, è una malattia genetica autosomica e co-dominante nella quale la mutazione PiZ porta alla formazione di un'AAT mal ripiegata (Z-AAT) che si accumula negli epatociti e può portare a fibrosi, cirrosi e carcinoma epatocellulare. Prevenire, rallentare o bloccare l'accumulo nel fegato della proteina mutata potrebbe cambiare il decorso dell'epatopatia conseguente al deficit di AAT.

L'unica opzione terapeutica attualmente disponibile per la malattia epatica causata dal deficit di AAT è il trapianto di fegato.

ARO-AAT è una terapia basata sull'RNAi di seconda generazione, somministrata per via sottocutanea, che sostituisce l'ARC-AAT, una terapia basata sull'RNAi di prima generazione somministrata per via endovenosa, in precedenza testata con successo in un modello murino esprime la proteina mutata (Z-AAT) che ha dimostrato in studi precedenti su volontari sani e su pazienti affetti dalla malattia di indurre un knockdown profondo del gene alterato.

ARO-AAT è un farmaco basato sull'RNAi, selettivo per il fegato, che nel lavoro presentato all'EASL ha mostrato di ridurre in modo duraturo e dose-dipendente l'mRNA epatico della Z-AAT e i livelli di proteina mutata nel siero nel modello murino.

Gli autori dello studio, coordinati da Christine Wooddell, di Arrowhead Pharmaceuticals (l'azienda che sta sviluppando il trat-



tamento,) hanno valutato la farmacocinetica e la biodistribuzione di ARO-AAT nei ratti, l'efficacia della terapia nel modello murino di Z-AAT e l'attività farmacologica in primati non umani.

Nei ratti, il farmaco ha dimostrato un'elevata distribuzione tissutale, con l'esposizione più alta nel fegato fino al giorno 16 e livelli di picco misurati il giorno 4. Nei reni, gli organi al secondo posto per distribuzione di ARO-AAT, i livelli del prodotto sono risultati 8,7 volte più bassi rispetto al fegato.

La somministrazione ripetuta (4 mg/kg una volta ogni 2 settimane, per quattro volte) in topi giovani portatori della mutazione PiZ si è tradotta in una riduzione del 95% dell'mRNA epatico della Z-AAT, del 96% dei livelli plasmatici di Z-AAT, del 98% della Z-AAT monomerica epatica e del 41% della Z-AAT polimerica.

Inoltre, il trattamento con ARO-AAT ha prevenuto l'aumento dei globuli polimerici di Z-AAT osservati nei controlli non trattati della stessa età, che hanno mostrato un aumento di 2,6 volte del numero dei globuli, un aumento di 8 volte dell'area epatica interessata e un aumento di 3,3 volte della dimensione dei globuli.

I primati non umani hanno ottenuto, invece, una riduzione media dell'AAT sierica dell'89-91%, che si è mantenuta per più di 7 settimane dopo la seconda dose, cioè dopo la somministrazione di due dosi di 3 mg/kg, a 4 settimane di distanza l'una dall'altra. Questi dati sono a favore di una somministrazione mensile o meno frequente di ARO-AAT, ha sottolineato la Wooddell.

"ARO-AAT si è rivelato un'opzione promettente per il trattamento della malattia epatica correlata al deficit di AAT e riteniamo che i nostri risultati supportino fortemente il passaggio alla sperimentazione clinica di questo trattamento sottocute basato sull'RNAi" ha affermato la ricercatrice.



A questo proposito, la Wooddell ha riferito che il 12 marzo scorso è iniziata la somministrazione del trattamento ai pazienti in uno studio di fase I in cui si testano somministrazioni singole e multiple a dosaggi crescenti, con l'obiettivo di valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e l'effetto di ARO-AAT sui livelli sierici di AAT in volontari adulti sani.

"Le malattie rare sono una sfida più grande di quanto ci si potrebbe aspettare, perché, al di là delle difficoltà nel raggiungere una diagnosi completa, spesso non sono disponibili terapie efficaci" ha commentato Marco Marzioni, dell'Università di Ancona, membro del consiglio di amministrazione dell'EASL. "Per esempio, lo studio nel quale si è valutato un trattamento per il deficit di LAL è importante, poiché si tratta di una malattia che abbiamo imparato a identificare solo di recente".



GUARDA IL VIDEO

B. Burton, et al. Effect of sebelipase alfa on liver parameters over 96 weeks in a diverse population of children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. EASL 2018; abstract PS-144.

E. Sardh, et al. A phase 1/2, randomized, placebo controlled and open label extension studies of givosiran, an investigational RNA interference (RNAi) therapeutic, in patients with acute intermittent porphyria. EASL 2018; abstract GS-016.

C. Wooddell, et al. ARO-AAT, a subcutaneous RNAi-based therapeutic for alpha-1 anti-trypsin-related liver disease, demonstrates liver exposure-response and efficacy in preclinical studies. EASL 2018; abstract PS-147.



abbvie

L'INNOVAZIONE
GUIDA LA NOSTRA
SCIENZA.
LA VITA DELLE
PERSONE GUIDA
IL NOSTRO IMPEGNO.

Per rispondere alla domanda di salute nel mondo, AbbVie unisce lo spirito di un'impresa biotecnologica alla solidità di un'azienda di successo.

Il risultato è un'azienda biofarmaceutica che coniuga scienza, passione e competenze per migliorare la salute e la cura delle persone attraverso terapie innovative.

