PHARMASTAR
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT

EASL
The Home of Hepatology
THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS™ 2016
APRIL 13-17, BARCELONA, SPAIN

THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS

BARCELLONA, 13-17 APRILE 2016

PDF INTERATTIVO

INDICE

→ EPATITE B

→ EPATITE C

→ EPATITE D

→ COLANGITE BILIARE PRIMITIVA

→ STEATOEPATITE NON ALCOLICA (NASH)

→ COLANGITE PRIMARIA SCLEROSANTE

INTRODUZIONE

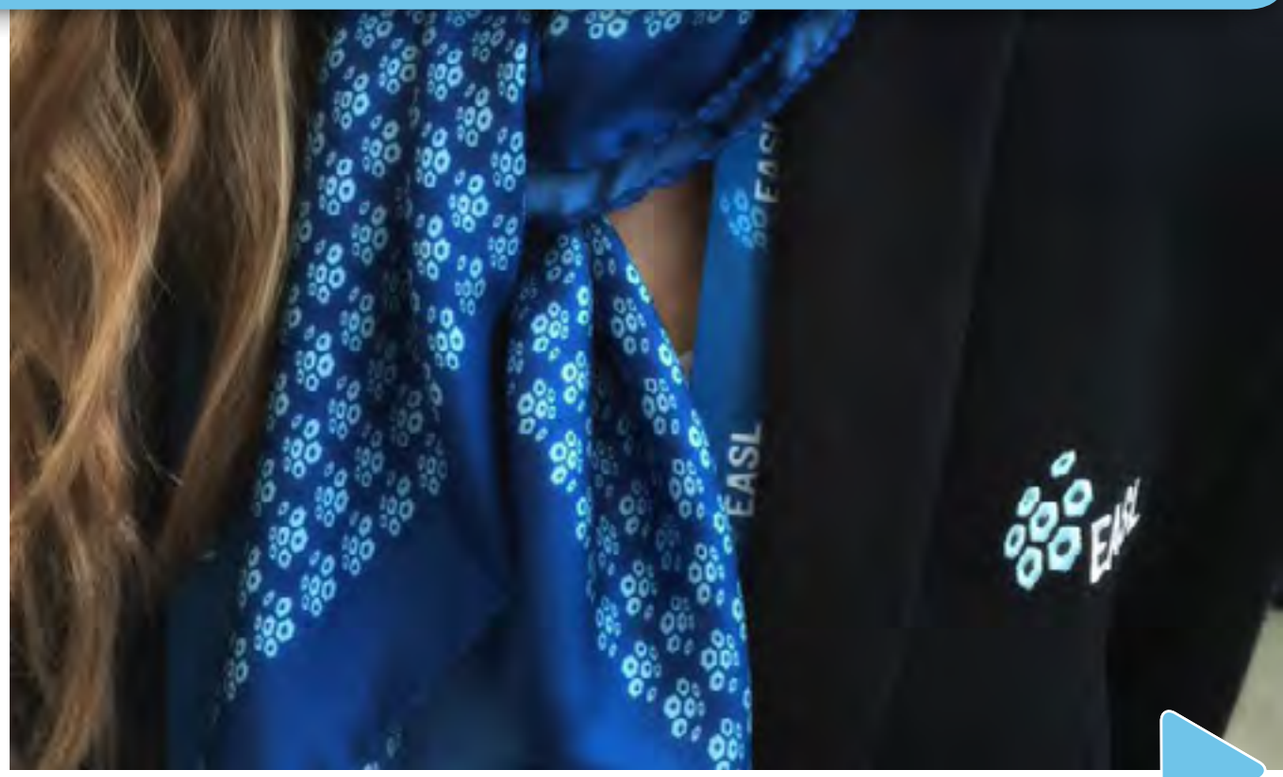
Epatiti virali, malattia del fegato grasso, colangite biliare primitiva e colangite primaria sclerosante sono queste le patologie su cui si è maggiormente dibattuto durante la 51°edizione dell'International Liver Congress, meeting annuale dell'EASD Associazione Europea per lo studio del Fegato che si è tenuto dal 14 al 17 aprile a Barcellona.

Abbiamo pensato di raccogliere in un quaderno speciale le principali novità annunciate nel corso del congresso per renderle disponibili a tutti gli specialisti ed esperti del settore ma anche a persone interessate a conoscerle.

Per quanto concerne l'epatite B sono stati presentati sviluppi per ridurre le reazioni avverse soprattutto ossee e renali e nuovi studi sulle immunoglobuline sottocutanee anti-HBV che presentano numerosi vantaggi rispetto alle somministrazioni intramuscolare ed endovenosa.

Numerose relazioni e poster sono stati dedicati ai nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) contro il virus dell'epatite C, in particolare alle terapie personalizzate e di salvataggio per i pazienti che hanno fallito un primo trattamento con i DAA.

Altro argomento di rilievo è stata la malattia del fegato grasso (NAFLD) che col tempo, se non adeguatamente gestita può peggiorare fino alla cirrosi e alla steatoepatite non alcolica (NASH) per la quale ad oggi non vi sono trattamenti approvati ma speranze future derivanti da nuove molecole in sperimentazione clinica.



Altro argomento del congresso è stata la colangite biliare primitiva, patologia che può degenerare fino alla necessità di trapianto epatico. Anche per questa malattia stanno per arrivare novità terapeutiche discusse al congresso.

Emilia Vaccaro

Il fegato è importante

Il fegato è un organo vitale. E' responsabile di molte funzioni, come la digestione del cibo, l'immagazzinamento di energia e l'espulsione degli elementi chimici potenzialmente dannosi

EASL
WELCOME TO THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS™
EASL

AL PROFESSOR ANTONIO CRAXÌ IL PREMIO ALLA CARRIERA DELL'EASL

Il **professor Antonio Craxì**, ordinario di Gastroenterologia dell'Università degli Studi di Palermo è stato insignito del Career Recognition Award da parte del Governing Board della EASL l'European Association for the Study of the Liver, la più grande società mondiale di Epatologia, con una lunga storia di enorme influenza scientifica nel settore e oltre 4mila membri in Europa e nel mondo.

Il conferimento è avvenuto nel corso dell'ultimo congresso annuale, tenutosi a Barcellona nei giorni scorsi, cui hanno partecipato oltre 11mila medici e ricercatori da tutti i Paesi.

Il Career Recognition Award è un riconoscimento che viene annualmente conferito a due ricercatori di base o clinici la cui attività, nell'arco dell'intera carriera, abbia contribuito radicalmente al progresso delle conoscenze scientifiche nel campo delle malattie del fegato. Nell'arco degli ultimi cinquanta anni è stato attribuito a quattro italiani, fra cui Mario Rizzetto, scopritore del virus HDV dell'epatite.

Nel ricevere il premio dal **professor Tom Karlsen**, vice-segretario EASL, il prof. Craxì ha dichiarato: «Dedico questo riconoscimento a mio padre, anatomo-patologo universitario, e al mio Maestro Luigi Pagliaro, che mi hanno insegnato la curiosità scientifica e il rigore per tenerla a freno. Condivido il riconoscimento dell'EASL con tutte le persone con cui ho collaborato, senza le quali ciò che è stato sviluppato sarebbe stato impossibile. Riconosco all'Ateneo di Palermo tutto il supporto da me ricevuto per le attività di ricerca e cliniche, nella speranza che

quanto si è realizzato talvolta in condizioni di apparente svantaggio ambientale serva da incoraggiamento ai nostri ricercatori».

Antonio Craxì è docente presso l'Università degli Studi di Palermo, dove si è laureato in Medicina e Chirurgia nel 1975.

Ha svolto l'intero arco della propria carriera accademica, da Ricercatore a Professore Ordinario di Medicina Interna e poi di Gastroenterologia, presso l'Università di Palermo, ma ha svolto prolungati periodi di ricerca presso prestigiose istituzioni straniere (Mount Sinai Hospital New York 1972 e 1974; Royal Free Hospital, London, 1980-1981).

Dal 2013 dirige il Dipartimento Universitario Biomedico di Medicina Interna e Specialistica. È componente di comitati di ricerca e di organismi di valutazione regionali, nazionali ed internazionali (Consulta Epatiti del Ministero della Sanità, Esperto per il Consiglio Superiore di Sanità).

È stato ed è responsabile di progetti di ricerca in ambito epatologico e gastroenterologico finanziati a livello regionale, Italiano ed Europeo. La sua attività di ricerca più rilevante è stata rivolta alle malattie virali del fegato (epatite C ed epatite B) e agli epatocarcinomi, nonché alla steatoepatite. Di rilievo particolare, nella produzione del gruppo da lui diretto, sono le ricerche che collegano le infezioni virali del fegato con la comparsa di danno cardiovascolare, quelle che valutano gli effetti sulla oncogenesi epatica della eradicazione dei virus epatitici e infine quelle che hanno portato alla definizione di profili genetici di rischio per la steatoepatite. Il prof. Craxì è stato inoltre coordinatore o componente del panel editoriale di Linee Guida su varie patologie epatiche per l'EASL, nonché membro dell'Editorial board di riviste biomediche di rilevanza globale.

È autore di oltre 400 lavori scientifici, con impact factor totale oltre 4.000, con oltre 25.000 citazioni e un H-index di 68.

Per i suoi studi, per la sua carriera e per la sua tenacia: complimenti prof. Craxì!

Elisa Spelta

EPATITE B

- Introduzione
- La terapia antivirale prolunga la sopravvivenza in pazienti con epatite B in fase immuno tollerante
- Immunoglobuline sottocutanee anti-HBV post trapianto epatico, migliora la qualità di vita del paziente e l'aderenza alla terapia
- Dopo il trapianto di fegato, utile la somministrazione sottocutanea di immunoglobuline per l'epatite B
- Epatite B, tenofovir alafenamide efficace quanto il predecessore ma con meno effetti collaterali ossei e renali
- Analoghi nucleos(t)idici per il trattamento dell'epatite B e rischio di cancro, c'è un collegamento?

EPATITE B

Introduzione

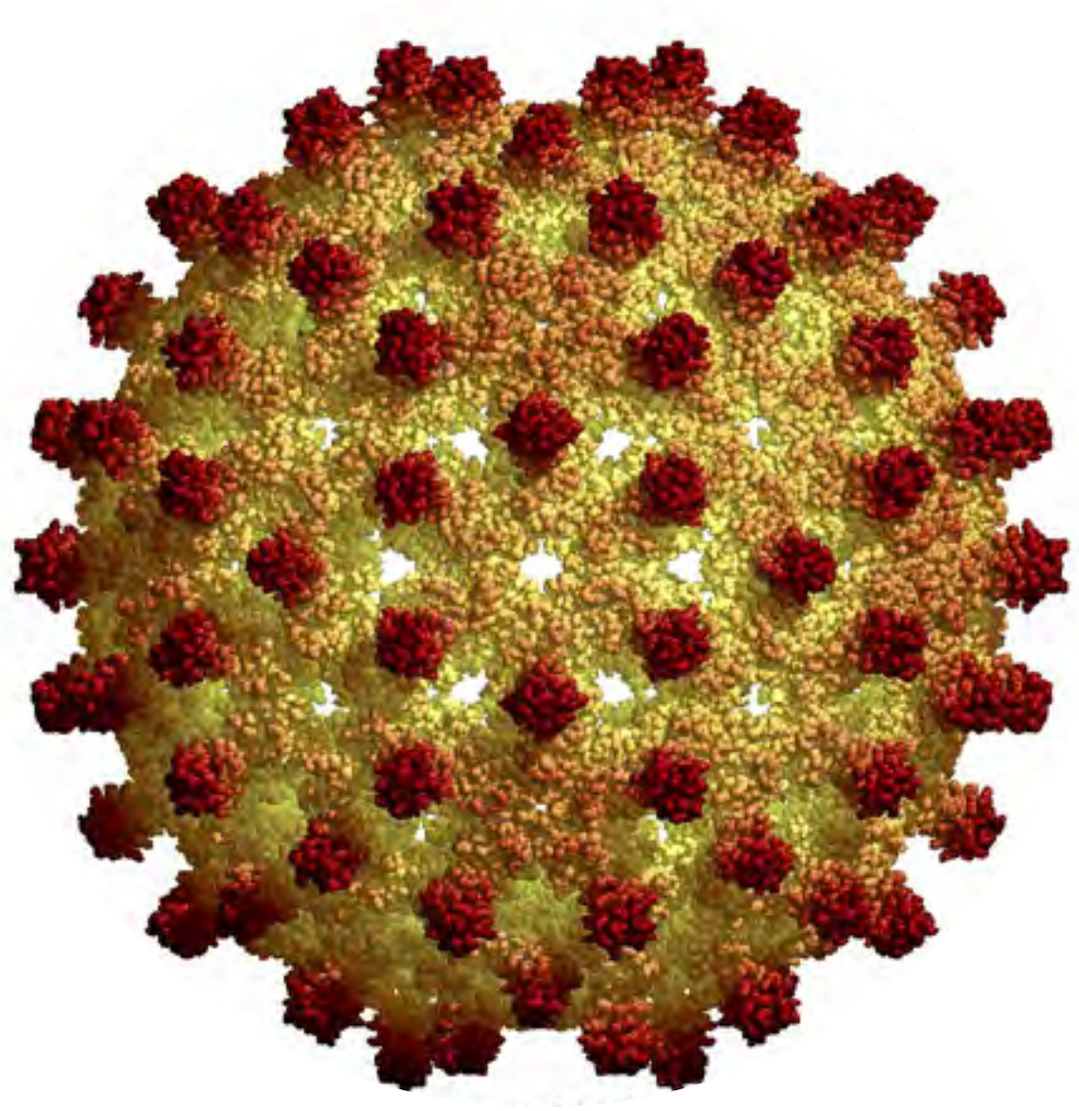
Il virus dell'epatite B (HBV) è un virus a Dna appartenente alla famiglia degli Hepadnaviridae. Se ne conoscono attualmente 6 genotipi (A-F) aventi una diversa distribuzione geografica. L'infezione da HBV è, nella maggior parte dei casi, asintomatica mentre l'evoluzione dell'infezione in malattia presenta esordio insidioso con disturbi addominali, nausea, vomito e a volte con ittero accompagnato da febbre di live entità. Nell'adulto la malattia può cronicizzare in circa il 5-10% dei casi che può progredire in cirrosi epatica e cancro del fegato se non trattata adeguatamente.

Nonostante gli intensi programmi di vaccinazione contro l'epatite B (HBV) , il rischio di acquisire questa infezione permane come anche la possibilità di trasformazione in epatite cronica. La terapia antivirale con analoghi nucleosidici/nucleotidici quali entecavir, tenofovir, dipivoxil o lamivudina è il cardine del trattamento dell'epatite B cronica. Anche se spesso questi farmaci sopprimono la replicazione dell'HBV durante la terapia, non sempre sradicano il virus o possono essere utilizzati a lungo termine.

Contro la resistenza ai farmaci antivirali si stanno valutando combinazioni di questi, come tenofovir più entecavir in pazienti con epatite B resistenti ad adefovir.

Nel corso dell'ILC 2016 sono state presentate novità che riducono gli effetti collaterali di questi antivirali.

Sempre in tema epatite B, il congresso ha visto il consolidamento dell'importanza delle immunoglobuline sottocutanee nei soggetti con epatite B, post trapianto epatico.



LA TERAPIA ANTIVIRALE PROLUNGA LA SOPRAVVIVENZA IN PAZIENTI CON EPATITE B IN FASE IMMUNO TOLLERANTE

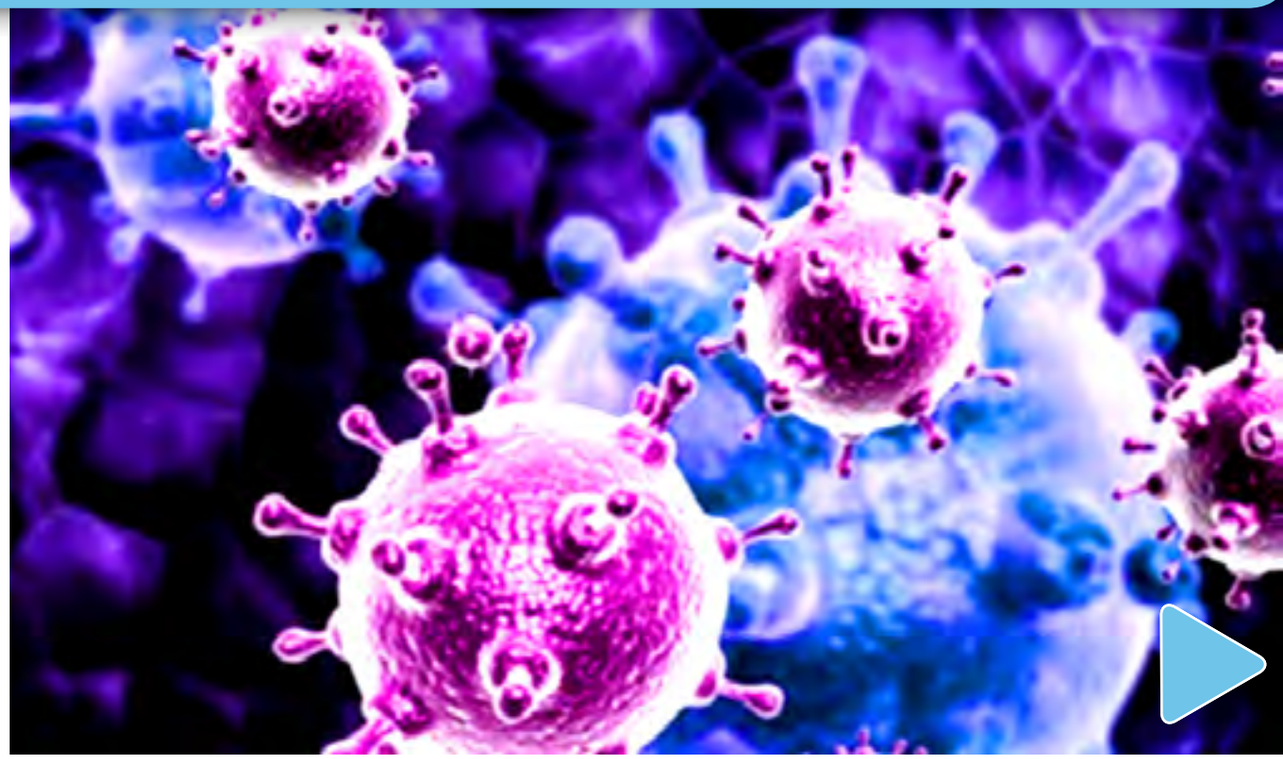
Un nuovo studio, presentato all'International Liver Congress 2016 di Barcellona, dimostra come l'uso di una terapia antivirale per i pazienti nella fase immuno tollerante dell'epatite B prolunga la sopravvivenza globale e riduce il rischio della forma più comune di cancro del fegato (carcinoma epatocellulare, HCC) e la cirrosi. Lo studio mostra che i rischi di sviluppare HCC e cirrosi epatica sono significativamente diminuiti tra i pazienti che avevano ricevuto analoghi nucleos(t)idici.

L'epatite B (HBV) è l'infezione epatica più comune e seria nel mondo. Il virus, trasmesso attraverso sangue o fluidi corporei infetti, attacca il fegato.

Nella fase immuno tollerante, l'HBV si replica in maniera attiva nel fegato, ma non è ancora riconosciuto dal sistema immunitario. Il paziente può rimanere in questa fase per decenni con carica virale elevata ma senza apparente danno epatico. Ci sono due opzioni di trattamento per i pazienti in questa fase: la strategia con l'interferone peghilato o il trattamento con gli analoghi nucleos(t)idici.

È ormai noto che un'elevata carica virale relativa all'HBV è un forte fattore di rischio indipendente per la cirrosi epatica e il carcinoma epatocellulare in pazienti con epatite cronica ma non è chiaro se trattare pazienti nella fase immuno tollerante possa essere collegato a una migliore prognosi.

Lo scopo di questo studio è stato, quindi, quello di valutare l'impatto dei trattamenti antivirali nei pazienti con infezione cronica da virus B in fase immuno tollerante.



Lo studio, a singolo centro, retrospettivo ha coinvolto 644 pazienti con diagnosi di epatite B in fase immuno tollerante senza evidenza di cirrosi epatica. La durata è stata da gennaio 2016 a dicembre 2010.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi, un gruppo trattato con gli antivirali (n=54) e un gruppo di controllo (n=590).

L'endpoint primario era la sopravvivenza globale, mentre gli endpoints secondari erano lo sviluppo di HCC e di cirrosi epatica. Tutti i pazienti avevano livelli di alanina aminotransferasi doppi rispetto al limite massimo, senza evidenza di cirrosi.

La funzione epatica al basale differiva significativamente tra i due gruppi ed era più favorevole per il gruppo controllo. Non sono state osservate differenze significative nelle percentuali di

HCC, cirrosi e sopravvivenza globale nei due gruppi (p>0.1 col test log rank).

Nell'analisi Cox multivariata, comunque, il gruppo trattato ha mostrato un rischio significativamente più basso di carcinoma epatocellulare rispetto al gruppo controllo (HR=0.178; 95% CI=0.042-0.763; p=0.020).

È stato osservato che il trattamento antivirale diminuisca il rischio di sviluppare cirrosi epatica rispetto al gruppo controllo (HR=0.178; 95% CI=0.199-0.977; p=0.044). Il gruppo trattato ha mostrato una sopravvivenza più lunga rispetto ai pazienti controllo (HR=0.293, 95% CI=0.059-1.460; p=0.134) anche se non ha raggiunto la significatività statistica.

Nell'analisi è stato anche utilizzato un approccio per aggiustare le differenze nelle caratteristiche basali tra i due gruppi, l'IPW (inverse probability weighting). Applicando questo approccio il rischio di sviluppare HCC (HR=0.084; 95% CI=0.030-0.234; p<0.001) e cirrosi epatica (HR=0.250, 95% CI=0.089-0.707; p=0.009) sono significativamente diminuiti nel gruppo di trattamento.

In più, i risultati hanno evidenziato che gli antivirali prolungano significativamente la sopravvivenza rispetto al controllo (HR=0.059, 95% CI=0.008-0.415; p=0.005).

"Il nostro studio mostra che il trattamento con analoghi nucleos(t)idici offre risultati promettenti nel ridurre il rischio di cancro del fegato e danno tra i pazienti che hanno limitate opzioni di trattamento" ha dichiarato il **prof. Jeong-Hoon Lee** del Liver Research Institute presso la Seoul National University in Korea e autore dello studio.

"In più, -ha proseguito il prof. Lee- in contrasto col gruppo di controllo che non ha ricevuto trattamenti durante la fase immuno tollerante, la sopravvivenza globale era significativamente prolungata per quelli che avevano ricevuto trattamento con analoghi nucleos(t)idici".

- Nella fase immuno tollerante, l'HBV si replica in maniera attiva nel fegato, ma non è ancora riconosciuto dal sistema immunitario. La domanda è trattare o meno questi pazienti?
- Dopo trattamento con antivirali si abbassa significativamente il rischio di carcinoma epatocellulare rispetto ai pazienti non trattati.
- Il trattamento antivirale diminuisce il rischio di sviluppare cirrosi epatica e consente una sopravvivenza più lunga rispetto ai pazienti controllo

In conclusione, la terapia antivirale, anche nei pazienti in fase immuno tollerante, può prolungare la sopravvivenza globale e ridurre il rischio di carcinoma epatocellulare e cirrosi epatica. Come ha dichiarato il **prof. Tom Hemming Karlsen**, vice segretario dell'Easl: "I risultati di questo studio sono importanti nell'aiutare l'avanzamento delle alternative mediche per i pazienti con epatite B immuno tollerante, un sottogruppo di pazienti che finora i medici hanno titubato nel trattare".

Emilia Vaccaro

Bibliografia

PS049-Chang Y. et al. Nucleos(t)ide analogue treatment for immune tolerant phase of chronic hepatits B patients prolongs overall survival and reduces the risk of hepatocellular carcinoma and cirrhosis: a real-life study. ILC2016

IMMUNOGLOBULINE SOTTOCUTANEE ANTI-HBV POST TRAPIANTO EPATICO, MIGLIORA LA QUALITÀ DI VITA DEL PAZIENTE E L'ADERENZA ALLA TERAPIA

È importante cominciare il trattamento con immunoglobuline sottocutanee (HBIg) subito dopo il trapianto epatico per prevenire le recidive di infezione da virus dell'epatite B (HBV). È questo quanto emerge da recenti studi ma anche dalla pratica clinica quotidiana: la somministrazione sottocutanea di immunoglobuline per l'epatite B (HBIg) se iniziata entro 3 settimane dal trapianto di fegato è efficace, sicura e ben accettata dal paziente. Questi dati sono stati presentati durante la 51° edizione dell'International Liver Congress appena conclusosi a Barcellona.

Lo studio Zeus, i cui risultati sono stati riassunti nell'articolo apparso un mese fa su Transplantation, evidenzia come lo switch precoce alla somministrazione sottocutanea di immunoglobuline subito dopo il trapianto è sicuro ed efficace.

Dott.ssa Patrizia Burra

GUARDA IL VIDEO

Qual è il razionale per una terapia sottocutanea?
L'esperienza nella pratica clinica conferma i dati di efficacia trovati negli studi clinici.
Secondo la **prof.ssa Susanne Beckebaum**, dell'Università di Duisburg-Essen: «la percentuale di recidiva dell'HBV utilizzando HBIg, insieme ad analoghi nucleosidici nella pratica clinica, è di solo il 5%. Il razionale per l'utilizzo delle immunoglobuline sottocutanee dipende soprattutto dal fatto che la severità e la frequenza degli eventi avversi attribuibili all'alto picco e al basso livello sierico di anti-HBV possono essere diminuite con la somministrazione sottocutanea. Inoltre, il paziente è decisamente più soddisfatto di un trattamento che può fare comodamente, e da solo, a casa».

La prof. ssa Beckebaum, ha illustrato l'esperienza proveniente da 6 università tedesche in 61 pazienti adulti per un periodo di 18 settimane. I dati derivano prevalentemente da uno studio, denominato PAS, che è stato pubblicato nel 2013 sulla rivista Annals Transplantation.
I risultati dello studio hanno mostrato l'insorgenza di nessuna reinfezione da epatite B nel periodo di osservazione e che nessun evento avverso grave legato al trattamento ha determinato l'interruzione dello stesso.
Lo studio ha, quindi, dimostrato come queste immunoglobuline anche nella real life sono sicure.

"Negli studi- ha fatto notare la prof.ssa Beckebaum –in generale si osserva una gran variabilità interindividuale nel consumo di anti-HBs".
Questa variabilità dipende da vari fattori illustrati in uno studio del 2013 in cui tra gli autori figura la stessa prof.ssa Beckebaum. Le conclusioni di questo lavoro suggeriscono, infatti, che

non è il peso corporeo di per sé, ma la composizione corporea ad influenzare i livelli di HBIg attraverso una distribuzione differenziata delle HBIg. Inoltre, per un farmaco eliminato principalmente tramite meccanismi di escrezione renale, la disfunzione renale può alterare la farmacocinetica e la farmacodinamica.
Tenendo conto di questi dati, è stato costruito un modello di predizione per i pazienti che hanno bisogno di una dose più bassa di HBIg. Con tale sistema in alcuni casi si può arrivare anche alla riduzione del 50% delle immunoglobuline somministrate, il che significa anche un risparmio del 50% sulla spesa sanitaria.

Per quanto riguarda l'aderenza al trattamento, questa dipende non solo dal tipo di terapia ma anche dalla corretta collaborazione tra medici e pazienti
"Ci sono dei fattori che contano molto nella diversa aderenza al trattamento tra pazient -ha precisato la **prof.ssa Burra**- come la personalità, la conoscenza della malattia, il supporto della famiglia ma anche caratteristiche del farmaco come la modalità di assunzione dello stesso (se diventa complessa con troppe somministrazioni giornaliere l'aderenza diminuisce) oppure se il paziente assume farmaci concomitanti per altre patologie".

Un segnale che emerge chiaro dalla letteratura e dalla pratica clinica è che più tardi diamo le immunoglobuline dopo il trapianto, peggiore sarà l'aderenza.
Aderenza che è ovviamente influenzata dalla facilità di somministrazione delle HBIg.
Con le immunoglobuline sottocutanee l'aderenza migliora perchè i pazienti sono capaci di iniettare il farmaco dopo un singolo training e, come mostrato dallo studio Zeus, i pazienti sono soddisfatti del trattamento sottocutaneo. Nel 92% dei casi i pazienti hanno risposto che tale sistema di somministrazione è facile, indicando nel diario il 100% di compliance.
"Per valutare il miglioramento della qualità della vita nel passaggio dalla somministrazione endovenosa a quella intramuscolare fino alla sottocutanea-ha evidenziato la prof.ssa Patrizia Burra dell'Università di Padova - abbiamo usato uno specifico questionario denominato ITaLi-Q e formato da 37 item e 8 domini.
I pazienti rispondevano a crocetta su una risposta multipla con un punteggio diverso seconda della risposta".
Questo questionario è stato utilizzato ad esempio negli studi TWINS I e II.
Lo studio TWINS I ha confrontato la somministrazione i.v. a quella i.m valutando flessibilità, soddisfazione del paziente, bisogno di supporto ed effetti collaterali; gli stessi parametri sono stati valutati nello studio TWINS II ma considerando lo switch da somministrazione i.v./i.m alla sottocutanea.
Twins II ha adoperato anche il questionario SF-36.
I risultati mostrano che tutti i domini 6 mesi dopo la somministrazione delle HBIg hanno mostrato un miglioramento, valutato con entrambi i questionari.
In conclusione, la somministrazione sottocutanea di immunoglobuline anti-HBV è un approccio sicuro, è accompagnato da un basso costo per il sistema sanitario, mantiene stabili le concentrazioni di anti-HBs nell'individuo e migliora la qualità di vita dei pazienti.

Emilia Vaccaro

KEY POINT

- Lo studio Zeus evidenzia che lo switch precoce di immunoglobuline dalla somministrazione endovenosa o intramuscolo alla sottocutanea subito dopo il trapianto è sicuro ed efficace.
- La severità e la frequenza degli eventi avversi attribuibili all'alto picco e al basso livello sierico di anti-HBV possono essere diminuite con la somministrazione sottocutanea.
- I fattori che incidono sull'aderenza alla terapia sono la personalità del paziente, la conoscenza della malattia, il supporto della famiglia, caratteristiche del farmaco come la modalità di assunzione dello stesso oppure se il paziente assume farmaci concomitanti per altre patologie.
- La pratica clinica conferma i risultati dello studio Zeus: la somministrazione sottocutanea di immunoglobuline anti-HBV è un approccio sicuro, è accompagnato da un basso costo per il sistema sanitario, mantiene stabili le concentrazioni di anti-HBs nell'individuo e migliora la qualità di vita dei pazienti.

Bibliografia

De Simone P. et al. Early Introduction of Subcutaneous Hepatitis B Immunoglobulin Following Liver Transplantation for Hepatitis B Virus Infection: A Prospective, Multicenter Study. Transplantation. 2016 Mar 25.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=early+introduction+romagnoli+de+simone

Franciosi M. et al. Development and validation of a questionnaire evaluating the impact of hepatitis B immune globulin prophylaxis on the quality of life of liver transplant recipients. Liver Transpl. 2012 Mar;18(3):332-9. doi: 10.1002/lt.22473.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Franciosi%2C+Caccamo+%26+Burra%2C+Liver+Transplantation+2012

DOPO IL TRAPIANTO DI FEGATO, UTILE LA SOMMINISTRAZIONE SOTTOCUTANEA DI IMMUNOGLOBULINE PER L'EPATITE B

Questi risultati, derivanti dallo studio Zeus, mettono in luce come sia importante iniziare subito nel paziente una profilassi con antivirali e immunoglobuline sottocutanee. Tali dati, pubblicati da pochi giorni sulla rivista Transplantation, sono stati presentati durante la 51° edizione dell'International Liver Congress appena conclusosi a Barcellona.

In seguito al trapianto di fegato in soggetti con infezione da virus dell'epatite B non si ha una completa eliminazione del virus dall'organismo in quanto quest'ultimo, anche se si localizza prevalentemente nel fegato, è presente anche in piccola proporzione nel sangue e nei linfonodi dei soggetti infetti.
Per tale motivo è fondamentale attuare una profilassi mediante assunzione di farmaci antivirali per bocca e immunoglobuline, cioè anticorpi contro il virus. Tale profilassi risulta efficace nel prevenire la recidiva di malattia dopo trapianto.

Come ha precisato il **prof. Renato Romagnoli**, dell'Università di Torino: «Quella delle immunoglobuline post trapianto di fegato in Europa è una storia di successo. Negli anni 80 il trapianto non era disponibile e i pazienti andavano incontro a epatite colestatica e cirrosi. Negli anni 90 ci sono state le prime dimostrazioni della loro efficacia.».

In quegli anni, infatti, si sono susseguite una serie di ricerche e pubblicazioni scientifiche sull'utilizzo delle HBIg; è del 1987 la prima esperienza che mostra come le HBIg possono essere usate nei pazienti trapiantati HBV positivi (Lauchart, 1987) . Altri studi hanno poi effettuato il confronto tra l'uso nel lungo e nel breve periodo di questo prodotto (Muller 1991; Samuel, 1993).

Professor Renato Romagnoli

GUARDA IL VIDEO

«È dopo il 2000, con l'introduzione dei farmaci antivirali, che la storia è diventata davvero di successo considerando gli studi che hanno valutato tali immunoglobuline in associazione agli antivirali come la lamuvidina (Markowitz, 1998; Rosenau, 2001)».

I primi studi sulla somministrazione sottocutanea sono stati pubblicati in epoca molto più recente; una decina di anni fa Powell pubblica il primo case report di utilizzo delle HBIg sottocutanee (sc). Da allora si sono susseguiti altri studi fino ad arrivare ai nostri giorni con lo studio di fase 3 di Yahyazadeh del 2011 in cui viene mostrata la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di HBIg sc settima-

nale combinata alla profilassi antivirale. Già da questo studio viene evidenziata la facilità di autosomministrazione del prodotto da parte del paziente.

Nel 2013, uno studio tutto italiano realizzato presso l'Ospedale Cardarelli di Napoli e pubblicato sull'American Journal of Transplantation conferma i dati di efficacia, sicurezza nel lungo periodo dell'utilizzo di HBIg sc ad uso profilattico contro la reinfezione nel post trapianto epatico. Viene inoltre, evidenziato come rimangano nel tempo livelli adeguati di anticorpi contro il virus per mantenere la protezione.
Altro concetto molto importante chiarito negli anni è che le HBIg hanno capacità di indurre negativizzazione dell'HBsAg subito dopo il trapianto.

Quali dosi usare di immunoglobuline?
Quello che si evidenzia dagli studi è che il livello di antigene al trapianto è il principale determinante di consumo di immunoglobuline subito dopo l'LT per raggiungere la negativizzazione dell'antigene.
«A Torino sulla base di questi studi abbiamo emesso su un protocollo per razionalizzare l'uso delle immunoglobuline iv usate subito dopo il trapianto tenendo conto della stretta correlazione tra livelli di antigene e quantità di immunoglobuline i.v. utilizzate» ha aggiunto il prof. Romagnoli.
Ma andiamo ora alla storia recente.

Immunoglobuline a disposizione del paziente
Oggi abbiamo a disposizione anche altre modalità di somministrazione delle immunoglobuline HBIg.

«Il paziente può scegliere tra la via di somministrazione endovenosa-ha dichiarato la **prof.ssa Patrizia Burra**, dell'Università di Padova ai microfoni di Pharmastar- che in genere viene usata nell'immediato post trapianto e va fatta in ospedale; poi c'è la somministrazione intramuscolare, in questo caso il paziente può usarla anche a domicilio con l'aiuto di un'altra persona e recentemente è arrivata una somministrazione sottocutanea che funziona con un sistema analogo a quelli utilizzati per la somministrazione di insulina o anticoagulanti. È chiaro che la via endovenosa, che è stata quella disponibile per diversi anni, era un problema per il paziente che doveva recarsi in ospedale e anche per il sistema sanitario nazionale come aumento di spesa. Il sistema intramuscolare (i.m.) è molto più economico ma ciò che ha cambiato la prospettiva è il sottocute che permette la auto-somministrazione direttamente a casa e, quindi, consente una completa indipendenza».

Lo studio Zeus

È recentissima la pubblicazione dei risultati dello studio Zeus. Questo trial di fase 3 ha promosso per efficacia e sicurezza le HBIg sc ma soprattutto il loro utilizzo subito dopo il trapianto visto che prima di questi dati l'utilizzo era consentito non prima dei 6 mesi dopo l' LT.

Lo studio ha arruolato pazienti trapiantati per malattia epatica terminale a causa di infezione da HBV che erano HBV DNA-negativi al trapianto; 3 settimane dopo l'LT sono passati dalla somministrazione endovenosa di HBIg a quella sottocutanea (500 o 1000 IU settimanale o quindicinale), regolata in base alla concentrazione sierica minima anti-HBs) se erano HBsAg e HBV-DNA negativi al momento dello switch.

Tutti i pazienti assumevano in contemporanea anche la terapia antivirale a base di analoghi nucleos (t) idici.
L'endpoint primario era il tasso di fallimento al mese 6, definito come livelli sierici di anti HBs di 100 IU/L o meno o reinfezione da HBV nonostante livelli sierici di anti-HBs superiori a 100 IU/L.

Lo studio Zeus è stato realizzato in 17 centri tra cui anche ospedali italiani.

I risultati hanno mostrato che dei 49 pazienti trattati, 47 (95,9%) hanno continuato il trattamento fino al mese 6. Non si sono verificati fallimenti del trattamento.

È emerso anche che tutti i pazienti si erano fatti somministrare il trattamento da un caregiver o attraverso un auto-iniezione per 14 settimane.
I livelli sierici di anti-HBs sono stati mantenuti sopra le 100 IU/l e i pazienti sono rimasti HBsAg-negativi fino al mese 6. In tutti i pazienti è stato valutato il DNA per l'HBV che è rimasto anch'esso negativo (45/45).

La media degli anti-HBs è scesa progressivamente fino al mese 6, fino a un titolo di protezione di circa 290 IU/L.
Si è verificato solo 1 evento avverso lieve collegato al trattamento nel sito di iniezione (ematoma).
«Questo studio-ha precisato il prof. Romagnoli- convalida l'utilizzo delle immunoglobuline anti-epatite B sottocute in fase precoce post trapianto; tale convalida è avvenuta grazie al controllo dei titoli anticorpali, questo permetterà di personalizzare al meglio le dosi di immunoglobuline che vengono somministrate ai pazienti e di ridurle rispetto ai protocolli con dosi fisse con ovvio risparmio per il sistema sanitario nazionale».

In conclusione, l'introduzione della somministrazione sottocutanea di HBIg a partire da 3 settimana post-trapianto, combinata con la profilassi antivirale, è efficace e conveniente per prevenire la recidiva di HBV. Lo switch precoce alla somministrazione sottocutanea di immunoglobuline subito dopo il trapianto è risultato sicuro ed efficace.

Emilia Vaccaro

- Le immunoglobuline anti-HBV sottocutanee sono efficaci e sicure nel lungo periodo ad uso profilattico contro la reinfezione nel post trapianto epatico.
- L'introduzione della somministrazione sottocutanea di HBIg a partire da 3 settimana post-trapianto, combinata con la profilassi antivirale, è efficace e conveniente per prevenire la recidiva di HBV.
- Lo switch precoce alla somministrazione sottocutanea di immunoglobuline subito dopo il trapianto è risultato sicuro ed efficace.

Bibliografia

Lauchart W. et al. Long-term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allografts. Transplant Proc. 1987 Oct;19(5):4051-3.

Müller R. et al. Liver transplantation in HBs antigen (HBsAg) carriers. Prevention of hepatitis B virus (HBV) recurrence by passive immunization. J Hepatol. 1991 Jul;13(1):90-6.

Samuel D. et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. N Engl J Med. 1993 Dec 16;329(25):1842-7.

Markowitz JS. et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. Hepatology. 1998 Aug;28(2):585-9.

Rosenau J. et al. Lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin for prophylaxis of hepatitis B reinfection after liver transplantation possible role of mutations in the YMDD motif prior to transplantation as a risk factor for reinfection. J Hepatol. 2001 Jun;34(6):895-902.

Powell JJ. et al. Subcutaneous administration of hepatitis B immune globulin in combination with lamivudine following orthotopic liver transplantation: effective prophylaxis against recurrence. Clin Transplant. 2006 Jul-Aug;20(4):524-5.

Yahyazadeh A et al. Efficacy and safety of subcutaneous human HBV-immunoglobulin (Zutectra) in liver transplantation: an open, prospective, single-arm phase III study. Transpl Int. 2011 May;24(5):441-50. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01222.x.

Di Costanzo GG et al. Safety and efficacy of subcutaneous hepatitis B immunoglobulin after liver transplantation: an open single-arm prospective study. Am J Transplant. 2013 Feb;13(2):348-52. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04319.x. Epub 2012 Nov 8.

De Simone P. et al. Early Introduction of Subcutaneous Hepatitis B Immunoglobulin Following Liver Transplantation for Hepatitis B Virus Infection: A Prospective, Multicenter Study. Transplantation. 2016 Mar 25.

EPATITE B, TENOFOVIR ALAFENAMIDE EFFICACE QUANTO IL PREDECESSORE MA CON MENO EFFETTI COLLATERALI OSSEI E RENALI

Novità nel campo del trattamento dell'epatite B. Durante la 51° edizione del meeting ILC (international liver meeting) che si è appena concluso a Barcellona, l'azienda farmaceutica Gilead ha annunciato i risultati dettagliati di due grandi studi clinici di fase 3 della durata di 48 settimane che hanno valutato il trattamento con tenofovir alafenamide una volta al giorno (TAF) alla dose di 25 mg in soggetti adulti con infezione da virus B naïve al trattamento e già trattati. Tale farmaco è risultato efficace e sicuro quanto il tenofovir disoproxil fumarato (TDF) che invece va assunto per due volte al giorno al dosaggio di 300 mg. Inoltre, TAF ha mostrato meno effetti collaterali sui parametri ossei e renali rispetto al TDF.

Professor Pietro Lampertico

Nonostante gli intensi programmi di vaccinazione contro l'epatite B (HBV) , il rischio di acquisire questa infezione permane come anche la possibilità di trasformazione in epatite cronica. TAF è un trattamento in fase di studio per l'HBV ed è approvato come componente in una combinazione a dose fissa nella terapia dell'HIV.

TDF è approvato per il trattamento di entrambe le infezioni , HBV e HIV ma può causare effetti collaterali anche gravi, inclusa tossicità renale e a livello osseo.

Come ha commentato l'autore di uno dei due studi, la **dr.ssa Maria Buti** dell'Hospital General Universitari Vall d'Hebron di Barcellona: "Questi due studi dimostrano che il trattamento con TAF è efficace e sicuro rispetto alla terapia con TDF. I pazienti con HBV richiedono un trattamento per lungo periodo e siamo contenti che questi risultati potranno fornire nel prossimo futuro un trattamento sicuro".

GUARDA IL VIDEO

Entrambi gli studi hanno incontrato i loro endpoint primari di non-inferiorità rispetto al TDF 300 mg in base alla percentuale di pazienti con livelli di DNA per l'HBV al di sotto 29 UI/ml a 48 settimane di terapia.

Gli endpoint secondari includevano variazioni nella densità minerale ossea della colonna e dell'anca (misurata attraverso il calcio nelle ossa), variazioni nella creatinina sierica (che viene in genere rimossa dai reni nelle persone sane), stick di proteinuria (proteine escrete nelle urine). In entrambi gli studi sono stati anche valutati i marker di formazione e riassorbimento osseo e la funzione dei tubuli renali.
Uno studio si è focalizzato su pazienti HBeAg-negativi, il 94% (268 su 285 pazienti) dei pazienti che hanno rice-

vuto TAF e almeno il 93% (130 su 140) di quelli che hanno ricevuto TDF hanno9 raggiunto l'endopoint primario.

Nello studio che ha incluso pazienti HBeAg-negativi, almeno il 64% (371 su 581) dei pazienti che hanno ricevuto TAF e almeno il 67% (195 su 292) dei pazienti che hanno ricevuto TDF hanno raggiunto l'endpoint primario.

Nel complesso, le percentuali di risposta in entrambi gli studi hanno incontrato l'endpoint primario di non inferiorità del TAF rispetto al TDF.

In entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto TAF hanno anche avuto una percentuale più bassa di decremento dalla linea di base della densità minerale ossea dell'anca e della colonna alla settimana 48 ($p<0.001$) rispetto al TDF.

Come ha dichiarato ai microfoni di Pharmastar il **prof. Pietro Lampertico** dell'Università degli Studi di Milano: "I risultati di fase 3 presentati a questo congresso sono relativi a un nuovo farmaco che sostanzialmente è un tenofovir modificato, migliorato che ha una caratteristica molto particolare: si concentra quasi esclusivamente nel fegato eliminando l'esposizione sistemica ed evitando il rischio che questo farmaco vada nell'osso o nel rene. Quindi, è essenzialmente un tenofovir che potremmo definire di seconda generazione caratterizzato dalla stessa efficacia ma con un migliorato profilo di sicurezza".

Nello studio con pazienti HBeAg -positivi è stato notato un lieve aumento della creatinina sierica nei pazienti che hanno ricevuto TAF ($p=0.02$).

In più, la variazione media nella percentuale della filtrazione glomerulare stimata dal baseline alla settimana 48 favorisce il TAF in entrambi gli studi ($p<0.01$). La percentuale di interruzione del trattamento e seri eventi avversi sono stati pochi e simili nei due bracci di entrambi gli studi

Inoltre, TAF ha dimostrato un miglioramento dei parametri di sicurezza renale e ossea di laboratorio rispetto a predecessore.

Le interruzioni a causa di eventi avversi sono stati rari in entrambi i bracci di trattamento.

Gli eventi avversi più comunemente riportati in entrambi gli studi sono stati: cefalea, infezione del tratto respiratorio superiore, nasofaringite e tosse, e si sono verificati con frequenza simile nei pazienti trattati con entrambi i TAF o TDF.

"L'infezione cronica da epatite B è una malattia pericolosa per la vita che può portare ad insufficienza epatica, cancro al fegato e morte", ha dichiarato Norbert Bischofberger, Vicepresidente esecutivo, Ricerca e Sviluppo e Chief Scientific Officer, Gilead Sciences. "Con milioni di persone che vivono con la malattia, rimane una notevole preoccupazione per la salute in tutto il mondo. I risultati di fase 3 su TAF presentati questa settimana dimostrano il potenziale per far progredire il trattamento dell'HBV - offrendo un profilo di efficacia simile al TDF con il miglioramento dei parametri ossei e di sicurezza renale".

In conclusione, questo nuovo farmaco dovrebbe eliminare spiacevoli effetti collaterali mantenendo l'efficacia del farmaco originator. Il prof. Lampertico ha aggiunto: "Ci aspettiamo che questo farmaco sia particolarmente importante soprattutto nella realtà epidemiologica italiana caratterizzata da pazienti che hanno un'età mediana di oltre 60 anni, quindi, hanno comorbidità come patologie renali, patologie cardiovascolari e ossee indipendenti dalla epatite cronica B o anche indipendenti dalla terapia che possono però peggiorare con alcuni dei farmaci che utilizziamo in questo momento."

Emilia Vaccaro

KEY POINT

- Il tenofovir disoproxil fumarato (TDF) è approvato per il trattamento di entrambe le infezioni, HBV e HIV ma può causare effetti collaterali anche gravi, inclusa tossicità renale e a livello osseo.
- Il trattamento con tenofovir alafenamide una volta al giorno (TAF) alla dose di 25 mg in soggetti adulti con infezione da virus B naïve al trattamento e già trattati è efficace e sicuro quanto il tenofovir disoproxil fumarato (TDF) che invece va assunto per due volte al giorno al dosaggio di 300 mg.
- TAF ha mostrato meno effetti collaterali sui parametri ossei e renali rispetto al TDF.

Bibliografia

GS-06- Buti M. et al. A phase 3 study of tenofovir alafenamide compared with tenofovir disoproxil fumarate in patients with HBeAg-negative, chronic hepatitis B: week 48 efficacy and safety results. ILC 2016 Barcelona april 13-17.

GS-12- Buti M. et al. A phase 3 study of tenofovir alafenamide compared with tenofovir disoproxil fumarate in patients with HBeAg-positive, chronic hepatitis B: week 48 efficacy and safety results. ILC 2016 Barcelona april 13-17.

ANALOGHI NUCLEOS(T)IDICI PER IL TRATTAMENTO DELL'EPATITE B E RISCHIO DI CANCRO, C'È UN COLLEGAMENTO?

Un nuovo studio presentato all'International Liver Congress 2016 a Barcellona dimostra un possibile collegamento tra il trattamento orale con analoghi nucleos(t)idici nel lungo periodo in pazienti cronici con Epatite B (HBV) e l'aumento del rischio di cancro colo rettale e cervicale.
L'infezione cronica HBV resta un problema di salute pubblica globale e sono necessari prevenzione continua e strategie di controllo. Trattamenti prolungati con analoghi nucleos(t)idici sono usati per prevenire la riproduzione del virus e sono raccomandati per pazienti selezionati con epatite B cronica.

Questi trattamenti sono davvero sicuri?
"Sebbene le nostre analisi mostrano che il trattamento con analoghi nucleos(t)idici non aumenta l'incidenza complessiva di cancro al fegato, al polmone, al seno, urinario/renale, c'è però un aumentato rischio di sviluppare cancro colon-rettale e cervicale nei pazienti con HBV" ha dichiarato il **prof. Grace Wong**, Dipartimento di Medicina e Terapie Accademica Università Cinese di Hong Kong ed autore principale dello studio. "Alla luce di questi risultati dobbiamo fortemente monitorare l'insorgenza di queste tipologie di cancro per prevenirli nei pazienti che fanno uso del trattamento con analogo nucleos(t)idici".

Per la loro ricerca gli autori dello studio "Chinese" hanno selezionato 45.299 pazienti ai quali era stata diagnosticata HBV cronica. Di questi 7.323 (16,16%) erano stati sottoposti a trattamento con analoghi nucleos(t)idici.
Lo studio ha valutato principalmente l'incidenza di tumori escluso il carcinoma epatocellulare, il tipo più comune di cancro epatico primario. La durata del follow-up è stata di sette anni, durante questo periodo è stato misurato il rischio relativo di cancro nei pazienti trattati o meno con analoghi nucleos(t)idici.
Al follow-up mediano di 4,4 anni i tumori si sono verificati in 538 (2,1%) pazienti non trattati e 274 (5,7%) di quelli che avevano ricevuto il trattamento.

I pazienti trattati avevano un rischio più alto di sviluppare cancro colon-rettale (aHR=2.17, 95%Cl 1.08-4.36, p=0.029) e cervicale(aHR= 4.41, 95% Cl 1.01-19.34, p=0.049).
Comunque, tra i pazienti trattati con analoghi nucleos(t)idici il rischio di sviluppare altri tumori era simile, incluso cancro al polmone e alle pleure, cancro del seno, e condizioni renali.
"Questo studio su ampia scala determina un importante collegamento tra gli analoghi nucleos(t)idici e il cancro colonrettale e cericale" ha evidenziato il **prof. Tom Hemming Karlsen**, vice-segretario EASL. "I risultati sono importanti e potrebbero cambiare la sorveglianza al cancro e la gestione dei pazienti trattati per epatite B".

KEY POINT

- Il 5,7% dei pazienti che ricevano trattamento con analoghi nucleos(t)idici per curare l'epatite C sviluppano cancro del colon-retto e cervicale rispetto al 2,1% dei pazienti non trattati con queste molecole.
- Il rischio più alto è di sviluppare cancro colon-rettale (aHR=2.17, 95%Cl 1.08-4.36, p=0.029) e cervicale(aHR= 4.41, 95% Cl 1.01-19.34, p=0.049).
- Bisogna aumentare la sorveglianza per possibile sviluppo di cancro quando si utilizzano queste molecole.

Bibliografia

Wong G.L.H. et al. Incidences of all malignancies in patients with chronic hepatitis B receiving long-term oral nucleos(t)ide analogue treatment-a study of 45.299 subjects. ILC2016

EPATITE C

- Introduzione
- Epatite C, elevata guarigione con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir a prescindere da varianti associate alla resistenza
- Testa a testa elbasvir/grazoprevir vs sofosbuvir/interferone/ribavirina, ecco il vincitore
- Sofosbuvir/velpatasvir più GS-9857, la nuova promettente triplice terapia di salvataggio
- HCV, storia di epatocarcinoma fattore di rischio per ricadute di malattia dopo terapia con nuovi farmaci
- ABT-493+ABT-530, nuova combinazione pangenotipica altamente efficace in pazienti con HCV di genotipo 3
- 4 settimane di terapia personalizzata per eradicare l'HCV in pazienti con primo fallimento terapeutico con i nuovi farmacI
- Trattamento short term con sofosbuvir e ledipasvir, bastano 6 settimane per curare l'epatite C acuta
- Possono bastare 4 settimane per curare l'epatite C? Dall'EASL di Barcellona le prime conferme
- Liste trapianti di fegato, riduzione del 20% grazie alla potente azione degli antivirali ad azione diretta
- Ledipasvir/sofosbuvir, associazione efficace e sicura anche negli adolescenti
- Epatite C, nuovi dati su elbasvir/grazoprevir dal congresso europeo di Barcellona
- Antivirali ad azione diretta per l'HCV, generici equivalenti ai brand?
- Impatto dell'infezione da HIV sull'efficacia del trattamento anti epatite C, risultati contrastanti in due studi
- HCV in aumento tra gli uomini sieropositivi che fanno sesso con altri uomini
- Co-infezione HIV-HCV, in arrivo un vaccino combinato?

L'agente infettivo dell'epatite C è un hepacavirus (Hcv), appartenente alla famiglia dei Flaviviridae. Sono stati identificati sei diversi genotipi e oltre 90 sub-tipi.

L'infezione decorre spesso asintomatica e, se presenti, i sintomi principali sono dolori muscolari, nausea, vomito, febbre, dolori addominali e ittero.

L'OMS ha calcolato che ogni anno si registrano 3-4 milioni di nuovi casi di epatite C. Bisogna tuttavia sottolineare che tali dati potrebbero rappresentare una sottostima del reale quadro epidemiologico globale dell'epatite C, che decorre spesso in modo asintomatico in quanto chi contrae l'infezione può non manifestare anche per molti anni alcun segno della malattia.

Conoscere il virus

Ci sono diversi tipi di virus HCV classificati in base al Genotipo. E' importante sapere a quale Genotipo appartiene il proprio virus perché i trattamenti possono essere diversi da un Genotipo all'altro.

Il Genotipo del virus può essere determinato dal medico attraverso un esame del sangue

I numeri

130-170 milioni di persone sono positive al virus dell'Epatite C (HCV) nel mondo

1,6 milioni di persone in Italia hanno l'epatite C cronica. Si stima che i pazienti diagnosticati con HCV siano 300.000-500.000

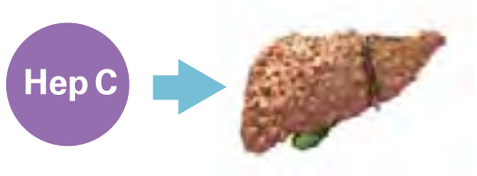
GT1

Nel nostro paese, il 55% dei pazienti con HCV è infettata dal Genotipo 1. La prevalenza dei malati si registra in Campania, Puglia e Calabria

Dal 75% all' 85% delle persone che contraggono il virus dell'HCV sviluppa la patologia cronica

Le basi

L'Epatite C può essere diagnosticata dal medico attraverso un semplice esame del sangue



Con il passare del tempo, l'Epatite C cronica può danneggiare seriamente il fegato, portando alla cirrosi

L'Epatite C Cronica è una delle più comuni cause di epatocarcinoma e di trapianto di fegato

Con l'adeguato trattamento, l'infezione da HCV può essere curata. L'infezione si ritiene curata quando il virus non è più presente nel sangue

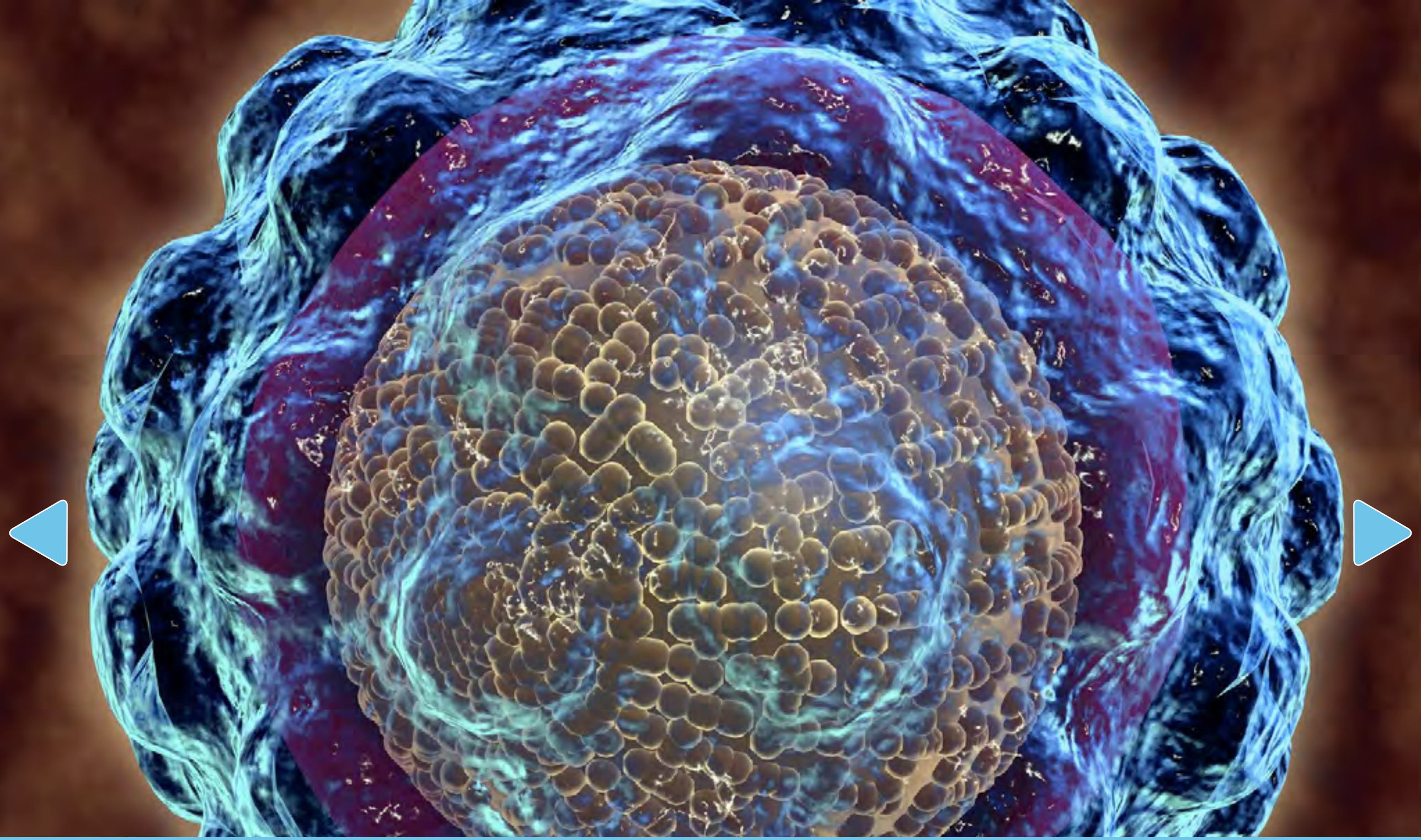
L'infezione cronica interessa soprattutto la popolazione più anziana (> 60 anni) perché in passato, la fonte principale di infezione era dovuta alle trasfusioni di sangue infetto e all'uso di strumenti (medici) riciclabili. Oggi la fonte trasfusionale è stata sterilizzata, mentre rimangono attive la trasmissione con alcuni strumenti medici, la trasmissione sessuale ed alcuni comportamenti a rischio come tatuaggi, piercing e soprattutto lo scambio di aghi e siringhe per l'uso di droga endovena.

I nuovi farmaci ad azione antivirale diretta sono in grado di modificare radicalmente la storia naturale dell'epatite C con la possibilità di guarigione di oltre il 95%. Ad oggi in Italia sono stati curati quasi 40 mila pazienti, scelti sulla base di 7 criteri di prioritizzazione stabiliti da Aifa che hanno dato precedenza ai pazienti più gravi, basandosi quindi su un principio di "urgenza" della cura.

All'ILC 2016 sono stati presentati diversi studi real life che mostrano come questi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) diano altissime percentuali di risposta virologica sostenuta anche nella vita reale e non solo nei trial clinici. Inoltre, sono stati presentati studi su popolazioni speciali come pazienti con problematiche renali, coinfezione HIV-HCV, adolescenti, con varianti associate a resistenza e anche terapie di salvataggio cioè associazioni di DAA che sono efficaci in quei soggetti in cui il primo trattamento con i nuovi antivirali non sia andato a buon fine.

Professor Alessio Aghemo

GUARDA IL VIDEO



VIRUS DELL'EPATITE C
Simulazione grafica in 3D

EPATITE C, ELEVATA GUARIGIONE CON OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DASABUVIR A PRESCINDERE DA VARIANTI ASSOCIATE ALLA RESISTENZA

Al congresso europeo del fegato (EASL) sono stati annunciati i dati che confermano che i pazienti con infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) di genotipo 1, trattati con il regime composto da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir compresse + dasabuvir compresse, con o senza ribavirina (RBV), hanno ottenuto tassi elevati di risposta virologica sostenuta a 12 settimane dopo la fine del trattamento (SVR12), a prescindere dalla presenza o meno al baseline di varianti associate alla resistenza (RAV).

Questi dati provengono da un'analisi post-hoc realizzata su cinque sperimentazioni cliniche di Fase 3 ora concluse.

Professor Antonio Craxì

Secondo quanto evidenziato da questa analisi, il 100% (n=148/148) dei pazienti affetti da infezione cronica da HCV di genotipo 1b trattati con il regime a 4 farmaci senza RBV per 12 settimane hanno ottenuto la risposta SVR12 a prescindere dalla presenza o meno di RAV di NS5A.

I risultati hanno inoltre evidenziato che il 97% dei pazienti con infezione cronica da HCV di genotipo 1a, con o senza RAV di NS5A al baseline (rispettivamente n=57/59 e n=351/361), hanno ottenuto la risposta SVR12 grazie al trattamento con il regime raccomandato dei 4 farmaci in associazione a RBV.

L'analisi ha incluso i dati relativi sia ai pazienti che non avevano mai ricevuto terapia anti-HCV sia ai pazienti che avevano ricevuto in precedenza il trattamento con interferone peghilato/ribavirina (pegIFN/RBV), oltre che ai soggetti con cirrosi compensata.

Durante la fase di replicazione del virus dell'epatite C vengono prodotte varianti della proteina virale NS5A. Non si conosce

GUARDA IL VIDEO

del tutto l'impatto prodotto da queste varianti sulla risposta al trattamento, in termini di possibile sviluppo di resistenza alla terapia o di risposta SVR.

Per capire meglio l'impatto delle varianti sulla risposta al trattamento, si è fatto ricorso al sequenziamento di ultima generazione per valutare i campioni basali: queste analisi hanno rilevato la presenza delle varianti della proteina NS5A nell'11% dei pazienti con infezione di genotipo 1a e nel 19% dei pazienti con genotipo 1b, con una soglia di rilevazione in linea con i limiti di rilevazione delle varianti mediante sequenziamento di popolazione, pari al 15%.

L'analisi post-hoc è stata realizzata sui dati generati da cinque sperimen-

tazioni di Fase 3, ora concluse: PEARL-IV (pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a e naïve rispetto al trattamento, n=90), SAPPHIRE-II (pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a e con pregresso trattamento con pegIFN/RBV, n=214), TURQUOISE-II (pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a e affetti da cirrosi compensata, fra i soggetti arruolati nel braccio di trattamento della durata di 24 settimane, n=118), PEARL-II (pazienti con infezione da HCV di genotipo 1b e pregresso trattamento con pegIFN/RBV, n=89) e TURQUOISE-III (pazienti con infezione da HCV di genotipo 1b e cirrosi compensata, n=59).

Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti che non hanno ottenuto la risposta SVR per motivi diversi dal fallimento virologico (ad esempio per interruzione anticipata del trattamento o per la mancata disponibilità dei dati relativi alla risposta SVR12).

KEY POINT

- Varianti della proteina NS5A (RAV) sono presenti nell'11% dei pazienti con infezione di genotipo 1a e nel 19% dei pazienti con genotipo 1b.

- il 100% (n=148/148) dei pazienti affetti da infezione cronica da HCV di genotipo 1b trattati con il regime a 4 farmaci (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir più dasabuvir) senza RBV per 12 settimane hanno ottenuto la risposta SVR12 a prescindere dalla presenza o meno di RAV di NS5A.

- Lo stesso regime a 4 farmaci permette al 97% dei pazienti con infezione cronica da HCV di genotipo 1a, il raggiungimento della SVR12 con o senza RAV di NS5A al baseline.

TESTA A TESTA ELBASVIR/GRAZOPREVIR VS SOFOSBUVIR/ INTERFERONE/RIBAVIRINA, ECCO IL VINCITORE

Chi è più efficace nei pazienti con epatite C, l'associazione elbasvir/grazoprevir oppure la combinazione sofosbuvir più interferone peghilato e ribavirina? Il testa a testa, i cui risultati sono stati presentati a Barcellona in occasione della 51° edizione dell'International Liver Congress, è stato vinto da elbasvir/grazoprevir sia in termini di sicurezza che di efficacia.

L'associazione elbasvir/grazoprevir, che è stata recentemente approvata dall'FDA e dall'Health Canada, è un regime orale da assumere una volta al giorno per un ciclo di 12-16 settimane di trattamento.

Sofosbuvir insieme a interferone peghilato (peg-IFN) e ribavirina (RBV) era raccomandato prima dell'aggiornamento delle linee guida come trattamento per l'HCV.

Ad oggi, non erano mai stati fatti studi di confronto diretto tra nuovi trattamenti basati su farmaci antivirali ad azione diretta contro l'epatite C" ha commentato il **dr. Jan Sperl** dell'Institute for Clinical and Experimental Medicine di Praga. "La combinazione di elbasvir e grazoprevir ho mostrato migliore efficacia rispetto alle opzioni terapeutiche precedentemente raccomandate con peg-IFN e RBV, questo garantisce ai medici un'altra opzione di trattamento contro questa infezione".

Lo studio denominato C-EDGE Head-to-Head è stato di tipo randomizzato, a gruppi paralleli e ha arruolato pazienti con HCV di genotipo 1 e 4 che non avevano mai ricevuto trattamenti o che avevano subito fallimento col trattamento a base di peg-IFN e RBV.

Professor Carlo Federico Perno

GUARDA IL VIDEO

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 per 12 settimane la combinazione elbasvir/grazoprevir (50 mg/100 mg) o il sofosbuvir (440 mg) con peg-IFN e RBV.

L'endpoint primario di efficacia dello studio era il raggiungimento della risposta virologica sostenuta (virus negativo nel sangue) 12 settimane dopo l'interruzione della terapia (SVR12).

I risultati hanno mostrato che la combinazione elbasvir/grazoprevir è efficace sul genotipo 1 e 4 dell'HCV con pochi effetti collaterali rispetto alla combinazione col sofosbuvir.

L'SVR raggiunta dalla nuova combinazione è stata del 99,2% (128 su 129

pazienti) rispetto al 90,5% (114/126) del gruppo con sofosbuvir. Elbasvir/grazoprevir ha mostrato efficacia superiore soprattutto nel sottogruppo considerato in passato difficile da trattare (cirrotici, pazienti con inziale viremia elevata e precedenti soggetti non responsivi al peg-IFN/RBV).

Inoltre, anche la sicurezza si è dimostrato superiore per la nuova combinazione grazie all'assenza degli effetti collaterali normalmente associati ai vecchi farmaci tra cui bassa conta di globuli rossi e bianchi, stato simil influenzale e febbre.

Il segretario generale dell'EASL, il **prof. Laurent Castera**, ha evidenziato: "Esiste una consistente mole di dati sui trattamenti per l'HCV e i nuovi dati danno alla comunità medica un'ulteriore opzione terapeutica per combattere questa infezione".

KEY POINT

- L'associazione elbasvir/grazoprevir ha mostrato pochi effetti collaterali rispetto alla combinazione col sofosbuvir più interferone peghilato e ribavirina (90,5%).
- Elbasvir/grazoprevir ha mostrato efficacia superiore soprattutto nel sottogruppo considerato in passato difficile da trattare (cirrotici, pazienti con inziale viremia elevata e precedenti soggetti non responsivi al peg-IFN/RBV).
- Elbasvir/grazoprevir ha presentato anche meno effetti collaterali (in particolare normale conta di globuli rossi e bianchi assenza di stato simil influenzale e febbre).

SOFOSBUVIR/VELPATASVIR PIÙ GS-9857, LA NUOVA PROMETTENTE TRIPLICE TERAPIA DI SALVATAGGIO

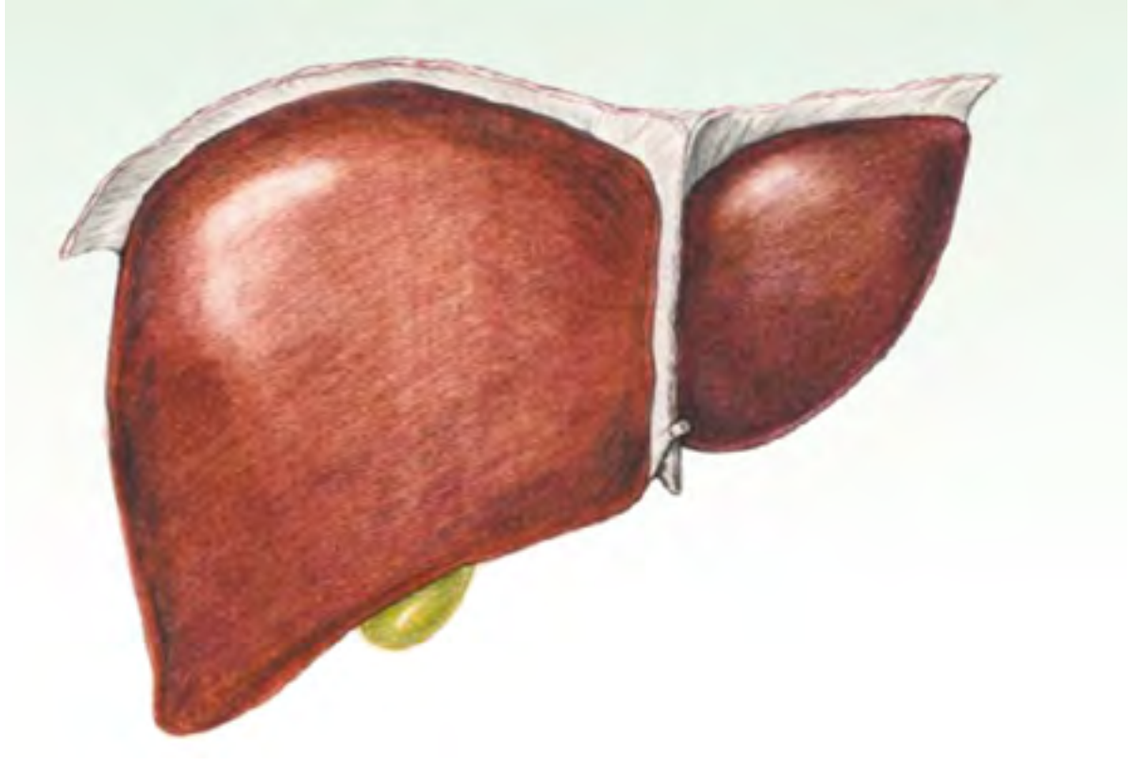
La tripla combinazione formata da sofosbuvir/velpatasvir e il composto sperimentale GS-9857 è risultata sicura ed efficace, anche in pazienti con epatite C che non avevano ottenuto benefici dopo trattamento con antivirali ad azione diretta ad oggi approvati. Uno studio presentato a Barcellona in occasione della 51° esima edizione dell'"International Liver Congress", meeting annuale dell'EASL (Società europea per lo studio del fegato) evidenzia che il 99% dei pazienti con HCV di genotipo 1,2,3,4 e 6 e che avevano in precedenza ricevuto un trattamento, raggiungono l'SVR 12 dopo la terapia con questa tripla combinazione.
Gli antivirali ad azione diretta (DAA) consentono il raggiungimento della risposta virologica sostenuta in una percentuale altissima di pazienti anche in soggetti cirrotici, anziani o con comorbidità. La sfida oggi è riuscire a curare anche quella piccola percentuale di pazienti (2-5%) che non ottengono benefici dalle nuove terapie disponibili. Ad oggi purtroppo non abbiamo a disposizione ulteriori terapie per curarli.

Il **dr. Eric Lawitz**, professore di medicina presso la University of Texas Health Science Centre, San Antonio, ha dichiarato in una conferenza stampa del congresso: "Nell'intento di ottenere il successo universale per tutti i pazienti, abbiamo bisogno di regimi che possano permettere ai pazienti che hanno fallito i trattamenti con i regimi a disposizione a base di antivirali ad azione diretta, di raggiungere ugualmente la risposta virologica sostenuta con successo. Questo che presentiamo è un piccolo studio, ma è la base per la successiva evoluzione".
Come ha dichiarato il **prof. Stefano Fagiuoli**, Direttore Unità complessa di gastroenterologia, epatologia e trapiantologia ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo ai microfoni di Pharmastar: "Il problema di oggi è proprio questa piccolissima percentuale di pazienti che non risponde al trattamento. Un tempo, prima dell'arrivo dei DAA, quando avevamo un fallimento era facile capire e cercare di prevenire la cosa. Adesso sono davvero pochi ed è difficile costituire un sistema per predire chi andrà incontro a fallimento e gestire il fallimento".

Professor Stefano Fagiuoli

GUARDA IL VIDEO

Tra le nuove combinazione oggetto di studio sono stati presentati nuovi dati relativi alla combinazione orale sofosbuvir/velpatasvir insieme al composto sperimentale GS-9857. Nello studio sono stati trattati 128 pazienti di cui il 75% erano uomini e nel 52% dei casi erano stati trattati con in precedenza con altri DAA (pazienti di genotipo 1). Nel 21% dei casi avevano fallito il trattamento con un regime con interferone e ribavirina (genotipo 2-6).



- La sfida oggi è riuscire a curare anche quella piccola percentuale di pazienti (2-5%) che non ottengono benefici dalle nuove terapie disponibili.
- Prima di pensare a come ritrattare il paziente dobbiamo chiederci se c'è urgenza di ri-trattarlo o se è il caso di aspettare le nuove combinazioni che stanno per uscire.
- Una triplice terapia con 3 antivirali che agiscono con meccanismi diversi consente la guarigione anche in pazienti che hanno fallito precedenti trattamenti con DAA. È il caso di sofosbuvir/velpatasvir, combinazione pangenotipica a cui è stato associato un nuovo DAA (GS-9857) e che funziona come rescue therapy.

I pazienti sono stati trattati col regime triplice per 12 settimane. Gli effetti collaterali maggiormente riportati sono stati mal di testa, affaticamento, diarrea e nausea e nella maggior parte dei casi erano lievi o moderati. Nel complesso, lo studio ha mostrato un tasso di SVR del 99%; il dr. Lawitz ha definito il regime sicuro e ben tollerato e promettente come alternativa per i pazienti con HCV che hanno limitate opzioni di ri-trattamento.

Un altro studio sempre dello stesso gruppo della University of Texas Health Science Centre ha valutato se l'aggiunta della ribavirina a questo regime triplice portasse ulteriori miglioramenti, tenendo in considerazione anche i fattori che possono predire il fallimento come età, indice di massa corporea, etnia, genotipo e precedente trattamento con antivirali ad azione diretta.

Da questo secondo studio emerge che l'aggiunta della ribavirina ai tre antivirali non produce alcun beneficio aggiuntivo. Nel complesso, lo studio ha mostrato un tasso di SVR del 98% con una sola recidiva nel gruppo ribavirina ed eventi avversi per lo più da lievi a moderati.
Come ha sottolineato il prof. Fagiuoli: "La prima cosa importante da fare per capire come comportarci con i pazienti non responsivi è mettere insieme tutti i dati di valutazione di fallimento di terapie dai vari centri con varie combinazione. Con questi pazienti non si potrà più sbagliare. Prima di pensare a come ritrattare il paziente dobbiamo chiederci se c'è urgenza di ri-trattarlo o se è il caso di aspettare le nuove combinazioni che stanno per uscire. Sofosbuvir/velpatasvir è una combinazione pangenotipica a cui è stato associato un nuovo DAA (GS-9857) ed è stato studiato proprio come rescue therapy per chi ha fallito precedenti trattamenti. È una combinazione di tre farmaci antivirali che ha dimostrato un'eccellente efficacia".

In conclusione, come ha precisato il dr. Lawitz: "Avere tre antivirali con differenti meccanismi d'azione consente di raggiungere il tasso di successo del 98-99% a prescindere dal fallimento con altre classi di farmaci antivirali".

Emilia Vaccaro

Bibliografia

ILC2016: New triple drug combination shows promise in Hepatitis C infected patients whose previous treatment has failed

HCV, STORIA DI EPATOCARCINOMA FATTORE DI RISCHIO PER RICADUTE DI MALATTIA DOPO TERAPIA CON NUOVI FARMACI

In occasione del Congresso dell'Associazione Europea per lo studio del fegato (EASL), in corso a Barcellona, sono stati presentati i risultati di uno studio italiano che mostrano un numero elevato di ricadute nei pazienti con infezione da HCV e con storia precedente di carcinoma epatocellulare, trattati successivamente con i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA).

Si trattata di uno studio retrospettivo di coorte, condotto dal Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche (DIMEC) dell'Università di Bologna. I risultati dello studio dimostrano che il 29% dei pazienti analizzati con infezione da HCV e con storia di epatocarcinoma, ha presentato una ricaduta di malattia durante o dopo il trattamento con DAA.

"Anche se il tempo di osservazione è stato relativamente breve, i nostri risultati dimostrano che i pazienti con infezione da HCV e con storia di tumore del fegato, trattati con i nuovi farmaci ad azione diretta, possono avere un rischio elevato di presentare ricadute della malattia", spiega Federica Buonfiglioli dell'Università di Bologna, che ha partecipato allo studio.

Gli esperti hanno analizzato le cartelle cliniche di pazienti con cirrosi epatica HCV correlata e senza infezione da HIV. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile, con un'età media di 63 anni (range, 29-85). Il 69% dei pazienti analizzati aveva un'infezione da HCV di genotipo 1 e il 55% non aveva risposto al trattamento con interferone e ribavirina. Tutti i pazienti avevano ricevuto un trattamento con combinazioni di DAA tra cui

sofosbuvir e simeprevir (34%), ABT-450 e ritonavir, ombitasvir, dasabuvir e ribavirina (combinazione di tre DAA, 22%), sofosbuvir-ribavirina (17%), sofosbuvir e daclatasvir (16%) e ledipasvir-sofosbuvir (10%).

I ricercatori hanno valutato l'incidenza di epatocarcinoma confrontando i risultati dell'ultrasonografia al basale e della risonanza magnetica o tomografia computerizzata rispetto ai risultati delle stesse indagini durante i sei mesi successivi al trattamento.
L'89% dei pazienti a 12 settimane post trattamento aveva ottenuto una risposta virologica sostenuta. A 24 settimane, il 7,6% dei partecipanti aveva sviluppato un epatocarcinoma, senza avere avuto in precedenza una storia di malattia, che corrispondeva ad una "incidenza standard" della malattia, secondo gli autori. Ma dei 59 pazienti con storia precedente di epatocarcinoma, il 29% (n=17) ha presentato una ricaduta di malattia. Di questi, 21 pazienti mostravano un singolo nodulo, 5 più noduli.

"Il risultato dei DAA è stato ottimale: il virus è stato eliminato in quasi il 90% dei pazienti cirrotici. – commenta Stefano Brillanti, tra gli autori del lavoro – Il dato che ci ha un po' spiazzato è che nei 59 pazienti che avevano avuto una storia pregressa di tumore al fegato, quasi il 30% ha sviluppato un nuovo cancro epatico nel breve lasso di tempo di 6 mesi dalla fine del trattamento antivirale, indipendentemente dal genotipo e dalla combinazione di DAA utilizzata".
Al momento i ricercatori non hanno spiegazioni definitive sui risultati ma ipotizzano che "Nei pazienti che hanno avuto un tumore al fegato da cirrosi epatica legata al virus HCV e che sono stati trattati per rimuovere il tumore, è possibile che abbattere rapidamente l'infiammazione dell'organo da un lato abbia un effetto favorevole in termini di funzionalità, ma possa paradossalmente indebolire le difese immunitarie che avrebbero potuto tenere sotto controllo le piccole cellule neoplastiche già nate", spiega Brillanti.

Si spiegherebbe così l'elevato numero di casi che avvengono contemporaneamente in un breve lasso di tempo. Infatti, "l'incidenza di ricadute in chi ha avuto l'epatocarcinoma ma non è stato successivamente trattato con antivirali va dal 20% al 30% a tre anni", ricorda lo specialista. In questo senso, "il 29% dello studio non è sorprendente, il problema è capire perché i noduli si presentano tutti nello stesso momento, in tre mesi. Questo avviene anche in pazienti seguiti per molto tempo dopo l'intervento e che non presentavano alcuna evidenza di nuovi tumori prima del trattamento con DAA".

"Non significa che la terapia antivirale abbia qualche rapporto con il cancro, non abbiamo trovato nessun rapporto tra il tipo di trattamento e lo sviluppo del tumore", precisa l'esperto, che invita a controllare maggiormente il paziente nei 3-12 mesi successivi alla terapia antivirale, perché se ha avuto un tumore epatico in passato rischia di poterne avere un altro successivamente.

I risultati di questo studio sono stati confermati da una ricerca condotta da un team del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group dell'Hospital Clinic Barcelona, pubblicati sul 'Journal of Hepatology'.

Nello studio, su 58 pazienti con una storia di epatocarcinoma, 16 (il 27,6%) ha avuto una ricaduta. Il follow-up medio è stato di 5,7 mesi. "È importante che gli epatologi continuino a soppesare rischi e benefici dei trattamenti antivirali per ciascun paziente, visto che questi farmaci sono ancora relativamente nuovi – commenta **Massimo Colombo**, professore di Gastroenterologia all'Università di Milano ed ex direttore del 'Journal of Hepatology' – Allo stesso tempo, non vediamo l'ora di avere più dati per studiare il meccanismo del risveglio delle metastasi e il sistema immunitario, in modo da poter personalizzare il trattamento sul paziente".

Secondo l'Organizzazione mondiale della Sanità, i tumori del fegato sono la causa di 662mila morti e la terza causa di morte per tumore, superata solo dal cancrodel polmone e dello stomaco. Circa il 75-80% dei casi di carcinoma epatocellulare si riscontrano in Asia, anche se esistono della variazioni considerevoli all'interno dei singoli continenti. La stragrande maggioranza dei casi si verifica in pazienti con malattia epatica cronica, nell'80-90% dei casi in pazienti con cirrosi e la restante parte in pazienti con fibrosi avanzata.

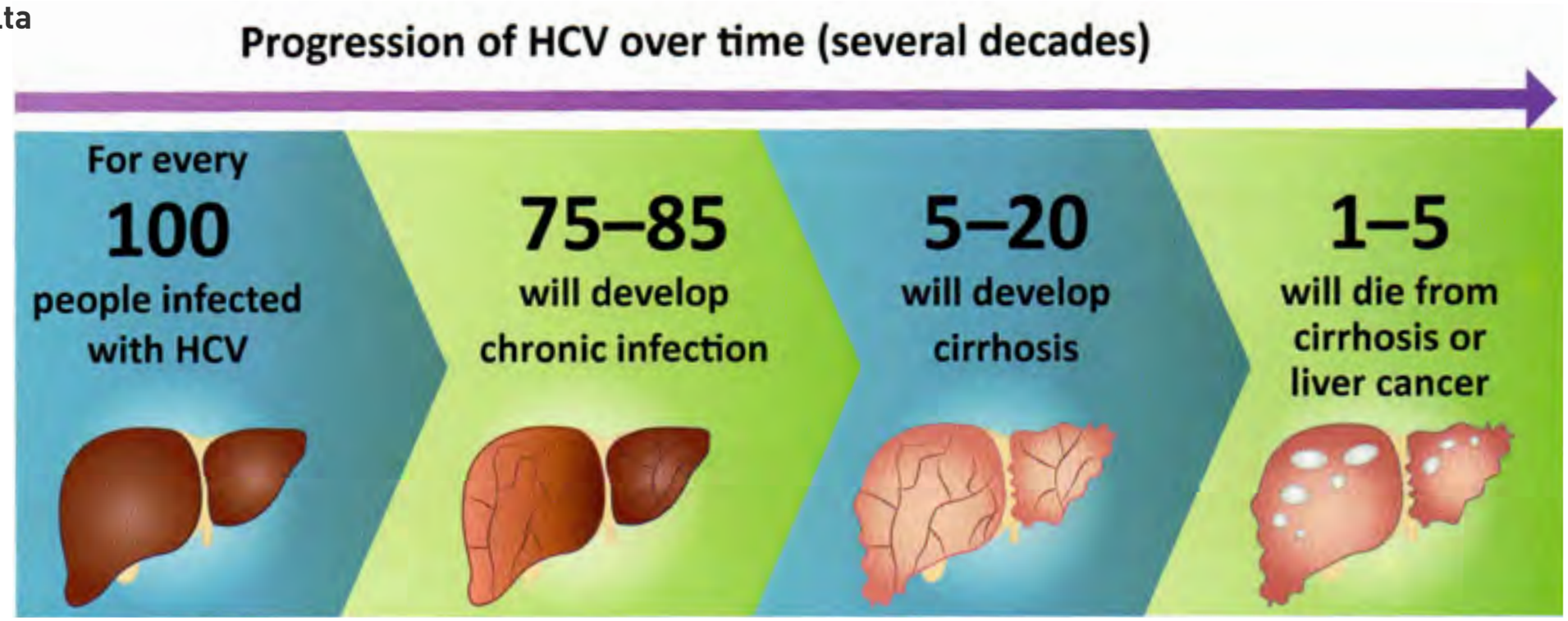
KEY POINT

- Secondo l'Organizzazione mondiale della Sanità, i tumori del fegato sono la causa di 662mila morti e la terza causa di morte per tumore, superata solo dal cancro del polmone e dello stomaco.

- I risultati di uno studio italiano, condotto da un team di ricercatori dell'Università di Bologna, mostrano un numero elevato di ricadute nei pazienti con infezione da HCV e con storia precedente di carcinoma epatocellulare, trattati successivamente con i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA).

- I risultati di questo studio sono stati confermati da una ricerca condotta da un team del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group dell'Hospital Clinic Barcelona, pubblicati sul 'Journal of Hepatology'.

Elisa Spelta



ABT-493+ABT-530, NUOVA COMBINAZIONE PANGENOTIPICA ALTAMENTE EFFICACE IN PAZIENTI CON HCV DI GENOTIPO 3

I pazienti con infezione virale da virus C di genotipo 3, cirrotici e non cirrotici, raggiungono la risposta virologica sostenuta (SVR) nel 97-100% dei casi dopo 8-12 settimane di trattamento a base di ABT-493 e ABT-530 con o senza ribavirina. Questi risultati si riferiscono a due studi presentati nel corso dell'International Liver Congress 2016 di Barcellona.

I pazienti con infezione da virus dell'epatite C di genotipo 3 rappresentano circa il 30% dei casi di epatite nel mondo e sono il genotipo più difficile da trattare.

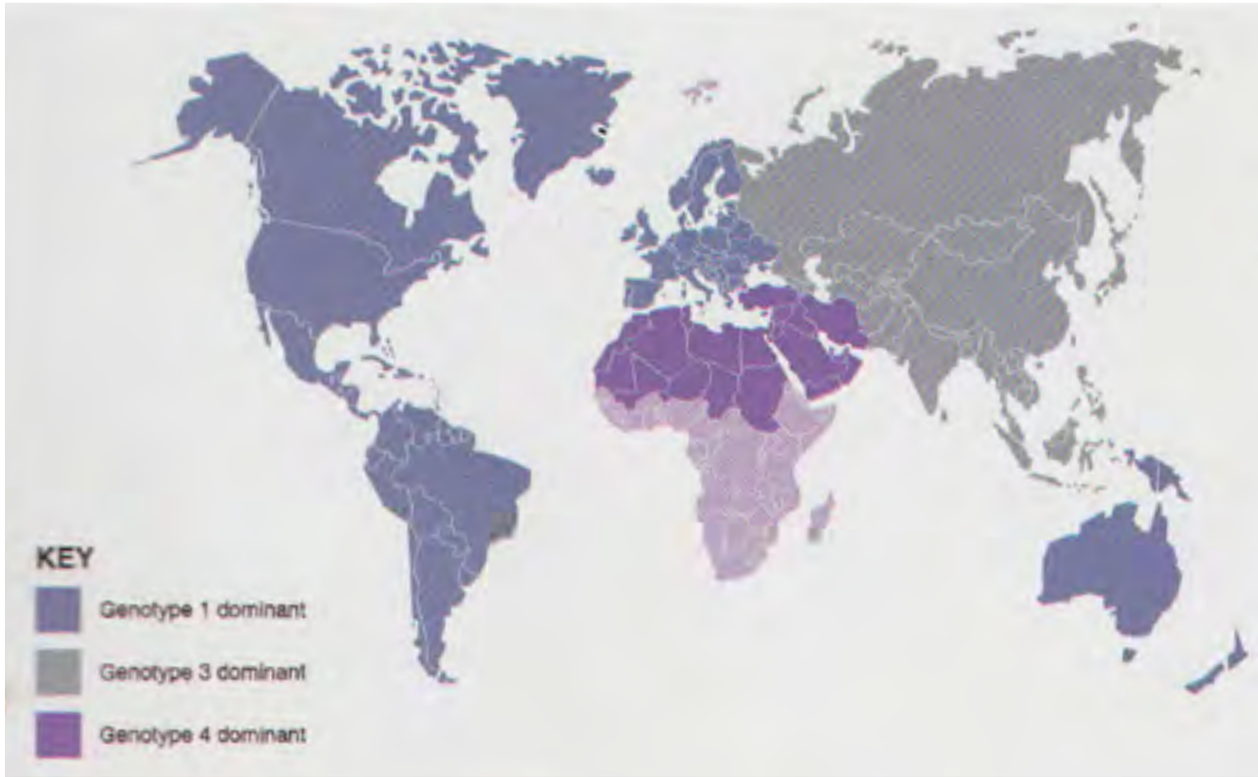
Lo standard of care per i pazienti con questo genotipo è ad oggi la combinazione di sofosbuvir più ribavirina per 24 settimane

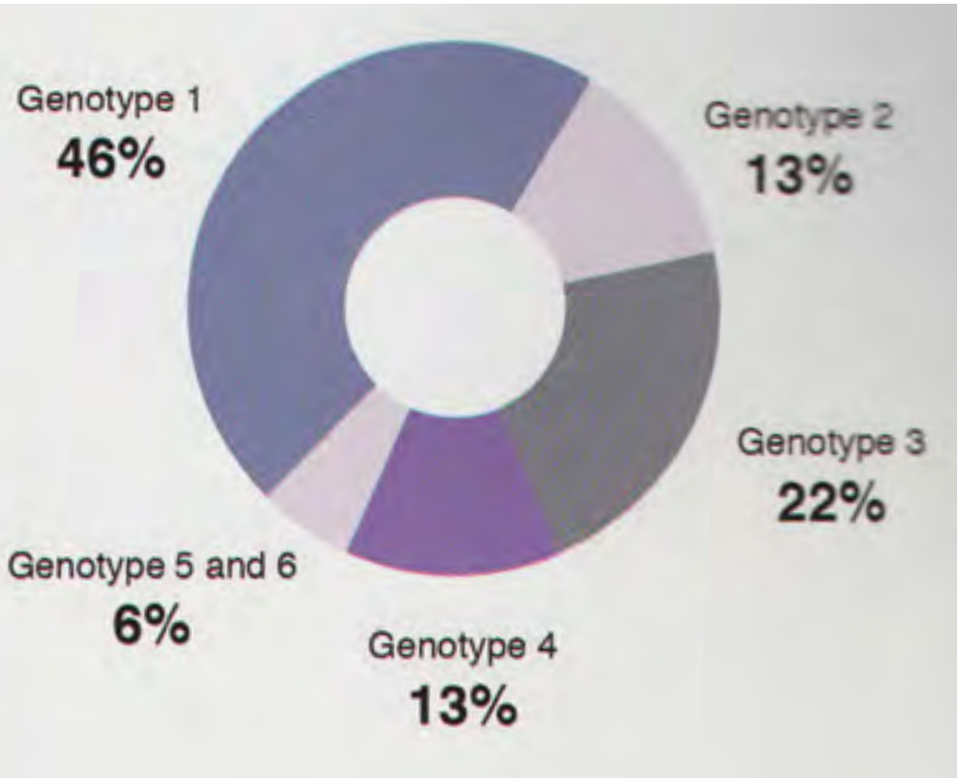
La terapia a base di ABT-493 (inibitore delle proteasi) e ABT-530 (inibitore dell'NS5A) ha mostrato una buona tollerabilità e alte percentuali di risposta nei pazienti con GT3 senza cirrosi. Questi due farmaci hanno mostrato potente azione antivirale pangenotipica in vitro e una sostenuta attività anche contro le varianti comuni.

I due studi presentati al congresso EASL hanno mostrato come sia in pazienti cirrotici che senza cirrosi è possibile raggiungere altissime percentuali di SVR con il trattamento a base di questi due farmaci.

Il primo studio ha considerato pazienti non cirrotici che hanno ricevuto 300 mg di ABT-493 e 120 mg di ABT-530 una volta al giorno per 8 settimane. È stata calcolata l'SVR4 (RNA per l'HCV sotto i limiti di quantificazione [25 IU/mL alla settimana 4 post trattamento] e la sicurezza.

Sono stati arruolati 29 pazienti, l'86% di genotipo GT3a e il 62% non-CC IL28B con al basale carica virale media di 6.3 log 10 IU/mL) e nel 24% dei pazienti RNA per l'HCV>6M IU/mL.





L'SVR4 è stata raggiunta dal 97% dei pazienti mentre l'SVR12 non era ancora disponibile al momento del congresso. Non ci sono stati fallimenti virologici, un paziente ha interrotto il trattamento alla settimana 6 per intolleranza ai prelievi di sangue. Nessun paziente ha interrotto il trattamento per eventi avversi e non sono stati evidenziati eventi avversi gravi, i più comuni erano mal di testa e affaticamento.
Nel secondo studio è stata valutata l'efficacia e la sicurezza del trattamento con ABT-493 e ABT-530 con o senza ribavirina in pazienti GT3 con cirrosi.
A tale fine i pazienti con cirrosi compensata sono stati randomizzati a ricevere 300 mg di ABT-493 e 120 mg di ABT-530 una volta al giorno, con o senza ribavirina alla dose di 800 mg una volta al giorno per 12 settimane.
L'efficacia è stata misurata attraverso la risposta virologica sostenuta (RNA dell'HCV<25 IU/mL) alla settimana 12 post trattamento (SVR12).
I campioni sono stati sequenziati al basale per valutare la presenza di varianti associate e resistenza in NS3 e NS5A.
Sono stati arruolati 48 pazienti (65% con genotipo non-CC IL28B, 65% maschi, età media 55, carica virale media 6.3 log 10 IU/mL).
Le caratteristiche al basale erano disponibili per 46 pazienti: 7 (15%) avevano variante in NS3, 7 (15%) avevano variante in NS5A e 3 (7%) avevano varianti in entrambi i target.
L'SVR4 è stata raggiunta in 24/24 (100%) e 24/24 (100%) dei pazienti dopo 12 settimane di trattamento con o senza ribavirina, rispettivamente.
Ad oggi nessun paziente ha avuto ricadute dopo la visita alla settimana 4 post trattamento.
Gli eventi avversi principali sono stati osservati nel braccio con ribavirina rispetto al braccio senza (mal di testa 33% vs 13%, affaticamento 25% vs 8% e nausea 21% vs 8%).
Tre pazienti hanno avuto effetti collaterali seri di cui uno è stato collegato al trattamento con DAA e ribavirna (in un paziente che usava anfetamine e alcool) e 1 evento di anemia è stato collegato alla ribavirina. Nessun evento ha determinato l'interruzione del trattamento.

KEY POINT

- Il 97% dei pazienti con genotipo 3 dell'HCV, senza cirrosi, trattati con ABT-493 e ABT-530 raggiunge la risposta virologica sostenuta dopo 8 settimane di trattamento.
- Il 100% dei pazienti con genotipo 3 dell'HCV, con cirrosi, trattati con ABT-493 e ABT-530 raggiunge la risposta virologica sostenuta dopo 12 settimane di trattamento (per questi ultimi pazienti i dati sono di SVR4 e si aspettano quelli di SVR12)
- ABT-493+ABT530 è una nuova combinazione pangenotipica che è ora in fase di valutazione in trial di più grandi dimensioni rispetto a quelli presentati all'ILC2016

Come ha dichiarato il **dr. Paul Kwo** dell'Indiana University School of Medicine, Indianapolis: "Siamo contenti di vedere una così alta efficacia di questi due antivirali in sperimentazione. Gli studi clinici sono in atto per valutare sicurezza ed efficacia si questo trattamento pangenotipico e ci stiamo focalizzando su un'ampia coorte di pazienti con genotipo 3 inclusi pazienti già trattati".
In conclusione, questi due studi su ABT-493 e ABT-530 evidenziano l'efficacia e la sicurezza di questa accoppiata di antivirali ad azione diretta sul genotipo 3 sia in pazienti cirrotici che non cirrotici che verranno confermati in coorti più ampie.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

PS098-Muir AJ. et al. High SVR rates with ABT-493+ABT530 co-administered for 8 week in non-cirrhotic patients with HCV genotype 3 infection. ILC2016

LBO1-Kwo P.Y. et al. 100% SVR4 with ABT-493 e ABT-530 with o without robavirin in treatment-naive HCV genotype 3-infected patients with cirrhosis. ILC-2016

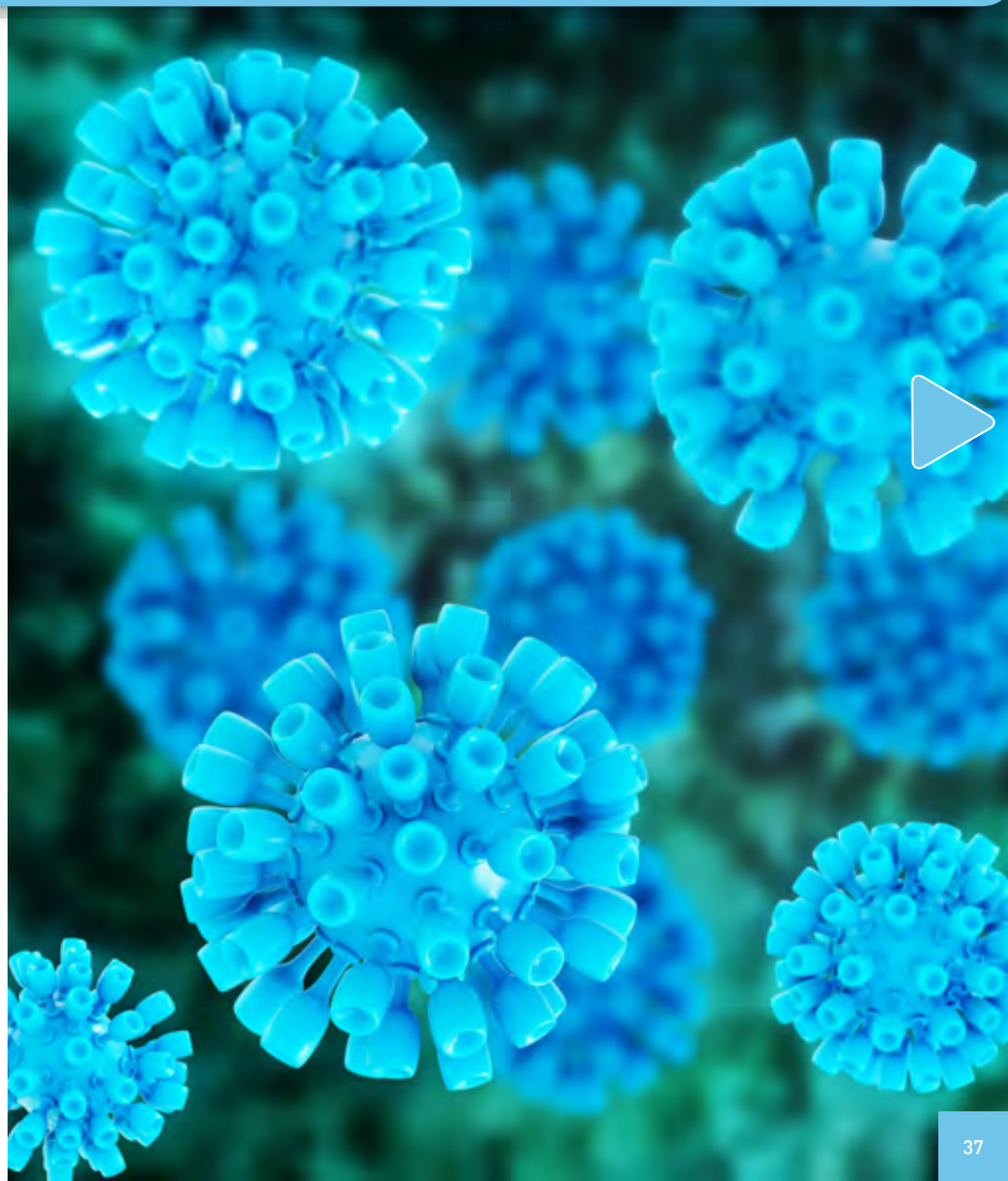
4 SETTIMANE DI TERAPIA PERSONALIZZATA PER ERADICARE L'HCV IN PAZIENTI CON PRIMO FALLIMENTO TERAPEUTICO CON I NUOVI FARMACI

Come eradicare l'epatite C in soggetti che hanno fallito un trattamento con antivirali ad azione diretta (DAA)? Secondo uno studio tedesco, basta scegliere una diversa combinazione di DAA somministrati per sole 4 settimane di trattamento. I risultati di questa ricerca, presentati a Barcellona in occasione della 51° edizione dell'International Liver Congress, suggeriscono che grazie alla numerosità dei DAA disponibili, può essere scelta la giusta combinazione per il giusto paziente per eradicare il virus. Nel mondo ci sono 130-150 milioni di persone con infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV), 15 milioni di questi vivono in Europa.

Oggi la terapia per l'HCV si basa sui DAA che sono utilizzati per curare la maggior parte dei pazienti.

"Come risultato dell'emergenza relativa alla resistenza associata alle varianti, il ritrattamento dei pazienti con HCV rimane una sfida" ha dichiarato il **dr. Johannes Vermehren**, dell'Università di Francoforte e autore principale dello studio. "Con tutti i regimi che abbiamo a disposizione può essere osservato fallimento del trattamento, ma c'è una speranza per questi pazienti che consiste nel ritrattamento con combinazioni diverse".

Questo studio, chiamato "The German study" ha analizzato pazienti dopo un primo trattamento fallimento con antivirali ad azione diretta. I dati su questi soggetti derivano da grandi database europei, con informazioni su più di 3500 pazienti, proprio sulla resistenza al trattamento con DAA.
Gli autori hanno sottolineato che i pazienti inclusi nell'analisi



dovevano essere stati trattati con regimi interferon-free e che le combinazioni di farmaci dovevano essere specifiche per ogni genotipo dell'HCV.

Lo studio ha identificato 310 pazienti che non avevano raggiunto una risposta virologica sostenuta (SVR); l'84% dei soggetti con genotipo 1 e il 42% di quelli con genotipo 3 avevano sviluppato resistenza associata alle varianti (RAVs).

Il ri-trattamento è iniziato nel 29% (n=57/195) dei pazienti con genotipo 1; la maggior parte di questi pazienti aveva fallito il trattamento con la combinazione simeprevir e sofosbuvir ed erano stati ritrattati con combinazioni di ledipasvir e sofosbuvir oppure paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.

L'SVR12 è stata raggiunta dal 90% dei pazienti di genotipo 1 ri-trattati; il 23% (16/69) dei pazienti di genotipo 3 erano stati ri-trattati con sofosbuvir, daclatasvir con o senza ribavirina.

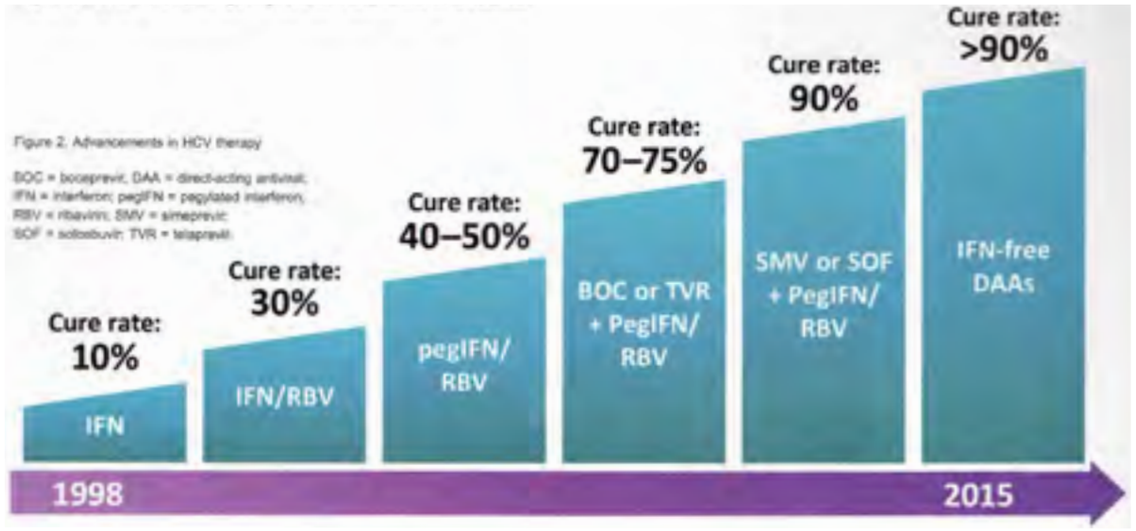
Tutti i pazienti ritrattati, con dati di follow up disponibili, hanno raggiunto l'SVR12.

In conclusione, questo studio mette in evidenza l'attuale problema dei soggetti con HCV e cioè i possibili fallimenti terapeutici. "Il concetto di fallimento del trattamento per l'HCV è in aumento indicando che non abbiamo ancora trovato la giusta combinazione di medicine per il giusto paziente" ha dichiarato il **prof. Frank Tacke**, membro del governing board dell'EASL. Quindi, la comunità scientifica oggi deve impegnarsi soprattutto in questa direzione".

Emilia Vaccaro

KEY POINT

- Dati su 3500 pazienti europei evidenziano il fallimento terapeutico di 310 soggetti trattati con terapie interfern-free.
- Pazienti con genotipo 1 ritrattati con ledipasvir e sofosbuvir oppure paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir hanno raggiunto l'SVR12 nel 90% dei casi. L'SVR è stata anche raggiunta dal 100% dei pazienti con genotipo 3 ri-trattati con sofosbuvir, daclatasvir con o senza ribavirina.
- I trattamenti hanno avuto la durata di sole 4 settimane.



TRATTAMENTO SHORT TERM CON SOFOSBUVIR E LEDIPASVIR, BASTANO 6 SETTIMANE PER CURARE L'EPATITE C ACUTA

In tutti i pazienti con epatite acuta da virus C (HCV), trattati con antivirali ad azione diretta per un breve periodo di trattamento pari a 6 settimane, l'HCV non è rilevabile attraverso dosaggio dopo 12 settimane di follow up. Questi risultati derivano da uno studio investigativo presentato alla 51^ edizione dell'International Liver Congress di Barcellona e i dati riguardano l'associazione sofosbuvir/ledipasvir.

I pazienti infetti da HCV sviluppano infezione acuta che scompare spontaneamente nel 10-50% dei soggetti infetti. Questa infezione raramente viene diagnosticata in fase precoce e purtroppo evolve in maniera subdola fino al danno epatico severo.

Sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) è uno dei regimi utilizzati per curare i pazienti infetti cronicamente e permette il raggiungimento della risposta virologica sostenuta (SVR) nel 95% dei pazienti dopo 12 settimane di trattamento.

Uno studio pilota tedesco (The German HepNet Acute HCV IV study) guidato da **Katja Deterding** dell'Hannover Medical School ha valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con SOF/LDV per 6 settimane senza ribavirina in pazienti con infezione acuta da HCV di genotipo 1. Lo studio è stato disegnato a singolo braccio, multicentrico (10 centri) arruolando 20 pazienti tra novembre 2014 e ottobre 2015.

Come ha dichiarato la dr.ssa Deterding: "Considerando il costo elevato del trattamento con SOF/LDV e gli effetti collaterali associati al trattamento, abbiamo pensato di valutare l'efficacia di una durata più breve dello stesso in pazienti con infezione acuta."

La maggior parte dei pazienti erano maschi (60%) con un'età media di 46±12 anni.

I fattori di rischio per l'infezione da HCV erano la trasmissione sessuale (55% dei pazienti, in circa la metà di questi si trattava di uomini che facevano sesso con altri uomini), procedure mediche/punture con aghi nel 25%, uso di droghe nel 5% dei pazienti, cura delle unghia nel 5% e cause non specificate nel rimanente 10%.

Prima dell'inizio del trattamento sono state dosate l'alanina aminotransferasi (ALT) e i livelli di bilirubina dando i seguenti valori 882 U/l e 3.1 mg/dl, rispettivamente.

La carica virale media per l'RNA dell'HCV era pari a 4.9 log10 IU/ml (range 3.3-6.7) allo screening: 11 pazienti erano infetti da genotipo 1a e 9 pazienti da genotipo 1b.

Tutti e 20 i soggetti hanno completato il trattamento di 6 settimane e il follow up alla settimana 4; 18 pazienti hanno completato l'intero follow up fino alla settimana 12, i due rimanenti sono ancora in follow up.

L'evento avverso (EA) più frequente è stato l'affaticamento, nel 30% dei casi. Si sono verificati anche EA non collegati al trattamento.

Al follow up di 12 settimane l'89% dei pazienti aveva un ALT nella norma e tutti i pazienti avevano livelli di bilirubina normali. Sia al follow up di 4 settimane che a quello di 12, i livelli di RNA dell'HCV non erano dosabili in alcun paziente.
"La nostra ricerca-ha commentato il **prof. Heiner Wedemeyer**, autore senior dello studio-dimostra non solo che la combinazione di sofosbuvir e ledipasvir è sicura, ben tollerata ed efficace in pazienti con infezione acuta da HCV di genotipo 1, che hanno malattia epatica severa con livelli elevati degli enzimi epatici, ma anche che un trattamento breve non diminuisce l'efficacia della terapia".

In conclusione, il trattamento per 6 settimane con sofosbuvir e ledipasvir è sicuro, ben tollerato e altamente efficace nei pazienti con genotipo 1 dell'infezione acuta da HCV. La minore durata del trattamento diminuisce i costi rispetto ai trattamenti utilizzati per l'infezione cronica e potrebbe diminuire la diffusione dell'HCV nelle popolazioni a rischio. Come ha evidenziato il **prof. Frank Tacke** membro del board scientifico dell'EASL: "Dobbiamo guardare avanti ed estendere i risultati di questo studio per cambiare in meglio la pratica clinica".

Emilia Vaccaro

Dott.ssa Alessandra Mangia

GUARDA IL VIDEO

KEY POINT

- L'infezione acuta da virus dell'epatite C scompare spontaneamente solo nel 10-50% dei pazienti.
- Dopo trattamento di 6 settimane con sofosbuvir/ledipasvir l'RNA dell'HCV non è più dosabile in alcun paziente, nè al follow up di 4 settimane e neppure dopo 12 settimane.
- In pazienti con infezione acuta da virus dell'HCV il trattamento di sole 6 settimane con sofosbuvir/ledipasvir si è mostrato efficace, sicuro in pazienti di genotipo 1.

Bibliografia

LB08-Deterding K. et al. Six week of sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) are sufficient to treat acute hepatitis C virus genotype 1 monoinfection: the HepNet acute HCV IV study. ILC2016

POSSONO BASTARE 4 SETTIMANE PER CURARE L'EPATITE C? DALL'EASL DI BARCELLONA LE PRIME CONFERME

Una nuova molecola iniettabile, per ora denominata RG-101, somministrata in combinazione con farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) è risultata ben tollerata nei pazienti con infezione da virus dell'epatite C (HCV) e ha consentito il raggiungimento della risposta virologica sostenuta nei pazienti con genotipo 1 e 4 in sole 4 settimane di trattamento.

I risultati di questo studio di fase II, che ha considerato pazienti naive al trattamento, sono stati presentati a Barcellona durante la 51° edizione dell'International Liver Congress e provengono da un'analisi ad interim. Lo studio è tutt'ora in corso per valutare la risposta virologica fino a un follow up di 48 settimane.

Sviluppato dalla biotech americana Regulus Therapeutics,RG-101 è un farmaco in studio come terapia per l'HCV; entra negli epatociti e ha come target il micro-RNA-122 della N-acetilgalattosamina.
Il micro-RNA (miR)-122 è l'miR più abbondante nel fegato ed è fondamentale per la replicazione del virus dell'HCV.

I farmaci che interferiscono con l'miR-122 possono inibire la replicazione virale, agendo in una fase precoce del ciclo vitale del virus come i DAA ad oggi approvati.
RG-101 ha mostrato buona tollerabilità e attività in volontari sani e pazienti con HCV.

Ad oggi il trattamento standard per l'HCV consiste in un ciclo di 12 settimane di terapia con agenti orali DAA.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia di 4 settimane di trattamento combinato con RG-101 e DAA orali in pazienti con genotipo 1 e 4.
Come ha dichiarato il **dr. Mihaly Makara** del Buda Hepatology Centre di Budapest, autore principale dello studio: "Questi risultati preliminari indicano il ruolo potenziale dell'RG-101 insieme alla terapia orale a base di DAA nel fornire un regime contro l'epatite C efficace e molto rapido, di sole 4 settimane. Speriamo che i dati del follow up di 48 settimane confermino questo trend".

Andando allo studio, sono stati arruolati 79 pazienti con infezione cronica da HCV di genotipo 1 e 4 che non aveva ricevuto precedenti trattamenti. Ogni paziente ha ricevuto un'iniezione sottocutanea di 2 mg/kg di RG-101 al giorno 1, insieme al trattamento per 4 settimane con DAA (sia ledipasvir/sofosbuvir, simeprevir o daclatasvir), seguito da una seconda iniezione di 2mg/kg di RG-101 al giorno 29.

La carica virale media al basale nei pazienti era di 5.805 IU/mL. L'analisi ad interim ha valutato la risposta virologica a 8 e 12 settimane post-trattamento.

L'età media dei pazienti era di 45 anni, il 54.4% erano donne e il 77.2% dei pazienti avevano genotipo 1, la maggior parte avevano fibrosi di grado 0-1 (86.1%).

L'analisi ad interim ha mostrato che il 97.4% (37/38) e il 100% (14/14) dei pazienti a 8 e a 12 settimane, rispettivamente, hanno avuto una risposta virologica elevata. Questa è stata determinata determinando i livelli di HCV "al disotto dei limiti di quantificazione.

KEY POINT

- RG-101 è un farmaco in studio come terapia per l'HCV; entra negli epatociti e ha come target il micro-RNA-122 della N-acetilgalattosamina, fondamentale per la replicazione del virus dell'HCV
- Il trattamento consiste in un'iniezione sottocutanea di 2 mg/kg di RG-101 al giorno 1 insieme al trattamento per 4 settimane con DAA (sia ledipasvir/sofosbuvir, simeprevir o daclatasvir), seguito da una seconda iniezione di 2mg/kg di RG-101 al giorno 29
- Dopo 8 e 12 settimane di follow up, il 97.4% (37/38) e il 100% (14/14) dei pazienti ha raggiunto l'SVR, rispettivamente per il genotipo 1 e 4.

La terapia di combinazione si è mostrata generalmente ben tollerata; gli effetti avversi sono stati per la maggior parte lievi, inclusi mal di testa e affaticamento riportati nell'11.4% dei pazienti.

In conclusione , come ha commentato il **prof. Tom Hemming Karlsen**, vice segretario dell'EASL: "incoraggiante vedere che all'orizzonte una potenziale terapia che potrebbe limitare la durata del trattamento. Aspettiamo molto speranzosi i dati del follow up a 48 settimane".

Emilia Vaccaro

Bibliografia

GS08 -ILC 2016 Barcellona. Horvarth G. et al. RG-101 in combination with 4 weeks of oral direct acting antiviral therapy achieves high virological response rates in treatment naive genotype 1 and 4 chronic hepatits C patients: interim results from a randomised, multi-center, phase 2 study.

LISTE TRAPIANTI DI FEGATO, RIDUZIONE DEL 20% GRAZIE ALLA POTENTE AZIONE DEGLI ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA

Le liste trapianti di fegato si riducono. È questo il dato importante che emerge da un'analisi effettuata da ricercatori italiani dell'Ospedale Niguarda di Milano che hanno evidenziato come il 35% dei pazienti con epatite C, trattato con terapia antivirale di seconda generazione, migliora la sua condizione di malattia epatica al punto da non essere più considerato urgente per un trapianto. Lo studio è stato presentato a Barcellona in occasione dell'International Liver Congress. I ricercatori hanno evidenziato che questo dato si traduce in un 20% in meno di lunghezza delle liste trapianti.

Il danno epatico severo, quello che tutti conosciamo come cirrosi scompensata è una situazione che può portare al decesso del paziente se non si ricorre in tempi brevi al trapianto (per errato funzionamento del fegato).

I pazienti con cirrosi scompensata rappresentano il 30% degli adulti in lista per un trapianto epatico; per dare due numeri del problema, in Europa si parla di 8.500 pazienti e in US di 15.000 persone e ci si aspetta un aumento di questo numero in futuro. In US il 16% dei pazienti muore prima di arrivare al trapianto.

«Questa esperienza è stata proposta dall'ELITA , la società europea sul trapianto di fegato. L'obiettivo di questo studio è stato quello di verificare se gli antivirali ad azione diretta (DAA) potessero favorire il miglioramento clinico tale da consentire il de-listaggio almeno in un sotto-gruppo di pazienti» ha dichiarato, ai microfoni di pharmastar, il **dr. Luca Belli**, dell'Unità di Gastroenterologia ed Epatologia dell'Ospedale Niguarda di Milano e autore principale dello studio.

Lo studio ha, quindi, valutato se e quali pazienti potevano essere inattivati grazie al miglioramento delle condizioni cliniche e successivamente delistato nella real life e, quindi, dalle liste di attesa per trapianto.

Dottor Luca Belli

GUARDA IL VIDEO

Lo studio europeo retrospettivo, di coorte ha coinvolto 11 centri (6 in Italia, 3 in Francia, 1 in Spagna e 1 in Austria) è stato condotto in un anno su 134 candidati a trapianto epatico con cirrosi da HCV scompensata e senza carcinoma epatocellulare, il tipo più comune di cancro epatico.

Questi pazienti sono stati trattati con diverse combinazioni di antivirali ad azione diretta (DAA-sofosbuvir/ribavirina oppure sofosbuvir associato a un altro inibitore di NS5A) utilizzate per la cura della maggior parte dei pazienti con HCV.

L'incidenza cumulativa di pazienti inattivati e delistati è stata del 16% e 0% dopo 24 settimane e del 35% e 20% dopo 48 settimane dall'inizio dei DAA.
I pazienti inattivati, e che quindi avevano meno urgenza di ricorso al trapianto (n=25), hanno dimostrato una media di 11% (o 4 punti) di decremento nella severità della malattia basandosi sul punteggio MELD (modello di valutazione della fase finale di malattia epatica), che è la scala più comune di valutazione della severità della malattia e dell'urgenza di ricorso al trapianto.
Questi pazienti sono anche migliorati di un 20% (o di tre punti) nel punteggio Child-Pugh, altra scala comunemente usata per valutare la prognosi di malattia epatica cronica, inclusa la cirrosi.

«A fronte di un elevatissima risposta virologica-ha aggiunto il dr. Belli- abbiamo osservato anche un significativo miglioramento clinico che ha consentito il de-listaggio in circa il 20% dei pazienti dopo circa un anno dall'inizio della terapia. I pazienti avevano un regressione dei sintomi della cirrosi scompensata e quindi non più ascite, non più encefalopatia e un significativo miglioramento dei parametri biochimici. Abbiamo valutato anche sei possibili predittori di de listing e certamente il valore del MELD, al baseline è molto importante».
Il punteggio MELD è una misura numerica, realistica, del rischio di mortalità nei pazienti nella fase terminale della malattia epatica e può aiutare a prioritizzare l'allocazione dei fegati per i trapianti. Il punteggio va da 6, per i pazienti con malattia meno severa, a 40 per quelli che hanno malattia critica e determina l'urgenza di trapianto per un determinato paziente. «Tanto più basso è il MELD tanto più alta è la probabilità che un paziente possa essere de-listato; risulta particolarmente importante la variazione del MELD, e anche dell'albumina, nelle prime 12 settimane di trattamento» ha precisato il dr. Belli.
Il punteggio Child Pugh misura la severità della malattia epatica cronica tenendo in considerazione bilirubina, INR, albumina sierica, ascite e la presenza di encefalopatia epatica; può variare da un punteggio di 5, per i soggetti con malattia meno avanzata, a 15 per quelli con malattia critica.

KEY POINT

- In caso di malattia epatica severa l'unico trattamento salva-vita è il ricorso al trapianto di fegato
- Il 35% dei pazienti in lista d'attesa possono avere inattivazione del virus dell'epatite C grazie al trattamento con antivirali ad azione diretta; il 20% dei pazienti in lista d'attesa, dopo inattivazione, possono essere eliminati da tali liste permettendo l'avanzamento in lista di pazienti con reale bisogno di trapianto.
- Il punteggio MELD e la variazione del MELD e dell'albumina nelle prime 12 settimane dall'inizio del trattamento sono fattori predittivi di de-listing.

In conclusione, nei pazienti cirrotici in lista d'attesa per trapianto epatico, i DAA di seconda generazione favoriscono l'inattivazione e il delistaggio in circa un paziente su tre e di un paziente su quattro in un anno, rispettivamente. I pazienti con un punteggio MELD più basso hanno più alte possibilità di essere delistati.
I punteggi di cui tener conto sono il MELD e la variazione del MELD e dell'albumina nelle prime 12 settimane dall'inizio del trattamento. "Questi risultati mostrano notevoli miglioramenti nella prospettiva per alcuni di questi pazienti con HCV e cirrosi scompensata" ha commentato il **prof. Laurent Castera**, segretario generale dell'EASL. "Trattare questi pazienti con antivirali ad azione diretta potrebbe aiutare i soggetti con un bisogno più urgente di un trapianto di fegato a riceverlo prima, e a diminuire i decessi che si verificano in pazienti in lista di attesa."

Emilia Vaccaro

Bibliografia

PS036 Belli L.S. et al. Impact of direct anti-viral agents on inactivation/de-listing of liver transplant candidates listed for decompensed C cirrhosis: a european study. ILC2016

LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR, ASSOCIAZIONE EFFICACE E SICURA ANCHE NEGLI ADOLESCENTI

Gli adolescenti trattati con la combinazione ledipasvir/sofosbuvir raggiungono il 97% di risposta virologica sostenuta, percentuale simile a quella raggiunta da pazienti adulti, con effetti collaterali lievi. È quanto presentato a Barcellona in occasione dell'International Liver Congress 2016.

I bambini rappresentano circa il 10% delle persone infette da virus dell'epatite C (HCV), alcuni di questi piccoli pazienti sviluppano malattia cronica e sono a rischio di complicanze.

"Gli antivirali ad azione diretta hanno trasformato il trattamento di pazienti adulti con epatite cronica C, ma lo standard di cura per i bambini e gli adolescenti è ancora limitato alla formulazione di interferone peghilato e ribavirina per un periodo di tempo di 24 a 48 settimane" ha precisato Sanjay Bansal, del Kings college Hospital di Londra, uno degli autori dello studio che ha presentato il lavoro al congresso. "Questa combinazione a dose fissa di ledipasvir e sofosbuvir rappresenta un'opzione di trattamento importante per i pazienti adolescenti con infezione cronica da epatite C".

In questa primo studio, di fase II, senza interferone, negli adolescenti, Bansal e colleghi hanno trattato, per 12 settimane con ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg, una volta al giorno), in uno studio in aperto, 100 adolescenti dai 12 ai 17 anni, che erano già stati trattati o naive, con e senza cirrosi.

L'endpoint primario e secondario erano l'SVR12 e l'SVR4, rispettivamente (RNA per l'HCV<del più basso limite di quantificazione).

È stata, innanzitutto, condotta una prima fase dello studio solo su 10 pazienti per valutazioni di farmacocinetica in modo da confermare la dose utilizzata negli adulti anche per gli adolescenti. L'età media dei partecipanti era di 15 anni, l'81% aveva il genotipo 1 del virus, il 20% erano già stati trattati e un solo partecipante aveva cirrosi.

La maggior parte dei pazienti aveva genotipo 1a (GT1a-81%) principalmente adolescenti di sesso femminile infettate dalla madre con infezione verticale.

Lo studio di farmacocinetica ha mostrato che la combinazione a dose fissa già in uso per gli adulti ha prodotto esposizioni plasmatiche paragonabili a quelle osservate negli adulti.

Nel complesso, 97 dei 100 pazienti ha raggiunto l'SVR12; tre pazienti hanno abbandonato lo studio al follow-up dopo il raggiungimento dell'SVR4 (che era stata raggiunta dal 100% dei soggetti). Tutti e 20 i pazienti pre-trattati hanno raggiunto l'SVR12.

Il 72% dei partecipanti ha avuto un evento avverso (AE) , ma l'entità era sempre lieve o moderata. Gli AE più comuni sono stati mal di testa (28%), affaticamento (13%), diarrea (13%), nausea (12%) e vomito (10%).

In conclusione, il regime a base di ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane alla dose utilizzata per gli adulti comporta in raggiungimento della SVR in quasi tutti i giovani pazienti ed è ben tollerato. Questo studio è stato esteso con la stessa combinazione a dose fissa in bambini dai 3 ai 12 anni ma non si hanno ancora i risultati.

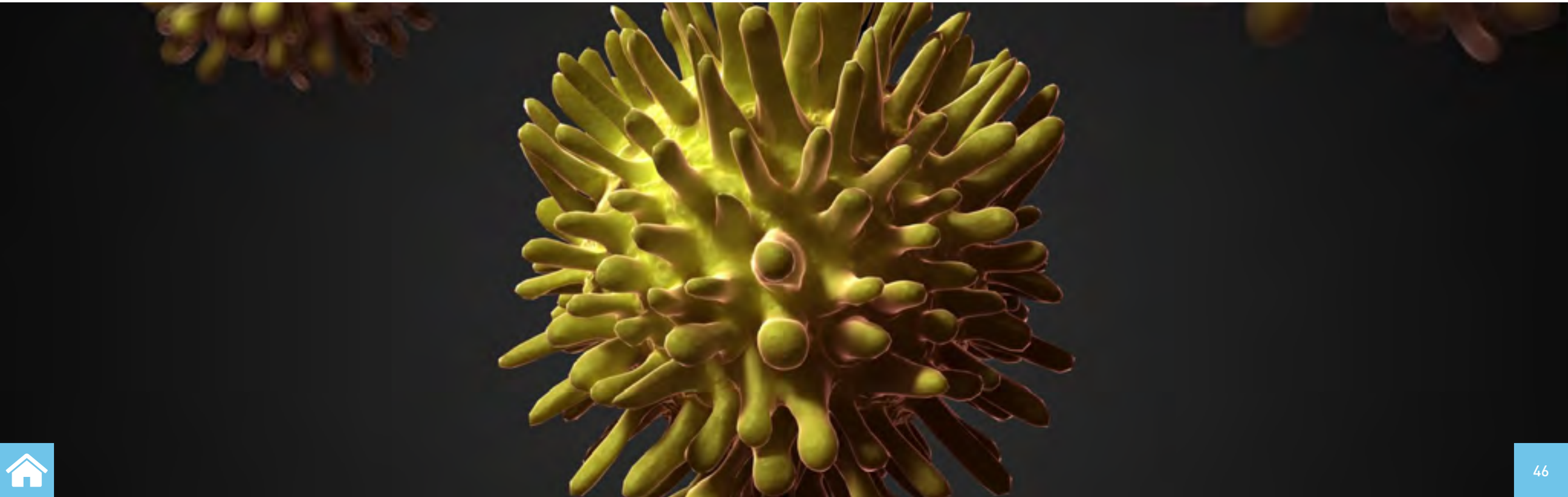
Emilia Vaccaro

KEY POINT

- Ad oggi bambini ed adolescenti con infezione cronica da HCV possono essere trattati solo con terapie a base di interferone e ribavirina
- L'associazione ledipasvir/sofosbuvir si è mostrata efficace e sicura in tutti i pazienti trattati sia naive che già trattati in precedenza
- È in corso il prolungamento di questo studio su pazienti più piccoli (3-12 anni)

Bibliografia

GS17-Schwarz K. et al. High rates of SVR12 in adolescent treated with the combination of ledipasvir/sofosbuvir. ILC2016



EPATITE C, NUOVI DATI SU ELBASVIR/GRAZOPREVIR DAL CONGRESSO EUROPEO DI BARCELLONA

Nei prossimi mesi, i pazienti europei con infezione da virus dell'epatite C, genotipo 1 e 4, potrebbero avere a disposizione una nuova opzione terapeutica: elbasvir/grazoprevir, che dopo essere stata approvata negli Stati Uniti e in Canada, è in attesa di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'Unione Europea.

Si tratta di una terapia orale in compresse, una sola pillola al giorno, a dose fissa, costituita dalla combinazione di grazoprevir (inibitore della proteasi NS53/4A) ed elbasvir (inibitore del complesso di replicazione NS5A).

A Barcellona, dove è in corso il 51° International Liver Congress annuale dell'European Association for the Study of the Liver (EASL), viene presentato un interessante corpus di 10 studi clinici sull'epatite C, a ulteriore conferma della solidità dei dati sul profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità della combinazione elbasvir/grazoprevir: un farmaco testato, negli anni, in un vasto e robusto programma di studi clinici con più di 2.000 pazienti arruolati, che evidenziano la sua idoneità a essere somministrato a una ampia popolazione di pazienti, compresi quelli più "fragili" con cirrosi compensata, insufficienza renale grave, malattie ematologiche o precedenti fallimenti terapeutici.
In pochi anni sono stati compiuti grandi passi avanti nella cura dell'epatite C. Sebbene la ricerca si confronti ancora con bisogni clinici non soddisfatti come l'esigenza di semplificare i regimi terapeutici e la gestione di popolazioni di pazienti complessi, ormai popolazioni di pazienti sempre più ampie hanno la possibilità di guarire dall'infezione HCV in pochi mesi.

Professor Savino Bruno

GUARDA IL VIDEO

La combinazione elbasvir/grazoprevir ha raggiunto tassi di risposta virologica sostenuta superiori al 90-95% in diversi studi clinici su differenti categorie di pazienti, come nello studio di fase III C-EDGE Head-to-Head, sull'efficacia e sicurezza di elbasvir/grazoprevir vs la combinazione sofosbuvir/peginterferone/ribavirina.

«Ad oggi la combinazione grazoprevir/elbasvir ha mostrato un buon profilo di efficacia e sicurezza su un'ampia popolazione di pazienti, compresi quelli con insufficienza renale terminale in dialisi e i cirrotici compensati in classe A di Child – afferma **Savino Bruno**, Professore straordinario di Medicina Interna alla Humanitas University Medicine di Rozzano (Mi-

lano) – con una sola pillola al giorno, senza ribavirina, nei pazienti italiani infettati dal genotipo 1b che da noi è il più frequente.»

La combinazione elbasvir/grazoprevir può rappresentare una chance terapeutica anche per i pazienti con un sistema immunitario particolarmente compromesso, molto promettente – negli studi clinici – per i pazienti difficili da trattare come quelli che assumono droghe per via iniettiva (PWID – People Who Inject Drugs) e i pazienti con co-morbilità come quelli affetti da insufficienza renale (CKD).

«I pazienti che fanno uso di oppiacei sono una categoria abitualmente esclusa dai trials clinici per lo sviluppo di nuovi farmaci per la cura dell'epatite C – dichiara **Gloria Taliani**, Professore ordinario di Malattie infettive alla Sapienza Università di Roma – nello studio C-EDGE CO-STAR sono stati trattati con grazoprevir/elbasvir circa 300 PWID, di cui il 20% aveva cirrosi: tutti hanno assunto oltre l'80% delle dosi di farmaco raccomandate e la risposta virologica sostenuta è stata del 96-100% nei soggetti con infezione da genotipo 1 e 4. Un'altra categoria di pazienti con un bisogno terapeutico per HCV non pienamente soddisfatto è rappresentata dai dializzati e dai pazienti con insufficienza renale grave; in questa tipologia di pazienti l'impiego della combinazione grazoprevir/elbasvir senza ribavirina ha consentito di raggiungere la guarigione nel 96-100% dei casi con un profilo di sicurezza che può rendere questa opzione terapeutica di grande utilità nella pratica clinica».

I pazienti con malattie ematologiche infetti da HCV rappresentano un'altra classe di pazienti particolarmente fragili per i quali sussistono ancora bisogni terapeutici non soddisfatti che la combinazione grazoprevir/elbasvir può colmare.

«Lo studio C-EDGE IBLD ha arruolato pazienti con emoglobinopatie congenite oppure pazienti con deficit congeniti della coagulazione; sono persone di 35-40 anni con malattia di fegato avanzata che hanno iniziato a fare trasfusioni prima del 1990 e si sono infettate con il virus HCV – spiega **Antonio Craxì**, Professore ordinario di Gastroenterologia all'Università di Palermo – in questi pazienti la risposta terapeutica è stata superiore al 98%. Si tratta di studi di perfezionamento che servono a dire che elbasvir/grazoprevir può rivelarsi utile anche in pazienti particolari, e confermano studi condotti in precedenza su popolazioni generali. Oggi abbiamo dati forti che ci consentono di affermare che questi farmaci possono essere utilizzati in tutte le categorie di pazienti».

Professor Antonio Craxi

GUARDA IL VIDEO

Un aspetto spesso critico nelle terapie con antivirali, anche nel caso dell'HCV, è quello dell'insorgenza di resistenze, che spesso causa il fallimento terapeutico; un ostacolo che in futuro potrebbe essere meno problematico grazie al profilo di efficacia dei nuovi DAAs.

«Le terapie con farmaci moderni anti-HCV sono estremamente efficaci, in grado di ottenere la guarigione in oltre il 90% dei pazienti. Tale straordinario risultato è in parte attenuato, però,

- La combinazione di grazoprevir (inibitore della proteasi NS53/4A) ed elbasvir (inibitore del complesso di replicazione NS5A) è in attesa dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'Unione Europea.

- La combinazione elbasvir/grazoprevir ha raggiunto tassi di risposta virologica sostenuta superiori al 90-95% in diversi studi clinici su differenti categorie di pazienti, compresi quelli con insufficienza renale terminale in dialisi e i cirrotici compensati in classe A di Child

- La combinazione elbasvir/grazoprevir può rappresentare una chance terapeutica anche per i pazienti con un sistema immunitario particolarmente compromesso, pazienti che assumono droghe, pazienti con emoglobinopatie congenite oppure pazienti con deficit congeniti della coagulazione.

dal problema del fallimento alla terapia. Seppure riscontrate in percentuali molto contenute – sottolinea **Carlo Federico Perno**, Professore di virologia all'Università di Roma Tor Vergata – le resistenze virali non solo rendono meno efficaci i farmaci già utilizzati, ma spesso rendono poco o nulla utilizzabili anche altri farmaci di seconda linea. Due le strategie per affrontare il problema, sinergiche tra loro: personalizzare il trattamento, scegliendo i farmaci realmente attivi sulla base dei test di resistenza, e utilizzare i nuovi inibitori del virus HCV, come l'associazione elbasvir/grazoprevir che ha mostrato, negli studi presentati nel recente passato e ad EASL 2016, una sostanziale efficacia anche nei confronti del virus divenuto resistente al primo trattamento».

lbasvir/grazoprevir è un punto d'arrivo, ma la ricerca già guarda al futuro, verso un regime semplificato a tre farmaci con una sola pillola al giorno, senza ribavirina, ridotta tossicità, azione pangenotipica e minore durata di trattamento.

Professor Giovan Battista Gaeta

GUARDA IL VIDEO

«In prospettiva ci sarà la "tripletta", che garantirà un uguale risultato su tutti i genotipi virali HCV esistenti in natura – conclude Savino Bruno – gli studi C-CREST 1 e 2, condotti su 240 pazienti con vari genotipi di HCV per valutare efficacia e sicurezza della combinazione elbasvir/grazoprevir con una terza molecola, MK-3682, che affronta il virus in tre differenti siti di replicazione, hanno dimostrato che l'efficacia terapeutica raggiunta può essere piuttosto elevata, superiore al 90%, e tutti i genotipi HCV sono stati coperti. La percentuale di risposta terapeutica ottenuta appare, dai dati preliminari, migliore di qualunque combinazione DAA disponibile al momento attuale. Inoltre, la tripletta funziona con cicli di 8 settimane di cura, una durata inferiore del 30% rispetto ai regimi di DAA attualmente impiegati, e senza ribavirina».

ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA PER L'HCV, GENERICI EQUIVALENTI AI BRAND?

Gli antivirali ad azione diretta (DAA) generici sono efficaci e sicuri come i farmaci con brand che sono utilizzati nella pratica clinica per curare l'epatite C. Questo dato deriva da uno studio australiano presentato all'International Liver Congress 2016 a Barcellona. I ricercatori hanno evidenziato un' alta risposta virologica sostenuta (SVR) dopo il trattamento con i generici di sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir e ribavirina, confermando un'efficacia clinica equivalente ai risultati osservati in fase 3 dei test clinici sui trattamenti combinati di marca.
Gli alti costi dei DAA con brand impediscono l'accesso al trattamento in molti Paesi.
Gli antivirali generici vengono prodotti in serie e sono disponibili a meno dell'1% del prezzo di vendita dei loro omologhi di marca. Farmaci che costano 94.000 dollari a persona negli Stati Uniti attualmente possono essere ottenuti a meno di 1.000 dollari come generici, e un trattamento della durata di 12 settimane potrebbe in futuro costare anche 200 dollari.

Il problema è che i pazienti devono importare i farmaci generici da Paesi che non riconoscono i brevetti farmaceutici, come l'India, che hanno una consolidata industria dei farmaci generici e potrebbero non sapere esattamente quello che stanno ottenendo.
L'obiettivo di questa analisi è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di DAA generici importati legalmente per uso personale da ogni paziente, in particolare è stato valutato se i farmaci generici fossero chimicamente equivalenti a quelli con brand e se funzionassero come i prodotti di marca
Questo studio, chiamato REDEMPTION-1, ha arruolato 448 pazienti da tutto il mondo (Australia, Stati Uniti, Regno Unito, Canada, Europa, Sud-est asiatico e Africa) attraverso la piattaforma web fixhepc.com, che aiuta le persone a importare farmaci, e li segue nel corso della terapia.

Professor Antonio Craxì

GUARDA IL VIDEO

Questi farmaci generici sono stati valutati per la qualità in Australia, con cromatografia liquida di alta precisione, risonanza magnetica nucleare e spettroscopia di massa.
I pazienti sono stati valutati pre-trattamento, durante il trattamento, e poi alle settimane 4 (SVR4) e 12 (SVR12) dopo la fine del trattamento.

"I nostri dati ad interim suggeriscono una possibile soluzione per i pazienti affetti da epatite C in aree in cui l'accesso al trattamento è stato ristretto a causa dei prezzi elevati richiesti per il trattamento di marca", ha dichiarato

GUARDA IL VIDEO

il dottor James Freeman, GP2U Telehealth, Hobart, Australia e autore principale dello studio. "Considerando il prezzo accettabile dei farmaci antivirali ad azione diretta generici, potremmo trattare l'intera epidemia globale di epatite C. Inoltre, se un paziente è guarito dall'epatite C, migliora anche la sopravvivenza, e ci sono minori rischi di cancro al fegato e cirrosi epatica. I pazienti curati potrebbe tornare al lavoro, con ulteriori vantaggi economici per la società".

Dei 419 pazienti trattati, 3 hanno ricevuto sofosbuvir/ribavirina, 187 sofosbuvir/ledipasvir, 20 sofosbuvir/ledipasvir/ribavirina, 183 sofosbuvir/daclatasvir e 26 sofosbuvir/daclatasvir/ribavirina. Il 30% dei pazienti aveva cirrosi, il 64% erano di genotipo 1, il 5% di genotipo 2, il 28% genotipo 3 e il 3% genotipo 4,5 o 6.

I risultati provvisori mostrano che per il genotipo 1, il tasso globale di SVR è stato del 95%. Il trattamento con sofosbuvir e ledipsavir generici ha portato a tassi di SVR4 del 93% e il trattamento con sofosbuvir e daclatasvir generici ha portato a tassi di SVR4 del 97%.

"In tutti i genotipi, il tasso di SVR è stata del 94% dopo il trattamento con DAA generici. Ciò indica che tali molecole sono in grado di fornire le stesse percentuali di successo degli equivalenti di marca, ma a un prezzo che è 1/100 ° del costo attuale", ha spiegato il dottor James Freeman.

"È chiaro il ruolo che potrebbero avere i trattamenti generici come questi per le persone con epatite C in tutto il mondo. Le implicazioni di una maggiore disponibilità di questi farmaci potrebbero essere enormi, dando a sempre più persone la possibilità di una 'cura' per quello che è spesso una condizione debilitante", ha detto il **professor Laurent Castera**, segretario generale dell'EASL.

Per quanto riguarda l'Italia , il prof. Luca Pani direttore generale di AIFA ha risposto alla domanda di un giornalista, in una conferenza stampa durante un workshop organizzato da Eupati, sull'arrivo nel breve periodo dei

generici in Italia "Non avremo in Italia il farmaco generico, per il semplice motivo che noi facciamo parte del Patent cooperation treaty (Trattato di cooperazione in materia di brevetti) che prevede che noi rispettiamo i brevetti perché gli altri rispettano i nostri. L'Italia è disposta ad avere le Ferrari cinesi che costano 400 volte di meno della Ferrari di Maranello? Se è disposta allora noi possiamo violare i trattati".

Emilia Vaccaro

Bibliografia

LB03-Freeman J. et al. High sustained virological response rates using generic Direct Acting Antiviral treatment for Hepatitis c, imported into Australia. ILC2016

Andrieux-Meyer I, et al. Disparity in market prices for hepatitis C virus direct-acting drugs. The Lancet Global Health. Volume 3, No.11, e676-e677, November 2015.

KEY POINT

- Alcuni pazienti, in attesa di cure per l'epatite C nel proprio Paese, importano farmaci generici da Paesi che non riconoscono i brevetti farmaceutici, come l'India, che hanno una consolidata industria dei farmaci generici ma che potrebbero non sapere esattamente quello che stanno ottenendo.
- Secondo uno studio australiano gli antivirali ad azione diretta (DAA) generici sono efficaci e sicuri come i farmaci con brand che sono utilizzati nella pratica clinica per curare l'epatite C.
- Come ha precisato il prof. Luca Pani, direttore generale di AIFA: "Non avremo in Italia il farmaco generico, per il semplice motivo che noi facciamo parte del Patent cooperation treaty (Trattato di cooperazione in materia di brevetti) che prevede che noi rispettiamo i brevetti perché gli altri rispettano i nostri".

IMPATTO DELL'INFEZIONE DA HIV SULL'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO ANTI EPATITE C, RISULTATI CONTRASTANTI IN DUE STUDI

Due studi presentati al Congresso EASL di Barcellona mostrano conclusioni differenti riguardo l'impatto dell'infezione da HIV sulla risposta ai trattamenti antivirali ad azione diretta nei pazienti con epatite C.

Secondo il primo studio, condotto da un gruppo spagnolo dell'Università di Siviglia, la presenza del virus HIV riduce dell'11% il tasso di SVR a 12 settimane nei pazienti con infezione da HCV trattati con regimi antivirali ad azione diretta contenenti interferone e del 6% il tasso di SVR a 12 settimane nei soggetti trattati con regimi antivirali senza interferone, rispetto ai pazienti con la sola infezione da HCV.

Al contrario, uno studio retrospettivo basato su dati di vita reale dell'assistenza sanitaria dei veterani USA mostra un tasso di SVR a 12 settimane che supera l'88% nei pazienti con infezione da HCV trattati con i nuovi farmaci ad azione diretta, senza alcun impatto significativo sulla risposta al trattamento dovuto alla confezione con HIV.

Studio spagnolo

Lo studio spagnolo è un trial prospettico multicoorte, condotto in pazienti con confezione HIV-HCV o con la sola infezione da HCV, che avevano iniziato al terapia antivirale con farmaci ad azione diretta presso i centri di malattie infettive di 33 ospedali in Spagna.

Gli endpoint principali dello studio erano l'SVR a 12 settimane post trattamento e il tasso di interruzione della terapia a causa di eventi avversi.

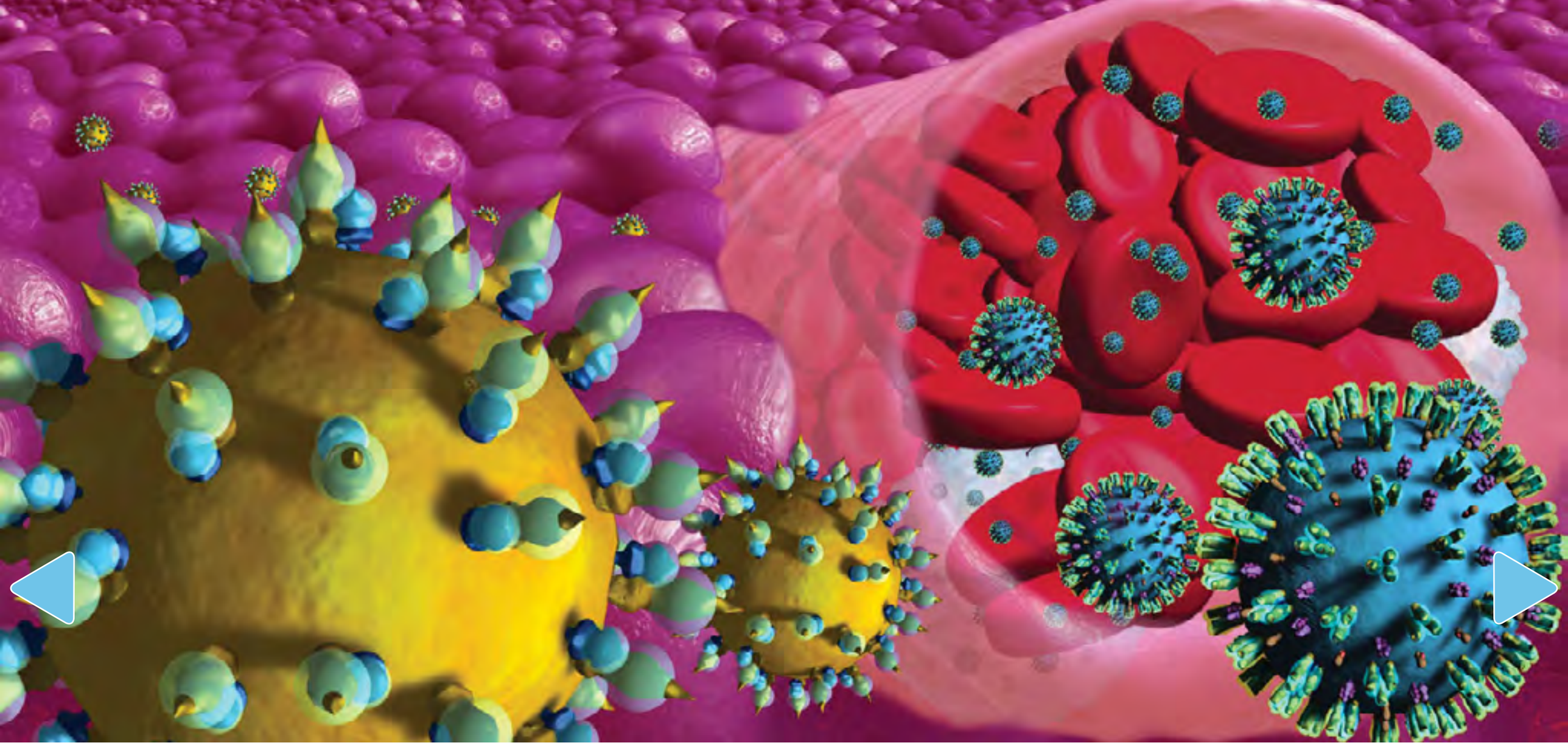
L'età media dei partecipanti con confezione HIV-HCV era pari a 50 anni, mentre quella dei pazienti con la sola infezione da HCV era pari a 51. La maggior parte (44%) dei soggetti con coinfezione HIV-HCV presentava infezione da HCV di genotipo 1a, mentre la maggior parte dei pazienti con la sola infezione da HCV (49%) presentava una infezione da HCV di genotipo 1b. Del primo gruppo, il 70% presentava cirrosi, rispetto al 49% dei pazienti con la sola infezione da HCV. L'87% dei pazienti coinfetti aveva un livello HCV RNA > 106 IU/ml, rispetto all'85% dei pazienti con la sola infezione da HCV. Il 36% dei pazienti con confezione era naive al trattamenti per l'epatite C, rispetto al 47% dei pazienti con la sola infezione da HCV.

Dei 1.443 soggetti inclusi, 1.024 (70,1%) hanno raggiunto l'SVR12. Dei pazienti analizzati, il 57,3% aveva ricevuto una terapia senza interferone.

L'SVR12 nei soggetti con confezione HIV-HCV e senza HIV, trattati con farmaci ad azione diretta senza interferone era pari rispettivamente al 55,6% e al 66,9% e all'87,6% e al 94,3% rispettivamente nei pazienti con confezione e senza HIV trattati con terapie ad azione diretta con interferone (p=0,005).

Il 4,9% dei soggetti con confezione ha abbandonato la terapia a causa di eventi avversi, rispetto al 4,3% dei pazienti con la sola infezione da HCV (p=0,687).

Nelle analisi multivariate aggiustate per età, sesso, genotipo di HCV e livello di HCV-RNA al basale (OR aggiustato: 0,569, IC 95% 0,396-0,816, p=0,002), il non aver risposto alla terapia precedente (OR aggiustato: 0,482, IC 95% 0,273-0,851, p=0,012), l'essere naive al trattamento considerando le ricadute come ca-



tegoria di riferimento (OR aggiustato: 0,534, IC 95% 0,317-0,898, p=0,018), la presenza di cirrosi al basale, (OR aggiustato: 0,612, IC 95% 0,048-0,874, p=0,007) e l'aver ricevuto una terapia senza interferone (OR aggiustato: 7,9, IC 95% 5,373-11,616, p=7,87 * 10-26) erano fattori indipendentemente associati con l'SVR12.

"I risultati dello studio dimostrano l'impatto dell'infezione da HIV sull'efficacia del trattamento antivirale", spiega **Karin Neukam**, dell'Università di Siviglia, l'autore principale dello studio, "Dobbiamo tenere d'occhio i pazienti con confezione HIV-HCV per assicurarci che ricevano il trattamento di cui hanno bisogno".

Studio americano

Lo studio americano ha stimato l'efficacia nella vita reale della terapia con simeprevir/sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir in pazienti trattati nell'ambito dell'assistenza sanitaria dei veterani USA, analizzando l'impatto dell'infezione da HIV sull'efficacia del trattamento.

I criteri di arruolamento erano la terapia con uno dei trattamenti sopraelencati e la presenza di dati di follow up con un test della carica virale effettuato almeno 12 settimane dopo il trattamento. L'efficacia del trattamento era definita come il raggiungimento dell'SVR12 post trattamento.

In totale sono stati analizzati 9.604 pazienti con epatite C. Di questi, 408 (4,2%) presentava la confezione con HIV. Il 79% dei pazienti con confezione HIV-HCV presentava un'infezione da HCV di genotipo 1 e il 66% era stato trattato con ledipasvir/sofosbuvir). La maggior part dei pazienti trattati con simeprevir/sofosbuvir presentava cirrosi. Il grado di severità della malattia epatica era simile tra i pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir.

Il tasso stimato di risposta virologica sostenuta per i pazienti coinfetti era pari all'88,3% per i soggetti trattati con simeprevir/sofosbuvir, al 93,3% per i pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir e dell'88,9% per i pazienti trattati con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir. Le percentuali corrispondenti per i pazienti con la sola infezione da HCV erano pari rispettivamente all'87,3%, al 93,2% e al 93,4%. Per tutti i gruppi di trattamento, le analisi di regressione logistica controllate per le caratteristiche demografiche dei pazienti, per la severità della malattia e per le comorbidità non hanno mostrato un impatto significativo dell'infezione da HIV sull'efficacia del trattamento (OR: 1,067; 0,737-1,544).

"La nostra analisi mostra che per tutti e tre i trattamenti antivirali considerati, non vi è un impatto significativo dell'infezione da HIV sull'efficacia della terapia", spiega **Justin McGinnis** della University of Southern California. "Sappiamo che questi pazienti sono a rischio di progressione della malattia epatica e questi dati suggeriscono che i pazienti coinfetti possono beneficiare del trattamento antivirale".

In conclusione, i risultati dei due studi presentati all'EASL mostrano risultati contrastanti. Ulteriori dati sono quindi necessari per far chiarezza sulla questione.

Elisa Spelta

KEY POINT

- Due studi presentati al Congresso EASL di Barcellona mostrano conclusioni differenti riguardo l'impatto dell'infezione da HIV sulla risposta ai trattamenti antivirali ad azione diretta nei pazienti con epatite C.
- Lo studio spagnolo mostra che la presenza del virus HIV riduce dell'11% il tasso di SVR a 12 settimane nei pazienti con infezione da HCV trattati con regimi antivirali ad azione diretta contenenti interferone e del 6% il tasso di SVR a 12 settimane nei soggetti trattati con regimi antivirali senza interferone, rispetto ai pazienti con la sola infezione da HCV.
- Al contrario, lo studio americano non mostra alcun impatto significativo sulla risposta al trattamento dovuto alla confezione con HIV.

Bibliografia

LBP513 Karin Neukam et al., HIV coinfection impairs response to DAA-based HCV Therapy, ILS 2016

LBP514 Justin McGinnis eta l., Analysis of the impact of HIV co-infection on hepatitis C treatment effectiveness for patients using news direct-acting antivirals. ILS 2016.

HCV IN AUMENTO TRA GLI UOMINI SIEROPOSITIVI CHE FANNO SESSO CON ALTRI UOMINI

Secondo un nuovo studio condotto da un team di ricercatori americani, presentato all'ILC 2016 di Barcellona, nel Regno Unito la prevalenza dell'epatite C negli uomini che fanno sesso con altri uomini (MSM), con infezione da HIV, è aumentata dal 7,3% del 2004 al 9,9% del 2011, rispetto a una prevalenza pressoché stabile negli anni precedenti.

Secondo gli esperti, l'aumento della prevalenza dell'infezione da HCV in questi soggetti è dovuta alle persone ad alto rischio, come quelle che fanno uso di droghe per via iniettiva o di metanfetamine, nonostante l'incidenza elevata di trattamento con i nuovi farmaci ad azione antivirale diretta.

Nello studio, un modello dinamico di trasmissione dell'HCV tra i soggetti MSM con infezione da HIV nel Regno Unito è stato calibrato alla prevalenza dell'HCV (Ab+ o RNA+), all'incidenza e al trattamento tra il 2004 e il 2011 tra i soggetti MSM con HIV arruolati nella coorte UK CHIC. Il modello è stato stratificato per il rischio (alto/basso, in base a fattori associati a un rischio elevato di infezione da HCV tra i soggetti MSM come l'uso di droghe, ecc.).

Gli esperti hanno calcolato la frazione di popolazione attribuibile ai soggetti che diventeranno ad alto rischio attraverso la differenza relativa nelle nuove infezioni cumulative tra il 2015 e il 2025, supponendo che il rischio relativo tra alto e basso rischio fosse pari a 1.

L'epidemia è stata proiettata con il trattamento anti HCV attuale o con il trattamento aggiustato in proporzione, con o senza una riduzione del rischio comportamentale pari al 20%.

Dallo studio è emerso che la prevalenza dell'HCV tra gli uomini MSM HIV positivi nella coorte UK CHIC è aumentata dal 7,3% del 2004 al 9,9% del 2011, rispetto a una prevalenza pressoché stabile degli anni precedenti. (1,02-1,38 per 100 persone/anno). Il modello suggerisce che nella prossima decade il 94% delle infezioni sarà da attribuire ai soggetti ad alto rischio, compreso il 7% di MSM con HIV che fa uso di droghe per via iniettiva e di metanfetamine. Questi individui ad alto rischio hanno contribuito a circa un terzo della prevalenza e dell'incidenza delle infezioni nel 2015.

Con le attuali terapie e i tassi di SVR attuali, la prevalenza dell'infezione potrebbe aumentare dell'11% entro il 2025, per poi stabilizzarsi grazie all'introduzione dei nuovi farmaci. Se il numero delle persone trattate entro un anno dalla diagnosi raggiungerà

l'80%, la prevalenza dell'infezione potrebbe ridursi del 71% nel 2025. Inoltre, con interventi atti a migliorare i comportamenti di questi soggetti, la prevalenza dell'infezione potrebbe ridursi ulteriormente a meno del 2,5% entro il 2025.

In conclusione, questo studio dimostra che l'infezione da HCV è in aumento tra i soggetti MSM con infezione da HIV e questo è dovuto soprattutto ai soggetti ad alto rischio, nonostante i tassi elevati di trattamento. Un riduzione sostanziale dell'infezione potrebbe però essere ottenuta con i nuovi farmaci e con interventi comportamentali.

Elisa Spelta

KEY POINT

- Nel Regno Unito la prevalenza dell'epatite C negli uomini che fanno sesso con altri uomini e con infezione da HIV è aumentata dal 7,3% del 2004 al 9,9% del 2011, rispetto a una prevalenza pressoché stabile degli anni precedenti.
- L'aumento della prevalenza dell'infezione da HCV in questi soggetti è dovuta alle persone ad alto rischio, come quelle che fanno uso di droghe per via iniettiva o di metanfetamine.
- Si stima che nei prossimi 10 anni, il 94% delle infezioni sarà da attribuire ai soggetti ad alto rischio.
- Nuovi farmaci e interventi comportamentali potranno aiutare a contenere l'infezione.

Bibliografia

PS144 Martin et al., Can Targeted HCV direct-acting antiviral treatment as prevention reverse the HCV epidemic amongst men who have sex with men in the UK – epidemiological and Modelling Insights, ILC 2016.

CO-INFEZIONE HIV-HCV, IN ARRIVO UN VACCINO COMBINATO?

Dai 5 ai 7 milioni di persone a livello mondiale presentano una confezione HIV-HCV e l'epatite C è la principale causa di morte non dovuta all'AIDS nei soggetti coinfetti. L'insieme dei due virus riduce significativamente l'aspettativa di vita media dei pazienti che ne sono affetti e se da un lato i nuovi farmaci sono ormai in grado di eradicare l'epatite C, all'orizzonte si prospetta lo sviluppo di un vaccino capace di tenere a bada i due virus. È quanto emerge da uno studio preliminare di fase I presentato all'ILC 2016 di Barcellona. Lo studio è stato condotto dai ricercatori del consorzio Europeo PEACHI guidati da Lucy Dorrell ed Eleanor Barnes dell'Università di Oxford.

Come spiegano gli autori, fino a pochi anni fa la cura dell'epatite C negli individui affetti anche da HIV era pressoché impossibile. Gli effetti collaterali delle terapie risultavano così forti da portare all'immediata sospensione della terapia e il mancato trattamento dell'epatite C e il conseguente danno al fegato rendevano meno efficaci i farmaci per la cura dell'HIV. Oggi, grazie ai nuovi farmaci antivirali, l'eradicazione dell'epatite C non è più un'utopia. Accanto a questo approccio, però, la ricerca sta procedendo nello sviluppo di un possibile vaccino preventivo in grado di bloccare entrambi i virus, anche perché il fenomeno della reinfezione da HCV non è così raro, soprattutto in popolazioni ad alto rischio.

A provare a percorrere questa strada ci ha pensato il team di Dorrell e Barnes dell'Università di Oxford e il team di studiosi italiani della ReiThera (ex Okairos, acquisita da GSK nel 2013), che insieme hanno sviluppato una nuova strategia vaccinale utilizzando adenovirus di scimpanzé sierologicamente distinti, con difetto della replicazione (AdCh3 e ChAdV63) per la simultanea somministrazione di immunogeni della regione conservata di HIV-1 (HIVconsv) e della regione non strutturale di HCV (NSmut).

La vaccinazione è stata seguita da una dose del vaccino eterologo MVA (booster) allo scopo di aumentare la risposta immunitaria (cellule T) specifica contro HIV e HCV nei volontari sani.

Lo studio di fase I ha arruolato 32 volontari sani suddivisi in tre gruppi: il gruppo 1 (n=8) ha ricevuto AdCh3NSmut1 (2,5 x 1010 vp) e MVA.NSmut (2 x 108 pfu) alla settimana 0 e alla settimana 8, rispettivamente, il gruppo 2 (n=8) ha ricevuto ChAdV63.HIVconsv e MVA.HIVconsv alla settimana 0 e alla settimana 8, rispettivamente (5 x 1010 vp e 2 x 108 pfu) mentre il gruppo 3 (n=16), ha ricevuto AdCh3NSmut1 e ChAdV63.HIVconsv nelle stesse dosi dei gruppi precedenti alla settimana 0, seguiti da MVA-NSmut e MVA.HIVconsv alla settimana 8 (entrambi 1 x 108 pfu). Tutti i vaccini sono stati somministrati attraverso iniezioni intramuscolo e il livello di immunogenicità è stato misurato tramite IFN-ƛ ELISpot Assay.

I risultati dello studio hanno mostrato che la vaccinazione con AdCh3NSmut o ChAdV63.HIVcons da soli ha indotto una elevata risposta immunitaria (picco di cellule T) (608,5 ± 374 e 785 ± 753 SFU/106 PBMC, rispettivamente) e le risposte erano marcatamente aumentate dopo la somministrazione del booster (4260 ± 2390 e 3760 ± 2811 SFU/106 PBMC con NSmut e HIVcons rispettivamente come target). La co-somministrazione di dei due vaccini non ha modificato il grado di risposta immunitaria specifica sia contro HCV che contro HIV, rispetto ai due vaccini presi singolarmente. La risposta T cellulare al vaccino anti HCV e al booster era pari a 1184 ± 869 e 5297 ± 3153 SFU/106 PBMC, rispettivamente e di 780 ± 774 e 308 ± 3724 SFU/106 PBMC con il vaccino anti HIV e il booster rispettivamente.

Tutti i vaccini sono stati generalmente ben tollerati senza particolari eventi avversi.

In conclusione, questo studio dimostra che la somministrazione del regime vaccinale contenente il vaccino contro HIV e contro HCV è stato in grado di far rispondere le cellule T del sistema immunitario contro entrambi i virus senza interferenze. Questo risultato rappresenta il punto di partenza verso lo sviluppo di un vaccino utile a contrastare entrambe le infezioni offrendo una nuova strategia per controllare multiple patogeni nello stesso individuo. Il prossimo passo sarà quello di testare il vaccino su un numero più ampio di persone per confermarne l'immunogenicità e la sicurezza.

Elisa Spelta

KEY POINT

- Dai 5 ai 7 milioni di persone a livello mondiale presentano una confezione HIV-HCV e l'epatite C è la principale causa di morte non dovuta all'AIDS nei soggetti coinfetti.
- La somministrazione di un regime vaccinale contenente un vaccino contro HIV e contro HCV è stato in grado di far rispondere le cellule T del sistema immunitario contro entrambi i virus.
- Questo risultato rappresenta il punto di partenza verso lo sviluppo di un vaccino utile a contrastare entrambe le infezioni. Il prossimo passo sarà quello di testare il vaccino su un numero più ampio di persone per confermarne l'efficacia e la sicurezza.

Bibliografia

LBP507 Hartnell et al., Co-administration of chimpanzee adenoviral vectors of different serotypes, for the prevention of HCV and HIV co-infection. ILC 2016.

EPATITE D

- Introduzione
- Interferone alfa efficace contro forme severe di epatite D

L'HDV è il più piccolo virus conosciuto che possa infettare l'uomo, è altamente patogenico con rapida insorgenza della malattia. La trasmissione dipende dalla contemporanea trasmissione dell'HBV o meglio dall'involucro superficiale proteico antigenico dell'HBV.

Ci sono più di 8 genotipi conosciuti; il genotipo 1 è il più frequente al mondo. Bisogna anche considerare che mutazioni del virus sono associate a risultati clinici variabili. L'HDV può essere trasmessa peri-natalmente, attraverso fluidi corporei durante i rapporti sessuali e attraverso sangue infetto.

La vaccinazione contro l'HBV è un'efficace misura di protezione contro l'infezione da virus D visto che quest'ultimo ha bisogno dell'ABsAg per infettare.

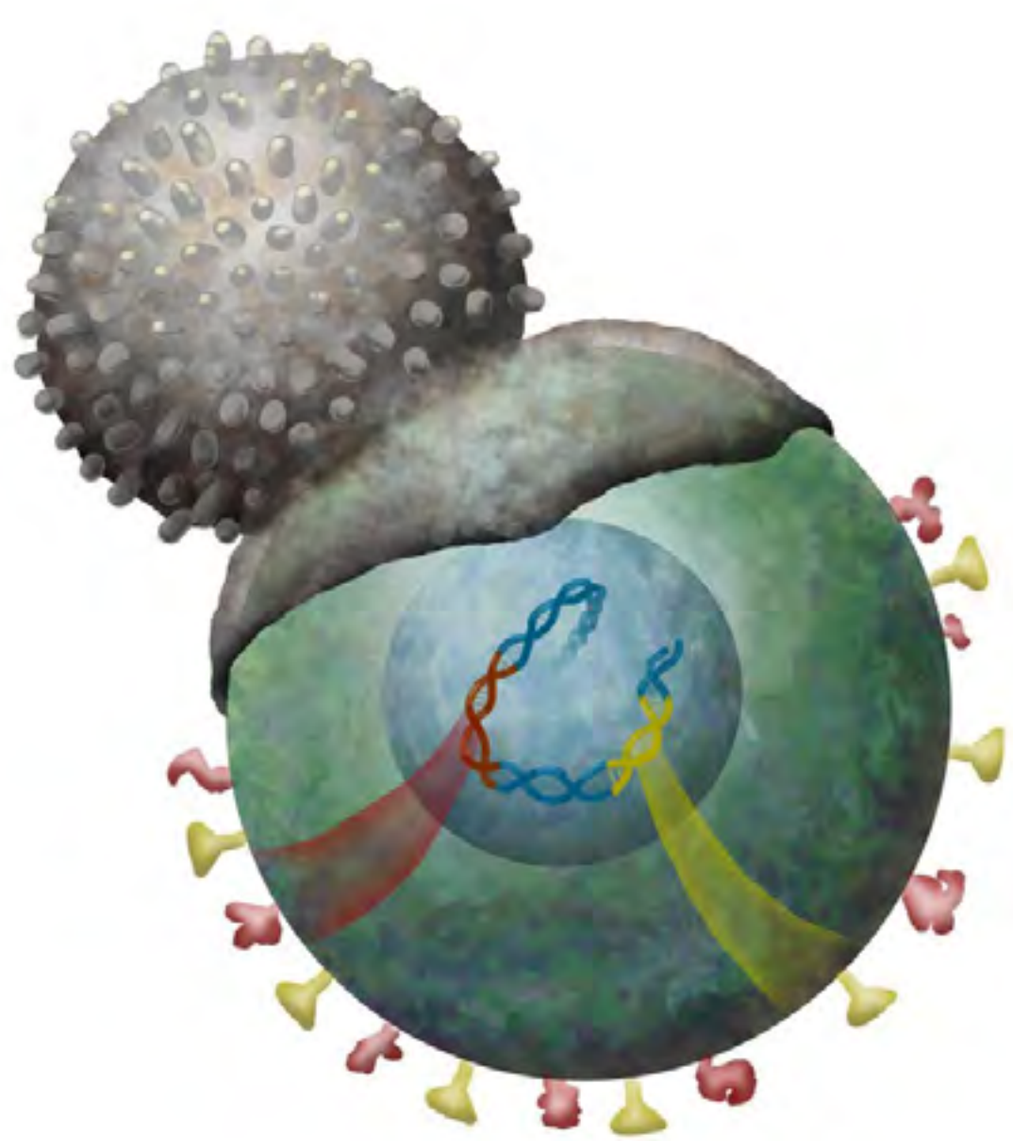
Gli antivirali orali usati con l'HBV non sembrano però da soli essere efficaci nel debellare il virus D proprio perché non riescono a raggiungere la completa clearance dell'HBsAg.

La prima linea di trattamento per l'HDV è l'interferone peghilato alfa (IFN-alfa) che però consente il raggiungimento della SVR soltanto al 25-30% dei pazienti dopo 1-2 anni di terapia; tale trattamento si è comunque mostrato sicuro anche in popolazioni pediatriche (nessun effetto avverso rilevante).

Purtroppo le opzioni di trattamento sono limitate attualmente perché l'HDV non ha proteine enzimatiche come polimerasi o proteasi che possono essere target di eventuali antivirali.

Altri agenti sono in fase di studio come molecole come inibitori della farnesilazione (es. lonafarnib) quindi agenti che vanno ad inibire l'assemblaggio del virus e al momento sono in corso studi in merito.

Uno studio presentato all'EASL mostra l'importanza della terapia a base di interferone.



INTERFERONE ALFA EFFICACE CONTRO FORME SEVERE DI EPATITE D

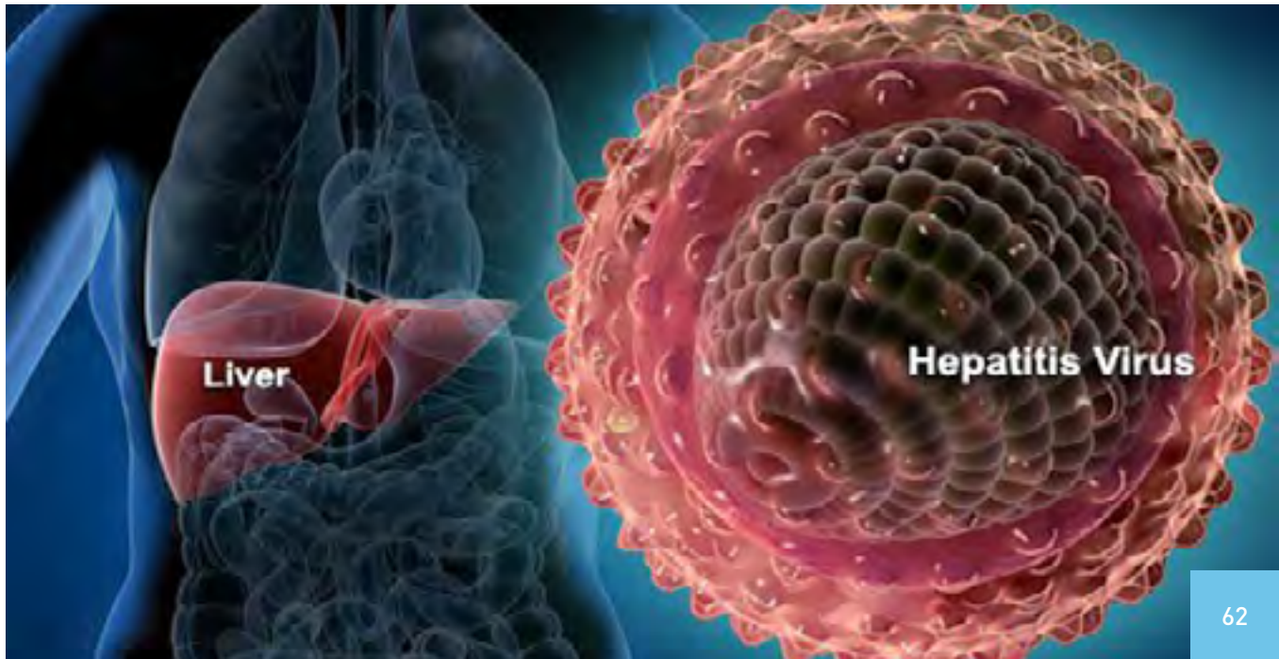
Le terapie basate sull'interferone alfa sono efficaci nel sopprimere la progressione delle forme severe di epatite D. È quanto emerso da uno studio presentato al Congresso dell'Associazione Europea per lo studio del Fegato (EASL) che si è da poco concluso a Barcellona.

Nel loro studio, gli esperti guidati da **Anika Wranke** dell'Hannover Medical School, hanno dimostrato che il 35% dei pazienti con epatite D che aveva risposto alle terapie con interferone alfa ha raggiunto una soppressione virale sostenuta e altri outcome favorevoli rispetto ai pazienti non trattati o a quelli trattati con i soli inibitori della polimerasi di HBV.

L'infezione da HDV o "virus delta" è la forma più severa di epatite virale e si verifica solamente in pazienti con epatite B. Questa doppia infezione rappresenta una forma altamente severa di epatite virale che può risultare in una malattia ancora più severa con outcome sfavorevoli. Secondo le linee guida EASL, l'interferone peghilato è l'unico trattamento efficace contro l'epatite D.
"È in corso un grande dibattito sul beneficio a lungo termine dei trattamenti antivirali nei pazienti con epatite D", spiega Wranke. "Il nostro studio mostra che gli outcome a lungo termine dei pazienti con epatite D severa e con opzioni terapeutiche limitate, possono essere migliorati con una terapia ampiamente disponibile come l'interferone".

Lo studio ha analizzato più di 350 pazienti positivi agli anticorpi anti HDV e con epatite cronica delta, trattati presso l'Hannover Medical School tra il 1987 e il 2012. Di questi soggetti, sono stati selezionati per lo studio 136 pazienti, che sono stati seguiti per almeno sei mesi, con un follow up medio di 5,2 anni. Gli endpoint clinici, che includevano ascite, encefalopatia, sanguinamento viscerale, epatocarcinoma, trapianto di fegato o morte, erano presenti nel 40% dei pazienti al basale. Durante il follow up, il 29% dei soggetti analizzati non aveva ricevuto alcun trattamento, il 38% era stato trattato con interferone alfa e il 33% con inibitori della polimerasi di HBV.

Secondo i risultati dello studio, gli endpoint clinici erano meno frequenti nei pazienti trattati con terapie basate sull'interferone alfa, rispetto a quelli trattati con inibitori della polimerasi di HBV ($p<0,01$) o a quelli non sottoposti a trattamento ($p<0,01$). Le terapie a base di interferone erano associate anche a migliori outcome rispetto al non trattamento ($p<0,05$) e al trattamento con inibitori della polimerasi di HBV ($p<0,02$). La terapia precedente con interferone ($p=0,03$) e la presenza di cirrosi ($p=0,05$) erano associate in modo indipendente con gli outcome clinici a lungo termine nelle analisi multivariate. Dei 43 pazienti trattati



con terapie basate sull'interferone alfa, 18 hanno ottenuto una soppressione virale sostenuta (HDV RNA). I soggetti che hanno risposto alla terapia avevano una maggiore probabilità di outcome favorevoli, rispetto ai pazienti non trattati o a quelli trattati con inibitori della polimerasi di HBV (p=0,2). Tale risultato non è stato confermato per i pazienti che non avevano risposto all'interferone (p=0,1). Inoltre, la diretta comparazione tra i pazienti che avevano risposto al trattamento in base alla valutazione dei livelli di HDV RNA e i non responder all'interferone non ha mostrato differenze significative nello sviluppo di endpoint clinici (p=0,4).

In conclusione, questo studio dimostra che le terapie a base di interferone alfa per la cura dell'epatite D sono associate con una ridotta probabilità di progressione della malattia. Inoltre, sono necessari nuovi studi prospettici per determinare il potenziale clinico della risposta HDV RNA all'interferone alfa per i pazienti con infezione da virus delta.

"Questo studio evidenzia i progressi fatti nell'identificare strategie di trattamento efficaci per l'epatite D", ha spiegato **Tom Hemming Karlsen**, vicepresidente EASL. "Ulteriori ricerche dovrebbero essere condotte per migliorare il trattamento di questa grave malattia".

Elisa Spelta

KEY POINT

- L'infezione da HDV o "virus delta" è la forma più severa di epatite virale e si verifica solamente in pazienti con epatite B.
- Secondo le linee guida EASL, l'interferone peghilato è l'unico trattamento efficace contro l'epatite D.
- Nello studio, il 35% dei pazienti con epatite D che aveva risposto alle terapie con interferone alfa ha raggiunto una soppressione virale sostenuta e altri outcome favorevoli rispetto ai pazienti non trattati o a quelli trattati con i soli inibitori della polimerasi di HBV.

Bibliografia

PS053 Anika Wranke et al., Does antiviral treatment affect the clinical long-term outcome of hepatitis delta? ILC 2016

COLANGITE BILIARE PRIMITIVA

- Introduzione
- Acido obeticolico: miglior sopravvivenza dei pazienti con colangite biliare primitiva e, grazie alla titolazione, meno prurito
- Acido ursodesossicolico non riduce la mortalità nella colangite biliare primaria

COLANGITE BILIARE PRIMITIVA

La cirrosi biliare primitiva, o come è stata recentemente rinominata colangite biliare primitiva (PBC), è una malattia che colpisce prevalentemente il sesso femminile. È una malattia rara del fegato che origina primariamente dalla distruzione su base autoimmune dei dotti biliari con conseguente colestasi. In Europa, la malattia è causa di circa la metà dei trapianti di fegato a seguito di malattie colestatiche a del 6% di tutti i trapianti di fegato.

Circa il 50% dei pazienti è asintomatico alla presentazione, con anomalie che vengono rilevate durante lo screening bioumorale eseguito di routine. Nell'altra metà dei pazienti, i sintomi iniziali sono rappresentati dal prurito e/o da un aspecifico senso di stanchezza, che possono precedere gli altri sintomi di mesi o di anni. Spesso il fegato è duro e aumentato di volume, ma non dolente; nel 25% dei casi c'è una splenomegalia; circa il 15% presenta xantomi cutanei (xantelasmi); il 10% un'iperpigmentazione.

Sono stati definiti 4 stadi tipici della sua evoluzione che partono dallo stadio I caratterizzato da lesione florida dei dotti biliari con infiammazione a placche e distruzione dei setti e dei dotti biliari interlobulari fino allo stadio IV i cui è presente una cirrosi dura, regolare e con intensa impregnazione biliare e noduli di rigenerazione, difficile da distinguere dalle altre forme di cirrosi, in assenza dei granulomi e delle lesioni patognomoniche dei dotti biliari. Non sempre c'è esatta corrispondenza tra lo stadio da classificazione istologica e lo stato clinico.

È una malattia a lenta ma progressiva evoluzione I pazienti che sono asintomatici alla presentazione tendono a sviluppare i sintomi in 2-7 anni.

Professoressa Annarosa Floreani

GUARDA IL VIDEO

Non esistono terapie specifiche, ad oggi viene utilizzato l'acido ursodesossicolico, ma non ci sono alternative per i pazienti che non rispondono a tale trattamento.

Negli ultimi 20 anni non sono state introdotte opzioni terapeutiche per questa malattia ma durante l'ILC2016 si è parlato di nuove possibili soluzione farmacologiche, come l'acido obeticolico che ha da poco avuto parere positivo all'approvazione da parte degli esperti dell'FDA.

ACIDO OBETICOLICO: MIGLIOR SOPRAVVIVENZA DEI PAZIENTI CON COLANGITE BILIARE PRIMITIVA E, GRAZIE ALLA TITOLAZIONE, MENO PRURITO

I pazienti con colangite biliare primitiva trattati con acido obeticolico (OCA) da solo o in combinazione con l'acido ursodesossicolico (UDCA) hanno una sopravvivenza libera da trapianto epatico significativamente migliore rispetto a quella ottenuta nei pazienti trattati con placebo più UDCA. Questi risultati, derivanti da due analisi dallo studio di fase III POISE, sono stati annunciati ieri alla 51° edizione dell'International Liver Congress di Barcellona in cui una seconda analisi ha mostrato come la strategia di titolazione del farmaco riduce incidenza e gravità del prurito.

La cirrosi biliare primitiva, o come è stata recentemente rinominata colangite biliare primitiva (PBC), è una malattia che colpisce prevalentemente il sesso femminile.
Come ha dichiarato la **prof.ssa Annarosa Floresani** dell'Università di Padova ai microfoni di Pharmastar: "la PBC è una malattia infiammatoria cronica autoimmune che inizia nei dotti biliari dentro il fegato e poi si può estendere a tutto il resto del fegato e solo negli stadi finali si può arrivare alla cirrosi."

La terapia ad oggi approvata e usata si basa sull'utilizzo dell'acido ursodesossicolico; alcuni pazienti hanno risposta incompleta a questo farmaco. "Il 30-50% dei pazienti hanno una risposta incompleta a questo farmaco", ha precisato il **prof. Pietro Invernizzi** dell' Università degli Studi di Milano-Bicocca, ai nostri microfoni, "cioè quando dopo un anno di trattamento rimangono valori ancora molto alti, superiori al doppio del riferimento, di fosfatasi alcalina."
OCA, analogo degli acidi biliari, è un agonista del recettore FXR (Farnesoid X Receptor) che regola la sintesi degli acidi biliari e la loro clearance epatica, prevenendone in tal modo l'accumulo che può risultare tossico.

Acido obeticolico, una molecola nata in Italia

Il primo studio preclinico sull'acido obeticolico (OCA), pubblicato sul Journal of Medicinal Chemistry, è opera del prof. Roberto Pellicciari e del suo gruppo di ricercatori dell'Università di Perugia.

L'acido obeticolico (OCA), è in corso di sviluppo per il trattamento di diverse malattie croniche del fegato, tra le quali la colangite biliare primaria, la steatoepatite non alcoolica (NASH), la colangite sclerosante primaria (PSC) e l'atresia biliare.

OCA è un analogo degli acidi biliari ed è agonista di FXR (Farnesoid X Receptor), un recettore nucleare che regola la sintesi degli acidi biliari e la loro clearance epatica, prevenendone in tal modo l'accumulo che può risultare tossico.

OCA è in sviluppo per il trattamento di seconda linea della PBC in pazienti che non rispondono adeguatamente ad ursodiol o non tollerano il trattamento con questo farmaco che risulta essere al momento l'unico agente approvato per questa indicazione.

OCA è in sviluppo per il trattamento di seconda linea della PBC in pazienti che non rispondono adeguatamente ad ursodesossicolico o non tollerano il trattamento con questo farmaco.

Le analisi, presentata all'ILC 2016 hanno esaminato un modello di rischio per predire la sopravvivenza stimata libera da trapianto di fegato dei pazienti nel trial POISE e hanno valutato una

strategia di titolazione per la gestione del prurito correlato al trattamento.

In prima analisi, i ricercatori dell' Erasmus University Medical Center hanno utilizzato un modello di rischio sviluppato dal gruppo globale di studio della PBC per predire la sopravvivenza libera da trapianto di fegato in pazienti trattati con OCA o placebo.

Dei 216 pazienti randomizzati nello studio in questione, il 93% ha continuato il trattamento con UDCA iniziando al tempo stesso il trattamento con OCA o placebo.
L'endpoint primario dello studio è stato definito come una riduzione della fosfatasi alcalina (ALP) al di sotto di una soglia di 1,67 volte il limite superiore normale, con un minimo di riduzione del 15% del livello di ALP basale, e un livello di bilirubina normale dopo 12 mesi di terapia.
Il gruppo globale di Studio della PBC ha utilizzato i dati raccolti da più di 4.000 pazienti per costruire e validare il suo modello di rischio, considerando età all'inizio della terapia con UDCA, bilirubina totale, ALP, conta piastrinica, e albumina dopo 12 mesi di trattamento con UDCA identificati come predittori indipendente di sopravvivenza libera da trapianto di fegato.

Dopo un anno, il modello suggerisce che i pazienti trattati con OCA ± UDCA avevano sopravvivenza libera da trapianto stimata significativamente migliore rispetto al gruppo trattato con il placebo ± UDCA ($p < 0,0001$).

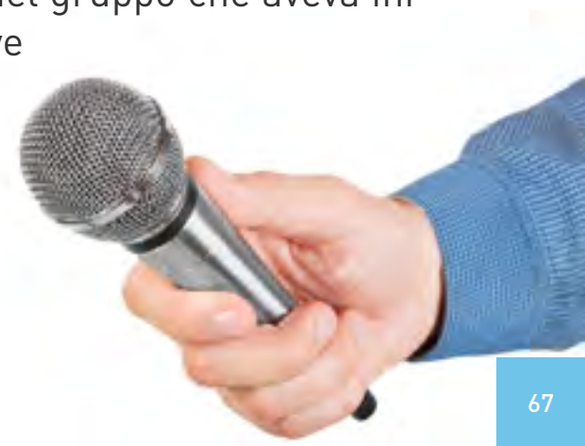
La seconda analisi, utilizzando i dati di studio POISE, ha esaminato la strategia di titolazione utilizzata nello studio per affrontare il prurito correlato al trattamento.
Il prurito è un sintomo comune nei pazienti con PBC: prurito da lieve a moderato è stato l'evento avverso più comune osservato in POISE.

Professor Pietro Invernizzi

GUARDA IL VIDEO

La strategia di titolazione, iniziando l'acido obeticolico alla dose di 5 mg e titolandolo fino a 10 mg in base alla risposta clinica a sei mesi, ha contribuito a ridurre sia l'incidenza che la gravità del prurito.

Tale farmaco è stato sospeso in un solo paziente facente parte del gruppo di titolazione con più di 12 mesi di trattamento. La gravità del prurito, riferita dai pazienti, è comunque migliorata nel corso dello studio e dal sesto mese era la stessa tra gruppo trattato con 10 mg e UDCA e gruppo placebo ± UDCA.
Inoltre, la titolazione sembra abbia ritardato l'insorgenza del problema nel sottogruppo di pazienti che hanno sperimentato prurito, con una mediana di 24 giorni nel gruppo che aveva iniziato con la titolazione rispetto ai nove giorni del gruppo che aveva iniziato il trattamento direttamente a 10 mg.



In conclusione, come ha sottolineato la **prof.ssa Marlyn Mayo**, professore Associato di Medicina Interna, Università del Texas Southwestern Medical Center, e autore principale dell'analisi di titolazione: "Lo studio POISE ci ha dato una serie di importanti intuizioni sul ruolo potenziale di OCA come una nuova opzione terapeutica per i pazienti con PBC. Il trattamento con OCA riduce l'ALP, un marker biochimico che usiamo per monitorare la progressione della malattia e una componente di modelli di rischio utilizzati per prevedere i risultati a lungo termine nei pazienti con PBC. Inoltre, la nostra analisi suggerisce che l'approccio di titolazione utilizzato in POISE può fornire a medici e pazienti una strategia per aiutare a ridurre il prurito farmaco-indotto. "

Emilia Vaccaro

KEY POINT

- Il 30-50% dei pazienti con colangite biliare primitiva hanno una risposta incompleta al trattamento standard con acido ursodesossicolico.
- L'acido obeticolico, regolatore della sintesi degli acidi biliari, è in sviluppo per il trattamento di seconda linea della PBC in pazienti che non rispondono adeguatamente all'acido ursodesossicolico o non tollerano il trattamento con questo farmaco.
- Dopo un anno, il modello suggerisce che i pazienti trattati con OCA ± UDCA avevano sopravvivenza libera da trapianto stimata significativamente migliore rispetto al gruppo trattato con il placebo ± UDCA ($p < 0{,}0001$).
- La strategia di titolazione, iniziando l'acido obeticolico alla dose di 5 mg e titolandolo fino a 10 mg in base alla risposta clinica a sei mesi, ha contribuito a ridurre sia l'incidenza che la gravità del prurito, effetto collaterale principale.

ACIDO URSODESOSSICOLICO NON RIDUCE LA MORTALITÀ NELLA COLANGITE BILIARE PRIMARIA

In occasione del Congresso dell'Associazione Europea per lo studio del fegato (EASL), in corso a Barcellona, sono stati presentati i risultati di uno studio in cui il trattamento con acido ursodesossicolico (UDCA) non ha ridotto la mortalità per tutte le cause nei pazienti con colangite biliare primaria.

I ricercatori della clinica di gastroenterologia ed epatologia del Clinical Center of Serbia hanno condotto una revisione sistematica di studi e trial clinici su UDCA per il trattamento della colangite biliare primaria per valutare l'effetto del farmaco sulla mortalità per tutte le cause, il trapianto di fegato e altre variabili. Gli esperti hanno identificato 1.846 studi, dei quali 16 erano trial clinici che avevano arruolato complessivamente 1.476 pazienti. Quattordici trial avevano comparato l'uso di UDCA e placebo (N=1.198) e due UDCA vs nessun intervento (n=178).

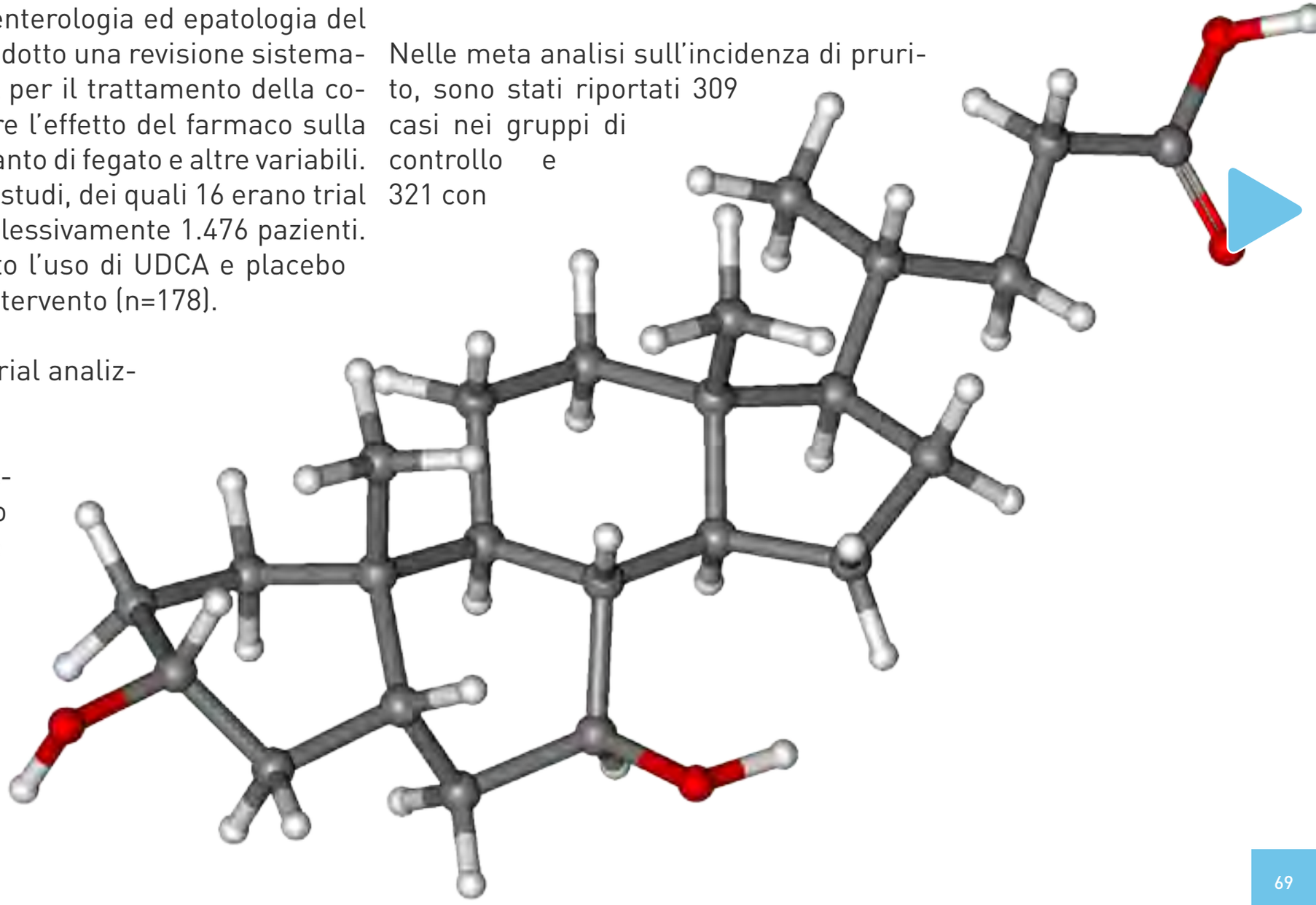
Come spiegano gli esperti, 12 dei trial analizzati presentavano bias significativi.

Le meta analisi e le analisi per sottogruppi condotte per valutare l'effetto del farmaco sulla mortalità per tutte le cause o sul trapianto di fegato hanno riportato un rischio pari a 0,96 (IC 95%, 0,74-1,25) tra UDCA e i controlli.

Come spiegano gli autori, in generale "non è stato osservato alcun effetto significativo del farmaco sulla mortalità per tutte le cause".

Il numero degli eventi avversi di grado severo era simile tra i gruppi analizzati, indicando che non c'era un drastico cambiamento nell'incidenza di eventi avversi severi con UDCA. Inoltre, non sono state osservate differenze per quanto riguarda gli eventi avversi non severi e l'impatto del farmaco sulla qualità della vita non era stato determinato.

Nelle meta analisi sull'incidenza di prurito, sono stati riportati 309 casi nei gruppi di controllo e 321 con



UDCA. Il rischio relativo era pari a 0,96, suggerendo che UDCA non migliora l'incidenza di prurito, un evento avverso comune della malattia.

Gli autori concludono che in base a questi dati non è possibile affermare che UDCA ha effetti sulla mortalità, sulla mortalità e sul trapianto e sugli eventi avversi, sul trapianto e sui sintomi della malattia e sulla morbilità associata a livello epatico.

Elisa Spelta

- I risultati i uno studio condotto dai ricercatori della clinica di gastroenterologia ed epatologia del Clinical Center of Serbia mostrano che il trattamento con acido ursodesossicolico (UDCA) non ha ridotto la mortalità per tutte le cause nei pazienti con colangite biliare primaria.

- In base ai dati dello studio non è possibile affermare che UDCA ha effetti sulla mortalità, sulla mortalità e sul trapianto e sugli eventi avversi, sul trapianto e sui sintomi della malattia e sulla morbilità associata a livello epatico.

Bibliografia

Nincevic J. Joint Workshop: EASL-CHBG. Presented at: International Liver Congress; April 13-17, 2016; Barcelona.

STEATOEPATITE NON ALCOLICA (NASH)

- Introduzione
- Steatosi epatica non alcolica, arrivano le linee guida europee per diagnosi e gestione
- Steatosi epatica non alcolica, un punteggio per identificare i pazienti a rischio decesso
- Nuove speranze per il trattamento della steatoepatite non alcolica e della colangite sclerosante primitiva
- Allattamento al seno e BMI materno nella norma riducono rischio fegato grasso nei figli durante l'adolescenza
- Fegato grasso, circonferenza addominale aumenta le complicanze più dell'obesità
- Steatosi epatica non alcolica, delude una molecola già usata per trattare il diabete
- Exenatide, riduzione della resistenza all'insulina nel fegato e nel tessuto adiposo

STEATOSI EPATICA E STEATOEPATITE NON ALCOLICA

Introduzione

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è causata dall'accumulo di grasso a livello epatico che in alcuni casi provoca infiammazione che può portare a cirrosi e anche cancro epatico.

È una malattia che si verifica nelle persone che non consumano alcool o ne fanno un consumo moderato ed è in fortissima crescita nel mondo occidentale principalmente a causa di scarso esercizio fisico, sedentarietà e dieta ricca di grassi saturi.

Non è una malattia rara, ha una prevalenza del 20-50% nella popolazione generale, ed è strettamente associata alla sindrome metabolica (obesità centrale, livelli elevati di glucosio e trigliceridi, colesterolo HDL basso e ipertensione).

È una malattia che può verificarsi a tutte le età, anche se è più frequente nei soggetti di mezza età e in quelli sovrappeso o francamente obesi.

Il paziente è in genere asintomatico o con un lieve dolore addominale a livello del quadrante superiore destro, affaticamento e, di rado, epatomegalia.

Mantenersi in salute

Sottoporsi a checkup regolari

Mantenere una dieta sana

Evitare l'alcool

Tenere traccia dei farmaci che si assumono

Condurre una vita attiva

Dottor Salvatore Petta

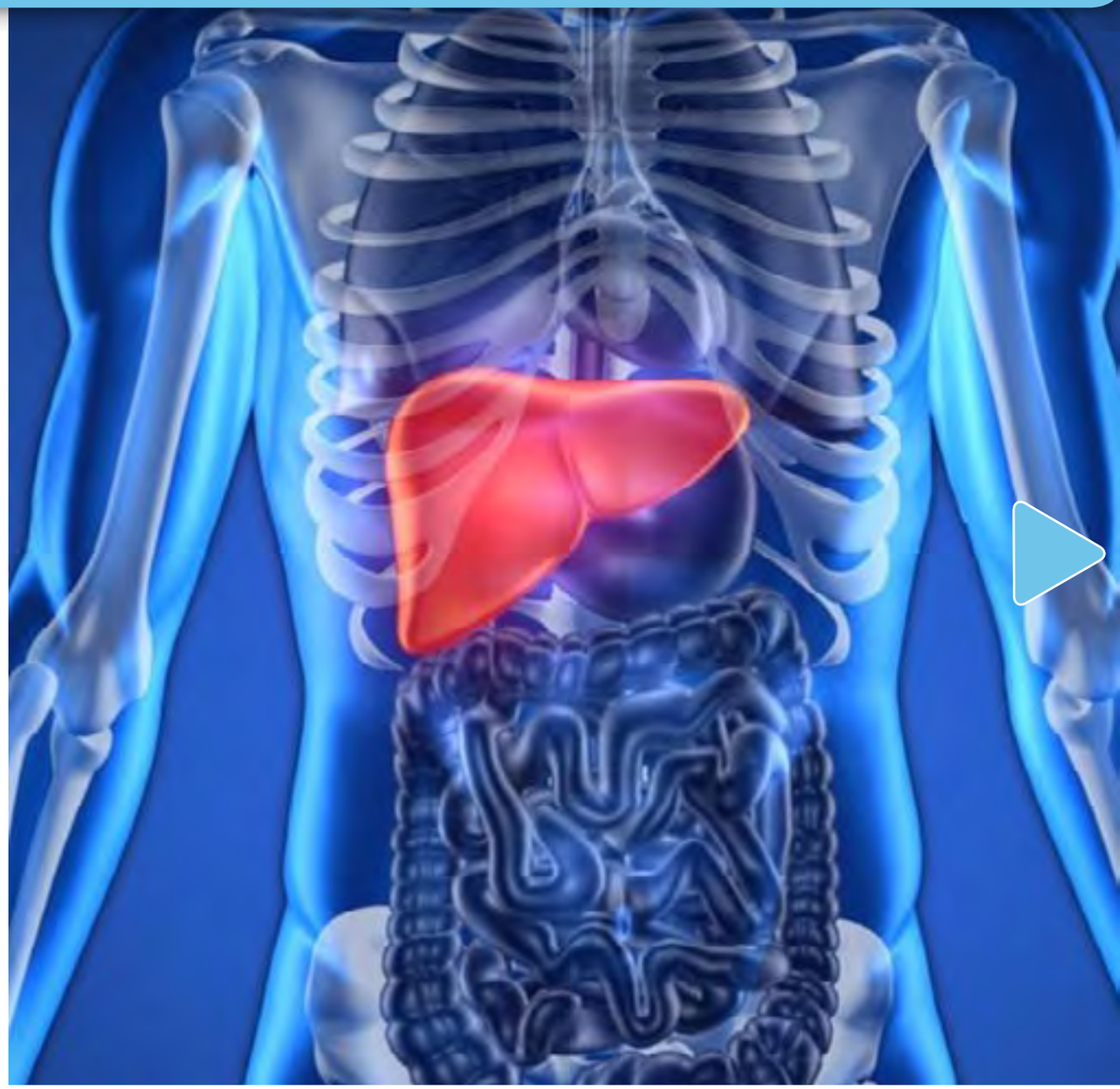
GUARDA IL VIDEO

Il trattamento principale ad oggi è la modifica dello stile di vita sedentario e dell'alimentazione cercando di eliminare, il più possibile, dalla dieta grassi saturi.

La NAFLD se non adeguatamente gestita può evolvere verso la NASH (steatoepatite non alcolica) che diverrà la causa principale di ricorso a trapianto di fegato entro l'anno 2020 e per questo esiste un enorme bisogno di soluzioni terapeutiche efficaci.

Durante l'ILC2016 sono state presentate le linee guida europee per diagnosi e gestione di questa patologia e studi su possibili farmaci per la prevenzione della NAFLD e il trattamento della NASH.

STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA, ARRIVANO LE LINEE GUIDA EUROPEE PER DIAGNOSI E GESTIONE



Come identificare un soggetto con steatosi epatica non alcolica (NAFLD)? Quali test eseguire e come gestire il paziente per evitare la progressione verso la NASH? Per rispondere a queste domande sono state da pochi giorni rilasciate delle linee guida di pratica clinica internazionali per la diagnosi, il trattamento e il follow-up dei pazienti con NAFLD. Tale documento è frutto dello sforzo comune dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL), dell'Associazione Europea per lo Studio del Diabete (EASD) e dell'Associazione Europea per lo studio dell'obesità (EASO).

Nel 2013 era stato pubblicato su Journal of Hepatology un lavoro che metteva in risalto come diversi aspetti pratici nella gestione della NASH non fossero sistematicamente affrontati dalle Linee Guida dell'Associazione Americana sulle Malattie epatiche (pubblicate nel 2012).

A seguito di questo lavoro erano infatti rimaste aperte delle domande sullo screening, sulla valutazione e sul management e anche sulla predisposizione genetica alla NAFLD visto che oramai è stabilito che ci sono dei geni che predispongono sia alla NAFLD che poi alla progressione verso la NASH.

Lo scopo finale di queste nuove linee guida è quello di migliorare la cura dei pazienti e particolarmente la consapevolezza dell' importanza della NAFLD negli operatori sanitari ed assisterli nelle decisioni da prendere.

Le linee guida sono state presentate durante il 51° International Liver Congress, e contemporaneamente sono state pubblicate sulle tre riviste Journal of Hepatology (rivista ufficiale dell'European Association for the Study of the Liver-EASL), Diabetologia (rivista ufficiale dell' European Association for the Study of Diabetes-EASD e Obesity Facts (rivista ufficiale dell' European Association for the Study of Obesity-EASO).

"In Italia, da tantissimi anni-ha commentato la dr.ssa Amalia Gastaldelli, dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa e membro del panel di valutazione delle linee guida - i ricercatori hanno considerato questo problema una malattia. I primi studi del gruppo del **prof. Marchesini** e della **prof.ssa Bugianesi** risalgono alla fine degli anni 90 e hanno riconosciuto negli anni come la malattia si sviluppi anche nei soggetti non obesi in cui la fisiopatologia è completamente diversa dagli obesi. È importante considerare che non tutti i soggetti obesi hanno la NAFLD, l'obesità aumenta le probabilità ma non da certezza".

"Nei tre gruppi che hanno coordinato, per le diverse società ,la stesura delle linee guida-ha proseguito la **dr.ssa Gastaldelli** - ci sono ben 4 italiani, il prof. Giulio Marchesini coordinatore e membro del panel per EASL assieme al **prof. Valerio Nobili** per EASL pediatrica, la sottoscritta per l'EASD e il **prof. Roberto Vettor** per l'EASO. Il fatto che ogni società abbia delegato un rappresentante italiano riconosce l'importanza della ricerca italiana in questo campo".

Screening

All'interno delle linee guida è proposto un algoritmo per identificare chi debba essere sottoposto a screening per la presenza di questa malattia, quando sottoporlo e come, considerando soprattutto i soggetti a rischio (obesi o soggetti con fattori della sindrome metabolica).

I pazienti sono divisi in base al rischio in "quality of evidence" A-B-C con A che rappresenta un'alta evidenza qualitativa di rischio di malattia, B moderata e C bassa. I numeri 1 e 2 indicano la forza dell'evidenza: strong (1) e week (2).

"Siamo passati nei pazienti con sindrome metabolica-ha precisato la dr.ssa Gastaldelli- dall'avere pazienti con rischio considerato B1, quindi moderato, ad un rischio A1 e, quindi, serio. È assodato che pazienti con insulino-resistenza o con la sindrome metabolica hanno una probabilità maggiore di sviluppare fegato grasso e, quindi, dovrebbero essere almeno monitorati".

Diagnosi

L'algoritmo proposto dalla linea guida è abbastanza esplicativo; per la diagnosi la flow chart propone l'utilizzo di enzimi epatici (ALT, AST, γGT), anche se alcuni soggetti con la NAFLD possono avere enzimi epatici normali; altri biomarker di steatosi proposti sono il Fatty Liver Index, lo Steato test, il NAFLD Fat score e ovviamente l'ecografia, anche se questa da informazioni su un fegato grasso quando ormai la quantità di grasso è intorno al 20%-30%, mentre il cut-off per la diagnosi è solo il 5%; siamo

quindi già da 4 a 6 volte sopra il limite. Quando la diagnosi viene fatta con l'ecografia siamo già a un livello importante di steatosi. Il Fatty Liver Index si basa su BMI, circonferenza vita, gamma-GT, trigliceridi quindi su esami molto semplici che possono essere fatti anche nell'ambulatorio del medico curante.

L'algoritmo presente nelle linee guida, per step successivi, abbastanza immediati, riesce a far comprendere se una persona deve fare una biopsia per valutare la possibile presenza di fibrosi che è purtroppo l'anticamera di cirrosi e anche di carcinoma epatico.

Sono stati identificati degli score sia di steatosi che di fibrosi basati soprattutto su indici antropometrici e su misure biochimiche di routine. Non offrono certezze, ma possono ragionevolmente portare ad escludere una malattia severa ed interrompere l'accertamento diagnostico; in caso contrario occorre procedere con la biopsia.

"Per identificare la fibrosi - continua la dr.ssa Gastaldelli-la diagnosi è mini-invasiva; infatti, ci sono oggi delle tecniche di imaging con dei biomarcatori plasmatici. Tutti questi esami possono diagnosticare la NAFLD, invece la NASH viene identificata dalla presenza contemporanea di steatosi, infiammazione e ballooning; per cui per la diagnosi di NASH è obbligatoria la biopsia. Nella diagnosi di NASH non si parla di fibrosi ma è chiaro che chi ha già infiammazione e ballooning molto spesso ha anche fibrosi".

Nelle linee guida vengono anche indicati i geni importanti per l'identificazione della NAFLD tra cui i principali sono PNPLA3 e TM6SF2. "Un articolo pubblicato recentemente -ha proseguito la dr.ssa Gastaldelli- propone l'utilizzo di uno score che unisce analisi genetiche e misure di concentrazione di insulina e enzimi epatici per una miglior diagnosi di NAFLD, ma ad oggi le evidenze non sono ancora sufficienti a supportare questa ipotesi". La NAFLD è un problema sempre più riconosciuto anche perché non è più solo un fattore di rischio per le malattie epatiche ma anche per quelle cardiovascolari, diabete e cancro epatico.

"La NAFLD non è solo un problema dell'adulto-ha precisato la dr.ssa Gastaldelli- si parla infatti sempre di più di grasso epatico nei bambini. I risultati degli studi fatti all'ospedale Bambino Gesù di Roma, hanno mostrato che ci sono dei bambini obesi che cominciano ad avere infiammazione e fibrosi epatica." I bambini oggi si muovono meno, consumano molti cibi contenenti grassi saturi o anche saccarosio e fruttosio come quelli che si trovano nelle bibite, quindi, anche se non sono obesi possono avere fegato grasso."

La NAFLD da quest'anno è stata riconosciuta dalle linee guida americane dell'obesità, quindi, anche obesologo e diabetologo la riconoscono come malattia e a breve probabilmente anche i cardiologi.

Trattamento

Per quanto riguarda il trattamento per ora si consiglia sempre il cambiamento dello stile di vita, della dieta, perdita di peso tra il 7-10% ed evitare cibi ad alto contenuto di fruttosio e saccarosio e intake limitato di alcool (30 gr per gli uomini e 20 per le donne). "Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici-ha sottolineato la dr.ssa Gastaldelli- sebbene venga riconosciuto che sia la vitamina E, sia il pioglitazone, siano associati a un effetto positivo, non c'è nessuno studio che lo dimostri nel lungo periodo. Ci sono piccoli studi che offrono qualche ipotesi di sviluppo favorevole, ma la strada appare ancora lunga. Diversi farmaci, come quelli per il diabete hanno dato effetti positivi, ma sempre su studi di piccole dimensioni. Questi farmaci lavorano sul miglioramento dell'insulino resistenza e, quindi, sono molecole che hanno un'azione preventiva della NAFLD. Nuovi farmaci in fase clinica di valutazione, come l'acido obeticolico oppure agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1), lavorano più sulla cura del problema e sono focalizzati alla NASH.

La chirurgia bariatrica ed ogni intervento in grado di promuovere una sistematica perdita di peso sono efficaci sulla NAFLD, ma in molti casi la malattia progredisce e si deve giungere al trapianto di fegato. La malattia metabolica è già la seconda causa di inclusione in lista di trapianto di fegato, e col miglioramento della terapia dell'epatite C potrebbe diventare rapidamente la prima causa di trapianto nei Paesi occidentali – aggiunge il Prof. Marchesini.

Ultimo punto trattato dalle linee guida è la cost effectivness. Il numero di pazienti che devono fare valutazioni nel sospetto di NAFLD è enorme, ed enorme potrebbe diventare il costo di un follow-up sistematico, unica proposta per giungere alla identificazione di una possibile progressione verso il tumore del fegato – un'evenienza possibile. Bisogna ragionare pensando al futuro; solo strategie di prevenzione possono portarci a gestire questa patologia in modo efficace per il paziente e sostenibile per il sistema sanitario – conclude il Prof. Marchesini
Queste linee guida si propongono quindi come un'importante strumento per guidare la clinica nell'identificazione del paziente a rischio o con NAFLD, nella sua gestione e nel suo trattamento visto il sempre più elevato numero di casi a livello globale.

Emilia Vaccaro

KEY POINT

- Le linee guida per la steatosi epatica non alcolica, da poco pubblicate e presentate all'ILC2016, propongono un algoritmo per guidare nella scelta di chi deve essere sottoposto a screening per la presenza di questa malattia, quando sottoporlo e come.

- A livello diagnostico l'algoritmo propone propone l'utilizzo di enzimi epatici (ALT, AST, γGT),ma anche di altri biomarker di steatosi proposti come il Fatty Liver Index, lo Steato test, il NAFLD Fat score e ovviamente l'ecografia. Sono stati considerati anche i test genetici.

- Dal punto di vista terapeutico, oltre a ricorrere a restrizioni dietetiche rispetto a cibi grassi, a modifiche nello stile di vita, ci sono dei trattamenti in studio su molecole che hanno un'azione preventiva della NAFLD. Nuovi farmaci in fase clinica di valutazione, come l'acido obeticolico oppure agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1), lavorano più sulla cura del problema e sono focalizzati alla NASH.

Bibliografia

Nascimbeni F. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. J Hepatol. 2013 Oct;59(4):859-71. doi: 10.1016/j.jhep.2013.05.044. Epub 2013 Jun 7.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23751754

European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO).

EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016 Mar 10. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27062661

EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Obes Facts. 2016;9(2):65-90. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27055256

Toplak H. et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: guidelines, clinical reality and health economic aspects. Diabetologia. 2016 Apr 7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27053233

STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA, UN PUNTEGGIO PER IDENTIFICARE I PAZIENTI A RISCHIO DECESSO

La steatosi epatica non alcolica è una malattia che evolve lentamente nel tempo, man mano che il grasso di accumula nel fegato. Emerge, quindi, la necessità di avere un metodo per identificare i pazienti più a rischio di progressione verso il decesso. È quanto hanno presentato un gruppo di ricercatori svedesi al 51° International Liver meeting che si è concluso da qualche giorno a Barcellona, un punteggio per predire il rischio di decesso da steatosi epatica non alcolica.

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è causata dall'accumulo di grasso a livello epatico che in alcuni casi provoca infiammazione che può portare a danno permanente e, quindi, alla cirrosi con danneggiamento della funzione epatica.

È una malattia che si verifica nelle persone che non consumano alcool o ne fanno un consumo moderato (è infatti definita "non alcolica"), mentre risulta strettamente associata all'obesità e al diabete.

Le linee guida pubblicate dalla World Gastroenterology Organisation evidenziano che la prevalenza di NAFLD è duplicata negli ultimi 20 anni e che nel mondo oggi interessa il 20% della popolazione.

È risaputo che persone con steatosi epatica severa hanno un aumentato rischio di decesso, ma fino ad oggi era una sfida per i medici identificare il rischio di mortalità del paziente.

Il punteggio SAF è stato sviluppato per predire in maniera più accurata la severità della NAFLD.

SAF o la steatosi (accumulo di grasso nelle cellule epatiche), attività e fibrosi (danno del connettivo) sono tre misure della funzione epatiche e i ricercatori hanno trovato che un punteggio più alto è associato con l'aumentata mortalità.

"Sospettavamo che la steatosi, l'attività e la fibrosi incidessero significativamente sul rischio globale ma volevamo validare il loro impatto sulla mortalità considerando un lungo periodo di follow-up attraverso un punteggio validato e semplice" ha dichiarato Hannes Hagstrom, dipartimento di Gastroenterologia ed Epatologia del Karolinska University Hospital di Stoccolma, autore principale dello studio.

Questa nuova analisi è vitale nel mostrare il collegamento tra NAFLD severa e mortalità, che è una misura importante dato che questa è la malattia del fegato più comune al mondo."

I ricercatori hanno usato i dati di 139 pazienti con NAFLD verificata con biopsia. Tutte le biopsie sono state riclassificate in accordo al sistema di punteggio SAF; la malattia è stata definita lieve, moderata o severa attraverso un indice che combina attività e fibrosi. Ulteriori dati sulla mortalità complessiva sono stati presi da un registro popolare nazionale. Per valutare il valore predittivo del punteggio SAF, è stato utilizzato un modello di regressione Cox aggiustato tenendo in considerazione l'indice di massa corporea e la presenza di diabete di tipo 2.

I pazienti sono stati seguiti per un periodo di follow up medio di 26 anni (deviazione standard 6.1 range 1.7-40.8 anni).

Al basale, 69 pazienti presentavano una forma severa della malattia e 35 avevano la forma lieve o moderata. Dei 70 pazienti deceduti durante il follow-up, il 59% facevano parte del gruppo con malattia severa, il 31% avevano la malattia lieve e il 51% la forma moderata.

Nell'analisi univariata, i pazienti con malattia moderata non hanno avuto un aumento significativo della mortalità complessiva, rispetto ai pazienti con malattia lieve (HR 1.8, 95% CI 0.85-3.82, p=0.12). I pazienti con malattia severa hanno mostrato un significativo aumento della mortalità (HR 2.53, 95% CI 1.30-4.93, p=0.006). Questa significatività è rimasta anche con l'analisi multivariata (HR 2.28, 95% CI 1.03-5.00, p=0.041).

Inoltre, se venivano esclusi dall'analisi i pazienti con fibrosi 3 e 4, non c'era più differenza significativa tra la malattia severa rispetto alla lieve (HR 1.56, 95% CI 0.66-3.70, p=0.32).

KEY POINT

- È risaputo che persone con steatosi epatica severa hanno un aumentato rischio di decesso, ma fino ad oggi era una sfida per i medici identificare il rischio di mortalità del paziente.
- Il sistema di punteggio SAF è predittivo di severità della NAFLD e di mortalità per steatosi epatica non alcolica.
- Un punteggio SAF elevato è associato all'aumento della mortalità dopo un follow up lungo, fino a 41 anni. Questo dipende molto dal grado di fibrosi del singolo paziente.

"Questo studio con follow-up nel lungo termine dimostra l'importanza di un periodo di valutazione molto lungo per i pazienti con NAFLD" ha dichiarato il **prof. Laurent Castera**, segretario generale dellìEASL. "Questo è un importante passo avanti per la comunità medica nella direzione di identificare i pazienti che sono a più alto rischio di morire per questa malattia".
In conclusione, questo nuovo punteggio permette di individuare l'evoluzione della patologie verso il decesso; un punteggio SAF elevato è associato all'aumento della mortalità dopo un follow up lungo, fino a 41 anni. Questo dipende molto dal grado di fibrosi del singolo paziente.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

GS05 Hagstrom H. et al. SAF score as a marker for mortality in NAFLD after up to 41 years of follow up. ILC2016

NUOVE SPERANZE PER IL TRATTAMENTO DELLA STEATOEPATITE NON ALCOLICA E DELLA COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA

Dalla 51° edizione del congresso dell' EASL di Barcellona sono emerse diverse novità soprattutto su patologie finora poco considerate e studiate. Anche l'azienda Gilead ha annunciato alcuni dati sostenendo lo sviluppo di tre agenti in sperimentazione per il trattamento della steatoepatite non alcolica (NASH) e la colangite sclerosante primitiva (PSC). I dati sono stati presentati in sessioni orali e presentazioni di poster.

La NASH è una malattia epatica grave derivante dalla disfunzione metabolica associata con steatosi (grasso nel fegato), infiammazione e fibrosi, che può progredire a cirrosi.

La cirrosi correlata alla NASH è destinata a diventare l'indicazione più importante per il trapianto di fegato entro il 2020.

La PSC è una malattia caratterizzata da infiammazione e stricturing dei dotti biliari. Tale malattia può portare alla cirrosi e ad altre complicanze, tra cui il cancro del dotto biliare.

"I dati presentati migliorano la nostra comprensione della patogenesi della NASH e della PSC - due malattie progressive del fegato per le quali non ci sono opzioni terapeutiche approvate", ha dichiarato Norbert Bischofberger, Vicepresidente esecutivo di ricerca e sviluppo e Chief Scientific Officer di Gilead. "Siamo impegnati a far progredire il trattamento di NASH e PSC puntando a diverse vie principali associati a disfunzioni metaboliche, infiammazione e fibrosi. Siamo incoraggiati dai dati presentati all' EASL e guardiamo avanti ad applicare le intuizioni scientifiche di questi e altri studi in corso per migliorare i nostri programmi clinici".

Simtuzumab

Simtuzumab è un anticorpo monoclonale selettivo per la lysyl ossidasi-like-2 (LOXL2), un enzima della matrice extracellulare che induce fibrosi tramite la reticolazione delle fibre di collagene. Gilead sta valutando simtuzumab per il trattamento della fibrosi nei pazienti con NASH e PSC in tre studi clinici in corso di fase 2b.

I dati che valutano le associazioni tra caratteristiche cliniche, istologia epatica e pressione portale al basale nei pazienti con NASH e PSC sono stati presentati in sessioni poster multiple (poster GIO-016, Poster GIO-369, Poster FRI-324, Poster FRI-350, Poster FRI -375 e poster SAT-400).

I dati supportano le correlazioni tra la fibrosi epatica istologicamente valutata collegata alla PSC e marcatori non invasivi (ad esempio, i livelli sierici di LOXL2 e rigidità del fegato in elastografia transitoria).

Un ulteriore studio presentato nel corso di una sessione orale ha identificato nuovi polimorfismi genetici associati a fibrosi del fegato e livelli sierici di LOXL2 nei pazienti con PSC, che possono aiutare a identificare i pazienti ad un aumentato rischio di progressione della malattia (Oral PS-093).
Dati di sicurezza ed efficacia degli studi di fase 2b su simtuzumab per il trattamento di NASH e PSC sono previsti entro la fine del 2016.

GS-4997

GS-4997 è una piccola molecola, inibitore del segnale che regola l'apoptosi chinasi 1 (ASK1- apoptosis signal-regulating kinase 1), che promuove l'infiammazione, l'apoptosi e fibrosi nel setting di aumento dello stress ossidativo, associato con la patogenesi della NASH.

GS-4997 è attualmente in corso di valutazione in uno studio di fase 2 in pazienti affetti da NASH e con fibrosi epatica da moderata a grave.

I risultati di uno studio preclinico, che Gilead ha guidato, presentato nel corso di una sessione orale (Oral PS-070) dimostrano che GS-4997 ha ridotto significativamente steatosi epatica, infiammazione, fibrosi, colesterolo e resistenza all'insulina nei topi alimentati con una dieta ricca di grassi, colesterolo e zucchero.

Inoltre, l'inibizione di ASK1 ha portato a cambiamenti significativi nei metaboliti plasmatici legati agli acidi biliari e al metabolismo lipidico.

GS-9674

GS-9674 è un agonista selettivo non steroideo del recettore farnesoide X (FXR), un recettore nucleare che è 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 del glucosio e dei lipidi.

I risultati di due studi preclinici selezionati per la presentazione orale evidenziano l'efficacia terapeutica di GS-9674 in modelli animali di NASH. In uno studio con un modello di obesità indotta dalla dieta, i ricercatori hanno dimostrato che i topi somministrati con GS-9674 hanno avuto riduzione della steatosi epatica e della fibrosi, così come dei livelli sierici di colesterolo, ALT e AST rispetto agli animali non trattati (Oral PS-066).

In un secondo studio, condotto da Philipp Schwabl, Divisione di Gastroenterologia ed Epatologia, Medical University di Vienna, ai i ratti è stato somministrato nitrato di sodio e nutriti con una, dieta ricca di grassi e carente di colina per 10 settimane che hanno portato la cirrosi e ipertensione portale.

I dati dimostrano che il trattamento con GS-9674 ha avuto effetti anti-fibrotici dose-dipendenti e abbassato la pressione portale (Oral PS-058). I risultati di questi studi pre-clinici supportano la valutazione di GS-9674 in pazienti con NASH dopo il completamento di una Fase 1 studio in corso.

NDI-010.976 inibitore dell'Acetil-CoA carbossilasi (ACC)

Gilead Sciences ha firmato un accordo definitivo per acquisire la società Nimbus Apollo, azienda controllata dall'americana Nimbus Therapeutics, e accaparrarsi i diritti del programma di sviluppo del suo inibitore dell'acetil-CoA Carbossilasi (ACC) in Fase I per il trattamento della steatoepatite non alcolica (NASH) nonchè di altre molecole studiate per il trattamento di diverse malattie epatiche. L'acquisizione è soggetta a determinate condizioni di chiusura, nonché della ricezione dell'approvazione antitrust degli Stati Uniti. Nimbus ha presentato dati di Fase 1 (Oral PS-108) che mostra che NDI-010.976 inibisce de novo la lipogenesi in modo dose-dipendente.

KEY POINT

- Simtuzumab è un anticorpo monoclonale selettivo per la lysyl ossidasi-like-2 (LOXL2), un enzima della matrice extracellulare che induce fibrosi tramite la reticolazione delle fibre di collagene. Tale molecola è in valutazione per il trattamento della fibrosi nei pazienti con NASH e PSC in tre studi clinici in corso di fase 2b di cui si attendono i risultati entro la fine del 2016.

- GS-4997 è un inibitore del segnale che regola l'apoptosi chinasi 1, che promuove infiammazione, apoptosi e fibrosi nel setting di aumento dello stress ossidativo, associato con la patogenesi della NASH. È in valutazione in studi di fase 2 dopo che la fase preclinica ha mostrato riduzione di steatosi epatica, infiammazione, fibrosi, colesterolo e resistenza all'insulina.

- GS-9674 è un agonista selettivo non steroideo del recettore farnesoide X (FXR); gli studi preclinici evidenziano l'efficacia nella riduzione della steatosi epatica e della fibrosi, così come dei livelli sierici di colesterolo, ALT e AST

- NDI-010.976 inibisce de novo la lipogenesi in modo dose-dipendente ed in sperimentazione in Fase I per il trattamento della steatoepatite non alcolica.

ALLATTAMENTO AL SENO E BMI MATERNO NELLA NORMA RIDUCONO RISCHIO FEGATO GRASSO NEI FIGLI DURANTE L'ADOLESCENZA

Avere un indice di massa corporea (BMI) nella norma prima della gravidanza e l'allattamento al seno per almeno sei mesi possono ridurre il rischio che il nascituro sviluppi steatosi epatica non alcolica (NAFLD) o malattia del fegato grasso nell'adolescenza. È quanto emerso da uno studio condotto da un team di ricercatori australiani, presentato a Barcellona al Congresso dell'Associazione Europea per lo studio del Fegato (EASL).

Nello studio, un BMI nella norma prima della gravidanza era associato a una riduzione del rischio di NAFLD durante l'adolescenza per il nascituro pari a circa il 50% (OR 0,49 IC 95%, 0,33-0,72, p<0,001), e l'allattamento al seno per almeno sei mesi era associato a una riduzione del rischio di sviluppare fegato grasso durante l'adolescenza pari a circa un terzo (OR 0,66 IC 95%, 0,56-0,96, p<0,03).

"Abbiamo voluto verificare l'associazione tra fegato grasso negli adolescenti e alcuni fattori materni e l'alimentazione", spiega **Oyekoya Ayonninde** del Clinical Senior Lecturer for Medicine and Pharmacology della University of Western Australia, l'autore principale dello studio. "I nostri risultati dimostrano l' impatto dei fattori materni sul rischio di sviluppare la malattia negli adolescenti".

Per il loro studio, gli esperti hanno raccolto dati relativi alle gravidanze, alle nascite, alle caratteristiche dei bambini e degli adolescenti attraverso questionari, interviste dirette, esami fisici e test ematologici. 1.170 ragazzi di 17 anni sono stati sottoposti ad ecografia epatica per la diagnosi di NAFLD.

Degli adolescenti analizzati, più del 15% (n=179) aveva sviluppato la malattia. Durante l'analisi è stata osservata un ridotta prevalenza di NAFLD nei soggetti che erano stati allattati al seno per almeno sei mesi rispetto ai soggetti allattati al seno per un periodo di tempo inferiore (11,3 vs 17,8%, p=0,003).

"Questi risultati hanno aumentato le nostre conoscenze sui fattori che possono contribuire allo sviluppo di fegato grasso negli adolescenti", spiega **Laurent Castera**, Segretario Generale EASL. "La significativa differenza nei risultati osservati in questo studio dimostra l'importanza della nutrizione durante l'infanzia e sottolinea i benefici dell'allattamento al seno nei primi sei mesi di vita del neonato".

Steatosi epatica non alcolica

L'aumento del numero dei bambini con sovrappeso e obesità nei Paesi industrializzati ha portato al parallelo aumento di casi di fegato grasso o steatosi epatica non alcolica (NAFLD). Negli ultimi vent'anni infatti la steatosi ha raggiunto proporzioni epidemiche anche tra i più piccoli diventando la patologia cronica del fegato di più frequente riscontro nel mondo occidentale. In Italia si stima che ne sia affetto circa il 15% dei bambini, ma si arriva fino all'80% tra i bambini obesi.

Le caratteristiche di questa diffusa patologia vanno dall'accumulo di grasso in quantità superiore al 5% del fegato (steatosi epatica semplice) a forme più severe (steatoepatite non alcolica) che possono progredire sin dall'adolescenza verso la cirrosi epatica. Così come gli adulti, anche i bambini affetti da steatosi epatica non alcolica possono presentare danni metabolici caratterizzati da aumento della circonferenza addominale, ipertensione, insulino-resistenza, ipercolesterolemia, tutte condizioni che aumentano il rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica o malattie cardiovascolari, che ne riducono le aspettative di vita come mai successo dal dopoguerra a oggi.

Elisa Spelta

KEY POINT

- Il BMI della madre nella norma prima della gravidanza e l'allattamento al seno per almeno sei mesi sono fattori protettivi per lo sviluppo di fegato grasso nel nascituro durante l'adolescenza.
- Nello studio, il BMI nella norma prima della gravidanza era associato a una riduzione del rischio di fegato grasso per il nascituro pari a circa il 50%.
- Nello studio, l'allattamento al seno per almeno sei mesi era associato a una riduzione del rischio di fegato grasso pari a circa un terzo.

FEGATO GRASSO, CIRCONFERENZA ADDOMINALE AUMENTA LE COMPLICANZE PIÙ DELL'OBESITÀ

Un nuovo studio presentato all'EASL di Barcellona mostra che le persone con un BMI nella norma ma con una adiposità viscerale aumentata possono avere più complicanze rispetto alle persone obese nello sviluppo della steatosi epatica non alcolica (NAFLD), conosciuta anche come malattia del fegato grasso.

Lo studio è stato condotto dai ricercatori dell'Università di Milano guidati da **Rosa Lombardi**. "La steatosi epatica non alcolica è una condizione che si associa frequentemente all'obesità, anche se diversi studi dimostrano che una percentuale di pazienti affetti dalla malattia non è obeso", spiega Lombari. "La nostra ricerca

Dottor Salvatore Petta

GUARDA IL VIDEO

è la prima a dimostrare che la presenza di grasso addominale in eccesso nelle persone normopeso con fegato grasso aumenta i rischi associati alla malattia, rispetto all'obesità in generale".

Nel loro studio, gli esperti hanno analizzato pazienti con NAFLD valutando i parametri biochimici, le lesioni della carotide mediante ultrasonografia, il genotipo PNPLA3 e l'istologia epatica. I partecipanti sono stati suddivisi in base al BMI (<25 definiti NAFLD-magri o ≥25 kg/m2), alla circonferenza addominale e a un marker surrogato di obesità viscerale (< o ≥88 cm per le donne e < o ≥102 cm per gli uomini).

Dei pazienti analizzati, 60 erano normopeso (NAFLD-magri) di cui 14 erano

donne, con un'età media pari a 49 anni. Questi soggetti avevano una prevalenza ridotta di ipertensione (20% vs 42%, P00,001), diabete (8% vs 25%, P=0,003) e sindrome metabolica (13% vs 42%, P=0,002), rispetto ai pazienti obesi con NAFLD (263, di cui 57 donne, con un'età media pari a 51 anni), mentre i parametri lipidici erano simili. Lo spessore della parete della carotide (0,7 ± 0,1 vs 0,8 ± 0,1, p=0,0001), le placche carotidee (13% vs 33%, p=0,007), il rischio cardiovascolare (4,1 ± 6,6, p=0,007), la prevalenza di NASH (37% vs 62%, p=0,00005) e la fibrosi (≥F2) (4% vs 13%, p=0,02) erano significativamente inferiori nei pazienti NAFLD-magri. La prevalenza dell'allele PNPLA3 G non differiva tra i due gruppi ed era associata significativamente con la presenza di NASH e i fibrosi (≥F2) in entrambi i gruppi. Nelle analisi multivariate, una circonferenza della vita superiore a 88 cm per le donne e a 102 cm per gli uomini erano significativamente associate con genere femminile (p=0,001), HOMAR-IR (p=0,04), trigliceridi elevati (p=0,002), sindrome metabolica (p=0,001), fibrosi (p=0,03) e placche carotidee (p=0,03), mentre la caratteristica NAFLD-magro era associata a età (p=0,001) e HOMAR-IR (p=0,03).

È interessante notare che quando i gruppi NAFLD-magri e NAFLD sovrappeso sono stati suddivisi in base alla circonferenza della vita, i pazienti NAFLD-magri con una circonferenza ≥88 cm per le donne e ≥102 cm per gli uomini avevano una prevalenza più elevata di sindrome metabolica, placche carotidee e fibrosi rispetto ai pazienti in sovrappeso od obesi con NAFLD ma con una circonferenza della vita <88 cm e <102 cm.

In conclusione, questo studio dimostra che nei pazienti con NAFLD, l'adiposità viscerale è una condizione più pericolosa rispetto all'obesità in generale. I risultati indicano che la combinazione di BMI e della misurazione della circonferenza della vita rappresentano il miglior approccio per valutare il rischio di sindrome metabolica, cardiovascolare e altre complicanze nei pazienti con fegato grasso.

KEY POINT

- L'adiposità viscerale rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze nelle persone con steatosi epatica non alcolica o fegato grasso, più dell'obesità in generale.
- Nello studio, le persone con una circonferenza della vita ≥88 cm per le donne e ≥102 cm per gli uomini avevano una prevalenza più elevata di sindrome metabolica, placche carotidee e fibrosi, rispetto ai pazienti in sovrappeso od obesi con NAFLD ma con una circonferenza della vita <88 cm e <102 cm.
- La combinazione di BMI e della misurazione della circonferenza della vita rappresentano il miglior approccio per valutare il rischio di sindrome metabolica, cardiovascolare e altre complicanze nei pazienti con fegato grasso.

Questo studio dimostra che la severità della malattia non è necessariamente associata al grado di obesità, ma piuttosto al livello di grasso viscerale, spiega **Franke Tacke**, membro del Governing Board dell'EASL. "I risultati di questa ricerca sottolineano la necessità di ulteriori studi per capire come mai la sola circonferenza della vita e non il peso corporeo in generale sia un fattore importante per valutare il rischio di complicanze associate alla malattia".

Elisa Spelta

Bibliografia

Lombardi et a., Lean-non-alcoholic fatty liver disease with central visceral obesity identifies patients with more severe disease. ILS 2016

STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA, DELUDE UNA MOLECOLA GIÀ USATA PER TRATTARE IL DIABETE

Il farmaco sitagliptin, utilizzato per trattare pazienti con diabete, non è risultato efficace nella cura di pazienti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD). Questo è quanto mostrato da un gruppo di ricercatori californiani e presentato a Barcellona in occasione dell'International Liver Congress 2016. I ricercatori hanno, inoltre, dimostrato che tecniche non invasive di imaging con risonanza magnetica (MRI) sono utili nel misurare le variazioni nel grasso epatico e la fibrosi, strumento di cui tener conto nei futuri studi clinici su tale malattia.

La NAFLD è la malattia epatica più comune al mondo e condivide molte caratteristiche con la sindrome metabolica, tra cui l'obesità, la resistenza all'insulina e il diabete.

Allora perché non provare ad usare antidiabetici per controllare e far regredire la steatosi epatica?
Sitagliptin è una molecola appartenente alla classe degli inibitori dell'enzima DPP-4, in grado di potenziare l'azione di due ormoni prodotti fisiologicamente dall'organismo, denominati incretine e identificati in GIP e GLP-1: bloccando farmacologicamente l'attività della DPP-4 mediante sitagliptin o molecole analoghe, si ottiene un aumento delle concentrazioni circolanti di questi due ormoni, i cui effetti si traducono in particolare nella stimolazione della secrezione insulinica e nella inibizione di quella del glucagone, ormone pancreatico presente in eccesso nel diabete di tipo 2 con un effetto opposto a quello dell'insulina.

Ricerche precedenti hanno evidenziato che sitagliptin è efficace nel migliorare alcuni aspetti della NAFLD, come l'istologia epatica, l'alanina aminotransferasi (ALT), l'aspartato aminotransferasi (AST) ma questi studi non hanno valutato il farmaco rispetto a un controllo trattato con placebo.

Questo gap è stato il punto di partenza di questo nuovo studio.
"Speravamo che gli studi, molto promettenti, condotti in precedenza sul sitagliptin venissero confermati in questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo" ha dichiarato il **dr. Jeffrey Cui** del NAFLD Research Center, Università della California-San Diego. "La NAFLD è la causa principale di malattia epatica nel mondo occidentale, quindi, sono necessari nuovi metodi per ridurre il burden di questa malattia".

Nello studio sono stati arruolati 50 pazienti americani con NAFLD con pre-diabete oppure diabete iniziale, che sono stati randomizzati a ricevere sitagliptin (100 mg/al giorno oralmente) o placebo per 24 settimane.

L'outcome primario era il cambiamento nel grasso epatico (misurato attraverso MRI) nelle regioni all'interno dei nove segmenti epatici. Le variazioni nella fibrosi epatica (cicatrizzazione del fegato) sono state valutate utilizzando la risonanza magnetica elastografica (MRE).

L'età media e la BMI dei pazienti nel gruppo trattato con sitagliptin erano 52.9 (± 11.9) anni e 31.9 (± 5.4) mentre per il gruppo placebo i valori erano 54.9 (± 11.3) anni e 31.7 (± 4.7).

I risultati hanno mostrato che non vi erano differenze significative nelle variazioni del grasso epatico tra il gruppo che aveva ricevuto sitagliptin (18.1%-16.9%, p=0.2673) e il gruppo placebo

(16.6%-14%, p=0.0729), e nessuna differenza significativa nella media delle variazioni del grasso epatico tra i due gruppi (-1.3%, p=0.4096).

L'autore principale dello studio, il **dr. Rohit Loomba**, direttore del NAFLD Research Center dell'Università della California ha aggiunto: "Al di là dei risultati sulla diminuzione del grasso epatico, questo studio fornisce dati avanzati su MRI e misure basate sulla MRE per valutare in modo non invasivo la risposta al trattamento, che potrebbe essere molto utile per disegnare studi futuri".

Non sono state osservate differenze significative nelle variazioni in parametri epatici quali AST, ALT. LDL o nell'HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance).

In conclusione, sitagliptin è sicura, ma non è migliore del placebo nel ridurre la steatosi epatica nei pazienti con NAFLD.

"La malattia non alcolica del grasso epatico rappresenta un problema importante a livello globale. È deludente quando i risultati entusiasmanti di iniziali ricerche non vengono replicati in uno studio più rigoroso. Speriamo che la condivisione delle tecniche di imaging utilizzate nello studio possa aiutare nell'introduzione di nuove e non invasive tecniche nel management clinico dei pazienti" ha precisato il **prof. Frank Tacke**, membro del governing board dell'EASL.

Emilia Vaccaro

KEY POINT

- La NAFLD condivide molte caratteristiche con la sindrome metabolica, tra cui l'obesità, la resistenza all'insulina e il diabete.
- In studi senza controllo con placebo, sitagliptin è risultato efficace nel migliorare alcuni aspetti della NAFLD, come l'istologia epatica, la resistenza all'insulina e il diabete.
- Sitagliptin non ha avuto effetto sul grasso epatico e sulla fibrosi come visualizzato con tecniche di imaging molto precise che potranno aiutare in studi futuri.

Bibliografia

PS112-Cui J.Y. et al. Sitagliptin versus placebo in the treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A randomized controlled trial.

EXENATIDE, RIDUZIONE DELLA RESISTENZA ALL'INSULINA NEL FEGATO E NEL TESSUTO ADIPOSO

Un trattamento utilizzato per la cura del diabete di tipo 2 è risultato benefico nel controllare il metabolismo del glucosio nel fegato e nelle cellule grasse (adipociti). È quanto presentato a Barcellona in occasione della 51° edizione dell'International Liver Meeting. La molecola in questione è l'exenatide che ha classicamente come target il pancreas, all'interno del quale agisce stimolando la secrezione dell'insulina e inibendo il rilascio del glucagone.

I risultati di questo studio hanno evidenziato che l'exenatide già dalla prima somministrazione riduce l'assorbimento del glucosio dopo un pasto, migliora il metabolismo epatico riducendo la resistenza all'insulina sia nel fegato che nel tessuto adiposo.
La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una condizione in cui il grasso si accumula nel fegato, con possibile evoluzione a infiammazione e in alcuni casi a cirrosi e carcinoma epatico. È una patologia spesso associata a obesità e diabete con conseguenze che possono essere anche pesanti, rappresentando un grosso problema di salute pubblica globale.
Due grandi studi europei riportano che la prevalenza di NAFLD negli adulti con diabete di tipo 2 è alquanto elevata, tra il 43% e il 70%.
"C'è molta discussione circa il beneficio dell'utilizzo di trattamenti incretinici già largamente utilizzati per la cura del diabete, come l'exenatide, su altri tessuti rispetto al pancreas per migliorare il controllo del glucosio", ha dichiarato **Amalia Gastaldelli**, dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa e dell'Università del Texas Health Science Center in San Antonio, USA, autore principale del lavoro.

"Per tale motivo abbiamo valutato gli effetti dell'exenatide su fegato e tessuto adiposo; per comprendere meglio i benefici che questo trattamento potrebbe offrire in pazienti con NAFLD."

Ma facciamo prima un passo indietro per ricordare come agisce l'exenatide.
L'exenatide è un medicinale incretino-mimetico usato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, in caso di fallimento della metformina.
È un agonista del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e viene somministrato per iniezione sottocutanea nella coscia, nell'addome o nella parte alta delle braccia. La somministrazione avviene 60 minuti prima del primo e dell'ultimo pasto giornaliero con almeno 6 ore di distanza tra le due somministrazioni.
Ricordiamo che GLP-1 agisce a vari livelli 'preparando' l'organismo ad assorbire il glucosio in arrivo con l'ingestione del pasto, stimola la secrezione insulinica da parte del pancreas ma agisce anche su altri tessuti oltre che sul pancreas.

"Sono diversi anni che ci occupiamo di questa classe di farmaci per la cura del diabete-ha evidenziato la dr.ssa Gastaldelli ai microfoni di pharmastar-Al momento i GLP-1 agonisti disponibili sono del tipo ad azione breve (short acting) come l'exenatide utilizzato in questo studio, la cui somministrazione avviene due volte al giorno. Alla stessa classe appartengono anche molecole long acting che consentono una somministrazione mono-giornaliera o settimanale (tra cui anche l'exenatide lon acting). La differenza principale è che gli short acting hanno più azione sulla glicemia post prandiale, principalmente sull'assorbimento gastrico, invece quelli a lunga azione sono più efficaci sulla glicemia a digiuno".

Studi recenti suggeriscono che gli agonisti del GLP-1 agiscano sul fegato e sul tessuto adiposo nel ridurre la resistenza all'insulina e il grasso epatico.
"Avevamo già osservato che sia exenatide short acting-ha proseguito la dr.ssa Gastaldelli- che l'infusione di GLP nativo diminuivano la produzione epatica di glucosio. Tra l'altro abbiamo dimostrato la presenza recettori del GLP-1 sul fegato umano e ad osservare che l'espressione era ridotta proprio nei soggetti con la NASH, proprio come nel modello animale di NAFLD la dieta grassa diminuiva l'epressione epatica di GLP-1. Abbiamo quindi ipotizzato che il GLP-1 potesse avere un ruolo nel cross talk tra tessuto adiposo e fegato che quando si altera favorisce la NAFLD".

In questo studio, in doppio cieco, è stato perciò valutato l'effetto acuto dell'exenatide sulla resistenza all'insulina nel tessuto epatico e adiposo e l'uptake di glucosio, per capire se l'exenatide avesse altri effetti rispetto a quello sfruttato nel trattamento del diabete. Sono stati reclutati 15 pazienti maschi (età media 56±8 anni, BMI=29±1 kg/m2, HbA1c=5.7±0.1%), con un indice di grasso epatico (fatty liver index) superiore a 30 (su una classificazione che va da 0 a 100); i soggetti con uno score inferiore a 30 si ritiene abbiano una probabilità negativa di avere fegato grasso.
"Bisogna evidenziare-ha precisato la dr.ssa Gastaldelli-che il trattamento associato questa classe di farmaci ha due importanti azioni: diminuisce il peso, quindi, effetto sensibilizzante e inibisce il rilascio di glucagone, un ormone pancreatico che stimola la produzione epatica di glucosio. Per questo motivo non era chiaro se l'effetto del GLP-1 a livello epatico è diretto o indiretto, o, soprattutto, se l'effetto a lungo termine è dovuto ad altri fattori come la perdita di peso.

Per questo abbiamo pensato al trattamento acuto, perché in un certo senso sviscera questi effetti.
Exenatide o placebo sono stati iniettati nel sottocute 30 minuti prima del test del glucosio orale.
Il test ha misurato l'uptake di glucosio (Fluoro-Desossiglucosio [18F]-FDG) nel tessuto epatico e nel tessuto adiposo addominale durante una PET (tomografia ad emissione di positroni), e la produzione epatica di glucosio, l'assorbimento orale di glucosio e la lipolisi tramite infusione di traccianti marcati con deuterio (un isotopo non radioattivo dell'idrogeno).

"La cosa davvero nuova di questo studio-ha commentato la dr.ssa Gastaldelli- è stato l'utilizzo della PET per far vedere che c'è una sensibilizzazione all'estrazione del glucosio a livello del fegato, quindi questo è un altro dei fattori importanti perché fa si che le cellule epatiche migliorino la loro capacità di acquisire il glucosio che il soggetto ingerisce con la dieta e che, se non viene assorbito dal fegato, rimane in circolo e contribuisce all'iperglicemia.

Nello studio lo stesso soggetto è stato studiato due volte e questo tipo di sensibilizzazione si vede immediatamente."
I risultati hanno mostrato che la somministrazione acuta di exenatide (5mcg) diminuisce la produzione di glucosio e la resistenza all'insulina (p=0.02) nel tessuto epatico quando i livelli di zuccheri nel sangue sono bassi.

Il trattamento ha anche migliorato l'uptake di glucosio nel tessuto epatico quando il paziente aveva consumato il pasto (p=0.039). In più, exenatide ha diminuito la resistenza all'insulina nel tessuto adiposo (p=0.009).
"Nel nostro esperimento-ha sottolineato la dr.ssa Gastaldelli- i profili di glucagone sono sovrapponibili nel placebo e dopo somminstrazione di exenatide e, quindi, l'effetto non è collegabile al glucagone. Inoltre le concentrazioni di insulina, che abbassa la produzione epatica, era addirittura più bassa dopo exenatide, evidenziando una sensibilizzazione acuta delle cellule epatiche alla soppressione del glucosio e spiegando anche la ridotta glicemia.

Nello studio pubblicato lo scorso gennaio su Lancet riferito alla liraglutide (altro agonista del GLP-1), gli autori avevano esaminato i meccanismi di azione di questo farmaco, similmente a quanto abbiamo fatto noi per l'exenatide, e trovando un miglioramento del metabolismo epatico e una sensibilizzazione del tessuto adiposo.
Anche noi abbiamo osservato la sensibilizzazione del tessuto adiposo osservando nonostante l'insulina fosse più bassa dopo exenatide, la lipolisi era simile, evidenziando quindi che il tessuto adiposo era più sensibile all'azione anti-lipolitica dell'insulina".

In conclusione, la somministrazione acuta di exenatide migliora la resistenza all'insulina nel fegato, diminuisce la produzione di glucosio, aumenta l'assorbimento di glucosio a livello epatico e riduce la resistenza all'insulina nel tessuto adiposo, migliora l'effetto antilipolitico dell'insulina e riduce gli acidi grassi liberi nel plasma. Secondo gli autori questi risultati spiegano alcuni meccanismi per cui gli agonisti del GLP-1 migliorano il metabolismo epatico nella NAFLD.
"Questo interessante studio mostra risultati molto promettenti per numerose persone che nel mondo soffrono di steatosi epatica non alcolica" ha evidenziato il prof. Tom Hemming Karlsen, vice-segretario dell'EASL. "Gli autori hanno avuto successo nell'identificare un trattamento esistente che migliora il metabolismo epatico, che è un importante passo in avanti per la comunità degli epatologi".

Emilia Vaccaro

- L'exenatide è un medicinale incretino-mimetico usato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, in caso di fallimento della metformina. È un agonista del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1).
- La somministrazione acuta di exenatide migliora la resistenza all'insulina nel fegato, diminuisce la produzione di glucosio, aumenta l'assorbimento di glucosio a livello epatico e riduce la resistenza all'insulina nel tessuto adiposo.
- Exenatide, in somministrazione acuta, migliora anche l'effetto antilipolitico dell'insulina e riduce gli acidi grassi liberi nel plasma.

Bibliografia

PS072 Gastaldelli A. et al. Exenatide exerts it's positive effects on liver by reducing both hepatic and adipose tissue. ILC2016 13-17 april Barcelona

COLANGITE PRIMARIA SCLEROSANTE

- Introduzione
- Acido *nor*-ursodesossicolico nuovo possibile trattamento per la colangite sclerosante primitiva

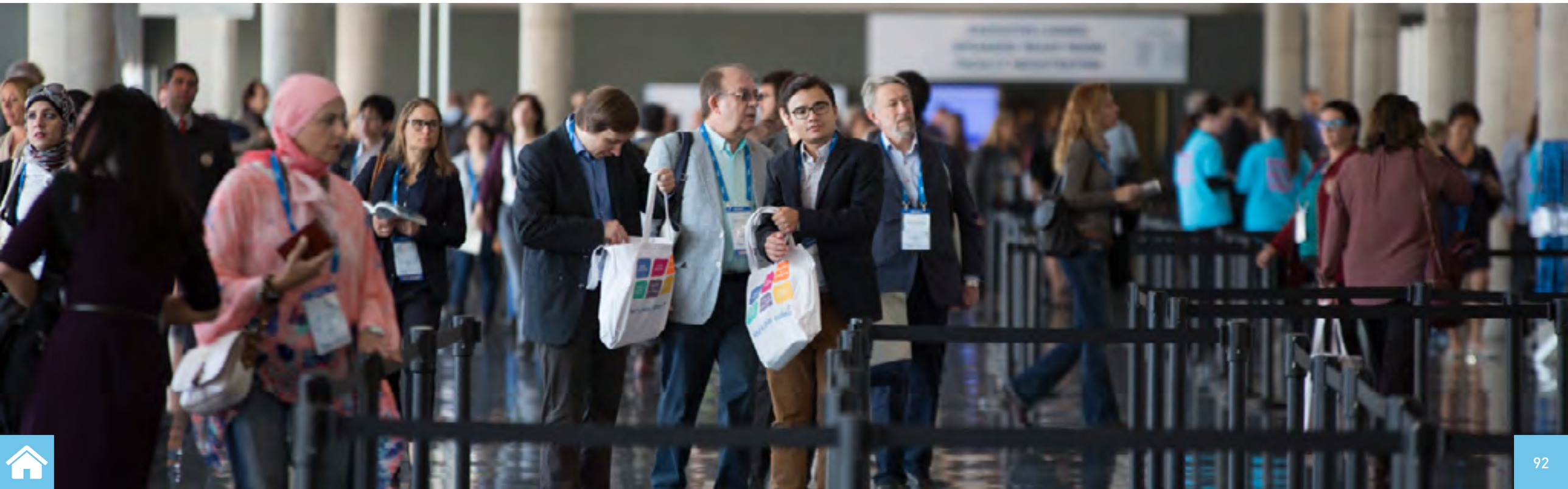
COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA Introduzione

La colangite sclerosante primitiva è una malattia rara dei dotti biliari intraepatici o extraepatici, i cosiddetti grandi dotti biliari. È una malattia colestatica autoimmune; circa il 70% dei pazienti affetti da questa malattia è di sesso maschile e una quota pari al 75% di questi pazienti è affetto da malattia infiammatoria cronica intestinale (IBD), principalmente colite ulcerosa.

Progressivamente i dotti si induriscono e si restringono a causa della cicatrizzazione (fibrosi) delle pareti dei dotti. Viene così ostacolato il passaggio della bile con conseguente cirrosi epatica, ipertensione (la vena porta è collegata al fegato in uno scambio molto stretto) che può essere risolta soltanto attraverso il trapianto di fegato.

La PSC è tipicamente più aggressiva della PBC, può causare ostruzione biliare, infezioni e colangiocarcinoma ed epatocarcinoma. Si tratta di una malattia orfana con elevati bisogni non soddisfatti dal punto di vista della terapia e nessun trattamento approvato per l'uso clinico.

Ad oggi non ci sono trattamenti farmacologici efficaci nella cura di questa patologia ma all'ILC2016 è stato presentato uno studio sull'acido nor-ursodesossicolico che da delle speranze.



ACIDO *NOR*-URSODESOSSICOLICO NUOVO POSSIBILE TRATTAMENTO PER LA COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA

Un nuovo studio presentato al Congresso EASL di Barcellona apre nuove speranze per la cura della colangite sclerosante primitiva, una malattia rara dei dotti biliari intraepatici o extraepatici, i cosiddetti grandi dotti biliari. Lo studio è stato condotto dai ricercatori della divisione di Gastroenterologia ed Epatologia della Medical University di Vienna.

La ricerca dimostra che a 12 settimane, la terapia con acido nor-ursodesossicolico (norUDCA) riduce significativamente i livelli di fosfatasi alcalina sierica, un enzima i cui valori risultano elevati in presenza di malattia epatica.

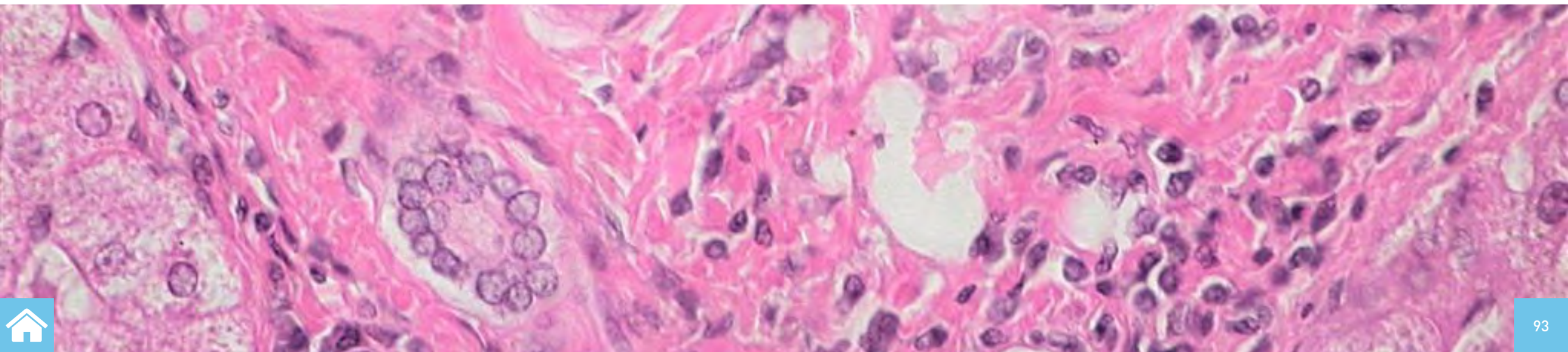
"Il nostro studio dimostra che l'acido nor-ursodesossicolico potrebbe essere un'opzione di trattamento praticabile per i pazienti con questa condizione cronica e debilitante", spiega **Michael Trauner** dell'Università di Vienna, l'autore principale dello studio. "Il farmaco fornisce un'opzione terapeutica sicura e efficace per i pazienti con colangite sclerosante primitiva e il trattamento merita di essere investigato in studi su larga scala di fase III".

Nor-UDCA è una forma modificata dell'acido ursodessossicolico (UDCA) che ha dimostrato di avere un potente effetto antinfiammatorio e antifibrotico nei modelli murini.

Nello studio multicentrico di fase II presentato all'EASL, condotto in 159 pazienti. I partecipanti con livelli di fosfatasi alcalina elevati sono stati randomizzati a ricevere 12 settimane di trattamento con nor-UDCA in differenti dosi giornaliere (500 mg, 1000 mg o 1500 mg) o placebo e a quattro settimane di follow up senza trattamento.

L'endpoint principale dello studio era il cambiamento medio dei livelli sierici di fosfatasi alcalina dal basale alla fine del trattamento nella popolazione intention to treat (ITT).

Nella popolazione ITT, nor-UDCA nelle dosi da 500 mg, 1000 mg e 1500 mg ha ridotto il livelli di fosftasi alcalina rispettivamente del 12,3% ($p=0,0029$), del 17,3% ($p=0,0003$) e del 26% ($p<0,0001$), rispetto ad un aumento dell'1,2% con placebo. Risultati simili sono stati osservati per i livelli di ALT, AST, y-GT, gLDH o il tasso



di pazienti con livelli di fosfatasi alcalina < 1,5 ULN alla fine del trattamento.

Per quanto riguarda la sicurezza, durante lo studio di sono verificati 17 eventi avversi severi in 14 pazienti, 7 trattati con la dose da 500 mg, 5 con la dose da 1000 mg, 2 con la dose da 1500 mg del farmaco e 3 con placebo. Casi di prurito si sono verificati con una frequenza ridotta in generale e con una piccola differenza tra i gruppi: 7 eventi con la dose da 500 mg, 7 con la dose da 1000 mg, 12 con la dose da 1500 mg e 10 con placebo.

In conclusione, questo studio dimostra che la terapia con nor-UDCA riduce i livelli di fosfatasi alcalina in 12 settimane, con un effetto maggiore per la dose da 1500 mg del farmaco. Il profilo di sicurezza del farmaco risulta favorevole e simile al placebo.

"La terapia con acido nor-ursodesossicolico apre nuove speranze per i pazienti con colangite sclerosante primitiva, una malattia rara debilitante che colpisce più frequentemente i giovani, spiega **Franke Tacke**, membro del Governing Board dell'EASL. "Il farmaco potrebbe rappresentare la prima opzione farmacologica efficace per questi pazienti".

La colangite sclerosante primitiva

La colangite sclerosante primitiva insorge prevalentemente nei maschi tra i 25 e i 45 anni, ma può insorgere anche in età pediatrica e si associa di frequente a malattie infiammatorie croniche intestinali. È una malattia caratterizzata dall'infiammazione dei dotti biliari nei quali passa la bile, sostanza necessaria alla digestione dei grassi. Progressivamente i dotti si induriscono e si restringono (sclerosi) a causa della cicatrizzazione (fibrosi) delle pareti dei dotti. Ciò comporta un ostacolo al passaggio della bile, che ha come conseguenza la cirrosi epatica, ipertensione (la vena porta è collegata al fegato in uno scambio molto stretto) che può essere risolta soltanto attraverso il trapianto di fegato. La prevalenza della malattia è stimata intorno ai 6,3 casi su 100mila persone in Europa che corrispondono approssimativamente a 82 mila persone.

- La colangite sclerosante primitiva è una malattia caratterizzata dall'infiammazione dei dotti biliari, che ha come conseguenza cirrosi epatica e ipertensione e che può essere risolta soltanto attraverso il trapianto di fegato.
- Nor-UDCA è una forma modificata dell'acido ursodessosicolico (UDCA) che ha dimostrato di avere un potente effetto antinfiammatorio e antifibrotico nei modelli murini.
- Lo studio dimostra che la terapia con nor-UDCA riduce i livelli di fosfatasi alcalina in 12 settimane, con un effetto maggiore per la dose da 1500 mg del farmaco e con un profilo di sicurezza favorevole, simile al placebo.

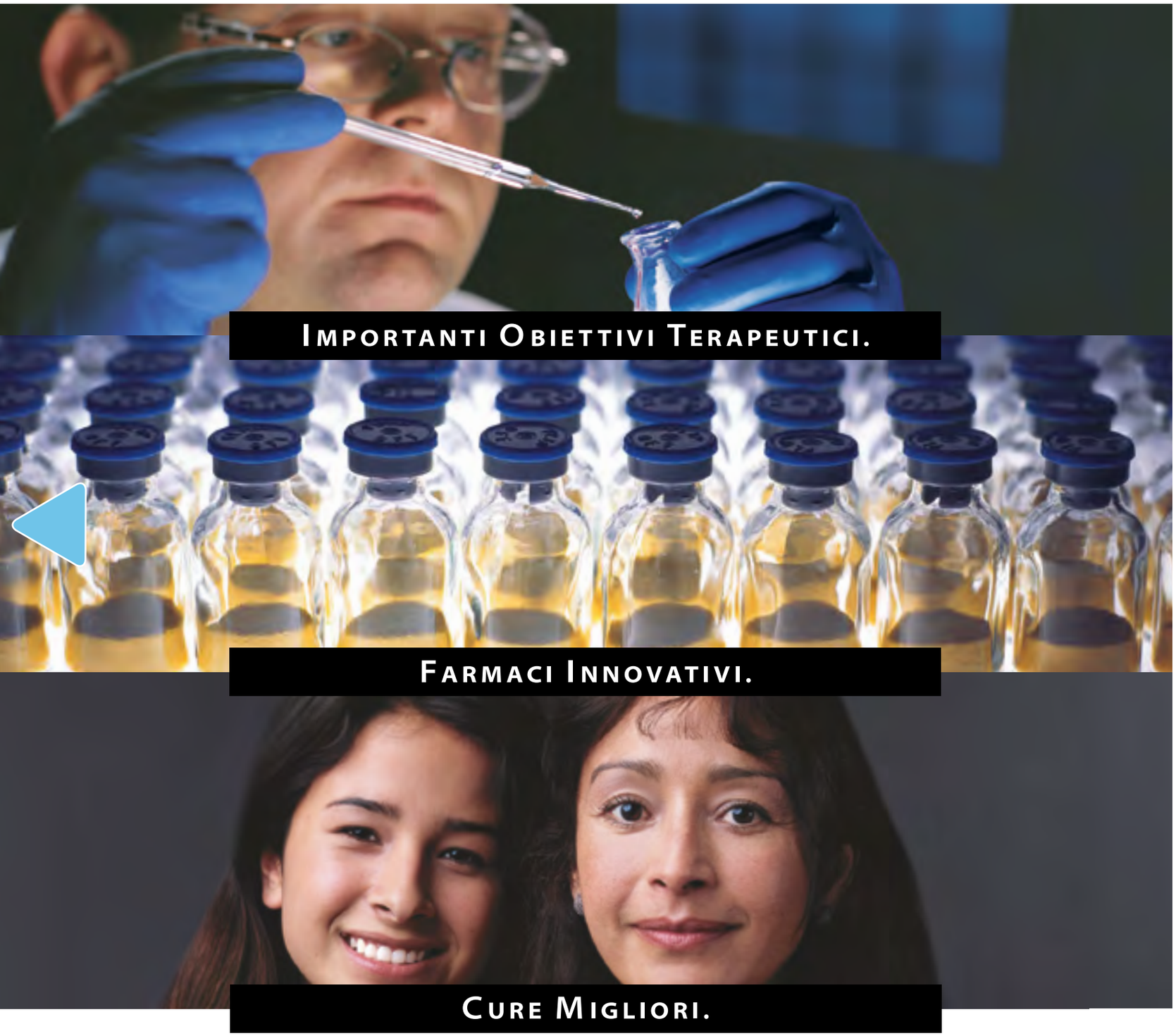
Elisa Spelta

Bibliografia

LBO2 Trauner et al., Norursodeoxycholic acid improbe cholestasis in primary sclerosino cholangitis: result of a phase II dose finding study, ILC 2016.

CLICCA QUI PER VEDERE
LE OPERE D'ARTE REALIZZATE
DA PAZIENTI CON EPATITE C
E ARTISTI DI TUTTO IL MONDO.

GUARDA IL VIDEO
DELLA MOSTRA
"PERSPECTIVES - ART, LIVER
DISEASES AND ME"



Combattiamo patologie gravi.
In Gilead applichiamo il meglio della scienza biofarmaceutica per creare medicinali innovativi che portino nuove speranze nella lotta contro l'HIV/AIDS, patologie del fegato e gravi patologie cardiovascolari e respiratorie.

Superando gli attuali standard terapeutici.
Stiamo sviluppando nuovi farmaci di maggiore efficacia, migliore profilo di resistenza, migliore indice di sicurezza e con schemi di dosaggio più semplici. Grazie ad ogni progresso nelle terapie, cerchiamo di migliorare significativamente la cura del paziente e la vita umana.

GILEAD
Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

© 2009 Gilead Sciences, Inc.

Dep. AIFA in data 08.03.10

Biotest
From Nature for Life

Biotest
Creare valore. Vivere i valori.

Biotest Italia Srl | Via Leonardo da Vinci 43 | 20090 Trezzano Sul Naviglio | Tel.: +39 02 4844 291

www.biotest.it

25 anni di **IMPEGNO** e **INNOVAZIONE** nel trattamento[1–3] dell' **EPATITE C** cronica

1989

Scoperta del virus dell'Epatite C[1]

1991

Primo Interferone α per il trattamento dell'Epatite C[2]*

2001

Prima formulazione di Interferone α Pegilato*

2011

Primo Inibitore delle Proteasi (IP)[3]*

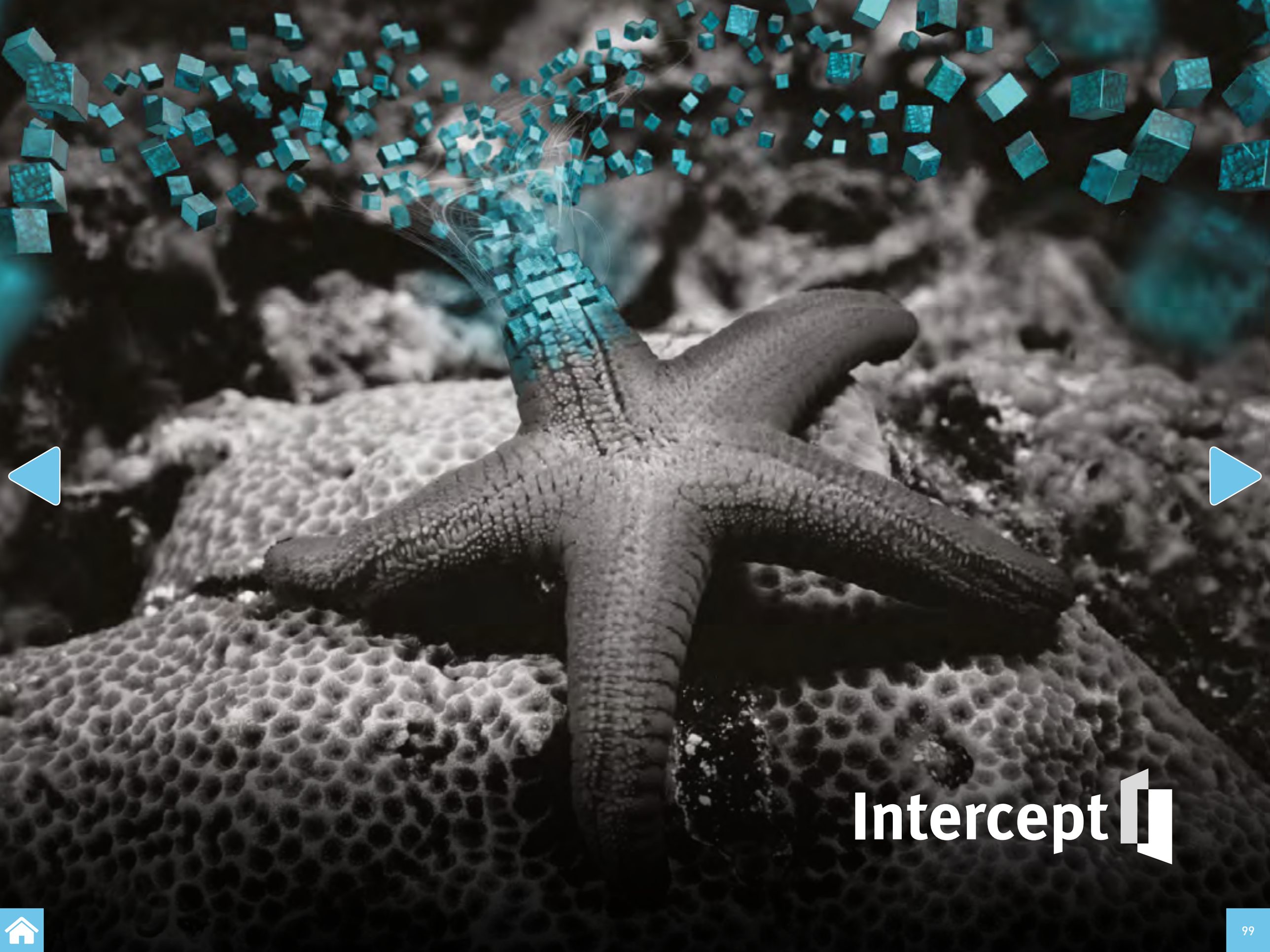
2016

Fixed dose combination (IP di 2ª generazione + Inibitore delle Polimerasi NS5A)*

Una storia di Responsabilità Virologica Sostenuta

References: **1**. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C: 25 years of discovery. http://www.cdc.gov/knowmorehepatitis/timeline.htm. Accessed August 17, 2015.
2. Intron A Registration Life Cycle Status as of January 21, 2011. [FDA]. **3**. RCP Victrelis
*Approvazione USA

MSD


Intercept

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 farmaceutica di successo.
Il risultato è un'azienda biofarmaceutica che coniuga scienza, passione e competenza per migliorare la salute e la cura delle persone, con modalità innovative.
Avere un impatto significativo sulla vita delle persone è, per noi, più di una promessa.
È il nostro obiettivo.

abbvie.it

EASL
The Home of Hepatology

THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS™ 2017
19-23 APRIL, AMSTERDAM, THE NETHERLANDS

See you next year in Amsterdam !

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

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE

Elisa Spelta GIORNALISTA

Emilia Vaccaro EDITOR

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.

SEGUICI SU

ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER

REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT