

# EASL 2017

*The Home of Hepatology*

## THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS

AMSTERDAM, 19-23 APRILE 2017

PDF INTERATTIVO



**127 PAGINE  
20 INTERVISTE  
33 ARTICOLI**



# INDICE

- EPATITE C
- PAZIENTI COINFETTI
- EPATITE B
- LINEE GUIDA EASL
- NASH E NAFLD
- COLANGITE BILIARE
- MICROBIOTA
- EPATOPATIA E MALATTIA EPATICA CRONICA
- MALATTIA EPATICA ALCOOLICA



# INTRODUZIONE

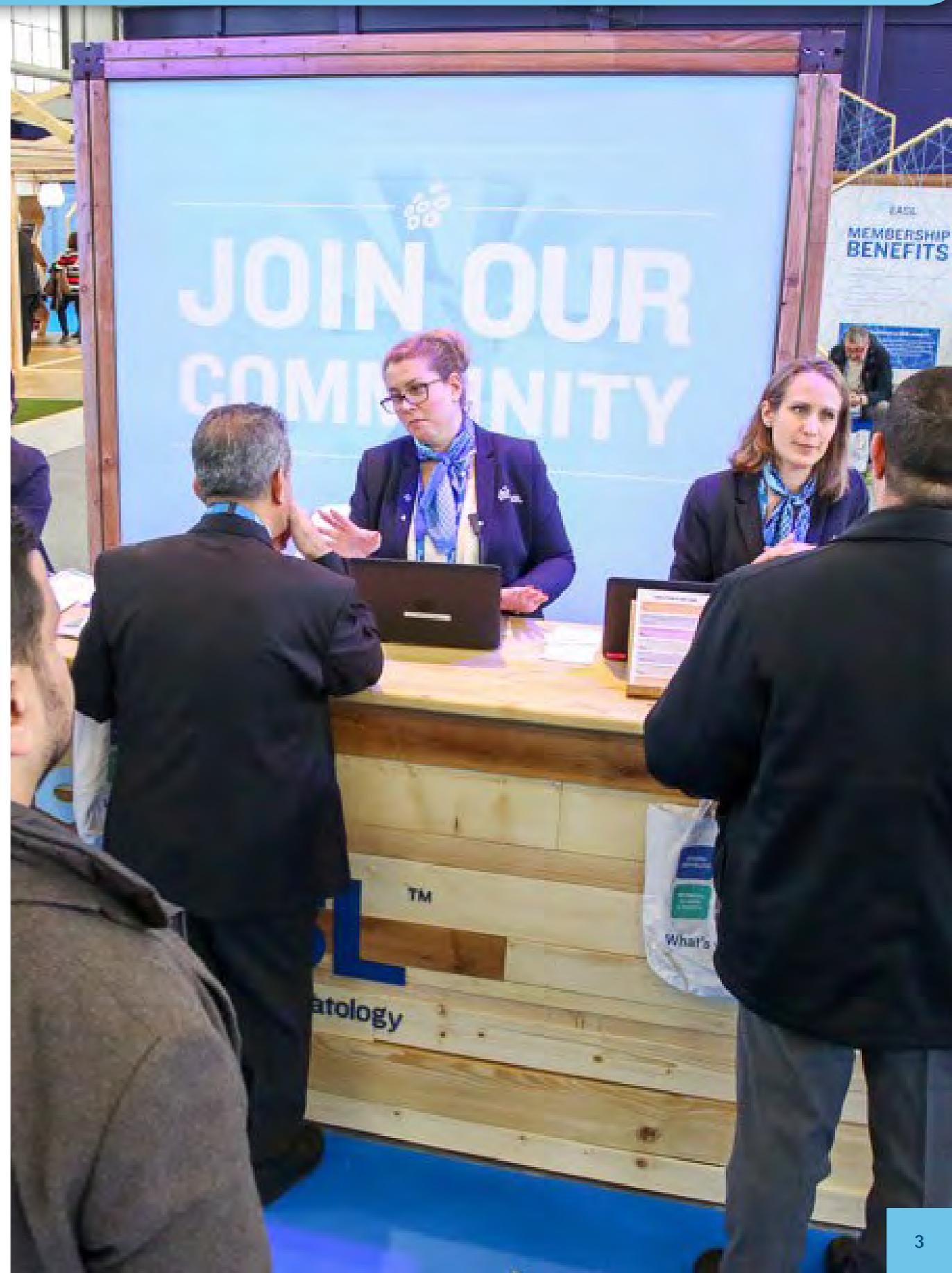
Nuovi trattamenti per la cura dell'epatite C, test diagnostici sempre più precisi e di facile applicazione per identificare e stadare malattie epatiche come cirrosi, steatosi epatica, steatoepatite non alcolica ma anche nuove raccomandazioni per la gestione dei pazienti con epatite B, insufficienza epatica acuta e colangite biliare primitiva. Queste alcune delle novità presentate durante la 52<sup>a</sup> edizione del congresso ILC2017 della European Association for the study of the Liver che ogni anno raccoglie i migliori specialisti europei e mondiali. Quest'anno il congresso si è tenuto ad Amsterdam dal 19 al 23 aprile 2017. In questo speciale abbiamo raccolto tutte le principali novità emerse dal congresso con interviste ad esperti del settore e dati rilasciati nelle varie sessioni del meeting.

## Epatite C

Le novità principali registrate per quanto concerne l'epatite C sono sicuramente dati che emergono da numerosi studi su regimi efficaci e sicuri anche nei pazienti con genotipi più difficili da trattare come il genotipo 3, e su combinazioni di farmaci che colpendo il virus su più fronti riescono a far raggiungere la risposta virologica sostenuta anche a soggetti coinfecti HCV/HIV, con comorbidità, post trapianto epatico etc.

Altre novità sul fronte della cura dell'HCV vengono anche dagli studi di sicurezza che ci parlano di sempre meno interazioni farmaco-farmaco e quindi della possibilità di utilizzo di alcuni regimi anche in pazienti con 2-3 o più co-trattamenti.

Gli studi real life e i database hanno inondato di informazioni i partecipanti al meeting evidenziando che i pazienti più gravi sono stati trattati ma rimangono a livello globale ancora 71 milioni di persone in attesa di trattamento, anche se con malattia meno grave di quelli già curati.



La ricerca e le aziende ora che avremo a breve a disposizione regimi pangenotipici, stanno spingendo verso regimi sempre più brevi, concentrati in una pillola, cercando di ridurre i test diagnostici pre trattamento e i monitoraggi nel corso dello stesso. Insomma si sta cercando il regime ideale o come molti aspirano la pillola ideale.

## Epatite B

Sul fronte epatite B sono state presentate le nuove linee guida EASL che introducono il tenofovir alafenamide come trattamento di prima linea. Le linee guida danno anche indicazioni su quando sospendere la terapia e danno nuove definizioni della fasi di malattia e indicazioni più ampie per l'avvio del trattamento.



 **GUARDA IL VIDEO**

## INCREASE AWARENESS OF THE IMPACT OF HCV

The human, social and economic costs of HCV are large and increase as the disease progresses. Lack of awareness is one of the greatest barriers to ending the disease.

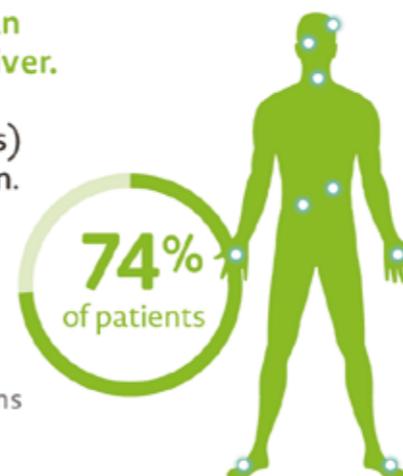
Over time **HCV can cause liver cirrhosis and liver cancer.**



In 74% of patients, **HCV also affects organ systems beyond the liver.** These 'extrahepatic manifestations' (EHMs) increase patient burden.

Types of EHMs:

- kidney disease
- cardiovascular disease
- auto-immune conditions
- depression



HCV impacts quality of life, including self-esteem, relationships, productivity and mental health.



HCV infection in Europe and the United States is associated with **considerable healthcare resource utilization and economic burden.**



All'interno c'è anche spazio per la prevenzione della trasmissione madre-figlio, sulla base delle ultime prove scientifiche e raccomandazioni chiare per popolazioni speciali (per esempio, bambini, pazienti con manifestazioni di malattie extraepatiche, prevenzione della riattivazione dell'HBV).

Inoltre, sono precisate regole pratiche per la terapia guidata in base alla risposta nei pazienti trattati con interferone pegilato per l'HBV.

Tra gli studi più importanti emergono i dati sul trattamento dell'epatite cronica B per 96 settimane con tenofovir alafenimide; sicurezza ed efficacia sono mantenute nel lungo periodo.

### **Steatosi epatica e steatoepatite non alcolica**

Il grasso epatico è un problema in crescita a livello globale. Sul versante diagnostico all'EASL 2017 è stato presentato un iter di stratificazione del rischio in due step che può consentire ai medici di medicina generale di identificare meglio una fibrosi avanzata e la cirrosi nei pazienti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD), riducendo così gli invii inopportuni allo specialista e i costi dell'assistenza sanitaria.

Oltre alla modifica della dieta e all'aumento dell'esercizio fisico ad oggi non esistono trattamenti farmacologici approvati. Diverse molecole stanno dando buoni risultati in studi clinici di fase II e III. Sono stati presentati al congresso studi su una versione ricombinante del fattore di crescita 21 dei fibroblasti (FGF21) e su una variante di FGF19 modificata geneticamente per rimuovere i fattori tumorigenici. Inoltre, in un piccolo studio "proof

of concept" presentato all'EASL, un'inibitore di ACC ha ridotto la lipogenesi, il grasso epatico, la rigidità epatica e i marker di fibrosi. Sono stati anche presentati dati preliminari promettenti di fase 2 sul selonsertib, un inibitore di un enzima che provoca infiammazione e fibrosi.

### **Malattia epatica alcolica**

È stato sottolineato come questo problema sia in aumento soprattutto nel mondo giovanile che sottovaluta i danni e le conseguenze che ne possono derivare. Ci sono trattamenti farmacologici in studio ma bisogna puntare anche a una corretta informazione rivolta soprattutto ai giovani.

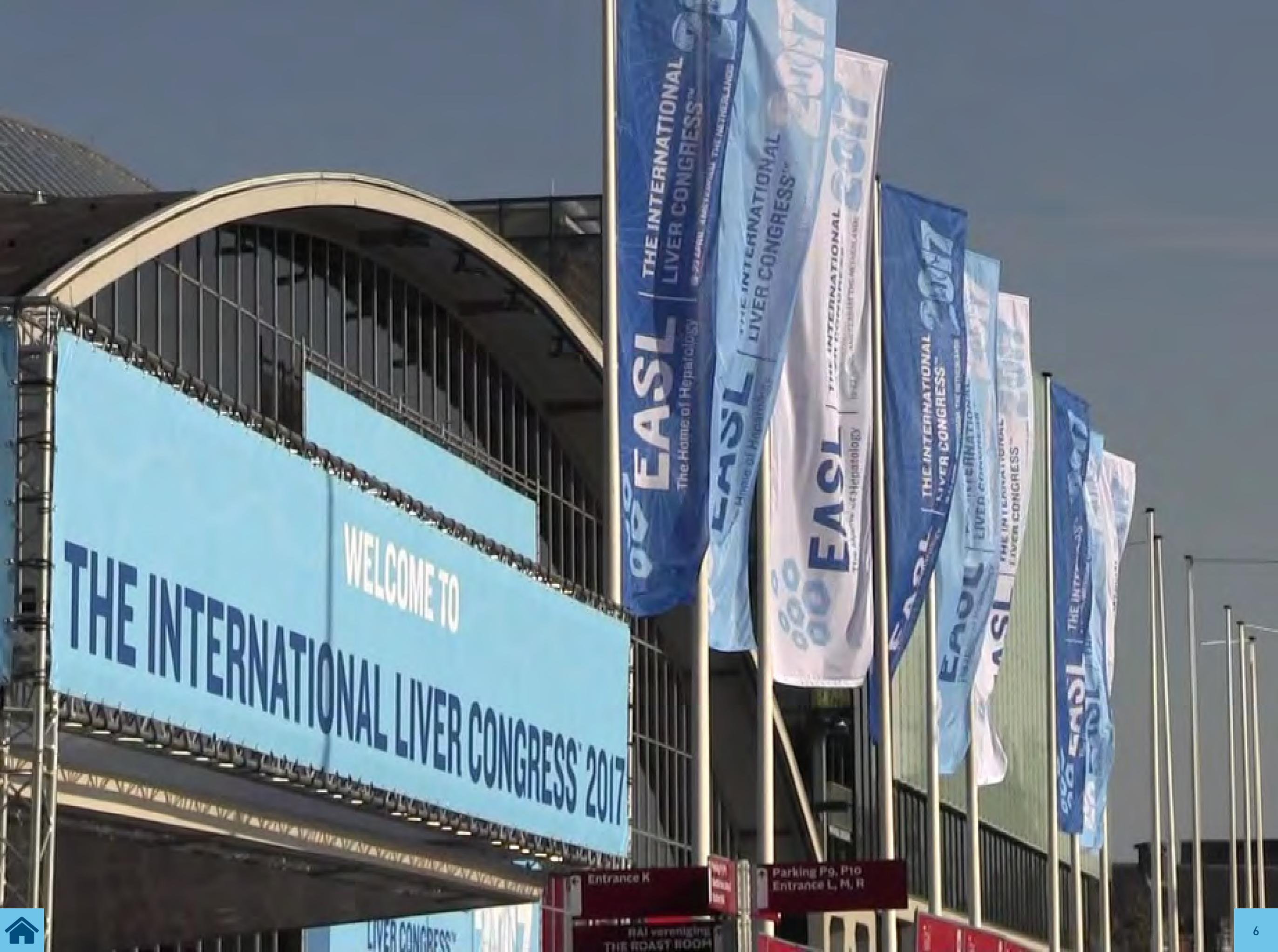
### **Colangite biliare primitiva**

Nuovi studi confermano il ruolo dell'UDCA e della maggior efficacia se associato a molecole tra cui il bezafibrato.

### **Linee guida EASL**

Oltre alle importanti linee guida per la gestione del paziente con epatite B, sono state rilasciate anche le nuove linee guida per la gestione dell'insufficienza epatica acuta e per la diagnosi e gestione della colangite biliare primitiva.

**Emilia Vaccaro**



WELCOME TO  
**THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS 2017**

**EASL** | THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS™  
The Home of Hepatology

**EASL** | THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS™  
The Home of Hepatology

**EASL** | THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS™  
The Home of Hepatology

**EASL** | THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS™  
The Home of Hepatology

**EASL** | THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS™  
The Home of Hepatology

**EASL** | THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS™  
The Home of Hepatology

Entrance K

Parking Pg, P10  
Entrance L, M, R

RAI varenights  
THE ROAST ROOM



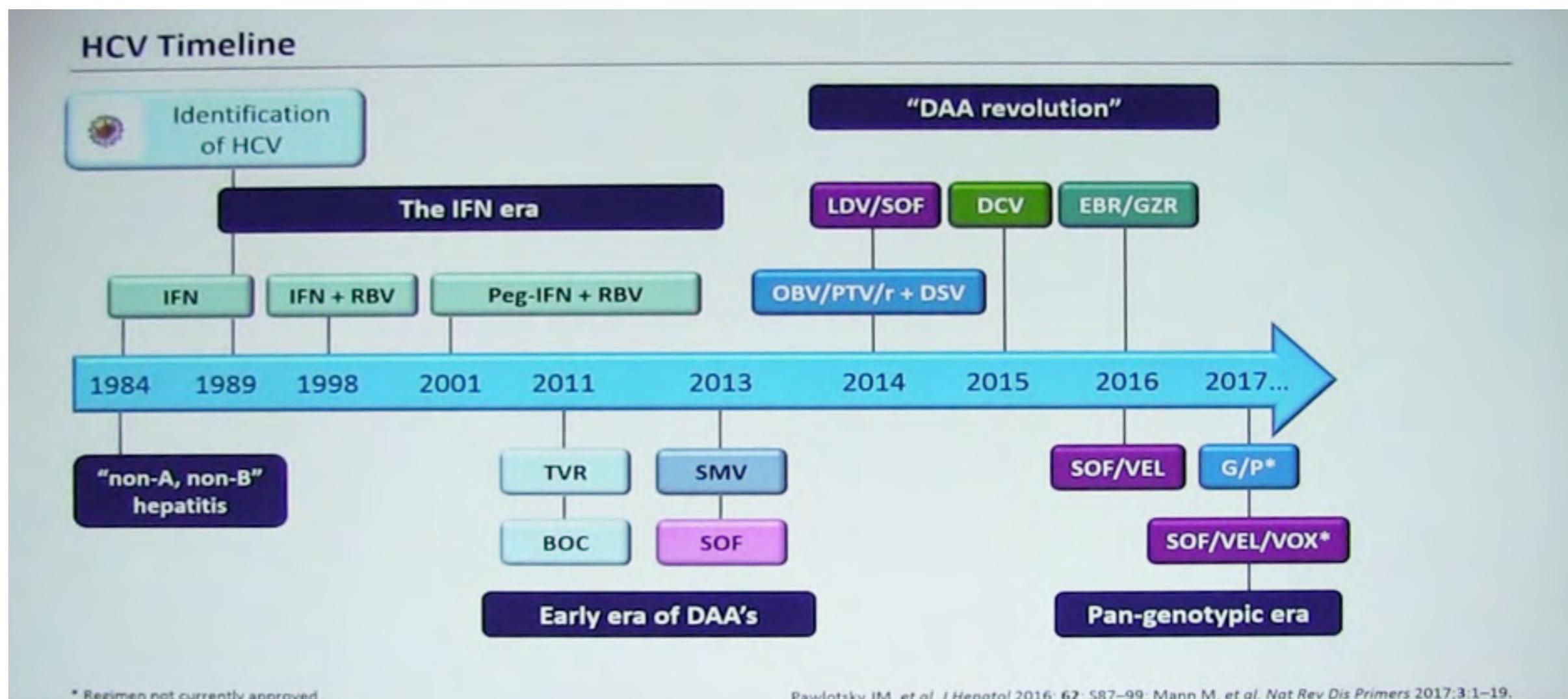
# EPATITE C

- Come raggiungere l'eradicazione dell'epatite C, le caratteristiche del farmaco ideale
- Epatite C, qual è la situazione italiana e come evolverà nel prossimo futuro?
- Nuovi criteri AIFA per il trattamento dei pazienti con epatite C, la parola ad EpaC Onlus
- Glecaprevir/pibrentasvir efficace e sicuro anche nei pazienti con cirrosi e nei soggetti nefropatici
- Sofosbuvir/velpatasvir con o senza voxilaprevir, elevata efficacia e sicurezza contro l'HCV dagli studi clinici e dalla real life
- Epatite C, conferme dalla real life per elbasvir/grazoprevir
- Glecaprevir/pibrentasvir, anche il genotipo 3 va ko in sole 8 settimane
- Epatite C cronica, dosaggio sperimentale di regime interferon-free può curare la malattia nei bambini
- Epatite C: glecaprevir/pibrentasvir regime pangenetipico efficace nei pazienti con cirrosi compensata
- Regime 3D, conferme di efficacia e sicurezza in diverse tipologie di pazienti
- Triplette contro l'HCV, i dati su grazoprevir/ruzasvir/upifosbuvir nei pazienti resistenti ad altri trattamenti
- HCV, terapia tripla abbreviata efficace contro il genotipo 1, non altrettanto contro il 3
- Nuovi farmaci anti epatite C, potrebbero causare epatocarcinoma?

# COME RAGGIUNGERE L'ERADICAZIONE DELL'EPATITE C, LE CARATTERISTICHE DEL FARMACO IDEALE

Circa 130-150 milioni di persone sono infette da epatite C a livello mondiale, un'infezione che continua ad impattare fortemente a livello umano, sociale ed economico. Quali sono gli obiettivi che sono stati raggiunti soprattutto dopo l'introduzione degli antivirali ad azione diretta per la cura di questi pazienti? Quali sono i prossimi obiettivi da raggiungere e cosa bisogna fare per facilita-

re il raggiungimento di questi target? Queste domande sono state al centro di diversi simposi e presentazioni durante la 52esima edizione del congresso ILC2017 di Amsterdam ed esperti del settore con l'aiuto di database clinici e real word hanno cercato di definire la situazione e fare delle ipotesi per il futuro.



L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito dei target globali da raggiungere per controllare le epatiti virali entro il 2030. Tra questi target rientra la riduzione del 90% di nuovi casi di epatite cronica B e C; il raggiungimento della percentuale pari all'80% di pazienti con epatite B e C trattati, tra quelli eleggibili al trattamento; la riduzione del 65% dei decessi a causa delle epatiti.

Sono dei traguardi precisi e molto ambiziosi ma a cui bisogna puntare, come precisato più volte nel congresso; per eliminare l'HCV bisogna "pensare globalmente ed agire globalmente".

Come ha sottolineato il **prof. Joost PH Drenth** epatologo e capo del Dipartimento di Gastroenterologia ed epatologia presso Radboudumc, Nijmegen, in Olanda: "Questo agire riguarda tutto l'insieme dei pazienti cioè anche i soggetti con comorbidità, problemi renali, anziani, pazienti con cirrosi scompensata.

Il controllo dell'infezione è possibile, basta pensare alle grandi vittorie raggiunte negli anni contro virus come polio, di cui oggi rimangono solo pochissimi casi in due Paesi (Pakistan e Afghanistan), o HIV che ha visto una netta diminuzione dei decessi e delle nuove infezioni".

## Epatite C: situazione globale

L'ultimo lavoro del prof. Blash S. et al, pubblicato su Lancet Gastroenterology and Hepatology 2017, riporta la distribuzione a livello mondiale dei pazienti con epatite C, una sorta di mappa di come e quanto è ancora diffusa l'infezione nel mondo, con un grafico ripreso anche dall'osservatorio Polaris.

L'osservatorio Polaris è sostanzialmente un gruppo che fa capo a un sistema che si chiama "Center for Disease Analyses" (CDA) in cui vengono effettuate grosse raccolte di dati consultando vari esperti su tutto il territorio.



## GUARDA IL VIDEO

"Da questi dati" - ha commentato il **prof. Ed Gane**, professore di Medicina presso la University of Auckland, New Zealand e Chief Hepatologist, Transplant Physician and Deputy Director della New Zealand Liver Transplant Unit presso l'Auckland City Hospital, "emerge che nel 2015 vi erano 72 milioni di persone con HCV, 8,1 milioni di persone con cirrosi collegata all'epatite C, 261mila persone con HCC collegato all'infezione da virus C, erano stati effettuati 7000 trapianti epatici a causa di questo virus e si erano verificati 370mila decessi da HCV".

"L'evoluzione dai regimi con interferone ai nuovi antivirali ad azione diretta senza l'aggiunta della ribavirina hanno permesso di accedere alle cure a sempre più pazienti anche in presenza di comorbidità, gravidanza, malattie cardiache e renali e problemi autoimmuni", ha aggiunto il prof. Ed Gane.

Nel capire cosa bisogna ancora fare per i pazienti con epatite C possono esserci d'aiuto i database globali che raccolgono dati dalla real life, come i dati della coorte tedesca real world (circa 300 pazienti), oppure il database TRIO (1200 pazienti) o TARGET (2000 pazienti) etc.

“Gli studi real life spesso tendono a far vedere realtà un po’ più misere di quelle descritte dagli studi di fase III in cui tutto va bene, in cui i pazienti sono perfetti e prendono sempre le medicine e non hanno altre malattie, ma ci danno la reale dimensione del problema e mostrano tassi di risposta pari o superiori agli studi registrativi” ha commentato il **prof. Antonio Craxì**, Ordinario di Gastroenterologia Università degli Studi di Palermo.

“Ci sono alle porte combinazioni per pazienti con resistenze, ci sarà la possibilità di aggregare i farmaci in maniera non canonica ma a seconda della struttura di resistenza del virus” ha evidenziato il **prof. Giovan Battista Gaeta**, Ordinario malattie infettive seconda Università di Napoli.

“Gli attuali non responder, che in Italia sono circa 5000 pazienti, hanno una certa urgenza e hanno delle prospettive che non aveva fino ad oggi con i DAA di seconda generazione. Il realtà il dato di 5000 pazienti non è corretto perché comprende una proporzione di falsi non responder e cioè di pazienti che sono stati trattati con terapie non ottimali” ha proseguito il prof. Gaeta.

## Quali caratteristiche deve avere il farmaco ideale?

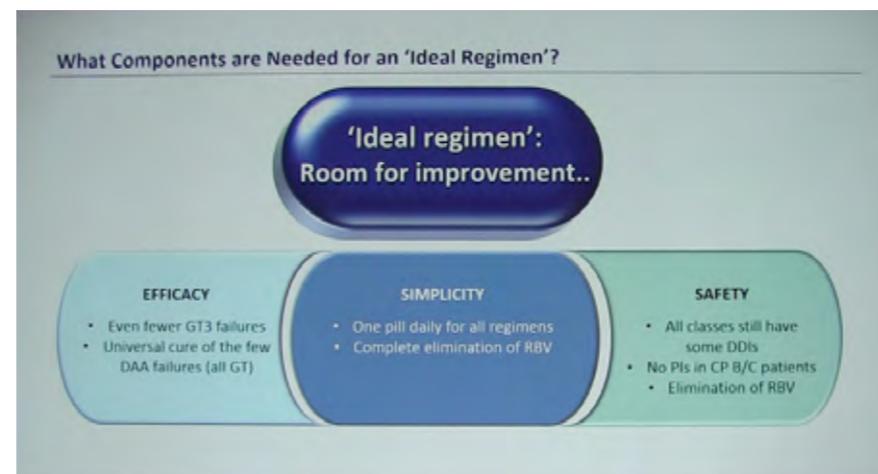
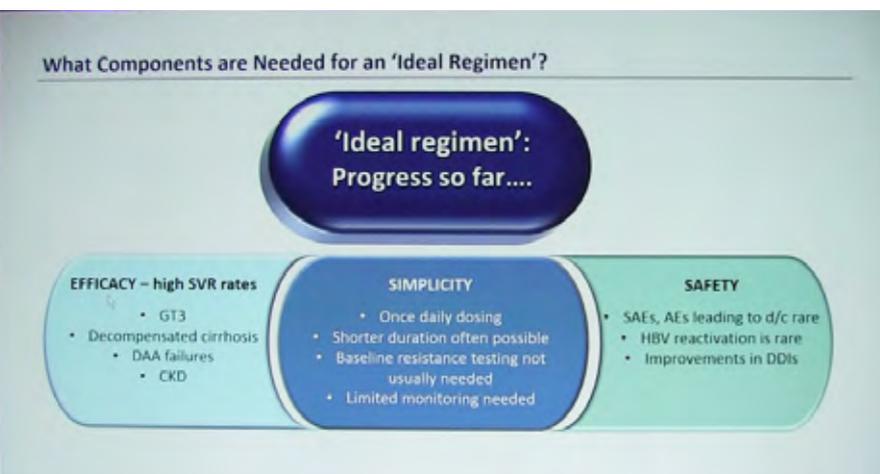
Alle caratteristiche di efficacia pangenotipica e di potenza elevata anche verso popolazioni spesso escluse dal trattamento (es. comorbidità HIV, malattia renale, cirrosi, trapiantati etc), che si stanno delineando per il regime ideale, il **prof. Ira Jacobson**,

Chief of the Division of Gastroenterology and Hepatology, Vincent Astor Distinguished Professor of Medicine, Sanford I. Weill Medical College of Cornell University, and Attending Physician, New York-Presbyterian Hospital, Cornell Campus, ha chiarito come servano anche componenti di sicurezza per delineare il farmaco ideale come buona tollerabilità e minime interazioni farmacologiche e facilità d’uso, garantita da trattamenti brevi, semplificazione con il regime “one-pill”, senza la necessità di dover valutare al basale le eventuali resistenze e senza monitoraggi durante il trattamento.

“Il regime ideale” - ha precisato il **prof. José-Luis Calleja** dell’Ospedale Universitario Puerta de Hierro, Università Autonoma di Madrid- “dovrebbe anche essere privo di ribavirina”.

Sempre dai dati resi disponibili nell’osservatorio Polaris viene evidenziato come fino al 2010 sono stati curati 447mila pazienti e grazie ai DAA questo numero nel 2015 è arrivato a 956mila. Questo database riporta che oggi la maggior parte dei pazienti da trattare, il 75%, non ha cirrosi.

“Trattare i pazienti porterà anche benefici sulle manifestazioni extraepatiche del virus C”, ha rimarcato il prof. Jacobson: “Il 75% dei pazienti con HCV sviluppa manifestazioni extraepatiche ma il raggiungimento della SVR è associato a una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause e miglioramenti



nella morbilità dovuta a manifestazioni extraepatiche. Ulteriori miglioramenti sono generati dalla rapidità di trattamento, i pazienti vanno trattati subito”.

## In che direzione sta andando la ricerca e le aziende farmaceutiche

Stiamo entrando nell'era pangenotipica, in cui non ci sarà più il problema dei genotipi difficili da trattare ma tutti i pazienti potranno essere trattati. In quest'ottica i principali fronti sui cui stanno lavorando molto le aziende sono i seguenti:

### Riduzione dei tempi di trattamento.

Durante questo congresso sono stati presentati studi di efficacia delle principali combinazioni con tempi ridotti di trattamento.

Dalle 24 settimane dei DAA di prima generazione si è passati alle 12-16 settimane e ora alle 8 settimane. Questo tempo sembra sufficiente, in alcuni casi, anche per pazienti con genotipo 3 o cirrosi. Ci sono ora nuovi studi in corso e anche i dati dalle coorti real life daranno maggiori informazioni.

## Semplificare il trattamento con sempre meno test diagnostici allo baseline e meno monitoraggio durante il trattamento.

Ad oggi molti dei test finora condotti sul paziente prima di iniziare un trattamento e anche in corso di trattamento sono ancora necessari; probabilmente quando avremo una maggiore esperienza di utilizzo dei nuovi DAA pangenotipi alcuni dei test verranno eliminati e altri di monitoraggio ridotti come frequenza.

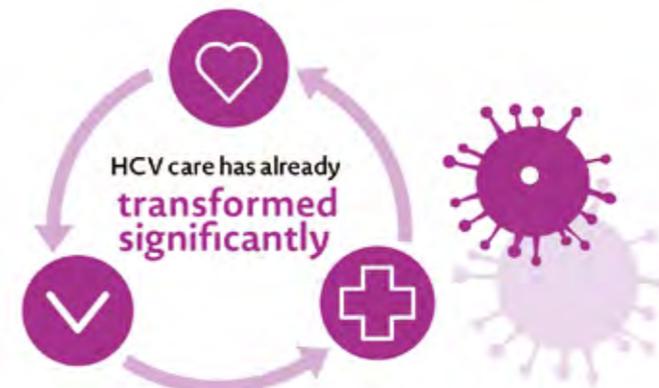
## ADDRESS EVOLVING CHALLENGES IN HCV CARE

Achieving virologic cure (SVR<sub>12</sub>) is possible, but treatment challenges remain.

Virologic cure  
**SVR<sub>12</sub>**  
is the treatment goal.

Limited options exist for patients with specific challenges.

- chronic kidney disease
- did not achieve SVR<sub>12</sub> with previous DAA treatment
- genotype 3 with compensated cirrhosis



There is still potential to address challenges in HCV care for all major genotypes.

People living with HCV have very different viral and patient characteristics.

VIRAL:  
genotypes 1-6,  
resistant strains (RAVs), viral load

PATIENT:  
fibrosis stage,  
BMI, gender,  
age, race



## Semplificare la gestione delle interazioni farmaco-farmaco (DDI).

Anche con i nuovi regimi pangenotipici che stanno arrivando le DDI restano un problema da sorvegliare.

Le terapie maggiormente utilizzate dai pazienti con HCV, secondo quanto emerge dalla coorte tedesca, sono inibitori della pompa protonica, beta bloccanti (selettivi), antagonisti dell'aldosterone, ormoni tiroidei, antagonisti dell'angiotensina II, ACE inibitori, derivati delle diidropiridine, tiazidi, sulfonamidi, beta bloccanti (non selettivi). Nel 46% i pazienti usano 1-3 altri farmaci oltre a quelli per l'epatite C e nel 24%, 4-6 altri farmaci. Solo il 20% dei pazienti non ha altri medicinali contemporanei.

Ci sono dei sistemi che oggi vengono in aiuto al medico per evitare possibili interazioni; tra questi ricordiamo il database contenuto sul sito HEP drug interactions della Università di Liverpool in cui è possibile trovare informazioni e una guida alle possibili DDI. Il sistema è molto semplice basta selezionare il farmaco o la combinazione utilizzata per la cura dell'HCV e il farmaco assunto in contemporanea per comorbidità e il sistema risponde subito indicando una eventuale interazione.

L'EASL ha messo a disposizione anche una applicazione chiamata "EASL HCV Advisor App" per medici professionisti, gastroenterologi, epatologi e internisti in cui inserendo le caratteristiche del paziente e della forma virale, la App suggerisce le possibili terapie basandosi sulle raccomandazioni EASL.

## Gestione delle resistenze (RAS) e strategie di ritrattamento

Il fallimento di una cura in un paziente può dipendere da diversi motivi: fattori virali come genotipo, sottotipo o RASs, fattori dell'ospite come presenza di cirrosi o comorbidità, fattori socio-economici e quindi sostanzialmente lo stile di vita, fattori collegati al regime utilizzato (DDI, aderenza, barriere alla resistenza...).

Nella maggior parte dei casi il fallimento dipende dalle resistenze virali; con i nuovi regimi pangenotipici questo problema dovrebbe essere eliminato perché i regimi saranno efficaci anche contro eventuali resistenze. Da raccomandazioni EASL non è data come raccomandata la valutazione dei pazienti per possibili resistenza ma è consigliata per alcuni casi. Invece, per il ritrattamento in caso di precedente fallimento l'EASL, ad oggi, raccomanda l'utilizzo di un regime che contenga sofosbuvir o un altro farmaco con alta barriera alle resistenze insieme ad altri 2-3 DAA, prolungare il trattamento e in alcuni casi includere la ribavirina.

**Emilia Vaccaro**

# EPATITE C, QUAL È LA SITUAZIONE ITALIANA E COME EVOLVERÀ NEL PROSSIMO FUTURO?



Finalmente oggi abbiamo a disposizione i farmaci per tutti i pazienti italiani affetti da epatite C. Questa disposizione arriva da AIFA con la determina n.500 del 2017 che ha ampliato il trattamento con antivirali di seconda generazione a tutti i pazienti con epatite C (HCV). Come si intende procedere in Italia? Riusciremo a sconfiggere l'epatite C? Ne abbiamo parlato con due esperti della materia, il **prof. Giovan Battista Gaeta**, Ordinario malattie infettive seconda università di Napoli e il **prof. Antonio Craxì**, Ordinario di Gastroenterologia presso l'Università degli Studi di Palermo durante un incontro per la stampa italiana al congresso ILC2017 tenutosi ad Amsterdam dal 19 al 23 aprile.

“Grazie a questi nuovi antivirali anche la situazione italiana riguardo ai trattamenti è progredita a gran velocità e sono stati trattati circa 75mila pazienti da quando abbiamo a disposizione i DAA” ha precisato il prof. Gaeta.

Mentre prima l'accesso era garantita ai pazienti più gravi, oggi tutti i pazienti possono essere trattati.

“Sono molto soddisfatto”-ha sottolineato il prof. Antonio Craxì- “per come sono andate le cose in questi due anni in termini di accesso alla terapia per l'epatite C. Siamo riusciti con uno sforzo congiunto che ha visto impegnati medici, società scientifiche, associazioni di pazienti, Ministero della Salute e ovviamente i pazienti ad arrivare a un obiettivo di trattamento per quasi 75mila persone che con pochissime eccezioni erano tutti ad altissimo grado di bisogno di questa terapia. Non c'è nessun Paese europeo che sia riuscito come abbiamo fatto in Italia a trattare un così alto numero di pazienti ad altissimo bisogno che ormai sfiora il 75%-80% del totale di quelli che stimiamo esistano”.

## CIRROSI

**L'epatite C cronica è una delle principali cause di cirrosi in Europa**



**fino al 30%**  
delle persone con HCV  
sviluppa la cirrosi  
**entro 20 anni dall'infezione**



Ogni anno in Europa  
**170,000 persone**  
**muoiono**  
per cirrosi epatica

“Avendo l'AIFA negoziato i prezzi di questi farmaci con molta energia” - ha aggiunto il prof. Craxì- “si è arrivati ad utilizzarli in una condizione in cui dare una terapia per 3 mesi o per 6 mesi poteva essere fatto allo stesso prezzo, somministrare un farmaco o una combinazione di due-tre farmaci poteva essere fatto allo stesso prezzo. Questi sono tutti aspetti che hanno consentito di raggiungere questi risultati e mettono la situazione italiana in evidenza rispetto ad altri Paesi”.

Adesso curati i cirrotici possiamo rivolgerci con più tranquillità ai pazienti con gradi inferiori di gravità, senza cirrosi, utilizzando le risorse in maniera meno strozzata.

Il piano AIFA prevede circa 500 milioni l'anno per i prossimi 3 anni per il trattamento di questi pazienti. Se stimiamo un prezzo medio per i farmaci attualmente disponibili e per la prossima generazione inferiore ai 10 mila euro per paziente, più vicino ai 5mila euro per paziente, potremo trattare almeno 150-200 mila persone e, quindi, chiudere il fabbisogno di cure.

“Abbiamo dato una bellissima risposta anche di Sistema-ha precisato il prof. Gaeta- perché i centri coinvolti in questa gigantesca operazione lo hanno fatto a costo zero prestandosi a



un lavoro gravoso. Nel futuro ormai prossimo si fa una stima di poter trattare 80 mila pazienti per anno per i prossimi 3 anni. Questo in parte è vero anche perché le terapie che verranno ci consentiranno di trattare i pazienti più semplici in minor tempo, anche 8 settimane”.

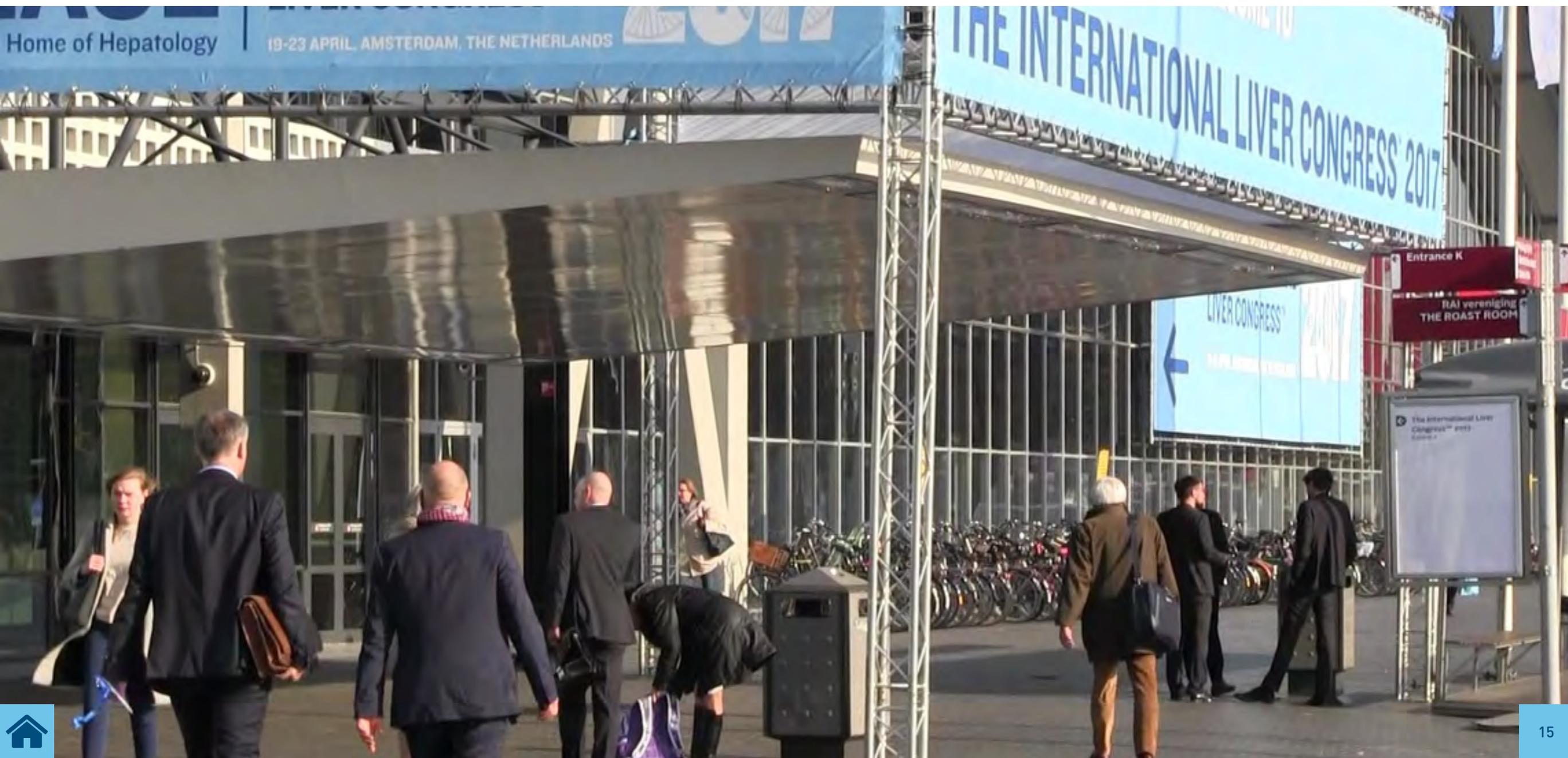
## Quali sono i pazienti ancora difficili da trattare

“Oggi se vogliamo individuare un genotipo più difficile”-ha aggiunto il prof. Gaeta- “è sicuramente il GT 3 ma parliamo oggi di terapie efficaci nel 95% dei pazienti e, quindi, un 5% di non responder che andrà diminuendo con le terapie che sono alle porte. In questi giorni sono stati presentati dati che mostrano il 99% di risposta anche nei pazienti con cirrosi. Il non responder andrebbe studiato dal punto di vista virologico per capire se ha sviluppato delle resistenze particolari e inquadrato dal punto di vista clinico perché in genere sono pazienti con cirrosi.

## Quali sfide ci attendono?

“In termini di salute pubblica, non che non sia importante il singolo, la vera sfida oggi è quella di poter caratterizzare sulla base di elementi semplici i pazienti facili e difficili da curare”- ha proseguito il prof. Craxì-“Per i pazienti facili da curare, che rappresentano oltre il 90% già con l’attuale generazione di farmaci disponibili si tende a curarli con i regimi più semplici possibili, nel tempo più breve possibile e con la minore spesa possibile.

Per i pazienti difficili, come quelli con malattia di fegato più avanzata, quelli con alcune caratteristiche come genotipo 3, resistenza a precedenti trattamenti etc è necessario un approccio



di maggiore intensità. Per questa generazione di pazienti con maggiori difficoltà di risposta alle cure c'è già una soluzione reale con i nuovi regimi che anche in questi casi promettono percentuali di risposta che superano il 98%".

"Se questi regimi poi causeranno un incremento dei costi ha evidenziato il prof. Craxì- non è possibile dirlo al momento attuale visto che sono regimi che distano ancora alcuni mesi dalla registrazione non solo in Italia ma anche in Europa.

Mentre i regimi che stiamo utilizzando hanno avuto tempi di attesa da parte dell'AIFA che sono arrivati a sfiorare l'anno, per i prossimi regimi ci aspettiamo che la registrazione siamo molto più rapida e, quindi, che per fine 2017 e inizio 2018 l'offerta dei farmaci sarà completa e non ci sarà più innovazione ma una programmata politica di sterminio".

"Un altro punto interessante dei regimi abbreviati"-ha puntualizzato il prof. Gaeta- "è che permetteranno il raggiungimento della terapia anche ai pazienti meno raggiungibili come carcerati, pazienti in comunità, omosessuali e che oggi, che con maggiore facilità, favoriscono il contagio virale. Avere a disposizione regimi che con 8 settimane eliminano il virus, può essere un forte incentivo e facilitazione a raggiungere e curare questi pazienti difficili".

L'osservatorio Polaris grazie all'utilizzo di un apposito algoritmo ha calcolato il numero totale di pazienti trattati con DAA in tutto il mondo a fine 2016.

Questo numero si aggira intorno a 1,7 milioni di pazienti trattati con DAA. Il numero di pazienti trattati è aumentato da 1 milione nel 2015 a circa 1,7 milioni a fine 2016 (negli ultimi due anni c'è stata un'impennata).

L'aumento del trattamento è stato più evidente in Egitto dove sono stati trattati 577mila pazienti nel 2016 rispetto ai 200 mila

## PATOLOGIE RENALI CRONICHE

**L'infezione da HCV è sia una causa che una complicanza delle patologie renali croniche**



La prevalenza dell'infezione da HCV è sostanzialmente più alta nei pazienti dializzati rispetto al resto della popolazione, con un tasso compreso **tra il 10% e il 59%** a seconda dell'area geografica



I pazienti con epatite c cronica regolarmente sottoposti a emodialisi presentano un **incremento del rischio di morte per patologie fegato-correlate**

nel 2015, in India 115 mila rispetto a 42mila, in Brasile 45mila rispetto a 16mila.

Questi Paesi hanno avuto questo grosso aumento grazie alla disponibilità dei farmaci e dei generici.

Questo aumento è stato sbilanciato da una riduzione del trattamento in altri Paesi ad alto reddito. Il declino è presumibilmente dovuto a un restringimento del pool dei pazienti diagnosticati e da trattare ma anche da un ridotto accesso alle cure.

Il declino del trattamento numericamente è stato di 29mila pazienti in meno negli US, 14mila in meno in Spagna e 10mila in meno in Giappone etc.

"Dai dati presentati dalla OMS emerge che nel mondo bisogna ancora trattare circa 71 milioni di pazienti. Pur manifestando un ottimismo sul controllo della malattia da qui al 2030 (obiettivo posto dalla stessa OMS) c'è ancora parecchia strada da percorrere che passa attraverso il costo dei farmaci ma anche attraverso l'organizzazione nel fornire il farmaco" ha continuato il

## PAZIENTI CHE SI INIETTANO DROGHE

**Il consumo di droghe per via iniettiva è considerato una delle principali cause di trasmissione dell'HCV in Europa**



**il 40% - 90%** delle persone che si iniettano droghe hanno contratto l'HCV, principalmente a causa dello scambio di aghi e siringhe infetti.



**L'epatite C è un'infezione complessa che riguarda diverse tipologie di pazienti. Per questo la disponibilità di molteplici opzioni terapeutiche è fondamentale per aumentare le possibilità di curare l'infezione da HCV nel maggior numero di persone**

prof. Gaeta. “Quello che erroneamente si definisce eradicazione della malattia e, quindi, la scomparsa della malattia non è un obiettivo proprio alla portata di mano. Ci accontenteremmo di tenerla sotto controllo e, quindi, di tenere basso la prevalenza dei malati e fermare il ciclo malefico delle infezioni e re-infezioni che ancora mantengono un certo livello della malattia.

Se riuscissimo a ridurre il numero dei portatori potremmo consentire nei prossimi anni la scomparsa dell'infezione. Il contenimento fa sperare nell'eradicazione di domani”.

## Cosa fare per le nuove infezioni e le re-infezioni?

“Un soggetto guarito può ri-infettarsi-ha spiegato il prof. Gaeta- perché non c'è un'immunità ma questo rischio è più legato a specifiche categorie di pazienti. La stima di nuove infezioni è di 71,4 milioni al mondo e, quindi, se non facciamo qualcosa per interrompere le catene di trasmissione non interromperemo mai il virus.

Il 10-15% dei soggetti guariti si reinfetta e ci sono pazienti che si infettano fino a 3 volte senza modificare i loro comportamenti. Nei soggetti ad alto rischio la percentuale di ri-infezione è intorno al 21-23% nel corso di un anno e mezzo.

Non esiste ad oggi un vaccino, ed emerge come chiave fondamentale il modificare alcuni comportamenti in modo estensivo e durevole.

“Unica cosa che si potrebbe fare-ha aggiunto il prof. Gaeta- è ritrattare precocemente le reinfezioni perché il soggetto sa che è guarito e può ancora guarire. Atteggiamenti castigativi sono un assoluto fallimento della politica sanitaria”

In conclusione, l'Italia emerge come un esempio anche per gli altri Paesi per come si affronta un'emergenza sanitaria come quella dell'epatite C. I farmaci ci sono e stanno arrivando anche regimi pangenetipici che risolveranno problemi ancora esistenti, adesso si spera che tutte le regioni si attivino per diagnosticare nuovi casi e trattare velocemente tutti i pazienti.

**Emilia Vaccaro**

**PHARMASTAR** 

il Giornale on-line sui Farmaci



# NUOVI CRITERI AIFA PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON EPATITE C, LA PAROLA AD EPAC ONLUS

“Siamo un Paese che ha fatto vedere al mondo intero come si gestisce l’impatto con i farmaci innovativi”. Sono queste le parole di **Ivan Gardini**, presidente EpaC Onlus, in un incontro per la stampa italiana organizzato durante il congresso ILC2017 conclusosi qualche settimana fa ad Amsterdam. Nel corso della 52^edizione del congresso dell’EASL si è parlato anche della situazione europea dell’accesso ai farmaci e noi abbiamo fatto il punto della situazione e di quello che accadrà nel prossimo futuro in Italia vista la determina AIFA n.500 del 2017 che ha da poco ampliato il trattamento con antivirali di seconda generazione a tutti i pazienti con epatite C (HCV).

Dal 30 marzo 2017 sono stati ampliati i criteri di accesso alla cura per i pazienti con epatite C, questo si traduce anche in una svolta per quella che era la fuga all’estero che stava per delinearsi. Anche le aziende farmaceutiche hanno fatto la loro parte per la realizzazione di questi criteri negoziando al meglio i prezzi con l’AIFA.

“È cambiato il mondo-sottolinea Ivan Gardini- prima esistevano dei criteri di rimborsabilità adesso ci sono criteri di accesso. AIFA ha deciso di rimuovere tutte le barriere di accesso che c’erano finora e, quindi, tutti i pazienti con epatite C hanno diritto a ricevere il trattamento. Ovviamente ci sono delle liste di attesa nei centri autorizzati; il tutto adesso passa nelle mani del medico che ha la possibilità di curare tutti i suoi pazienti secondo scienza e coscienza. Questa è una svolta storica che proietta l’Italia tra la prime 10 nazioni al mondo che hanno un accesso universale”.



Come si legge sul sito dell'Agenzia italiana del farmaco: "Nell'ambito del Piano di eradicazione dell'infezione da HCV in Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ridefinito i criteri di trattamento per l'Epatite C cronica con i nuovi farmaci ad azione antivirale diretta di seconda generazione (DAAs) sottoposti a monitoraggio mediante i Registri AIFA (Determina AIFA n. 500/2017 pubblicata nella G.U. n. 75 del 30/03/2017)

Gli 11 criteri, scaturiti dal dialogo con le Società scientifiche e condivisi con la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'Agenzia, consentiranno di trattare tutti i pazienti per i quali è indicata e appropriata la terapia.

Inoltre, sarà possibile inserire nei Registri anche i pazienti che, in seguito al fallimento di regimi di trattamento senza interferone, abbiano necessità di essere ritrattati con un'associazione di almeno 2 farmaci antivirali ad azione diretta di seconda generazione (DAAs)".

Allo stesso tempo è stata emessa anche una circolare ministeriale sui generici. "Il discorso generici è un'altra faccenda- ha evidenziato Gardini- perché la circolare che il Ministro ha emanato è andata a chiarire un vuoto normativo; infatti, se è vero che da un certo punto di vista un medico

può richiedere un farmaco non registrato in Italia, il Ministro ha chiarito che solo nei pazienti che non hanno accesso ad alcuni farmaci registrati allora il medico può chiedere quel farmaco generico registrato all'estero. Questo non deve tradursi in un via libera all'acquisto del generico, non è lecito acquistare online. Quindi, il concetto è la mancanza di una valida alternativa terapeutica.

Guardando la situazione attuale in cui ci sono fondi, terapie a disposizione non dovremmo avere problemi per nessuno.

Questa direttiva apre una serie di quesiti che abbiamo già inoltrato al Ministero della Salute; ad esempio una delle domande che ci vengono poste è: se un paziente va a comprarsi il generico per i fatti suoi e lo porta in Italia, ha diritto ad essere curato subito o entra in una lista d'attesa?"

Ci sono pazienti che aspettano da più di due anni di essere curati e purtroppo la loro attesa non è calcolabile perché le liste d'attesa variano da centro a centro.



Dalla discussione durante l'incontro stampa è stata palesata l'esigenza di un sistema centralizzato che raccolga le info da tutti i centri per creare un'opera di smistamento e bilanciamento, proprio perchè le liste possono andare da qualche mese a un anno e oltre a seconda dei centri.

“La parola chiave è organizzarsi-ha precisato Gardini- partendo dalla Regione che ha, da oggi, anche la capacità e il dovere di organizzare la rete di cura; quest'ultima va riorganizzata e ampliata con nuovi medici o nominando altri centri che in questo momento non sono autorizzati (autorizzandoli, se i clinici hanno le capacità sulle nuove molecole) oppure creare le HUB and spoke con un centro più importante che coordina piccoli ospedali nei dintorni. Non va dimenticato, infatti, che una rete deve contenere anche le carceri, i C.E.R.T. per i tossicodipendenti, i centri dialisi cioè una serie di luoghi e bacini con pazienti infetti. Siamo all'inizio di una piano di eradicazione. I pazienti gravi non sono finiti, stiamo registrando che ci sono centri non autorizzati a prescrivere dove ci sono diverse persone ancora con la cirrosi. Anche nelle carceri o i tossicodipendenti o i pazienti che, dal medico di famiglia, non ricevono indicazioni precise per il trattamento; per tutti questi pazienti Regioni e Associazioni devono fare fronte comune per curarli.

Ogni centro autorizzato deve avere anche delle slot disponibili da parte per curare nel giro di 10-15 giorni persone con la cirrosi, quindi con una certa priorità”.

Purtroppo ancora oggi non abbiamo delle stime precise sul numero di pazienti italiani con infezione da epatite C.

“Il punto è che secondo i nostri piccoli conti da associazione di pazienti per ogni centro autorizzato oggi ci sono circa 100-120 mila pazienti in attesa di cura. Tutti gli altri bisogna andare a “scovarli” per conteggiarli, creando dei percorsi per portarli nei centri di cura per essere curati. Questo compito spetta alle regioni ed è



## GUARDA IL VIDEO

realmente quello che serve quello che serve in questo momento.

Il nuovo piano di eradicazione AIFA parla di curare 80 mila pazienti all'anno per i prossimi tre anni.

“Finché le regioni non avranno monitoraggio sui centri autorizzati non sarà possibile raggiungere gli 80mila annui desiderati. Infatti, alcuni centri effettivamente somministrano 30-50 terapie al mese, come dovrebbe essere in linea teorica, ma ci sono anche centri che arrivano al massimo a 3-5 terapie al mese.

Le regioni dovranno controllare i centri che hanno autorizzato in modo che abbiano un minimo di terapie annue. La regione deve capire come mai questi centri lavorano poco, se è una questione di risorse o di monitoraggio oppure se ci sono pochi pazienti perchè si spostano in altri centri. Bisogna dare anche degli obiettivi ai direttori dei centri per smuovere qualcosa. Con la capacità di sistema attuale potremmo curare anche 1500 pazienti a settimana ma si concretizza in meno di 600”.

Nei due anni e mezzo di utilizzo dei regimi interferon free sono stati curati 70 mila pazienti, bisogna che tutti i centri funzionino al meglio, d'ora in poi, altrimenti 80 mila pazienti annui potrebbe restare una bellissima idea. In pratica serve che ogni centro autorizzato inizi il trattamento in 20-25 pazienti a settimana. Abbiamo i mezzi, abbiamo una delibera nazionale per tutti i pazienti, adesso bisogna che le terapie vengano somministrate e che ci sia un monitoraggio su questo per fare in modo che nel giro di pochi anni si possa davvero parlare di eliminazione dell'epatite C dal nostro Paese.

Riportiamo di seguito il link alla pagina AIFA dove è possibile leggere tutti gli undici criteri e scaricare le tabelle aggiornate sui trattamenti ad oggi effettuati con i nuovi antivirali ad azione diretta: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-epatite-c>.

**Emilia Vaccaro**



# GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR EFFICACE E SICURO ANCHE NEI PAZIENTI CON CIRROSI E NEI SOGGETTI NEFROPATICI

Quali sono i bisogni clinici ancora irrisolti per i pazienti con epatite cronica C? Sicuramente c'è bisogno di sapere quale terapia utilizzare nei soggetti con cirrosi per migliorare la safety e che trattamento adoperare nei pazienti con problemi renali cronici, che sono stati spesso esclusi finora dai trial clinici. Durante la 52esima edizione dell'ILC (International Liver Meeting) di Amsterdam sono state analizzate anche queste problematiche, e tra le combinazioni che potrebbero essere risolutive per molti di questi problemi rientra il regime next generation glecaprevir e pibrentasvir.

Tale associazione, della casa farmaceutica AbbVie, si basa su due farmaci, senza l'aggiunta della ribavirina e con potenzialità pangenotipica.

Come ha sottolineato il **prof. Marcello Persico**, professore di Medicina Interna, Università di Salerno durante il congresso: "Glecaprevir/pibrentasvir (G/P) sono due antivirali ad azione diretta, un'associazione di un inibitore di proteasi e inibitore di polimerasi con il grosso vantaggio di essere associati insieme in una sola pillola e con la possibilità di poter essere somministrati in tutti i genotipi (GT) di virus C".

"Per i pazienti con epatite C (HCV) rimangono ancora delle sfide aperte"-ha evidenziato la **dr.ssa Sabela Lens**, specialista in gastroenterologia ed epatologia presso l'Hospital Clinic di Barcellona, durante una conferenza stampa del congresso- "Sappiamo, infatti, che nel giro di 20 anni il 15-30% dei pazienti con HCV sviluppa cirrosi compensata; la sfida sta proprio nel trat-



tare questi pazienti. Ad oggi per questi pazienti sono utilizzate diverse associazioni di antivirali ad azione diretta (DAA) il cui tempo di trattamento viene prolungato anche oltre le 12 settimane ed in alcuni casi è ancora associata la ribavirina; questo farmaco è collegato all'insorgenza dell'anemia che a sua volta non è tollerata in pazienti con cirrosi”.

La dr.ssa Lens, ha illustrato i dati relativi alla sperimentazione clinica EXPEDITION-1, dati presentati per la prima volta durante questo congresso e che evidenziano come nei soggetti con cirrosi il trattamento con G/P è efficace ma anche sicuro.

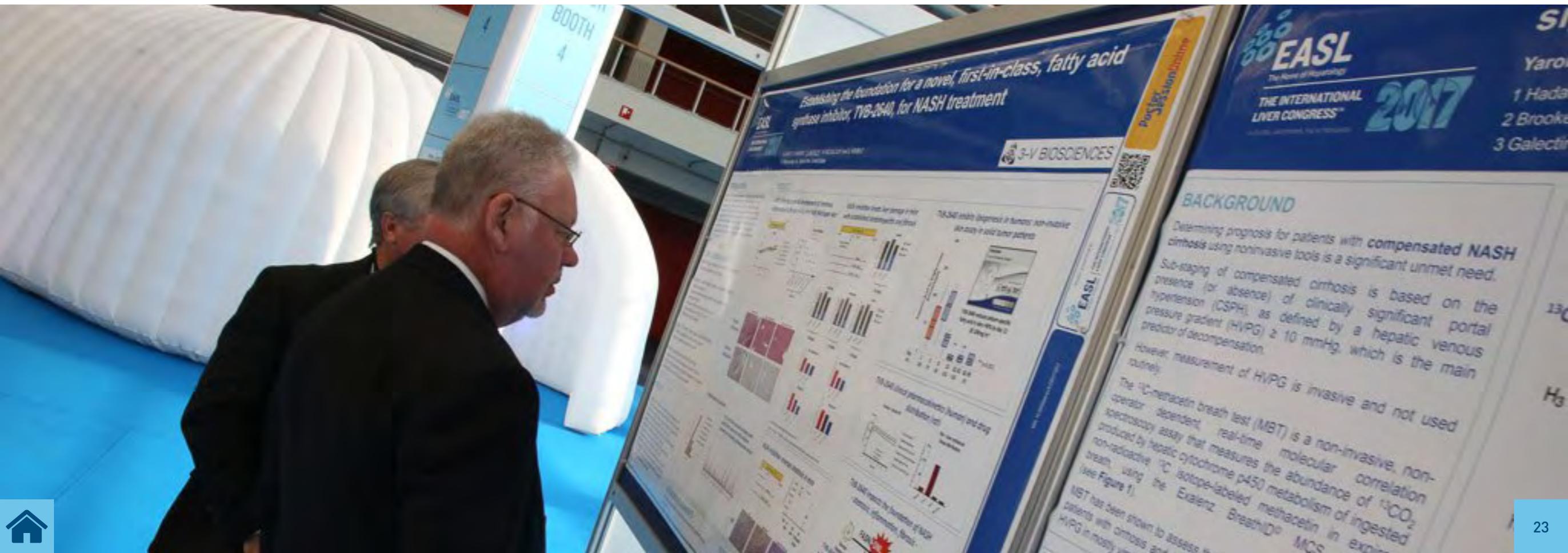
Nello studio EXPEDITION-1 la combinazione di glecaprevir pibrentasvir (G/P) è stata valutata per 12 settimane in maniera multicentrica in pazienti cirrotici di tutti i genotipi, tranne il GT3, in pazienti naive al trattamento oppure trattati in precedenza con regimi a base di interferone o avevano fallito precedenti terapie a base di sofosbuvir con ribavirina con o senza interferone.



prof. Marcello Persico

Efficacia e sicurezza di pibrentasvir-glecaprevir nei pazienti nefropatici

 **GUARDA IL VIDEO**



Questo studio di fase 3 ha valutato sicurezza ed efficacia di G/P (300 mg/120 mg); sono stati inclusi 146 pazienti con cirrosi. L'endpoint primario dello studio era la risposta virologica sostenuta (SVR12).

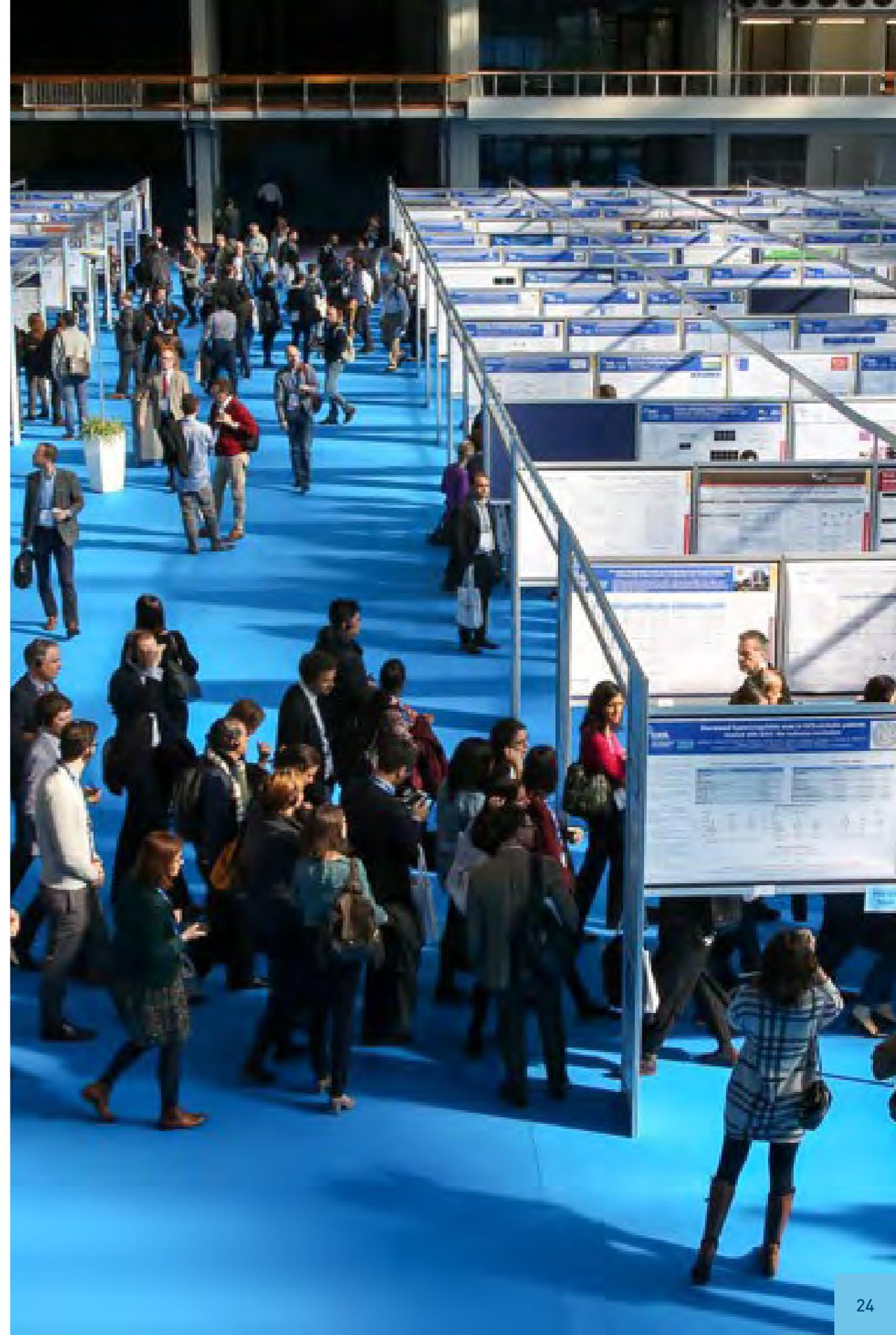
I risultati parlano del 99% dei pazienti curati, un solo paziente ha avuto riattivazione virale (GT1a). Nessun paziente ha interrotto il trattamento in seguito ad eventi avversi che sono stati per la maggior parte lievi (nel 10% o più dei casi affaticamento e mal di testa).

“Questo regime funziona su tutti i genotipi virali ed è caratterizzato da poche interazioni con altri farmaci, da una sicurezza elevata anche nei pazienti con patologie renali e soprattutto dalla capacità di essere efficace su tutti i pazienti con malattia lieve o avanzata indipendentemente dal genotipo e da altre caratteristiche di malattia. L'efficacia ottenuta nello studio expedition-1 è ottimale.” ha precisato il prof. Alessio Aghemo, Unità Operativa di Gastroenterologia ed Epatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, ai nostri microfoni durante il congresso.

Oltre ai pazienti con cirrosi, altri soggetti più difficili da trattare sono sicuramente i pazienti con concomitanti gravi problematiche renali.

Lo studio Expedition 4 è stato strutturato per la valutazione del regime G/P in pazienti con gravi problemi renali (end stage liver disease). Sono stati considerati pazienti con epatite cronica C di tutti i genotipi (GT1-6) con cirrosi compensata o senza cirrosi. I pazienti erano naive al trattamento oppure erano già stati trattati con regimi a base di interferone e ribavirina, anche con l'aggiunta di sofosbuvir.

Il trattamento, anche in questo caso, ha avuto la durata di 12 settimane.



Sono stati considerati in totale 104 pazienti, in cui non sono stati evidenziati fallimenti virologici, sono stati evidenziati solo eventi avversi lievi come diarrea, prurito etc. Un solo paziente è deceduto per emorragia cerebrale non collegata al trattamento per l'epatite C.

“Nel paziente nefropatico ha aggiunto il prof. Persico- è in pubblicazione sul New England Journal of Medicine il dato presentato al Liver meeting 2016 dell'AASLD di Boston lo scorso novembre, in cui si evidenzia come la risposta virologica sostenuta è pari al 98% dopo trattamento con G/P. La maggior parte dei pazienti (ne sono stati considerati 600 nello studio a livello mondiale) aveva malattia renale cronica allo stadio 5, quindi in dialisi, ed appartenevano a tutti i genotipi”.

Questi pazienti fino ad oggi erano stati tenuti fuori dall'eradicazione virale.

Di recente il regime G/P ha ricevuto dall'Fda la designazione di terapia altamente innovativa (Breakthrough Therapy Designation) che è stata concessa in base a dati clinici di Fase 2 ottenuti in pazienti di genotipo 1 per cui era fallita una terapia pregressa con agenti antivirali ad azione diretta (DAA). La designazione di terapia altamente innovativa viene concessa a terapie sperimentali per il trattamento di condizioni serie o potenzialmente fatali in base a evidenze cliniche preliminari che ne dimostrano la capacità di offrire un miglioramento sostanziale rispetto alle terapie esistenti.

**Emilia Vaccaro**

### **Bibliografia**

*Forns X. Et al. EXPEDITION-I: efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5 or 6 infection and compensated cirrhosis. (Abstract GS-006) EASL 2017*



# SOFOSBUVIR/VELPATASVIR CON O SENZA VOXILAPREVIR, ELEVATA EFFICACIA E SICUREZZA CONTRO L'HCV DAGLI STUDI CLINICI E DALLA REAL LIFE

Anche i pazienti che non hanno risposta a precedenti terapie con antivirali ad azione diretta oggi hanno la possibilità di guarire dall'epatite C. È quanto emerge dalla 52<sup>a</sup> edizione dell'ILC 2017 (International Liver Congress) conclusosi ieri ad Amsterdam.

Questa possibilità di cura è a base di sofosbuvir e velpatasvir con o senza voxilaprevir che ha dimostrato efficacia maggiore nei pazienti con cirrosi, quindi più gravi. Durante il congresso sono stati mostrati dati derivanti da analisi degli studi POLARIS 1-4 e anche importanti dati derivanti dalla real life, coorti TRIO, TARGET.

La combinazione di sofosbuvir e velpatasvir sarà disponibile per medici e pazienti italiani dalla metà del mese di maggio, in seguito alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco che autorizza l'ammissione alla rimborsabilità del medicinale.

Una parte dei dati su sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) presentati ad Amsterdam derivano dall'analisi dei dati degli studi POLARIS-1, 2, 3 e 4 in pazienti con virus dell'epatite C (HCV) e cirrosi.

Questa analisi ha combinato dati da 1.908 pazienti con HCV cronica che sono stati iscritti in quattro studi di Fase 3 (POLARIS 1 a 4) che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di SOF/VEL/VOX nel trattamento dei pazienti con HCV. Sono stati inseriti anche risultati otte-



Dott. Stefano Faggioli

Epatite C, importanti passi avanti grazie ai regimi a base di sofosbuvir

 **GUARDA IL VIDEO**

nuti da 26 domini PRO (risultati riportati dal paziente) relativi alla qualità della vita, alla stanchezza, alla produttività sul lavoro e alla riduzione dell'attività che sono stati valutati utilizzando questionari.

Il tasso di cura globale (SVR12) è stato del 94% nei pazienti con e senza cirrosi nei gruppi di trattamento SOF/VEL/VOX e SOF/VEL. I pazienti con cirrosi hanno registrato significativi miglioramenti nei loro punteggi PRO rispetto all'inizio del trattamento; tali risultati erano simili o superiori a quelli in pazienti senza cirrosi. Gli individui con cirrosi trattati con placebo non hanno

avuto alcun miglioramento nei PRO.

“I dati della tripletta (SOF/VEL/VOX) sono analisi su ampi numeri che dimostrano come le 8 settimane siano equivalenti alle 12 di SOF/VEL”, ha precisato la **dott.ssa Alessandra Mangia**, Responsabile Unità Dipartimentale di Epatologia, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza. “In pazienti con precedenti fallimenti terapeutici, in particolare pazienti che hanno fallito inibitori dell’NS5A o che presentano mutazioni che conferiscano resistenza a inibitori dell’NS5A-ha proseguito la dott.ssa Mangia- questa tripletta si è rivelata molto promettente e i dati della fasi registrative vengono confermati anche a questo congresso”.

“Questa analisi ha dimostrato che sebbene i pazienti con HCV e cirrosi abbiano notevolmente alterato i risultati riportati dal paziente, essi sperimentano il miglior miglioramento durante il trattamento con SOF/VEL con o senza VOX, rispetto a quelli senza cirrosi”, ha dichiarato il dottor Zobair Younossi Malattie del fegato, Washington, Stati Uniti, e autore principale dello studio. “Abbiamo anche scoperto che il raggiungimento di una risposta virologica sostenuta con i farmaci è stato associato a notevoli benefici nel risultato”.

Altri dati fondamentali su SOF/VEL derivano dalle coorti real world. “Il congresso è stata la prima occasione di presentazione di dati real life-ha commentato ai nostri microfoni la dr.ssa Mangia-. Le due coorti principali che hanno fatto da supporto sono la coorte TRIO e TARGET. La prima ha messo a fuoco l’impatto che la disponibilità di sofosbuvir e velpatasvir (inibitore NS5A di seconda generazione della Gilead, valutato e registrato sulla base dei dati dagli studi ASTRAL) ha avuto nell’utilizzo dei farmaci per l’epatite C usati finora”.

“Questo farmaco pangenotipico, è di utilizzo estremamente semplice e dà la possibilità di fare terapie più brevi. I vantaggi mostrati soprattutto nella coorte TRIO sono verso i pazienti di genotipo 2 e 3 laddove nel genotipo 2 la terapia ha garantito l’assenza dell’uso della ribavirina (RBV) e nel genotipo 3 l’ha molto ridotta riservandola solo ai pazienti con cirrosi scompensata. Nello studio TRIO sono stati considerati 200 pazienti per il genotipo 2 e 300 per il genotipo 3.

Lo studio TARGET, che ha considerato 188 pazienti, ha validato nel complesso l’utilizzo di SOF/VEL e ha dimostrato che nel 75%



dei casi i pazienti erano di genotipo 2 e 3 e in particolare nel 32% dei casi i pazienti avevano la cirrosi (percentuali paragonabili a quelle degli studi clinici).

Nessuno dei pazienti che ha completato la terapia ha avuto recidiva, quindi, c'è un'ottima efficacia del farmaco e non ci sono stati eventi avversi di rilievo neanche nei pazienti cirrotici”.

“La ribavirina nel complesso dello studio TARGET ha precisato la dr.ssa Mangia-è stata utilizzata nel 20% dei pazienti che ricordiamo non erano selezionati in quanto era una coorte real world, perciò nello studio erano presenti anche cirrotici scompensati in cui la ribavirina è raccomandata.

A conferma di questo sono stati prodotti dati europei nello studio GECCO (German hepatitis C) che è la terza coorte solo su genotipo 3, in pazienti non cirrotici in cui l'uso della RBV è stata limitata solo al 10%, per cui a seconda dei pazienti sarà possibile eliminare completamente la RBV”.

In conclusione, come ha sottolineato la dr.ssa Mangia: “Considerando l'insieme di tutti questi dati emerge una conseguenza importantissima e cioè che ci avviamo verso il trattamento come prevenzione di numeri enormi di pazienti come quelli italiani che ancora non sono stati trattati, questa semplificazione offrirà vantaggi molto ampi grazie all'utilizzo su ampia scala. La gestione semplice e con un farmaco sicuro, “one size fits all” permetterà l'utilizzo del farmaco in contesti diversi sia per genotipo che per severità di malattia. Non è da trascurare l'aspetto di semplicità d'uso grazie al tempo ridotto della terapia, senza

necessità di frequenti monitoraggi perché non sono richiesti da questo farmaco. Il farmaco sarà disponibile nel momento in cui sarà rimborsabile, a breve e il trattamento verrà effettuato con un meccanismo step by step anche per capacità dei vari centri. Adesso, dopo aver trattato i pazienti più gravi, dovremo trattare gli altri secondo un piano nazionale di eradicazione della malattia della durata di 3 anni.”

L'epatite C (HCV) è la causa principale di malattie epatiche croniche, cirrosi di fine stadio e cancro del fegato. Si stima che in tutto il mondo gli infetti siano oltre 185 milioni di persone, di cui 350.000 morti ogni anno, 84.000 di essi in Europa. In Europa, la cirrosi epatica è responsabile dell'1-2% di tutte le morti ed era la causa principale dei trapianti di fegato adulti tra il 1988 e il 2013.

L'avanzamento delle conoscenze e degli studi sugli antivirali ad azione diretta hanno portato a combinazioni di farmaci da un lato sempre più potenti e dall'altro molto più sicure delle prime senza necessità dell'utilizzo della ribavirina.

## Emilia Vaccaro

### Bibliografia

Curry M. et al. Utilization of sofosbuvir/velpatasvir in genotype 2-6 HCV: real-world experience from the TRIO network (abstract PS-102) EASL2017

Sarrazin C. et al. No impact of RASs on the high efficacy of SOF/VEL/VOX for 12 weeks in DAA-experienced patients: an integrated resistance analysis of the POLARIS-1 and POLARIS-4 studies. (abstract THU-248) EASL2017

Wyles D. et al. No impact of RASs on the high efficacy of SOF/VEL/VOX for 8 weeks in DAA-naïve patients: an integrated resistance analysis of the POLARIS-2 and POLARIS-3 studies. (abstract THU-257) EASL 2017

# EPATITE C, CONFERME DALLA REAL LIFE PER ELBASVIR/GRAZOPREVIR

Efficacia e sicurezza dimostrate anche nei pazienti con alta viremia e nei trattamenti real life. È questo quanto presentato in occasione del 52° congresso della European Association for the Study of the Liver conclusosi qualche settimana fa ad Amsterdam, sulla combinazione elbasvir/grazoprevir che è disponibile anche per il paziente italiano da qualche mese.

Il profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di elbasvir-grazoprevir è stato dimostrato in un ampio corpus di studi clinici (oltre 2000 pazienti arruolati), nel quale il tasso di Risposta Virologica Sostenuta (SVR) è sempre risultato superiore al 92%, raggiungendo anche il 100%.

Anche in pazienti con caratteristiche particolari come l'alta viremia tale combinazione ho dimostrato di portare alla guarigione. Uno studio in particolare su 506 pazienti con diversi livelli di carica virale ha evidenziato il raggiungimento di alti tassi di SVR12, in questo caso, raggiungono il 100% nei pazienti con viremia fino a 800.000 copie, e sono compresi tra il 92% e il 94.4% nei pazienti con viremia superiore alle 800.000 copie.

“Noi abbiamo un vincolo nell'utilizzo di questa combinazione”- ha precisato la **prof.ssa Gloria Taliani**, Ordinario di Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma e Direttore Clinica Malattie Infettive al Policlinico Umberto I di Roma ai nostri microfoni- “nei pazienti con genotipo 1a, con alta viremia cioè superiore alle 800.000 UI dobbiamo prolungare la terapia da 12 a 16 settimane e dobbiamo usare la ribavirina. Questo studio riesamina i pazienti che inclusi negli studi registrativi erano stati trattati per 12 settimane senza ribavirina e si è visto che sia con che senza



prof.ssa Gloria Taliani

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

 **GUARDA IL VIDEO**

cirrosi la probabilità di guarigione era identica e soprattutto che la differenza di efficacia nei pazienti alto viremici è di poco più bassa rispetto ai pazienti basso viremici. Quindi forse bisognerebbe capire meglio chi davvero ha bisogno di un prolungamento del trattamento.”

“Il fatto di utilizzare come surrogato una carica virale oltre 800.000-1.000.000 copie come un possibile marcatore di insorgenza di possibili mutazioni di fatto nella realtà non si presenta con la comparsa di effetti mutazionali. Questi pazienti hanno dati sovrapponibili ai soggetti con bassa carica virale. Questo dato è comunque importante perché analoghe combinazioni non hanno dimostrato questa stessa efficacia”

Durante il congresso sono stati anche presentati i risultati “real life”, ossia i dati raccolti durante la pratica clinica, in diverse popolazioni di pazienti, anche con comorbidità, come malattia renale cronica, co-infezione HIV-HCV, diabete e malattie ematologiche.

Ad esempio, uno studio americano retrospettivo su 548 pazienti che hanno terminato il ciclo di trattamento entro il 1 agosto 2016 (abstract FRI-239), evidenzia un tasso di SVR superiore al 92%.

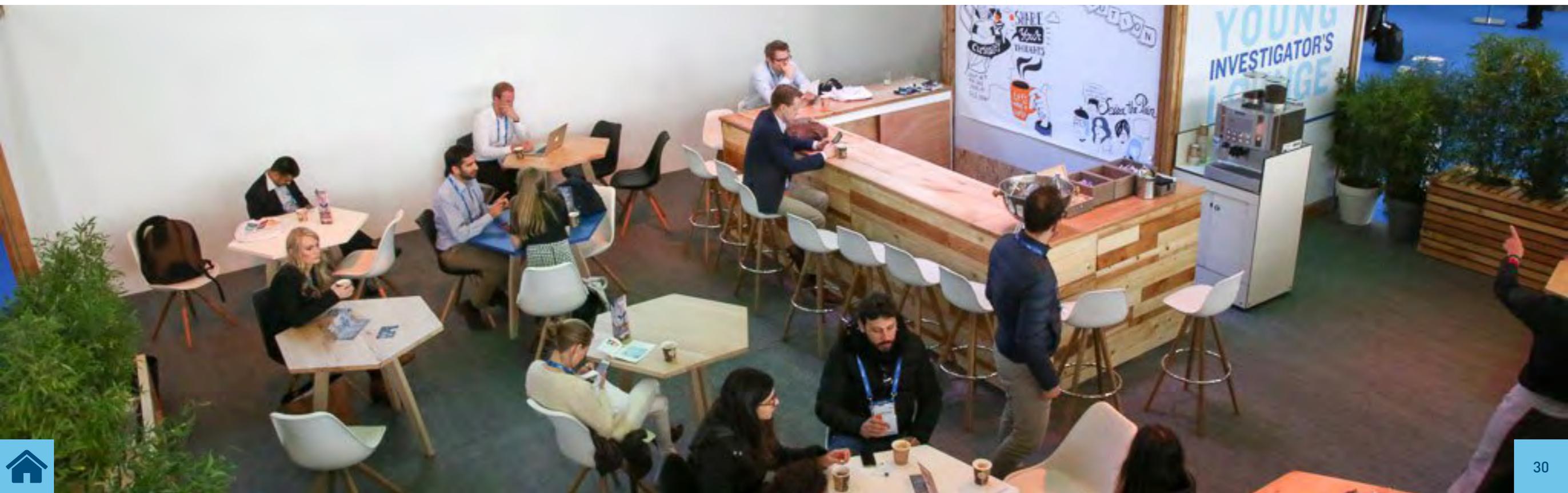
“Questi dati ci raccontano dell’esperienza corrente con questa combinazione in pazienti che si presentano degli ambulatori americani per essere trattati”-ha aggiunto la prof.ssa Taliani. “Sono stati caratterizzati i pazienti che per motivi legati all’appropriatezza terapeutica il medico ha deciso di trattare con elbasvir-grazoprevir, non solo il farmaco ha efficacia sovrapponibile agli studi registrativi ma ha anche sottolineato che nel paziente fragile il medico usa volentieri questa combinazione per consentire un buon livello di risposta virologica rispettando la fragilità del paziente senza compromettere la sicurezza del trattamento”.

E in alcuni studi, ancora in fase di completamento, sono evidenziati tassi di SVR12 anche superiori a quelli presentati negli studi registrativi (abstract THU- 237 e THU-239).

La doppietta elbasvir/grazoprevir, con o senza ribavirina, ha ottenuto l’autorizzazione dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel febbraio 2017, con decreto pubblicato in Gazzetta Ufficiale, per il trattamento del virus dell’epatite C cronica di genotipo (GT) 1 o 4.

Migliaia di pazienti con epatite C cronica sono stati coinvolti nel programma di sviluppo clinico di elbasvir/grazoprevir, sia naïve che experienced al trattamento, con e senza cirrosi, con comorbidità o coinfezioni. L’obiettivo, infatti, è l’individuazione di una risposta terapeutica per il maggior numero di persone con HCV.

“Un fattore fondamentale da considerare nell’approccio alla patologia è che i pazienti con infezione da HCV non sono tutti uguali: alcune categorie di pazienti definiti ‘fragili’, come quelli con co-infezioni o co-morbilità, sono più difficili da trattare”, dichiara la prof.ssa Taliani. “La disponibilità di strumenti efficaci,



potenti e sicuri, quali sono le combinazioni terapeutiche attualmente disponibili, ha contribuito a rafforzare la percezione che la malattia sia curabile pressoché in ogni paziente, indipendentemente dalla gravità e complessità del quadro clinico. Le percentuali di risposta virologica sono molto elevate e l'esperienza di real life conferma, e talvolta addirittura migliora, i risultati ottenuti negli studi registrativi. Dunque siamo in presenza di un panorama terapeutico molto favorevole per i pazienti. Tuttavia, nelle pieghe di questi risultati più che soddisfacenti, si annidano ancora alcuni bisogni non pienamente soddisfatti che speriamo possano avere presto una risposta adeguata”.

**Emilia Vaccaro**

## **Bibliografia**

*Mc Combs J.S. et al. Analysis of the real-world treatment effectiveness of elbasvir/grazoprevir (abstract FRI-239)*

*J.R. Kramer et al. Real world experience with elbasvir/grazoprevir in the Veterans Affairs Healthcare System (abstract PS-095)*

*Pearlman B.L. et al. Safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir with or without ribavirin for the treatment of hepatitis C virus genotype 1: results of the hepatitis C virus-TARGET study (abstract THU-237)*

*Bacon B. et al. Real-world use of elbasvir/grazoprevir and outcomes in patients with chronic hepatitis C: retrospective data analyses from the TRIO Network (abstract THU-239)*

# GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR, ANCHE IL GENOTIPO 3 VA KO IN SOLE 8 SETTIMANE

Tra i genotipi di epatite C (HCV) più difficili da trattare rientra il genotipo 3. Oggi anche per questi pazienti gli studi clinici stanno mostrando come la guarigione può diventare realtà. In particolare, i risultati dello studio ENDURANCE-3, presentato ad Amsterdam in occasione della 52<sup>a</sup> edizione dell'International Liver Congress, mostrano elevati tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) con solo 8 settimane di trattamento.

Il regime terapeutico in questione è sperimentale, pangenotipico, e consiste nell'associazione tra glecaprevir e pibrentasvir (G/P), senza ribavirina. Questo regime permette l'eliminazione del virus, non solo in tempi brevi ma anche con una somministrazione once daily.

“Le caratteristiche dimostrate da questo regime comprendono elevata barriera alla resistenza, potenza elevata contro i comuni polimorfismi NS3 e NS5A e alta attività contro il genotipo 3 (GT3)” ha precisato il **prof. Graham Foster**, professore di epatologia presso il Queen Mary University of London e consulente presso la Barts Health Trust, presentando nuovi dati su queste molecole durante il congresso.

“Nello studio SURVEYOR-II” –ha proseguito il prof. Foster- “era già stato mostrato come G/P per 12 settimane permette la guarigione del 98% dei pazienti con GT3 con cirrosi”.



Il genotipo 3 è il secondo genotipo più comune a livello globale, ed è presente nel 18% dei pazienti a livello mondiale e nel 26% dei pazienti in Europa. Nei pazienti con HCV di genotipo 3, la progressione della malattia è più rapida e si associa ai tassi più elevati di fibrosi associata, steatosi (eccessivo accumulo di grasso nelle cellule epatiche) e carcinoma epatocellulare (HCC). Le linee guida di trattamento che definiscono gli attuali standard di cura raccomandano 12 settimane di trattamento nei pazienti affetti da infezione di genotipo 3, non cirrotici e naïve rispetto al trattamento.

Secondo i risultati generati dalla sperimentazione di Fase 3 ENDURANCE-3, il 95% (n=149/157) dei pazienti non cirrotici con infezione cronica da HCV di genotipo 3 e naïve rispetto al trattamento ha ottenuto la risposta virologica sostenuta a 12 settimane dopo la fine del trattamento (SVR12) dopo 8 settimane di trattamento con il regime glecaprevir/pibrentasvir (G/P).

“Stiamo parlando di due farmaci che vanno ad agire su due fasi diverse della vita del virus, il primo agisce sulla proteasi che è una proteina chiave del ciclo di replicazione virale e il secondo è un farmaco contro la proteina NS5A. Già al congresso americano dell’AASLD sono stati mostrati i primi dati derivanti dagli studi di fase 3. È un regime pangenotipico, con poche interazioni con altri farmaci e con una buona sicurezza renale e soprattutto è efficace in tutti i pazienti indipendentemente dal genotipo e altre caratteristiche della malattia” ha dichiarato il **prof. Alessio Aghemo**, Unità Operativa di Gastroenterologia ed Epatologia, Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, ai nostri microfoni durante il congresso.

“La possibilità di utilizzare il regime G/P nei pazienti di genotipo 2 e di genotipo 3-ha proseguito il prof. Aghemo- sarà sicuramente un passo in avanti nella cura dei pazienti”.



La sperimentazione ENDURANCE-3 è stata disegnata per valutare 8 settimane di trattamento con glecaprevir/pibrentasvir, oltre che per verificare la non-inferiorità di 12 settimane di trattamento con glecaprevir/pibrentasvir rispetto a 12 settimane di trattamento con il regime sofosbuvir e daclatasvir (SOF+DCV) che attualmente rappresenta uno standard di cura per i pazienti con infezione cronica da HCV di genotipo 3.1 Sono stati osservati tassi di risposta SVR12 pari al 95% per il regime glecaprevir/pibrentasvir somministrato sia per una durata di 8 settimane (n=149/157) che per una durata di 12 settimane (n=222/233).

Inoltre, è stata confermata la non-inferiorità di 12 settimane di trattamento con questa combinazione rispetto a 12 settimane di trattamento con SOF+DCV (97%, n=111/115).<sup>1</sup>

Il regime glecaprevir/pibrentasvir prevede una sola somministrazione giornaliera e si compone di due distinti agenti antivirali in combinazione a dose fissa di glecaprevir (300 mg) un inibitore della proteasi NS3/4A, e di pibrentasvir (120 mg) un inibitore del NS5A, e prevede una sola somministrazione al giorno di tre compresse per via orale.



 **GUARDA IL VIDEO**

I risultati completi della sperimentazione ENDURANCE-3 sono, in ordine di tempo, i dati più recenti generati dalle sperimentazioni registrative realizzate nell'ambito del programma di sviluppo clinico di AbbVie per glecaprevir/pibrentasvir. L'obiettivo di questo programma è quello di studiare un percorso più breve



all'ottenimento della guarigione virologica per tutti i principali genotipi del virus HCV (genotipi 1-6) e dare una risposta a esigenze tuttora irrisolte.

“Questo regime pangenotipico ha sottolineato il **prof. Antonio Craxì**, Ordinario di Gastroenterologia Università degli Studi di Palermo-tende ad annullare le differenze tra i vari raggruppamenti del virus. Ricordiamo che un genotipo 3 differisce da un genotipo 1 nella sua sequenza genomica per più del 30% delle basi che è essenzialmente di più della sequenza genomica che differenzia l'uomo dal lombrico. Quindi si tratta di virus realmente differenti ed è una sfida reale per la farmacologia riuscire a creare degli agenti davvero pangenotipici”.

“Il genotipo 3 viene considerato quasi universalmente il genotipo più difficile da trattare, e sono limitate le opzioni di trattamento disponibili ai pazienti con nuova diagnosi,” ha affermato il **dotto-  
tor Edward Gane**, professore di Medicine presso la University of Auckland, Nuova Zelanda. “Se si analizzano i risultati della sperimentazione ENDURANCE-3 rispetto ai dati per un regime che rappresenta uno standard di cura attuale, emerge chiaramente il potenziale del regime glecaprevir/pibrentasvir come opzione di trattamento della durata di 8 settimane in questi pazienti non cirrotici.”

“Il risultato molto importante di una pari efficacia tra 8 settimane di G/P e 12 settimane dello standard of care –ha precisato il prof. Aghemo-vuol dire risparmio in termini economici, meno impegno da parte del paziente e possibilità di trattare più pazienti nell'ottica di eliminare l'HCV dal nostro Paese”.

Nessuno fra i pazienti arruolati nella sperimentazione ENDURANCE-3 e trattati per 8 settimane con il regime pangenotipico sperimentale ha dovuto interrompere il trattamento a causa di eventi avversi. Gli eventi avversi sono stati per la maggior parte (71%) di entità lieve sia nei pazienti che hanno ricevuto 8 settimane di trattamento con glecaprevir pibrentasvir, sia nei pazienti il cui trattamento con questo regime è durato 12 settimane. Gli eventi avversi più comuni ( $\geq 10\%$ ) nei pazienti in trattamento con 8 settimane e 12 settimane di glecaprevir/pibrentasvir sono stati mal di testa (rispettivamente 20% e 26%), affaticamento (13% e 19%) e nausea (12% e 14%), mentre nei pazienti in trattamento con 12 settimane di regime SOF+DCV (mal di testa 20%, affaticamento 14% e nausea 13%).

Le richieste di autorizzazione per il regime glecaprevir/pibrentasvir sono attualmente al vaglio delle autorità regolatorie in tutto il mondo. Al regime glecaprevir/pibrentasvir è stata concessa sia la valutazione accelerata da parte dell'agenzia europea EMA (European Medicines Agency) che la revisione prioritaria da parte dell'agenzia statunitense FDA (Food and Drug Administration) e dal Ministero giapponese della Sanità, Lavoro e Welfare.

**Emilia Vaccaro**

### **Bibliografia**

*Foster G. R. et al. ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. (abstract GS-007) EASL2017*

# EPATITE C CRONICA, DOSAGGIO SPERIMENTALE DI REGIME INTERFERON-FREE PUÒ CURARE LA MALATTIA NEI BAMBINI

Uno studio presentato ad Amsterdam al The International Liver Congress™ 2017, nel quale si è valutato un dosaggio sperimentale di un regime orale interferon-free costituito da ledispaqvir 45 mg/sofosbuvir 200 mg (LDV/SOF) in monosomministrazione giornaliera in bambini dai 6 agli 11 anni infettati dal virus dell'epatite C (HCV) ha mostrato che il 99% dei piccoli studiati (89 su 90) avevano livelli non rilevabili di HCV-RNA 12 settimane dopo il trattamento.

La combinazione in dose fissa LDV/SOF è stata ben tollerata e nessuno dei pazienti ha manifestato un evento avverso grave considerato correlato al regime in studio.

In tutto il mondo, si stima che siano circa 180 milioni le persone che hanno un'infezione cronica da HCV, di cui circa 15 milioni nell'Unione europea. La prevalenza dell'infezione da HCV nei bambini varia dallo 0,05% allo 0,36% negli Stati Uniti e in Europa e arriva fino all'1,8%-5,8% in alcuni Paesi in via di sviluppo.

Sebbene gli antivirali ad azione diretta specifici per l'HCV abbiano rivoluzionato il trattamento dei pazienti adulti con HCV cronico, pochi studi finora avevano valutato queste nuove terapie nei bambini, per i quali lo standard di cura è ancora la combinazione di interferone pegilato e ribavirina (RBV) per 24-48 settimane, un trattamento che ormai si può considerare vecchio e che provoca gravi effetti collaterali.

In uno studio precedente, il trattamento con LDV/SOF 90 mg/400 mg (una volta al giorno) per 12 settimane ha portato a una risposta virologica sostenuta (SVR) del 98% in un gruppo di adolescenti dai 12 anni a 17 anni.

Nel lavoro presentato ora ad Amsterdam gli autori hanno voluto valutare sicurezza ed efficacia di un regime orale con un dosaggio più basso di LDV/SOF, con o senza RBV, in bambini con infezione da HCV di età compresa tra i 6 e gli 11 anni.

“I virus antivirali hanno trasformato il trattamento degli adulti con infezione da HCV cronica; tuttavia, servono studi su queste nuove terapie nei bambini” ha affermato la prima autrice del trial, **Karen Murray**, del Seattle Children's Hospital della University of Washington. “I nostri dati individuano nell'impiego degli antivirali ad azione diretta un'importante opzione terapeutica nei bambini dai 6 ai 11 anni infettati dall'HCV” ha aggiunto la professoressa.

Lo studio della Murray e dei colleghi, in aperto e tuttora in corso, ha coinvolto 90 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni con HCV cronico, di genotipo 1 nella quasi totalità dei casi (86).

I bambini sono stati trattati con LDV/SOF in combinazione in dose fissa 45 mg/200 mg (once daily) con o senza RBV (15 mg/kg/die fino a 1400 mg/die) per 12 o 24 settimane, a seconda del genotipo, dello stato della cirrosi, dei trattamenti precedenti e

del Paese di arruolamento. Di quelli con HCV di genotipo 1, 85 sono stati trattati per 12 settimane e uno, che era cirrotico e in cui un precedente trattamento con interferone pegilato più RBV non aveva funzionato, è stato trattato per 24 settimane, i due pazienti con genotipo 3 sono stati trattati con LDV/SOF più RBV per 24 settimane e i due con genotipo 4 sono stati trattati con LDV/SOF per 12 settimane.

La maggior parte dei bambini erano maschi (59%), bianchi (79%), non trattati in precedenza con alcuna terapia (80%) e infettati verticalmente (97%). L'età media del campione studiato era di 9 anni (range: 6-11), il peso medio era di 33 kg (range: 18-76) e il BMI medio era pari a 18 kg/m<sup>2</sup> (range: 13-31).

Le analisi farmacocinetiche eseguite sui primi 12 pazienti hanno dimostrato che le esposizioni a LDV, SOF e al principale me-

tabolita, GS-331007, sono state paragonabili a quelle osservate negli adulti negli studi di fase 2/3 studi su LDV/SOF.

Nella popolazione di studio, 87 pazienti su 88 (il 99%) hanno ottenuto una risposta virologica sostenuta già 4 settimane dopo il trattamento (SVR4) e 89 su 90 hanno ottenuto una risposta virologica sostenuta 12 settimane dopo il trattamento (SVR12); solo un paziente con genotipo 1 e cirrosi, naïve al trattamento, ha avuto una ricaduta.

Nessun bambino ha dovuto interrompere lo studio a causa di effetti collaterali o ha manifestato eventi avversi gravi o potenzialmente letali correlati al regime in studio. Gli effetti collaterali più comuni, segnalati da almeno il 10% dei pazienti, sono stati cefalea, febbre, dolore addominale, diarrea, vomito, tosse, stanchezza, mal di gola e nausea.



Il follow-up post-trattamento sta proseguendo e lo studio sta continuando su bambini dai 3 ai 5 anni di età, ha riferito la Murray.

“Questo studio rappresenta un passo avanti per la gestione dei bambini dai 6 agli 11 anni con epatite C e dimostra che questo nuovo regime con antivirali ad azione diretta è molto efficace e, soprattutto, sicuro in questo gruppo di bambini infettati dall’HCV” ha commentato **Frank Tacke**, della clinica universitaria di Aachen, in Germania, e membro del consiglio direttivo dell’EASL.

Sulla stessa linea il commento di Alessandra Mangia, responsabile dell’Unità di Epatologia dell’IRCCS “Casa del Sollievo della Sofferenza” di San Giovanni Rotondo: “I dati presentati a questo meeting per il trattamento dei bambini con infezione da HCV di genotipo 1,3 e 4 con la combinazione LDV/SOF dimostrano un’efficacia estremamente elevata di questo regime, ma, quel che più conta nei bambini, un’elevata sicurezza” ha sottolineato la professoressa ai microfoni di Pharmastar.

“Questa combinazione, che negli adulti si è rivelata di estremo successo nel genotipo 1, tanto da poter essere usata non solo per la sua efficacia, ma anche per l’estrema sicurezza, nei pazienti con cirrosi in stadio avanzato, cosa impossibile con altre terapie, si conferma una valida opzione anche nei bambini, che chiaramente rappresentano una popolazione a cui occorre riservare i farmaci più sicuri” ha aggiunto, infine, l’esperta italiana.

**Alessandra Terzaghi**

## Bibliografia

*K.F. Murray, et al. Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6-11 years old with chronic hepatitis C infection. EASL 2017; abstract PS101.*



# EPATITE C: GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR REGIME PANGENOTIPICO EFFICACE NEI PAZIENTI CON CIRROSI COMPENSATA

Efficacia e sicurezza elevate verso i genotipi 1, 2, 4, 5 e 6 per il regime pangenotipico a base di glecaprevir/pibrentasvir in pazienti con epatite C cronica e cirrosi compensata (di classe A secondo Child-Pugh). Sono i dati presentati ad Amsterdam in occasione dell'International Liver Congress 2017 e che derivano dallo studio di fase III EXPEDITION-1.

Tale regime sperimentale pangenotipico ha mostrato un tasso di risposta virologica sostenuta a 12 settimane dopo la fine del trattamento (SVR12) nel 99% (n=145/146) dei partecipanti.

Come ha dichiarato ai microfoni di PharmaStar il **prof. Antonio Craxì**, Ordinario di Gastroenterologia Università degli Studi di Palermo: "Possiamo dire che l'efficacia di una cura assoluta è stata raggiunta".

Sono circa 130-150 milioni le persone che in tutto il mondo convivono con l'infezione cronica da HCV, ed il 15-30% di essi affrontano il rischio di sviluppare cirrosi epatica entro 20 anni. In tutto il mondo, le linee guida di trattamento raccomandano che tutti i pazienti cirrotici vengano presi in considerazione per il trattamento: ciononostante il trattamento di specifici pazienti affetti da HCV e cirrosi compensata rappresenta ancora una sfida complessa.

"Abbiamo già assistito a progressi molto significativi per quanto riguarda il trattamento dei pazienti affetti da HCV e cirrosi com-



prof. Antonio Craxì

Glecaprevir/pibrentasvir, efficacia pangenotipica in un tempo ridotto

 **GUARDA IL VIDEO**

pensata. Tuttavia, persistono alcune sfide terapeutiche derivanti dall'uso della ribavirina," ha affermato il **dottor Xavier Forns**, Responsabile della Hepatitis Unit, Hospital Clinic de Barcelona, Spagna. "I risultati favorevoli generati dalla sperimentazione EXPEDITION-1, insieme ai dati raccolti in precedenza, dimostrano che il regime glecaprevir/pibrentasvir potrebbe rappresentare una opzione di trattamento priva di ribavirina per i pazienti con cirrosi compensata e infezione da HCV di tutti questi genotipi."

In questo studio sono stati arruolati 146 pazienti, sia naïve rispetto al trattamento che con un trattamento precedente a base

di interferone (IFN/pegIFN ± RBV, o sofosbuvir + RBV ± pegIFN). L'endpoint primario della sperimentazione è rappresentato dalla percentuale di pazienti con risposta SVR12. La risposta SVR12 è stata ottenuta da 145 pazienti su 146 (99%), mentre un paziente con infezione da HCV di genotipo 1a ha presentato recidiva.

Nessuno fra i pazienti ha presentato un innalzamento dei livelli di ALT di Grado  $\geq 3$ . Sono stati segnalati eventi avversi seri in 11 pazienti (7,5%), che tuttavia non sono stati considerati come correlati al trattamento.

“Questo nuovo regime associa due tra le classi di molecole che hanno il maggior effetto antivirale in termini di potenza. Questa associazione ha mostrato risposte elevatissime, siamo al 99% di risposta per tutti i genotipi perché l'elevata efficacia è dimostrata anche nel genotipo 3, analizzato nello studio ENDURANCE 3” ha aggiunto il prof. Craxì



prof. Giovan Battista Gaeta

HCV, efficacia di glecaprevir-pibrentasvir anche nei pazienti non responder



**GUARDA IL VIDEO**



“Questo è il primo regime che ha impostato gli studi tra le 8 e le 12 settimane e gli studi hanno dimostrato che le 8 settimane sono efficaci quanto le 12 in quasi tutte le condizioni. Bisogna considerare che nei mesi prossimi cureremo pazienti sempre meno gravi che saranno candidati quasi tutti a regimi di 8 settimane. Questo comporta indubbi vantaggi sia per il paziente che per il centro che potrà seguire sempre più persone” ha sottolineato il **prof. Giovanni Battista Gaeta**, professore ordinario malattie infettive seconda università di Napoli.

I pazienti con specifici ceppi virali associati a resistenza oppure con una quantità elevata di virus nel sangue prima dell'inizio del trattamento non sono stati esclusi dalla sperimentazione.

“Mi auguro- ha proseguito il prof. Gaeta- che il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir sia disponibile per i pazienti italiani entro l'anno perché ha dimostrato una capacità di recupero anche su pazienti con resistenze, non in questo ma in altri studi a partire da quelli pre-registrativi che evidenziano la grande efficacia su tutti i genotipi.”

Gli eventi avversi segnalati nell'ambito della sperimentazione EXPEDITION-1 sono stati per la maggior parte di entità lieve, e nessun paziente ha dovuto interrompere il trattamento a causa di un evento avverso. Gli eventi avversi più comuni (che si sono manifestati nel  $\geq 10\%$  dei pazienti) sono stati affaticamento e mal di testa.

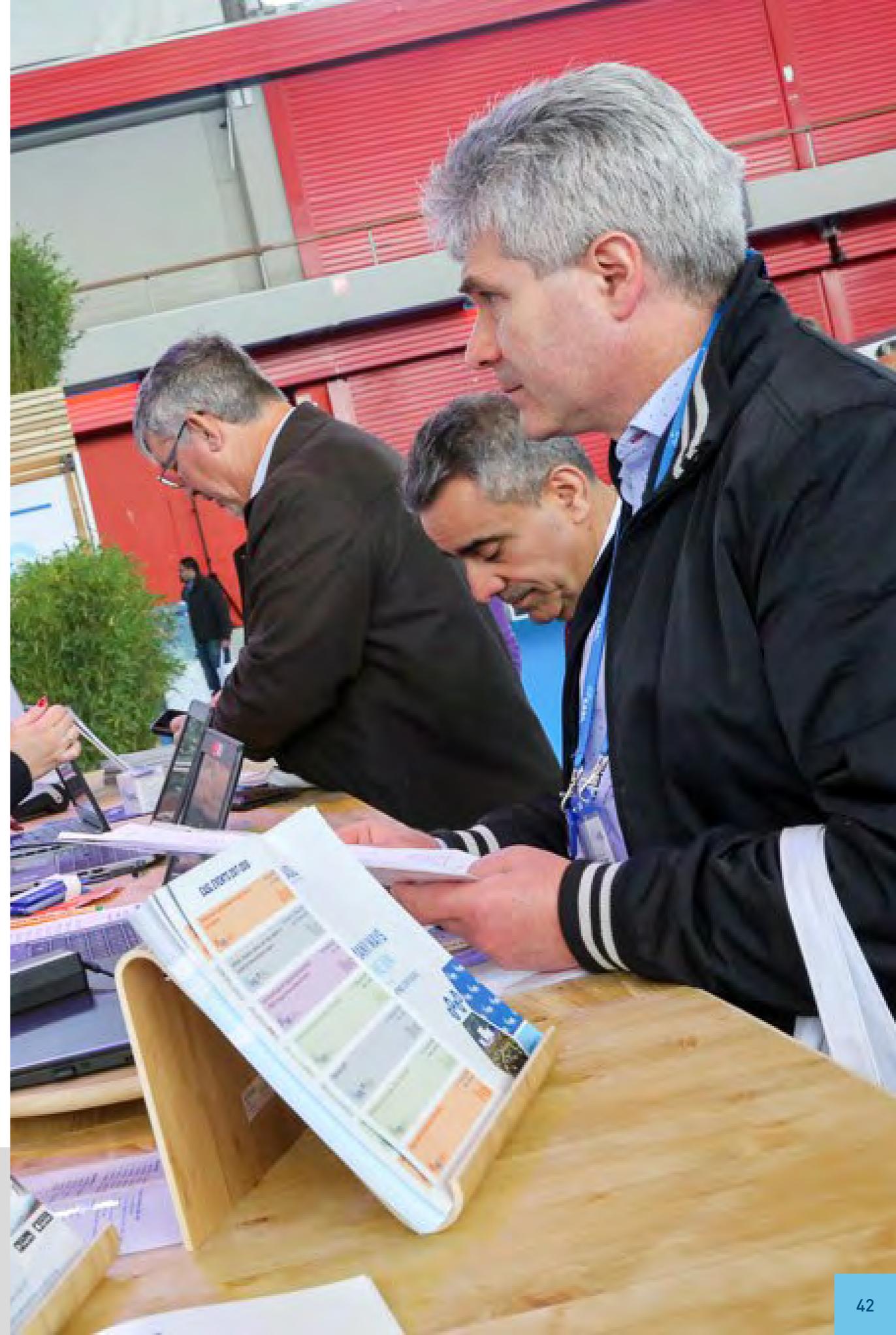


Le richieste di autorizzazione per il regime glecaprevir/pibrentasvir sono attualmente al vaglio delle autorità regolatorie in tutto il mondo. Al regime glecaprevir/pibrentasvir è stata concessa sia la valutazione accelerata da parte dell'agenzia europea EMA (European Medicines Agency) che la revisione prioritaria da parte dell'agenzia statunitense FDA (Food and Drug Administration) e dall'agenzia giapponese MHLW (Ministero della Sanità, Lavoro e Welfare). Il regime glecaprevir/pibrentasvir è di natura sperimentale, e il suo profilo di sicurezza ed efficacia non è ancora stato determinato.

**Emilia Vaccaro**

### **Bibliografia**

*Forns X. Et al. EXPEDITION-I: efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5 or 6 infection and compensated cirrhosis. (Abstract GS-006) EASL 2017*



# REGIME 3D, CONFERME DI EFFICACIA E SICUREZZA IN DIVERSE TIPOLOGIE DI PAZIENTI

L'edizione 2017 dell'International Liver Meeting di Amsterdam è stata anche l'occasione per presentare dati che confermano la potente azione di alcune molecole nel trattamento dell'epatite C. È il caso del regime 3D, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir più dasabuvir con e senza ribavirina, che ha mostrato efficacia e sicurezza in pazienti anziani di genotipo 1, adolescenti con genotipo 1 o 4, pazienti in emodialisi. Questa associazione ha anche evidenziato un effetto positivo sulle manifestazioni extraepatiche dell'HCV.

L'età avanzata è una delle limitazioni più importanti al trattamento con i regimi contenenti interferone a causa della bassa risposta e povera tollerabilità.

È stato mostrato come gli antivirali ad azione diretta siano efficaci e sicuri, assicurando il trattamento anche ai pazienti più anziani. Gli studi iniziali con i DAA hanno incluso pochi pazienti anziani con cirrosi compensata.

Questo studio ha analizzato, nel real world, l'efficacia e la sicurezza del regime 3D con o senza ribavirina nei pazienti anziani di genotipo 1b con cirrosi compensata.

Sono stati reclutati 856 pazienti con HCV GT1b e cirrosi compensata e trattati con ombitasvir/paritaprevir /ritonavir più dasabuvir e ribavirina (OBV/PTV/r ± DSV ± RBV) per 12 settimane in 10 centri accademici in Romania da dicembre 2015 a maggio 2016.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi, quelli di età pari o superiore a 70 anni e quelli di età inferiore ai 70.



Sono state valutate efficacia e sicurezza e confrontate tra i due gruppi.

Centoquattro pazienti (12.1%) avevano età superiore o pari ai 70 anni e nel 33.7% dei casi era stati sottoposti ad altri trattamenti.

Le percentuali di SVR12 in base all'analisi "intention-to-treat" e "per-protocol", sono state del 97.1% e del 100%, rispettivamente nei pazienti con età  $\geq 70$  anni, rispetto a 98.1% e 98.8%, nei pazienti  $< 70$  anni.

Solo 1 paziente ha manifestato eventi avversi severi che hanno determinato l'interruzione del trattamento nel gruppo dei pazienti più anziani (0,9%, 1 infarto del miocardio) rispetto a 6 pazienti del gruppo "più giovane" (0.8%).

Quattro pazienti sono deceduti nel gruppo "più giovane" rispetto a 1 nel gruppo "più anziani"

Lo studio ZIRCON., sempre presentato all'EASL2017, ha invece analizzato questo regime nei bambini e negli adolescenti.

Lo studio è ancora ongoing, in aperto, di fase 2/3; ha considerato pazienti adolescenti, nella parte 1 con genotipo GT1 e nella parte 2 con genotipo GT1 o GT4 con o senza cirrosi.

I pazienti considerati avevano un'età tra i 12 e i 17 anni ed erano in parte naive al trattamento e in parte già trattati con interferone peghilato/ribavirina con livello di RNA dell'HCV al basale superiori alle 1000 IU/mL.

I risultati farmacocinetici della prima parte dello studio hanno evidenziato che tutti i soggetti avevano livelli di RNA dell'HCV non dosabili all'ultima visita: 11 pazienti alla SVR12, 17 alla SVR4, 8 alla fine del trattamento, e 1 each alla settimana 4 e 16.



 **GUARDA IL VIDEO**

Non sono stati registrati gravi EA e nessuno di questi ha portato all'interruzione del trattamento.

Gli EA principali sono stati mal di testa (21%), affaticamento (18%), prurito (13%).

Altro focus del congresso sono state le manifestazioni extraepatiche del virus HCV. Infatti, i pazienti con HCV possono avere manifestazioni extraepatiche del virus a diversi livelli tra cui il sistema cardiocircolatorio.

Uno studio ha mostrato che un'elevata percentuale di pazienti ha mostrato miglioramenti o comunque non avanzamento di queste manifestazioni in seguito al trattamento con OBV/PTV/r  $\pm$  DSV  $\pm$  RBV. Precisamente per le manifestazioni cardiovascolari (CV, 55% vs. 44%;  $p=0.02$ ), metaboliche (MET, 58% V. 48%;  $p=0.04$ ) e renali (RNL, 70% vs. 60%;  $p=0.09$ ) rispetto ai pazienti del gruppo placebo (PB) durante un periodo di 12 settimane in doppio cieco.

Sono stati evidenziati miglioramenti anche nel diabete e nella filtrazione glomerulare

Ricordiamo che pochi giorni prima del congresso di Amsterdam sono stati pubblicati degli importanti risultati dello studio Abacus sull'utilizzo di questo regime nella real life. Come ha sottolineato il **dr. Salvatore Petta**, Università di Palermo: "I risultati ottenuti parlano del 95% di SVR quindi la guarigione della malattia per un alto numero di pazienti".

In conclusione, il trattamento col regime 3D con ribavirina in pazienti di età pari o superiore ai 70 anni con HCV GT1b e cirrosi compensata è altamente efficace e sicuro, similmente a quanto accade nei pazienti più giovani. Questa associazione ha mostrato risultati entusiasmanti anche negli adolescenti con infezione da epatite C di genotipo GT1 o GT4 HCV, con un profilo farmacocinetico simile agli studi sull'adulto. Infine, ulteriori dati pre-

sentati hanno mostrato come questo regime per 12 settimane di trattamento è altamente efficace e ha un favorevole profilo di sicurezza nei pazienti in emodialisi di genotipo GT1 e GT4.

**Emilia Vaccaro**

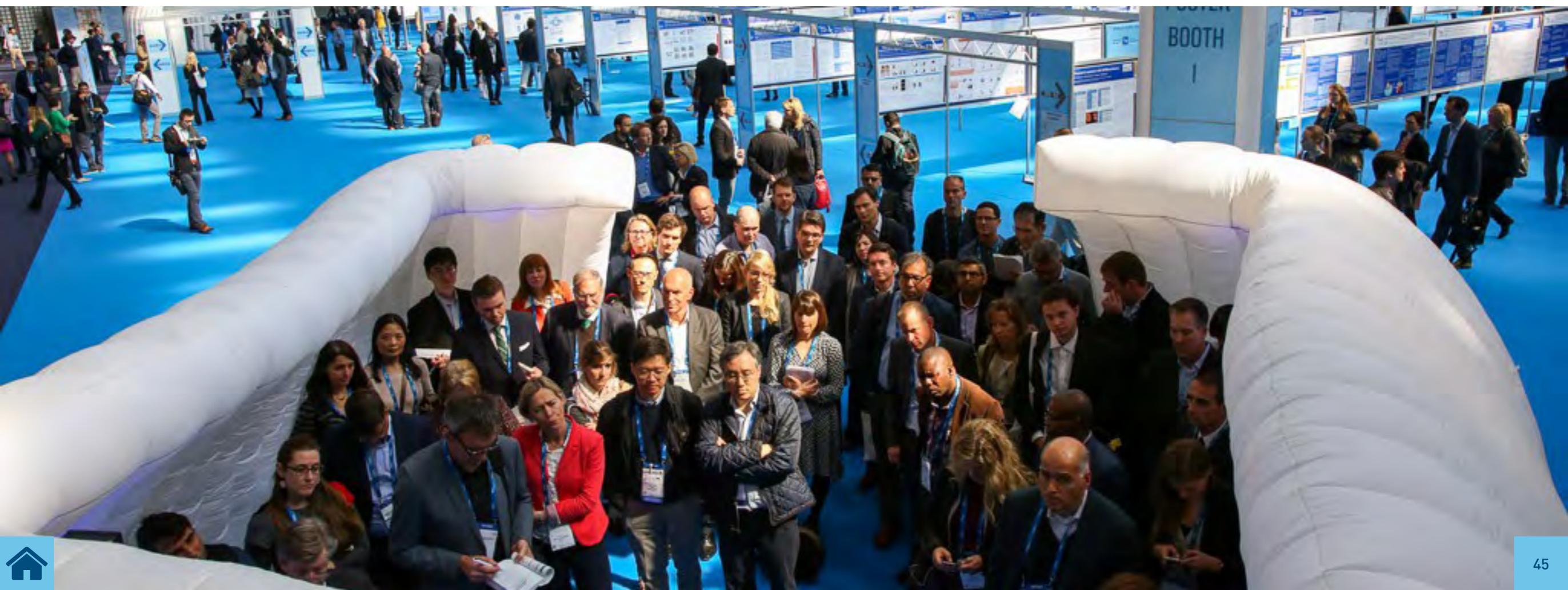
### **Bibliografia**

*Trifan et al. Efficacy and safety of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir and dasabuvir plus/minus ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1b compensated cirrhosis in patients aged 70 years or older. (abstract THU-219) EASL2017*

*Leung D. H. et al. ZIRCON: pharmacokinetics, safety, and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in adolescents with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection (abstract THU-251) EASL2017*

*Tran T. et al. Potential effect of hepatitis C treatment on renal, cardiovascular and metabolic extrahepatic manifestations: results from clinical trials of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir ± ribavirin. (abstract THU-254) EASL2017*

*Sanai F. M. et al. 100% efficacy to ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (± dasabuvir) with or without ribavirin in hepatitis C virus genotypes 1 and 4-infected hemodialysis patients. (abstract THU-277) EASL2017*



# TRIPLETTE CONTRO L'HCV, I DATI SU GRAZOPRE VIR/RUZASVIR/UPIFOSBUVIR NEI PAZIENTI RESISTENTI AD ALTRI TRATTAMENTI

“Le nuove triplici combinazioni sono un ulteriore passo avanti nel trattamento dell’HCV – ha dichiarato il prof. Antonio Craxì, Ordinario di gastroenterologia presso l’Università degli Studi di Palermo, durante la 52esima edizione del congresso ILC2017 di Amsterdam. In questa direzione si stanno muovendo gli studi su un regime semplificato a tre farmaci con una sola pillola al giorno, senza ribavirina, ridotta tossicità e minore durata di trattamento. Il regime in questione è a base di MK-3682 (upifosbuvir)/ grazoprevir/ruzasvir che ha mostrato in diversi studi efficacia e sicurezza in pazienti con resistenze e che avevano fallito precedenti trattamenti con antivirali ad azione diretta.

“Gli studi disponibili sono promettenti-ha proseguito il prof. Craxì, anche per quanto riguarda il superamento del problema delle resistenze che possono svilupparsi nei pazienti experienced e che, anche in Italia, hanno già generato un pool consistente di pazienti da ritrattare”.

L’epatite C è una questione prioritaria di salute pubblica: secondo l’Organizzazione Mondiale della Sanità sono circa 170 milioni le persone infette. Solo nel nostro Paese la prevalenza di individui positivi all’HCV potrebbe sfiorare il 2% della popolazione, con una stima di circa 1,2 milioni di infetti, dei quali un numero importante con infezione in atto.

Sono sei i genotipi che causano l’infezione cronica. Il GT1 è il più comune in Europa, rappresentando più del 66% dei casi, e il sottotipo 1b è il più diffuso nella maggior parte dei Paesi europei, tra i quali l’Italia, dove costituisce il 51% del totale dei casi.

“Il futuro potrebbe sembrare già roseo con farmaci che portano il 96-97% di risposta”- ha aggiunto il prof. Craxì, ai microfoni di Pharmastar- “però ci sono alcuni obiettivi importanti da perseguire: recuperare i pazienti che abbiano sviluppato resistenze virologiche con un precedente ciclo e in questo senso la possibilità di aggredire il virus su tre punti diversi del suo ciclo replicativo con inibizione di NS3/4, inibizione di NS5A, inibizione di NS5B con farmaci ad alta barriera genetica ed alta potenza, in questo senso la combinazione tra grazoprevir, ruzasvir che funziona come elbasvir ma più ampia copertura genotipica (genotipi 2 e 3) e il terzo nuovo componente in gioco, l’uprifosbuvir cioè un inibitore di proteasi ha consentito risultati di estremo interesse su pazienti che hanno mostrato resistenze.

Quindi, anche pazienti già trattati in precedenza che abbiano fallito, se ritrattati con questo nuovo regime possono essere curati”.

Nello studio di Sertafy et al presentato al congresso EASL i pazienti sono stati trattati per 16 settimane con uprifosbuvir (300 mg or 450 mg), grazoprevir (100 mg), ed elbasvir EBR (50 mg) o ruzasvir (60 mg).

I risultati hanno mostrato elevata efficacia anche in pazienti già trattati e con la presenza di diverse mutazioni.

Lo studio di Lawitz mostra come per alcuni genotipi bastano 8 settimane di trattamento. Analoghi risultati sono stati osservati nello studio di Wedemeyer et al. multicentrico, randomizzato che oltre all'efficacia mostra una buona tollerabilità della tripla.

Concludendo, questa tripla potrebbe andare a guarire pazienti che non hanno risolto l'infezione con i regimi ad oggi disponibili e come ha sottolineato il prof. Craxi: "altro campo di impiego di queste triple potrebbe essere l'accorciamento dei tempi di cura che potrebbe ottimizzare l'aderenza e, quindi, anche i risultati".

**Emila Vaccaro**

### **Bibliografia**

Serfaty L. et al. High sustained virologic response rates in patients with chronic hepatitis C virus GT1, 2 or 3 infection following 16 weeks of MK-3682/grazoprevir/ruzasvir plus ribavirin after having failed 8 weeks of a triplet drug regimen (Part C of C-CREST-1 & 2) (abstract THU-264)

Lawitz E. et al. Efficacy and safety of the fixed-dose combination regimen of MK3 [MK-3682/grazoprevir/ruzasvir] with or without ribavirin in noncirrhotic or cirrhotic patients with chronic HCV GT1, 2, 3, 4 or 6 infection (Parts A & B of C-CREST-1 & 2) (abstract THU-285)

Wedemeyer H. et al. Safety and efficacy of the fixed-dose combination regimen of MK 3682/grazoprevir/ruzasvir in cirrhotic or non-cirrhotic patients with chronic HCV GT1 infection who previously failed a directacting antiviral regimen (C-SURGE) (abstract PS-159)



# HCV, TERAPIA TRIPLA ABBREVIATA EFFICACE CONTRO IL GENOTIPO 1, NON ALTRETTANTO CONTRO IL 3

Un trattamento per 6 settimane con una terapia tripla combinata con antivirali ad azione diretta (nota per ora con la sigla JNJ-4178) ha indotto una risposta virologica sostenuta in una coorte di pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, ma si è rivelato meno efficace in un'altra coorte di pazienti con infezione da HCV di genotipo 3, in uno studio di fase II in aperto, tuttora in corso, presentato ad Amsterdam durante i lavori dell'International Liver Congress™ 2017 della European Association for the Study of the Liver (EASL).

I dati dello studio dimostrano che, nei pazienti la cui malattia è causata dall'HCV di genotipo 1, questo regime ha le potenzialità per abbreviare la durata del trattamento, offre un'elevata efficacia ed è in genere ben tollerato.

“Nei pazienti con genotipo 1, naïve al trattamento e non cirrotici, trattati con una combinazione di tre farmaci per 6 o 8 settimane, abbiamo osservato il 100% di SVR24” ha detto **Ed Gane**, vicedirettore della New Zealand Liver Transplant Unit presso l'Università di Auckland. “Tuttavia, quando si rimuove il simeprevir dalla tripletta, l'efficacia nel genotipo 1 diminuisce. Inoltre, l'efficacia della terapia tripla somministrata per 8 settimane è risultata inferiore nei pazienti con genotipo 3” ha affermato l'epatologo.

La combinazione a tre farmaci, rende noto Medivir, la biotech che sta sviluppando JNJ-4178, non ha mostrato un'efficacia sufficiente nei pazienti con HCV di genotipo 3 per giustificarne un ulteriore sviluppo.

L'autore ha spiegato che l'obiettivo dello studio era, oltre che ottimizzare il dosaggio, anche capire se combinare due o tre diversi farmaci con diversi meccanismi di azione - AL-335 e oadalsvir, con o senza simeprevir - possa consentire di abbreviare la durata della terapia.

Gane e colleghi lo hanno valutato in un gruppo di pazienti neozelandesi con infezione da HCV di genotipo 1 e di genotipo 3. In particolare, 20 pazienti con HCV di genotipo 1 sono stati trattati con una dose aggiustata della tripletta AL-335-odalsvir-simeprevir per 8 settimane, 33 pazienti con genotipo 1 con AL-335-odalsvir per 8 settimane, 20 pazienti con genotipo 1 con la tripletta per 6 settimane, 20 pazienti con genotipo 1 con la tripletta per 8 settimane e 19 pazienti con genotipo 3 con 8 o, in ultima analisi, 12 settimane.

L'endpoint primario dello studio era la risposta virologica sostenuta in determinati momenti temporali, principalmente a 12 settimane. Inoltre, sono stati valutati i parametri di sicurezza.

Al congresso europeo, Gane ha presentato dati relativi alla popolazione di pazienti non cirrotici e il primo gruppo di risultati è stato presentato come confronto tra gli outcome ottenuti con la dose aggiustata della tripletta e quelli ottenuti con la doppietta (senza simeprevir) somministrate per 8 settimane nel genotipo 1. L'SVR12 è risultata del 100% con la combinazione dei tre farmaci e 84% con la doppietta. Quando il trattamento è stato continuato per 12 settimane nel gruppo trattato con la terapia

doppia, la percentuale è aumentata all'88%. "Certamente, il regime ottimale per le 8 settimane di trattamento sembra essere quello a tre farmaci" ha dichiarato Gane.

Per il confronto successivo, i ricercatori hanno paragonato i risultati ottenuti con 6 oppure con 8 settimane di terapia con il regime triplo nei pazienti con genotipo 1. Entrambi i gruppi di 20 pazienti hanno raggiunto una SVR12 del 100%.

Infine, sono stati valutati i risultati ottenuti con 8 settimane di tripla terapia nella coorte con HCV di genotipo 3. "I primi cinque pazienti in questo gruppo hanno recidivato velocemente dopo aver completato la terapia e sulla base di questi risultati deludenti il resto della coorte è stato trattato per 12 settimane" ha riferito Gane". La risposta al regime triplo dopo 12 settimane nei pazienti con genotipo 3 è stata del 77%.

I dati di sicurezza indicano che il regime è stato in genere ben tollerato. Gli eventi avversi sono stati nella maggior parte dei casi lievi e rappresentati per lo più da mal di testa, stanchezza,

infezioni del tratto respiratorio superiore e lividi, mentre sono stati registrati solo due eventi avversi gravi che si sono risolti dopo la sospensione del trattamento. Inoltre, ha detto il professore, i dati sui polimorfismi al basale non hanno evidenziato alcun impatto di RAS sugli outcome.

Sempre nell'ambito di questo studio, si stanno attualmente valutando efficacia e sicurezza di JNJ-4178 nei pazienti cirrotici.

Inoltre, di recente è terminato l'arruolamento dei pazienti nello studio globale di fase IIb OMEGA-1, un trial in aperto in cui si stanno valutando efficacia e sicurezza di JNJ-4178 in pazienti non cirrotici con infezione da HCV dei genotipi 1, 2, 4, 5 e 6.

**Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

*E. Gane, et al. Short duration treatment with AL-335 and odalasvir, with or without simeprevir, in treatment naïve patients with hepatitis C infection with or without cirrhosis. EASL 2017; abstract PS-153.*



# NUOVI FARMACI ANTI EPATITE C, POTREBBERO CAUSARE EPATOCARCINOMA?

I farmaci antivirali ad azione diretta contro il virus dell'epatite C aumentano il rischio di epatocarcinoma? Otto studi presentati all'International Liver Congress in corso ad Amsterdam hanno cercato di dare una risposta a questa domanda, ma con risultati contrastanti. Il dibattito sull'argomento rimane quindi ancora aperto.

Nonostante gli enormi progressi fatti nello sviluppo di farmaci anti HCV, alcuni studi recenti hanno dimostrato che curare la malattia non significa azzerare il rischio di sviluppare un tumore al fegato. Inoltre, ulteriori ricerche hanno mostrato un aumento del rischio di ricorrenza dell'epatocarcinoma in pazienti precedentemente trattati con successo per il tumore e che successivamente avevano ricevuto una terapia anti HCV con farmaci ad azione diretta.

## Lo studio spagnolo

Queste dati sono supportati da un nuovo studio spagnolo condotto da **Maria Reig** e **Zoe Marino** della Clinica Ospedaliera di Barcellona, presentato ad Amsterdam e pubblicato su *Seminars in Liver Disease*.

La ricerca, condotta in pazienti con infezione da HCV ed epatocarcinoma, il cui tumore era stato precedentemente trattato con successo e che in seguito avevano ricevuto una terapia con farmaci anti HCV ad azione diretta, ha dimostrato che dopo una media di 12,4 mesi di follow up, dopo il trattamento con i farmaci antivirali, il tasso di ricorrenza dell'epatocarcinoma era pari al 31,2% (24/77) e dei pazienti che avevano successivamente ricevuto un trattamento alla ricorrenza del tumore, il 30% (6/20) ha presentato una progressione della malattia nei successivi 6 mesi di follow up.



“Il nostro studio supporta i risultati di precedenti ricerche e dimostra un inaspettato aumento del tasso di ricorrenza dell’epatocarcinoma associato all’utilizzo dei farmaci antivirali ad azione diretta. Questa associazione potrebbe risultare in un pattern di ricorrenza più aggressivo e in una progressione tumorale più rapida”, spiegano gli autori dello studio spagnolo. “Questi dati indicano la necessità di future ricerche in questo ambito, per chiarire il meccanismo alla base di questa associazione”.

“Identificare i pazienti a rischio di tumore al fegato è essenziale”, spiega **Etienne Audureau** dell’Henri Mondor University Hospital di Creteil, in Francia, che insieme ai suoi colleghi sta cercando di sviluppare uno strumento per la diagnosi di epatocarcinoma. Essi hanno scoperto che i pazienti con cirrosi compensata dovuta all’infezione da HCV falliscono nel raggiungere l’SRV (risposta virologica sostenuta) e questo è il fattore predittivo più importante per il tumore al fegato. Inoltre, attraverso le loro ricerche il team di esperti ha osservato che i fattori di rischio per l’epatocarcinoma differiscono in base allo status di SVR. Gli esperti raccomandano quindi, nei pazienti con cirrosi compensata, di eradicare l’HCV prima che la funzione epatica venga compromessa e di monitorare per il tumore epatico i pazienti che raggiungono l’SVR dopo i 50 anni di età.

Il meccanismo alla base dello sviluppo dell’epatocarcinoma dopo la cura dell’epatite C non è ancora stato compreso. Un gruppo di esperti guidati da **Thomas Baumert** dell’Inserm Institute for Viral and Liver Diseases dell’Università di Strasburgo, ha voluto indagare se l’infezione da HCV fosse in grado di produrre dei cambiamenti epigenetici e trascrizionali che persistano anche dopo l’eradicazione del virus e se questi cambiamenti possano guidare lo sviluppo dell’epatocarcinoma. Gli esperti hanno scoperto che questi cambiamenti vengono invertiti solo parzialmente dai farmaci antivirali ad azione diretta per l’HCV e persistono anche dopo aver curato l’infezione. Gli esperti hanno concluso che questi risultati aprono nuove prospettive per lo sviluppo

di biomarcatori per identificare i pazienti ad alto rischio di epatocarcinoma e forniscono l’opportunità per sviluppare strategie di prevenzione del tumore.

## Gli studi che smentiscono l’associazione con l’epatocarcinoma

Dalla parte opposta del dibattito, una revisione sistematica della letteratura, meta-analisi e una meta regressione, condotti da **Gregory Dore** e **Reem Waziry** del Kirby Institute, UNSW di Sydney, non hanno mostrato evidenze di un’associazione tra l’uso di farmaci anti HCV ad azione diretta e rischio aumentato di epatocarcinoma o di ricorrenza della malattia, rispetto alle terapie a base di interferone. Gli esperti hanno analizzato in totale 41 studi, di cui 26 sull’incidenza di epatocarcinoma e 15 sulla ricorrenza del tumore, analizzando complessivamente i dati di 13.875 pazienti.

In generale, negli studi che avevano valutato l’incidenza del tumore, la durata del follow up era più breve e l’età media dei partecipanti era superiore nei pazienti trattati con i farmaci ad azione diretta rispetto ai regimi a base di interferone. L’incidenza dell’epatocarcinoma era inferiore negli studi con un follow up di maggior durata e nei pazienti più giovani.

La durata media del follow up era inferiore anche negli studi che avevano valutato la ricorrenza del tumore nei pazienti trattati con i farmaci ad azione diretta. Infine, dalle analisi di meta regressione non sono emerse evidenze in favore di un’associazione tra l’uso di farmaci ad azione diretta e l’aumento del rischio di epatocarcinoma o di ricorrenza della malattia, rispetto ai regimi a base di interferone.

“Studi recenti hanno riportato evidenze contraddittorie circa il rischio di epatocarcinoma dopo l’utilizzo di farmaci anti HCV ad azione diretta. Il nostro obiettivo è fare chiarezza su questi aspetti”, spiega Gregory Dore. “I nostri dati mostrano che l’incidenza superiore del tumore osservata dopo l’utilizzo di questi



farmacici possa essere spiegata da una minor durata del follow up e dall'età più avanzata dei partecipanti, piuttosto che dall'utilizzo degli stessi farmaci”.

Uno studio scozzese, condotto dal team di **Hamish Innes** della School of Health and Life Science della Glasgow Caledonian University, ha mostrato che il rischio di tumore al fegato dopo il raggiungimento dell'SV non è associato al trattamento con farmaci anti HCV ad azione diretta, ma piuttosto a fattori di rischio basali. Inoltre, gli esperti hanno mostrato che, dopo aggiustamento per diverse variabili, il rischio di sviluppare un epatocarcinoma è simile tra i pazienti trattati con regimi a base di interferendo e regimi senza interferone (IRR: 0,96,  $p=0,929$ ), senza differenze tra regimi contenenti farmaci ad azione diretta o senza questi antivirali. Questi dati indicano che non è il regime terapeutico utilizzato ad essere associato al rischio di tumore al fegato, bensì alcuni fattori di rischio al basale.

Un altro studio interessante condotto in pazienti giapponesi con infezione da HCV di genotipo 1 ha mostrato una ridotta incidenza di tumore al fegato dopo il raggiungimento dell'SVR a seguito di 12 settimane di terapia con un regimen antivirale senza interferone (ledipasvir più sofosbuvir) allo stesso livello di quanto osservato con i regimi contenetei interferone (simeprevir con interferone pegilato e ribavirina). Questo studio, condotto da **Masaaki Korenga** e colleghi del Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine di Chiba, in Giappone, ha mostrato, inoltre, che lo sviluppo inaspettato di epatocarcinoma dopo il raggiungimento dell'SVR in pazienti che non avevano presentato questo tipo di tumore in precedenza, potrebbe essere predetto attraverso procedure di imaging, come la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica.

In modo simile, uno studio cinese, condotto da **George Lau** del Beijing 302-Hong Kong Humanity and Health Hepatitis C Diagnosis and Treatment Centre di Beijing, in Cina, non ha mostrato alcun aumento dell'incidenza di epatocarcinoma nei pazienti che



dr.ssa Vincenza Calvaruso

Epatocarcinoma e antivirali ad azione diretta, qual è il collegamento?



Prof. Massimo Colombo

Ricorrenza di epatocarcinoma, dipende dal trattamento con antivirali ad azione diretta?

## GUARDA IL VIDEO

avevano raggiunto l'SVR a 12 settimane e che erano stati trattati con farmaci ad azione diretta, rispetto a interferone più ribavirina.

Uno studio siciliano, condotto da **Vincenza Calvaruso** e colleghi dell'Università di Palermo, ha dimostrato che i pazienti che raggiungono l'SVR con i farmaci anti HCV ad azione diretta presentano un rischio di epatocarcinoma simile ai pazienti con cirrosi compensata che raggiungono l'SVR dopo terapia con regimi a base di interferone. Inoltre, i soggetti che avevano raggiunto l'SVR con i farmaci ad azione diretta avevano un rischio ridotto di sviluppare un tumore al fegato rispetto ai pazienti la cui infezione da HCV non era stata curata.

“Abbiamo seguito per oltre 10 anni una grande coorte di pazienti con cirrosi da HCV trattati in precedenza con interferone e ribavirina”, spiega Calvaruso. “Abbiamo osservato, nei pazienti che guarivano dall'infezione, un'incidenza di eventi clinici, tra cui anche l'epatocarcinoma, che non superava l'1% anno. Questo dato era in linea con la letteratura di quel periodo. Successivamente, abbiamo valutato l'incidenza del tumore nella popolazione di pazienti inseriti nella rete per l'HCV siciliana con un follow up

## GUARDA IL VIDEO

medio di 14 mesi, ma alcuni pazienti sono stati seguiti fino a due anni. Stratificando i pazienti per alcune variabili, tra cui anche quelli guariti grazie alla terapia con i nuovi farmaci ad azione diretta, abbiamo osservato che l'incidenza di epatocarcinoma era uguale a quella osservata in precedenza. Nel nostro studio non è stata osservata una correlazione tra l'età e l'aumento del rischio di epatocarcinoma, probabilmente perché i pazienti sono quasi tutti di età avanzata. L'età media dei nostri pazienti era 65 anni e molti avevano fallito terapie precedenti con interferone. Nel nostro studio, le variabili che si correlavano maggiormente con lo sviluppo del tumore erano lo stadio della malattia e l'assenza dell'SVR. Il circa 5% dei pazienti che non avevano raggiunto l'SVR dopo trattamento con i farmaci ad azione diretta avevano un rischio aumentato di sviluppare la malattia. L'aumento dell'incidenza del tumore osservata in alcuni studi è dovuta al fatto che oggi stiamo trattando con i nuovi farmaci pazienti più gravi e quindi a maggior rischio di sviluppare la malattia, ma per le loro caratteristiche cliniche, non a causa del trattamento. Oggi stiamo cercando di valutare in quali tipologie di pazienti risulti più opportuno effettuare una sorveglianza più accurata, rispetto a quella classica prevista dalle linee guida”.

“Lo studio spagnolo mostra che alcuni pazienti con tumore primitivo del fegato, che dopo guarigione mediante resezione chirurgica o termoablazione, hanno avuto un tasso di ricorrenza nei successivi sei mesi, che secondo gli esperti locali era superiore all’atteso, spiega **Massimo Colombo**, Ordinario di Gastroenterologia, Università di Milano, Direttore Divisione di Gastroenterologia Ospedale Maggiore IRCCS, Milano. “La comunità scientifica internazionale ha replicato presentando almeno dieci studi, tre di questi multicentrici, nei quali l’eccesso di ricorrenza del tumore osservato nello studio spagnolo non è stato affatto documentato. L’interpretazione corrente è che questi studi, essendo disegnati originariamente per valutare l’efficacia dei regimi privi di interferone, sono stati condotti su popolazioni ben diverse da quelle che noi eravamo abituati a trattare con l’interferone, infatti sono pazienti più anziani e con maggiori comorbidità, che potrebbero spiegare l’eccesso di ricorrenza osservato nello studio spagnolo. Inoltre, questi studi sono stati utilizzati in seguito per valutare la chemio prevenzione dell’epatocarcinoma. Questo è stato fatto in modo retrospettivo, incorporando probabili difetti di campionatura. Siamo ansiosi di conoscere i dati di validazione prospettica in corso in varie parti del mondo. Intanto, nella stragrande maggioranza dei Paesi europei, i pazienti con cirrosi continuano ad essere trattati con farmaci senza interferone e lo stesso vale per i pazienti guariti da epatocarcinoma”.

**Elisa Spelta**

## **Bibliografia**

*Reig M. et al. Tumour recurrence after Interferon-free treatment for hepatitis C in patients with previously treated hepatocellular carcinoma discloses a more aggressive pattern and faster tumour growth. (abstract PS-031) EASL 2017*

*Waziry R. et al. No evidence for higher risk of hepatocellular carcinoma occurrence or recurrence following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and metaregression (abstract PS-160) EASL2017*

*Innes H. et al. Among Cirrhotic Patients with a Hepatitis C Sustained Viral Response, the Risk of De-novo Hepatocellular Carcinoma Relates to Baseline Factors and Not the Use of Direct Acting Antivirals: Results from a Nationwide Cohort. (abstract PS-035) EASL2017*





# PAZIENTI COINFETTI

- Coinfezione HIV/HCV, qual è la situazione italiana?
- Elbasvir-grazoprevir, confermata efficacia anche nei pazienti con danno renale e nei coinfetti HCV/HIV
- Epatite C, ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane sicuro ed efficace nei pazienti coinfetti con HBV

# COINFEZIONE HIV/HCV, QUAL È LA SITUAZIONE ITALIANA?

In occasione dell'**International Liver Congress (ILC) 2017** che si sta svolgendo ad Amsterdam, sono stati presentati i primi dati "d'insieme" sul trattamento con i nuovi farmaci anti-HCV in Italia.

La coorte ICONA/HepalCONA propone i dati di utilizzo dei nuovi farmaci anti-HCV, secondo i criteri di accesso vigenti in Italia fino a Marzo 2017, che consentivano il trattamento per HCV di persone con HIV/HCV con malattia epatica avanzata (grado F3-F4 di fibrosi). Sono dati importanti, in quanto considerabili a pieno titolo "dati di real life" nel nostro paese.

L'analisi ha voluto valutare la percentuale di risposta e i predittori di accesso a questi nuovi farmaci, includendo i pazienti dall'1 gennaio 2013, con HCV-RNA rilevabile e naïve ai nuovi farmaci anti-HCV al basale. La risposta ai farmaci è stata valutata tramite l'SVR12, ossia la non rilevabilità dell'HCV-RNA dopo 12 settimane dalla fine del trattamento (o oltre) oppure tramite il fallimento

## CO-INFEZIONE HIV/HCV

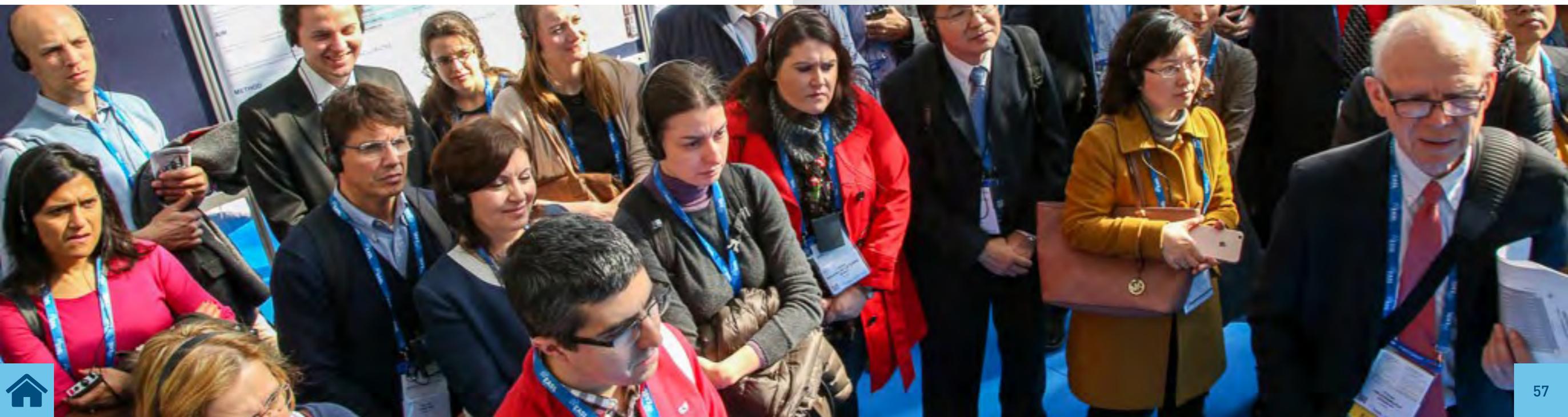
**In Europa, la prevalenza dell'infezione da HCV tra persone con HIV è in crescita, in controtendenza rispetto al resto del mondo**



**40% degli Europei**  
con HIV risultano positivi  
anche all'HCV

il tasso di co-infezione HIV/HCV è  
**più alto nell'Europa dell'est (48%)**  
e **del sud (45%)**

rispetto ai paesi nord-europei (25%),  
a causa di un maggiore utilizzo  
di droghe per via iniettiva



al trattamento (rilevabilità dell'HCV-RNA dopo lo stesso periodo o interruzione del trattamento per qualunque causa).

Durante il periodo di osservazione, in media di 38 mesi, hanno iniziato la terapia anti-HCV 761 su 1090 (69.8%) pazienti eleggibili al trattamento e altri 159 su 1571 (10.5%) non eleggibili secondo i criteri AIFA (fibrosi F1-F2), ma inseriti in studi particolari. Nell'insieme, l'80% della popolazione oggetto di studio era maschile, per il 70% con storia di utilizzo di sostanze iniettive, ben inseriti nel mondo del lavoro e per la maggior parte del centro-nord Italia. In merito ai genotipi di HCV: il 53,4% era di genotipo 1, il 27,6% di GT3, il 13% di GT4. La situazione HIV-viro-immunologica era buona e le persone erano in terapia anti-HIV da lungo tempo.

Il tempo medio di inizio della terapia anti-HCV è stato di circa un anno (12.8 mesi). Considerando la data dell'effettiva disponibilità dei farmaci in Italia (giugno 2015), la probabilità di inizio del trattamento entro 1 anno è stata dell'86.4%.

Dei 920 pazienti, 72 (8%) hanno iniziato i farmaci anti-HCV con cirrosi decompensata o HCC (tumore al fegato), con un MELD medio di 10.4. Dei 595 pazienti per i quali era disponibile l'HCV-RNA (quindi il 65.9% del totale), 545 (91.6%) hanno raggiunto l'SVR 12 e 50 (8.4%) hanno fallito alla terapia. Non sono stati individuati determinanti particolari in merito al successo o al fallimento della terapia anti-HCV.

A fronte dell'indiscusso successo del trattamento anti-HCV, solo il 21% delle persone con coinfezione HIV/HCV della coorte sono stati curati.

“Direi che da una parte è senz'altro una bella fotografia, spiega la **Prof.ssa Francesca Ceccherini-Silberstein**, presentatrice dei dati, del Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”. “In questo qua-



dro di real life abbiamo ottenuto un tasso di successo virologico, e quindi di cura, quasi del 92% dei pazienti trattati. Ciò mostra come in Italia sappiamo trattare bene i nostri pazienti (erano quasi tutti di malattia avanzata, e una buona quota anche di genotipo 3, quindi il più difficile da trattare). Oramai i pazienti coinfezti HIV/HCV possono davvero essere trattati come i pazienti monoinfezti HCV, anche in presenza talvolta di comorbidità gravi, con regimi ottimali, di durata non eccessivamente lunga e, in alcuni casi, anche senza la necessità della ribavirina. Tuttavia, dei 2607 pazienti HIV/HCV coinfezti della coorte Icona/Hepaicona, ad oggi sono stati curati solo il 21%. Pertanto questi dati documentano, in Italia, il divario tra l'accesso universale e un trattamento efficace, causato come sappiamo da limitazioni economiche importanti, e direi, invece, meno da una bassa capacità intrinseca dei centri di trattamento”.



**Simone Marcotullio**

Coinfezione HCV/HIV, trattare tutti grazie ai nuovi criteri AIFA

 **GUARDA IL VIDEO**



Sicuramente in Italia c'è ancora molto da fare per raggiungere l'obiettivo dell'eradicazione dell'HCV nelle persone con HIV, spiega la **Prof.ssa Antonella D'Arminio Monforte**, Presidente della coorte, Dipartimento di Scienze della Salute, ASST Santi Paolo e Carlo di Milano. "Anche se i dati Icona/Hepaicona indicano una fotografia che tiene conto anche delle persone che sono in cura, per cui la percentuale dei trattati salirà sicuramente oltre il 21%. Indubbiamente con l'allargamento dei criteri AIFA di rimborsabilità potremo trattare in via teorica tutte le persone HIV-HCV coinfette. Quanto il 'sistema Italia' e la attuale organizzazione infettivologica/epatologica riuscirà a far fronte all'aumento radicale delle persone da trattare dipenderà da diverse variabili: - il reale numero delle persone da trattare (per ora abbiamo solo delle stime che tengono solo parzialmente conto del sommerso); - lo snellimento delle procedure di registrazione di trattamenti nel sito AIFA (al tempo necessario al colloquio e visita col paziente va sommato il tempo di registrazione delle tera-

pie sul sito, spesso rallentato o malfunzionante); - il personale preposto e il tempo a disposizione (attualmente sono bloccati da anni i concorsi ospedalieri e gli ospedali lavorano con personale precario, con contratti libero-professionali mal pagati). È comunque una sfida che noi operatori sanitari siamo pronti ad accogliere, sia per la salute dei nostri pazienti sia più un generale per la salute pubblica e la prevenzione di nuovi casi di infezione.

"Con l'allargamento dei criteri AIFA di rimborsabilità, la vera sfida è trattare anche quei pazienti che non erano stati trattati in precedenza, spiega Simone Marcotullio, vicepresidente di Nadir Onlus. "I problemi ora sono di tipo gestionale e bisogna cercare di superarli per poter trattare tutti i pazienti. Ricordiamo che l'HCV, nella persona con HIV, è un elemento fortemente deficitario perché la malattia progredisce più rapidamente".

**Emilia Vaccaro**



# ELBASVIR-GRAZOPREVIR, CONFERMATA EFFICACIA ANCHE NEI PAZIENTI CON DANNO RENALE E NEI COINFETTI HCV/HIV

La combinazione elbasvir /grazoprevir è un'opzione di trattamento sicura ed efficace per i pazienti con funzione renale compromessa, anche quando questi soggetti hanno coinfezione HCV/HIV. Se ne è parlato ad Amsterdam durante la 52esima edizione del congresso ILC2017.

L'epatite C è considerata uno dei principali problemi di salute pubblica a livello globale. Le persone che hanno contratto il virus sono oltre 170 milioni in tutto il mondo, 15 milioni delle quali solo in Europa.

Non parliamo di una popolazione omogenea ma di pazienti con cirrosi, patologie renali croniche, co-infezione da HIV etc, ognuno con bisogni terapeutici specifici.

L'epatite C cronica è sia una causa che una complicanza delle patologie renali croniche. La prevalenza dell'infezione da HCV è sostanzialmente più alta nei pazienti dializzati rispetto al resto della popolazione, con un tasso compreso tra il 10% e il 59% a seconda dell'area geografica.

Inoltre, i pazienti con epatite C cronica regolarmente sottoposti a emodialisi presentano un incremento del rischio di morte per patologie fegato-correlate.

Le opzioni di trattamento per i pazienti con GFR < 30 ml/min (CKD < 30) sono scarse.



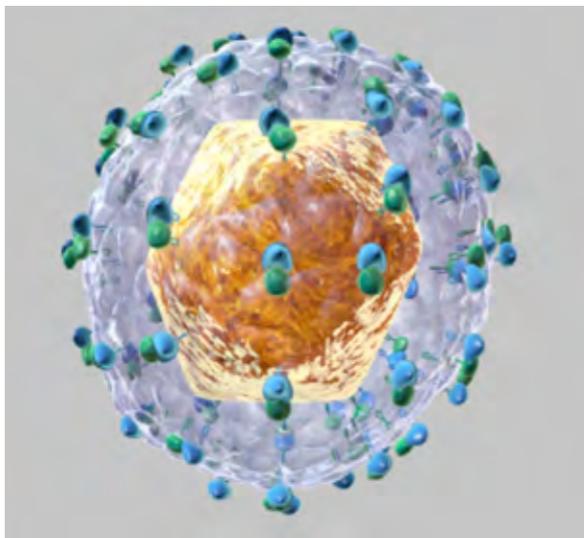
prof. Antonio Craxi

Dal congresso dell'EASL, i dati real life sulla combinazione grazoprevir-elbasvir

 **GUARDA IL VIDEO**

Tra gli importantissimi dati presentati durante l'ILC2017 sono emersi i risultati su pazienti con malattia renale avanzata o terminale, o in attesa di trapianto di rene e trattati con la combinazione elbasvir/grazoprevir (Yunny B. et al.): in questi pazienti la SVR12 viene raggiunta nel 94% dei casi.

Lo studio ha incluso pazienti con CKD <30 e quelli in terapia renale sostitutiva (RRT). Sono stati esclusi i pazienti che non avevano completato la terapia; inoltre, sono stati raccolti i test di carico virale nel novembre 2016 permettendo 8 settimane di follow-up per la maggior parte dei pazienti.



*Molecola del virus dell'epatite C*



*Replicazione virale*

L'endpoint primario era la risposta virologica sostenuta (SVR) alla fine del trattamento.

I risultati hanno identificato 38 pazienti, 6 pazienti non hanno completato il trattamento e sono stati esclusi (n=32). L'età media era di 62 anni (37-82) e il 90% erano maschi. Il 72% aveva GT-1a, 25% GT-1b e 3% GT-4. Il 31% aveva cirrosi e il 10% aveva asciti refrattarie.

Il 22% era già stato sottoposto a trattamenti e di questi il 6% aveva mutazione NS5A. Il 44% dei pazienti era in emodialisi (HD), il 12% in dialisi peritoneale (PD) e il 44% era CKD 3-5. Non sono stati osservati peggioramenti della GFR durante il trattamento. Nel periodo di post-trattamento immediato l'SVR è stata osservata nel 94% dei pazienti.

Era disponibile anche l'SVR8 per 22 pazienti, ed era pari al 97%.

Il 21% dei pazienti ha riportato stanchezza, 12% cefalea, 9% nausea e il 3% dei pazienti sono stati ospedalizzati per motivi diversi dal trattamento.

“Ci auguravamo già dagli studi su piccola scala di avere questi dati”- ha dichiarato il prof. Antonio Craxì, ordinario di Gastroenterologia presso l'Università degli Studi di Palermo.- “Dai più grossi database registrativi americani (TRI0) emerge che su oltre 1000 pazienti che avevano ricevuto questa combinazione, circa un terzo aveva insufficienza renale e nessuno di essi ha mostrato né progressione del danno renale, sospettabile con altre piccole molecole in uso per l'epatite, e né insufficienza renale che abbia portato a interrompere la terapia e neanche più basse risposte”.



È importante sottolineare che uno studio prospettico pubblicato sulla rivista *Hepatology Research* su pazienti con funzione renale compromessa, che ha incluso anche pazienti con coinfezione HCV/HIV, ha evidenziato raggiungimento della risposta virologica sostenuta anche per questi pazienti senza peggioramento della funzione renale.

Per quanto riguarda l'Europa, la prevalenza dell'infezione da HCV tra persone con HIV è in crescita, in controtendenza rispetto al resto del mondo. Tra le cause principali della trasmissione dell'epatite C nei soggetti con HIV vi è il consumo di droghe per via iniettiva

“I pazienti HIV-HCV non sono più da considerare una categoria a rischio diversa sia per prognosi evolutiva post eliminazione virale, sia come facilità nella risposta esattamente come la controparte non coinfecta-ha commentato ai nostri microfoni il prof. Craxì- assunto che si sia utilizzata la combinazione migliore perché alcuni regimi, ma grazoprevir-elbasvir non è tra questi, presentano frequenti interazioni con i farmaci più frequentemente utilizzati per l'HIV”.

In conclusione, anche per i pazienti con problemi renali gravi oggi è possibile eliminare il virus dell'epatite C grazie alla combinazione dei elbasvir e grazoprevir. Questi due farmaci funzionano anche se in parallelo nel paziente è presente infezione da HIV.

**Emilia Vaccaro**

### **Bibliografia**

*Yanny B. et al. Grazoprevir-elbasvir based therapy is safe and effective in patients with chronic kidney disease GFR < 30 and patients with end stage renal disease who are on renal replacement therapy in a community based setting (abstract THU-234).*

# EPATITE C, LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR PER 12 SETTIMANE SICURO ED EFFICACE NEI PAZIENTI COINFETTI CON HBV

Nei pazienti co-infettati con il virus dell'epatite C (HCV) e il virus dell'epatite B (HBV), il trattamento con ledipasvir e sofosbuvir per 12 settimane si è tradotto in una risposta virologica sostenuta alla settimana 12 (SVR12) nel 100% dei pazienti in uno studio di fase III presentato al 52° congresso dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL), ad Amsterdam.

Tuttavia, segnalano gli autori, nel 63% dei casi si è osservata una riattivazione dell'HBV. Nessuno dei pazienti era sintomatico, ma due pazienti sono stati messi in trattamento con una terapia anti-HBV.

Una riattivazione dell'HBV durante il trattamento con farmaci antivirali ad azione diretta è stata segnalata di recente anche in altri studi e casi clinici. Pertanto, i pazienti dello studio presentato ora al congresso europeo continueranno a essere monitorati per quanto riguarda l'HBV per 2 anni.

Il trial ha coinvolto 111 pazienti di Taiwan, che è una delle aree del Sud-Est asiatico in cui la prevalenza della co-infezione da HBV/HCV cronico è più alta; si trattava di soggetti con o senza cirrosi compensata e con infezione cronica da HCV di genotipo 1 o 2 e da HBV (HbsAg-positivi), non in trattamento con antivirali contro l'HBV al momento dell'arruolamento.

I pazienti co-infettati dal virus dell'epatite C e da quello dell'epatite B vanno incontro a una progressione più rapida della ma-

lattia epatica e hanno outcome peggiori di quelli infettati da uno solo dei due, sia esso l'HCV o l'HBV.

A Taiwan, spiegano i ricercatori nell'introduzione, l'attuale standard di cura per i pazienti co-infettati da HCV e HBV è rappresentato da peginterferone più ribavirina per 24 o 48 settimane. Nello studio presentato ad Amsterdam, invece, tutti i pazienti sono stati trattati per 12 settimane in aperto con ledipasvir 90 mg più sofosbuvir 400 mg per via orale una volta al giorno.

L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dalla SVR12.

Per quanto riguarda l'HCV, il 61% dei pazienti era infettato dal virus di genotipo 1 e il restante 39% dal virus di genotipo 2. Il livello medio di HBV DNA al basale era pari a 2,1 log<sub>10</sub> UI/ml (range: 1,3-5,8). Tutti i pazienti tranne uno erano HBeAg-negativi e la maggior parte era naïve al trattamento (67%), non cirrotico (85%) e di sesso femminile (62%). L'età media era di 55 anni (range: 32-76).

Dopo 12 settimane di trattamento con ledipasvir e sofosbuvir, l'SVR12 nei confronti dell'HCV è stata raggiunta dal 100% dei pazienti. L'SVR12 è stata definita come un livello di HCV RNA al di sotto del limite inferiore della quantificazione (LLOQ = 15 UI/ml) post-trattamento alla settimana 12.

Alla settimana 12, i ricercatori hanno trovato anche una riattivazione dell'HBV nel 63% dei pazienti (70 su 111); tuttavia, nessuno di questi soggetti mostrava segni clinici o sintomi di riattivazione del virus B. Cinque di essi (il 5% circa) hanno mostrato un aumento concomitante dell'alanina aminotransferasi (ALT), mentre solo due (il 2% circa) hanno iniziato una terapia per l'HBV in accordo con le linee guida dell'Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL).

Gli autori hanno scoperto, inoltre, che livelli elevati di HBV DNA e di ALT al basale erano correlati a una riattivazione dell'HBV durante il trattamento.

Sul fronte della sicurezza, gli eventi avversi più comuni, riferiti da oltre il 5% dei pazienti, sono stati cefalea, infezioni del tratto respiratorio superiore e stanchezza.

Nessuno dei 111 partecipanti ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi. Quattro hanno manifestato effetti avversi gravi (neurite ottica, emorragia post-polilastomia, sanguinamento da ulcere duodenale, lesioni al menisco), ma nessuno di essi è stato giudicato correlato al trattamento.

**Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

*C.-J. Liu. Et al. Ledipasvir/Sofosbuvir for 12 weeks Is Safe and Effective in Patients With Chronic Hepatitis C and Hepatitis B Coinfection: a Phase 3 Study in Taiwan. EASL 2017; abstract PS-098.*





# EPATITE B

- Epatite B cronica, tenofovir alafenamide efficace e sicuro anche a 96 settimane
- Epatite B, pazienti over 50 che hanno raggiunto la cura funzionale comunque a rischio di carcinoma epatocellulare
- Epatite B, tenofovir exalidex e CRV431 hanno effetto sinergico contro l'HBV

# EPATITE B CRONICA, TENOFOVIR ALAFENAMIDE EFFICACE E SICURO ANCHE A 96 SETTIMANE

Tenofovir alafenamide (TAF) è efficace e sicuro come trattamento per l'infezione da HBV cronica sia nei pazienti con immunità attiva sia in quelli che passano da tenofovir disoproxil fumarato (TDF) a TAF, anche dopo 96 settimane di trattamento. Lo dimostrano i nuovi dati di due studi di fase III tuttora in corso, in cui il trattamento quotidiano con TAF 25 mg per 96 settimane si è associato ad alte percentuali di soppressione virale e, nel contempo, a un minor stress sull'osso e sui reni rispetto a TDF 300 mg/die. I risultati a 2 anni dei due trial sono stati presentati ad Amsterdam in occasione del convegno annuale della European Association for the Study of Liver (EASL).

TAF, attualmente approvato a un dosaggio pari a 25/die per i pazienti adulti con infezione da HBV cronica con malattia epatica compensata, è un profarmaco del TDF in grado di garantire la stessa efficacia con meno di un decimo della dose, migliorando così il profilo di sicurezza del trattamento.

“TDF, un antivirale disponibile già da alcuni anni, in un sottogruppo di pazienti può dare problemi all'osso, in termini di riduzione della densità ossea, e al rene, con un peggioramento della funzionalità renale e un'inflammazione del tubulo renale” ha spiegato ai nostri microfoni **Pietro Lampertico**, professore associato di Gastroenterologia all'Università degli studi di Milano.

“Il nuovo farmaco, TAF, ha una caratteristica molto particolare: si concentra quasi esclusivamente nel fegato, eliminando così l'esposizione sistemica ed evitando il rischio che vada a finire nell'osso e nel rene. Può essere considerato, in un certo senso,



un tenofovir modificato, con la stessa efficacia del predecessore, ma con un profilo di sicurezza migliorato” ha aggiunto l’esperto.

In particolare, TAF ha già dimostrato di possedere un’efficacia antivirale non inferiore a quella di TDF dopo 48 settimane di trattamento in pazienti con HBV cronico e nel contempo ha dimostrato di avere un impatto migliore sui parametri di laboratorio renali e ossei rispetto a TDF.

Le ultime analisi, effettuate dopo 96 settimane di trattamento, dimostrano che i benefici di TAF si mantengono nel tempo, comprese le alte percentuali di soppressione virale, senza che vi siano ora evidenze di resistenza e con un minor impatto sui parametri di sicurezza renale e ossea rispetto a TDF.

Inoltre, in un’analisi post-hoc i pazienti passati da TDF a TAF dopo la settimana 96 hanno mostrato un mantenimento della soppressione virale dopo lo switch, un miglioramento delle percentuali di normalizzazione dell’alanina aminotransferasi (ALT) e un miglioramento dei parametri renali e ossei 24 settimane dopo il passaggio a TAF.

## **Benefici mantenuti anche nel secondo anno di trattamento**

I due trial (studi 108 e 110), entrambi randomizzati e in doppio cieco, hanno valutato efficacia e sicurezza di TAF somministrato una volta al giorno in confronto con TDF somministrato una volta al giorno in pazienti adulti con infezione cronica da HBV naïve al trattamento e già trattati HBeAg-negativi (nello studio 108) e HBeAg-positivi (nello studio 110).

“Agli studi hanno partecipato centri clinici di tutto il mondo; circa il 70% dei pazienti erano asiatici, ma il restante 30% era rappresentato da soggetti provenienti da Paesi occidentali. Questo è importante perché i genotipi di HBV che infettano i pazienti di diverse aree del mondo sono diversi e, quindi, avere nel campio-

ne quasi un terzo dei pazienti con infezione sostenuta dal genotipo D, che è il genotipo prevalente nella nostra area geografica, è importante per le implicazioni cliniche dei risultati” ha spiegato a Pharmastar **Maurizia Rossana Brunetto**, dell’Università di Pisa, che al congresso ha presentato i risultati del trial sui pazienti HBeAg-negativi.

I risultati di tutti e due le sperimentazioni dimostrano che i vantaggi del trattamento con TAF rispetto a quello con TDF si mantengono anche tra la settimana 48 e la settimana 96, cioè nel secondo anno di trattamento.

Nello studio 108 su pazienti HBeAg-negativi, le percentuali di risposta virologica alla settimana 96 sono risultate del 90% (257 pazienti su 285) nel gruppo trattato con TAF e 91% (127 pazienti su 140) in quello trattato con TDF, mentre nello studio 110 su pazienti HBeAg-positivi, le percentuali corrispondenti sono risultate rispettivamente del 73% (423 pazienti su 581) e 75% (218 pazienti su 292).

“I due studi hanno confermato che TAF ha un’azione antivirale, cioè una capacità di inibire la replicazione del virus e di portare a livelli non dosabili l’HBV-DNA, uguale a quella del TDF e quest’efficacia, che era già stata dimostrata a 48 settimane, è mantenuta anche con 96 settimane di trattamento, che nello studio 108 hanno portato il 90% circa dei soggetti in trattamento a raggiungere la non dosabilità dell’HBV-DNA” ha sottolineato la professoressa.

Inoltre, in entrambi gli studi, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una normalizzazione dei livelli dell’ALT è risultata maggiore nel gruppo trattato con TAF rispetto al gruppo trattato con TDF, sia in base ai criteri del laboratorio centrale sia in base a quelli dell’American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), più restrittivi.

“Nello studio 108, per esempio, nel gruppo trattato con TAF la percentuale di soggetti in cui si è osservata una normalizzazione delle transaminasi è risultata di circa l’81%, significativamente superiore a quella osservata nel gruppo trattato con TDF, che è stata del 70%. Quindi, a parità di capacità inibitoria della replicazione virale, con TAF si ha una percentuale più alta di normalizzazione delle transaminasi” ha riferito l’epatologa.

I pazienti trattati con TAF hanno poi mostrato benefici rispetto a quelli che assumevano TDF anche dopo 96 settimane di trattamento nei parametri di sicurezza dell’osso e dei reni, tra cui diminuzioni minori rispetto ai valori basali della densità minerale ossea (BMD) a livello del femore e della colonna vertebrale e diminuzioni minori rispetto al basale della clearance stimata della creatinina, sia nello studio 108 sia nello studio 110.



 **GUARDA IL VIDEO**



“Il vantaggio di TAF rispetto a TDF in termini di effetto sulla densità ossea, già evidente dopo 48 settimane, è aumentato ulteriormente dopo 96, per cui si ha l'impressione che l'impatto sull'osso dei due farmaci diverga progressivamente nel tempo. In effetti, con TAF l'alterazione del metabolismo osseo è rimasta stabile rispetto a quanto osservato a 48 settimane, e minima, mentre con TDF la riduzione della BMD ha continuato a progredire, anche se di poco” ha spiegato la Brunetto.

“Anche a livello renale, la funzionalità dell'organo, valutata come clearance stimata della creatinina, con TAF è rimasta sostanzialmente stabile e addirittura è migliorata leggermente rispetto al valore raggiunto a 48 settimane, mentre con TDF ha continuato a ridursi” ha aggiunto la specialista.

Nei due bracci di trattamento si sono registrati tassi simili di eventi avversi e tassi bassi e simili di eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento. Inoltre, fatto importante, le analisi della resistenza virale non hanno mostrato la comparsa di resistenza a TAF né a TDF dopo 96 settimane di trattamento.

### **Benefici anche nel passaggio da TDF a TAF**

Un terzo lavoro presentato al congresso si riferisce a un'analisi post-hoc in cui si è valutato un sottogruppo di 541 pazienti degli studi 108 e 110 che hanno completato le 96 settimane di trattamento in doppio cieco con TAF o TDF e sono poi passati al trattamento in aperto con TAF.

Tra i pazienti passati da TDF a TAF alla settimana 96, durante le successive 24 settimane di terapia con TAF non solo si è mantenuta la soppressione virologica, ma gli autori hanno evidenziato anche un aumento significativo delle percentuali di normalizzazione dell'ALT (in base ad entrambi i criteri di valutazione).



Inoltre, questi pazienti hanno mostrato ulteriori miglioramenti della BMD del femore e della colonna vertebrale e miglioramenti significativi della clearance stimata della creatinina.

Tuttavia, scrivono gli autori nelle conclusioni, servono dati più a lungo termine per confermare i vantaggi derivanti del passaggio da TDF a TAF per il trattamento dell'epatite B cronica.

## Un passo avanti verso la personalizzazione della cura

In conclusione, ha affermato la professoressa, “disponiamo di un nuovo agente che mantiene la stessa efficacia antivirale del suo predecessore, ma ha sicuramente un profilo di sicurezza migliore. Il clinico ha, quindi, una nuova arma terapeutica che può utilizzare in modo particolare in quei pazienti a maggior rischio di avere effetti indesiderati sull'osso e sul rene nel corso di una terapia che si protrae nel tempo”.

“Per esempio, in una persona anziana, un soggetto che ha una patologia concomitante come il diabete o è iperteso, una donna in post-menopausa - una serie di condizioni non legate all'HBV, ma che possono essere concomitanti con l'epatite cronica B e costituiscono di per sé un fattore di rischio per il rene o per l'osso - abbiamo ora una nuova possibilità terapeutica, la cui appropriatezza dovrà essere valutata dal medico caso per caso, ma che rappresenta sicuramente un passo avanti verso la personalizzazione della cura” ha sottolineato la Brunetto.

Quanto all'impatto della disponibilità di questo nuovo farmaco per il paziente tipico italiano con epatite B, “ci aspettiamo che TAF si riveli particolarmente importante proprio nella realtà epidemiologica di casa nostra, caratterizzata da pazienti che hanno un'età mediana superiore ai 60 anni e presentano quindi varie comorbilità - patologie cardiovascolari, patologie renali, patologie ossee - indipendenti dall'epatite B e dalla terapia, che però potrebbero peggiorare con alcuni dei farmaci che utilizziamo in questo momento” ha affermato Lampertico. “L'arrivo di questa nuova molecola potrebbe migliorare molto queste problematiche proprio nella casistica di pazienti che vediamo oggi in Italia” ha concluso il professore.

## Alessandra Terzaghi

### Bibliografia

*K. Agarwal, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-positive, chronic hepatitis B (CHB): efficacy and safety results at week 96. EASL 2017; abstract FRI-153.*

*M. Brunetto, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide to tenofovir disoproxil fumarate in patients with HBeAg-negative, chronic hepatitis B: efficacy and safety results at week 96. EASL 2017; abstract PS-042.*

*H.L. Chan, et al. Improved bone and renal safety of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide: preliminary results from 2 phase 3 studies in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B. EASL 2017; abstract PS-041.*

# EPATITE B, PAZIENTI OVER 50 CHE HANNO RAGGIUNTO LA CURA FUNZIONALE COMUNQUE A RISCHIO DI CARCINOMA EPATOCELLULARE

Le persone che hanno raggiunto la cura funzionale dell'epatite B, cioè la sieroclearance dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) dopo i 50 anni hanno un rischio significativamente aumentato di carcinoma epatocellulare. A rivelarlo è un nuovo studio di un gruppo cinese presentato all'ultimo congresso della European Association for the Study of the Liver (EASL), ad Amsterdam.

Anche dopo la clearance dal siero dell'antigene di superficie dell'epatite B, "c'è ancora il rischio di sviluppare un carcinoma epatocellulare", specialmente quando la clearance avviene dopo i 50 anni, ha dichiarato il primo firmatario del lavoro, **Henry Chan**, direttore dell'Institute of Digestive Disease presso la Chinese University of Hong Kong.

Studi precedenti hanno dimostrato che i pazienti in questa fascia di età che vanno incontro spontaneamente alla clearance dal siero di quest'antigene sono a maggior rischio di carcinoma epatocellulare, ha spiegato Chan. Tuttavia, i piccoli numeri di tali studi, in termini sia di dimensioni del campione sia di incidenza degli eventi limitano l'interpretazione clinica dei risultati.

"Se si confermasse questo maggior rischio, ciò potrebbe portare a una sorveglianza più accurata di questo sottogruppo di pazienti per quanto riguarda il cancro" ha aggiunto Chan.

Per avere più dati, il professore e i suoi colleghi hanno condotto uno studio abbastanza ampio volto a valutare il rischio di carcinoma epatocellulare nei pazienti con epatite cronica B dopo la



sieroclearance dell'HBsAg e l'impatto dell'età e del sesso sullo sviluppo del tumore.

Lo studio ha coinvolto pazienti con epatite cronica B che avevano mostrato una sieroclearance dell'HBsAg tra il gennaio 2000 e l'agosto 2016, seguiti per una mediana di 3,7 anni.

I ricercatori hanno ricavato il momento della sieroclearance e quello del successivo sviluppo del carcinoma epatocellulare dal Clinical Data Analysis and Reporting System, un database di pazienti assistiti dal sistema sanitario pubblico di Hong Kong.

Dei 5181 pazienti identificati, 3548 (il 69%) avevano raggiunto la clearance dell'antigene di superficie dell'epatite B dopo i 50 anni e 67 hanno sviluppato un carcinoma epatocellulare; la maggior parte di coloro che hanno sviluppato il tumore erano uomini di età superiore ai 50 anni.

Nei pazienti al di sotto dei 50 anni, l'incidenza cumulativa del carcinoma epatocellulare dopo clearance dell'antigene è risultata dello 0,2% sia dopo un anno, sia dopo 3 anni, sia dopo 5 anni nelle donne, mentre negli uomini è risultato rispettivamente dello 0,5%, 0,6% e 0,8%. Nel gruppo di over 50, invece, l'incidenza è risultata rispettivamente dell'1,1% 1,3% e 1,3% tra le donne e 1,4%, 2,1% e 2,5% tra gli uomini.

Il gruppo a rischio più basso è risultato, quindi, quello delle donne giovani, che è stato scelto come gruppo di riferimento.

Gli uomini con meno di 50 anni hanno mostrato un rischio di tumore al fegato leggermente aumentato rispetto a quello del gruppo di riferimento, ma la differenza non ha raggiunto la significatività statistica (HR 4,59; IC al 95% 0,56-37,29; P = 0,15).

La differenza, invece, è risultata significativa sia nelle donne sopra i 50 (HR 8,29; IC al 95% 1,09-63,04; P = 0,041), ma soprat-



tutto fra gli uomini over 50, che sono risultati il gruppo con il rischio più alto è (HR 14;30; IC al 95% 1,97-103,76; P = 0,009).

Per capire come mai gli uomini che vanno incontro a una sieroclearance dopo i 50 anni abbiano un rischio più alto di sviluppare il tumore al fegato, i ricercatori hanno esaminato le variabili cliniche.

“In generale, abbiamo visto che questi pazienti tendono ad avere una malattia più avanzata, con livelli leggermente inferiori di albumina, livelli leggermente più alti di bilirubina e livelli leggermente più alti di ALT, nel momento in cui perdono l'antigene. Quindi, alcuni di questi pazienti probabilmente hanno già subito danni al fegato prima di perdere l'antigene” ha spiegato Chan.

I ricercatori cinesi concludono che, complessivamente, il rischio di sviluppare un carcinoma epatocellulare nei pazienti che hanno eliminato l'HBsAg è basso. Tuttavia, aggiungono, il rischio è significativo nei pazienti (sia già trattati con antivirali sia naïve al trattamento) che hanno ottenuto una sieroclearance dell'antigene dopo i 50 anni, mentre il sesso maschile non aumenta in modo significativo il rischio di sviluppare il tumore se la clearance dell'HBsAg si è avuta prima dei 50 anni.

**Bruno Sangro**, della Clinica Universidad de Navarra di Madrid, moderatore della sessione in cui è stato presentato lo studio, ha definito questi dati “di ottima qualità” e i risultati “rassicuranti”.

“Il rischio di carcinoma epatocellulare dipende dalla presenza di cirrosi o di epatite B cronica, ma è modulato molto intensamente dall'età e dal sesso. Lo sappiamo, per cui questi risultati non rappresentano una sorpresa” ha commentato il professore.

“Quello che è interessante è che c'è una sottopopolazione di pazienti maschi più anziani in cui il rischio è maggiore. L'implicazione pratica di questo risultato è che questi pazienti dovrebbero essere tenuti sotto sorveglianza, almeno per alcuni anni” ha affermato l'esperto.

Anche i pazienti degli altri gruppi di rischio, probabilmente, andrebbero seguiti per un po' di tempo, ma quelli sopra i 50 anni vanno seguiti “di sicuro”, ha rimarcato Sangro.

### **Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

*H.L.Y. Chan, et al. Risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance—a territory-wide analysis of 5181 patients. EASL 2017; abstract PS-106.*

# EPATITE B, TENOFOVIR EXALIDEX E CRV431 HANNO EFFETTO SINERGICO CONTRO L'HBV

Due farmaci sperimentali per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B (HBV), l'inibitore della trascrittasi inversa tenofovir exalidex (TXL™) e l'inibitore della ciclofilina CRV431, hanno dimostrato di possedere un'attività antivirale sinergica se utilizzati in combinazione come trattamento per l'epatite B. Lo evidenziano alcuni dati presentati in due diverse presentazioni poster ad Amsterdam durante i lavori del congresso annuale della European Association for the Study of the Liver (EASL). Uno dei due lavori presentato al meeting ha permesso anche di chiarire ulteriormente il meccanismo d'azione di CRV431.

TXL™, un potente profarmaco dell'antivirale tenofovir, funziona riducendo il livello di HBV DNA nel fegato e nel sangue, mentre CRV431, l'inibitore della ciclofilina, integra l'attività di TXL™ riducendo i livelli dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg), una proteina virale che è un marker dell'infettività dell'HBV e della progressione della malattia. CRV431 impedisce anche il legame di HBx, un'altra proteina chiave dell'HBV, alla ciclofilina A, un'importante proteina cellulare; insieme, l'HBx e l'HBsAg sono considerati essenziali per la replicazione del virus dell'epatite B, la progressione della malattia e la patogenesi della malattia epatica, compresa la fibrosi e il carcinoma epatico. Come visto nei test in vitro, l'effetto inibitorio di CRV431 sul legame di queste proteine potenzialmente fornisce l'ambiente idoneo perché il sistema immunitario del paziente inattivi il virus HBV e i suoi prodotti.

In uno dei due lavori presentati all'EASL si è dimostrato che CRV431 sembra esercitare un effetto anti-HBV interferendo con

l'interazione di legame tra l'HBx e la ciclofilina A, riducendo così la replicazione dell'HBV.

Nell'altra presentazione si riferisce che TXL™ e CRV431 sopprimono in modo sinergico l'HBV DNA. Nel complesso, i risultati suggeriscono che combinare TXL™ e CRV431 potrebbe essere una strategia farmacologica efficace e che le azioni complementari dei due agenti potrebbero ragionevolmente estendersi anche a farmaci con altri meccanismi d'azione.

“Gli effetti sinergici di TXL™ e CRV431 potrebbero portarci più vicino a una ‘cura funzionale’ dell'HBV, per cui il virus rimane soppresso dopo il completamento della terapia farmacologica” ha detto Robert Foster, Chief Scientific Officer di ContraVir Pharmaceuticals, la biotech che sta sviluppando i due agenti sperimentali.

“Il nostro approccio basato sulla combinazione di due agenti potrebbe, quindi, facilitare il progresso verso l'obiettivo di eradicare l'HBV, potenzialmente alleggerendo i pazienti della preoccupazione delle conseguenze a lungo termine dell'infezione” ha concluso il ricercatore.

## Bibliografia

R. Foster, et al. The cyclophilin inhibitor CRV431 prevents both cyclophilin A-HBx complex formation and HBV replication. EASL 2017; abstract \*\*\*

R. Foster, et al. CRV431 and CMX157: Anti-HBV combination effects in vitro between a cyclophilin inhibitor and a nucleotide prodrug. EASL 2017; abstract \*\*\*

# POSTER HELP DESK



# LINEE GUIDA EASL

- Pubblicate le nuove linee guida EASL per l'epatite B
- Nuove linee guida EASL sulla gestione dell'insufficienza epatica acuta
- Nuove linee guida EASL per la diagnosi e la gestione della colangite biliare primitiva

# PUBBLICATE LE NUOVE LINEE GUIDA EASL PER L'EPATITE B

In occasione del The International Liver Congress™ 2017, la European Association for the Study of the Liver (EASL) ha presentato le sue nuove linee guida per la gestione clinica dell'infezione da virus dell'epatite B (HBV). Il documento completo, che è stato pubblicato in contemporanea anche sul Journal of Hepatology, è concepito in modo da aiutare i medici e gli operatori sanitari a ottimizzare la gestione dei pazienti con infezione da HBV acuta o cronica.

## Prime linee guida a introdurre tenofovir alafenamide in prima linea

Le nuove linee guida EASL sulla gestione dell'epatite B sono le prime linee guida internazionali a includere come terapia di prima linea il nuovo antivirale tenofovir alafenamide (TAF), nonché le ultime prove scientifiche su come interrompere la terapia antivirale in popolazioni di pazienti distinte in trattamento a lungo termine.

“Per la prima volta una linea guida internazionale introduce la possibilità di utilizzare tra i farmaci antivirali ad azione diretta il TAF, un nuovo agente modificato rispetto a uno già disponibile, tenofovir disoproxil fumarato (TDF), con una serie di vantaggi non tanto dal punto di vista della soppressione virologica, quanto, soprattutto, in termini di sicurezza, sia renale - tubulare e glomerulare - sia a livello osseo” ha spiegato ai nostri microfoni **Pietro Lampertico**, dell'Università di Milano, opinion leader italiano che ha partecipato alla stesura del documento.



## Indicazioni su quando sospendere la terapia

“Un altro elemento di novità di queste linee guida per la gestione dell’epatite B riguarda le indicazioni su quando interrompere la terapia antivirale. Per la prima volta si aggiunge un criterio per smettere la terapia con analoghi nei pazienti trattati per anni sia HBeAg-positivi sia HBeAg-negativi, ma soprattutto in quelli HBeAg-negativi per la prima volta viene prevista la possibilità in casi selezionati – pazienti senza cirrosi, con ottima compliance ai controlli - di smettere il trattamento antivirale con analoghi prima di raggiungere la cura funzionale, o l’HBsAg-negatività, che era stata fin adesso l’unico criterio ammesso per la sospensione” ha aggiunto il professore.

A questa indicazione, ha precisato l’esperto, si è arrivati dopo che diversi studi effettuati in Asia e anche in Europa e negli Stati Uniti hanno dimostrato come sia possibile, in un sottogruppo di pazienti HBeAg-negativi trattati con analoghi smettere il trattamento con questi farmaci prima della scomparsa dell’HBsAg e della comparsa di HBsAb, perché in almeno il 50% di questi soggetti, anche in assenza di terapia, si mantiene una condizione di portatore inattivo, cioè una condizione caratterizzata sì da una viremia dosabile, ma a livelli bassi e senza movimento della transaminasi. “Quindi, pur non essendo ancora una cura funzionale completa, si tratta comunque di un recupero parziale del sistema immunitario che permette di controllare la viremia senza dover più assumere il farmaco” ha rimarcato Lampertico.

## Un problema globale di salute pubblica

L’infezione da HBV resta tuttora un problema di salute pubblica globale, la cui epidemiologia è in evoluzione per via di diversi fattori, tra cui le politiche vaccinali e le migrazioni. “Le infezioni da virus dell’epatite B rappresentano una minaccia sanitaria di primaria importanza e colpiscono circa 240 milioni di individui in tutto il mondo” si legge nel documento dell’EASL.



## GUARDA IL VIDEO

Si tratta in effetti di una minaccia consistente, visti i numeri in gioco e visto che tutti i pazienti con infezione da HBV cronica sono a maggior rischio di progressione verso la cirrosi e il carcinoma epatocellulare (HCC), sulla base di fattori virali e dell’ospite.

“Le linee guida aggiornate EASL integrano gli ultimi progressi scientifici sulla diagnosi e la terapia dell’epatite B, fornendo una guida chiara ai medici e ai pazienti per la gestione di questa malattia potenzialmente letale” ha affermato Frank Tacke, membro del comitato di esperti che ha stilato le nuove raccomandazioni.

## Altri elementi di novità

Sulla base di un’ampia revisione sistematica della letteratura più recente, le linee guida aggiornate sulla gestione dell’HBV forniscono:

- nuove definizioni delle fasi di malattia basate sulla descrizione delle due principali caratteristiche della cronicità (infezione vs epatite), il che permetterà ai medici di orientarsi meglio per quanto riguarda le indicazioni di trattamento;

- indicazioni più ampie per l'avvio del trattamento, al fine di prevenire la trasmissione madre-figlio, sulla base delle ultime prove scientifiche;
- raccomandazioni chiare per popolazioni speciali (per esempio, bambini, pazienti con manifestazioni di malattie extraepatiche, prevenzione della riattivazione dell'HBV);
- regole pratiche per la terapia guidata in base alla risposta nei pazienti trattati con interferone pegilato per l'HBV.

Per quanto riguarda la terapia, l'obiettivo principale è migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita, prevenendo la progressione della malattia e, di conseguenza, lo sviluppo della cirrosi e di un carcinoma epatico. L'obiettivo principale, con le attuali strategie di trattamento, è l'induzione della soppressione a lungo termine della replicazione dell'HBV, mentre la perdita dell'HBsAg è indicato nelle nuove linee guida come "endpoint ottimale".

Secondo le nuove indicazioni, tutti i pazienti cirrotici con DNA dell'HBV rilevabile dovrebbero essere trattati, mentre l'indica-

12:30 - 13:15 CPG session: HBV

### HBV clinical practice guidelines

- Free download available from the EASL web site (CPG section)
- Printed in the August issue of the *Journal of Hepatology* 2017
- Please cite this article in press as:  
European Association for the Study of the Liver: EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
- A slide set will be available for EASL members

EASL 2017 CPG HBV, *J Hepatol* 2017 in press



**Pietro Lampertico**  
CPG HBV Guidelines

EASL THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS 2017 HALL 5



EASL THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS 2017

Pietro Lampertico

zione usuale al trattamento richiedeva finora che il paziente avesse un HBV DNA > 2000 UI/ml, ALT elevata e/o lesioni istologiche almeno moderate.

### **Nuove indicazioni per le popolazioni speciali**

“Come già nel 2012, anche il documento del 2017 affronta la questione delle cosiddette popolazioni speciali: soggetti particolari, più critici che in realtà rappresentano una quota consistente di pazienti. Per esempio è stata modificata la gestione dei pazienti coinfecti con epatite C che iniziano i trattamenti con i nuovi antivirali ad azione diretta contro l’HCV, per il rischio di una riattivazione dell’epatite B. Inoltre, sono state suggerite alcune modifiche nella gestione dei pazienti trapiantati di fegato” ha detto Lampertico. Fino ad ora, ha ricordato il professore, si prevedeva sempre e comunque la combinazione di antivirali e immunoglobuline dopo il trapianto per impedire la recidiva dell’epatite, mentre oggi, in casi selezionati, è possibile sospendere le immunoglobuline e continuare solo con gli antivirali.

Il documento fornisce anche indicazioni nuove per la prevenzione della trasmissione da madre a figlio nelle donne in gravidanza con viremia elevata e la prevenzione della riattivazione dell’HBV nei pazienti che devono essere trattati con immunosoppressori o devono fare la chemioterapia.

La somministrazione a lungo termine di un analogo nucleosidico (nucleotidico) forte con elevata barriera alla resistenza (per esempio, entecavir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide) è considerata il trattamento di scelta, indipendentemente dalla gravità della malattia epatica. Nei pazienti con epatite cronica lieve o moderata, secondo gli esperti europei si può prendere in considerazione anche l’interferone-alfa pegilato. Invece, sono in genere sconsigliati i trattamenti combinati.

Inoltre, dicono gli esperti dell’EASL, tutti i pazienti - trattati e non trattati - dovrebbero essere monitorati per valutare la risposta

e l’aderenza al trattamento, nonché il rischio di progressione e lo sviluppo di complicanze, in particolare il carcinoma epatico.

### **Prospettive per il futuro.**

Nella terza sezione delle linee guida, infine, si affronta il tema delle prospettive future per il trattamento dell’epatite B, a partire dalla questione della disponibilità di nuovi biomarcatori che saranno indispensabili per gestire le nuove terapie in arrivo nei prossimi 5 anni. A questo proposito, ha detto Lampertico, “al momento non ci sono ancora biomarcatori di tipo virologico già utilizzabili nella pratica clinica, ma quelli in fase di studio potranno diventare molto importanti a breve”.

Inoltre, all’interno di questa sezione una parte è dedicata ai nuovi trattamenti antivirali sia per i pazienti con la sola epatite B sia per quelli con epatite delta ed epatite B, categoria, quest’ultima, per la quale la sola terapia dell’epatite B non è sufficiente e sono quanto mai necessari progressi urgenti dal punto di vista farmacologico.

“Con i nuovi farmaci che arriveranno nei prossimi 5 anni il nostro obiettivo per il futuro diventerà non più ottenere solo la soppressione virologica, ma anche una ‘cura funzionale’, che è una nuova definizione della perdita dell’antigene HBsAg, e quindi una riduzione significativa della quantità di replicazione del virus B nel fegato e di conseguenza la possibilità di sospendere nella stragrande maggioranza dei pazienti il trattamento antivirale senza rischio di recidiva” ha concluso Lampertico.

**Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>

# NUOVE LINEE GUIDA EASL SULLA GESTIONE DELL'INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA

Durante l'edizione 2017 del congresso della European Association for the Study of the Liver (EASL) sono state presentate diverse nuove linee guida europee. Tra queste, anche le raccomandazioni sulla valutazione e la gestione dell'insufficienza epatica acuta (ALF).

“L'acronimo ALF è usato spesso, ma erroneamente, per descrivere sia il deterioramento acuto della funzione epatica in pazienti che presentano una malattia epatica cronica (una condizione che dovrebbe essere definita come insufficienza epatica acuta-cronica [AoCLF]) sia un coinvolgimento epatico nei processi di una malattia sistemica. Le lesioni epatiche secondarie all'alcol, che si presentano come epatite alcolica, e altre forme di AoCLF, possono essere a volte difficili da distinguere dall'ALF. Tuttavia, ci sono chiare differenze tra queste forme, che richiedono diverse modalità di gestione” scrivono gli autori del documento.

## Caratteristiche cliniche dell'ALF

Il danno epatico iperacuto è caratterizzato da coagulopatia grave, con un aumento notevole delle transaminasi sieriche e solo moderato, se presente, della bilirubina, mentre le lesioni epatiche subacute o subfulminanti si presentano tipicamente con una coagulopatia lieve o moderata, un leggero aumento delle transaminasi sieriche e marcata itterizia. Le alterazioni mentali iniziali potrebbero essere sottili e richiedere uno screening intensivo al primo segno di encefalopatia epatica.

“I pazienti con una presentazione acuta di epatite cronica au-

toimmune, malattia di Wilson e sindrome di Budd-Chiari sono considerati come aventi un'ALF se sviluppano l'encefalopatia epatica, nonostante la presenza di una malattia epatica preesistente nel contesto di anomalie appropriate dei parametri di laboratorio epatici e del profilo della coagulazione” scrivono gli autori.

## Valutazione e gestione alla presentazione

La linea guida raccomandano anche i passi chiave da seguire al momento della presentazione iniziale, il più importante dei quali è chiarire l'eziologia. Bisogna, inoltre, escludere la presenza di cirrosi, danni epatici causati dall'alcol e infiltrazioni maligne del fegato, nonché fare uno screening esteso dei segni di encefalopatia epatica. Bisogna inoltre avviare i contatti con un'unità trapiantologica, anche se al momento della presentazione iniziale il trasferimento non è necessario, e nel contempo analizzare le possibili controindicazioni a un trapianto di fegato di emergenza.

Le eziologie comuni che costituiscono un'eventuale indicazione per un trapianto di fegato di emergenza comprendono l'epatotossicità farmacologica, per esempio un'overdose di paracetamolo, un'epatite virale e altre infezioni virali o un'epatite autoimmune.

Le cause meno comuni che possono rendere necessario un trapianto di fegato comprendono la sindrome di Budd-Chiari, la malattia di Wilson, l'avvelenamento da funghi, l'ALF correlata alla gravidanza, l'ALF indotta da emiepatomia e danno

ipertermico dovuto a un shock termico. Si dovrebbe iniziare un trattamento o un intervento specifico per queste condizioni, ma nella maggior parte dei casi la terapia potrebbe essere troppo tardiva per fornire un pieno vantaggio. Se i pazienti con queste condizioni soddisfano i criteri di idoneità al trapianto di fegato, un trapianto d'emergenza va preso in considerazione senza indugio.

## Gestione organo-specifica

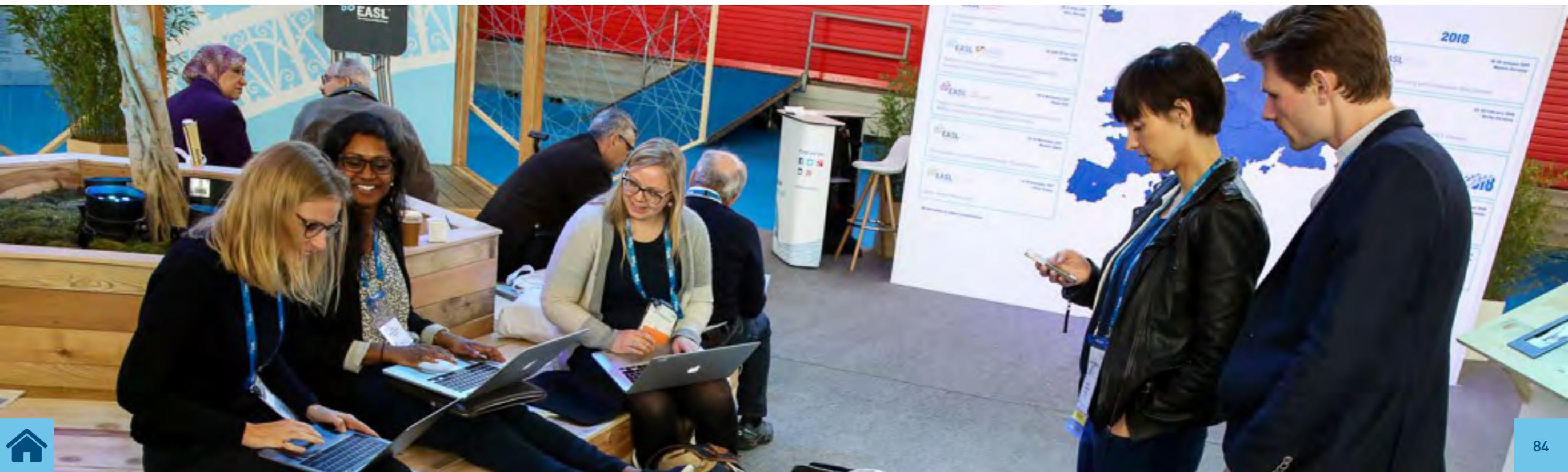
La linea guida comprende anche raccomandazioni per la gestione di singoli organi, suddivisi nelle seguenti categorie: cardiovascolare, respiratorio, gastrointestinale, metabolico, danno renale acuto e terapia sostitutiva renale, monitoraggio e gestione della coagulazione.

Per quanto riguarda il cervello, i pazienti con encefalopatia epatica di grado basso dovrebbero essere sottoposti a esami clinici e specificamente neurologici regolari per individuare i primi segnali di progressione verso i gradi superiori 3 e 4. I pazienti con encefalografia di grado 3 e 4 dovrebbero essere intubati per garantire un ambiente sicuro ed evitare l'aspirazione.

Secondo quanto riportato nelle linee guida, circa un terzo dei pazienti che hanno un'encefalopatia di grado 3 o 4 possono sviluppare ipertensione intracranica (ICH). Poiché le Tac sono insensibili all'ICH attuale e muovere pazienti con encefalopatia epatica grave può portare a picchi di colestasi intraepatica gravidica (ICP), eseguire Tac non è raccomandato; invece, sono consigliati strumenti non invasivi, come il Doppler transcranico. Per quanto riguarda la gestione, per i picchi di ICP bisognerebbe somministrare mannitolo e salina ipertonica, prendendo in considerazione un'iperventilazione a breve termine. Inoltre, per l'ICH non controllata si possono prendere in considerazione l'ipotermia lieve e l'indometacina. Quest'ultima deve essere impiegata solo in caso di flusso sanguigno cerebrale iperemico.

## Dispositivi epatici artificiali e bioartificiali

“I dispositivi di assistenza epatica hanno ricevuto molta attenzione negli ultimi anni, nella speranza che possano fornire un “ponte” efficace verso il trapianto o il recupero della funzione epatica, riducendo la necessità del trapianto” si legge nel documento. “Sfortunatamente, il sogno di un” fegato surrogato’ meccanico è ben lungi dall’essere realizzato” aggiungono gli autori.



Attualmente, i sistemi di supporto epatico, sia biologici sia assorbenti, devono essere utilizzati solo nell'ambito di trial randomizzati. Lo scambio di plasma negli studi randomizzati e controllati ha mostrato di migliorare la sopravvivenza libera da trapianto nei pazienti con ALF e di modulare la disfunzione immunitaria. Gli studi futuri dovrebbero comprendere studi randomizzati e controllati sui nuovi sistemi di supporto epatico in coorti ben definite dei pazienti, sullo sviluppo di misure dinamiche della funzionalità epatica per valutare la capacità metabolica e sintetica e analisi della clearance antimicrobica e della somministrazione quando si utilizzano diversi sistemi di supporto epatico.

### **Trapianto di fegato: problemi etici, il post-operatorio e outcome**

“Quando si decide se fare o meno il trapianto, si devono prendere in considerazione diversi fattori: l'età del paziente, la storia passata dei tentativi di suicidio e l'assenza di compliance a qualunque trattamento medico precedente. È essenziale ottenere informazioni dalla famiglia e dagli amici del paziente, dei medici di famiglia, degli psichiatri e chiedere input a tutti i membri del team multidisciplinare” suggeriscono gli esperti EASL. “La decisione di procedere al trapianto o no sulla base di fattori psicosociali è complessa e richiede un rationale e una documentazione chiari. Tuttavia, se la compliance al trattamento è elevata, gli outcome a lungo termine sono favorevoli”.

I pazienti con ALF, quelli in cui è possibile un deterioramento e quelli che potrebbero essere candidati al trapianto di fegato dovrebbero essere trasferiti a unità specializzate prima dell'esordio dell'encefalopatia epatica per le valutazioni del caso. Inoltre,

i pazienti con ALF designati per il trapianto di fegato dovrebbero avere la massima priorità per quanto riguarda gli organi donati. Il danno cerebrale irreversibile è, invece, una controindicazione al trapianto.

Nei pazienti con ALF, una volta effettuato il trapianto di fegato, rappresentano preoccupazioni importanti la possibilità che l'HBV recidivi e la necessità di fare nuovo trapianto a causa di un'insufficienza d'organo.

“La qualità della vita dei sopravvissuti al trapianto di fegato è generalmente buona e sembra simile a quella dei pazienti trapiantati per malattie epatiche croniche. La maggior parte dei soggetti giovani è in grado di tornare a una vita sociale normale e al lavoro. Si possono osservare problemi psicologici nel periodo postoperatorio precoce, spiegabili principalmente dall'encefalopatia epatica pre-trapianto e dal fatto che questi pazienti non sono stati preparati psicologicamente per l'intervento” scrivono gli esperti europei. “La sopravvivenza a lungo termine è generalmente buona e ci sono pochi decessi nel primo anno post-trapianto. Ciò è dovuto in parte alla giovane età dei pazienti, alla bassa percentuale di recidive dell'HBV nell'epatite B fulminante e all'assenza di recidive delle malattie epatiche, anche se rimane il rischio di rigetto cronico” aggiungono gli autori.

**Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

*J Hepatol.* 2017; doi:10.1016/j.jhep.2016.12.003

# NUOVE LINEE GUIDA EASL PER LA DIAGNOSI E LA GESTIONE DELLA COLANGITE BILIARE PRIMITIVA

Tra le varie linee guida presentate durante i lavori dell'International Liver Congress™ 2017, il meeting annuale della European Association for the Study of the Liver, ci sono anche quelle per la diagnosi e la gestione dei pazienti con colangite biliare primitiva (PBC).

“Queste linee guida sono volte a supportare i medici nello stabilire un impegno a lungo termine con i pazienti e la loro malattia, fornendo loro indicazioni su come stratificare il rischio dal momento della diagnosi a quello della progressione della malattia. Le linee guida consentiranno anche di identificare i pazienti che necessitano di un trattamento di seconda linea, ambito nel quale, fortunatamente, si stanno facendo progressi” ha affermato **Marco Marzioni**, professore di gastroenterologia dell'Università Politecnica delle Marche di Ancona, che è anche uno degli autori di queste nuove raccomandazioni.

## Diagnosi della PBC

Per quanto riguarda la diagnosi, il documento EASL raccomanda di sospettare una PBC nei pazienti con anomalie colestatiche persistenti nei test di funzionalità epatica o sintomi quali prurito o stanchezza, livelli sierici anomali della fosfatasi alcalina, concentrazioni aumentate delle immunoglobuline e, in alcuni casi, aumenti delle transaminasi e dell'alanina aminotransferasi.

## Stratificazione dei fattori di rischio

“Anche quando i pazienti vengono sottoposti a un trattamento con acido ursodesossicolico (UDCA), la PBC può rimanere una malattia progressiva, con un rischio di complicanze epatiche e di

decesso” scrivono gli autori. “Perciò in tutti i pazienti va valutato il rischio di sviluppare complicanze terminali e, di conseguenza, la possibile necessità di ulteriori trattamenti”.

Secondo la linea guida, i pazienti che al momento della presentazione sono giovani – hanno, cioè, non più di 45 anni – sono spesso sintomatici e hanno meno probabilità di rispondere bene alla terapia standard con UDCA. Negli uomini la diagnosi avviene a un'età più avanzata, la malattia è in uno stadio più avanzato al momento della presentazione e si hanno un maggior rischio di sviluppare un carcinoma epatocellulare e minori probabilità di rispondere bene alla terapia standard con UDCA.

Fattori aggiuntivi correlati a un aumento del rischio di scarsa risposta all'UDCA o alla prognosi complessiva comprendono la presentazione di sintomi, i valori sierici anomali di bilirubina e albumina, la presenza di anticorpi antinucleari specifici della PBC, valori elevati di rigidità epatica e un stadio istologico avanzato.

## I farmaci disponibili

Attualmente sono disponibili due farmaci per il trattamento della PBC: l'UDCA, per il quale la linea guida suggerisce una dose orale di 13-15 mg/kg al giorno come terapia farmacologica di prima linea per tutti i pazienti e l'acido obeticolico.

“L'acido obeticolico è un farmaco orale approvato per i pazienti con PBC in combinazione con l'UDCA per coloro che hanno avuto una risposta inadeguata all'UDCA o come monoterapia in quelli

intolleranti all'UDCA" e "l'EASL suggerisce di prenderne in considerazione l'impiego in questi pazienti (a una dose iniziale di 5 mg e titolando la dose fino a 10 mg a seconda della tollerabilità a 6 mesi)" scrivono Manzoni e i colleghi.

Inoltre, gli esperti europei avvertono che, sebbene la PBC non sia così comune tra le donne in età riproduttiva, si raccomanda un consulto per tutte le donne in gravidanza. Rischi medici significativi sono poco frequenti, ma rilevanti, nelle donne gravide con cirrosi e ipertensione portale. Secondo i ricercatori, l'opinione degli esperti è che l'UDCA costituisca un trattamento sicuro sia al momento del concepimento sia durante la gravidanza e il post-partum.

Circa l'8-10% dei pazienti con PBC mostra caratteristiche dell'epatite autoimmune. Questi pazienti dovrebbero essere sottoposti a biopsia epatica per confermare i risultati. Nei pazienti con PBC e caratteristiche tipiche dell'epatite autoimmune potrebbe essere utile una terapia immunosoppressiva in combinazione con l'UDCA.

## Gestione dei sintomi e delle complicanze

I sintomi riferiti comunemente dai pazienti con PBC comprendono prurito diffuso o localizzato, secchezza della bocca e degli occhi e stanchezza, ma possono essere presenti anche dolore osseo, dolori articolari, dolori addominali e irrequietezza delle gambe. Lo screening per i sintomi dovrebbe comprendere il colloquio con il paziente, seguito dalla quantificazione formale dell'impatto dei sintomi sulla qualità della vita del paziente stesso.

"Le terapie per i sintomi dovrebbero essere valutate continuamente piuttosto che ad hoc, ed è importante riesaminare i sintomi e la risposta alla terapia" si legge nel documento. "C'è anche il rischio che i sintomi si ripresentino una volta interrotta la terapia e la maggior parte dei pazienti richiede un trattamento a lungo termine. Le organizzazioni di supporto ai pazienti ... sono importanti fonti di aiuto per coloro che sviluppano approcci di autogestione dei propri sintomi. I sintomi della PBC in genere non sono correlati con la gravità della malattia e non migliorano con la terapia approvata di prima linea (UDCA) e di seconda linea (acido obeticolico)".



Le possibili complicanze della PBC comprendono l'osteoporosi, un aumento del rischio di malassorbimento lipidico, iperlipidemia, ipertensione portale e carcinoma epatocellulare.

Per quanto riguarda l'osteoporosi, la linea guida raccomanda di valutare la densità minerale ossea durante la presentazione, di sottoporre i pazienti con PBC a supplementazione con calcio e vitamina D e, potenzialmente, di trattarli con bisfosfonati. Per il malassorbimento lipidico, la raccomandazione è altresì di prendere in considerazione gli integratori, mentre per l'iperlipidemia sono raccomandati gli ipocolesterolemizzanti. Inoltre, nei pazienti con PBC dovrebbero essere altrettanto importanti lo screening e la sorveglianza nei confronti dell'ipertensione portale e il carcinoma epatocellulare.

## In conclusione

“La PBC è una causa comune di colestasi cronica, soprattutto nelle donne di età superiore ai 40 anni. La progressione della malattia porta a una malattia epatica in stadio terminale e sono stati identificati molti fattori che consentono di stratificare il rischio sia pre-trattamento sia in corso di trattamento” scrivono gli esperti EASL nelle conclusioni.

Inoltre, aggiungono Manzioni e i colleghi, “se la malattia è sintomatica, i pazienti con PBC devono essere tenuti sotto controllo in modo continuo, non solo per la prevenzione della malattia epatica terminale, ma anche per i sintomi coesistenti come prurito, secchezza della bocca e degli occhi e stanchezza. Le linee guida per il trattamento facilitano un approccio olistico lungo tutto l'arco della vita per la gestione dei pazienti con PBC e a livello locale si dovrebbero sviluppare percorsi di cura per cogliere le esigenze dei pazienti”.

## Bibliografia

EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;doi:10.1016/j.jhep.2017.03.022.

[http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)30186-1/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)30186-1/fulltext)



# NASH E NAFLD

- Malattia del fegato grasso, aziende in gara per trovare una terapia efficace
- Steatoepatite non alcolica (NASH), allo studio diverse classi di farmaci
- Steatosi epatica non alcolica, nuovo approccio sequenziale non invasivo migliora l'identificazione di fibrosi avanzata e cirrosi

# MALATTIA DEL FEGATO GRASSO, AZIENDE IN GARA PER TROVARE UNA TERAPIA EFFICACE

Ambiente, fattori genetici e sociali, patologie pre esistenti quali diabete, obesità, sindrome metabolica. Sono tanti i fattori predisponenti e concatenati a quella che sarà la malattia del prossimo futuro. Parliamo della NASH, o la malattia avanzata del fegato grasso, che è pronta a diventare la causa principale di trapianti di fegato entro il 2020. Molte sono le aziende impegnate nello sviluppo di molecole valide per diminuire la fibrosi epatica, ma ad oggi, nessuna molecola è pronta per il mercato. Durante il congresso ILC 2017 conclusosi da poco ad Amsterdam sono stati presentati nuovi dati da diverse aziende del farmaco; ma quali sono queste aziende che si sfidano su questo campo aperto? E quali sfide stanno affrontando? Ve ne parliamo di seguito cercando di capire cosa potrà accadere domani.

L'eventuale mercato della complessità della malattia, formalmente nota come steatoepatite non alcolica, è prevista da 20 a 35 miliardi di dollari, poiché soprattutto nel mondo occidentale abbondano le diete grasse e mancano trattamenti farmacologici approvati.

“Dallo scorso anno abbiamo delle linee guida europee per la gestione di questi pazienti che sono state scritte in congiunzione con l'EASL dall'EASO (società europeo dell'obesità) e dall'ESD

(società europea del diabete). Questo è molto importante perché essendo una malattia metabolica coinvolge 1/3 della popolazione mondiale; comincia con la steatosi e accumulo di grasso ma poi progredisce a fibrosi, balloning e cirrosi e può degenerare in cancro anche senza passare attraverso la cirrosi. Nei pazienti diabetici è presente intorno al 70% e in misura maggiore anche negli obesi gravi anche se dati sulle progressioni sono ancora latenti”

Le stime per la prevalenza di NASH in nazioni con diete grasse variano dal 5 al 20% della popolazione con un massimo di 15 milioni di soggetti potenzialmente colpiti nei soli Stati Uniti.

Le Big Pharma vedono la NASH come un enorme mercato nuovo per futuri profitti e stanno cercando di accelerare gli studi sulle molecole promettenti.

Guidata da epidemie di obesità e diabete, la malattia garantisce un enorme pool di pazienti per decenni, rendendolo un obiettivo primario per le offerte di terapie promettenti per NASH e le sue conseguenze come fibrosi avanzata e cirrosi epatica. Le prime fasi di molti farmaci e la complicata natura della malattia stessa costituiscono dei rischi per chi sta sviluppando questi farmaci e per i loro investitori.



## Quali sono le aziende che stanno investendo in questo ambito?

Solo pochi anni fa, **Gilead Sciences** è stata la prima grande multinazionale a parlare di NASH. Le premesse non erano incoraggianti dopo che il candidato anti-fibrosi più avanzato fallì, a discapito di due piccole aziende che avrebbero fornito ulteriori programmi NASH.

Lo scorso anno un farmaco sviluppato proprio da Gilead ha impressionato gli esperti della malattia. Questi dati di fase II hanno mostrato regressione della fibrosi dopo solo sei mesi.

Quest'anno Gilead ha presentato ulteriori dati sulla soppressione della lipidogenesi e su diminuzione di marcatori della fibrosi epatica dopo 12 settimane di trattamento con il GS-0976, inibitore dell' ACC (Acetyl-CoA carboxylase). Inoltre sono stati anche presentati dati preliminari di fase 2 sul selonsertib che è un inibitore di un enzima che provoca infiammazione e fibrosi e sembrano molto promettenti.

**Pfizer** ha attualmente tre farmaci in fase precoce di sviluppo clinico con l'obiettivo di bloccare o invertire l'accumulo di grasso nel fegato.

**Bristol-Myers Squibb** ha presentato dati promettenti per il suo candidato NASH all'ILC 2017 di Amsterdam conclusosi da poco. Questi risultati di fase II riguardano una versione ricombinante del fattore di crescita 21 dei fibroblasti (FGF21) che ha diminuito notevolmente i lipidi epatici.

Sempre in tema di fattori di crescita dei fibroblasti, un farmaco di NGMBio, una variante di FGF19 modificata geneticamente per rimuovere i fattori tumorigenici ha evidenziato una elevata riduzione del grasso epatico.



Altre grandi Big Pharma si sono affacciate a questa malattia come **Novartis**, **Merck & Co** e **Johnson & Johnson**.

Anche **Allergan**, dopo aver acquisito **Tobira Therapeutics** e con un accordo con **Akarna Therapeutics**, è diventato un contendente per i farmaci contro la NASH.

Molti dei farmaci in via di sviluppo sono tra i due e i cinque anni dal raggiungimento del mercato e alcuni sono sviluppati da aziende più piccole come **Intercept Pharmaceuticals**, **Galectin Therapeutics**, **Genfit** e **Galmed Pharmaceuticals**, tutti con la possibilità di essere tra i primi a commercializzare così come **Enanta Pharmaceuticals**, **Direct Corp** e altre poco conosciute U.K.

Altra società che ha in sviluppo una molecola promettente è **Conatus Pharmaceuticals**, le cui azioni sono più che raddoppiate quando ha firmato un accordo di collaborazione di 50 milioni di dollari con Novartis. **Conatus** punta alla malattia di fine stadio con l'obiettivo di prevenire i trapianti.

Economisti esperti internazionali hanno evidenziato come in questo momento è bene tenere d'occhio piccole aziende che stanno sviluppando questi farmaci e procedere con delle acquisizioni visto che i farmaci per questa malattia sono il futuro a livello di patologie epatiche.

L'amministratore delegato di **Enanta**, **Jay Luly**, ha affermato che le aziende che hanno molecole in fasi ancora precoci di sviluppo potrebbero avere un vantaggio rispetto alla prima ondata dei trattamenti sperimentali in nel momento in cui arriveranno il percorso di sviluppo potrebbe essere non solo più chiaramente definito, ma più semplificato.

Gli approcci alla malattia per lo sviluppo di molecole attive è diverso da azienda ad azienda, questo perché la malattia è complessa e spesso legata a molteplici patologie che contribuiscono al danno epatico, come malattie cardiache e diabete.

“Oltre alla malattia epatica c'è il rischio di diabete e la malattia cardiovascolare, alcuni dei farmaci già approvati per l'iperglicemia-





 **GUARDA IL VIDEO**

“mia diabetica si sono dimostrati molto efficaci anche nella cura della steatosi epatica e della NAFLD parlo dei GLP-1 receptor agonist che hanno il grosso vantaggio di dare riduzione del rischio cardiovascolare. Anche gli SGLT-2 potrebbero essere interessanti perché associati a una perdita di peso e dati molto interessanti hanno mostrato che possono avere effetti benefici sulla steatosi e sul rischio cardiovascolare ” ha aggiunto la **prof. ssa Amalia Gastaldelli**.

Ci sono farmaci che mirano all’ infiammazione per prevenire o ridurre la cicatrizzazione fibrotica. Alcuni affrontano la regolazione dei lipidi per ridurre il grasso epatico, mentre altri tentano di fermare o invertire la fibrosi. Alcune aziende stanno provando ad utilizzare farmaci approvati per altre problematiche come trattamenti per il diabete per valutare la loro capacità di migliorare anche la NASH.

Ovviamente tutti gli esperti sono concordi sul fatto che qualunque sia il meccanismo, deve agire sulla riduzione della fibrosi che, in ultima analisi, provoca gravi conseguenze sulla salute.

**Emilia Vaccaro**

# STEATOEPATITE NON ALCOLICA (NASH), ALLO STUDIO DIVERSE CLASSI DI FARMACI

La steatoepatite non alcolica (NASH), la forma più avanzata della malattia del fegato grasso, ha attualmente poche opzioni terapeutiche, ma diversi farmaci sono oggi in studio e, anche se i dati sono ancora preliminari, sembrano aprire qualche speranza per i pazienti. Alcuni di questi studi sono stati presentati al congresso EASL di Amsterdam.

In particolare, all'EASL sono stati riportati i dati di due studi di fase II, di cui uno su una versione ricombinante del fattore di crescita 21 dei fibroblasti (FGF21) e il secondo su una variante di FGF19 modificata geneticamente per rimuovere i fattori tumorigenici.

Al Congresso di Amsterdam sono stati presentati anche i dati di uno studio "proof of concept", condotto su un inibitore dell'enzima acetil-CoA carbossilasi (ACC) in 10 pazienti affetti da NASH. Anche altri farmaci sono attualmente in studio per la terapia della steatoepatite non alcolica, come emricasan, un inibitore delle caspasi, attualmente in fase IIb di sviluppo clinico.

## FGF21 ricombinante

La versione ricombinante di FGF21, conosciuta per ora con la sigla BMS-986036 e sviluppata da Bristol Myers Squibb, è stata valutata in uno studio di fase II in 74 pazienti con NASH e fibrosi di stadio 1, 2 o 3 e i risultati sono stati confrontati con il placebo.

Nella sua forma naturale, il fattore di crescita FGF21 ha un'emivita breve, ma nello studio è stata utilizzata una versione peghilata per permettere l'allungamento dell'intervallo tra un dosaggio e l'altro: 10 mg al giorno o 20 mg alla settimana.



dr.ssa Amalia Gastaldelli

Malattia del grasso epatico, come progredisce e come viene gestito il paziente?

## GUARDA IL VIDEO

Negli studi precedenti, la molecola aveva mostrato di aumentare la sensibilità all'insulina, riducendo la lipogenesi e i livelli dei marker di fibrosi. L'endpoint principale dello studio di fase II era il cambiamento della frazione di grasso epatico dopo 16 settimane di terapia.

Dopo il trattamento, entrambe le dosi del farmaco hanno superato il placebo, con una riduzione assoluta della percentuale di lipidi a livello epatico pari a 6,8% per la dose giornaliera del farmaco, 5,2% per la dose settimanale e 1,3% con il placebo.

Il farmaco si è dimostrato generalmente sicuro e ben tollerato. Durante lo studio non sono stati osservati eventi avversi severi associati al trattamento, decessi e interruzioni della terapia.

## FGF19 geneticamente modificato

Il secondo studio di fase II presentato all'EASL riguarda una variante del fattore di crescita FGF19, conosciuta con la sigla NGM282 e sviluppata da NGMBio.

FGF19 è un fattore di crescita implicato nel carcinoma epatocellulare e i ricercatori hanno sviluppato una variante geneticamente modificata senza gli effetti tumorigenici del composto naturale.

Nei modelli animali di NASH, NGM282 aveva normalizzato i livelli degli enzimi epatici, riducendo lo score di attività del fegato grasso e dimostrando un'attività antifibrotica, senza causare tumori.

Nello studio di fase II, i ricercatori hanno valutato il farmaco in 82 pazienti con NASH, con fibrosi di stadio 1, 2 o 3 e con un contenuto di grasso epatico pari all'8% e i risultati sono stati confrontati con il placebo. La molecola è stata somministrata sottocute alla dose da 3 o 6 mg ogni 12 settimane.

L'endpoint principale dello studio di fase II era la percentuale di pazienti che mostravano una riduzione del grasso epatico almeno del 5% rispetto al basale.

A 12 settimane, il 7% dei pazienti assegnati al placebo ha raggiunto l'endpoint principale, rispetto al 74% dei soggetti trattati con NGM282 alla dose da 3 mg e all'85% dei pazienti trattati con la dose da 6 mg del farmaco. Nessun paziente assegnato al placebo ha ottenuto la normalizzazione dei livelli degli enzimi epatici rispetto al 25,9% e il 42,3% dei pazienti trattati rispettivamente con le due dosi del farmaco.

In generale, l'89% dei pazienti trattati con il farmaco ha mostrato cambiamenti clinicamente rilevanti del contenuto di grasso epatico, rispetto al placebo.

Il farmaco è stato generalmente ben tollerato e gli eventi avversi osservati erano di lieve intensità, con un solo caso di eventi avverso severo, in particolare pancreatite, possibilmente associato alla terapia.



## ACC inibitore

In un piccolo studio “proof of concept” presentato all’EASL, condotto in 10 pazienti con NASH, l’inibitore di ACC sviluppato da Gilead e conosciuto con la sigla GS-0976, ha ridotto la lipogenesi, il grasso epatico, la rigidità epatica e i marker di fibrosi. I partecipanti allo studio avevano ricevuto la diagnosi di NASH, avevano un contenuto di grasso nel fegato pari al 10% e non presentavano fibrosi.

Dopo 12 settimane di trattamento con 20 mg al giorno del farmaco sono stati osservati miglioramenti significativi negli endpoint di efficacia, con un profilo di sicurezza accettabile, senza la comparsa di nuovi eventi avversi, decesso o corrosi.

Inoltre, come ha dichiarato la **dott.ssa Alessandra Mangia**, Responsabile Unità Dipartimentale di Epatologia, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza in un’intervista telefonica per Pharmastar: “sono stati anche presentati dati preliminari di fase 2 sul selonsertib che è un inibitore di un enzima che provoca infiammazione e fibrosi. Oltre al miglioramento della fibrosi dimostrato negli studi di fase II, in questi dati c’è la valutazione delle biopsie e si dimostra che il miglioramento si associa al blocco della fibrosi con miglioramento dell’infiammazione e degli enzimi epatici. Ciò vuol dire che il farmaco agisce per la via prevista e si apre all’uso in più ampia scala in studi di fase III. Probabilmente questi pazienti non avranno una terapia univoca ma necessiteranno di più farmaci per ottenere il successo concreto e per i pazienti con fibrosi 2 e 3 questo farmaco può essere promettente nel bloccare lo sviluppo della malattia”.

## Emricasan

Emricasan è un inibitore delle caspasi, una famiglia di enzimi che giocano un ruolo chiave nella modulazione di alcune funzioni cellulari, come l’apoptosi e l’infiammazione. Il farmaco ha dimostrato di inibire in vitro tutte le forme di caspasi umane a livelli di concentrazioni nano molar. Studi preclinici hanno dimostrato che il farmaco inibisce questi enzimi, riducendo la produzione di citochine pro infiammatorie a livello epatico. Il farmaco è attualmente in fase IIb del suo sviluppo clinico e attualmente è in corso lo studio ENCORE-LF condotto in pazienti con cirrosi scompensata causata da NASH.

In futuro potremmo anche aspettarci l’associazione di più molecole attive insieme e che aggrediscano la malattia su più fronti per avere un’efficacia ottimale e duratura.

Emricasan è stato sviluppato da Conatus Pharmaceuticals, ma Novartis ha recentemente acquisito i diritti di sviluppo globale del farmaco. Se i risultati dello studio di fase II saranno positivi, l’azienda proseguirà lo sviluppo clinico e sarà responsabile della conduzione dei trial di fase avanzata.

## Emilia Vaccaro, Elisa Spelta

### Bibliografia

*Sanyal A. LBO-02. BMS-986036 (pegylated FGF21) in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a phase 2 study Presented at: International Liver Congress; April 19-24, 2017; Amsterdam.*

*Diehl, A.M. PS-090 Treatment with selonsertib, an inhibitor of apoptosis signalregulating kinase 1, hepatic phospho-p38 expression and markers of hepatocellular apoptosis and necrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Presented at: International Liver Congress; April 19-24, 2017; Amsterdam.*

*Lawitz E.J. GS-009 Acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitor GS-0976 leads to suppression of hepatic de novo lipogenesis and significant improvements in MRI-PDFF, MRE, and markers of fibrosis after 12 weeks of therapy in patients with NASH. Presented at: International Liver Congress; April 19-24, 2017; Amsterdam.*

# STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA, NUOVO APPROCCIO SEQUENZIALE NON INVASIVO MIGLIORA L'IDENTIFICAZIONE DI FIBROSI AVANZATA E CIRROSI

Un iter di stratificazione del rischio in due step può consentire ai medici di medicina generale di identificare meglio una fibrosi avanzata e la cirrosi nei pazienti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD), riducendo così gli invii inopportuni allo specialista e i costi dell'assistenza sanitaria. A rivelarlo sono i risultati di un'analisi a 2 anni presentata al The International Liver Congress™ 2017.

“La NAFLD rappresenta un problema sanitario di primaria importanza con cui si devono confrontare i medici di famiglia, problema che nelle popolazioni europee e statunitensi ha una prevalenza del 25% -40%”, ha affermato il primo autore dello studio, **Ankur Srivastava**, dell'Institute for Liver and Digestive Health dello University College di Londra.

“Per i medici di famiglia, identificare i pazienti che possono sviluppare fibrosi epatica e cirrosi, fattori determinanti di morbilità e mortalità, rappresenta una vera e propria sfida” ha detto il gastroenterologo.

“Vista la prevalenza elevata del problema, non è pensabile, ovviamente, di eseguire la biopsia epatica per capire quali di questi soggetti abbiano la steatoepatite, cioè la forma evolutiva della steatosi epatica, o quali abbiano già sviluppato la fibrosi epatica, e quindi il danno” ha commentato ai nostri microfoni **Salvatore**



 **GUARDA IL VIDEO**

**Petta**, dell'Università di Palermo, che al congresso europeo ha presentato un lavoro simile su questo argomento.

“Vi dunque l'urgente necessità di disporre di metodologie e test non invasivi che permettano in modo semplice e poco costoso di valutare quali siano i pazienti a rischio” ha aggiunto l'esperto italiano.

Al meeting EASL Srivastava ha presentato i risultati di una valutazione a 2 anni dell'utilizzo di un percorso progettato per aiutare

i medici di base a identificare i pazienti con NAFLD che possono sviluppare cirrosi epatica. Il primo step nel processo prevede di valutare il rischio di fibrosi avanzata o cirrosi utilizzando l'indice Fibrosis-4 (FIB-4).

## Valutare il rischio di fibrosi

I pazienti con punteggio del FIB-4 inferiore a 1,30 sono stati considerati a basso rischio. Per questi pazienti si raccomandava una gestione aggressiva da parte del medico di base di qualsiasi disturbo metabolico o problema di peso, insieme con un follow-up annuale. I pazienti con un punteggio del FIB-4 superiore a 3,5 sono stati considerati ad alto rischio e in questo caso si raccomandava l'invio a un epatologo per ulteriori analisi e per l'impostazione del trattamento.

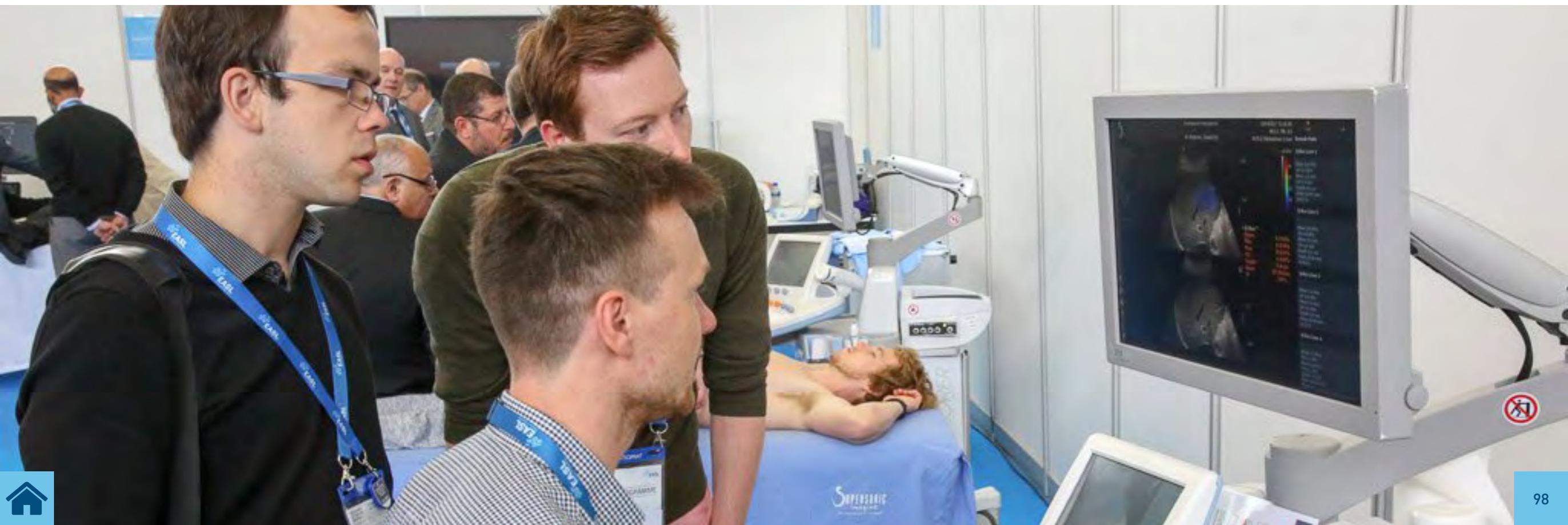
Per i pazienti rimanenti, la sensibilità e la specificità del FIB-4 non consentivano di confermare né negare la presenza di fibrosi epatica. Questi casi subiti sono stati considerati a rischio indeterminato e sono stati sottoposti successivamente al test ELF (Enhanced Liver Fibrosis).

Un punteggio di questo test inferiore a 9,5 indicava un rischio basso, mentre con un punteggio superiore a 9,5 il paziente doveva essere inviato allo specialista.

Con questa strategia, la rilevazione della fibrosi avanzata o della cirrosi è risultata 7,4 volte superiore rispetto al precedente standard di cura, nel quale era il medico a valutare la necessità di invio o meno allo specialista.

“Con quest'approccio, complessivamente l'81,1% dei pazienti è stato identificato come a basso rischio e per questo gruppo si è raccomandata una gestione da parte del medico di medicina generale, mentre per il restante 18,9% dei pazienti si è raccomandato l'invio a uno specialista” ha riferito Srivastava.

Il numero di pazienti da inviare allo specialista per identificare un paziente con fibrosi avanzata o cirrosi è risultato molto più basso con l'iter di stratificazione in due step che senza (3,4 contro 13,1). “Ciò significa che con quest'approccio si è ottenuto un calo di 3,9 volte degli invii inopportuni” ha spiegato l'autore.



Ridurre gli invii dei casi più lievi allo specialista “permetterebbe di migliorare l’efficienza e l’utilizzo delle risorse sanitarie” ha sottolineato Srivastava.

“Le strategie per migliorare la diagnosi precoce della cirrosi sono sviluppate per migliorare gli outcome epato-correlati dei pazienti con NAFLD e questi dati ottenuti nella vita reale forniscono una prova concreta che funzionano” ha aggiunto il gastroenterologo.

“Lo studio è stato ben condotto e i risultati sono intriganti” ha commentato **Fabio Piscaglia**, dell’Università di Bologna.

### Ottimizzazione delle risorse

Questo percorso, ha aggiunto il professore, aiuterà ad ottimizzare le risorse e lascerà più tempo ai medici per valutare i casi avanzati nei centri di terzo livello; inoltre, è un modo per offrire una migliore assistenza a livello della medicina di base, perché rappresenta un’opportunità per fornire un counseling tutti i pazienti, a prescindere dal rischio.

“Se il medico curante ritiene che un paziente non abbia una fibrosi avanzata e stia bene, il paziente spesso continua a mantenere lo stesso stile di vita” ha sottolineato Piscaglia. Ma questi pazienti potrebbero continuare a sviluppare la fibrosi, “quindi è importante che la gestione

del paziente non si fermi al test” ha raccomandato l’esperto.

Il co-moderatore della sessione in cui è stato presentato lo studio, Vincent Wong, della Chinese University of Hong Kong di Sha Tin, ha chiesto a Srivastava come il percorso diagnostico sia stato accolto dai medici di base coinvolti nello studio.

L’autore ha detto che ci sono stati due tipi di reazioni: gli entusiasti e coloro che hanno dovuto essere motivati a utilizzare l’approccio valutato nel lavoro. Srivastava ha aggiunto che lui e il suo team hanno tenuto incontri educazionali per promuoverne l’utilizzo, “ma in definitiva la gestione del paziente resta in primo luogo nelle mani del dal medico di famiglia”.

### Bibliografia

A. Srivastava, et al. Primary care sequential use of FIB-4 and the enhanced liver fibrosis test to stratify patients with non-alcoholic fatty liver disease increases cirrhosis detection and reduces referrals of patients with mild disease-2 year study analysis EASL 2017; abstract PS-121.





# COLANGITE BILIARE

- Colangite biliare primitiva, rituximab non efficace contro la stanchezza
- Colangite biliare primitiva, bezafibrato sicuro ed efficace in aggiunta all'UDCA

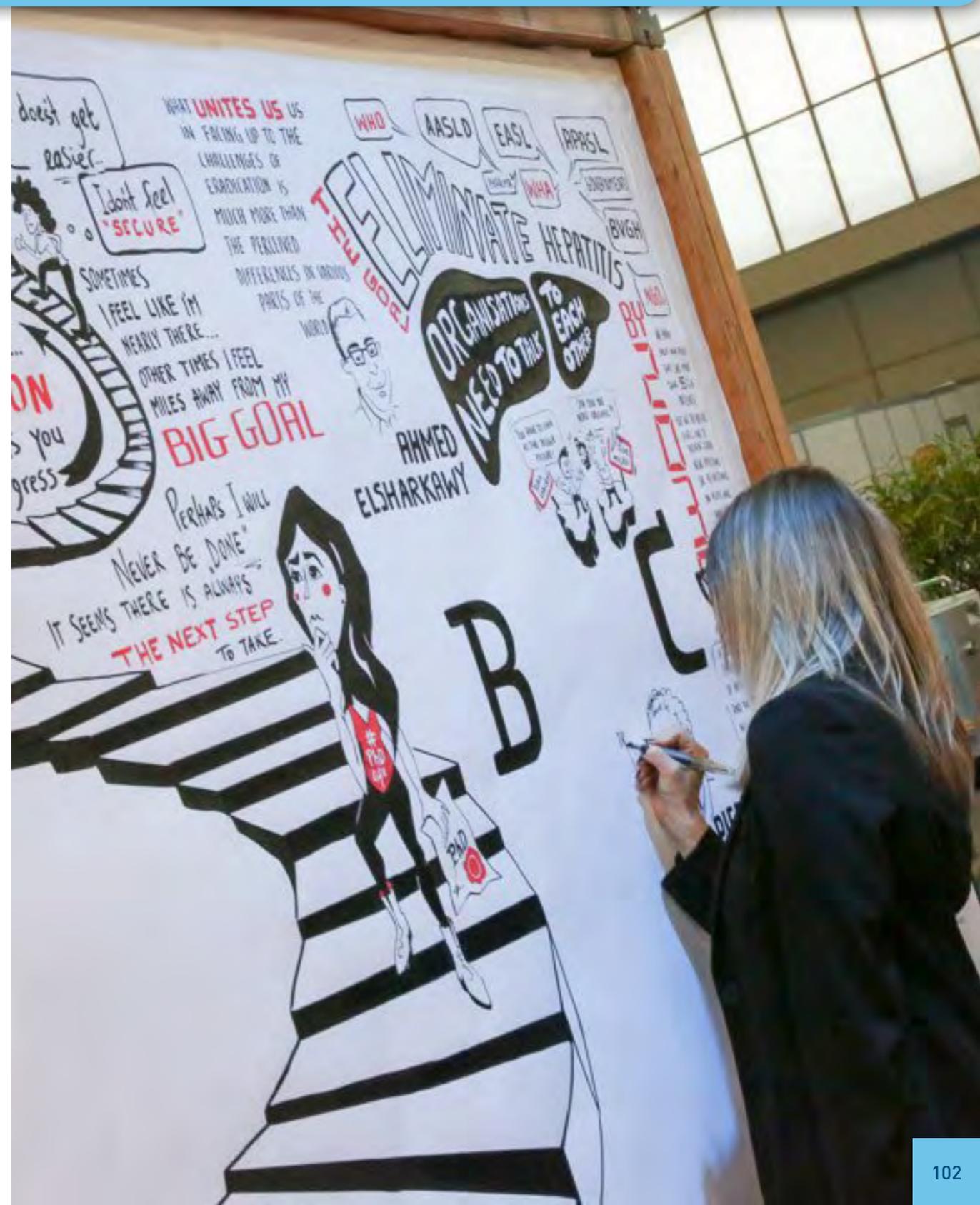
# COLANGITE BILIARE PRIMITIVA, RITUXIMAB NON EFFICACE CONTRO LA STANCHEZZA

L'anticorpo monoclonale anti CD-20 rituximab non è efficace nel trattamento della stanchezza in pazienti non selezionati con colangite biliare primitiva. Lo dimostrano i risultati dello studio RITPBC, un trial monocentrico di fase II, randomizzato e controllato con placebo, presentato ad Amsterdam in occasione del The International Liver Congress™ 2017.

Nello studio, tuttavia, rituximab, oltre a risultare ben tollerato, ha mostrato di migliorare la soglia anaerobica, cioè il livello di intensità dell'esercizio fisico in cui l'acido lattico si accumula nel corpo più velocemente di quanto possa essere eliminato.

“Questo è il primo studio randomizzato e controllato in cui si è testato un trattamento contro la stanchezza per i pazienti con colangite biliare primaria” ha detto il primo firmatario dello studio, **Amardeep Khanna**, dell'Università di Newcastle. “In questo trial rituximab non è risultato efficace per il trattamento della stanchezza associata alla colangite biliare primitiva, ma riteniamo che i prossimi studi dovrebbero focalizzarsi su tipi più specifici di stanchezza, il che potrebbe portare a risultati più favorevoli” ha aggiunto l'autore.

La colangite biliare primitiva è una malattia autoimmune cronica che può danneggiare e in ultima analisi distruggere i canali biliari. È una condizione cronica e infiammatoria che può portare a cirrosi, insufficienza epatica e al cancro. Un'ampia quota di pazienti risponde alla somministrazione di acido ursodeossicolico (UDCA), che può migliorare in modo significativo i test di funzionalità epatica e rallentare la distruzione dei dotti biliari e la progressione della malattia. Tuttavia, più del 30% dei pazienti



non risponde adeguatamente al trattamento con UDCA e quindi rimane ad alto rischio di progressione della malattia, che può richiedere un trapianto di fegato e ridurre i tassi di sopravvivenza.

### **Affaticamento presente in circa il 50% dei pazienti**

La colangite biliare primitiva colpisce soprattutto donne di mezza età ed è una malattia che può progredire silenziosamente per anni, senza dare segno di sé; nel tempo, compaiono sintomi come affaticamento e prurito. L'affaticamento, non correlato alla gravità della malattia, si manifesta in circa la metà dei pazienti e può compromettere in modo significativo la qualità di vita. In circa il 25% dei pazienti questo problema è abbastanza grave da provocare la perdita della capacità lavorativa e di condurre una vita sociale normale. Inoltre, la stanchezza associata alla colangite biliare primitiva non risponde alla terapia con UDCA e attualmente non ci sono farmaci approvati per questa condizione.

Studi meccanicistici hanno dimostrato che le anomalie del metabolismo energetico dei pazienti con colangite biliare primitiva che manifestano affaticamento sono legate ai caratteristici anticorpi anti-mitocondrio, presenti nel 95-97% dei malati.

Inoltre, uno studio pilota di ricercatori canadesi in cui si è valutato l'uso di rituximab in pazienti con colangite biliare primitiva aveva mostrato una riduzione clinicamente significativa della fatigue e una riduzione sostenuta dei caratteristici autoanticorpi diretti contro il complesso della piruvato deidrogenasi (PDH), risultati a supporto dell'idea che rituximab potesse avere un effetto benefico sull'affaticamento attraverso una deplezione degli anticorpi PDH-reattivi.

### **Lo studio RITPBC**

Per testare la validità di quest'ipotesi, Khanna e gli altri ricercatori hanno condotto lo studio RITPBC, i cui obiettivi, in particolare, erano valutare la capacità di rituximab di migliorare la stanchezza nei pazienti con colangite biliare primitiva, la sicurezza e la tollerabilità del farmaco in questi pazienti e la persistenza di qualsiasi effetto benefico del trattamento.

Il trial ha coinvolto 57 pazienti di almeno 18 anni con colangite biliare primitiva e stanchezza moderata o grave, assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con due infusioni di rituximab (1000 mg) o un placebo nei giorni 1 e 15 e poi seguiti per un massimo di 12 mesi. L'outcome primario era il miglioramento del pun-



teggio del dominio della stanchezza del questionario PBC-40 (un questionario utilizzato per la valutazione della qualità di vita specifico per la malattia) a 12 settimane.

Al termine del follow up, Khanna e i colleghi non hanno trovato alcuna differenza statisticamente significativa fra i pazienti trattati con rituximab e quelli trattati con placebo per quanto riguarda il punteggio dell'affaticamento. Tuttavia, entrambi i gruppi di trattamento hanno mostrato un miglioramento della stanchezza dall'inizio dello studio.

Inoltre, le analisi multivariate aggiustate hanno mostrato che rituximab ha migliorato in modo significativo la soglia anaerobica rispetto al placebo, mentre la risonanza magnetica non ha evidenziato variazioni della bioenergetica muscolare, misurata in base al pH del muscolo post-esercizio.

Rituximab si è dimostrato sicuro, ha riferito Khanna. Durante lo studio sono stati registrati quattro eventi avversi gravi, ma un paziente è morto prima di aver ricevuto il farmaco e gli altri tre erano pazienti del gruppo placebo.

### Risultati rilevanti, anche se negativi

“Questo studio è molto importante in quanto affronta la questione della stanchezza, un grave sintomo manifestato dai pazienti con colangite biliare primitiva. Il fatto che i risultati non siano significativi da una prospettiva clinica non dovrebbe farci sottovalutare la rilevanza dei risultati” ha commentato **Marco Marzioni**, professore di gastroenterologia dell'Università Politecnica delle Marche - Ospedali Riuniti di Ancona, e membro del comitato scientifico dell'EASL. “In una malattia rara come

la colangite biliare primitiva, qualsiasi nuovo studio, positivo o negativo, fornisce nuove informazioni ed è cruciale per decidere in che direzione andare negli studi clinici successivi”.

“Lo studio RITPBC dimostra che, sebbene rituximab non si risultò efficace nel ridurre la stanchezza, tuttavia c'è una connessione tra il sintomo e il processo immunopatologico. Pertanto, un'ulteriore caratterizzazione del tipo di stanchezza manifestata dai pazienti con colangite biliare primitiva potrebbe essere cruciale per contribuire a identificare il trattamento ottimale” ha concluso l'esperto.

**Alessandra Terzaghi**

### Bibliografia

A. Khanna, et al. B-cell depleting therapy (rituximab) as a treatment for fatigue in primary biliary cholangitis: a randomised controlled trial (RITPBC). EASL 2017 abstract LBP-506.

# COLANGITE BILIARE PRIMITIVA, BEZAFIBRATO SICURO ED EFFICACE IN AGGIUNTA ALL'UDCA



In pazienti con colangite biliare primitiva, l'aggiunta di bezafibrato all'acido ursodeossicolico (UDCA) porta a un miglioramento dei sintomi, dei test di funzionalità epatica e dei marker surrogati della malattia. Inoltre, il trattamento è ben tollerato. A dimostrarlo sono i risultati dello studio di fase III BEZURSO (Bezafibrate in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cirrhosis), oggetto di una comunicazione ad Amsterdam in occasione del The International Liver Congress™ 2017.

Il trial è il primo studio randomizzato in cui si è valutata una terapia con un fibrato ed è stato eseguito su pazienti che non avevano risposto in modo adeguato all'UDCA.

In particolare, lo studio ha mostrato che il bezafibrato in combinazione con l'UDCA è stato ben tollerato, ha normalizzato i parametri prognostici biochimici, ha migliorato la stanchezza e il prurito e ha impedito la progressione della rigidità epatica e il peggioramento del punteggio del test ELF, i questi ultimi entrambi fattori predittivi di insufficienza epatica e mortalità.

“Questo studio è il primo grosso trial sull'utilizzo dei fibrati in pazienti con colangite biliare primitiva che non hanno risposto adeguatamente all'UDCA e fornisce prove a supporto dell'impiego di una combinazione di fibrati e UDCA in questa popolazione, nella quale porta a una normalizzazione dei test di funzionalità epatica, migliora i sintomi e previene la progressione della malattia epatica” ha affermato l'autore principale del lavoro, **Christophe Corpechot**, del Reference center for Inflammatory Biliary Diseases del Saint-Antoine University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Circa il 30-40% dei pazienti con colangite biliare primitiva, ha spiegato il professore, non risponde adeguatamente al trattamento con UDCA ed è, quindi, ad alto rischio di complicanze epatiche e di progressione della malattia, che può richiedere un trapianto di fegato e ridurre i tassi di sopravvivenza. Questa fetta di pazienti necessita, pertanto, di ulteriori trattamenti.

Nel dicembre scorso, la European Medicines Agency ha dato il suo via libera all'acido obeticolico, in combinazione con l'UDCA, per il trattamento di questi soggetti. La combinazione di un fibrato con l'UDCA potrebbe essere un'opzione alternativa, ma finora le prove della sua validità si limitavano a piccoli studi controllati, non in cieco e con un follow-up limitato.

Per superare queste limitazioni, Corpechot e i colleghi hanno disegnato e condotto lo studio BEZURSO, un trial randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, in cui si è valutato il bezafibrato per il trattamento della colangite biliare primitiva in 100 pazienti affetti dalla malattia che avevano risposto in modo incompleto all'UDCA.

I partecipanti sono stati assegnati in parti uguali al trattamento per 2 anni con bezafibrato 400 mg/die o un placebo, in entrambi i casi in combinazione con UDCA 13-15 mg/kg/die, e gli autori hanno monitorato i parametri clinici e biochimici ogni 3 mesi.

L'endpoint primario era rappresentato dalla normalizzazione dei test di funzionalità epatica (bilirubina totale, fosfatasi alcalina, AST, ALT, albumina e tempo di protrombina) a 24 mesi e i due gruppi di trattamento, ha riferito Corpechot, avevano caratteristiche simili al basale.

L'endpoint primario è stato raggiunto da 15 pazienti (il 30%) nel gruppo trattato con bezafibrato, mentre nel gruppo placebo nessuno ha centrato quest'obiettivo ( $P < 0,0001$ ). La normalizzazione della fosfatasi alcalina si è osservata nel 67% dei pa-

zienti del gruppo bezafibrato e, di nuovo, nessuno dei controlli ha raggiunto questo risultato.

Inoltre, nel gruppo trattato con il fibrato, l'affaticamento e il prurito sono diminuiti in modo significativo, così come i marcatori surrogati della fibrosi epatica (la rigidità epatica e l'ELF score), mentre nel gruppo di controllo, per esempio, il prurito è rimasto invariato e la rigidità epatica è addirittura aumentata.

L'incidenza degli eventi avversi gravi è risultata simile nei due gruppi di trattamento e quella delle complicazioni epatiche della fase terminale identica (4% in entrambi i gruppi).

“Questo studio potrebbe avere un impatto importante sulla pratica clinica, in quanto dimostra che i pazienti con colangite biliare primitiva che non rispondono adeguatamente al trattamento attuale con UDCA potrebbero ottenere un notevole beneficio con un trattamento supplementare con bezafibrato, un farmaco già utilizzato per il trattamento dell'ipercolesterolemia” ha commentato **Marco Marzoni**, professore di gastroenterologia dell'Università Politecnica delle Marche - Ospedali Riuniti di Ancona, e membro del comitato scientifico dell'EASL.

**Alessandra Terzaghi**

## Bibliografia

C. Corpechot, et al. A 2-year multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate biochemical response to ursodeoxycholic acid therapy (BEZURSO). EASL 2017; abstract LBO-01.



# MICROBIOTA

→ Encefalopatia epatica, trapianto di microbiota fecale migliora le funzioni cognitive

# ENCEFALOPATIA EPATICA, TRAPIANTO DI MICROBIOTA FECALE MIGLIORA LE FUNZIONI COGNITIVE

Il trapianto di microbiota fecale fornito da un donatore sano in pazienti affetti da encefalopatia epatica (un declino della funzionalità cerebrale associato a malattie epatiche gravi) ha dimostrato di essere un trattamento sicuro e di migliorare le funzioni cognitive rispetto allo standard di cura per questa condizione (lattulosio e rifaximina) in uno studio randomizzato presentato al meeting annuale della European Association for the Study of Liver (EASL).

Inoltre, nel gruppo sottoposto al trapianto di microbiota fecale e trattato con antibiotici si è registrato un minor numero di ospedalizzazioni rispetto al gruppo trattato con lo standard di cura: due contro 11 (IQR 83 giorni). In particolare, vi è stata una significativa riduzione dei ricoveri dovuti a encefalopatia epatica

ricorrente, che sono stati sei nel gruppo trattato con lo standard di cura contro nessuno nel braccio sottoposto al trapianto fecale.

Il trapianto di microbiota fecale associato al trattamento antibiotico è risultato anche ben tollerato e senza effetti collaterali gravi. Inoltre, si è visto che il trapianto di microbiota fecale e la terapia antibiotica hanno ripristinato le variazioni della composizione microbica del corpo associate agli antibiotici.

“L’encefalopatia epatica è una condizione grave e una delle principali cause di ricovero in ospedale legato a una recidiva, nonostante il trattamento con la terapia standard” ha ricordato **Jasmohan Bajaj**, della Virginia Commonwealth University di Richmond, durante la sua presentazione.



## Approccio innovativo e promettente

“I risultati di questo studio dimostrano che in pazienti con encefalopatia epatica, un trapianto di batteri fecali migliora le funzioni cerebrali più dello standard di cura e riduce il numero di ricoveri ospedalieri, inclusi quelli dovuti a encefalopatia epatica ricorrente. Il trapianto di feci rappresenta, dunque, un approccio innovativo e promettente per curare questa condizione, e aspettiamo con ansia che si facciano ulteriori studi per confermare i nostri risultati” ha aggiunto il ricercatore.

Per giungere a queste conclusioni, Bajaj e i colleghi hanno arruolato 20 uomini affetti da cirrosi epatica che avevano avuto episodi ricorrenti di encefalopatia epatica prima dell’inizio dello studio e li hanno assegnati in parti uguali al trattamento con lattulosio e rifaximina (lo standard di cura) o con antibiotici ad ampio spettro per cinque giorni più un singolo trapianto di microbiota fecale ottenuto da un singolo donatore sano e somministrato mediante un clistere, continuando poi con lo standard di cura.

I partecipanti sono stati seguiti per un massimo di 150 giorni dopo la randomizzazione e gli autori hanno osservato che i punteggi migliori nei test cognitivi come il PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score), specifico per l’encefalopatia epatica, e lo Stroop App (un altro test utilizzato per valutare le disfunzioni cognitive), sono stati ottenuti proprio da chi era stato sottoposto al trapianto di microbiota fecale.

Il MELD score è aumentato in modo significativo dopo il trattamento con gli antibiotici (delta 1,7;  $P < 0,001$ ) ma è tornato al valore basale dopo il trapianto fecale (delta -0,2,  $P = 0,5$ , il giorno 20).

Questo approccio ha anche comportato un aumento dei ceppi benefici di batteri, tra cui Bifidobacteriaceae e Lactobacillaceae.

## Niente miglioramenti significativi con lo standard di cura

Nello braccio trattato solo con lo standard di cura, invece, non si sono osservate variazioni significative della composizione del microbiota, dei punteggi dei test cognitivi e del MELD score.

Nel complesso, solo uno dei pazienti sottoposto al trapianto di feci ha mostrato una diminuzione della funzione cognitiva, tuttavia questo soggetto aveva livelli basali più alti di Proteobacteria (un gruppo di batteri che comprende una vasta gamma di agenti patogeni quali Escherichia, Salmonella, Vibrio e Helicobacter), che non hanno risposto al trapianto fecale.

“Questo studio è il primo trial randomizzato a dimostrare che il trapianto fecale potrebbe essere di beneficio per i pazienti con encefalopatia epatica. I risultati incoraggianti ottenuti aprono nuovi percorsi di ricerca per capire come manipolare al meglio il microbiota intestinale nei pazienti con encefalopatia epatica” ha commentato **Tom Karlsen**, del Rikshospitalet dell’Università di Oslo, e vice segretario dell’EASL.

Inoltre, ha aggiunto il professore, “forniscono la prova di concetto del probabile impatto benefico di tali interventi, in aggiunta a quanto già noto per gli antibiotici non assorbibili come la rifaximina”.

## L’encefalopatia epatica

L’encefalopatia epatica è una delle principali complicanze della cirrosi e si manifesta quando il fegato non riesce a rimuovere dal sangue alcune tossine e sostanze chimiche, come l’ammoniaca, che di conseguenza si accumulano e arrivano al cervello. Inoltre, è una delle cause principali di ricoveri ripetuti a causa della sua tendenza a recidivare, nonostante il trattamento.

Può manifestarsi improvvisamente in persone con insufficienza epatica acuta, ma più spesso si osserva nei pazienti con malattia epatica cronica e i sintomi comprendono confusione lieve, dimenticanza, scarsa concentrazione e alterazioni dell'umore o della personalità, ma possono progredire verso ansia estrema, attacchi epilettici, confusione grave, discorsi sconclusionati e lentezza nei movimenti.

Il primo passo del trattamento è identificare e trattare tutti i fattori che causano l'encefalopatia epatica. Una volta che l'episodio è risolto, un ulteriore trattamento mira a ridurre la produzione e l'assorbimento di tossine, come l'ammoniaca. In generale, per ridurre la probabilità di un nuovo episodio di encefalopatia epatica si utilizzano lattulosio e rifaximina. Tuttavia, questa complicanza rimane una delle cause principali di ospedalizzazione e ospedalizzazioni ripetute in pazienti con cirrosi, nonostante l'impiego della terapia standard.

**Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

*J. Bajaj, et al. Fecal Microbiota Transplant Using a Precision Medicine Approach is Safe, Associated with Lower Hospitalization Risk and Improved Cognitive Function in Recurrent Hepatic Encephalopathy. EASL 2017; abstract PS085.*





# EPATOPATIA E MALATTIA EPATICA CRONICA

- Profilassi a lungo termine con norfloxacina può ridurre la mortalità a breve termine nei pazienti con epatopatia avanzata a rischio vita
- Cirrosi scompensata, trattamento a lungo termine con albumina migliora la sopravvivenza

# PROFILASSI A LUNGO TERMINE CON NORFLOXACINA PUÒ RIDURRE LA MORTALITÀ A BREVE TERMINE NEI PAZIENTI CON EPATOPATIA AVANZATA A RISCHIO VITA

Nei pazienti con cirrosi in classe C Child-Pugh, uno stadio molto grave e avanzato della malattia epatica, una profilassi prolungata con norfloxacin riduce la mortalità a 6 mesi e sembra anche ridurre il rischio di infezioni. Sono queste le conclusioni di uno studio multicentrico francese di fase III presentato ad Amsterdam durante il congresso della European Association for the Study of Liver (EASL).

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, ha anche mostrato che a 12 mesi, cioè 6 mesi dopo il termine della profilassi del trattamento, l'incidenza cumulativa dei decessi è risultata simile tra i pazienti trattati con norfloxacin e i controlli. Tuttavia, i tassi di infezione a 12 mesi sono rimasti inferiori nel gruppo trattato con l'antibiotico rispetto a quello trattato con il placebo.

I pazienti con epatopatia avanzata che hanno una cirrosi presentano prognosi diverse. Il sistema di classificazione Child-Pugh, utilizzato per stimare la prognosi nei pazienti cirrotici, prevede l'assegnazione di un punteggio alla cirrosi che può andare da A a C, dove C rappresenta i casi più avanzati. La classe Child-Pugh C indica, quindi, un paziente con scompenso epatico, una condizione potenzialmente fatale, nella quale la cicatrizzazione dell'organo è così estesa da impedirgli di funzionare correttamente.

La cirrosi scompensata è una delle cause principali di trapianto di fegato. Attualmente, oltre 8500 persone in Europa e oltre 16.000 negli Stati Uniti sono in attesa di poter effettuare un trapianto di fegato e si stima che questi numeri siano destinati ad aumentare.

“Questo studio dimostra che la terapia antibiotica orale a lungo termine può migliorare la prognosi dei pazienti con malattia a rischio vita, ma l'uso eccessivo di antibiotici ad ampio spettro è un argomento che è stato oggetto di discussioni approfondite nel corso degli anni” ha affermato l'autore principale dello studio **Richard Moreau**, dell'Hôpital Beaujon di Clichy”. I risultati di questo studio dimostrano che 6 mesi di terapia con norfloxacin riducono il rischio di infezioni e di decesso nel breve periodo, ma non nel lungo termine” ha aggiunto l'epatologo.

Per affrontare la questione, Moreau e i colleghi hanno arruolato 291 pazienti con cirrosi in classe C Child-Pugh e li hanno assegnati in modo casuale al trattamento con norfloxacin 400 mg o placebo una volta al giorno per 6 mesi e poi li hanno seguiti per altri 6 mesi.

L'outcome primario era rappresentato dalla mortalità a 6 mesi, mentre erano outcome secondari la mortalità a 12 mesi, le infezioni e altre complicanze epatiche a 6 e a 12 mesi.



Dopo 6 mesi di trattamento, gli autori hanno registrato un minor numero di decessi nel gruppo trattato con norfloxacina rispetto al gruppo placebo: 22 (15,3%) contro 36 (24,5%).

Anche il numero di trapianti è risultato inferiore nel gruppo sottoposto alla profilassi antibiotica: 17 (11,8%) contro 15 (10,2%) nel gruppo di controllo.

Dopo 6 mesi di follow-up, l'incidenza cumulativa dei decessi è risultata significativamente più bassa nel gruppo trattato con l'antibiotico rispetto al gruppo placebo (15,5% contro 24,8%; HR 0,59; IC al 95% 0,35-0,99; P = 0,047), ma a 12 mesi è risultata simile nei due gruppi.

Inoltre, dopo 6 mesi di follow-up, un minor numero di pazienti trattati con norfloxacina ha sviluppato un'infezione rispetto al gruppo placebo - 30 (20,8%) contro 46 (31,3%) - e l'incidenza cumulativa delle infezioni a 6 mesi è risultata significativamente più bassa nel gruppo che ha fatto la profilassi rispetto al gruppo di controllo (HR 0,61; IC al 95% 0,39-0,97; P = 0,03). In questo caso, tuttavia, a differenza di quanto osservato per la mortalità, l'incidenza cumulativa degli episodi infettivi è rimasta più bassa

nei pazienti trattati con l'antibiotico rispetto ai controlli anche a 12 mesi.

Invece, l'incidenza cumulativa di qualsiasi altra complicanza epatica (encefalopatia epatica, disfunzione renale ed emorragia gastrointestinale) è risultata simile nei due gruppi, sia a 6 sia a 12 mesi.

“Una traslocazione batterica anomala dall'intestino non solo favorisce lo sviluppo di infezioni batteriche, ma contribuisce anche all'instaurarsi di uno stato cronico proinfiammatorio che caratterizza la cirrosi avanzata, responsabile della disfunzione multiorgano e, in ultima analisi, dell'insufficienza epatica. Pertanto, la somministrazione di norfloxacina a lungo termine può essere considerata come un trattamento che agisce contro un meccanismo fisiopatologico di base” ha commentato **Mauro Bernardi**, del Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna, e membro del comitato direttivo dell'EASL.

“Infatti, fintanto che i pazienti hanno assunto l'antibiotico, si è ridotta non solo l'incidenza delle infezioni batteriche, ma anche la mortalità” ha aggiunto l'esperto.

“Questo risultato favorevole, tuttavia, dovrebbe essere soppesato contro il rischio di selezionare ceppi batteri resistenti agli antibiotici e bisognerebbe fare studi su questo argomento” ha concluso il professore.

**Alessandra Terzaghi**

## Bibliografia

R. Moreau, et al. A randomized trial of 6-month norfloxacin therapy in patients with Child-Pugh class C cirrhosis. EASL 2017; abstract GS001.

# CIRROSI SCOMPENSATA, TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON ALBUMINA MIGLIORA LA SOPRAVVIVENZA

La somministrazione a lungo termine di albumina umana, in aggiunta alla terapia diuretica standard, migliora la percentuale di sopravvivenza dei pazienti con cirrosi scompensata (lo stadio sintomatico della malattia epatica cronica). È questo il risultato più importante dello studio ANSWER, un trial multicentrico indipendente, tutto italiano, presentato al The International Liver Congress™ 2017 ad Amsterdam.

Nello studio ANSWER, il trattamento con albumina umana ha anche migliorato la gestione dell'ascite (cioè l'accumulo di liquidi nella cavità addominale) e la qualità della vita, e ha ridotto l'incidenza delle complicanze gravi della malattia e la necessità di ospedalizzazioni.

La cirrosi scompensata è caratterizzata da una fibrosi grave e una riduzione massiccia delle cellule epatiche, come conseguenza di un danno epatico prolungato e si instaura quando la circolazione e la funzione dell'organo sono compromessi (ipertensione portale e insufficienza epatica). Una volta scompensata, la cirrosi diventa una malattia sistemica, che si associa a disfunzione multi-organo e, in ultima analisi, a una condizione di insufficienza. Di conseguenza, i pazienti con cirrosi scompensata hanno una prognosi sfavorevole, con una probabilità di decesso a un anno pari al 20%.

L'unica terapia curativa attualmente disponibile per i pazienti cirrotici è il trapianto di fegato; pertanto, c'è un importante bi-

sogno non soddisfatto di trovare nuovi trattamenti che migliorino la sopravvivenza nei soggetti con cirrosi scompensata.

L'albumina umana è una proteina relativamente piccola sintetizzata dalle cellule epatiche che svolge un ruolo fondamentale nella regolazione della distribuzione dei fluidi nel corpo. Inoltre, è un potente scavenger delle specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto e lega e trasporta sostanze tossiche esogene ed endogene. A causa della ridotta funzionalità del fegato, i pazienti con cirrosi presentano spesso bassi livelli di albumina nel sangue.

L'albumina umana è stata usata per molti anni per trattare alcune delle complicanze più gravi della cirrosi nel setting acuto. Tuttavia, "finora mancavano solide prove scientifiche che dimostrassero l'efficacia di un trattamento a lungo termine con l'albumina umana per trattare la cirrosi con ascite" ha spiegato Mauro Bernardi, dell'Università di Bologna, autore principale del trial. "Lo studio ANSWER ha chiarito la questione, dimostrando che l'albumina umana aumenta la sopravvivenza e aiuta a gestire meglio l'ascite, oltre a ridurre l'incidenza delle complicanze gravi di questa malattia nel setting acuto" ha aggiunto il professore.

Lo studio, randomizzato e controllato, ha coinvolto 33 centri, presso i quali sono stati arruolati 440 pazienti con cirrosi e ascite non complicata in trattamento con anti-mineralcorticoidi ( $\geq 200$  mg/die) e furosemide ( $\geq 25$  mg/die), assegnati in rapporto 1:1 alla terapia diuretica standard o alla terapia diuretica stan-

dard più l'albumina umana (40 g per via endovenosa due volte alla settimana nelle prime 2 settimane e successivamente una volta alla settimana).

L'endpoint primario era la sopravvivenza complessiva, mentre gli endpoint secondari comprendevano la necessità di paracentesi, l'incidenza delle complicanze della cirrosi, la qualità di vita e i ricoveri ospedalieri.

I pazienti sono stati seguiti per un massimo di 18 mesi e, dei 440 pazienti arruolati, 431 sono stati inclusi nell'analisi intention-to-treat.

Le analisi di Kaplan-Meier hanno evidenziato che la sopravvivenza è stata significativamente più alta nel gruppo trattato con l'albumina umana in aggiunta alla terapia standard rispetto a quello trattato solo con la terapia standard (77% contro 66%;  $P = 0,028$ ), con una riduzione del rischio di decesso del 38%.

Inoltre, la somministrazione di albumina umana ha mostrato di offrire vantaggi statisticamente significativi rispetto alla sola terapia standard in termini di gestione dell'ascite e complicanze della cirrosi.

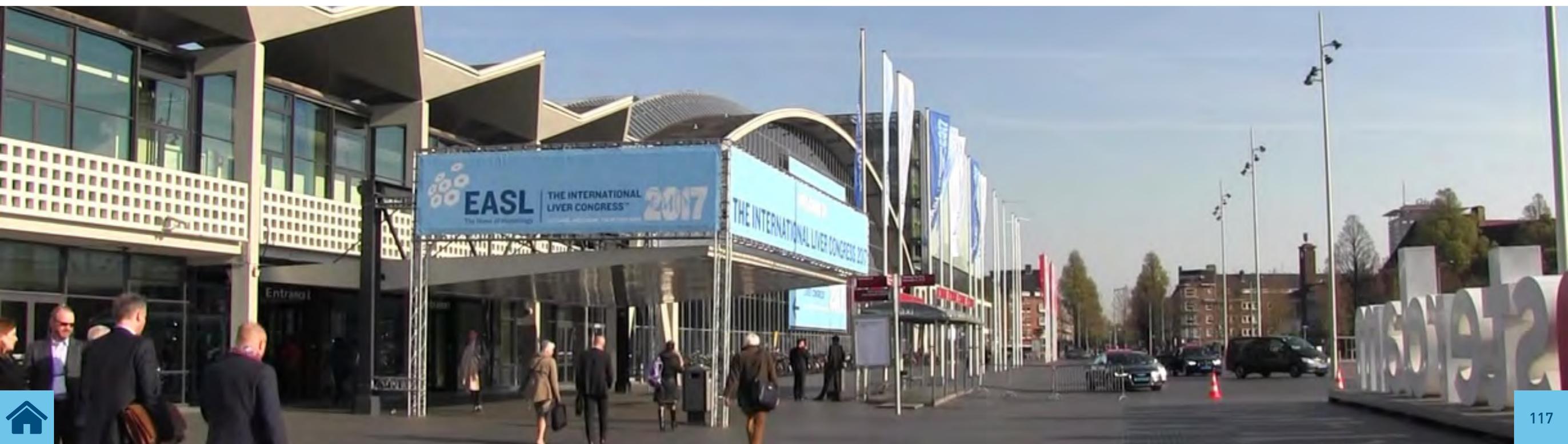
Infine, l'aggiunta dell'albumina alla terapia standard si è associata a una riduzione significativa dei ricoveri ospedalieri (IRR 0,65,  $P < 0,0001$ ) e a un miglioramento della qualità di vita.

“La riduzione della mortalità osservata nel braccio trattato con albumina in questo studio randomizzato e controllato rappresenta un'informazione nuova e importante. Sulla base di questi dati, nei pazienti con cirrosi e ascite bisognerebbe prendere in considerazione la somministrazione settimanale di albumina per prevenire complicazioni potenzialmente letali” ha commentato **Annalisa Berzigotti**, dell'Università di Berna, e membro del consiglio direttivo dell'EASL.

**Alessandra Terzaghi**

## Bibliografia

*P. Caraceni, et al. Long-term albumin administration improves survival in patients with decompensated cirrhosis: final results of the "ANSWER" study. EASL 2017; abstract LBO-08.*





# MALATTIA EPATICA ALCOLICA

→ Cirrosi alcolica, incidenza più alta nei climi freddi e con poche ore di luce

# CIRROSI ALCOLICA, INCIDENZA PIÙ ALTA NEI CLIMI FREDDI E CON POCHE ORE DI LUCE

Nuovi dati presentati ad Amsterdam al The International Liver Congress™ 2017, suggeriscono che nelle regioni del pianeta più fredde e meno soleggiate vi è un'incidenza maggiore di cirrosi alcolica, un'epatopatia legata a un consumo eccessivo di alcol e caratterizzata da una fibrosi irreversibile del fegato.

Un team internazionale di scienziati che ha analizzato i dati provenienti da oltre 190 Paesi ha visto che ogni aumento di temperatura di un grado Celsius era correlato a una diminuzione della frazione attribuibile all'alcol (AAF) della cirrosi pari allo 0,3%.

Un consumo pesante di alcool provoca una percezione di calore, mentre poche ore di luce solare durante il giorno sono risultate correlate alla depressione, che a sua volta può portare a un abuso di alcol. Di conseguenza, i ricercatori hanno ipotizzato che nei paesi più freddi ci sia un consumo elevato di alcol e, quindi, un aumento del peso della cirrosi alcolica.

La cirrosi epatica attribuibile all'alcol rappresenta circa la metà di tutte le cause di cirrosi epatica ed è responsabile di circa 493.000 morti ogni anno in tutto il mondo, pari allo 0,9% dei decessi a livello globale. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'Europa è la regione del mondo in cui il consumo di alcol è maggiore e l'alcol è anche una delle cause principali di malattie epatiche, tra cui la cirrosi epatica, che è causa dell'1,8% di tutti i decessi in Europa e di circa 170.000 decessi all'anno.

“La nostra ricerca rivela che il clima e la posizione geografica di un Paese hanno un'influenza impressionante sull'impatto della



prof. Giovanni Addolorato

Malattia epatica alcolica, dati epidemiologici e possibilità di trattamento

 **GUARDA IL VIDEO**

cirrosi” hanno dichiarato il primo firmatario dello studio, **Neil D. Shah**, e l'autore senior, **Ramon Bataller**, entrambi della University of North Carolina di Chapel Hill. “Via via che le temperature medie e le ore annue di sole diminuiscono e la latitudine aumenta, cresce l'incidenza della cirrosi attribuibile all'alcool. Ciò suggerisce che bere alcol in eccesso per combattere il freddo e il buio potrebbe esporre le persone a un maggior rischio di ammalarsi di cirrosi alcolica”.

Per testare la validità di quest'ipotesi, il team di autori, formato da ricercatori universitari provenienti da Canada, Messico, Spagna e Stati Uniti, ha eseguito un'analisi completa dei dati provenienti da 193 Paesi ricavati dai database dell'OMS e della World Meteorological Organization. Shah e i colleghi hanno raccolto e incrociato informazioni sul consumo pesante di alcool, sul

cosiddetto binge drinking (letteralmente, 'abbuffata alcolica'), sulle temperature medie, sul clima, sulla latitudine e sulle ore di sole annuali, per determinare la loro influenza sulla cirrosi epatica associata all'alcol.

L'analisi univariata ha mostrato un'associazione inversa tra l'AAF e la temperatura media annua e le ore annuali medie di luce solare, e un'associazione positiva tra AAF e latitudine assoluta ( $P < 0,05$ ). Nell'analisi multivariata, dopo aver aggiustato i dati in base al consumo di alcol e alla percentuale di 'binge drinkers' tra i bevitori attivi, le temperature medie e le ore medie di sole temperatura sono rimaste associate in modo indipendente all'impatto della cirrosi epatica associata all'alcol ( $P < 0,05$ ).

"Questi dati supportano l'ipotesi generale che un clima più freddo predisponga alla cirrosi alcolica. Inoltre, climi continentali e polari sembrano associati a una maggiore incidenza della cirrosi associata all'alcol rispetto ad altri climi" scrivono Shah e i colleghi nelle conclusioni.

"Sebbene l'associazione non implichi una causalità, questi dati provocatori forniscono una forte argomentazione a favore della nostra ipotesi secondo la quale la quantità di alcol assunto e, di conseguenza, il rischio di cirrosi associata all'alcol, dipende dalla latitudine. Resta da vedere in che misura altri fattori, come ad esempio i contesti etnici, culturali e religiosi, potrebbero attenuare questa associazione" ha commentato **Francesco Negro**, dell'Ospedale Universitario di Ginevra, e membro del consiglio direttivo dell'EASL.

"Questo importante studio certamente fornisce ulteriori dati all'attuale dibattito su quali misure di politica sanitaria pubblica si debbano intraprendere a seconda del clima per prevenire la cirrosi alcolica" ha concluso il professore.

**Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

*N. D. Shah, et al. Colder weather and fewer sunlight hours increase the weight of alcohol as a cause of cirrhosis worldwide. EASL 2017; abstract PS148.*





# abbvie

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

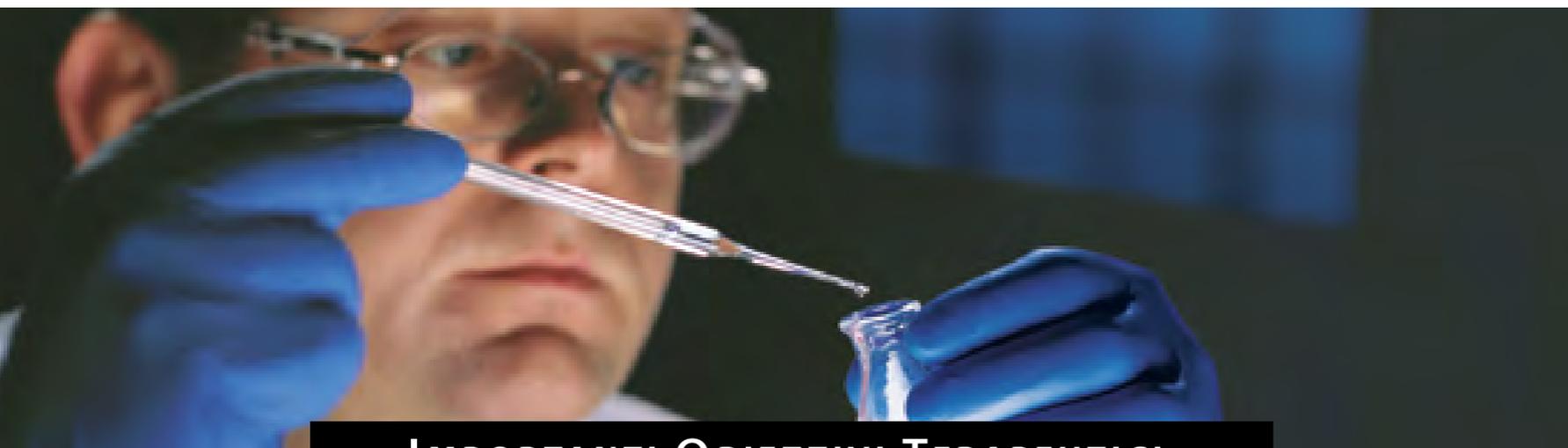
**Per rispondere alla domanda di salute nel mondo, AbbVie unisce lo spirito di un'impresa biotecnologica alla solidità di un'azienda di successo.**

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

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

[abbvie.it](http://abbvie.it)





**IMPORTANTI OBIETTIVI TERAPEUTICI.**



**FARMACI INNOVATIVI.**



**CURE MIGLIORI.**

**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.

Tu cosa ci vedi?



### MSD ci ha visto il primo antibiotico della storia, la penicillina.

.....  
Cercare strade alternative e avere il coraggio di percorrerle fino in fondo. Questo è l'atteggiamento che anima da sempre noi di MSD e ci permette di essere all'avanguardia nella scoperta e nello sviluppo di farmaci innovativi che plasmano i paradigmi di cura e migliorano la vita delle persone. Se il nostro passato, con 179 nuove molecole approvate negli ultimi sessant'anni, ci riempie d'orgoglio, il nostro futuro annuncia nuove importanti conquiste terapeutiche, con circa 40 molecole in fase anche avanzata di sviluppo.  
.....



Ricerca e innovazione per la vita.

## PHARMASTAR

[www.pharmastar.it](http://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](mailto:info@medicalstar.it) - [www.medicalstar.it](http://www.medicalstar.it)



## DIRETTORE RESPONSABILE

**Danilo Magliano**



## PROGETTO E GRAFICA

**Francesca Bezzan**

[www.franbe.it](http://www.franbe.it)

## AVVERTENZE PER I LETTORI

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

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

## HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



**Elisa Spelta** GIORNALISTA



**Alessandra Terzaghi** GIORNALISTA



**Emilia Vaccaro** EDITOR

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

**PHARMASTAR**<sup>★</sup>  
il Giornale on-line sui Farmaci  
**WWW.PHARMASTAR.IT**