Avere un impatto significativo sulla vita delle persone è, per noi, più di una promessa. È il nostro obiettivo.

abbvie.it





Soluzioni terapeutiche
all'avanguardia per una
migliore qualità di vita.

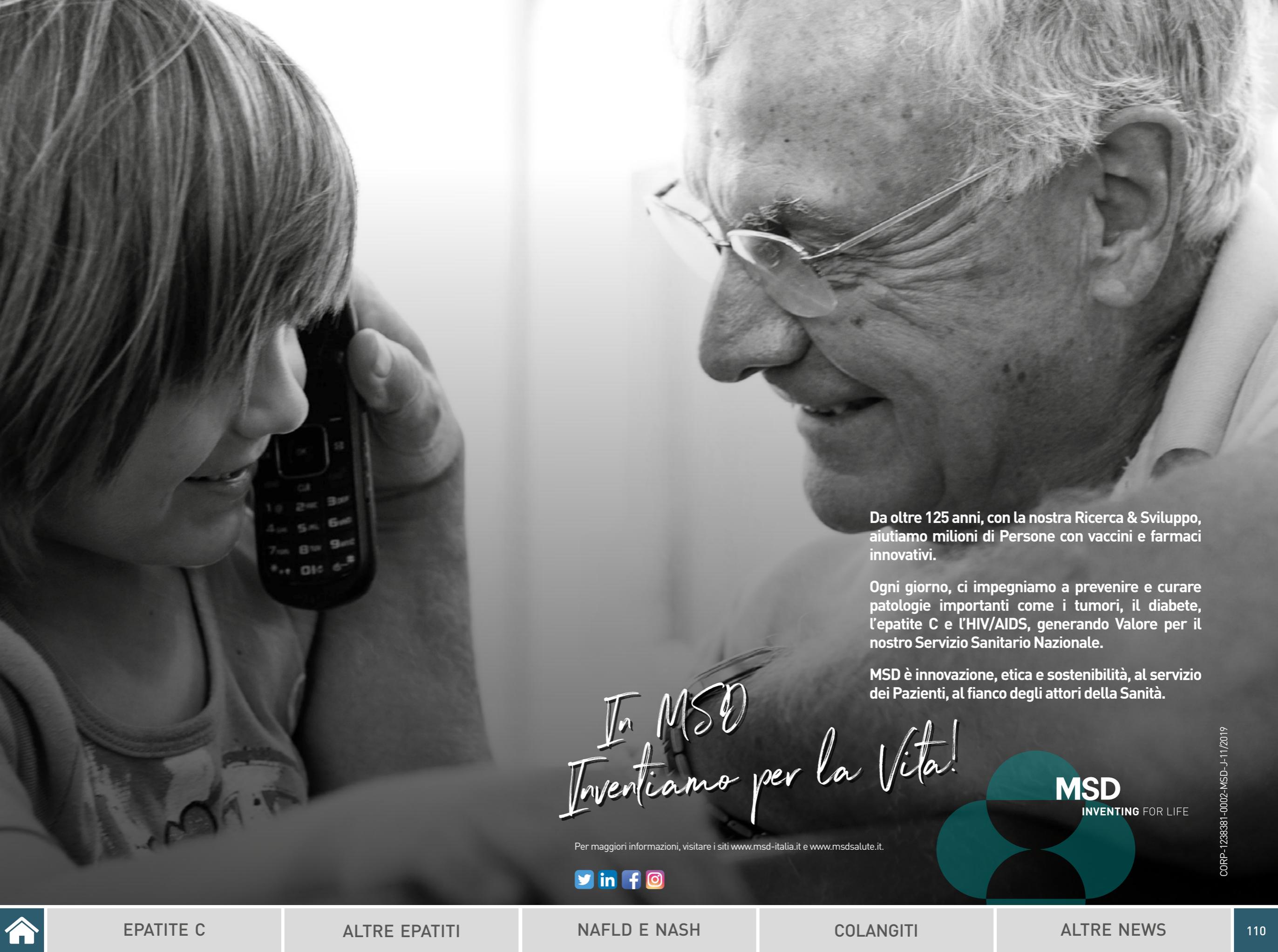
Quando i nostri ricercatori guardano una molecola vedono il suo futuro.

Da 30 anni, i nostri farmaci migliorano la salute e la qualità di vita di milioni di pazienti in tutto il mondo.

HIV/AIDS, malattie epatiche, ematologia e oncologia, malattie infiammatorie, respiratorie e cardiovascolari sono in attesa della prossima generazione di farmaci innovativi. Questo è il nostro obiettivo, questo il nostro impegno.

© 2018 Gilead Sciences, Inc.





Da oltre 125 anni, con la nostra Ricerca & Sviluppo, aiutiamo milioni di Persone con vaccini e farmaci innovativi.

Ogni giorno, ci impegniamo a prevenire e curare patologie importanti come i tumori, il diabete, l'epatite C e l'HIV/AIDS, generando Valore per il nostro Servizio Sanitario Nazionale.

MSD è innovazione, etica e sostenibilità, al servizio dei Pazienti, al fianco degli attori della Sanità.

*In MSD
Inventiamo per la Vita!*

Per maggiori informazioni, visitare i siti www.msd-italia.it e www.msdsalute.it.



CORP-1238381-0002-MSD-J-11/2019



EPATITE C

ALTRE EPATITI

NAFLD E NASH

COLANGITI

ALTRE NEWS

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



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

www.franbe.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.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



Emilia Vaccaro



Davide Cavaleri



Luisa Frevola



Alessandra Terzaghi

Thanks to EASL press office for the permission to use the pictures of the congress

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT