



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in:  
Medicina e Chirurgia

**LA QUALITÀ DELLA VITA NEL PAZIENTE AFFETTO DA  
COLANGITE BILIARE PRIMITIVA: IMPATTO DELLE  
TERAPIE DI SECONDA LINEA**

Relatore: Chiar.mo  
Prof. Marco Marzioni

Tesi di Laurea di:  
Beatrice Malefora

Correlatore: Chiar.mo  
Dott. Luca Maroni

*Anno Accademico 2019-2020*



A mio nonno Giovanni.

# INDICE

<b>CAPITOLO 1: LA COLANGITE BILIARE PRIMITIVA</b> .....	6
1.1 Definizione .....	6
1.2 Epidemiologia .....	7
1.3 Eziopatogenesi .....	8
1.4 Anatomia patologica.....	11
1.5 Clinica .....	14
1.5.1 Astenia.....	15
1.5.2 Prurito.....	15
1.5.3 Colestasi cronica.....	15
1.5.4 Complicanze della malattia .....	16
1.7.1 Diagnostica di laboratorio .....	18
1.7.2 Diagnostica strumentale .....	19
1.7.3 Biopsia epatica .....	21
1.7.4 Diagnosi differenziale .....	21
1.9 Cirrosi e gestione dello stadio avanzato di malattia .....	24
1.9.1 Ipertensione portale .....	24
1.9.2 Epatocarcinoma .....	25
1.9.3 Trapianto .....	25
1.10 Stratificazione del rischio.....	26
1.11 Visual Analogue Scale (VAS).....	29
1.12 Qualità della vita: PBC 40.....	30
1.13 Valutazione della risposta alla terapia.....	30
1.14 Terapia.....	32
1.14.1 Acido ursodesossicolico (UDCA) .....	32
1.14.2 Acido obeticolico (OCA) .....	33
1.14.3 Budesonide .....	35
1.14.4 Fibrati .....	35
1.15 Nuove terapie .....	37
1.15.1 Cellule staminali Mesenchimali (MSC).....	37
1.15.2 Metotrexate.....	37
1.15.3 Altre terapie.....	38

1.16 Gestione dei sintomi.....	39
1.16.1 Prurito.....	39
1.16.2 Astenia.....	40
1.16.3 Sindrome secca .....	42
1.16.4 Osteoporosi.....	42
<b>CAPITOLO 2: DESCRIZIONE DELLO STUDIO .....</b>	<b>43</b>
2.1 Obiettivi dello studio.....	43
2.2 Materiali e Metodi.....	44
2.2.1 Popolazione dello studio .....	44
2.2.2 Protocollo dello studio.....	44
2.2.3 Analisi Statistica dei dati.....	45
2.3 Risultati .....	46
2.3.1 Le principali caratteristiche clinico- laboratoristiche- strumentali del campione selezionato..	46
2.3.2 Analisi di confronto del PBC-40 negli anni 2018 e 2019.....	48
2.3.3 Confronto del Visual Analogue Scale tra il 2018 e il 2019.....	52
2.3.4 Terapia con acido ursodesossicolico .....	54
2.3.5 Efficacia terapeutica dell'acido obeticolico prima e dopo la terapia.....	57
2.3.6 Efficacia terapeutica del Bezafibrato prima e dopo la terapia.....	66
2.4 Discussione.....	75
2.5 Conclusione.....	84
BIBLIOGRAFIA.....	85
RINGRAZIAMENTI .....	91
ALLEGATI .....	92
PBC 40 .....	92
Visual Analogue Scale (VAS).....	100

# CAPITOLO 1: LA COLANGITE BILIARE PRIMITIVA

## 1.1 Definizione

La colangite biliare primaria (precedentemente nota come cirrosi biliare primaria, PBC) è una malattia epatica autoimmune, in cui un ciclo di lesioni immunomediate delle cellule epiteliali biliari, insieme a colestasi e fibrosi progressiva possono culminare nel tempo in una cirrosi biliare allo stadio terminale. <sup>1</sup>

E' stata descritta per la prima volta da Addison & Gull nel 1851. Inizialmente veniva chiamata "cirrosi biliare primaria" per il fatto che la PBC veniva diagnosticata solamente ad uno stadio finale di malattia, in cui la funzionalità epatica era già in parte compromessa per la presenza di cirrosi o "xantomatosi" in base alla tipica formazione di xantoma con accumulo di esteri del colesterolo nella pelle intorno agli occhi, in associazione con la distruzione infiammatoria di piccoli dotti intraepatici che portano a una cirrosi di tipo biliare. La formazione di xantomi, tuttavia, non è più un segno molto comune in questo disturbo. <sup>2</sup>

Tuttavia, è stato successivamente riconosciuto che l'uso del termine "cirrosi" è un termine improprio nei pazienti che presentano una malattia in stadio precoce.

Nei primi studi, una percentuale significativa di pazienti affetti da PBC presentava ittero e cirrosi scompensata e praticamente tutti questi pazienti sono deceduti per cirrosi e insufficienza epatica entro 10 anni dalla diagnosi. Ora, < 50% dei pazienti ha documentato lo sviluppo di cirrosi e la sopravvivenza mediana senza trapianto di pazienti trattati con UDCA è > 20 anni.

Poiché molti pazienti con PBC non hanno e non svilupperanno mai cirrosi, questa etichetta ha comprensibilmente turbato molti pazienti con PBC, che ora hanno spinto per un cambiamento. <sup>3</sup>

Proprio per via di queste incongruenze date dalla terminologia, nel 2015 la Canadian Liver Foundation in collaborazione con l'Associazione europea e l'American Association for the Study of Liver hanno riconosciuto formalmente il passaggio dalla "cirrosi biliare primaria" alla "colangite biliare primaria".

Ciò ha implicazioni importanti per i pazienti: rimuove l'etichetta della cirrosi e della sua prognosi sfavorevole, così come le implicazioni sull'abuso di alcol. La sua rimozione inoltre ricorda ai pazienti che stanno vivendo con questa sindrome, non morendo di essa e migliora le loro opportunità sul posto di lavoro e nella vita sociale di tutti i giorni. <sup>4</sup>

## 1.2 Epidemiologia

La PBC è considerata una malattia che colpisce prevalentemente le donne, intorno alla quarta - quinta decade, con rapporti femmine: maschi (F: M) fino a 10:1.<sup>5</sup> Tuttavia alcuni dati recenti dimostrano l'aumento della prevalenza della malattia anche nel sesso maschile, nonostante la predominanza femminile risulta ancora non essere del tutto spiegata.

Il motivo di questa differenza non è noto, ma uno studio relativamente recente ha rivelato che la monosomia cromosomica X era più comune nelle donne con PBC a differenza del cromosoma maschile Y che è meno associato con la PBC; questa scoperta suggerisce che i geni correlati alle immunodeficienze legate al cromosoma X possono portare alla formazione di granuloma e livelli elevati di IgM, entrambi presenti nella PBC.<sup>6</sup>

I tassi di incidenza suggeriscono una prevalenza di malattia probabile di 35/100000 abitanti, con un'incidenza annuale di 2-3/100000; ciò è attribuito alle differenze etniche nelle popolazioni di studio, nei metodi e nell'accertamento dei casi. La maggior parte degli studi epidemiologici viene eseguita nei paesi sviluppati.<sup>5</sup>

La più alta prevalenza è stata segnalata in Gran Bretagna e Paesi scandinavi, suggerendo un gradiente ovest-est e nord-sud. La maggior parte dei dati sulla popolazione europea proviene da studi nei paesi dell'Europa occidentale.<sup>7</sup>

### 1.3 Eziopatogenesi

Come altre malattie autoimmuni, la PBC è una malattia multifattoriale che si pensa sia causata da interazioni tra geni e fattori scatenanti ambientali.

La rilevanza della predisposizione genetica nella PBC è evidente con il clustering familiare, in cui la prevalenza dei pazienti con PBC aumenta tra parenti di primo grado e fratelli di pazienti. Il tasso di concordanza della PBC è del 63% nei gemelli monozigoti, che è superiore a quello di altre malattie autoimmuni. Studi caso-controllo e studi che utilizzano tecnologie moderne come GWAS, hanno dimostrato il contributo sia degli alleli HLA sia di oltre 40 alleli non HLA.<sup>8</sup>

Gli autoanticorpi sono elementi distintivi delle malattie autoimmuni (AID), nello specifico gli anticorpi anti-mitocondri (AMA) sono rilevati in circa il 95% dei pazienti con PBC; essi sono diretti contro un epitopo altamente specifico all'interno del dominio lipoilico delle subunità E2 del complesso 2-oxo-acido deidrogenasi (2-OADC), con la subunità E2 della piruvato deidrogenasi (PDC-E2) come antigene mitocondriale immunodominante.<sup>9</sup>

Altri anticorpi osservati in circa il 25% dei pazienti sono gli anti-gp210, che riconoscono una glicoproteina dei pori nucleari e gli anticorpi anti-Sp-100 che riconoscono una proteina 53-kDa importante anche nella leucemia promielocitica (PML).

Anticorpi anticentromero sono stati osservati anche nella PBC, con un'apparente associazione con ipertensione portale.<sup>10</sup>

La senescenza dei colangiociti è stata osservata in precedenza in varie malattie del fegato come risposta al danno in corso nell'epitelio biliare. Quando senescenti, i colangiociti attivano il cosiddetto fenotipo secretorio associato alla senescenza (SASP) che è caratterizzato dalla secrezione di citochine e chemochine coinvolte nelle risposte delle cellule helper (Th) CD4<sup>+</sup> tra i quali IL-6, IL-23, CCL20 e TGFβ (mediatori coinvolti nell'induzione e nel reclutamento di cellule Th17).<sup>11</sup>

I colangiociti sono quindi riconosciuti erroneamente come estranei dal sistema immunitario, in particolare dai linfociti T, CD4 e CD8, con conseguente produzione di interleuchina IL-12, interferone (IFN)-γ, produzione di ROS<sup>1</sup> (che porta alla perossidazione lipidica e ad ulteriori apoptosi BEC e disfunzione mitocondriale) fino ad un quadro di fibrosi dei dotti e del parenchima circostante.

Si è evidenziato che le strutture maggiormente coinvolte siano i dotti intraepatici in particolar modo a livello dello scambiatore Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e del glicocalice.<sup>12</sup>

Inoltre è stato appurato il coinvolgimento del recettore nucleare degli acidi biliari Farnesoide X (FXR) coinvolto nella sintesi e nel flusso degli acidi biliari.<sup>13</sup>

Essendo coinvolto nella regolazione delle citochine pro-infiammatorie dipendenti dalla NFκB, prove più recenti suggeriscono infatti che l'attivazione di questo recettore potrebbe avere effetti anti-infiammatori ed epatoprotettivi.

E' stato suggerito tramite un esperimento condotto sui ratti che la stimolazione di FXR può essere protettiva contro la fibrosi: ad esempio, la somministrazione di agonisti della FXR può ridurre la fibrosi attraverso un meccanismo dipendente da SHP che impedisce la sintesi di collagene  $\alpha$  da parte di cellule stellate epatiche.

Inoltre, FXR può interagire con PPAR $\gamma$  per prevenire la transdifferenziazione delle cellule stellate epatiche, causando successivamente una riduzione della fibrosi. <sup>11</sup>

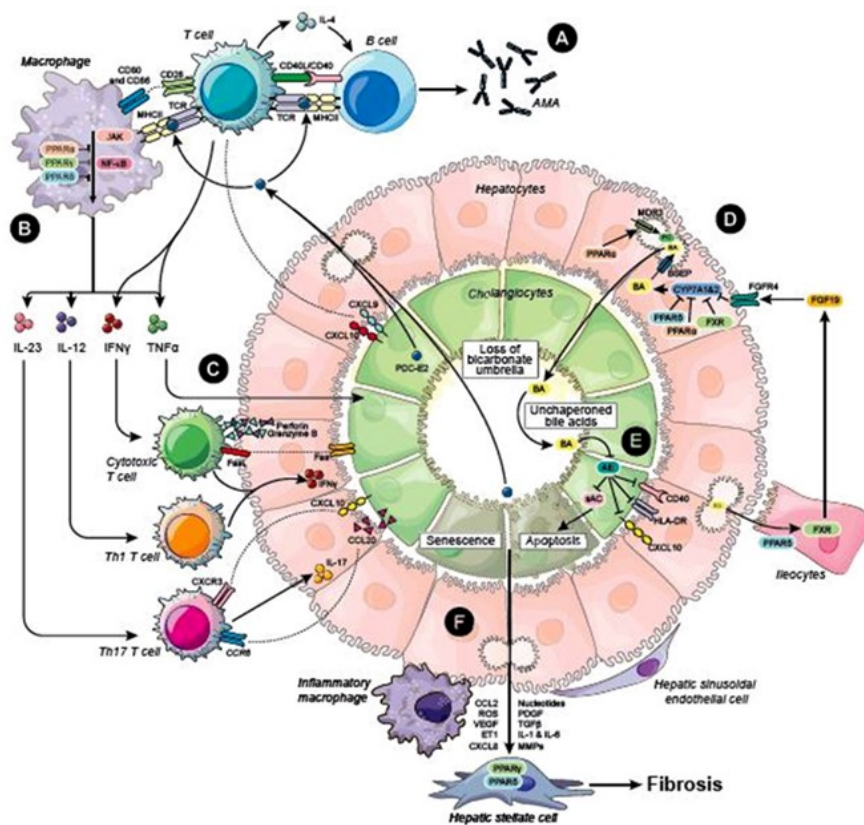


Figura 1: Patogenesi della colangite biliare primitiva<sup>16</sup>

Recentemente, il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) 19 e il suo recettore, FGFR4, sono stati postulati come potenziali bersagli terapeutici: FGF19 viene rilasciato in risposta all'attivazione di FXR ed è uno dei due meccanismi di feedback esistenti per regolare la sintesi primaria di acido biliare.

Oltre alla capacità di ridurre la quantità di acidi biliari primari prodotti dal fegato, si ritiene che l'FGF19 abbia effetti antinfiammatori e altri effetti protettivi. <sup>11</sup>

Mentre studi di associazione su tutto il genoma hanno rivelato una serie di geni sensibili che contribuiscono all'eziologia, i fattori scatenanti ambientali rimangono poco compresi.

L'infezione batterica e gli xenobiotici sono stati proposti come fattori ambientali candidati che possono spiegare la perdita della tolleranza e la produzione di autoanticorpi antimitocondriali primari specifici della colangite biliare.

Tra i batteri coinvolti si ha *Escherichia coli*, in quanto *E. coli* PDC-E2 è molecolarmente simile al PDC-E2 umano, il bersaglio immunodominante degli AMA; un altro batterio di interesse è il *Novosphingobium aromaticivorans*, un ubiquitario batterio metabolizzante xenobiotico.

Oltre ai batteri, è stato studiato anche il coinvolgimento dei retrovirus endogeni nell'immunopatologia della PBC.

Un'ampia quantità di dati epidemiologici indica che gli xenobiotici sono probabilmente coinvolti nello sviluppo della PBC. Studi caso-controllo hanno suggerito che l'uso frequente di smalto per unghie è associato ad una maggiore suscettibilità alla colangite biliare primaria: in particolare la 2-ottinamide, il coniugato derivato dall'acido 2-ottinico presente nei cosmetici, nei rossetti e in alcune gomme da masticare.

In generale si ritiene che l'autoimmunità si sviluppi in ospiti geneticamente sensibili con fattori scatenanti dall'ambiente. <sup>14</sup>

L'analisi epigenetica a livello del genoma ha rivelato differenze significative nei profili di metilazione, nella variazione del numero di copie e nell'espressione genica in tre gemelli monozigoti e otto coppie di fratelli discordanti per PBC. <sup>15</sup>

Infine, è stato suggerito anche il coinvolgimento del microbiota intestinale nella patogenesi della malattia autoimmune: uno studio comparativo ha riscontrato disbiosi intestinale nei pazienti con PBC, che è stata parzialmente risolta con il trattamento UDCA.

## 1.4 Anatomia patologica

La valutazione istopatologica del tessuto bioptico epatico nella PBC deve essere correlata con le caratteristiche cliniche e immunologiche, data la frequente natura irregolare della PBC in tutto il fegato, nonché l'importanza di riconoscere che, nelle prime fasi della malattia, le caratteristiche potrebbero essere assenti.

I segni distintivi della PBC comprendono la colangite linfocitica granulomatosa distruttiva che colpisce i dotti biliari interlobulari e settali portando a una progressiva perdita del dotto biliare, colestasi cronica, fibrosi e cirrosi.<sup>17</sup>

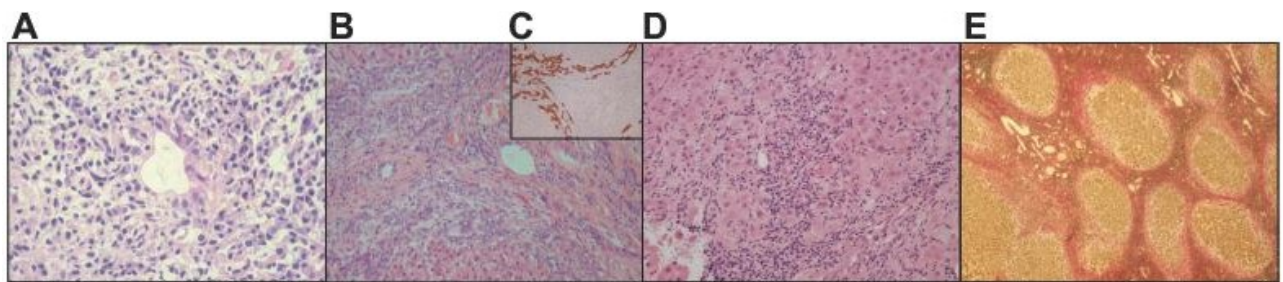


Figura 2: Anatomopatologia della PBC<sup>16</sup>: quadro infiammatorio iniziale (A); epatite da interfaccia e fibrosi periportale (B) e (C); necrosi e fibrosi a ponte (D); cirrosi (E)

I sistemi di stadiazione classici della PBC dividono la lesione istologica, rilevabile tramite biopsia epatica, in quattro fasi: lesioni floride del dotto e infiammazione portale (stadio 1), epatite di interfaccia, proliferazione duttulare e fibrosi periportale (stadio 2), necrosi e fibrosi a ponte (stadio 3) e cirrosi (stadio 4).

L'infiltrato infiammatorio è costituito principalmente da linfociti e cellule mononucleari strettamente attaccate alla membrana basale dei colangiociti sottoposti a necrosi, può contenere anche macrofagi e cellule polimorfonucleate e occasionalmente granulomi epitelioidi in cui sono presenti cellule dendritiche.

Gli infiltrati infiammatori spesso comprimono e ocludono le venule del sistema portale: generalmente, le venule epatiche terminali vengono mantenute nella loro posizione centrale con rischio di progressione in fibrosi e talvolta anche cirrosi.

Le lesioni dei dotti biliari rappresentano invece lesioni focali che esibiscono un intenso infiltrato infiammatorio e necrosi periduttale: ne può scaturire una duttopenia, ossia presenza di dotti biliari in <50% delle vie del sistema portale.

L'epatite da interfaccia è caratterizzata da necrosi linfocitaria e da necrosi biliare associata a colestasi: la prima è costituita da necrosi epatocellulare o apoptosi associata a cellule linfocitiche; la necrosi biliare invece, presenta una sorprendente reazione di proliferazione duttulare, accompagnata da edema, infiltrazione di neutrofili, fibrosi periduttulare ed epatociti necrotici.<sup>6</sup>

Lo stadio terminale e irreversibile che corrisponde ad un quadro di cirrosi è contraddistinto dal punto di vista istologico da iperproduzione di collagene destinato alla produzione di fibrosi diffusa; ad esso si associano una distruzione del lobulo epatocitario nonché la formazione dei noduli di rigenerazione.

Questo quadro anatomopatologico terminale è compatibile con un possibile esito in insufficienza epatica e richiede in alcuni casi di ricorrere al trapianto come trattamento risolutivo.

Recentemente gli autori hanno proposto un nuovo sistema di stadiazione descritto da Nakanuma per la classificazione della cirrosi biliare primaria (PBC), che somma (secondo uno score da 0 a 3) i punteggi individuali di fibrosi, perdita del dotto biliare e gravità della colestasi cronica, basata sulla deposizione proteica associata all'orceina.<sup>18</sup>

Questa classificazione permette di valutare lo stadio della malattia e fornisce un sistema separato per la classificazione dell'attività necroinfiammatoria sulla base delle caratteristiche colangitiche e di quelle epatiche.

Inoltre questa stadiazione si correla bene con le caratteristiche cliniche e di laboratorio, così come è utile sia nel prevedere le risposte al trattamento e gli eventuali esiti avversi.

I punteggi ottenuti sono convertiti in un sistema di stadiazione con uno stadio iniziale di lieve entità (somma del punteggio 0) fino ad uno stadio 4 terminale di maggiore severità (somma del punteggio 7-9).

<b>Scoring of fibrosis</b>	
Score 0	No portal fibrosis, or fibrosis limited to portal tracts
Score 1	Portal fibrosis with periportal fibrosis or incomplete septal fibrosis
Score 2	Bridging fibrosis with variable lobular disarray
Score 3	Liver cirrhosis with regenerative nodules and extensive fibrosis
<b>Scoring of bile duct loss</b>	
Score 0	No bile duct loss
Score 1	Bile duct loss in < 1/3 of portal tracts
Score 2	Bile duct loss in 1/3–2/3 of portal tracts
Score 3	Bile duct loss in > 2/3 of portal tracts
<b>Scoring of deposition of orcein-positive granules</b>	
Score 0	No deposition of granules
Score 1	Deposition of granules in several periportal hepatocytes in < 1/3 of portal tracts
Score 2	Deposition of granules in variable periportal hepatocytes in 1/3–2/3 of portal tracts
Score 3	Deposition of granules in many hepatocytes in >2/3 of portal tracts

Tabella 1: Punteggio della cirrosi biliare primaria<sup>18</sup>

<b>Stage</b>	Sum of score: fibrosis, bile duct loss and deposition of orcein-positive granules
Stage 1 (no progression)	0
Stage 2 (mild progression)	1–3
Stage 3 (moderate progression)	4–6
Stage 4 (advanced progression)	7–9
<b>Stage</b>	Sum of score: bile duct loss and fibrosis
Stage 1 (no progression)	0
Stage 2 (mild progression)	1–2
Stage 3 (moderate progression)	3–4
Stage 4 (advanced progression)	5–6

Tabella 2: Stadiazione della cirrosi biliare primaria<sup>18</sup>

<b>Cholangitis activity</b>	
CA 0 (no activity)	No cholangitis, but mild duct epithelial damage may be present
CA 1 (mild activity)	Chronic cholangitis in < 1/3 of portal tracts
CA 2 (moderate activity)	Chronic cholangitis in 1/3–2/3 of portal tracts
CA 3 (marked activity)	Chronic cholangitis in > 2/3 of portal tracts
<b>Hepatitis activity</b>	
HA 0 (no activity)	No interface hepatitis, and no or minimum lobular hepatitis
HA 1 (mild activity)	Focal interface hepatitis in a few portal tract(s), and focal necrosis in the parenchyma
HA 2 (moderate activity)	Moderate interface hepatitis in several portal tracts, and variable lobular hepatitis
HA 3 (marked activity)	Moderate–marked interface hepatitis in many portal tracts, or bridging or zonal necrosis, or both

Tabella 3: Classificazione delle attività necroinfiammatorie della cirrosi biliare primaria<sup>18</sup>

## 1.5 Clinica

La qualità della vita quotidiana è condizionata in maniera differente in ogni paziente, sia per la diversa manifestazione clinica che la malattia ha nelle diverse persone, sia per come ogni individuo accetta e convive con una patologia che ha un andamento cronico e non risolutivo.<sup>19</sup>

I sintomi clinici comuni della PBC comprendono astenia, prurito, debolezza, sonnolenza diurna, perdita di peso, xantelasma palpebrarum, ittero, iperpigmentazione della pelle, fastidio addominale superiore, epatosplenomegalia, osteodistrofia, osteoporosi, colelitiasi, sindrome da malassorbimento sebbene all'incirca il 50% dei pazienti con PBC sia asintomatico alla diagnosi.

I pazienti con PBC normalmente soffrono di prurito e astenia, indipendentemente dalla gravità della malattia.<sup>20</sup> Si può rilevare una carenza di vitamina D liposolubile nel siero, in particolare nei pazienti con PBC in stadio avanzato. In generale, sebbene il principale organo bersaglio sia il fegato, possono anche essere coinvolti più sistemi, come l'ipertensione polmonare correlata alla malattia polmonare interstiziale (ILD) e disfunzione esofagea. La PBC è spesso accompagnata da nefrite, malattie del tessuto connettivo (CTD), carcinoma epatocellulare e altre malattie rare.

La coesistenza di queste malattie aumenta spesso la difficoltà di stabilire una diagnosi esatta.

Clinical features	Prevalence	Mechanism
Fatigue	20%-85%	Excessive manganese deposits in globus pallidum, elevated inflammatory cytokines
Pruritus	20%-75%	Cholestasis, increased opiodergic tone
Jaundice	10%-60%	Cholestasis
Xanthomas	15%-50%	Hypercholesterolemia and hyperlipidemia
Osteoporosis	35%	Disturbances in bone remodeling due to metabolic changes in PBC
Dyslipidemia	> 75%	Reduction in biliary secretion of cholesterol. Toxic effects of unconjugated bilirubin

Tabella 4: Caratteristiche cliniche della PBC <sup>6</sup>

### 1.5.1 Astenia

L'astenia non è una condizione rara nei pazienti con PBC ed è correlato a una qualità di vita inferiore. Poiché il sintomo dell'astenia è aspecifico, multifattoriale e potenzialmente invalidante, è necessario considerare ed escludere condizioni come anemia, diabete, ipotiroidismo e depressione.

È tipicamente identificato con un sottogruppo di pazienti affetti da PBC che sono prevalentemente giovani donne con una malattia particolarmente attiva, una risposta non ottimale alla terapia UDCA e hanno maggiori probabilità di sviluppare cirrosi epatica e sue complicanze. Al momento, non esiste una terapia farmacologica speciale per la gestione dell'astenia correlato alla PBC e nessun miglioramento significativo dopo il trapianto di fegato.

L'efficacia clinica di modafinil nel trattamento per 12 settimane, si è dimostrata sicura e ragionevolmente ben tollerata in studi clinici di fase II randomizzati, controllati con placebo.<sup>20</sup>

Un approccio strutturato alla gestione, quantificando l'affaticamento e i suoi impatti (attraverso l'uso di strumenti come la misura QoL PBC-40), affrontando i fattori che contribuiscono ed esacerbando e supportando i pazienti per far fronte al suo impatto, si è dimostrato efficace.<sup>17</sup>

### 1.5.2 Prurito

Il prurito è il sintomo più specifico e impattante; anch'esso è correlato ad una qualità di vita inferiore.<sup>21</sup> Oltre i due terzi dei pazienti con PBC manifestano prurito durante il processo della malattia; rispetto ai pazienti con PBC asintomatica senza prurito, i pazienti con PBC sintomatica con prurito più frequentemente soffrono di cirrosi epatica e delle sue complicanze correlate e hanno meno probabilità di rispondere al trattamento UDCA. Per la valutazione dell'entità e gravità del prurito, il paziente viene sottoposto alla Visual Analogue Scale (VAS).

Per il trattamento, i sequestranti della bile tra cui la colestiramina, sono usati come terapia di prima linea.<sup>17</sup>

L'asse di segnalazione dell'acido lisofosfatidico prodotto dall'enzima autotaxina (ATX) può svolgere un ruolo vitale nella nosogenesi del prurito ed è stato recentemente collegato al prurito nella PBC, suggerendo una nuova terapia di targeting molecolare.<sup>20</sup>

### 1.5.3 Colestasi cronica

La PBC è una malattia colestatica cronica e in quanto tale l'ipercolesterolemia è un riscontro comune in questi pazienti<sup>22</sup>; tuttavia, sembra che l'ipercolesterolemia dei pazienti affetti da PBC non sia associata ad un aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari clinicamente rilevanti, sia fatali che non fatali.

Infatti, tramite la misurazione dello spessore intimo-medio (IMT) dell'arteria carotidea mediante ecografia in modalità B, si è constatato che lo sviluppo di suddetti eventi in pazienti con PBC siano correlati ad altri fattori di rischio come un'aterosclerosi subclinica.

La colestasi può associarsi anche a malassorbimento, steatorrea e carenza di vitamina D liposolubile (causa preponderante di osteoporosi e osteomalacia), seppur raramente e in casi di malattia epatica avanzata e colestasi grave di lunga data.<sup>23</sup>

Oltre alla carenza di vitamina D, dal momento che i livelli di acido biliare nella colestasi grave sono inferiori alla concentrazione critica richiesta per la formazione di micelle e il successivo assorbimento dei lipidi, nella PBC possono coesistere anche altre carenze di vitamina liposolubile clinicamente rilevanti (vitamina A, E e K).<sup>20</sup>

#### 1.5.4 Complicanze della malattia

La PBC si può complicare nelle fasi avanzate della malattia con cirrosi associata ad un'ipertensione venosa portale che nei casi più gravi si tramuta in quadri complicati di ascite, varici esofagee con possibile rottura e sanguinamento.

L'ipertensione portale può essere una complicanza della PBC, suggerisce una prognosi sfavorevole ed è strettamente correlata all'ipertensione portale-venosa e alla disregolazione immunologica.<sup>20</sup>

I pazienti con PBC che hanno cirrosi sono ad aumentato rischio di carcinoma epatocellulare come in altre forme di malattia epatica cronica: i fattori di rischio sono l'indice di massa corporea (BMI)  $\geq 25$ , sesso maschile, età  $> 54$  anni, una storia di consumo di alcol, coesistenza di diabete e precedente infezione da virus dell'epatite.<sup>20</sup>

PBC possono coesistere con epatiti virali concomitanti (HCV o HBV correlati): la difficoltà nell'identificare le infezioni da virus nei pazienti con PBC è tale che una diagnosi accurata è di solito osservabilmente ritardata in questa particolare coorte di pazienti.

L'encefalopatia epatica (HE) può essere la causa di un significativo deterioramento della qualità della vita nei pazienti con malattia avanzata, ma è relativamente insolito (e non dovrebbe essere confuso con il più comune danno cognitivo associato all'astenia).<sup>17</sup>

La dismotilità esofagea può essere presente in alcuni pazienti con PBC, in particolare in quelli con sclerodermia o sindrome di Sjögren associata.

Come complicanza respiratoria può presentarsi un'interstiziopatia polmonare (ILD)<sup>20</sup>

PBC a volte è complicata da infezioni delle basse vie urinarie e nei casi limite dalla nefrite: l'acidosi tubulare renale distale senza sintomi deve essere considerata la caratteristica principale del danno renale correlato alla PBC e può comparire in circa 1/3 dei pazienti.<sup>20</sup>

Gravidanza e PBC: una significativa minoranza di pazienti sono donne in età riproduttiva. In questa fascia più giovane, la gravidanza può facilitare la diagnosi (fallimento della risoluzione della colestasi ostetrica) o può essere complicata dal peggioramento del prurito.<sup>17</sup>

## 1.6 Malattie associate

Alcune malattie su base autoimmunitaria sono presenti nel paziente con colangite biliare primitiva impattando sulla qualità della vita; <sup>24</sup> nello specifico sono la sindrome secca, la tiroidite autoimmune, il LES, la sclerosi sistemica, l'artrite reumatoide, la fibromialgia e la vitiligine.

La più diffusa è la sindrome secca<sup>25</sup> con un quadro di secchezza oculare e / o secchezza delle fauci, altri sintomi possono includere disfagia e secchezza vaginale. <sup>17</sup>

Una delle manifestazioni extraepatiche più frequentemente riscontrate nella PBC è la Sindrome di Sjogren (SS); è una malattia autoimmune progressiva caratterizzata da un'infiltrazione linfocitaria delle ghiandole esocrine. Nel tempo, ciò porta a una riduzione delle secrezioni esocrine, con le ghiandole lacrimali e salivari più comunemente colpite, che si manifestano come riferisce xerostomia, xeroftalmia, bocca secca, difficoltà nella degustazione e nella deglutizione, gengivite e carie dentale. <sup>26</sup>

I disturbi della tiroide, in particolare la tiroidite autoimmunitaria di Hashimoto, sono presenti nel 5,6% al 23,6% dei pazienti con PBC: il meccanismo sia probabilmente autoimmune, data da una reattività crociata degli autoanticorpi antitiroidei in presenza di cellule T autoreattive o antigeni epiteliali simili sia nel fegato che nella tiroide. <sup>26</sup> E' indispensabile infatti monitorare il TSH durante il follow up dei pazienti, soprattutto nelle donne.

La sclerosi sistemica <sup>26</sup> (SSc) è un'altra manifestazione extraepatica di PBC, è una malattia autoimmune multisistemica presente in particolare nella forma clinica CREST (calcinosi, fenomeno di Raynaud, alterazioni della motilità esofagea, sclerodattilia, teleangectasie).

La colangite biliare primitiva si associa al fenomeno di Raynaud <sup>24</sup>: a seguito di vasocostrizione a livello delle mani dopo esposizione al freddo, le estremità si presentano tipicamente con pallore o cianosi (colorazione bluastra) e infine, alla risoluzione di tali fenomeni, con rossore (eritema).

La PBC può essere complicata da CTD, più specificamente lupus eritematoso sistemico (LES), artrite reumatoide (RA), polimiosite (PM) e dermatomiosite.

La PBC è occasionalmente associata ad alcune malattie rare, tra cui la sindrome di Guillain-Barré, l'anemia emolitica autoimmune calda, il linfoma associato alla mucosa epatica primaria, la vasculite associata all'ANCA, la miastenia grave, celiachia, morbo di Wilson, pemfigoide bolloso, epatite granulomatosa idiopatica, morbo di Crohn, sarcoidosi epatica. <sup>20</sup>

Sono in corso alcuni studi per quanto riguarda il rischio di ictus in paziente con PBC: nello specifico in uno studio americano è stato riportato il caso di una paziente con ictus ischemico acuto senza fattori di rischio sottostanti e successiva nuova diagnosi di colangite biliare primaria.

La colangite biliare primaria, è associata a iperlipidemia, ma gli studi dimostrano che la condizione non aumenta i rischi cardiovascolari; proprio per questo sono necessarie ulteriori ricerche longitudinali per quanto riguarda il rischio di ictus e PBC. <sup>27</sup>

## 1.7 Diagnosi

Secondo le linee guida dell'associazione italiana per lo studio del farmaco (AISF)<sup>28</sup>, la PBC deve essere sospettata in qualsiasi paziente che abbia le seguenti caratteristiche:

1. asintomatico con positività degli anticorpi anti-mitocondrio eseguiti per screening.
2. asintomatico in cui si rileva un aumento non spiegato degli indici di colestasi (fosfatasi alcalina,  $\gamma$ GT) durante esami di routine.
3. sintomatico con storia di prurito e/o astenia associati ad aumento degli indici di colestasi (fosfatasi alcalina,  $\gamma$ GT).

Secondo le linee guida EASL (European Association for the Study of the Liver) la diagnosi si basa generalmente sulla presenza di test epatici indicativi di epatite colestatica, associati alla presenza di anticorpi circolanti anti-mitocondrio (AMA) ed anti-nucleo specifici per la malattia (anti-gp210 ed anti-sp100). La presenza degli anti gp-210 e/o anti sp-100 (20-40% dei casi) è associata ad una malattia più aggressiva con evoluzione più severa.

La biopsia epatica non è strettamente necessaria per la diagnosi.

La PBC viene diagnosticata a condizione che siano soddisfatti due dei seguenti tre criteri<sup>29</sup>:

1. Evidenza di colestasi: fosfatasi alcalina (ALP) > 1,5 volte il limite superiore della norma per più di 6 mesi.
2. Positività anticorpale: AMA > 1:40 oppure anti-gp210 e/o anti sp-100 positivi.
3. Istologia: colangite distruttiva non suppurativa.

### 1.7.1 Diagnostica di laboratorio

Gli esami diagnostici del sangue e i marker sierologici specifici sono al centro della diagnosi di PBC.

La colangite biliare primitiva è caratterizzata, nelle sue fasi iniziali, dall'elevazione di ALP e GGT sieriche: il grado di aumento della ALP è correlato alla gravità della ductopenia e dell'infiammazione epatica, inoltre è un utile marker prognostico di risposta biochimica alla terapia UDCA.<sup>29</sup>

Date le più diverse cause di aumento delle ALP, ad oggi l'utilità della determinazione della GGT nei pazienti con PBC è stata quella di confermare un'origine biliare di ALP.

Inoltre la presenza di sindrome da overlap PBC-EAI può essere avvalorata dal rialzo dei livelli delle transaminasi ALT e AST.

L'aumento della bilirubina e la caduta dell'albumina sierica sono caratteristiche invece della malattia avanzata e sono anche importanti marcatori prognostici.<sup>17</sup>

Come in altre malattie colestatiche croniche, i livelli sierici di colesterolo sono spesso elevati.

Un recente studio cinese ha indicato la conta degli eritrociti come parametro prognostico utile nei pazienti con PBC: infatti la conta eritrocitaria del sangue periferico era strettamente correlata alla disfunzione epatica e alla fibrosi.<sup>30</sup>

Anche il tempo di protrombina (PT) e le piastrine sono importanti esami laboratoristici.

Gli autoanticorpi: la PBC è caratterizzata sierologicamente da autoanticorpi specifici per antigeni mitocondriali AMA, ad alto titolo (1:40) che sostiene fortemente il concetto di patogenesi autoimmune della malattia; possono essere rilevati tramite immunofluorescenza indiretta (IIF)<sup>31</sup>, anche prima dei sintomi clinici e morfologici o delle anomalie biochimiche e la misurazione del titolo AMA è, innanzitutto, di valore diagnostico.<sup>28</sup>

Vanno ricercati anche gli anticorpi antinucleo ANA in particolare la PBC è caratterizzata sierologicamente da autoanticorpi specifici per antigeni nucleari anti-sp100, anti-gp210 e anticentromero.<sup>32</sup>

Soprattutto gli anti gp210 si sono dimostrati secondo le più recenti linee guida europee dei buoni biomarcatori diagnostici e prognostici che correlano con una prognosi infausta.<sup>33</sup>

Inoltre nella sindrome da overlap oltre all'aumento delle transaminasi è importante il dosaggio degli anticorpi anti-dsDNA e anti-p53.

Altri parametri immunologici che possono essere ricercati sono gli autoanticorpi organo e non-organo-specifici SMA, LKM, ENA, pANCA.

Immunoglobuline: sono stati osservati cambiamenti nelle concentrazioni di immunoglobulina G (IgG) e IgM, soprattutto un aumento policlonale di IgM è caratteristico della PBC.

La lesione epatica idiosincratca indotta da farmaci (DILI) tra cui antibiotici o immunosoppressori è un problema di salute significativo a causa della sua natura imprevedibile, patogenesi scarsamente compresa e può determinare esiti fatali come l'insufficienza epatica. Gli stessi integratori di erbe, farmaci per perdere peso e droghe possono far scaturire questo quadro che si associa ad aumento degli indici di colestasi e far insorgere una colangite biliare latente.<sup>34</sup>

### 1.7.2 Diagnostica strumentale

Il ruolo dell'imaging nella diagnosi della PBC è in gran parte quello di escludere diagnosi alternative sia di natura epatica sia colangitica, tali che per la stragrande maggioranza è sufficiente un'ecografia di screening come studio di imaging di primo livello.<sup>35</sup>

I calcoli biliari sono un riscontro frequente nei pazienti con PBC e sono in genere clinicamente silenziosi.

Nella PBC allo stadio terminale, l'imaging per lo screening delle complicanze della cirrosi dovrebbe essere di routine come per la cirrosi di altra eziologia.

Particolare attenzione all'esclusione della colangite sclerosante primaria (PSC) e di altre malattie stenostanti dell'albero biliare extraepatico, mediante imaging di secondo livello quali la colangiopancreatografia a risonanza magnetica (MRCP), colangiRM o colangio-pancreatografia endoscopica retrograda (ERCP) che è in genere normale nei pazienti con PBC.<sup>17</sup>

Un altro esame molto importante per lo studio della PBC è l'elastografia epatica, la quale consente la misurazione non invasiva delle proprietà meccaniche dei tessuti attraverso l'osservazione della propagazione delle onde di taglio nel tessuto di interesse. L'aumento della fase della fibrosi è associato ad una maggiore rigidità epatica, fornendo una caratteristica discriminatoria che può essere sfruttata con metodi elastografici.<sup>36</sup>

L'elastografia è basata su imaging a ultrasuoni (US) e risonanza magnetica (MR): i metodi quantitativi di elastografia negli Stati Uniti includono elastografia transitoria (TE) e tecniche di impulso di forza di radiazione acustica (ARFI) come l'elastografia a punta di onda di taglio (pSWE) e l'elastografia a onda di taglio bidimensionale (2D) (SWE).<sup>36</sup>

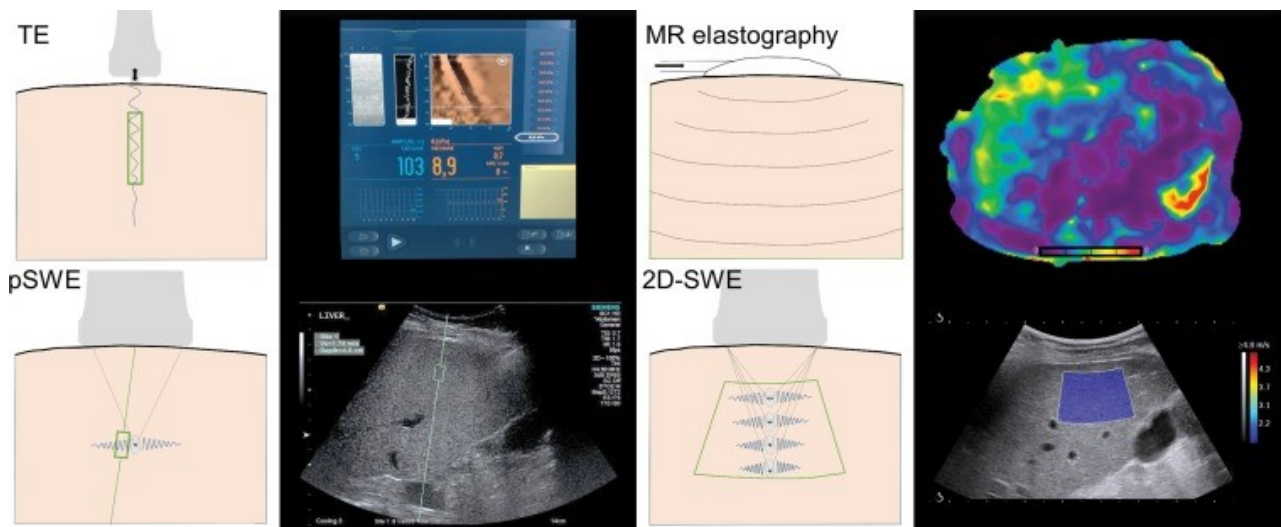


Figura 3: Illustrazioni di tecniche elastografiche statunitensi, tra cui TE (FibroScan), MR elastografia, pSWE, 2D-SWE<sup>36</sup>

Per la stima della fibrosi epatica ad oggi la tecnica più utilizzata è l'elastografia transitoria (Fibroscan) che si avvale di una sonda posta tra gli spazi intercostali e valuta la Liver Stiffness Measurement (LSM).

Un grado di LSM > 9.6 kPa o una progressione di 2,1 kPa/anno aumenta il rischio di trapianto o scompenso epatico di 8 volte.<sup>37</sup>

Si stanno sviluppando metodi alternativi e non invasivi per valutare la salute del fegato, come marcatori sierici semplici, come il conteggio piastrinico, l'indice radio da aspartato aminotransferasi-piastrina o APRI, e punteggi compositi più complessi e brevettati, come FibroTest / FibroSure, la fibrosi epatica potenziata e altri.<sup>36</sup>

### 1.7.3 Biopsia epatica

La biopsia epatica per la diagnosi di PBC in casi con reattività autoanticorpale e biochimica epatica colestatica netta, non è raccomandata in quanto non aumenta l'accuratezza diagnostica. Inoltre le biopsie falso-negative sono probabili (quasi un 50%) nella malattia molto precoce.

Si possono presentare delle situazioni dove l'anomalia del tessuto epatico nella PBC può essere di natura estremamente irregolare, con presenza di tutti gli stadi della malattia da 1 a 4 (cirrosi) e coesistere all'interno della stessa struttura; per questo motivo, la biopsia di stadiazione per determinare la progressione della malattia e stabilire o escludere la presenza di cirrosi non è raccomandata di routine.<sup>17</sup>

È altresì necessaria<sup>28</sup>:

- i) nel sospetto di PBC con AMA negativi (5-10% dei casi)
- ii) nei casi di risposta incompleta all'acido ursodesossicolico (UDCA) per escludere diagnosi alternative;
- iii) in caso di elevati livelli di transaminasi e/o delle IgG, soprattutto per verificare la possibile presenza di sindrome da overlap con AIH.<sup>38</sup>

La biopsia si esegue cercando di contenere il maggior numero di spazi portalari possibili (almeno 11) per garantire maggiore affidabilità; solitamente l'istologia epatica si presenta con lesioni patognomiche di colangite distruttiva non suppurativa (es. granulomi).<sup>28</sup>

### 1.7.4 Diagnosi differenziale

La diagnosi di PBC di solito provoca poca confusione a causa della specificità e sensibilità degli autoanticorpi associati, nonché la presenza di valori elevati degli indici di colestasi in un contesto di sierologia negativa per HBV e HCV.<sup>17</sup>

Quando la colangite biliare primitiva si presenta come autoanticorpo-negativa, si deve prestare attenzione alla possibile diagnosi differenziale con la colangite sclerosante primitiva (PSC). In questo caso esami strumentali quali colangiopancreatografia a risonanza magnetica (MRCP), colangiogrammi o ERCP si dimostrano utili in quanto sono in genere normali nei pazienti con PBC.

Altre diagnosi differenziali che dovrebbero essere prese in considerazione includono sarcoidosi, malattia del trapianto contro l'ospite (in soggetti adeguatamente a rischio), ductopenia idiopatica, danno epatico indotto da farmaci e varianti di sindromi genetiche colestatiche.

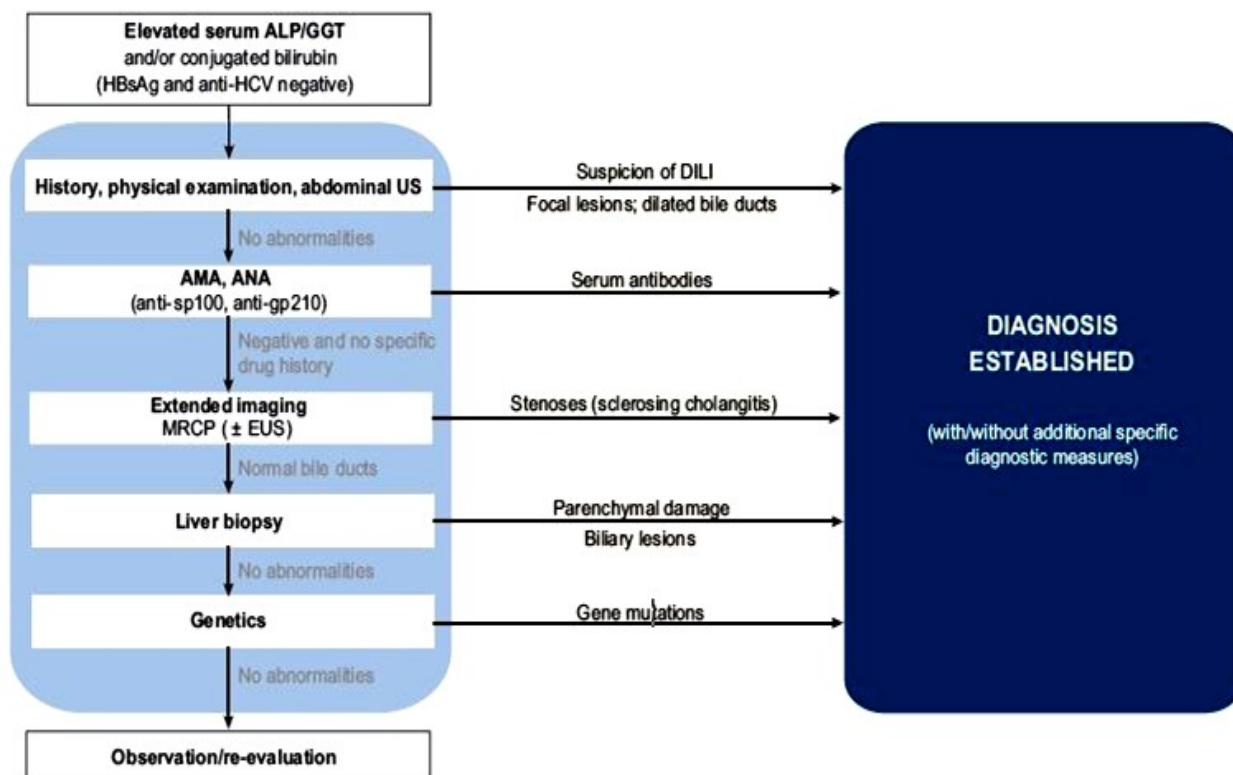


Figura 4: Algoritmo diagnostico <sup>16</sup>

Bisogna anche prestare attenzione ai pazienti con AMA a "basso titolo" a causa del pericolo di falsa positività degli autoanticorpi in condizioni infiammatorie, in particolare NAFLD, dove gli aumenti di basso livello di ALP non sono rari. <sup>17</sup>

Secondo l'EASL nelle ultime linee guida<sup>16</sup> l'algoritmo diagnostico inizia durante la visita del paziente con un'anamnesi patologica prossima o remota volta ad indagare l'eventuale presenza di altre malattie autoimmuni anche extraepatiche, fare domande inerenti al consumo i farmaci alla base del danno epatico o ad esempio responsabili di DILI che può slatentizzare una PBC.

È fondamentale anche indagare sintomi patognomonici della malattia come il prurito e l'astenia, nonché compilare la scala analogica visiva del prurito (VAS) che ci da informazioni sulla gravità o il questionario PBC-40 per investigare la qualità della vita.

È fondamentale effettuare sempre un esame obiettivo e un'ecografia addominale alla ricerca di danno epatico o dilatazioni biliari.

Si prescrivono anche indagini ematiche di valutazione degli indici di colestasi e sierologici anticorpali AMA e ANA correlati, la cui positività conferma la diagnosi di malattia.

In caso di cirrosi condurre un esame elastometrico come il Fibroscan; la biopsia epatica per determinare la progressione della malattia e stabilire o escludere la presenza di cirrosi non è raccomandata di routine. Se c'è il sospetto di familiarità per malattie epatiche autoimmuni si esegue un counseling genetico.

## 1.8 Colangite biliare primitiva con caratteri di autoimmunità (PBC-EAI)

Alcuni pazienti presentano sovrapposizione dello spettro dei disturbi di malattie epatiche autoimmuni ad esempio epatite autoimmune (AIH), cirrosi biliare primaria (PBC), e colangite sclerosante primitiva (PSC); sono comunemente classificati come aventi una “sindrome overlap”, ma mancano definizioni standardizzate di "sindromi sovrapposte".

L'International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) suggerisce che i pazienti con malattia epatica autoimmune dovrebbero essere classificati in base alle caratteristiche predominanti come AIH, PBC e PSC.<sup>39</sup>

Nei pazienti con sindrome da overlap AIH-PBC:

- 1) la sindrome da sovrapposizione AIH-PBC non è rara (anzi è la forma più comune, colpisce un 10%)
- 2) può comportare un aumento di ALT > 5 x ULN, ALP > 2 x ULN o GGT > 5 x ULN, elevata immunoglobulina G (IgG > 2 x ULN) e presenza di anticorpi muscolari lisci (ASMA).  
Mediante studi di immunofluorescenza indiretta su sezioni di tessuto del ratto sono stati rilevati anche anticorpi antimitocondriali (AMA > 1:40), anticorpi antinucleari e anticorpi microsomiali fegato-rene.<sup>40</sup>
- 3) La biopsia è un elemento irrinunciabile per la diagnosi in quanto consente il riscontro di elementi che sono caratteristici in prevalenza dell'AIH come l'infiltrato infiammatorio linfoplasmacellulare, necrosi periportale, rosette infiammatorie, emperipolesi (passaggio di linfociti all'interno della cellula epatica con successivo danno).
- 4) la combinazione di UDCA e corticosteroidi (budesonide/prednisone) è richiesta nella maggior parte dei pazienti per ottenere una risposta biochimica completa. La sindrome da sovrapposizione può rappresentare una causa importante e non riconosciuta di resistenza all'UDCA nei pazienti con PBC.

Infatti la terapia di prima linea è solitamente l'acido ursodesossicolico ma non produce una risposta biochimica nella maggior parte dei pazienti con epatite da interfaccia grave; questi pazienti richiedono una terapia aggiuntiva di seconda linea con agenti immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus e micofenolato mofetile) che sono efficaci nel controllo dell'attività della malattia nei pazienti che non rispondono all'immunosoppressione convenzionale in entrambe le sindromi sovrapposte AIH-PBC e AIH-PSC.

Nella malattia allo stadio terminale, il trapianto di fegato è il trattamento di scelta soprattutto per via del decorso progressivo verso la cirrosi epatica e l'insufficienza epatica.<sup>41</sup>

## 1.9 Cirrosi e gestione dello stadio avanzato di malattia

Un approccio pratico all'identificazione della cirrosi nella pratica clinica è quello di considerare la cirrosi come definita dalla conferma mediante biopsia epatica o sulla base di risultati radiologici (fegato nodulare con milza ingrossata) con una storia di complicanze della malattia del fegato (ascite, sanguinamento variceale, encefalopatia, peritonite batterica) o risultati di laboratorio di supporto (piastrine basse, albumina bassa, tempo di protrombina prolungato o INR). La presenza di valori bilirubina > 50  $\mu\text{mol} / \text{L}$ , di alti livelli di fosfatasi alcalina e di albumina sierica sono fattori predittivi di cirrosi nel paziente con PBC.

La misurazione della rigidità epatica (LSM), valutata mediante elastografia transitoria a vibrazione controllata (VCTE), è stata dimostrata essere uno dei migliori marker surrogati per la rilevazione di cirrosi o fibrosi grave (cioè, fibrosi a ponte) in pazienti con PBC.<sup>17</sup>

### 1.9.1 Ipertensione portale

Gli individui con PBC possono presentarsi de novo con emorragia varicea all'inizio del decorso della malattia e anche in assenza di cirrosi stabilite.

Si ritiene che ciò sia dovuto all'infiammazione del tratto portale che causa un danno vascolare localizzato che porta a trombosi venose all'interno del fegato con conseguente ipertensione portale presinusoidale.<sup>42</sup>

L'incidenza di varici nei pazienti con PBC è significativa, con circa un terzo dei pazienti con malattia avanzata.

Nei pazienti con PBC la conta piastrinica < 200000 /  $\text{mm}^3$ , l'albumina sierica < 40 g / l o la bilirubina > 20  $\mu\text{mol} / \text{l}$  sono parametri indipendenti che possono prevedere in modo affidabile la presenza di varici esofagee.

Le recenti linee guida suggeriscono che i pazienti con cirrosi, compresi quelli con cirrosi biliare primaria (PBC), dovrebbero essere sottoposti a screening per le varici esofagee quando la conta piastrinica è < 140 000/ $\text{mm}^3$ .<sup>42</sup>

Numerosi studi indicano l'efficacia della terapia preventiva primaria con  $\beta$ -bloccanti non selettivi per ridurre il rischio di emorragia da varici esofagee.<sup>43</sup>

### 1.9.2 Epatocarcinoma

I pazienti con PBC che hanno cirrosi, sono ad aumentato rischio di carcinoma epatocellulare come in altre forme di malattia epatica cronica.

Mentre è una complicanza relativamente rara della PBC cirrotica nelle donne, l'HCC è una causa di morte relativamente comune nei pazienti con PBC maschi con cirrosi; si sviluppa in genere diversi anni dopo l'inizio della cirrosi.<sup>44</sup>

L'epatocarcinoma è anche una complicanza nei pazienti con malattia epatica avanzata e non rispondenti alla terapia con acido ursodesossicolico.

Le linee guida internazionali attualmente consigliano gli ultrasuoni addominali a intervalli di 6 mesi per diagnosticarlo; l'alfa-fetoproteina (AFP) è stata recentemente rimossa da alcune linee guida internazionali, ma è ancora ampiamente utilizzata nella pratica clinica<sup>17</sup>.

### 1.9.3 Trapianto

Un numero significativo di pazienti con PBC alla fine progredisce verso lo stadio terminale che richiede il trapianto di fegato (OLT) e in questo contesto ha un esito complessivo favorevole con una sopravvivenza del paziente e dell'innesto superiore all'80% a 5 anni.

Il trapianto di fegato è una procedura consolidata e di successo che prolunga la vita dei pazienti con malattia epatica cronica e, in alcuni contesti, migliora anche il loro QoL, eliminando o riducendo dal punto di vista istologico l'infiammazione, la colestasi e la progressione della fibrosi.

Nel Regno Unito ci si avvale del punteggio UKELD, efficace nella stratificazione del rischio nel contesto del trapianto: valori sopra 49 indicano insufficienza epatica / malattia epatica allo stadio terminale (ittero, ascite, encefalopatia, sanguinamento variceale, sarcopenia, HCC ) che non risponde alla terapia medica.<sup>17</sup>

L'astenia non è un'indicazione per il trapianto (anche se migliora dopo il trapianto con effetto modesto e variabile) mentre il prurito intrattabile che non risponde alla terapia medica è un'indicazione per il trapianto con valori di risposta rapidi.<sup>45</sup>

In realtà si ricorre al trapianto di fegato con meno frequenza rispetto al passato (solo in un 4% all'anno), infatti l'UDCA così come le terapie di seconda linea riescono a prevenire quadri di remodeling epatico che possono degenerare in cirrosi ed insufficienza epatica.<sup>50</sup>

In patologie come la colangite sclerosante primitiva (CSP) e l'epatite autoimmune (EAI) il trapianto epatico è un momento terapeutico ancora fondamentale.

La ricomparsa di PBC post-trapianto (rPBC) è un'evenienza poco frequente: una stima in letteratura afferma sia almeno del ~ 20% entro 10 anni; può essere confermato istologicamente, da valori di ALP elevati e le caratteristiche sierologiche della PBC persistono post-trapianto.<sup>51</sup>

## 1.10 Stratificazione del rischio

La PBC è una tra le malattie epatiche colestatiche autoimmuni non così diffusa, ma è causa di morbilità e mortalità per i pazienti con malattia epatica; a causa dell'eterogeneità della malattia, i vari studi hanno evidenziato l'opportunità di fornire ai pazienti una valutazione più personalizzata del loro rischio di malattia epatica progressiva, sulla base di risultati clinici, di laboratorio o di imaging.

Ciò ha portato a un nuovo approccio alla cura del paziente incentrato sulla stratificazione del rischio (sia ad alto che a basso rischio).

Le percentuali di progressione clinica variano e l'identificazione accurata del decorso della malattia è di fondamentale importanza per lo sviluppo di trattamenti nuovi, efficaci e convenienti.<sup>46</sup>

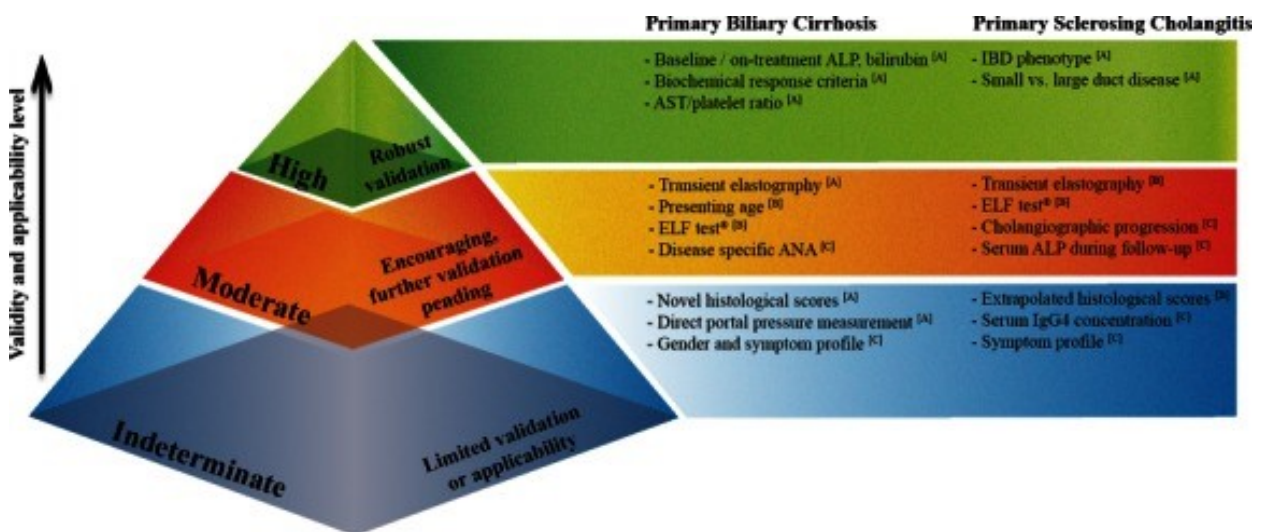


Figura 5: Approcci alla stratificazione del rischio nella malattia epatica colestatica autoimmune<sup>46</sup>

Tra i pazienti con PBC, la risposta all'UDCA e la prognosi sono correlati al sesso e all'età alla presentazione, con i più bassi tassi di risposta e i più alti livelli di sintomi nelle donne che presentano un'età inferiore ai 50 anni.<sup>47</sup>

Nello specifico, lo studio UK-PBC, che non solo ha riconosciuto una crescente incidenza in donne più giovani (25% di età <50), ma anche una correlazione inversa tra età del paziente e probabilità di incontrare risposta biochimica. Infatti i tassi di raggiungimento erano  $\leq 50\%$  nelle donne di età inferiore ai 40 anni: le donne più giovani spesso falliscono la terapia a causa dell'aumento della ALP sierica, delle transaminasi.

L'impatto della presentazione dell'età è stato meno evidente negli uomini che, pur essendo più anziani alla diagnosi, hanno mostrato una maggiore frequenza di non risposta complessiva, probabilmente riflettendo una fibrosi basale più avanzata alla presentazione.

Nello studio di Trivedi, Bruns e colleghi <sup>48</sup> sull'associazione tra indice AST / rapporto piastrinico (APRI) e sopravvivenza libera da trapianti a lungo termine in pazienti con PBC, gli autori hanno dimostrato che un APRI elevato (> 0,54) alla diagnosi e/o 1 anno dopo (APRI-1y) era significativamente associato a un rischio futuro di eventi avversi . Poiché l'APRI è un marker di malattia epatica semplice, ampiamente studiato, non invasivo e facilmente calcolabile, rappresenta uno strumento utile nella pratica clinica.

Anche i livelli di fosfatasi alcalina e bilirubina possono prevedere gli esiti (trapianto di fegato o morte) di pazienti con PBC.

Gli anticorpi Gp120 specifici della PBC sono predittori ottimali della prognosi della PBC al momento della diagnosi: un tasso positivo di anticorpi Gp210 è positivamente correlato con scarsi risultati e con molti tipi di progressione della PBC, in particolare l'insufficienza epatica; anche la mortalità è più alta nel gruppo anticorpo Gp210 (+). Alcuni altri indicatori di funzionalità epatica, come l'ALP e le IgM, possono essere usati come predittori per integrare gli anticorpi Gp210. <sup>49</sup>

Un altro parametro utile per valutare lo stadio della malattia e la prognosi nella PBC è l'autotaxina (ATX), un enzima secreto e metabolizzato dalle cellule endoteliali sinusoidali del fegato che è stato associato alla fibrosi epatica; è attualmente l'unico marker identificato per la gravità del prurito colestatico.

Rappresenta anche un biomarcatore accurato e non invasivo per stimare la progressione della malattia nei pazienti con PBC. <sup>50</sup>

Altri parametri importanti nella stratificazione del rischio si sono dimostrati i metaboliti plasmatici, biomarcatori predittivi accurati della disfunzione epatorenale e della mortalità negli adulti con cirrosi causata da PBC e PSC, più accurati rispetto al punteggio MELD-Na. Alcuni tra i metaboliti plasmatici sono mio-inositolo, N-acetilputrescina, transaconito, eritronato e N6-carbamoiltreonosina. <sup>51</sup>

Lo sviluppo di marcatori della fibrosi epatica nella cirrosi biliare primaria (PBC) è necessario per facilitare la valutazione della sua progressione e l'efficacia di nuove terapie, in particolare l'elastografia transitoria (TE) è fondamentale nella valutazione del grado di stiffness epatica. <sup>36</sup>

Oltre ai parametri clinici, biologici e istologici convenzionali, sono stati analizzati tre marcatori sierici di componenti del tessuto connettivo-tipo III procollagene peptide aminoterminale, acido ialuronico e laminina nella valutazione della progressione della malattia. <sup>52</sup>

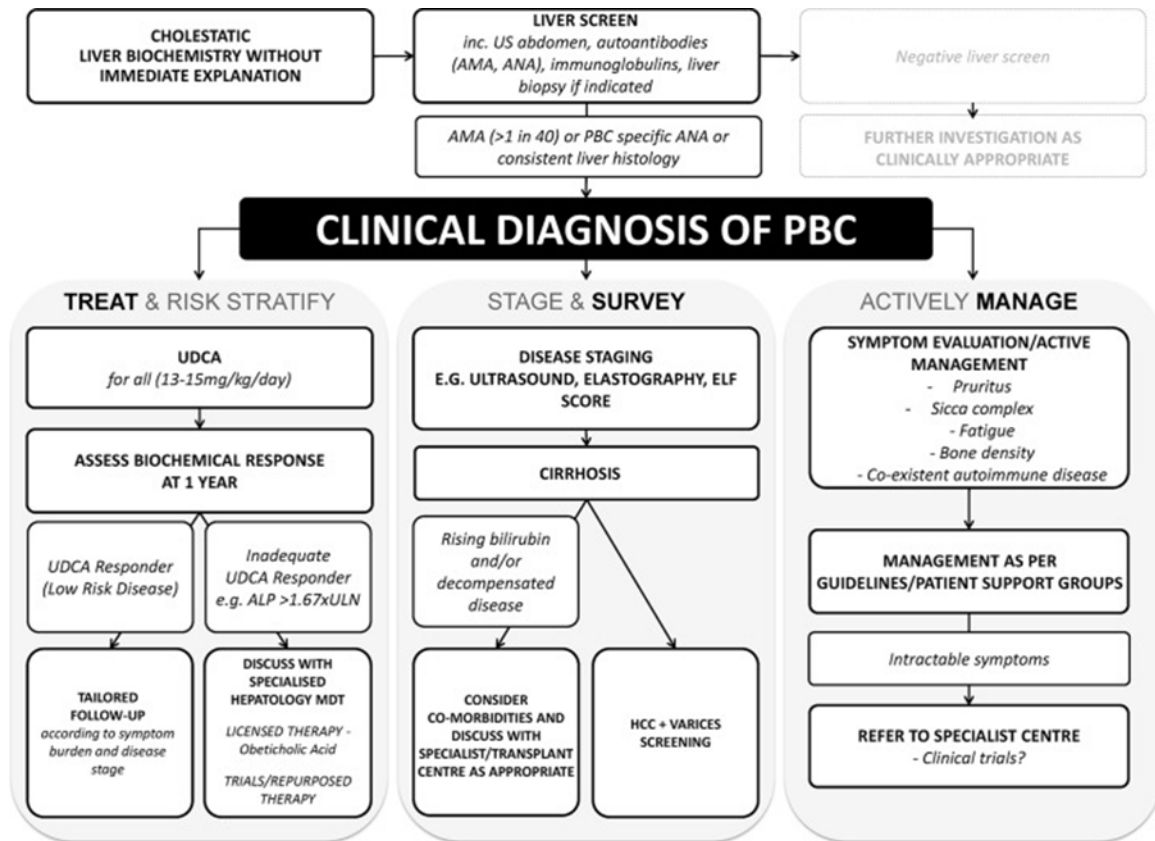


Figura 6: Flow chart della gestione clinica secondo BSG / UK-PBC<sup>17</sup>

Nell'attuale clima clinico, la stratificazione istologica ha un'applicabilità di routine limitata, rimane il gold standard per la valutazione della progressione della fibrosi, un chiaro fattore determinante dell'esito clinico.

Diversi sistemi istologici contemporanei sono emersi per PBC, con l'obiettivo di rappresentare accuratamente l'epatite da interfaccia, la ductopenia, la colestasi cronica e gli indici fibrotici, variabili ben note per prevedere la non risposta biochimica e l'esito clinico.

Tuttavia, l'invasività insieme alla eterogeneità del campionamento, ha favorito lo sviluppo di numerose altre tecniche non invasive.<sup>46</sup>

L'ipertensione portale può complicare la cirrosi biliare primaria; la valutazione della misura diretta del gradiente di pressione venosa epatica (HPVG) può essere utilizzata nella stratificazione del rischio di progressione della PBC. Valori più bassi di HPVG si associano ad un outcome più favorevole.<sup>53</sup>

### **1.11 Visual Analogue Scale (VAS)**

Il prurito si manifesta come conseguenza della ridotta secrezione epatocellulare della bile da qualsiasi causa; è caratterizzato da un accumulo nel plasma di sostanze che vengono normalmente secrete nella bile, come bilirubina, acidi biliari e colesterolo.

È un sintomo angosciante in molti pazienti con colestasi, così grave da essere associato a privazione del sonno e idee suicide.

Il sollievo da questo sintomo è spesso difficile da ottenere: una caratteristica notevole di questa forma di prurito, contrariamente a molte altre, è che non è prontamente alleviato dal graffiarsi la pelle.

Quanto diventa così intrattabile da avere un forte impatto sulla qualità della vita, può essere un'indicazione per il trapianto di fegato.<sup>54</sup>

Uno strumento per valutare l'efficacia di potenziali terapie antiprurito è il VAS, un punteggio basato sull'applicazione di una scala analogica visiva.

È una scala di 10 punti, riprodotti in un foglio in 10 cm: l'origine della linea sul lato sinistro è designata "senza prurito" (punteggio 0) e la fine della linea sul lato destro è designata "peggior prurito di sempre" (punteggio 10).

Per indicare la gravità del prurito, al paziente viene richiesto di lasciare un segno sulla scala corrispondente alla gravità relativa del prurito attualmente in atto, questo segno è fatto con una penna o una matita.

Il punteggio analogico visivo (VAS) è il numero di centimetri al millimetro più vicino tra l'origine della scala sul lato sinistro e il segno sulla scala fatta dal paziente.

Tuttavia, l'affidabilità e l'obiettività dei dati numerici generati dai segni intrinsecamente soggettivi fatti dai pazienti colestatici su scale analogiche visive, non sembrano essere stati valutati criticamente.<sup>55</sup>

Le problematiche di interesse includono quanto segue: (i) è evidente la variabilità tra pazienti nella marcatura delle scale; (ii) è richiesta la capacità di trasformare un'esperienza soggettiva complessa in una visualizzazione visuale-spaziale, che implica giudizio percettivo e precisione; (iii) una varietà di fattori contribuisce all'errore del rispondente, come l'età, la capacità di pensare in modo astratto, l'organizzazione mentale e le abilità percettive.

### **1.12 Qualità della vita: PBC 40**

La qualità della vita è significativamente compromessa in una porzione ben ampia di pazienti affetti da PBC e la presa visione dell'entità di questa compromissione è fondamentale se vogliamo capire le loro esperienze.

Lo studio della qualità della vita correlata alla salute (QoL) e dei fattori responsabili della sua compromissione nella cirrosi biliare primaria (PBC) si basa sul questionario QoL specifico per la PBC composta da 40 domande distribuite su sei domini.

I sei domini di PBC-40 (composti al loro interno da articoli) riguardano l'astenia, la sfera emotiva, sociale e cognitiva, sintomi generali e prurito.

Per quanto riguarda i sintomi vengono fatte 7 domande, per il prurito 3 domande, l'astenia 11 domande, l'aspetto cognitivo 6 domande, emotivo 3 domande e sociale 10 domande; ciascuna delle domande ha un punteggio da uno a cinque per gravità dell'attività indicata, e sommando per domini si ottengono punteggi differenti riguardanti i diversi aspetti della vita del paziente.

Il punteggio di dominio medio più alto è stato visto per l'astenia e il più basso per il prurito.

La direzione del punteggio di alcuni elementi è invertita per il calcolo dei punteggi di dominio, in modo che in tutti i casi i punteggi alti rappresentino un impatto elevato e punteggi bassi un impatto basso della PBC sulla qualità della vita.<sup>56</sup>

Il questionario è un ottimo metodo di valutazione dell'impatto della PBC sulla vita di tutti i giorni, inoltre mette in evidenza quale dominio è maggiormente coinvolto, nonostante la patologia stessa non richiede nessuna particolare restrizione nella quotidianità.

La qualità della vita quotidiana è condizionata in maniera differente in ogni paziente, sia per la diversa manifestazione clinica che la malattia ha nelle diverse persone, sia per come ogni individuo accetta e convive con una patologia che ha un andamento cronico e non risolutivo.<sup>19</sup>

Questo questionario è stata pienamente convalidato per l'uso in PBC e si è dimostrato scientificamente valido infatti soddisfa il paziente in quanto affronta i problemi riscontrati dal paziente stesso.<sup>56</sup>

### **1.13 Valutazione della risposta alla terapia**

Sono stati progettati punteggi di rischio più sofisticati per prevedere la prognosi nei pazienti con PBC, e in particolare recenti studi si sono chiesti se le semplici valutazioni della risposta biochimica al trattamento, in particolare con l'UDCA, possano essere utili clinicamente.

La stratificazione mediante esami biochimici è ora ampiamente utilizzata ed è raccomandata per tutti i pazienti dopo 1 anno di terapia UDCA, questo al fine di identificare quei pazienti ad alto rischio che si prevede abbiano una ridotta sopravvivenza e che si ritiene possano beneficiare di approcci terapeutici.

Inoltre, studi su larga scala sono stati in grado di confermare che anche l'età alla presentazione e il genere sono stratificatori del rischio di risposta alla terapia.

Storicamente, il punteggio di rischio PBC Mayo (età, bilirubina sierica e albumina, tempo di coagulazione e presenza di ritenzione idrica e / o uso di diuretici) è stato usato per prevedere l'esito nella PBC in stadio avanzato.

Oggi sono molto utilizzati i punteggi per la malattia in stadio avanzato, come il modello (MELD) o il modello del Regno Unito per la malattia epatica allo stadio terminale (UKELD).<sup>17</sup>

Nello studio di Barcellona, una risposta al trattamento è stata definita da una riduzione della ALP superiore al 40% dei valori basali o dei livelli normali dopo 1 anno di trattamento ("criteri di Barcellona"). La sopravvivenza osservata senza trapianto era superiore a quella prevista dal modello di Mayo.<sup>57</sup>

In uno studio francese, la risposta biochimica all'UDCA era correlata alla prognosi a lungo termine in 292 pazienti: quelli che mostravano ALP < 3 ULN, AST < 2 ULN e bilirubina  $\leq 17$   $\mu\text{mol/L}$  dopo 1 anno di UDCA avevano un tasso di sopravvivenza libera da trapianto a 10 anni del 90% rispetto al 51% ("criteri di Parigi I"). Un'ulteriore evoluzione di questo modello si è concentrata sulla malattia in fase iniziale ("criteri di Parigi II"<sup>58</sup>), mentre una stratificazione basata sulla risposta al trattamento dell'ALP correla la biochimica e la progressione istologica ("criteri di Toronto"<sup>59</sup>).

I "criteri di Rotterdam" sono incentrati sulla funzionalità / stadio epatico, inclusi albumina e bilirubina: un totale di 132 pazienti avevano un ampio gradiente porto-epatico e alti valori biochimici misurati all'inclusione e ogni 2 anni.

Dopo 2 anni di trattamento, la presenza di un gradiente porto-epatico ridotto o stabile e la normalizzazione del livello di AST si sono dimostrati predittivi di una migliore sopravvivenza.

Un ulteriore affinamento degli strumenti di stratificazione è stato possibile utilizzando grandi coorti, e ciò ha portato a due importanti punteggi : il punteggio Global PBC e il punteggio di rischio UK-PBC. Questi sistemi di punteggio derivano da grandi coorti multicentriche e valutano la probabilità di sopravvivenza su una scala continua, anziché dicotomica.<sup>17</sup>

Essi basandosi sui valori di ALP, albumina, bilirubina, predicano la risposta biochimica alla terapia con UDCA, gli eventuali effetti avversi, la qualità della vita e se sussiste la necessità di trapianto epatico.<sup>60</sup>

## 1.14 Terapia

Lo scopo della terapia è detergere il quadro della colangite distruttiva non suppurativa per alleviare i sintomi, prevenire la progressione della malattia, correggere le anomalie di laboratorio e prevenire le conseguenze della colestasi cronica, tra cui prurito, affaticamento, osteoporosi e carenze di vitamine liposolubili.<sup>6</sup>

### 1.14.1 Acido ursodesossicolico (UDCA)

L'acido ursodesossicolico è il trattamento di prima scelta delle malattie epatiche colestatiche in particolar modo della cirrosi biliare primaria.<sup>61</sup>

La Food and Drug Administration americana ne ha approvato il suo utilizzo anche se manca il consenso per quanto riguarda la seconda linea o alternativa ai trattamenti UDCA per i pazienti che non rispondono o sono intolleranti a questo farmaco.<sup>62</sup>

Le malattie epatiche colestatiche sono associate all'accumulo di acidi biliari idrofobici, vale a dire acido chenodesossicolico (CDCA), acido desossicolico e acido litocolico; questi causano danni epatocellulari a causa della loro azione detergente, soprattutto gli effetti tossici degli acidi biliari idrofobici accumulati determinano l'apoptosi degli epatociti.<sup>63</sup>

L'acido ursodesossicolico è un acido biliare secondario, che è un sottoprodotto metabolico dei batteri intestinali. Dopo l'ingestione orale e l'assorbimento intestinale, l'UDCA entra nella circolazione portale e viene assorbito dagli epatociti in cui viene coniugato con glicina o taurina e successivamente trasportato nei dotti biliari; subisce quindi un ampio riciclo enteroepatico insieme agli altri acidi biliari.

L'UDCA, essendo un acido biliare non tossico idrofilo, diventa l'acido biliare predominante nel siero e nella bile inibendo in modo competitivo l'assorbimento ileale di sali biliari endogeni naturali e tossici. Questa alterazione dell'equilibrio tra sali biliari idrofobici tossici e sali biliari idrofili non tossici nel pool di acidi biliari è probabilmente la modalità d'azione più importante dell'UDCA.

La somministrazione prolungata di acido ursodesossicolico in pazienti con cirrosi biliare primaria (PBC) è associata a benefici: ha effetti citoprotettivi in quanto la citolisi degli epatociti indotta dai sali biliari idrofobici viene notevolmente ridotta, anti-apoptotici, stabilizzanti di membrana in quanto diminuisce la polarità della membrana e la protegge dall'azione detergente degli acidi biliari lipofili, antiossidativi perchè inibisce l'attivazione delle cellule di Kupffer causata da sali biliari tossici e agisce quindi come agente antiossidante e immunomodulatore inibendo la sovraespressione degli antigeni HLA di classe I e II.

Questi effetti benefici si verificano con la dose giornaliera raccomandata di 13-15 mg / kg al giorno, per tutta la vita del paziente in unica o più somministrazioni. Ciò favorisce un aumento di solubilità degli acidi biliari nella bile del 40% -50%.

Nella ultime linee guida della PBC è stato riportato un miglioramento clinico del prurito e biochimico delle transaminasi, bilirubina, fosfatasi alcalina  $< 1.5 \times \text{ULN}$ , GGT e colesterolo, nonché un aumento di sopravvivenza e un ritardo del trapianto di fegato.

Coloro che non rispondono alla terapia, i cosiddetti “non responder”, presentano un rischio aumentato di progressione della malattia epatica e, in particolare, tali pazienti dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio a lungo termine per le complicanze della cirrosi; nel peggiore dei casi essi presentano un aumentato rischio di morte o necessità di trapianto di fegato.

L'UDCA secondo le linee guida è un farmaco moderatamente sicuro, non ci sono dati che ne dimostrino la sua teratogenicità, così come non ci sono evidenze che ne limitino l'uso in gravidanza.<sup>64</sup>

Sono presenti minimi effetti collaterali quali un aumento di peso di 3 kg nel primo anno, perdita di capelli e, raramente, diarrea e flatulenza.

Per quanto riguarda la fibrosi, risulta ben evidente il ruolo dell'acido ursodesossicolico nel rallentare la progressione il quadro istologico.

#### 1.14.2 Acido obeticolico (OCA)

Un recente studio ha stimato che circa il 20% dei pazienti trattati con UDCA mostra una risposta inadeguata, rispetto ai rispondenti all'UDCA, questi pazienti hanno un rischio maggiore di complicanze epatiche come ascite, sanguinamento varici ed encefalopatia epatica, nonché un rischio maggiore del 25% di trapianto di fegato.

Nel 2016, la Food and Drug Administration ha approvato l'acido obeticolico per l'uso in combinazione con UDCA nei pazienti con PBC che mostravano una risposta inadeguata all'UDCA. Inoltre l'OCA è anche approvato come monoterapia in pazienti incapaci di tollerare l'UDCA a causa di effetti collaterali; tuttavia, tra i suoi effetti collaterali maggiori è stato riscontrato il prurito, che può essere un fastidio significativo per il paziente.<sup>65</sup>

L'acido obeticolico (OCA, INT-747) è un analogo semisintetico dell'acido chenodesossicolico BA primario (CDCA), che attiva selettivamente il recettore X farnesoide X del recettore dell'ormone nucleare (FXR) quindi OCA è l'agonista endogeno della FXR.<sup>66</sup>

Il recettore nucleare FXR ha un ruolo centrale nelle cascate metaboliche degli acidi biliari ed è altamente espresso nel fegato e negli enterociti. Il principale gene target FXR nell'intestino è l'FGF-19, che è un'enterokina secreta nel sangue portale sulla stimolazione degli acidi biliari.

L'acido obeticolico costituisce meno del 2% del pool di acido biliare a concentrazioni stazionarie.

L'OCA ha mostrato effetti anti-colestatici, antiinfiammatori e antifibrotici, nello specifico la segnalazione FXR protegge gli epatociti dalla tossicità degli acidi biliari dal momento che viene compromessa la loro sintesi, ridotte le concentrazioni epatiche intracellulari e aumentato il trasporto biliare extraepatico.

I benefici indotti da OCA sono valutabili tramite una riduzione significativa di marker biochimici come ALP, bilirubina, GGT e, in misura minore, delle aminotransferasi.

I bassi livelli di fosfatasi alcalina e bilirubina sono predittivi di sopravvivenza senza la necessità di trapianto di fegato o morte.

Sebbene l'aspetto più importante sia la riduzione dell'ALP, sono importanti anche valori di bilirubina diminuiti.

Inoltre, sia la proteina C reattiva che le IgM (il segno distintivo dell'immunoglobina elevata nella PBC) sono significativamente ridotte.<sup>66</sup>

Uno studio di fase 2 PBC OCA International Study of Efficacy (POISE),<sup>67</sup> internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su OCA in monoterapia ha mostrato una diminuzione dal basale dei livelli diretti di bilirubina in pazienti trattati per 3 mesi con OCA 10 mg e OCA 50 mg rispetto al placebo. Uno studio di fase 2, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su pazienti con PBC che hanno avuto una risposta inadeguata all'UDCA ha mostrato anche una riduzione dei livelli di bilirubina diretta in risposta a OCA 25 mg e OCA 50 mg rispetto al placebo.

Nello studio di fase 3, dosi giornaliere di OCA 5-10 mg hanno portato a un numero significativamente maggiore di pazienti che raggiungevano l'endpoint primario (ALP < 1.67xULN con una riduzione  $\geq 15\%$  di ALP dal basale e un livello di bilirubina totale  $\leq$  ULN al mese 12) rispetto al placebo.

Il trattamento con OCA è associato a un'esacerbazione dose-dipendente nel prurito che porta alla sospensione del trattamento nell'1-10% dei pazienti. Queste osservazioni sottolineano l'importanza della titolazione della dose e l'associazione con farmaci come la rifampicina per il controllo dei sintomi.

I pazienti trattati con OCA possono anche presentare alterazioni (reversibili) dei livelli sierici di lipidi; in particolare una piccola riduzione dell'HDL; non è ancora noto se queste conseguenze incidano sul rischio cardiovascolare a lungo termine.

Le ultime linee guida hanno dimostrato che 12 mesi di trattamento con OCA riducono il rischio mediano stimato di morte o trapianto di fegato a 5, 10 e 15 anni secondo il punteggio GLOBE e il punteggio di rischio UK-PBC.

La dose iniziale raccomandata del prodotto è di 5 mg al giorno per bocca in pazienti con epatopatia cronica o insufficienza epatica lieve (classe di Child-Pugh A); se tollerata si aumenta a 10 mg/die dopo 6 mesi, per migliorare la risposta quando ancora non viene riscontrata una risposta biochimica al farmaco.<sup>68</sup>

Se dopo un anno, nel paziente che assume la terapia alla dose massima efficace (10 mg), non viene evidenziato alcun miglioramento dei marker biochimici (ALP e bilirubina), bisogna valutare, anche in concomitanza al decorso clinico della PBC, se l'uso continuato con acido obeticolico abbia più rischi o benefici.

#### 1.14.3 Budesonide

La cirrosi biliare primaria (PBC) è una malattia colestatica associata a fenomeni autoimmuni e alterazioni sia dell'escrezione biliare di bicarbonato che dell'espressione del portatore di bicarbonato AE2; è proprio su quest'ultimo che agisce il budesonide.

Nei pazienti affetti da PBC che rispondono male alla monoterapia con UDCA e che presentano un quadro di epatite "florida" alla biopsia, può essere avviata una terapia di combinazione di UDCA con glucocorticoidi al dosaggio previsto di 9 mg al giorno; si è visto che questa terapia di combinazione migliora l'istologia e la biochimica epatica.<sup>69</sup>

Nonostante l'uso di corticosteroidi per sopprimere l'infiammazione nella PBC sia sempre stato considerato un approccio molto interessante, i vari studi in merito hanno confermato che i corticosteroidi non migliorano i sintomi clinici e la mortalità.

Nello specifico è stato evidenziato un alto tasso di progressione della fibrosi, così come un deterioramento della densità minerale ossea.

#### 1.14.4 Fibrati

Originariamente, il bezafibrato è stato originariamente sviluppato come farmaco per il trattamento dell'iperlipidemia e utilizzato per la prevenzione delle malattie cardiovascolari; recentemente, questo farmaco è diventato un potenziale farmaco antiolestatico per il trattamento della PBC che non risponde sufficientemente alla monoterapia UDCA.

Il meccanismo con cui il bezafibrato migliora la colestatica, la citolisi e modifica la risposta immunitaria nei pazienti con PBC non è noto.

Un recente studio ha chiarito che i fibrati sono agonisti dei recettori attivati da proliferatori perossisomiali (PPAR) e possono agire attraverso diversi meccanismi tra cui: promozione della secrezione di fosfolipidi biliari legandosi a livello del promotore genico a specifici elementi di risposta PPAR, down-regolazione della sintesi di acido biliare, disintossicazione degli acidi biliari mediante up-regolazione di diversi trasportatori (SULT 2A1, ASBT, MRP3, MRP4), alterazione del rapporto tra acido colico / acido chenodesossicolico e infine riduzione dell'infiammazione inibendo la traslocazione di NF-KB.<sup>70</sup>

La terapia combinata di UDCA e bezafibrato (ad una dose giornaliera di 400 mg) migliora significativamente la funzionalità epatica già all'inizio del 1 mese di assunzione, così come gli indicatori biochimici del fegato ALP, gamma-glutamilttransferasi, immunoglobulina M, colesterolo totale, bilirubina, ALT e trigliceridi.

Indipendentemente dalla risposta clinica, l'esposizione al fibrato è associata a una migliore sopravvivenza complessiva e libera da trapianti.

Nel 2018, lo studio BEZURSO<sup>71</sup> condotto da Corpechot e colleghi nell'arco di 24 mesi ha mostrato che il 31% nel gruppo bezafibrato rispetto allo 0% nel gruppo placebo ha raggiunto una risposta biochimica completa; ALP si è normalizzato completamente nel 67% del gruppo trattato e anche il prurito è migliorato, così come la stiffness epatica e l'astenia.

Tuttavia, nessuno degli studi ha chiarito la prognosi a lungo termine, l'efficacia e la sicurezza della terapia di associazione, così come non sono stati trovati effetti statisticamente significativi del bezafibrato sulla mortalità.<sup>72</sup>

Proprio in merito a quanto precedentemente trattato, il bezafibrato risulta essere per il momento una terapia ancora off-label in Italia ed in altri paesi.

La maggior parte delle interazioni farmaco-farmaco che coinvolgono i fibrati sono attribuite alla competizione per il legame con le proteine, principalmente all'albumina, o al metabolismo del CYP3A4.

Tutti i fibrati, ma in particolare il gemfibrozil, sostituiscono il warfarin dall'albumina e prolungano il tempo di protrombina, pertanto le dosi di warfarin devono essere ridotte di almeno il 30% e i livelli di INR devono essere frequentemente monitorati quando si avvia una terapia con i fibrati.

Inoltre la competizione per l'enzima CYP3A4 può comportare una maggiore sensibilità alla tossicità delle statine, in particolare a farmaci idrofobici come la lovastatina se assunti con gemfibrozil.

Il fenofibrato invece può aumentare la litogenicità della bile e pertanto nei pazienti con preesistente malattia della cistifellea è sconsigliato il suo utilizzo.<sup>73</sup> È necessario prestare particolare attenzione agli eventi avversi durante la terapia di associazione a lungo termine, che può comportare mialgia, rabdomiolisi, insufficienza renale, polidipsia, prurito aggravato, artrite, edema delle gambe, sintomi respiratori superiori (rinofaringite, bronchite) e disturbi gastrointestinali come nausea o bruciore di stomaco.<sup>72</sup>

## 1.15 Nuove terapie

### 1.15.1 Cellule staminali Mesenchimali (MSC)

Per i pazienti con PBC avanzato allo stadio terminale, il trapianto di fegato è ancora il trattamento più efficace tuttavia è limitato a causa della carenza di donatori di organi, di considerazioni finanziarie e del requisito di immunosoppressione permanente. Di conseguenza, gli approcci alternativi, come il trapianto di cellule staminali mesenchimali (MSC), è stata suggerita come terapia alternativa efficace per questi pazienti per le loro caratteristiche immunomodulanti.

Le MSC sono cellule adulte, simili ai fibroblasti, multipotenti che possono essere trovate in quasi tutti gli organi e tessuti postnatali, incluso il fegato; le MSC umane, derivate dal midollo osseo (BM-MSC), il tessuto adiposo, il liquido amniotico, la polpa dentale, il cordone ombelicale e il polmone fetale, in presenza di fattori di crescita, citochine e composti chimici, potrebbero differenziarsi in epatociti. Sebbene la differenziazione dell'MSC in epatociti sia stata dimostrata *in vitro*, è ancora controverso se il trapianto di MSC possa rigenerare completamente il fegato *in vivo*.

Immediatamente dopo l'iniezione endovenosa, le MSC si innestano nel fegato e creano un microambiente antinfiammatorio attenuando la produzione di citochine infiammatorie in cellule T infiltrate nel fegato, macrofagi e cellule NK.

Nonostante sia una tecnica promettente, l'origine, il numero e la frequenza ottimali delle MSC trapiantate, nonché la sicurezza della terapia a base di MSC, devono ancora essere confermate negli studi clinici di follow-up a lungo termine.<sup>74</sup>

### 1.15.2 Metotrexate

Il metotrexato (MTX) è un antimetabolita, un agente immunosoppressivo con effetti antinfiammatori usato per trattare molte malattie autoimmuni, in particolare disturbi dermatologici e reumatologici, con risposta favorevole. Inoltre, MTX è stato utilizzato in precedenza per il trattamento di pazienti affetti da PBC per valutarne l'efficacia nel prevenire la progressione della malattia.

Sebbene i risultati di questi studi clinici siano stati inconcludenti, in alcuni pazienti con PBC sono stati dimostrati risultati favorevoli.

In particolare il metotrexato può essere considerato come un potenziale trattamento additivo per i pazienti con cirrosi biliare primitiva sintomatica che rispondono in modo biochimico incompleto alla terapia con acido ursodesossicolico, hanno un impatto positivo sul prurito e astenia; il meccanismo non è noto tuttavia potrebbe derivare dagli effetti soppressivi delle citochine tipiche del MTX.<sup>75</sup>

### 1.15. 3 Altre terapie

In un case report del 2012 in paziente donna con artrite reumatoide e colangite biliare primitiva, il trattamento reumatologico con sulfasalazina e abatacept è stata risolutivo anche per la PBC con un miglioramento della stiffness epatica all'elastografia, una riduzione del quadro infiammatorio alla biopsia epatica e un miglioramento dei marcatori biochimici.

La decisione di utilizzare abatacept è stata supportata dai risultati che dimostrano la partecipazione delle cellule T alla patogenesi non solo dell'artrite reumatoide ma anche della PBC.

Abatacept può essere un'opzione di trattamento significativa nelle malattie mediate dalle cellule T, tuttavia ulteriori studi devono essere fatti nella PBC in quanto non è un trattamento standard riconosciuto.<sup>76</sup>

Sono in valutazione diversi farmaci per il trattamento della PBC con effetti principalmente anti-colestatici, antinfiammatori, antifibrotici, immunomodulatori e metabolici.

-Sono in corso di sperimentazione studi su terapie immunosoppressive che è molto probabile siano efficaci nella fase precoce agendo contro la risposta immunitaria a monte che si ritiene avvii le cellule epiteliali biliari. Recenti studi sugli agenti immunologici hanno incluso rituximab (anticorpo monoclonale anti CD20) e ustekinumab (anticorpo monoclonale contro IL12 o IL 23).

Sfortunatamente, le terapie immunosoppressive ad ampia azione si sono finora rivelate deludenti.

-Agonisti PPAR non fibrati: oltre ai fibrati, altri agonisti PPAR sono in fase di valutazione nella PBC tra i quali Seladelpar, agonista selettivo PPAR- $\delta$  (responsabile dell'omeostasi della sintesi degli acidi biliari).

- Agonisti FXR non OCA: agonisti non steroidei, tra cui tropifexor, EDP-305 e GS9674 sono in corso di studio e hanno mostrato una riduzione dose-dipendente di GGT, un'efficacia superiore sulle caratteristiche biochimiche e sul prurito rispetto all'OCA.

-Analoghi del fattore di crescita dei fibroblasti 19: FGF19 è un enterokina prodotta dagli enterociti ileali in risposta all'esposizione agli acidi biliari e secreta nella circolazione portale. NGM282 è un analogo sintetico non tumorigenico di FGF19 somministrato per via sottocutanea; nei vari studi ha determinato una significativa riduzione dei livelli di ALP e di aminotransferasi senza peggioramento del prurito.

-Agonisti del recettore 5 accoppiati a proteine G Takeda: TGR5 (o GPBAR1) è un recettore specifico dell'acido biliare legato alla membrana, espresso in cellule epiteliali biliari e in vari tessuti, ma non negli epatociti. Studi sperimentali hanno dimostrato che l'attivazione di TGR5 aumenta la secrezione colangiocellulare di  $\text{HCO}_3^-$  e regola negativamente l'infiammazione epatica; di conseguenza, gli agonisti della TGR5 sono potenziali candidati per il trattamento della PBC.

-Agenti antifibrotici: sorprendentemente, a differenza di altre malattie epatiche croniche, pochissimi studi clinici sulla PBC hanno testato agenti mirati principalmente alla fibrosi, come gli inibitori dell'integrina  $\alpha V\beta 6$  e l'omologo 2 della lisil ossidasi (LOXL2). Un'eccezione è la pentossifillina, un derivato della metilxantina con potenziali proprietà antifibrotiche che è stata testata ed ha risultati promettenti.

-sono in corso studi sulla manipolazione del microbioma e strategie potenzialmente anti-miR-506.<sup>77</sup>

## **1.16 Gestione dei sintomi**

I sintomi associati alla PBC sono importanti e hanno un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti; la gravità dei sintomi generalmente non è correlata allo stadio della malattia.

### 1.16.1 Prurito

Il prurito è uno dei sintomi colestatici caratteristici della PBC e impatta sulla qualità della vita correlata alla salute(QoL).<sup>78</sup> Circa l'80% dei pazienti manifesta prurito ad un certo momento nel corso della malattia, può verificarsi in qualsiasi fase del processo patologico, ma è importante notare che il prurito può migliorare parallelamente al peggioramento della malattia epatica.

I sequestranti della bile sono usati come terapia di prima linea ma la tollerabilità è spesso un problema per via degli effetti collaterali tra cui gonfiore e costipazione; è importante notare che i sequestranti della bile devono essere somministrati 2-4 ore prima o dopo altri farmaci (in particolare l'UDCA) in quanto interferiscono con l'assorbimento intestinale.

Fanno parte di questa categoria la colestiramina,<sup>79</sup> una resina non assorbibile, che può aiutare ad alleviare il prurito, con posologia di 4 g al giorno fino a un massimo di 16 g al giorno come tollerato.

Il Colesevelam, sequestrante biliare più recente e spesso meglio tollerato, può avere un ruolo nella gestione dato il miglior profilo degli effetti collaterali rispetto alla colestiramina.

La rifampicina è un utile agente di seconda linea che agisce probabilmente attraverso la sua funzione agonista del recettore X della gravidanza (PXR); esistono preoccupazioni circa i suoi potenziali effetti collaterali (inclusa epatotossicità ed emolisi), quindi i pazienti che hanno iniziato il trattamento necessitano di regolari esami del sangue. È anche importante ricordare che la rifampicina influenza il metabolismo della vitamina K e può portare ad un aumento del rapporto internazionale normalizzato (INR), in particolare nei pazienti itterici. La dose somministrata è 300–600 mg al giorno.

Gli antagonisti degli oppiacei (naltrexone orale e naloxone parenterale)<sup>80</sup> sono sempre più utilizzati come terapia di terza linea in quanto riducono la sensazione di prurito e attività di graffio. Il naltrexone deve essere iniziato a una dose bassa e titolato lentamente per evitare reazioni simili all'astinenza da oppiacei nei primi giorni di trattamento, anche la tollerabilità a lungo termine può essere un problema. 50 mg/die è la dose massima consentita.

Altri farmaci usati empiricamente nella gestione del prurito colestatico, tipicamente in pazienti con prurito che non rispondono ad altri agenti, sono inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI; ad es. Sertralina) e gabapentin. Gli SSRI presumibilmente agiscono alterando le concentrazioni di neurotrasmettitori all'interno del sistema nervoso centrale. Gli effetti collaterali degli SSRI includono secchezza delle fauci.

Gli antistaminici<sup>17</sup> a volte hanno un effetto antiprurito non specifico che può essere dovuto alle loro proprietà sedative ma non è raccomandato come terapia specifica.

Il prurito colestatico è un'area di ricerca attiva con una serie di agenti sperimentali e approcci in fase di sviluppo e valutazione. Sono in corso o in fase di sperimentazione nuovi agenti, tra cui inibitori del reuptake degli acidi biliari e farmaci destinati alla via autotaxina / acido lisofosfatidico recentemente implicati nel prurito colestatico; tecniche di drenaggio nasobiliario, MARS (sistema di ricircolo dell'assorbimento molecolare) e terapia della luce ultravioletta (UV).<sup>17</sup>

In situazioni estreme, è stato ottenuto un sollievo temporaneo con plasmateresi o scambio di albumina.

Il trapianto di fegato per il prurito colestatico persistente e intrattabile è altamente efficace in termini di rapida riduzione della gravità del prurito (spesso entro le prime 24 ore dal trapianto) ed è anche un'indicazione secondo le linee guida attuali.

### 1.16.2 Astenia

Sebbene l'astenia non sia specifico della PBC, è spesso riportato dai pazienti (oltre il 50%) e quando grave, come nel 20% dei pazienti, è una causa significativa di compromissione della qualità della vita; non è correlato alla gravità della malattia epatica e non risponde alla terapia con UDCA così come risponde parzialmente alla terapia con acido obeticolico.

La presenza di astenia centrale, spesso associata a compromissione cognitiva (scarsa memoria e concentrazione), può essere scambiata per encefalopatia epatica (HE).<sup>81</sup>

Un approccio strutturato alla gestione, quantificando l'astenia e il suo impatto (attraverso l'uso di strumenti come la misura QoL PBC-40), affrontando i fattori che contribuiscono ad esacerbarlo e supportando i pazienti, si è dimostrato efficace.<sup>82</sup>

L'astenia risulta essere il dominio con punteggio più alto nel questionario PBC-40 che valuta la qualità della vita del paziente con PBC; il dominio con punteggio più basso è il prurito.

È importante, quando si affronta la fatica, identificare altri processi e terapie della malattia collegati alla PBC, direttamente o indirettamente, che possono contribuire alla fatica: questi includono il prurito notturno, che è un fattore significativo del disturbo nel sonno e responsabile della fatica secondaria, le malattie autoimmunitarie associate (CBP-EAI, tiroidite, malattia celiaca, anemia perniziosa, anemia autoimmune), malattie correlate all'età (diabete mellito di tipo 2, insufficienza renale, scompenso cardiaco).

È importante anche modificare i processi esacerbanti quali la depressione, disfunzione autonoma (nella forma vasomotoria causa di cadute significative), disturbi del sonno (valutare e trattare le OSAS responsabili di sonnolenza diurna).

Modificare le abitudini di vita quotidiana è un passo importante per affrontare meglio l'astenia: si devono riprogrammare le attività sulla base delle limitazioni personali e dei momenti della giornata (dato che l'astenia è peggiore in tarda giornata, bisogna concentrare il massimo delle energie durante la mattina).

È fondamentale che il personale sanitario e i familiari diano un supporto adeguato al paziente con PBC.<sup>17</sup>

Non sono in commercio farmaci per il trattamento dell'astenia per cui la diagnosi differenziale con le altre malattie responsabili di astenia è fondamentale; anche il trapianto per forme di astenia grave in assenza di altre indicazioni, non è appropriato.

Non ci sono prove che suggeriscano che l'esercizio fisico sia dannoso per l'astenia. In effetti, ci sono dati pilota che suggeriscono che un esercizio strutturato iniziato a livelli che possono essere tollerati da pazienti affaticati può essere utile.<sup>17</sup>

### 1.16.3 Sindrome secca

È comune nella PBC, con sintomi di secchezza oculare e/o secchezza delle fauci, disfagia e secchezza vaginale. La gestione di questi sintomi richiede un consulto da parte dei colleghi reumatologici e ginecologi.

Le lacrime e saliva artificiali sono spesso utili; se i sintomi sono refrattari va associata pilocarpina o cevimeline (agonisti del recettore muscarinico).

Pazienti con grave xerostomia devono ricevere consigli di igiene orale per prevenire lo sviluppo della carie dentale e attenzione al rischio di candidosi orale. Per quanto riguarda l'apparato genitourinario, le creme idratanti vaginali possono essere utili per trattare eventuali vaginiti.<sup>17</sup>

### 1.16.4 Osteoporosi

L'osteoporosi colpisce il 20-44% dei pazienti con PBC con il conseguente rischio di fratture da fragilità, mentre la maggior parte dei pazienti ha osteopenia. I fattori di rischio per la malattia ossea osteopenica nella PBC comprendono il sesso femminile, lo stato della menopausa, un basso indice di massa corporea, l'età avanzata, la malattia avanzata e la colestasi cronica con conseguente carenza di vitamina D.

I pazienti con PBC hanno anche marcatori più alti di riassorbimento osseo (idrossiprolina urinaria) e marcatori più bassi di formazione ossea (osteocalcina); i pazienti ad alto rischio vanno sottoposti a DEXA per valutare il grado di osteoporosi (fondamentale nel caso in cui il T score sia inferiore a -1,5).

Nella gestione terapeutica è necessario che modifichino le proprie abitudini di vita per prevenire la perdita di densità ossea (esercizio fisico, smettere di fumare, ridurre al minimo l'assunzione di alcol, ecc.); la supplementazione calcio e vitamina D può essere una buona norma sulla base dei livelli sierici e urinari di calcio nonché dei valori riscontrati alla DEXA.

La presenza di segni importanti di demineralizzazione ossea può essere l'input per l'avvio di una terapia a base di bifosfonati o altri farmaci più efficaci nel trattamento dell'osteoporosi e osteopenia.<sup>83</sup>

## **CAPITOLO 2: DESCRIZIONE DELLO STUDIO**

### **2.1 Obiettivi dello studio**

Gli obiettivi primari dello studio sono:

- Valutare la qualità della vita dei pazienti con colangite biliare primitiva (PBC)
- Studiare l'impatto delle terapie di seconda linea (acido obeticolico e bezofibrato) sulla qualità della vita nei pazienti con PBC

Gli obiettivi secondari dello studio sono:

- Analizzare le principali caratteristiche clinico - laboratoristiche del campione selezionato
- Confrontare il PBC-40 nel nostro campione tra 2018 e 2019
- Confrontare il prurito (VAS) nel nostro campione tra 2018 e 2019
- Valutare l'efficacia terapeutica dell'acido ursodesossicolico
- Indagare sui fattori di non risposta alla terapia con acido ursodesossicolico
- Valutare l'efficacia terapeutica dell'acido obeticolico prima e dopo la terapia
- Valutare l'efficacia terapeutica del bezafibrato prima e dopo la terapia

## 2.2 Materiali e Metodi

### 2.2.1 Popolazione dello studio

Sono stati inseriti nello studio tutti i paziente afferenti all'Ambulatorio Epatopatie Autoimmuni della Clinica di Gastroenterologia che si sono sottoposti ad almeno una visita ambulatoriale tra il 2018 e il 2019.

### 2.2.2 Protocollo dello studio

A ogni paziente durante la visita di controllo è stata indagata l'anamnesi patologica prossima e remota, farmacologica, familiare, sono state ricercate eventuali malattie associate e valutate le manifestazioni cliniche, gli esami di laboratorio, anticorpali e strumentali tra cui ecografia epatica, fibroscan, biopsia epatica. Infine sono state rivolte domande in merito alla qualità della vita, al prurito e alle terapie farmacologiche intraprese. I pazienti scelti hanno compilato il questionario sulla qualità della vita (QoL PBC-40) (*Allegato 1*) e la scala analogica visiva del prurito (VAS) (*Allegato 2*) sia nel 2018 sia nel 2019 con i quali poter fare un confronto di eventuale miglioramento o meno della qualità della vita in seguito a trattamento farmacologico. Lo studio della qualità della vita correlata alla salute (QoL)<sup>19</sup> e dei fattori responsabili della sua compromissione nella cirrosi biliare primaria (PBC) si basa sul questionario QoL specifico per la PBC composta da 40 domande di cui 7 riguardanti i sintomi generali (punteggio massimo 35), 3 il prurito (punteggio massimo 15), 11 l'astenia (punteggio massimo 55), 6 la sfera cognitiva (punteggio massimo 30), 3 quella emotiva (punteggio massimo 15) e 10 quella sociale (punteggio massimo 50).<sup>56</sup>

Ciascuna delle domande ha un punteggio da uno a cinque per gravità dell'attività indicata, e sommando per domini si ottengono punteggi differenti riguardanti i diversi aspetti della vita del paziente.

Sono state create delle classi di gravità (nullo, lieve, moderato o severo) in maniera arbitraria (con rimandi alla classificazione di Newton) all'interno delle quali sono state inserite le varie risposte attribuite dal singolo paziente per ogni dominio.

In dettaglio:

- sintomi: punteggio nullo < 7, lieve 8-18, moderato 19-25, severo > 26
- prurito: punteggio nullo < 3, lieve 4-8, moderato 9-11, severo > 12
- astenia: punteggio nullo < 11, lieve 12-28, moderato 29-39, severo > 40
- sfera cognitiva: punteggio nullo < 6, lieve 7-15, moderato 16-21, severo > 22
- sfera emotiva: punteggio nullo < 3, lieve 4-8, moderato 9-11, severo > 12
- sfera sociale: punteggio nullo < 13, lieve 14-34, moderato 35-49, severo > 50

La scala analogica del prurito (VAS) <sup>54</sup> è una scala di 10 punti, riprodotti in un foglio in 10 cm: l'origine della linea sul lato sinistro è designata "senza prurito" ( punteggio 0) e la fine della linea sul lato destro è designata "peggior prurito di sempre" (punteggio 10).

Per indicare la gravità del prurito, al paziente è stato richiesto di lasciare un segno con penna o matita sulla scala corrispondente alla gravità relativa del prurito attualmente in atto.

Anche per il prurito sono state create in maniera arbitraria delle classi di gravità con valori nullo, lieve, moderato o severo. Nello specifico si attribuisce si considera il prurito nullo per valori tra 0 e 3, lieve per valori di VAS tra 4 a 6, moderato per valori tra 7 a 8, severo per valori tra 9 e 10.

### 2.2.3 Analisi Statistica dei dati

L'analisi è stata eseguita utilizzando pacchetti statistici di uso comune [SPSS Statistics release 18 (SPSSInc), SAS release 9.2 (SAS Institute Inc)].

Le variabili parametriche saranno riportate sotto forma di media  $\pm$  deviazione standard.

## 2.3 Risultati

### 2.3.1 Le principali caratteristiche clinico- laboratoristiche- strumentali del campione selezionato

<b>Caratteristiche</b>	<b>Popolazione totale</b>	<b>Maschi (% sul totale maschi)</b>	<b>Femmine (% sul totale femmine)</b>
<b>Numero pazienti</b>	36	4	32
<b>Età (range)</b>	29-86 anni	38-77 anni	29-86 anni
<b>BMI 18-24,9 kg/m<sup>2</sup></b>	28 (77,8%)	3 (75%)	25 (78,1%)
<b>BMI 25-30 kg/ m<sup>2</sup></b>	3 (8,3%)	1 (25%)	2 (6,2%)
<b>BMI &gt; 30 kg/ m<sup>2</sup></b>	5 (13,9%)	0	5 (15,6%)
<b>Malattie associate</b>	22 (61,1%)	2 (50%)	20 (62,5%)
<b>PBC-EAI</b>	8 (22,2%)	0	8 (25%)
<b>Cirrosi</b>	8 (22,2%)	1 (25%)	7 (21,9%)
<b>Biopsia (PBE)</b>	26 (72,2%)	3 (75%)	23 (71,9%)
<b>Fibroscan &gt;9.6 kPa</b>	9 (25%)	3 (75%)	6 (18,8%)
<b>AMA positivi</b>	25 (69,4%)	3 (75%)	22 (68,8%)
<b>AMA negativi</b>	11 (30,6%)	1 (25%)	10 (31,2%)
<b>ANA positivi</b>	21 (58,3%)	2 (50%)	19 (59,4%)
<b>Anticorpi negativi</b>	3 (8,3%)	0	3 (9,4%)
<b>Albumina &lt; 3.5 g/dl</b>	5 (13,9%)	1 (25%)	4 (12,5%)
<b>Bilirubina &gt; 1.2g/dl</b>	1 (2,7%)	0	1 (3,1%)
<b>GGT &gt; 1.5 ULN</b>	12 (33,3%)	1 (25%)	11 (34,4%)

Dei 36 pazienti selezionati nel nostro studio (*Tabella 5*), 4 (11,1% del totale) sono maschi e 32 femmine (88,69%) con una età media di 38-77 anni per i maschi e per le femmine di 29-86 anni.

Per quanto riguarda il BMI dei 36 pazienti:

- 28 pazienti (77,8% del totale) sono normopeso con un BMI tra 18 e 24.9 kg/m<sup>2</sup>, di cui 25 donne (il 78,1% sul totale delle femmine) e 3 uomini ossia il 75% sul totale dei maschi.
- 3 pazienti (8,3% del totale) sono sovrappeso con un BMI di 25-30 kg/ m<sup>2</sup> di cui 2 donne ossia il 6,2% sul totale delle femmine e 1 uomo ossia il 25% sul totale dei maschi.
- 5 pazienti (13,9% del totale) sono obesi con BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, di cui 5 donne ossia il 15,6% del totale delle femmine e nessun uomo.

La PBC si associa ad altre malattie autoimmuni quali la sindrome secca, tiroidite autoimmune, LES, sclerosi sistemica, artrite reumatoide, fibromialgia, vitiligine. I pazienti con malattie associate sono 22 (il 61,1% del totale) tra cui 2 maschi (50% sul totale dei maschi) e 20 donne (62,5% sul totale delle donne). La sindrome da overlap (PBC-EAI) è presente in 8 pazienti tutti di sesso femminile che corrisponde al 25 % del totale. In un paziente di sesso maschile è stata sospettata. I pazienti cirrotici sono 8 (il 22,2% del totale) tra questi 1 è maschi e corrisponde al 25% sul totale dei maschi, 7 sono femmine e corrisponde al 21,9% delle femmine in studio.

I pazienti sottoposti a biopsia sono 26 pazienti ossia nel 72,2% dei casi, di cui 3 maschi (il 75% del totale dei maschi) e 23 femmine (il 71,9% dei pazienti di sesso femminile). La biopsia è stata fatta non per diagnosticare la PBC, ma in pazienti che avevano altri danni epatici di vario tipo (es. steatosi epatica o cirrosi) o in pazienti in cui si sospettava un epatite autoimmune.

Il fibroscan >9.6 kPa è presente in 9 pazienti ossia il 25% del totale della popolazione in studio; in particolare è stato riscontrato in 3 maschi (il 75% sul totale dei maschi) e in 6 femmine (il 18,8% sul totale delle femmine).

Analizzando le caratteristiche di immunità del campione in esame, 25 pazienti (69,4%) hanno anticorpi AMA di cui 3 uomini (75% sul totale dei maschi) e 21 donne (68,8%). 11 pazienti invece sono AMA negativi, in prevalenza 10 donne (31,2% sul totale delle femmine) e 1 uomo (25 % sul totale dei maschi). La positività agli ANA viene invece rilevata in 21 pazienti ossia il 58,3% del campione totale; tra questi 2 sono uomini (50% sul totale dei maschi) e in prevalenza 19 donne ovvero il 59,4%. Coloro che risultano negativi in generale a tutti gli anticorpi sono 3 (8,3% del totale), nello specifico solo 3 donne (9,4% del totale delle donne). I parametri laboratoristici indagati sono l'albumina, la bilirubina e il GGT. Nello specifico 5 pazienti (il 13,9% della popolazione totale) ha valori di albumina < 3.5 g/dl : 4 sono donne (il 12,5 % sul totale delle donne) e 1 uomo (25% sul totale degli uomini). Solo 1 paziente donna (il 3,1% sul totale delle femmine) ha valori di bilirubina > 1.2g/dl. 12 pazienti hanno valori di GGT > 1.5 ULN: 11 sono donne (34,4% sul totale delle femmine) e 1 uomo (25% sul totale dei maschi).

### 2.3.2 Analisi di confronto del PBC-40 negli anni 2018 e 2019

Lo studio della qualità della vita correlata alla salute (QoL) e dei fattori responsabili della sua compromissione nella cirrosi biliare primaria (PBC) si basa sul questionario QoL specifico per la PBC.

#### *2.3.2.1 Valutazione del PBC-40 in base al dominio e alla classe di gravità*

Nel *grafico 1* ( anno 2018) e nel *grafico 2* (anno 2019) per ogni paziente sottoposto al questionario sono state analizzate le varie risposte di ciascun dominio e inserite all'interno di classi di gravità (nullo, lieve, moderato o severo) secondo la classificazione precedentemente descritta nella sezione metodi.

Nell'asse delle ascisse sono riportati i sei domini, mentre in quello delle ordinate sono riportati il numero dei pazienti espressi in percentuale.

Per quanto riguarda il PBC40 per dominio e classe di gravità nel 2018 (*grafico 1*):

- Sintomi: il 6% dei pazienti ha un punteggio nullo ( $< 7$ ), il 60% un punteggio lieve (8-18), 31% un punteggio moderato (19-25) e infine il 3% ha un punteggio severo ( $> 26$ ).
- Prurito: il 50% dei pazienti ha un punteggio nullo ( $< 3$ ), il 42% un punteggio lieve (4-8), l'8% un punteggio moderato (9-11) e infine nessuno ha un punteggio severo ( $> 12$ ).
- Astenia: il 14% dei pazienti ha un punteggio nullo ( $< 11$ ), il 64% un punteggio lieve (12-28), il 14% un punteggio moderato (29-39) e infine l'8% ha un punteggio severo ( $> 40$ ).
- Aspetto cognitivo: il 33% dei pazienti ha un punteggio nullo ( $< 6$ ), il 47% un punteggio lieve (7-15), il 20% un punteggio moderato (16-21) e infine nessuno ha un punteggio severo ( $> 22$ ).
- Aspetto emotivo: il 14% dei pazienti ha un punteggio nullo ( $< 3$ ), il 61% un punteggio lieve (4-8), il 17% un punteggio moderato (9-11) e infine l'8% hanno un punteggio severo ( $> 12$ ).
- Aspetto sociale: il 22% dei pazienti ha un punteggio nullo ( $< 13$ ), il 67% un punteggio lieve (14-34), l'11% un punteggio moderato (35-49) e infine nessuno ha un punteggio severo ( $> 50$ ).

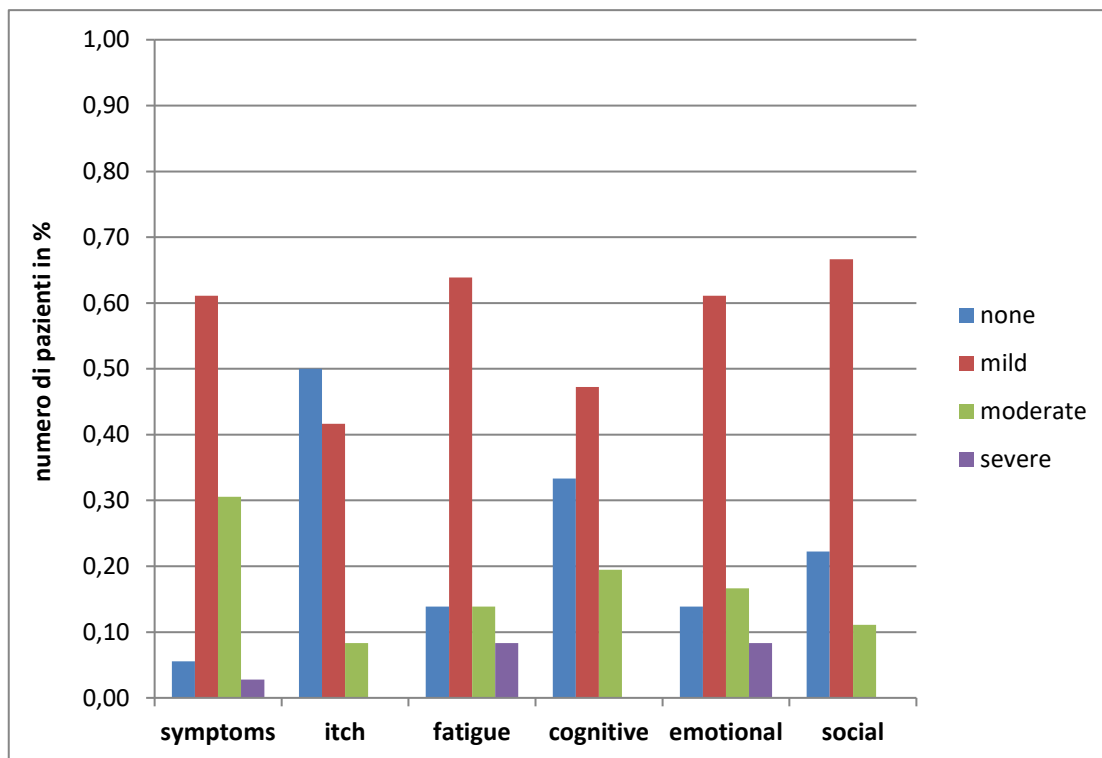


Grafico 1: PBC-40 in base al dominio e alla classe di gravità nel 2018

In merito al PBC-40 per dominio e classe di gravità nel 2019 (*grafico 2*):

- Sintomi: il 6% dei pazienti ha un punteggio nullo (< 7), il 56% un punteggio lieve (8-18), il 32% un punteggio moderato (19-25) e infine il 6% pazienti ha un punteggio severo (>26).
- Prurito: il 42% dei pazienti ha un punteggio nullo (< 3), il 44% un punteggio lieve (4-8), l'8% un punteggio moderato (9-11) e infine il 6% dei pazienti ha un punteggio severo (> 12).
- Astenia: il 19% dei pazienti ha un punteggio nullo (< 11), il 39% un punteggio lieve (12-28), il 34% un punteggio moderato (29-39) e infine l'8% ha un punteggio severo (> 40).
- Aspetto cognitivo: il 22% dei pazienti ha un punteggio nullo (< 6), il 44% un punteggio lieve (7-15), il 28% un punteggio moderato (16-21) e infine il 6% dei pazienti ha un punteggio severo (> 22).
- Aspetto emotivo: il 14% dei pazienti ha un punteggio nullo (< 3), il 44% un punteggio lieve (4-8), il 17% un punteggio moderato (9-11) e infine il 25% ha un punteggio severo (> 12).
- Aspetto sociale: il 22% dei pazienti ha un punteggio nullo (< 13), il 75% un punteggio lieve (14-34), il 3% un punteggio moderato (35-49) e infine nessuno ha un punteggio severo (> 50).

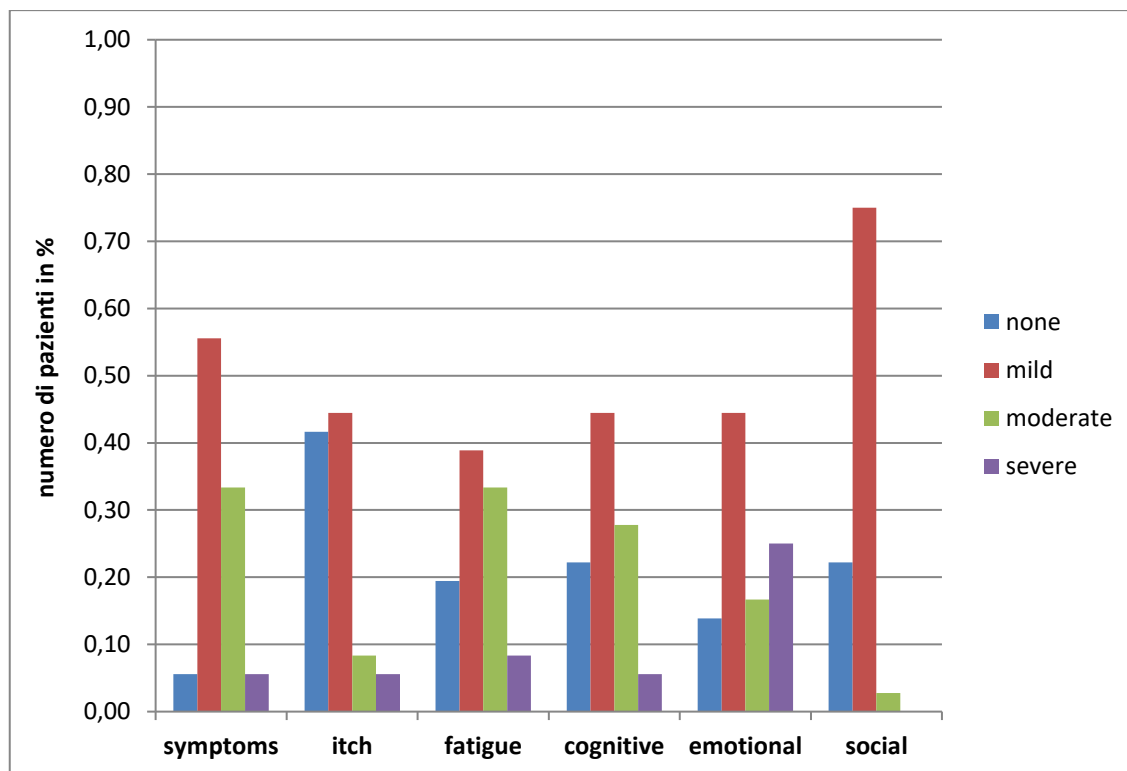


Grafico 2: PBC-40 in base al dominio e alla classe di gravità nel 2019

### 2.3.2.2 Confronto delle medie del PBC-40 per domini

Nel grafico 3 sono stati confrontati i valori del PBC-40 del 2018 e 2019 in merito alla sfera dei sintomi, prurito, astenia, aspetti cognitivi, emotivi e sociali nel campione in studio dei 36 pazienti.

Sono riportate le medie riportate in una scala da 1 a 100 suddivise per domini.

Per quanto riguarda l'impatto dei sintomi sulla qualità della vita (*grafico 3*), la media dei 36 pazienti sottoposti al questionario PBC-40 ottenuta nel 2018 è di 44,0 (dev.st  $\pm$  17,5) mentre nel 2019 i valori ottenuti sono 46,4 (dev.st  $\pm$  17,4).

Il prurito ha un valore di media nel 2018 di 29,9 (dev.st  $\pm$  12,9) in confronto a 34,6 nel 2019 (dev.st  $\pm$  20,8).

La sfera dell'astenia ha un punteggio di media di 44,5 (dev.st  $\pm$  20,6) nel 2018 e 45,7 nel 2019 (dev.st  $\pm$  20,7).

L'aspetto cognitivo ottiene un punteggio nel 2018 di 36,8 (dev.st  $\pm$  16,9) mentre nel 2019 è 39,3 (dev.st  $\pm$  18,3).

La sfera emotional ha un impatto di 46,8 nel 2018 (dev.st  $\pm$  19,3) rapportata a 54,2 nel 2019 (dev.st  $\pm$  26,3).

Infine l'aspetto social ha un valore di 42,4 nel 2018 (dev.st  $\pm$  12,3) mentre nel 2019 si ha una diminuzione con valori di 39,9 (dev.st  $\pm$  15,3).

Nel confronto delle medie dei domini del PBC-40 tra 2018 e 2019, non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa.

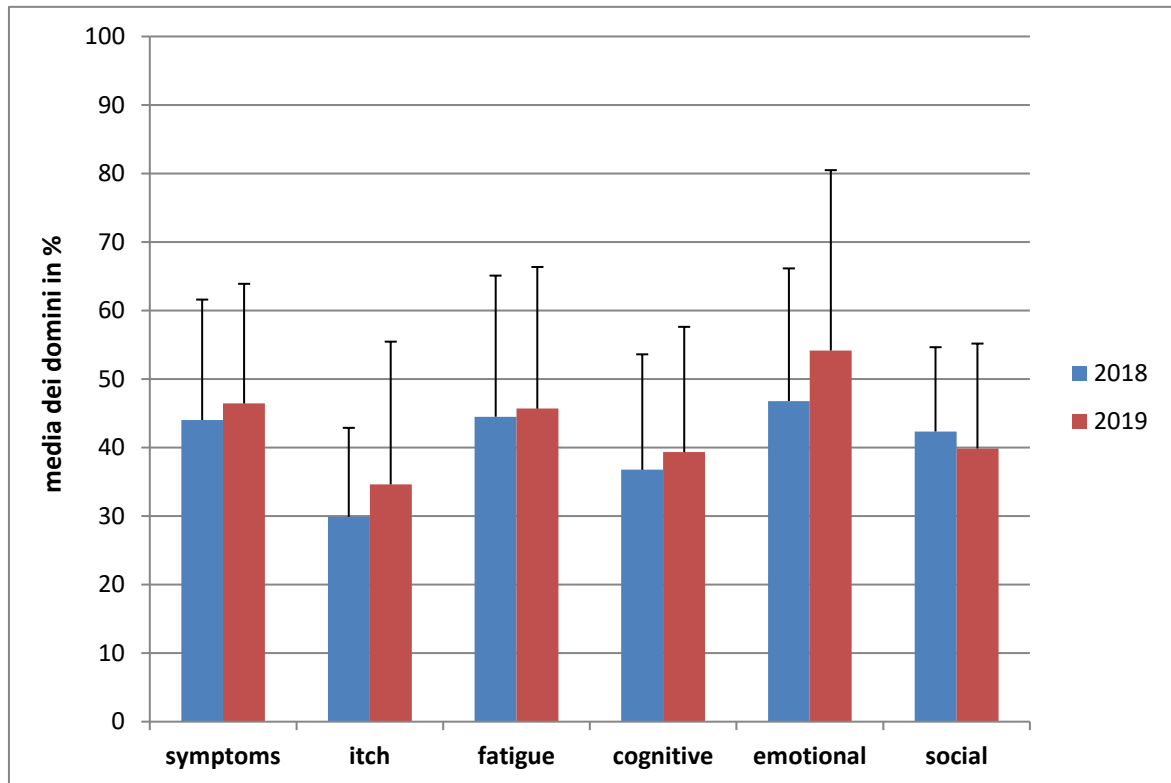


Grafico 3: Confronto 2018-2019 delle medie per domini in %

Nel 2018 il dominio con punteggio più basso è il prurito, mentre l'aspetto emotional è quello con punteggio più alto secondo i dati dell'impatto medio del 2018.

Anche nel 2019 il dominio con punteggio più basso è il prurito, mentre l'aspetto emotional è quello con punteggio più alto.

Il dominio dell'aspetto sociale è l'unico che nel 2019 mostra avere valori di miglioramento.

### 2.3.3 Confronto del Visual Analogue Scale tra il 2018 e il 2019

La scala analogica visiva del prurito viene utilizzata per la misurazione della sintomatologia pruriginosa.

#### 2.3.3.1 Confronto dei valori del VAS per classe di gravità

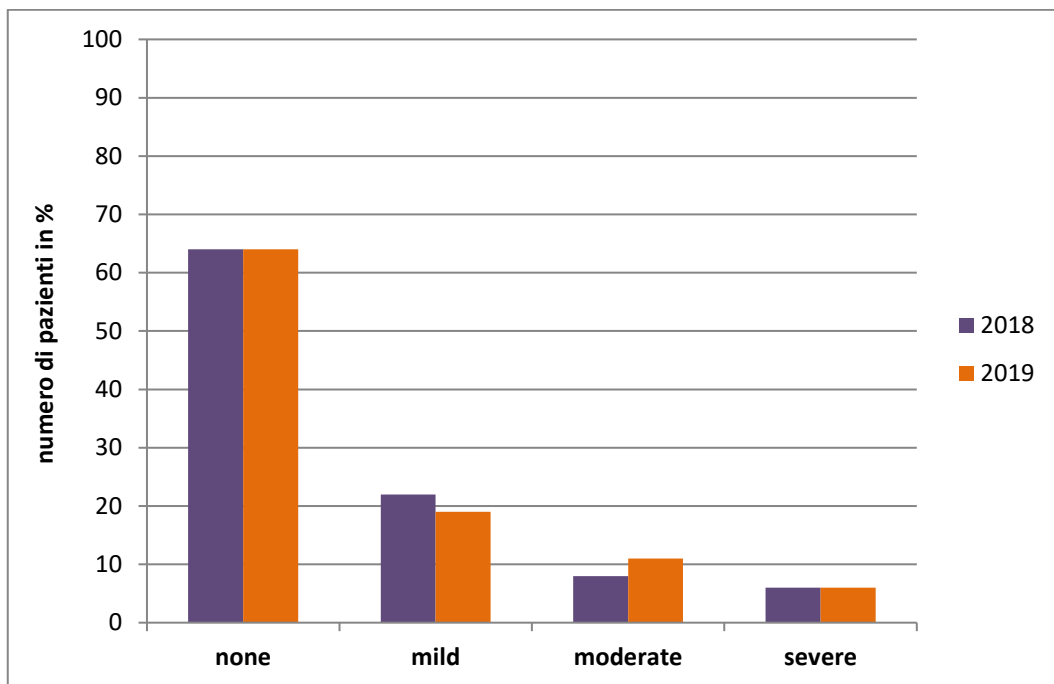


Grafico 4: confronto dei valori del VAS (2018 vs 2019) per classe di gravità

Nel *grafico 4* si può vedere il confronto del valore del prurito misurato con la scala VAS, catalogando i 36 pazienti secondo classi di gravità; i valori ottenuti nel 2019 sono stati comparati con i dati registrati nel 2018.

Nello specifico si considera il prurito nullo per valori tra 0 e 3, lieve per valori di VAS tra 4 a 6, moderato per valori tra 7 a 8, severo per valori tra 9 e 10.

Nell'asse delle ascisse sono riportate le classe di gravità, nelle ordinate il numero dei pazienti.

Nel 2018:

- il 64% dei pazienti ha un prurito nullo con VAS: 0-3
- il 22% dei pazienti ha affermato di avere un prurito lieve con VAS 4-6
- l'8% dei pazienti ha registrato di avere un prurito moderato con VAS 7-8
- il 6% dei pazienti ha riscontrato un prurito severo con VAS 9-10

Nel 2019:

- il 64% dei pazienti ha un prurito nullo con VAS: 0-3
- il 19% dei pazienti ha affermato di avere un prurito lieve con VAS 4-6
- l'11% dei pazienti ha registrato di avere un prurito moderato con VAS 7-8
- il 6% dei pazienti ha riscontrato un prurito severo con VAS 9-10

### 2.3.3.2 Confronto dei valori del VAS calcolati secondo le medie

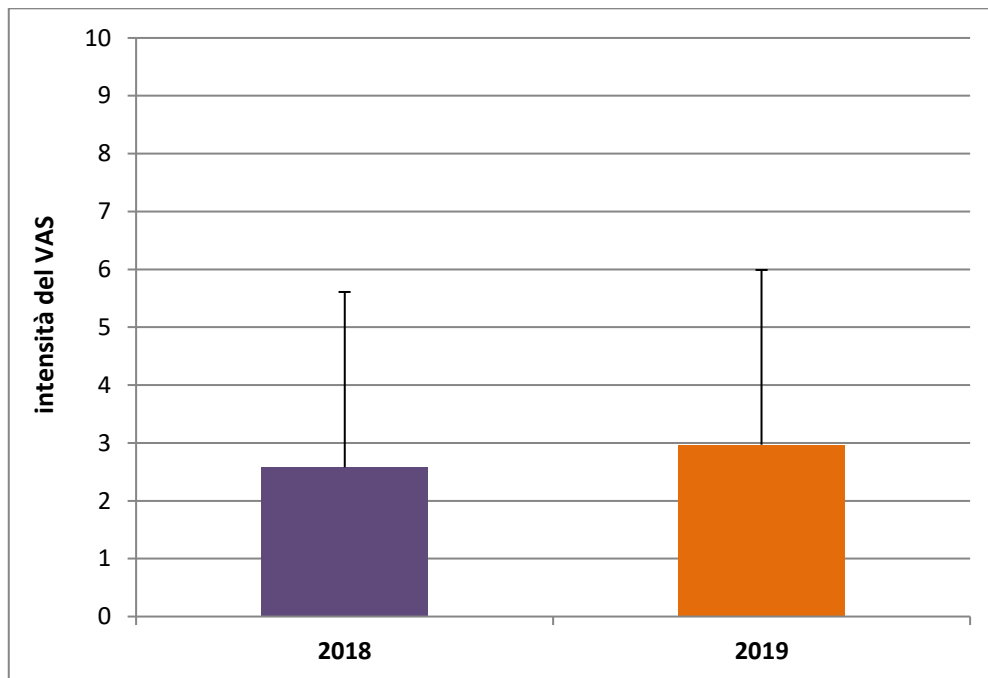


Grafico 5: Confronto dei valori del VAS calcolati secondo le medie

La media complessiva dei valori di VAS nei 36 pazienti calcolata nel 2018 ha dato un punteggio di 2,6 (dev.st  $\pm$  3,03) a cui si contrappone il punteggio di 3 nel 2019 (dev.st  $\pm$  3,02).

In entrambi gli anni il prurito di media registrato rientra nel grado di severità nullo- lieve e non inficiante in maniera preponderante nella qualità della vita dei pazienti.

Si può evincere che ci sia stato un leggero peggioramento circoscritto ad 8 pazienti tutti in terapia di prima linea con acido ursodesossicolico con risposta positiva alla terapia (valori di ALP  $<$  1.5 ULN).

Nel confronto delle medie del VAS tra 2018 e 2019, non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa.

### 2.3.4 Terapia con acido ursodesossicolico

I 36 pazienti del nostro studio nel 2019 sono tutti in terapia con l'acido ursodesossicolico (UDCA) con dose giornaliera raccomandata di 13-15 mg / kg al giorno. L'adesione alla terapia è del 100%.

È stata valutata la risposta alla terapia prendendo in considerazione il valore della fosfatasi alcalina  $< 1.5 \times \text{ULN}$  per la risposta alla terapia ad 1 anno.

Per semplificare i pazienti responder o non responder possono essere definiti come pazienti con  $\text{ALP} > 1.5 \text{ ULN}$  o  $< 1.5 \text{ ULN}$ .

I pazienti con  $\text{ALP} < 1.5 \text{ ULN}$  sono 31 ossia l'86% del totale mentre i pazienti con  $\text{ALP} > 1.5 \text{ ULN}$  sono 5 ossia 14% del totale.

Tra i non responder (pazienti con  $\text{ALP} < 1.5 \text{ ULN}$ ) all' UDCA sono state analizzate alcune caratteristiche dei pazienti in studio che potessero spiegare questa mancata risposta alla terapia.

Sono stati analizzati il sesso, l'età, il BMI, la positività o meno agli AMA, gli anticorpi negativi, le malattie associate, la sindrome da overlap PBC-EAI, fibroscan con valori  $> 9,6 \text{ kPa}$ , la presenza di cirrosi, il prurito e i valori laboratoristici di albumina, bilirubina, GGT.

#### *2.3.4.1 Analisi delle caratteristiche dei pazienti con $\text{ALP} > 1,5 \text{ ULN}$ in terapia con UDCA*

Dato che la PBC colpisce maggiormente le donne rispetto agli uomini con un rapporto 10:1, si è ipotizzato che una caratteristica che incidesse sulla non risposta alla terapia fosse il sesso maschile in quanto gli uomini hanno una maggiore frequenza di non risposta complessiva alla terapia.

Nella popolazione in esame la percentuale di maschi non responder è nulla in quanto sono tutti di sesso femminile.

- L'età di comparsa della PBC nelle donne è tra i 40 e 60 anni; si è ipotizzato che una caratteristica di non risposta alla terapia fosse una manifestazione di malattia precedentemente ai 40 anni di età in quanto nei vari studi si è dimostrata una correlazione inversa tra età del paziente e probabilità di incontrare risposta biochimica: le donne più giovani spesso falliscono la terapia. Nella popolazione esaminata dei pazienti con  $\text{ALP} > 1.5 \text{ ULN}$ , il range di età è compreso tra i 50 e i 66 anni.

-L'obesità peggiora molte malattie ed inficia la loro risposta alla terapia come nel caso della PBC. Nel campione dei 5 pazienti con  $\text{ALP} > 1.5 \text{ ULN}$ , 2 di essi, ossia il 40% del totale, ha un  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  nello specifico sopra i 30 corrispondente ad un quadro di obesità di 1 grado.

Le restanti 3 donne sono normopeso con un BMI compreso tra 18 e  $24,9 \text{ kg/m}^2$ .

-Analizzando le caratteristiche di immunità del campione in esame, nessuno ha anticorpi negativi ma 2 donne, ossia il 40% dei pazienti con  $\text{ALP} > 1.5 \text{ ULN}$ , sono AMA negativi ma esprimono ANA, ENA, ASMA.

-I pazienti che hanno le malattie associate nelle linee guida 2018 UK-PBG (sindrome secca, tiroidite autoimmune, LES, sclerosi sistemica, artrite reumatoide, fibromialgia, vitiligine) tra i pazienti con ALP >1.5 ULN sono 3 (60%).

-La sindrome da overlap tra colangite biliare primitiva ed epatite autoimmune (PBC-EAI) può rappresentare una causa importante e non riconosciuta di resistenza all'UDCA nei pazienti con PBC secondo l'International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG).

I 5 pazienti con ALP >1.5 ULN non rientrano nella categoria delle sindromi da overlap in quanto non sono state evidenziate.

-Valori di rigidità epatica (LSM) > 9.6 kPa sono associati ad un rischio 5 volte maggiore di andare incontro a insufficienza epatica, trapianto e morte.

Tra i pazienti con ALP >1.5 ULN, solo 1 (20% del totale) ha valori (LSM) > 9.6 kPa.

-La PBC può complicarsi con quadri di cirrosi che rendono più difficile la risposta alla terapia con acido ursodesossicolico con migliore risoluzione nel trapianto di fegato. Nel campione esaminato dei pazienti con ALP >1.5 ULN, solo 1 paziente (20%) aveva un quadro di danno epatico più severo complicato dalla cirrosi.

-Il prurito, sintomo caratteristico della PBC, viene solitamente trattato con sequestranti della bile come la colestiramina. Alti valori di prurito (misurabile con la scala analogica visiva VAS), sono associati a minor risposta alla terapia con acido ursodesossicolico.

Valori di prurito tra 0 e 3 sono considerati nulli, tra 4-6 lievi e da 7-8 moderati, 9-10 severi.

Nel gruppo dei pazienti con ALP >1.5 ULN, 4 pazienti hanno valori di prurito sotto 3 perciò nullo, solo 1 paziente (20% del totale) ha valori lievi con VAS con punteggio 4.

-Nei pazienti con ALP > 1.5 ULN sono stati valutati i parametri laboratoristici; una loro non normalizzazione quindi, un'inadeguata risposta biochimica può essere associata a mancata risposta terapeutica all'UDCA. I valori Albumina < 3.5 g/dl sono presenti in 3 pazienti (60%), i valori di Bilirubina > 1.2g/dl sono assenti nei pazienti (segno di valori normalizzati) e valori di GGT > 1.5 ULN sono presenti in 4 pazienti (l'80% del totale) quindi quasi in tutti tranne uno.

<b>Caratteristiche</b>	<b>Pazienti con ALP &gt; 1.5 ULN</b>
<b>Maschi</b>	0
<b>Età</b>	50-66 anni
<b>BMI <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup></b>	2 (40%)
<b>AMA negativi</b>	2 (40%)
<b>Ab negativi</b>	0
<b>Malattie associate</b>	3 (60%)
<b>PBC-EAI</b>	0
<b>Cirrosi</b>	1 (20%)
<b>Prurito</b>	1 (20%)
<b>Fibroscan &gt; 9.6 kPa</b>	1 (20%)
<b>Albumina &lt; 3.5 g/dl</b>	3 (60%)
<b>Bilirubina &gt; 1.2g/dl</b>	0
<b>GGT &gt; 1.5 ULN</b>	4 (80%)

Tabella 6: Analisi delle caratteristiche nei pazienti non responder

## 2.3.5 Efficacia terapeutica dell'acido obeticolico prima e dopo la terapia

### *2.3.5.1 Analisi della qualità della vita mediante PBC-40*

Tra i 36 pazienti del nostro studio 2018-2019, 6 (il 17% del totale) sono in terapia con l'acido obeticolico (OCA) come farmaco di seconda linea per la PBC in combinazione con UDCA.

L'OCA viene usato nei pazienti con PBC che mostrano una risposta inadeguata all'UDCA, inoltre è anche approvato come monoterapia in pazienti incapaci di tollerare l'UDCA a causa di effetti collaterali.

La dose iniziale prevista è 5 mg/die (per pazienti con epatopatia cronica o cirrosi CTP A), fino ad aumentare a 10 mg/die dopo 6 mesi se tollerata.

È stato calcolato in ognuno dei 6 pazienti in trattamento, il PBC-40, analizzando separatamente i vari domini: sintomi, prurito, astenia, sfera cognitiva, emotiva e sociale.

Nei *grafici 6 a 11* sono poi riportati i singoli confronti dei domini calcolati “before”, ossia precedentemente l'introduzione di OCA al trattamento monoterapeutico con UDCA, e “after” ossia successivo all'introduzione dell'OCA al trattamento.

In ogni grafico, nell'asse delle ascisse sono riportati valori numerici da 1 a 6 corrispondenti al singolo paziente in trattamento, mentre in ordinata sono riportati valori numerici che corrispondono al punteggio in percentuale del corrispettivo dominio di ogni singolo paziente.

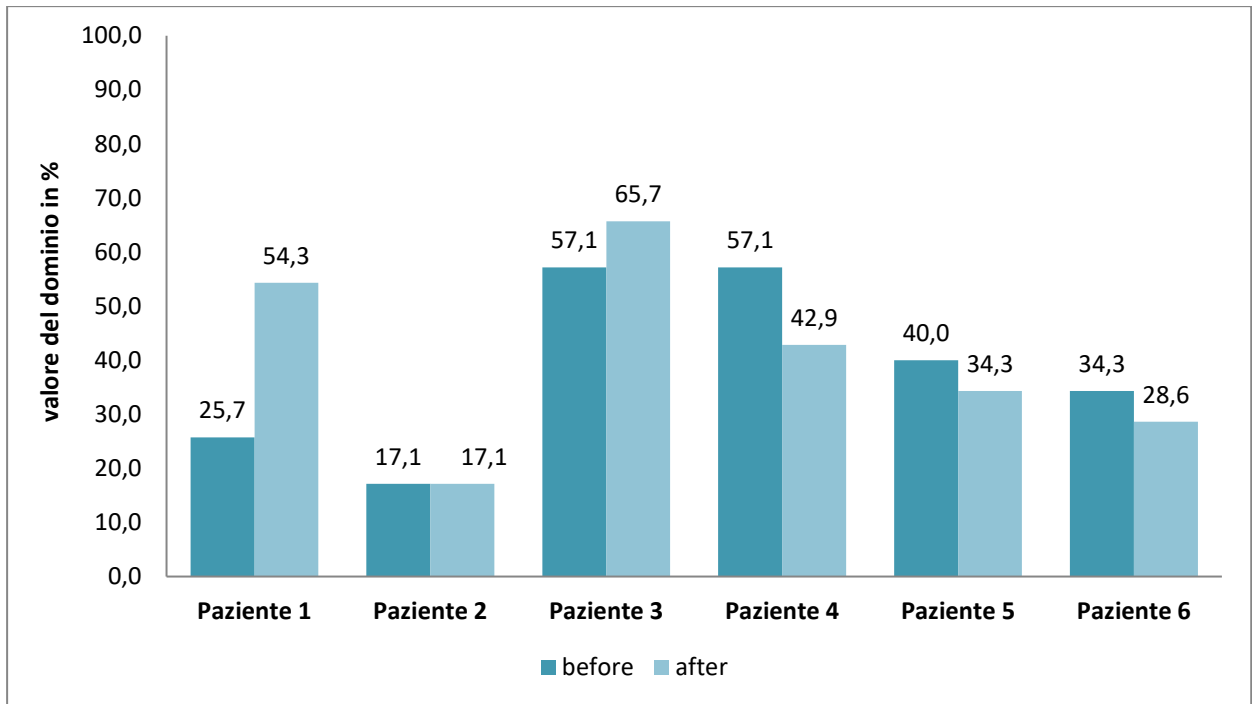


Grafico 6: sintomi prima e dopo terapia con OCA

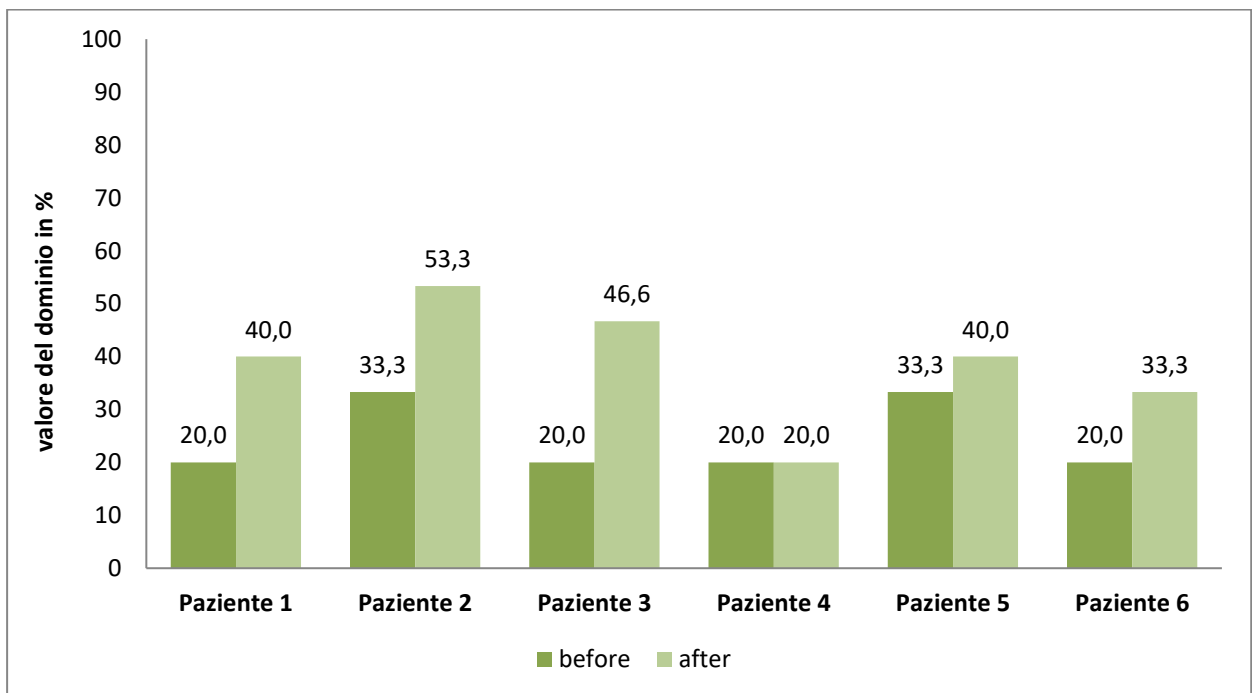


Grafico 7: prurito prima e dopo terapia con OCA

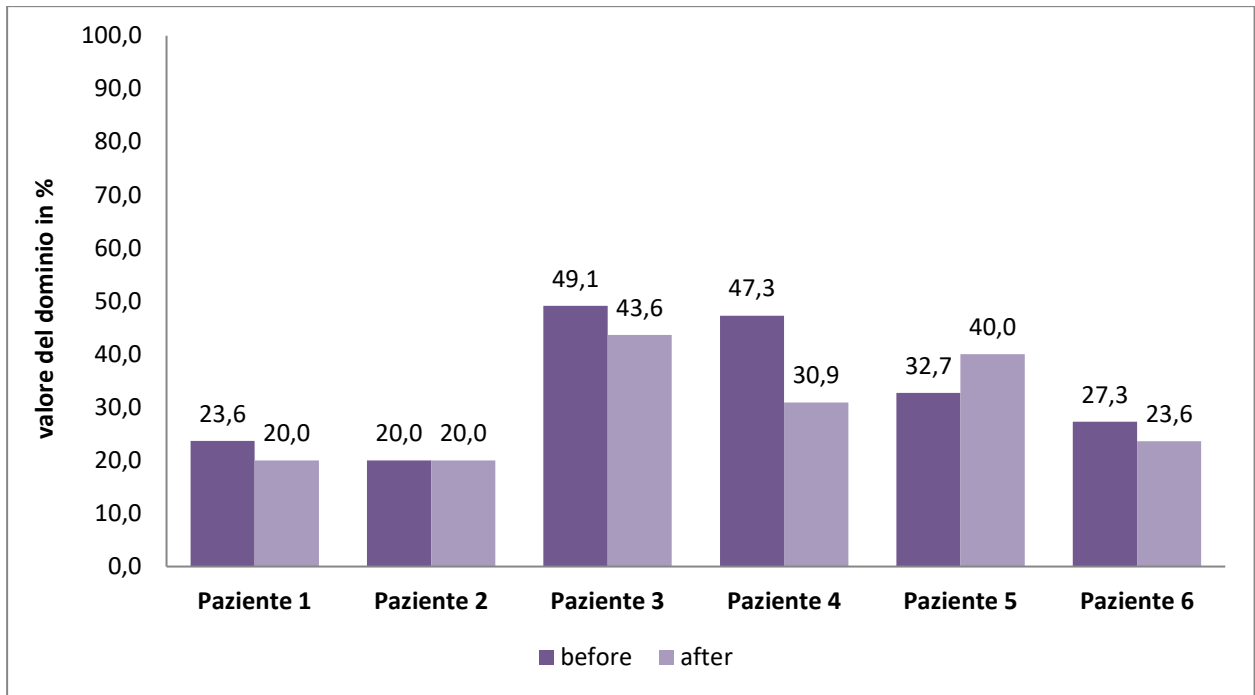


Grafico 8: astenia prima e dopo terapia con OCA

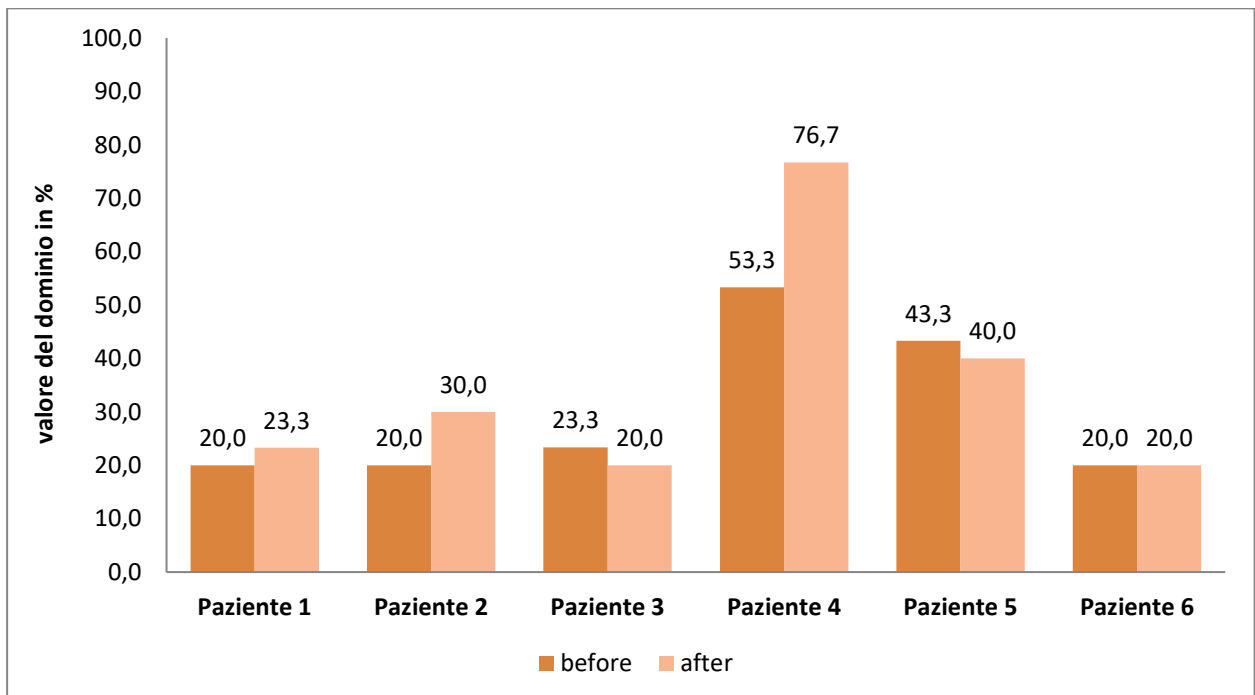


Grafico 9: aspetto cognitivo prima e dopo terapia con OCA

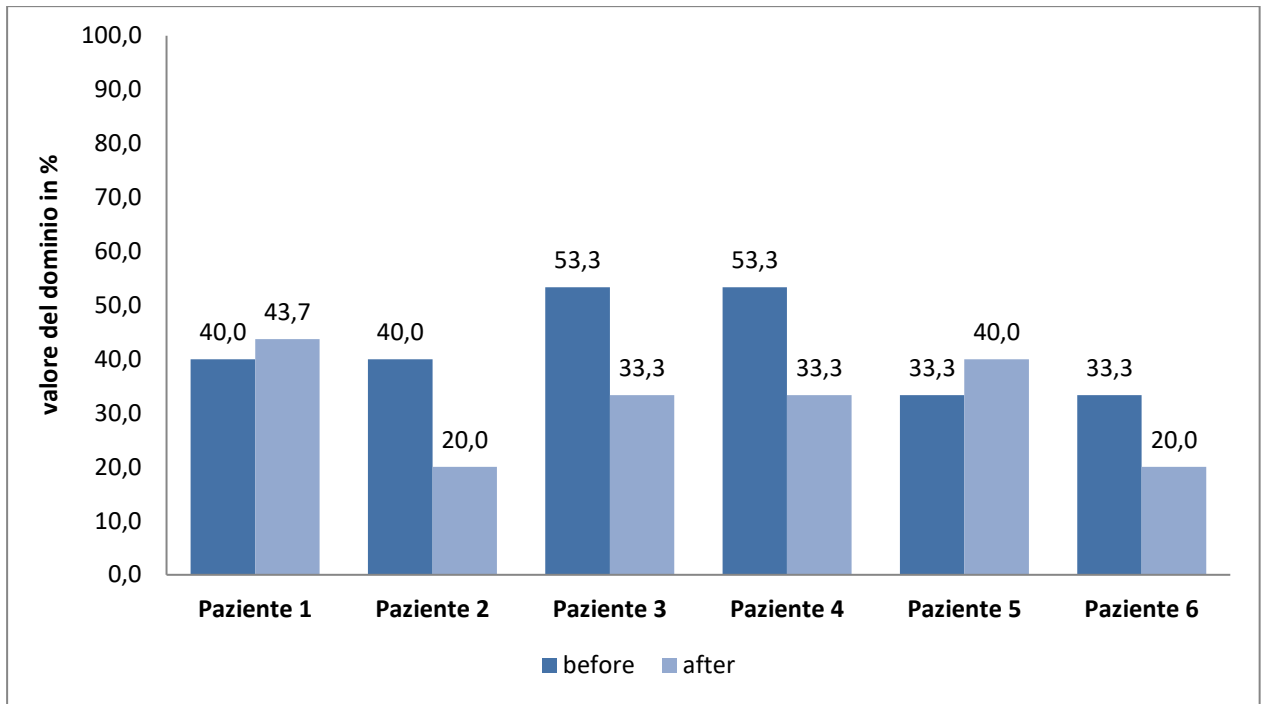


Grafico 10: aspetto emotional prima e dopo terapia con OCA

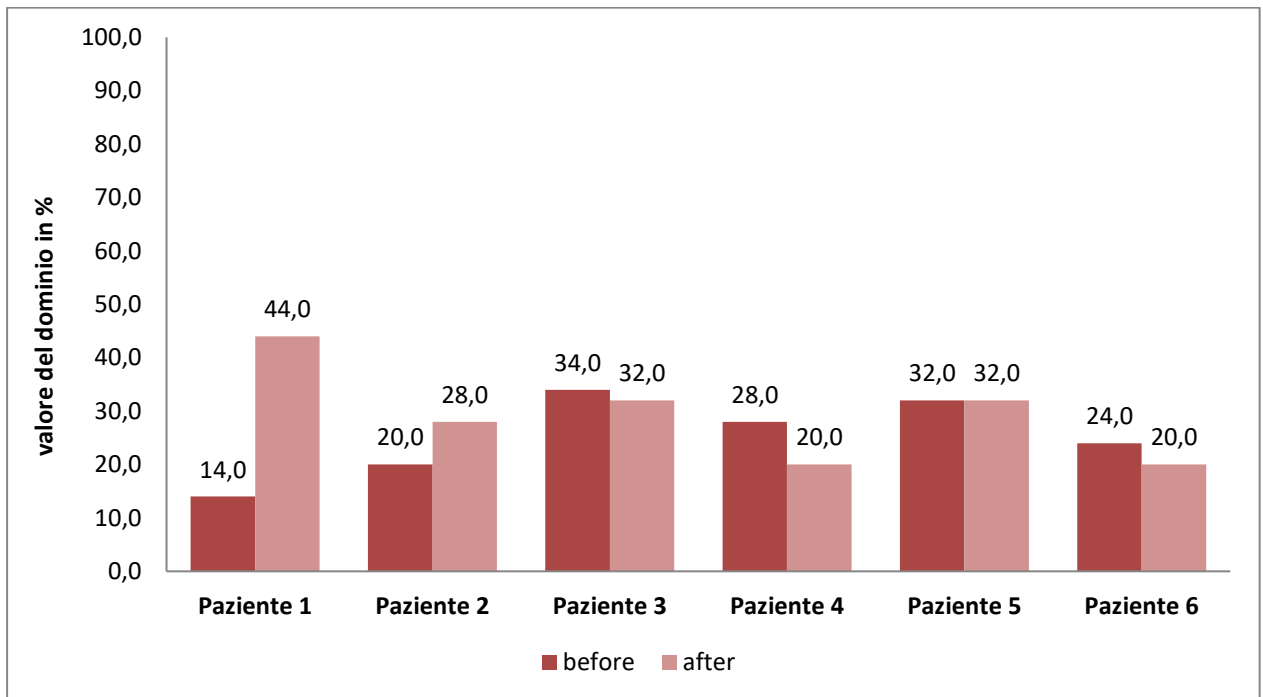


Grafico 11: aspetto social prima e dopo terapia con OCA

### 2.3.5.2 Analisi del PBC-40 per dominio e classe di gravità (prima della terapia con OCA)

Nel grafico 12 per ogni paziente sottoposto al questionario PBC-40 prima della terapia con acido obeticolico, sono state analizzate le varie risposte di ciascun dominio e inserite all'interno di classi di gravità (nullo, lieve, moderato o severo) precedentemente illustrate nella sezione metodi.

Nell'asse delle ascisse sono riportati i sei domini, mentre in quello delle ordinate sono riportati il numero dei pazienti.

L'obiettivo è la valutazione della qualità della vita dei pazienti con colangite biliare primitiva nel pre e post trattamento con un farmaco di seconda linea come l'acido obeticolico e quantificare quanto la sintomatologia della malattia, così come il prurito e astenia (aspetti tipici della malattia) siano impattanti nella vita dei pazienti.

È fondamentale anche ricercare un'eventuale compromissione della sfera cognitiva (memoria, apprendimento ecc..), della sfera emotiva e sociale.

Sintomi: il 17% dei pazienti presenta un punteggio nullo ( $< 7$ ), il 50% un punteggio lieve (8-18), il 33% un punteggio moderato (19-25) e infine nessuno ha un punteggio severo ( $> 26$ ).

Prurito: nel 67% dei pazienti il prurito ha un impatto nullo sulla qualità della vita ( $< 3$ ), nel 33% ha un punteggio lieve (4-8), nessuno presenta un punteggio moderato (9-11) così come nessuno ha un punteggio severo ( $> 12$ ).

Astenia: nel 17% dei pazienti l'astenia ha un impatto nullo sulla qualità della vita ( $< 11$ ), nel 83% un punteggio lieve (12-28), nessuno ha un punteggio moderato (29-39) e infine nessuno ha un punteggio severo ( $> 40$ ).

Aspetto cognitivo: il 50% dei pazienti ha un punteggio nullo ( $< 6$ ), il 33% un punteggio lieve (7-15), il 17% dei pazienti presenta un punteggio moderato (16-21), nessuno ha un punteggio severo ( $> 22$ ).

Aspetto emotivo: nessun paziente presenta un punteggio nullo ( $< 3$ ), il 100% ha un punteggio lieve (4-8), nessun paziente ha un punteggio moderato (9-11) così come nessuno ha un punteggio severo ( $> 12$ ).

Aspetto sociale: il 50% dei pazienti presenta un punteggio nullo ( $< 13$ ), il 50% un punteggio lieve (14-34), nessuno ha un punteggio moderato (35-49) così come nessuno ha un punteggio severo ( $> 50$ ).

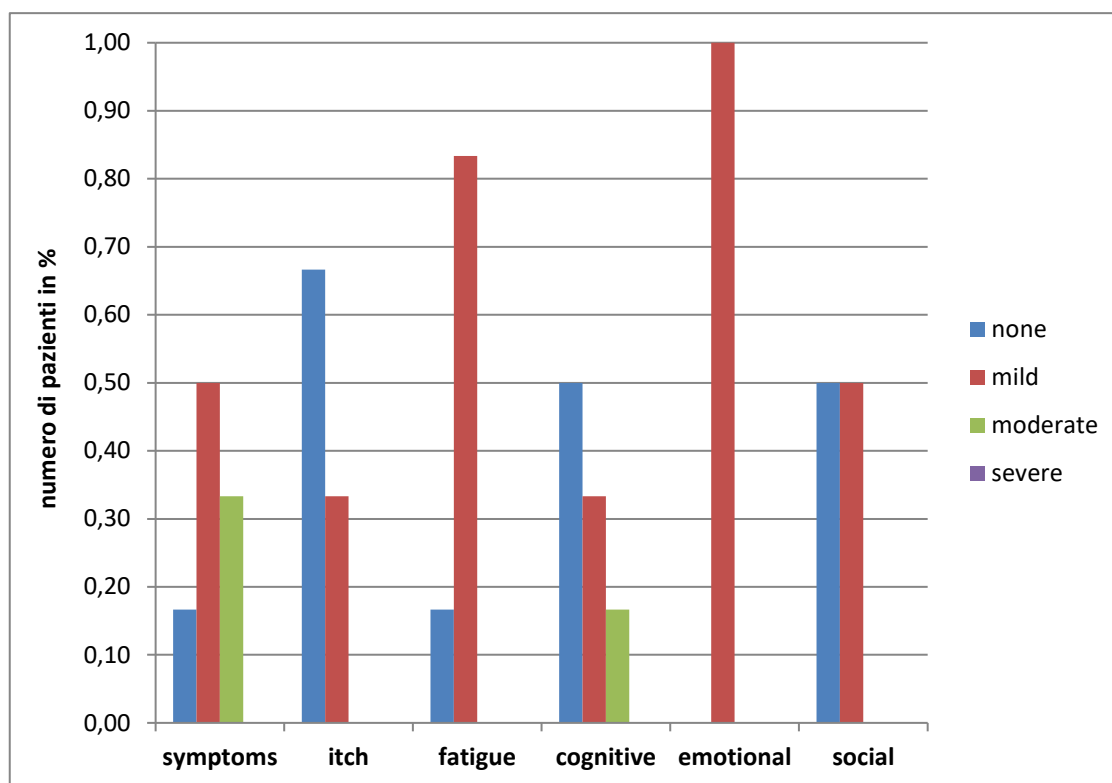


Grafico 12: PBC-40 per dominio e classe di gravità (pre-trattamento con OCA)

### 2.3.5.3 Analisi del PBC-40 per dominio e classe di gravità (dopo la terapia con OCA)

Nel grafico 13 per ogni paziente sottoposto al questionario PBC-40 dopo l'introduzione della terapia con acido obeticolico, sono state analizzate le varie risposte di ciascun dominio e inserite all'interno di classi di gravità (nullo, lieve, moderato o severo).

Nell'asse delle ascisse sono riportati i sei domini, mentre in quello delle ordinate sono riportati il numero dei pazienti.

Sintomi: il 17% dei pazienti presenta un punteggio nullo ( $< 7$ ), il 50% un punteggio lieve (8-18), il 33% un punteggio moderato (19-25) e infine nessuno ha un punteggio severo ( $> 26$ ).

Prurito: nel 17% dei pazienti il prurito ha un impatto nullo sulla qualità della vita ( $< 3$ ), nell'83% ha un punteggio lieve (4-8), nessuno presenta un punteggio moderato (9-11) così come nessuno ha un punteggio severo ( $> 12$ ).

Astenia: nel 33% dei pazienti l'astenia ha un impatto nullo sulla qualità della vita ( $< 11$ ), nel 67% un punteggio lieve (12-28), nessuno ha un punteggio moderato (29-39) e infine nessuno ha un punteggio severo ( $> 40$ ).

Aspetto cognitivo: il 33% dei pazienti ha un punteggio nullo (< 6), il 50% un punteggio lieve (7-15), nessuno presenta un punteggio moderato (16-21) mentre il 17% dei pazienti ha un punteggio severo (> 22).

Aspetto emotivo: il 33% dei pazienti presenta un punteggio nullo (< 3), il 67% un punteggio lieve (4-8), nessun paziente ha un punteggio moderato (9-11) così come nessuno ha un punteggio severo (>12).

Aspetto sociale: il 33% dei pazienti presenta un punteggio nullo (< 13 ), il 67% un punteggio lieve (14-34), nessuno ha un punteggio moderato (35-49) così come nessuno ha un punteggio severo (> 50).

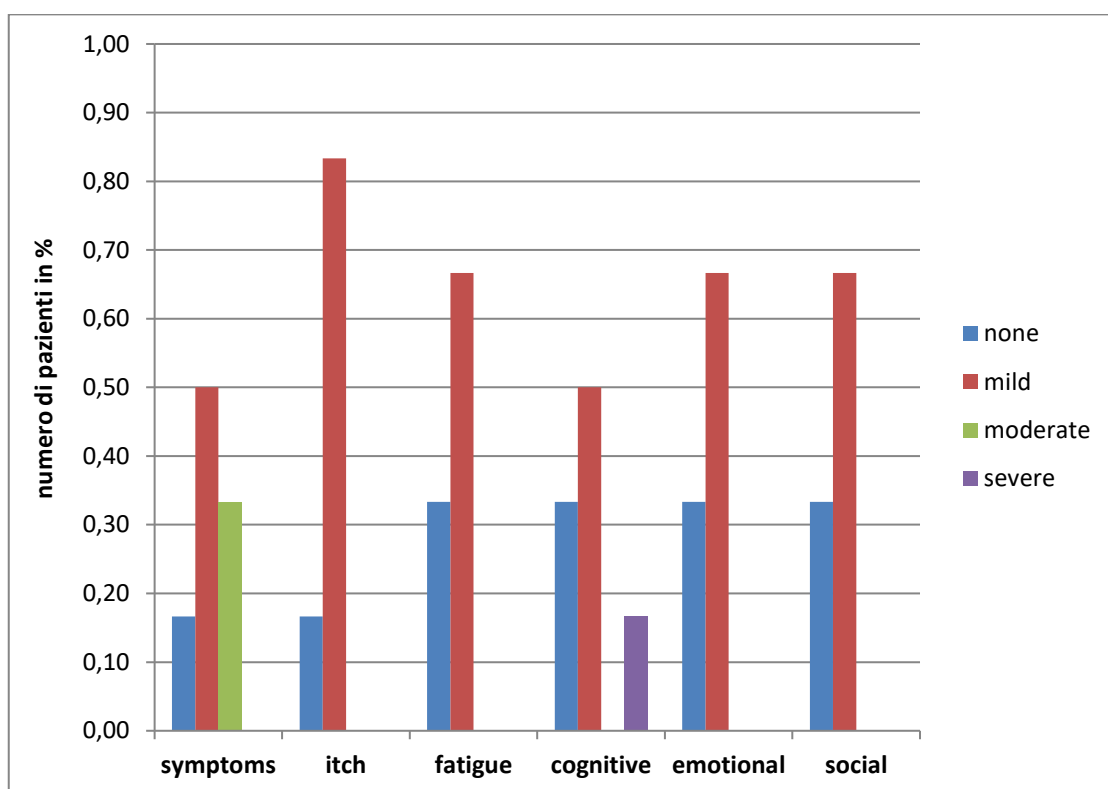


Grafico 13: PBC-40 per dominio e classe di gravità (post-trattamento con OCA)

#### 2.3.5.4 Confronto delle medie per domini in % prima e dopo trattamento con OCA

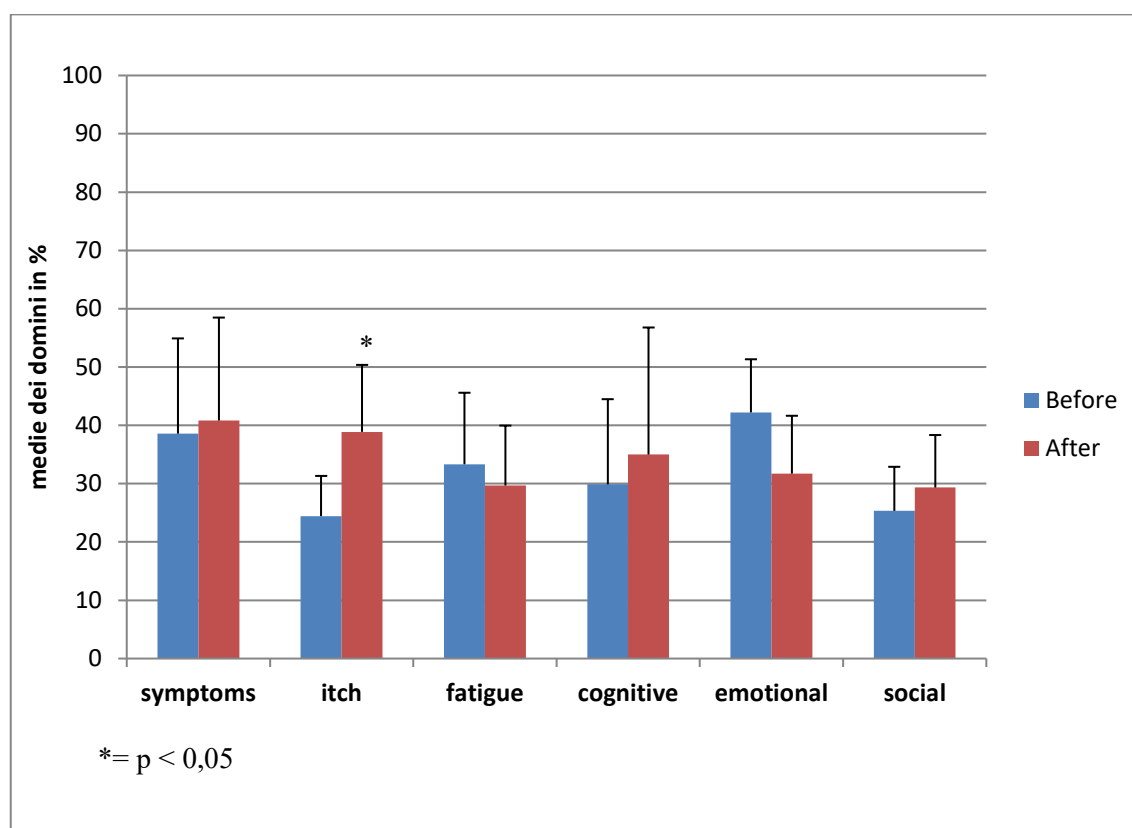


Grafico 14: confronto delle medie per domini in % pre e post terapia con OCA

-Per quanto riguarda l'impatto dei sintomi sulla qualità della vita, la media dei 6 pazienti sottoposti al questionario PBC-40 ottenuta prima del trattamento ("before") con OCA, è di 38,6 (dev.st  $\pm$  16,3) mentre i valori ottenuti dopo l'introduzione del farmaco ("after") è 40,9 (dev.st  $\pm$  17,6).

-Il prurito ha un valore di media di 24,4 before OCA (dev.st  $\pm$  6,9) in confronto a 38,9 after OCA (dev.st  $\pm$  11,5).

-La sfera dell'astenia ha un punteggio di media di 33,3 before OCA (dev.st  $\pm$  12,2) e 29,7 after OCA (dev.st  $\pm$  10,3).

-L'aspetto cognitivo ottiene un punteggio before OCA di 29,9 (dev.st  $\pm$  14,6) mentre è 34,9 after OCA (dev.st  $\pm$  21,8).

-La sfera emotional ha un impatto di 42,2 before OCA (dev.st  $\pm$  9,1) rapportata a 31,7 after OCA (dev.st  $\pm$  9,9).

-Infine l'aspetto social ha un valore di 25,3 before OCA (dev.st  $\pm$  7,5) mentre ha valori di 29,3 after OCA (dev.st  $\pm$  9).

Nel confronto delle medie dei domini del PBC-40 pre e post-terapia con OCA, il prurito è l'unico dominio dove è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa.

Si evince dal grafico che i domini con miglioramento dopo solo 1 anno dall'introduzione di OCA sono l'astenia e la sfera emotional. Il dominio del prurito mostra un peggioramento: tendenzialmente l'acido obeticolico è un farmaco con buona efficacia antiproliferativa, antiinfiammatoria, antifibrotica ma poco efficace nella gestione del prurito. In particolar modo il prurito è l'effetto collaterale principale di OCA.

#### 2.3.5.5 Analisi dei valori del VAS in pazienti in terapia con acido obeticolico

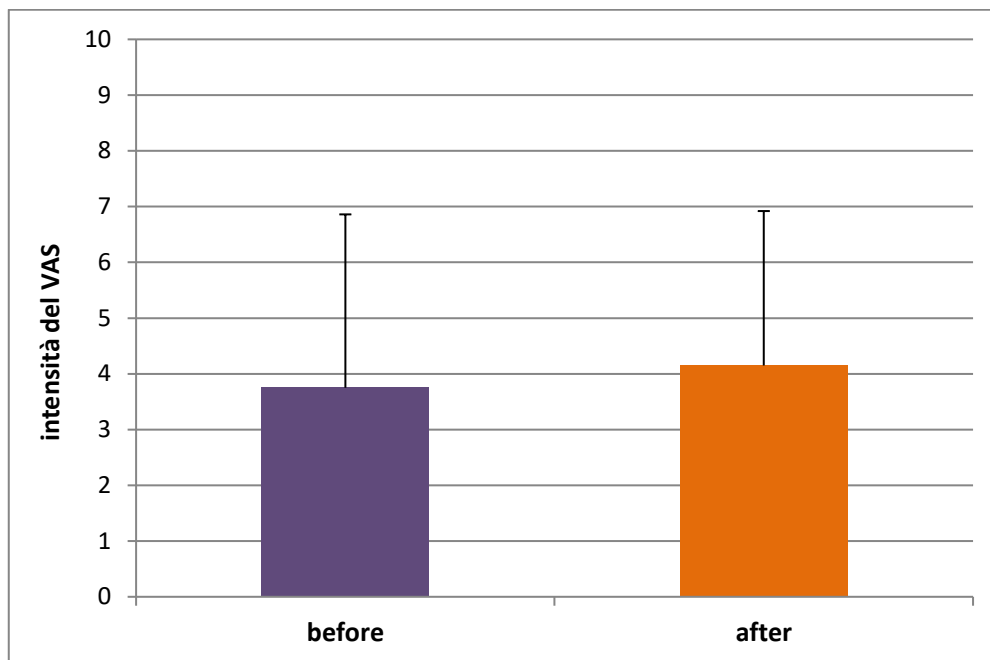


Grafico 15: confronto delle medie dei valori del VAS prima e dopo terapia con OCA

Così come per il questionario PBC-40, i pazienti sono stati sottoposti anche alla valutazione del prurito tramite la scala analogica visiva (VAS).

La media complessiva dei valori di VAS nei 6 pazienti calcolata prima dell'introduzione farmacologica di OCA ha dato un punteggio di 3,7 (dev.st ± 3,1) a cui si contrappone il punteggio di 4,2 nel post-trattamento (dev.st ± 2,77). Nel confronto delle medie del VAS pre e post-terapia con OCA, non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa.

Si può evincere che ci sia stato un peggioramento dei valori di prurito percepito; sia nel pre che nel post trattamento il VAS di media registrato rientra in un grado di severità medio-basso, viene avvertito come lieve e non inficiante in maniera preponderante la qualità della vita dei pazienti.

## 2.3.6 Efficacia terapeutica del Bezafibrato prima e dopo la terapia

### *2.3.6.1 Analisi della qualità della vita mediante PBC-40*

Tra i 36 pazienti del nostro studio 2018-2019, 8 (il 22,8% del totale) sono in terapia con il bezafibrato come farmaco di seconda linea per la PBC in combinazione con UDCA.

Questo farmaco è diventato un potenziale farmaco antiolestatico per il trattamento della PBC che non risponde sufficientemente alla monoterapia UDCA: la combinazione con UDCA migliora i parametri laboratoristici e aumenta la sopravvivenza libera da insufficienza epatica e da trapianti futuri.

È stato calcolato in ognuno dei 8 pazienti in trattamento, il PBC-40, analizzando separatamente i vari domini: sintomi, prurito, astenia, sfera cognitiva, emotiva e sociale.

Nei *grafici 16 a 21* sono poi riportati i singoli confronti dei domini calcolati “before”, ossia precedentemente l’introduzione di Bezafibrato al trattamento monoterapeutico con UDCA, e “after” ossia successivo all’introduzione del Bezafibrato al trattamento.

In ogni grafico, nell’asse delle ascisse sono riportati valori numerici da 1 a 8 corrispondenti al singolo paziente in trattamento, mentre in ordinata sono riportati valori numerici che corrispondono al punteggio in percentuale del corrispettivo dominio di ogni singolo paziente.

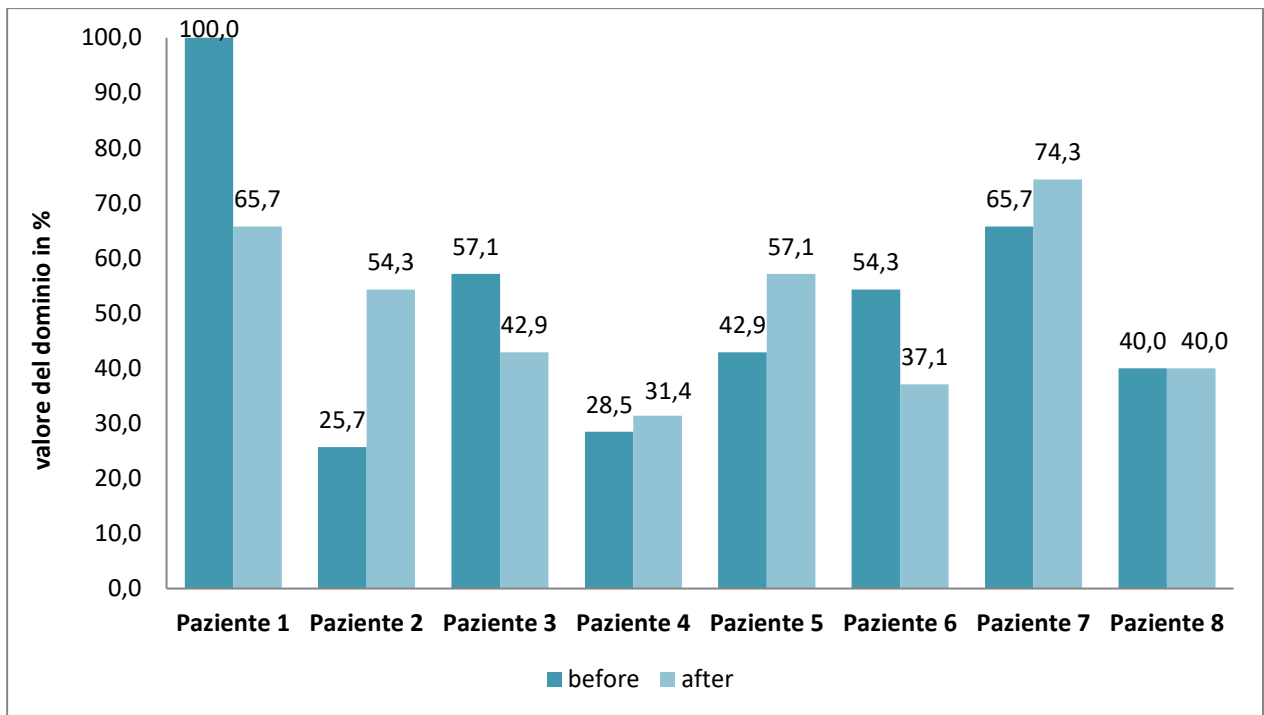


Grafico 16: sintomi prima e dopo terapia con Bezafibrato

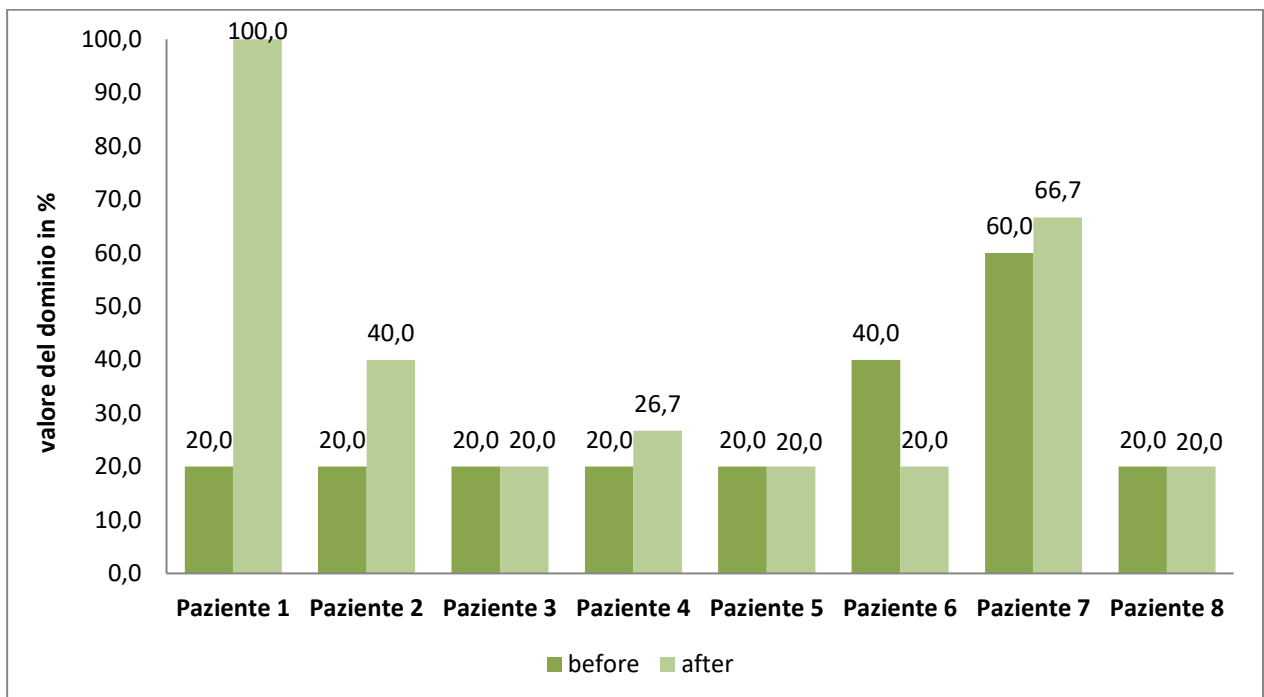


Grafico 17: prurito prima e dopo terapia con Bezafibrato

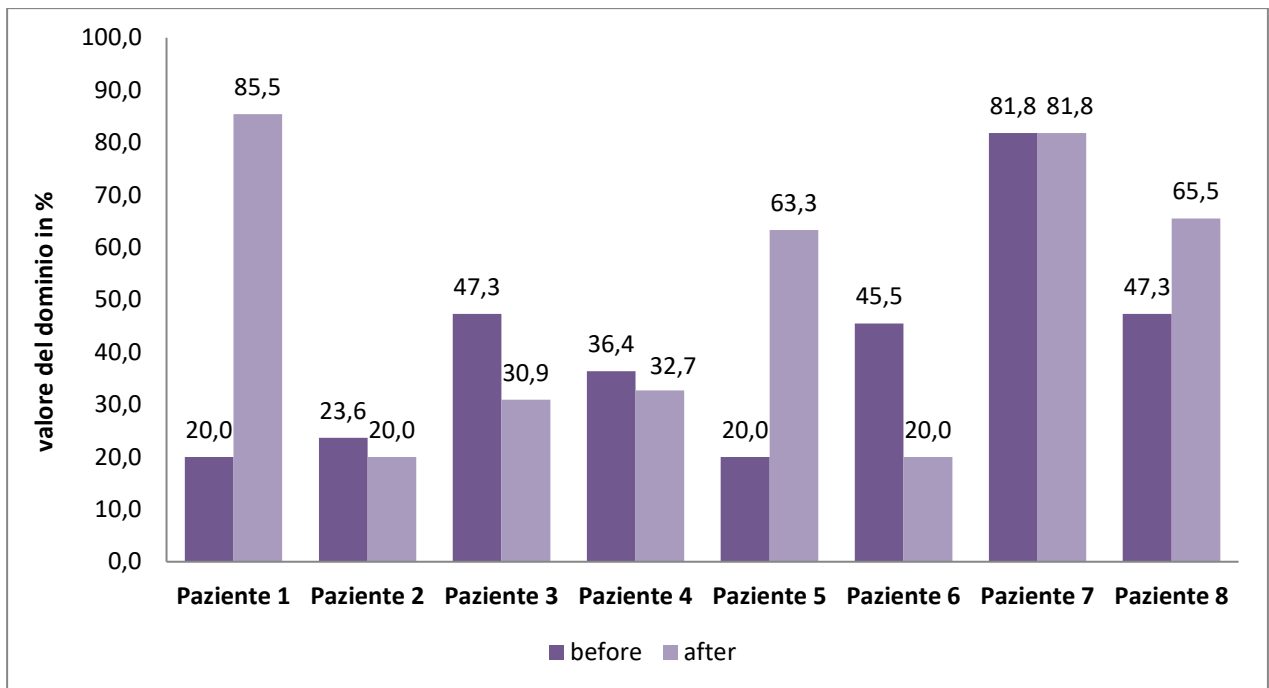


Grafico 18: astenia prima e dopo terapia con Bezafibrato

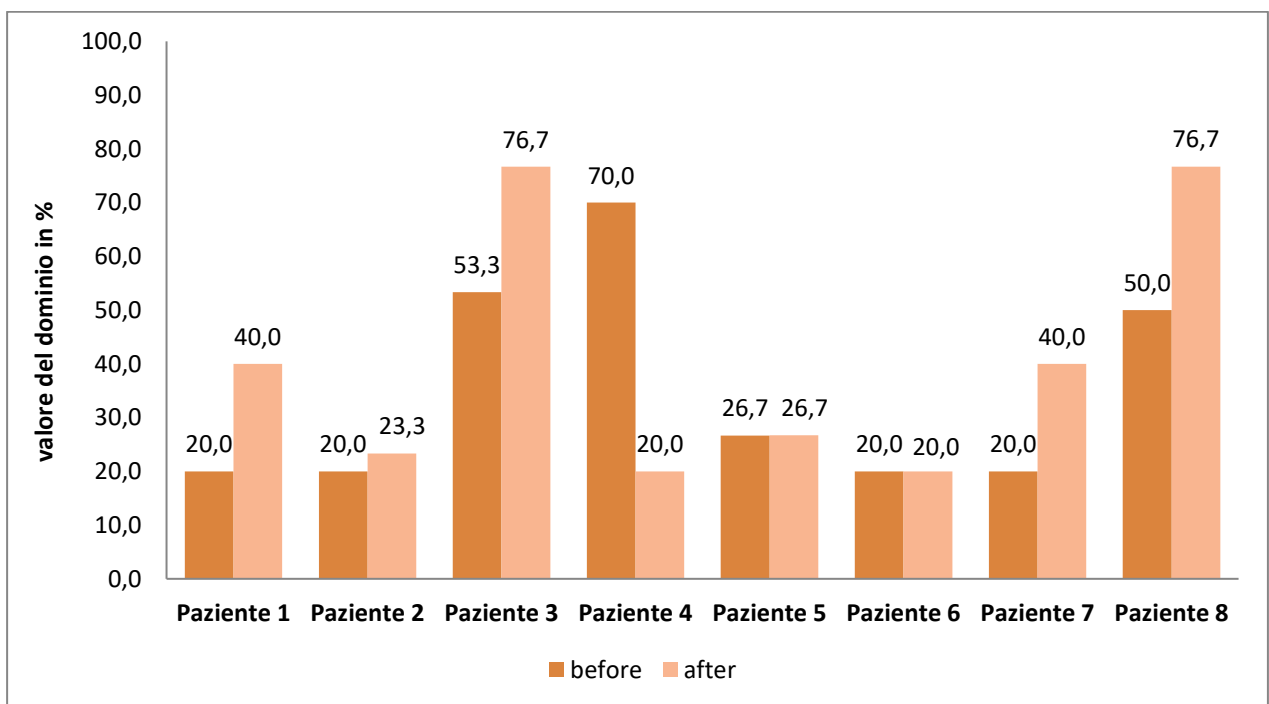


Grafico 19: aspetto cognitivo prima e dopo terapia con Bezafibrato

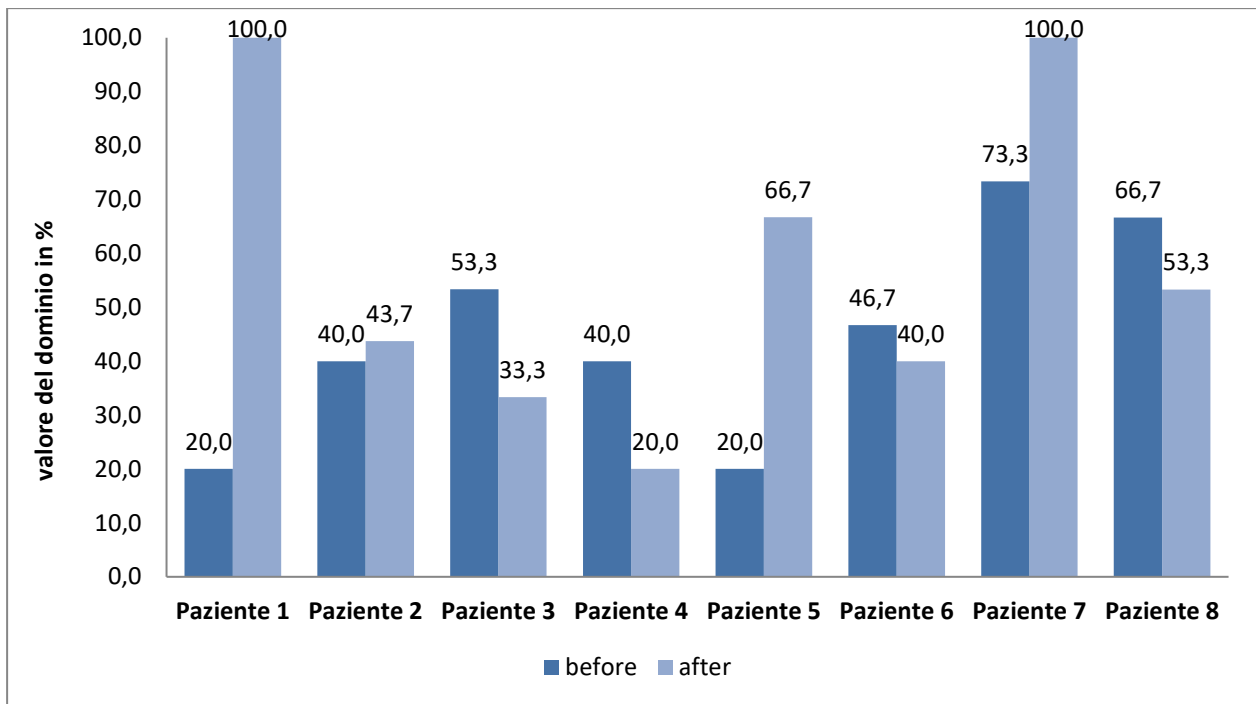


Grafico 20: aspetto emotional prima e dopo terapia con Bezafibrato

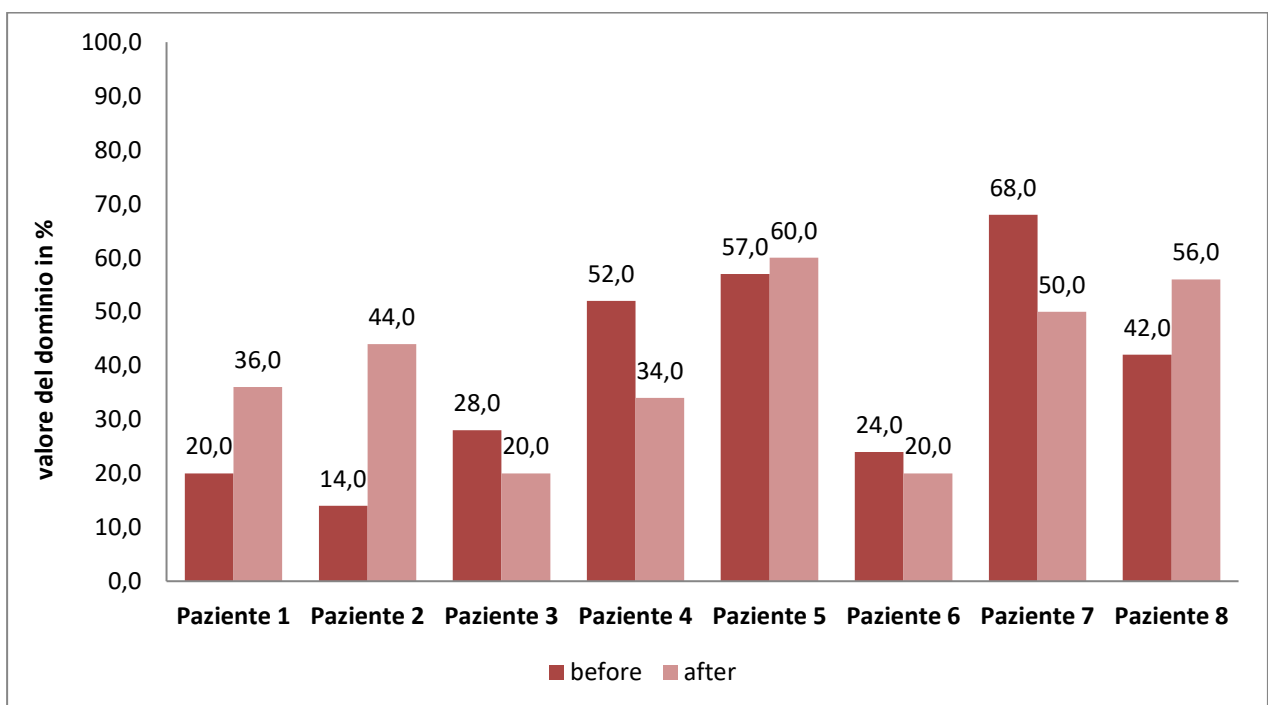


Grafico 21: aspetto social prima e dopo terapia con Bezafibrato

### *2.3.6.2 Analisi del PBC-40 per dominio e classe di gravità (prima della terapia con Bezafibrato)*

Nel *grafico 22* per ogni paziente sottoposto al questionario PBC-40 prima della terapia con bezafibrato, sono state analizzate le varie risposte di ciascun dominio e inserite all'interno di classi di gravità (nullo, lieve, moderato o severo) precedentemente illustrate nella sezione metodi.

Nell'asse delle ascisse sono riportati i sei domini, mentre in quello delle ordinate sono riportati il numero dei pazienti in percentuale.

L'obiettivo è la valutazione della qualità della vita dei pazienti con colangite biliare primitiva nel pre e post trattamento con un farmaco di seconda linea come il bezafibrato e quantificare quanto la sintomatologia della malattia, così come il prurito e astenia (aspetti tipici della malattia) siano impattanti nella vita dei pazienti.

È fondamentale anche ricercare un'eventuale compromissione della sfera cognitiva (memoria, apprendimento ecc.), della sfera emotiva e sociale.

Sintomi: il 12% dei pazienti presenta un punteggio nullo ( $< 7$ ), il 38% un punteggio lieve (8-18), il 38% un punteggio moderato (19-25) e infine il 12% dei pazienti ha un punteggio severo ( $> 26$ ).

Prurito: nel 75% dei pazienti il prurito ha un impatto nullo sulla qualità della vita ( $< 3$ ), il 13% un punteggio lieve (4-8), il 12% dei pazienti presenta un punteggio moderato (9-11) infine nessuno ha un punteggio severo ( $> 12$ ).

Astenia: nel 25% dei pazienti l'astenia ha un impatto nullo sulla qualità della vita ( $< 11$ ), nel 63% un punteggio lieve (12-28), nessuno ha un punteggio moderato (29-39) e infine nel 12% dei pazienti ha un punteggio severo ( $> 40$ ).

Aspetto cognitivo: nel 50% dei pazienti ha un punteggio nullo ( $< 6$ ), nel 38% un punteggio lieve (7-15), nel 12% dei pazienti presenta un punteggio moderato (16-21), nessuno ha un punteggio severo ( $> 22$ ).

Aspetto emotivo: il 25% dei pazienti presenta un punteggio nullo ( $< 3$ ), il 50% un punteggio lieve (4-8), il 25% dei pazienti ha un punteggio moderato (9-11), nessuno ha un punteggio severo ( $> 12$ ).

Aspetto sociale: il 38% dei pazienti presenta un punteggio nullo ( $< 13$ ), il 62% un punteggio lieve (14-34), nessuno ha un punteggio moderato (35-49) così come nessuno ha un punteggio severo ( $> 50$ ).

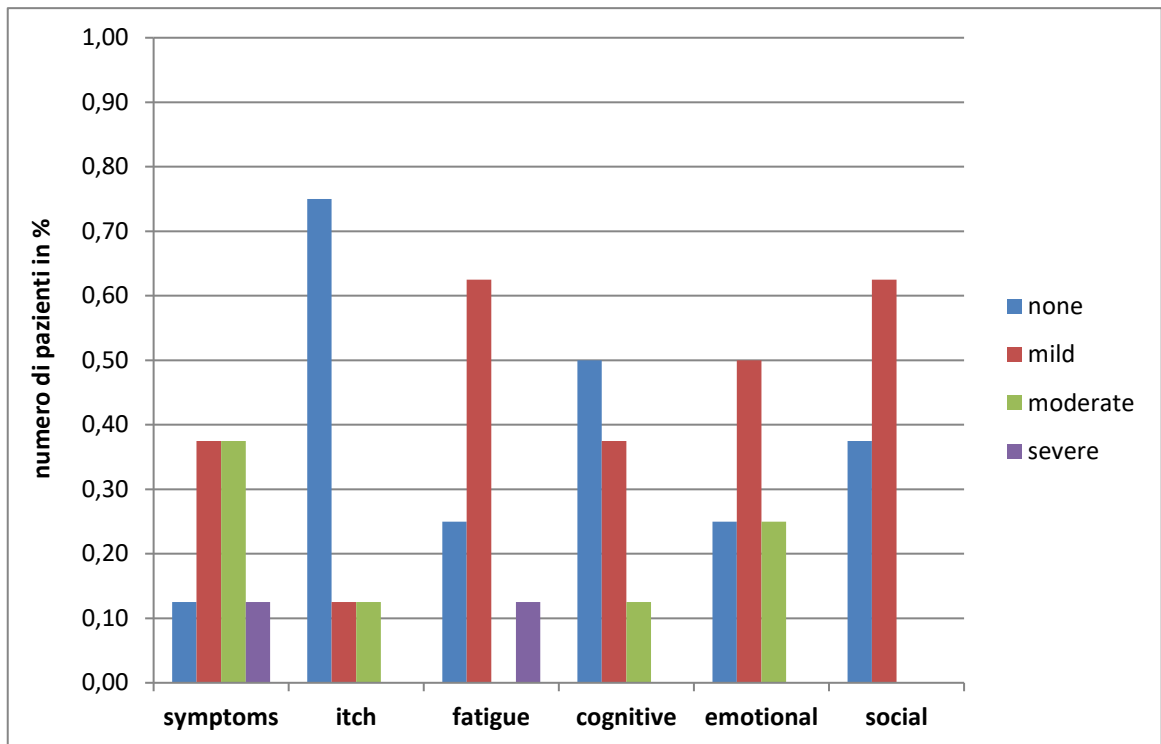


Grafico 22: PBC-40 per dominio e classe di gravità (pre-trattamento con Bezafibrato)

### 2.3.6.3 Analisi del PBC-40 per dominio e classe di gravità (dopo la terapia con Bezafibrato)

Nel grafico 23 per ogni paziente sottoposto al questionario PBC-40 dopo l'introduzione della terapia con bezafibrato, sono state analizzate le varie risposte di ciascun dominio e inserite all'interno di classi di gravità (nullo, lieve, moderato o severo).

Nell'asse delle ascisse sono riportati i sei domini, mentre in quello delle ordinate sono riportati il numero dei pazienti in percentuale.

Sintomi: nessun paziente presenta un punteggio nullo ( $< 7$ ), il 38% un punteggio lieve (8-18), il 50% un punteggio moderato (19-25) e infine il 12% dei pazienti ha un punteggio severo ( $> 26$ ).

Prurito: nel 38% dei pazienti il prurito ha un impatto nullo sulla qualità della vita ( $< 3$ ), nel 38% un punteggio lieve (4-8), il 12% paziente presenta un punteggio moderato (9-11) infine il 12% dei pazienti ha un punteggio severo ( $> 12$ ).

Astenia: nel 25% dei pazienti l'astenia ha un impatto nullo sulla qualità della vita ( $< 11$ ), il 25% un punteggio lieve (12-28), il 25% dei pazienti ha un punteggio moderato (29-39) e infine il 25% dei pazienti ha un punteggio severo ( $> 40$ ).

Aspetto cognitivo: il 38% dei pazienti ha un punteggio nullo (< 6), il 38% un punteggio lieve (7-15), nessun paziente presenta un punteggio moderato (16-21) infine il 25% dei pazienti ha un punteggio severo (> 22).

Aspetto emotivo: il 12% dei pazienti presenta un punteggio nullo (< 3), il 50% un punteggio lieve (4-8), il 12% dei pazienti ha un punteggio moderato (9-11) infine il 25% dei pazienti ha un punteggio severo (>12).

Aspetto sociale: il 12% dei paziente presenta un punteggio nullo (<13 ), l'88% un punteggio lieve (14-34), nessuno ha un punteggio moderato (35-49) cosi come nessuno ha un punteggio severo (> 50).

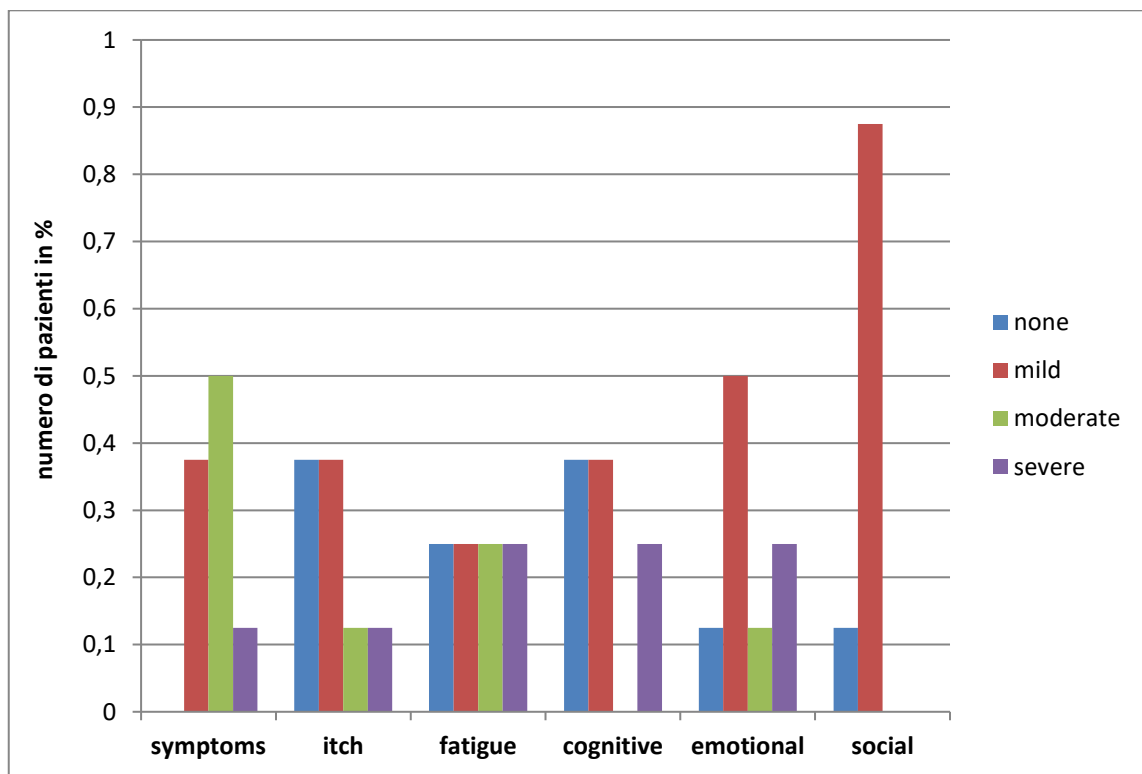


Grafico 23: PBC-40 per dominio e classe di gravità (post-trattamento con Bezafibrato)

#### 2.3.6.4 Confronto delle medie per domini in % prima e dopo trattamento con Bezafibrato

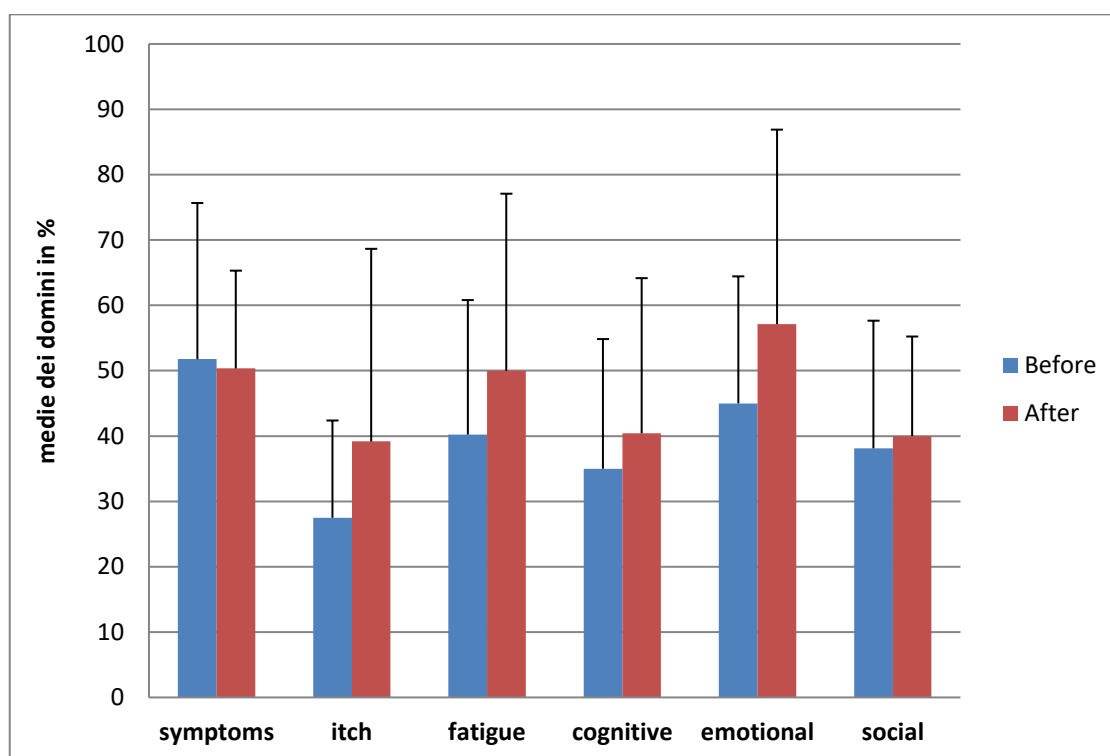


Grafico 24: PBC-40 variations after Bezafibrato

-Per quanto riguarda l'impatto dei sintomi sulla qualità della vita, la media dei 6 pazienti sottoposti al questionario PBC-40 ottenuta prima del trattamento ("before") con Beza, è di 51,8 (dev.st  $\pm$  23,9) mentre i valori ottenuti dopo l'introduzione del farmaco ("after") è 50,3 (dev.st  $\pm$  14,9).

-Il prurito ha un valore di media di 27,5 before Beza (dev.st  $\pm$  14,9) in confronto a 39,2 after Beza (dev.st  $\pm$  29,5).

-La sfera dell'astenia ha un punteggio di media di 40,2 before Beza (dev.st  $\pm$  20,6) 49,9 after Beza (dev.st  $\pm$  27,1).

-L'aspetto cognitivo ottiene un punteggio before Beza di 35 (dev.st  $\pm$  19,9) mentre è 40,4 after Beza (dev.st  $\pm$  23,8).

-La sfera emotional ha un impatto di 45 before Beza (dev.st  $\pm$  19,4) rapportata a 57,1 after Beza (dev.st  $\pm$  29,8).

-Infine l'aspetto social ha un valore di 38,1 before Beza (dev.st  $\pm$  19,5) mentre ha valori di 40 after Beza (dev.st  $\pm$  15,2).

Nel confronto delle medie dei domini del PBC-40 pre e post-terapia con Bezafibrato, non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa.

Come si evince dal grafico l'unico dominio con miglioramento sono i sintomi. Il dominio dell'astenia e del prurito subiscono un peggioramento a seguito dell'introduzione di Bezafibrato: ciò si deve al fatto che l'esposizione al fibrato è associata a una migliore sopravvivenza complessiva e libera da trapianti, tuttavia, nessuno studio ha ancora chiarito la prognosi a lungo termine, l'efficacia e la sicurezza della terapia di associazione così come non sono stati trovati effetti statisticamente significativi su aspetti come il prurito.

#### 2.3.6.5 Analisi dei valori del VAS in pazienti in terapia con bezafibrato

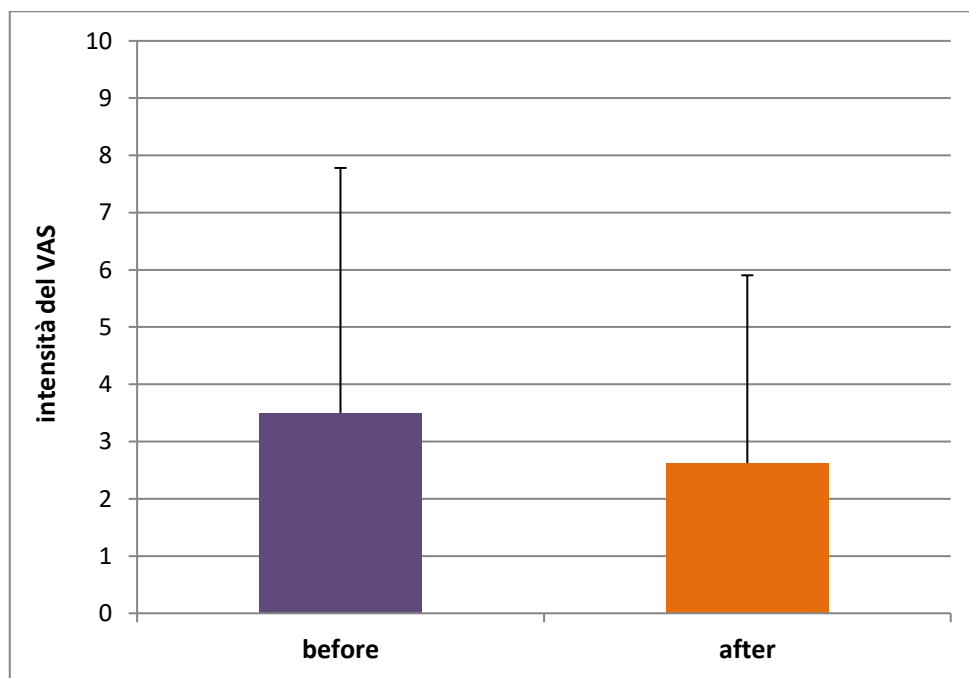


Grafico 25: confronto delle medie dei valori del VAS prima e dopo terapia con Beza

La media complessiva dei valori di VAS negli 8 pazienti prima dell'introduzione farmacologica di Bezafibrato ha dato un punteggio di 3,6 (dev.st ± 4,3) a cui si contrappone il punteggio di 2,6 nel post-trattamento (dev.st ± 3,3). Nel confronto delle medie del VAS pre e post-terapia con Bezafibrato, non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa.

Si evince che ci sia stato un miglioramento dei valori di prurito percepito; sia nel pre che nel post trattamento il VAS di media registrato rientra in un grado di severità medio-basso, non inficiante in maniera preponderante la qualità della vita dei pazienti.

## 2.4 Discussione

Il reclutamento dei 36 pazienti affetti da colangite biliare primitiva (PBC) ha permesso l'analisi delle caratteristiche cliniche, laboratoristiche e strumentali del campione selezionato nello studio.

Come evidenziato nella *tabella 5* e in accordo con le linee guida EASL<sup>16</sup>, il sesso femminile è il più colpito, infatti le donne sono l'89% dei pazienti rispetto all'11% di uomini. Il range di età registrata è di 38-77 anni per i maschi e per le femmine di 29-86 anni. Infatti, la PBC in media si manifesta nella quarta-sesta decade e ha un andamento cronico così come il sesso maschile viene colpito in età più tardiva.

Il body mass index (BMI) riscontrato nel campione è piuttosto eterogeneo: nel 78% dei casi i pazienti risultano normopeso, 8% sono sovrappeso e nel 14% sono obesi; è da evidenziare il fatto che l'obesità venga riscontrata solamente nel sesso femminile.

Le malattie autoimmuni associate quali la sindrome secca, tiroidite autoimmune, LES, sclerosi sistemica, artrite reumatoide, fibromialgia, vitiligine, sono presenti in più della metà del campione (61% dei pazienti); ciò è vero in quanto la PBC essendo una patologia con caratteristiche di autoimmunità può associarsi ad altre malattie aventi la stessa base autoimmunitaria.<sup>24</sup>

La sindrome da overlap (PBC-EAI) è presente in 8 pazienti tutti di sesso femminile che corrisponde al 22% del totale; questo connubio tra la colangite biliare primitiva e l'epatite autoimmune è in linea con le evidenze scientifiche dell'International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) che afferma che la coesistenza delle due malattie colpisca almeno il 10% dei pazienti con PBC.<sup>39</sup>

La positività agli anticorpi AMA è stata riscontrata nel 69% dei pazienti, in linea con le linee guida<sup>28</sup> che sostengono la positività degli anticorpi circolanti anti-mitocondrio >1:40. Nello specifico, una quasi totalità di AMA positivi sono presenti nel sesso maschile (75% sul totale dei maschi), percentuali alte si registrano anche nel sesso femminile (69% sul totale delle donne).

Tra gli AMA negativi, gli ANA sono anticorpi presenti nel 58% dei casi testimoniando un'ingente presenza di questa classe anticorpale nel panel autoimmunitario della PBC. I valori registrati sono abbastanza sovrapponibili tra il sesso maschile (50%) e quello femminile (59%).

Nel quadro degli AMA negativi, il 5% del campione mostra positività in particolar modo agli anticorpi ENA e ASMA. La negatività anticorpale totale è presente in una piccola fetta del campione, nell'8% dei casi, con valori nulli nel sesso maschile.

Inoltre i pazienti sottoposti a biopsia sono il 72%, di cui il 75% dei maschi e il 72% delle donne. Secondo le linee guida EASL, la biopsia non è un esame di cui ci si avvale per la diagnosi di PBC<sup>28</sup>, ma può essere eseguita per la diagnosi di PBC-EAI (un 25% delle donne ne era colpito) in quanto è un esame fondamentale per la diagnosi di epatite autoimmune, o è stata eseguita in pazienti che avevano altre comorbidità o danni epatici quali steatosi, NAFLD o cirrosi.

Di tutt'altro avviso è l'esecuzione del fibroscan <sup>36</sup>, esame essenziale nella PBC per valutare il quadro di steffness di cui un valore di LSM >9.6 kPa è un indicatore prognostico sfavorevole per il decorso della malattia.

Valori di LSM > 9.6 kPa sono stati riscontrati in un 25% del campione; tra questi, le donne coinvolte sono solo il 19%. D'altro canto il sesso maschile è enormemente coinvolto; infatti un 75% degli uomini presenta valori alti di durezza epatica; ciò è concorde con la prognosi peggiore del sesso maschile secondo quanto evidenziato in letteratura.

Quadri di danno epatico massivi, coincidenti con la cirrosi, sono presenti nel 22% del campione reclutato, valori più bassi di quelli riscontrati in letteratura che possono arrivare anche al 50%.

Nessun paziente è stato sottoposto a trapianto epatico, in linea con le evidenze scientifiche che riportano valori del 4% annuo.

I parametri laboratoristici rivestono un ruolo importante sia nel momento diagnostico sia nella valutazione della risposta alla terapia; nello specifico viene contemplata l'albumina dove valori < 3.5 g/dl sono presenti nel 14% dei pazienti reclutati, di cui un 12% sono donne e nel 25% del totale degli uomini.

Altro parametro analizzato sono i valori di bilirubina > 1.2 g/dl presente solo nel 3% delle donne, così come un altro parametro degno di nota sono i valori di GGT > 1.5 ULN presenti in un 34% di donne e un 25% di uomini. Si evince che quadri severi di malattia siano presenti in un piccolo range di pazienti in quanto secondo la letteratura l'aumento della bilirubina e la caduta dell'albumina sierica sono caratteristiche invece della malattia avanzata e si associano ad una prognosi sfavorevole<sup>17</sup>.

Lo studio della qualità della vita correlata alla salute (QoL) e dei fattori responsabili della sua compromissione nella cirrosi biliare primaria (PBC), si basa sul questionario QoL, specifico per la malattia codificato dall'UK PBC.

Nel *grafico 3* viene riportato un'analisi di confronto delle medie per domini in percentuale in merito ai valori ottenuti nel questionario PBC-40 nell'anno 2018 e poi nell'anno 2019.

I punteggi alti rappresentino un impatto elevato e punteggi bassi un impatto basso della PBC sulla qualità della vita.

Nello specifico si evidenzia che nel 2018 il dominio con punteggio più basso è il prurito con punteggio medio di 29,9 mentre l'aspetto emotional con una media di 46,8 è quello con punteggio più alto: questo sottolinea che l'aspetto emotivo è il dominio più influenzato in maniera negativa dalla malattia e di conseguenza il prurito è il dominio meno influenzato in maniera negativa dalla malattia; ciò è affine con la letteratura <sup>56</sup> che evidenzia che il punteggio di dominio medio più basso è stato visto per il prurito.

Questo perché aspetti facenti parte del dominio emotional, quali lo stress dato dall'inabilità di non poter compiere determinate azioni per via della malattia o l'incertezza sul futuro evolversi della malattia, hanno ampio impatto sulla qualità di vita del paziente.

Al contrario, aspetti quali la sintomatologia pruriginosa così impellente da disturbare il sonno, o grattarsi così tanto da sanguinare o il sentirsi a disagio a causa del prurito, hanno un impatto più basso sulla qualità della vita in quanto, grazie alle terapie intraprese come l'acido ursodesossicolico, il prurito nella maggior parte dei casi diventa un sintomo gestibile.

Stessa considerazione nel 2019 dove il dominio con punteggio più basso (media di 34,6) è il prurito e quello con punteggio più alto è l'aspetto emotional (media di 54,2).

Inoltre nel grafico si evidenzia che sia per il prurito sia per l'aspetto emotional ci sia stato un peggioramento nel 2019 con rialzo di valori rispetto all'anno precedente nonostante tutto il campione reclutato nel 2019 fosse almeno in terapia di prima linea con l'acido ursodesossicolico; ciò è compatibile con un impatto negativo maggiore dei rispettivi domini sulla qualità della vita.

L'unico dominio che ha registrato un miglioramento con diminuzione del punteggio della media è la sfera social con una media di 42,4 nel 2018 a 39,9 nel 2019.

Valori più bassi appunto, sono compatibili con un quadro di minor impatto negativo sulla qualità della vita, infatti aspetti della sfera sociale quali il l'azzeramento della vita sociale o il non poter programmare vacanze sono aspetti meno preponderanti in quanto nonostante la PBC, i pazienti continuano a condurre una vita normale (anche grazie all'impiego della trattamento farmacologico).

Dopo l'aspetto emotivo, l'astenia è il dominio che ha riportato il punteggio maggiore in accordo con la letteratura <sup>56</sup> che riporta l'astenia e l'aspetto emotivo i due domini più coinvolti rispettivamente al primo e secondo posto (nonostante nel nostro caso siano invertiti). La sfera dell'astenia ha un punteggio di media di 44,5 nel 2018 e 45,7 nel 2019; si può riscontrare anche in questo caso un maggiore impatto negativo della sfera dell'astenia sulla qualità di vita del paziente. Il paziente ha così avvertito più affaticamento o stanchezza nel compiere determinate azioni impiegando magari maggior tempo o richiedendo un riposo successivo più prolungato.

Un altro dominio che ha riscontrato un aumento dei valori di media nel 2019 compatibili con un peggior impatto negativo del rispettivo dominio sulla qualità della vita sono i sintomi compatibili con un peggioramento della difficoltà nell'alimentarsi per maggior senso di ripienezza, o la presenza di dolori alle ossa, al fianco destro, quadro di occhi o bocca secca (nel 2018 è di 44,0 mentre nel 2019 i valori ottenuti sono 46,4).

In realtà un contributo alla sintomatologia ci viene anche dalla presenza di sindrome da overlap PBC-EAI nonché dalla concomitanza di malattie associate presenti quali la sindrome di Sjogren (dove sono presenti sia bocca che occhi secchi).

Inoltre è degno di nota il fatto che una grande quota di pazienti intervistati avesse altre malattie concomitanti quali neuropatie, malattie reumatologiche, quindi non ci sono elementi precisi per quantificare il peso di altre patologie nel determinare un quadro sintomatologico a peggior impatto, influenzando anche altri aspetti quale la sfera del prurito o dell'astenia.

Anche la sfera cognitiva viene influenzata ed ha un impatto negativo maggiore nel 2019 rispetto all'anno precedente compatibili con punteggi di media più elevati (nel 2018 di 36,8 mentre nel 2019 è 39,3). La difficoltà a mantenere la concentrazione o a ricordare avvenimenti passati fa parte dello spettro sintomatologico della PBC. Tuttavia, tali sintomi possono essere secondari anche all'età avanzata del paziente o alla presenza di comorbidità neurologiche.

Nel *grafico 1* e nel *grafico 2* rispettivamente dell'anno 2018 e 2019, ciascun dominio del PBC-40 catalogato all'interno di classi di gravità (nullo, lieve, moderato o severo) ha registrato punteggi comparabili con quanto evidenziato nel *grafico 3*.

Nel dettaglio, per quanto riguarda la sfera dei sintomi nel 2019 sono diminuiti i pazienti con sintomatologia lieve: il 32% dei pazienti però ha mostrato sintomi moderati e il 6% sintomatologia severa.

Per quanto riguarda la sfera dell'astenia, nonostante due pazienti in più rispetto al 2018 abbiamo mostrato gravità nulla e il numero di pazienti con gravità severa sia rimasto costante, tuttavia nel 2019 il 32% dei pazienti ha riscontrato una gravità moderata.

Stessa cosa per la sfera cognitiva dove c'è stata una riduzione dei pazienti con gravità nulla e lieve nel 2019 mentre sono aumentati coloro con gravità moderata e sono risultati positivi il 6% coloro con gravità severa.

Per la sfera emotional, nonostante sia rimasto invariato il numero di pazienti con gravità nulla, nel 2019 è diminuito il punteggio in coloro che avevano gravità lieve a discapito della gravità severa che è stata evidenziata nel 25% dei pazienti.

Come evidenziato precedentemente, il dominio che ha avuto un impatto negativo minore sulla QoL è quello del prurito. Nel 2018, infatti, i pazienti con gravità nulla sono molto di più di quelli riscontrati negli altri domini così come un gravità severa è assente nel campione arruolato.

Benchè nel 2019 i pazienti con gravità nulla continuino ad essere di più numericamente rispetto a quelli degli altri domini dello stesso anno, si sono presentati il 6% dei casi di gravità severa, in linea con il *grafico 3* che aveva denotato un lieve peggioramento dei valori compatibile con un impatto maggiore negativo nella qualità della vita rispetto all'anno precedente.

È appunto il dominio social quello che ha avuto nel 2019 una deflessione dei punteggi. Infatti, il 3% delle persone ha avuto una gravità moderata a favore di un rialzo di coloro che hanno riportato una gravità lieve del dominio.

Nel *grafico 4* è riportato nei pazienti arruolati, il confronto dei valori di prurito per classi di gravità, calcolato secondo la scala analogica visiva del prurito (VAS) per quanto riguarda l'anno 2018 e l'anno 2019. In generale i valori del prurito percepito sono di lieve entità, nello specifico si evidenzia che in entrambi gli anni i pazienti con gravità nulla siano la grande maggioranza del campione, appunto il 64%.

Nel 2019 sono diminuiti coloro con prurito lieve (19%) a discapito di un aumento di coloro con prurito moderato (11%). È rimasto costante il numero di coloro con prurito severo con valore di VAS intorno a 9 o 10.

Anche nel *grafico 5* la media complessiva dei valori di VAS <sup>54</sup> calcolata nel 2018 ha dato un punteggio di 2,6 con valore della deviazione standard di 3,03 e a cui si contrappone la media di 3 nel 2019 con valore di deviazione standard di 3,02. In entrambi gli anni il prurito di media registrato rientra nel grado di severità nullo-lieve e non inficiante in maniera preponderante nella qualità della vita dei pazienti.

Dai dati registrati nello studio si è evidenziato un leggero peggioramento circoscritto al 22% dei pazienti tutti in terapia di prima linea con acido ursodesossicolico con risposta positiva alla terapia (valori di ALP < 1.5 ULN). Il peggioramento del prurito è stato riscontrato esclusivamente in pazienti di sesso femminile in sola terapia di prima linea con acido ursodesossicolico.

Dall'analisi della nostra casistica è emerso quindi che, benché il prurito sia un sintomo frequente nei pazienti affetti da PBC, il suo impatto sulla qualità della vita è relativamente basso. Questo aspetto si discosta in parte dai dati presenti in letteratura, in cui l'impatto del prurito sulla qualità della vita è sostanziale e potrebbe essere la conseguenza di una corretta gestione terapeutica del sintomo.

È altresì vero che solo una paziente tra coloro con peggioramento dei sintomi, fosse in trattamento con colestiramina/rifampicina farmaci cardine nell'alleviare e gestire questa sintomatologia.

Lo studio (*nella tabella 5*) è proseguito analizzando i pazienti non responder alla terapia con acido ursodesossicolico, in quanto il 100% era in trattamento con questo farmaco nel 2019. Solamente il 14% della popolazione ha mostrato avere ALP > 1.5 ULN. Nello specifico tali pazienti erano tutti di sesso femminile, con un'età compresa tra i 50 e i 66 anni e con una percentuale di sovrappeso del 40%.

Infatti dato che la PBC colpisce maggiormente le donne rispetto agli uomini con un rapporto 10:1, si è ipotizzato che una caratteristica che incidesse sulla non risposta alla terapia fosse il sesso maschile in quanto gli uomini hanno una maggiore frequenza di non risposta complessiva alla terapia.

Per l'età si è ipotizzato che una caratteristica di non risposta alla terapia fosse una manifestazione di malattia precedentemente ai 40 anni di età in quanto le donne più giovani spesso falliscono la terapia. Così come l'obesità peggiora molte malattie ed inficia la loro risposta alla terapia. <sup>47</sup>

Sono state anche analizzate le caratteristiche di immunità del campione in esame; il 40% delle pazienti con ALP >1.5 ULN esprimono ANA, ENA, ASMA.

La sindrome da overlap tra colangite biliare primitiva ed epatite autoimmune (PBC-EAI) può rappresentare una causa importante e non riconosciuta di resistenza all'UDCA nei pazienti con PBC secondo l'International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG).

I 5 pazienti del nostro studio con ALP >1.5 ULN non rientrano in questa categoria; è vero anche che tra i pazienti che rispondono alla terapia ci sono pazienti con PBC-EAI che sono in trattamento anche con steroidi o azatioprina quindi è verosimile che avere le ALP < 1,5 ULN sia dovuto alla terapia con questi farmaci oltre a UDCA.

La PBC può complicarsi con quadri di cirrosi che rendono più difficile la risposta alla terapia con acido ursodesossicolico. Nel campione esaminato dei pazienti con ALP >1.5 ULN, solo 1 paziente (20%) ha un quadro di danno epatico compatibile con la cirrosi.

Tra i pazienti con ALP >1.5 ULN, solo 1 (20% del totale) ha valori di rigidità epatica (LSM) > 9.6 kPa.

Valori di rigidità epatica (LSM) > 9.6 kPa sono associati ad un rischio 5 volte maggiore di andare incontro a insufficienza epatica, trapianto e morte.

Anche la severità del prurito è inversamente proporzionale alla risposta alla terapia con acido ursodesossicolico. Nel nostro campione di pazienti con ALP >1.5 ULN, 4 pazienti hanno valori di prurito nullo e solo 1 paziente (20% del totale) ha valori lievi con VAS con punteggio 4.

Nei pazienti con ALP >1.5 ULN sono stati valutati i parametri laboratoristici; una loro non normalizzazione quindi, un'inadeguata risposta biochimica può essere associata a mancata risposta terapeutica all'UDCA.

Nello specifico valori di albumina < 3.5 g/dl sono presenti nel 60% dei coloro con ALP >1.5 ULN; valori di bilirubina > 1.2 g/dl sono assenti nei pazienti (segno di valori normali) e valori di GGT > 1.5 ULN sono presenti nell'80% dei casi (quindi in una grande maggioranza dei casi di coloro con ALP >1.5 ULN, non avevano ottenuto una normalizzazione del GGT).

Tra i 36 pazienti del nostro studio 2018-2019, 6 (il 17% del totale) sono in terapia con l'acido obeticolico (OCA) come farmaco di seconda linea per la PBC in combinazione con UDCA. Nei *grafici da 6 a 11* sono riportati i singoli confronti dei domini del questionario PBC-40 per ogni paziente, calcolati "before" (nel pre-trattamento con OCA) e "post" (post-trattamento).

Nel *grafico 14* sono riportati i confronti delle medie per domini in percentuale nel pre e post- trattamento con OCA; il prurito è l'unico dominio dove è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa.

Si evince che i domini con miglioramento dopo 1 anno dall'introduzione di OCA sono la sfera emotional (media di 42,2 before OCA rapportata a 31,7 after OCA) e l'astenia (con un punteggio di media di 33,3 before OCA e 29,7 after OCA).

Un miglioramento del valore di media "after" è compatibile con un impatto negativo minore del singolo dominio sulla qualità della vita dei pazienti con PBC a seguito dell'introduzione della terapia con acido obeticolico rispetto all'impatto negativo che aveva nel pre-trattamento con questo farmaco.

Inoltre anche all'interno dello stesso anno la sfera emotional e l'astenia influenzano in maniera negativa in minor misura rispetto agli altri domini.

I pazienti complessivamente avvertono che successivamente all'introduzione dell'OCA sia meno presente il quadro di anergia o l'inabilità nel compiere le azioni così come hanno meno stress o sono meno preoccupati di come potrà evolversi in futuro la malattia.

Ciò è in linea con quanto evidenziato nei grafici 12 e 13 (dove le risposte dei singoli domini sono inserite in classi di gravità valutandole sia nel pre e post trattamento con OCA): per quanto riguarda l'astenia nel "after OCA" sono raddoppiati i pazienti con gravità nulla così come per il dominio emotional sono aumentati coloro con gravità nulla e anche lieve e, nessuno presenta una gravità moderata o severa.

La sfera del prurito ha un valore di media di 24,4 before OCA in confronto a 38,9 after OCA. Come noto in letteratura, l'acido obeticolico è un farmaco con buona efficacia anticolostatica, antiinfiammatoria, antifibrotica tuttavia è poco efficace nella gestione del prurito. In particolar modo, il prurito è l'effetto collaterale principale di OCA.

Quindi a seguito dell'introduzione dell'acido obeticolico i pazienti hanno avvertito come il prurito abbia avuto un impatto negativo maggiore rispetto al pre-trattamento con tendenza a grattarsi fino a sanguinare o l'aver un sonno frammentato per via della sintomatologia pruriginosa. Infatti, sono raddoppiati i pazienti con gravità lieve (pur non avendo nessuno una gravità severa) mentre sono ridotti ad un quarto coloro con gravità nulla.

Per quanto riguarda l'impatto dei sintomi, dolore al fianco destro, occhi o bocca secca, dolorabilità articolare o sensazione di gonfiore post prandiale hanno avuto un impatto negativo maggiore nel post trattamento (media di 40,8) rispetto al pre trattamento (38,6). Il dominio dei sintomi è quello con punteggio più alto.

La sfera cognitiva ha registrato valori più alti (un punteggio before OCA di 29,9 mentre è 34,9 after OCA) testimoniando come la difficoltà di memoria o concentrazione abbiano anch'esse un impatto negativo maggiore; così come si è ridotto di un 15% coloro che avevano una gravità nulla è l'unico dominio dove parallelamente si è registrato la positività a valori di gravità severi.

Infine per quanto riguarda la sfera social (valore di 25,3 before OCA mentre ha valori di 29,3 after OCA) i pazienti hanno avvertito come il non poter condurre una vita sociale soddisfacente, programmare attività o vacanze abbiano un impatto significativo. I valori di gravità registrati non hanno raggiunto livelli compatibili con quadri moderati o severi; tuttavia, sono aumentati coloro con gravità lieve invece che nulla.

La media complessiva presentata nel *grafico 15* dei valori di VAS nei 6 pazienti calcolata prima dell'introduzione farmacologica di OCA ha dato un punteggio di 3,7 (valore di deviazione standard di 3,11) a cui si contrappone il punteggio di 4,1 nel post-trattamento (deviazione standard con punteggio di 2,77).

Si può evincere che ci sia stato un peggioramento dei valori di prurito percepito. E' pur vero che, sia nel pre che nel post trattamento, il VAS di media registrato rientra in un grado di severità medio-basso, viene avvertito come lieve e non inficiante in maniera preponderante la qualità della vita dei pazienti dal momento che solo 1 paziente è ricorso alla terapia sintomatica con colestiramina. Effettivamente pur non rilevando un contributo soddisfacente nella risoluzione della sintomatologia da parte dell'acido obetico, il trattamento con un farmaco di prima linea come UDCA ha garantito il mantenimento di una soglia di gravità lieve-moderata.

Il 23% dei pazienti arruolati nello studio è in terapia con il bezafibrato come farmaco di seconda linea per la PBC in combinazione con UDCA.

Nei *grafici da 16 a 21* sono riportati i singoli confronti dei domini calcolati "before" l'introduzione di Bezafibrato e "after" il trattamento e nel *grafico 24* sono riportati i confronti delle medie per domini in percentuale nel pre e post- trattamento.

Come si evince dal grafico l'unico dominio con miglioramento è quello riferibile ai sintomi (media "before" 51,8 e 50,3 "after"), quindi la sfera dei sintomi mostra di avere un impatto negativo minore rispetto alla precedente assunzione di Bezafibrato.

Il dominio dell'astenia e del prurito, con media rispettivamente di 40,2 before Beza e 49,9 after Beza nel primo caso e di 27,5 before Beza in confronto a 39,2 after Beza nel secondo caso, subiscono un peggioramento (e quindi un impatto negativo di maggiore entità) a seguito dell'introduzione di Bezafibrato.

Infatti nei *grafici 22 e 23* si può vedere che, per quanto riguarda la sfera del prurito, si sono dimezzati coloro che presentavano una gravità nulla a seguito dell'introduzione del fibrato aumentando parallelamente del 13% coloro con gravità severa.

Riguardo all'astenia nel post trattamento si sono raddoppiati i pazienti con gravità moderata così come severa.

Ciò si deve al fatto che l'esposizione al fibrato è associata a una migliore sopravvivenza complessiva e libera da trapianti. Tuttavia, nessuno studio ha ancora chiarito la prognosi a lungo termine, l'efficacia e la sicurezza della terapia di associazione così come non sono stati trovati effetti statisticamente significativi su aspetti come il prurito.

L'aspetto cognitivo (media before Beza di 35,0 e di 40,4 after Beza), pur non avendo pazienti con gravità severa ha visto raddoppiare coloro con gravità moderata, testimoniando un impatto negativo maggiore a seguito dell'introduzione del fibrato, non agendo in maniera consona su aspetti quali la memoria o concentrazione.

La sfera emotional (media di 45,0 before Beza rapportata a 57,1 after Beza) e l'aspetto social (media di 38,1 before Beza e valori di 40,0 after Beza) subiscono anch'esse una deflessione in negativo, in linea anche con le classi di gravità che testimoniano quadri di entità seppur non severi, ma di modesta entità nel post-trattamento.

Seppur i valori di prurito calcolati secondo la scala analogica visiva (VAS) siano piuttosto eterogenei nel campione arruolato anche a seguito del trattamento con il fibrato (*grafico 25*), la media complessiva dei valori di VAS registrata ha dato un punteggio di 3,5 (dev.st di 4,3) a cui si contrappone il punteggio di 2,6 nel post-trattamento (dev.st 3,3).

Si evince che la terapia farmacologica con un farmaco di seconda linea come il Bezafibrato abbia dato un contributo effettivo al miglioramento della sintomatologia pruriginosa rispetto a coloro che sono stati trattati con acido obeticolico che hanno invece riscontrato un peggioramento seppur all'interno della classe di gravità medio bassa della scala del VAS.

Per quanto riguarda i valori registrati del VAS con terapia con OCA, essi sono compatibili con i dati assunti dal questionario PBC-40 in merito al dominio del prurito (itch).

Effettivamente i dati che ci arrivano dalle linee guida sono concordi nell'affermare che la terapia farmacologica con OCA sia poco efficace nell'eliminare e migliorare la sintomatologia pruriginosa, invece per quanto riguarda i valori di miglioramento registrati del VAS con terapia con Bezafibrato, essi sono in contrasto con i dati assunti dal questionario PBC40 in merito al dominio del prurito dove si evinceva un aumento dei valori post terapia compatibili con un rialzo del prurito.

È vero anche che i dati del questionario si basano su domande rivolte al paziente non su un effettivo aumento del prurito percepito (aspetto quantitativo) ma se il prurito sia presente anche nel sonno e quanto spesso lo sia, così come se il paziente si è grattato tanto da sanguinare e quanto spesso sia capitato (aspetti temporali).

Inoltre l'ultima domanda indaga se il paziente si sia sentito in imbarazzo a causa del prurito; non quantificando effettivamente il livello di gravità del prurito percepito.

## 2.5 Conclusione

Il nostro studio si è posto come obiettivo la valutazione della qualità della vita nel campione di pazienti arruolati con colangite biliare primitiva a seguito della terapia farmacologica con acido ursodesossicolico (facendo un confronto tra gli anni 2018 e 2019) e successivamente all'avvio del trattamento in alcuni con acido obeticolico o bezafibrato.

Lo strumento di analisi è stato il questionario PBC-40 e la scala analogica visiva del prurito (VAS). Nello specifico si è dimostrato che sia nel 2018 sia 2019 nei pazienti in trattamento con UDCA, l'aspetto emotivo risente maggiormente della PBC così come il prurito è il dominio meno influenzato in maniera negativa dalla malattia, in accordo con la letteratura<sup>56</sup>.

In entrambi gli anni (nonostante nel 2019 ci sia stato un incremento dei valori) il prurito di media registrato secondo il VAS, ha una severità nullo- lieve non inficiante in maniera preponderante nella qualità della vita dei pazienti.

Inoltre sempre in accordo con la letteratura<sup>56</sup>, i valori di GGT seguono l'andamento della fosfatasi alcalina in coloro che non rispondono alla terapia con UDCA: infatti valori di GGT >1.5 ULN, si correlano a valori di ALP > 1.5 ULN.

A seguito dell'introduzione in alcuni pazienti del trattamento con acido obeticolico, l'astenia e l'aspetto emotivo risentono in minor misura della PBC rispetto agli altri domini, testimoniando un'efficacia dell'OCA nella gestione della sintomatologia astenica. Il prurito invece seppur con valori lievi-moderati, ha un impatto negativo notevole nella PBC soprattutto nel post-trattamento: in accordo con la letteratura<sup>56</sup> l'effetto collaterale più rappresentativo dell'acido obeticolico è proprio il prurito.

Secondo i dati del nostro studio, a seguito dell'introduzione di Bezafibrato, il dominio dell'astenia e del prurito subiscono un peggioramento (nonostante il VAS di media registrato rientra in un grado di severità medio-basso) mentre l'unico dominio con miglioramento sono i sintomi.

Pur non avendo ancora nessuno studio chiarito la prognosi a lungo termine, l'efficacia e la sicurezza della terapia di associazione così come non sono stati trovati effetti statisticamente significativi su aspetti come il prurito, è da sottolineare come l'esposizione al fibrato sia associata a una migliore sopravvivenza complessiva e libera da trapianti.

In conclusione, seppur il nostro studio avesse delle criticità in merito al ristretto campione di pazienti arruolato, si basasse su strumenti di analisi soggettivi come il PBC-40 e il VAS e non potendo generalizzare i risultati ottenuti alla popolazione generale con PBC, i risultati sull'efficacia della terapia con bezafibrato o acido obeticolico in aggiunta all'UDCA si sono rivelati promettenti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Jones, D. E. J. Pathogenesis of Primary Biliary Cirrhosis. *Clin. Liver Dis.* **12**, 305–321 (2008).
2. Beuers, U. *et al.* Changing nomenclature for PBC: From ‘cirrhosis’ to ‘cholangitis’. *Dig. Liver Dis.* **47**, 924–926 (2015).
3. Cheung, A. C. *et al.* Time to make the change from ‘primary biliary cirrhosis’ to ‘primary biliary cholangitis’. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* **29**, 293 (2015).
4. Fan, X., Wang, T., Shen, Y., Xi, X. & Yang, L. Underestimated male prevalence of primary biliary cholangitis in China: Results of a 16-yr cohort study involving 769 patients. *Sci. Rep.* **7**, 1–8 (2017).
5. Lleo, A. *et al.* Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Sci. Rep.* **6**, 1–8 (2016).
6. Purohit, T. & Cappell, M. S. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J. Hepatol.* **7**, 926–941 (2015).
7. Madir, A. *et al.* Epidemiological and clinical features of primary biliary cholangitis in two Croatian regions: A retrospective study. *Croat. Med. J.* **60**, 494–502 (2019).
8. Im, C. *et al.* Genome-wide haplotype association analysis of primary biliary cholangitis risk in Japanese. *Sci. Rep.* **8**, 1–11 (2018).
9. Leung, P. S. C. *et al.* A contemporary perspective on the molecular characteristics of mitochondrial autoantigens and diagnosis in primary biliary cholangitis. *Expert Rev. Mol. Diagn.* **16**, 697–705 (2016).
10. Dellavance, A. *et al.* Humoral autoimmune response heterogeneity in the spectrum of primary biliary cirrhosis. *Hepatol. Int.* **7**, 775–784 (2013).
11. Etherington, R. E. *et al.* Bile acid receptor agonists in primary biliary cholangitis: Regulation of the cholangiocyte secretome and downstream T cell differentiation. *FASEB BioAdvances* **1**, 332–343 (2019).
12. Manuscript, A. NIH Public Access. **34**, 273–284 (2014).
13. Cordell, H. J. *et al.* International genome-wide meta-analysis identifies new primary biliary cirrhosis risk loci and targetable pathogenic pathways. *Nat. Commun.* **6**, 1–11 (2015).
14. Tanaka, A., Leung, P. S. C. & Gershwin, M. E. Environmental basis of primary biliary cholangitis. *Exp. Biol. Med.* **243**, 184–189 (2018).
15. Widomska Justyna. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol. Behav.* **176**, 139–148 (2017).

16. Guidelines, C. P. PBC-English-report. **67**, (2017).
17. Hirschfield, G. M. *et al.* The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* **67**, 1568–1594 (2018).
18. Nakanuma, Y. *et al.* Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol. Int.* **60**, 167–174 (2010).
19. Jacoby, A. *et al.* Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. *Gut* **54**, 1622–1629 (2005).
20. Huang, Y. Q. Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. *World J. Hepatol.* **8**, 1419–1441 (2016).
21. Dyson, J. K. *et al.* The inter-relationship of symptom severity and quality of life in 2055 patients with primary biliary cholangitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **44**, 1039–1050 (2016).
22. Allocca, M. *et al.* Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* **55**, 1795–1800 (2006).
23. Jansen, P. L. M. *et al.* The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology* **65**, 722–738 (2017).
24. Webb, G. J., Siminovitch, K. A. & Hirschfield, G. M. The immunogenetics of primary biliary cirrhosis: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* **64**, 42–52 (2015).
25. Vaish. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone* **23**, 1–7 (2012).
26. Chalifoux, S. L., Konyn, P. G., Choi, G. & Saab, S. Extrahepatic manifestations of primary biliary cholangitis. *Gut Liver* **11**, 771–780 (2017).
27. Park, B., Islam, S., Vemulapalli, R. C. & Shreve, M. E. Primary biliary cholangitis presenting as acute ischemic stroke: A rare association. *Clin. Case Reports* 274–277 (2020) doi:10.1002/ccr3.2590.
28. Reshetnyak, V. I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J. Gastroenterol.* **21**, 7683–7708 (2015).
29. Kim, K. A. & Jeong, S. H. The diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. *Korean J. Hepatol.* **17**, 173–179 (2011).
30. Chang, Y. *et al.* Erythrocyte count is associated with prognosis in Chinese patients with primary biliary cholangitis. *Exp. Ther. Med.* 2075–2082 (2020) doi:10.3892/etm.2020.8446.
31. Zhao, P. & Han, Y. Low incidence of positive smooth muscle antibody and high incidence of isolated IgM elevation in Chinese patients with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome: A retrospective study. *BMC Gastroenterol.* **12**, 1 (2012).

32. Bogdanos, D. P., Invernizzi, P., Mackay, I. R. & Vergani, D. Autoimmune liver serology: Current diagnostic and clinical challenges. *World J. Gastroenterol.* **14**, 3374–3387 (2008).
33. Cristoferi, L. & Invernizzi, P. Comment on ‘Early Prognostic Utility of Gp210 Antibody-Positive Rate in Primary Biliary Cholangitis: A Meta-Analysis’. *Dis. Markers* **2020**, 6–7 (2020).
34. Vega, M. *et al.* The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware. *Drug Saf.* **40**, 783–787 (2017).
35. Milkiewicz, P. *et al.* Primary Sclerosing Cholangitis With Features of Autoimmune Hepatitis: Exploring the Global Variation in Management. *Hepatol. Commun.* **4**, 399–408 (2020).
36. Kennedy, P. *et al.* Quantitative elastography methods in Liver disease: Current Evidence and Future Directions 1 Online SA-CME STATE OF THE ART: Quantitative Elastography Methods in Liver Diseases Kennedy *et al.* *Radiology* **286**, (2018).
37. da Silva, L. de C. M. *et al.* Ultrasound elastography in patients with fatty liver disease. *Radiol. Bras.* **53**, 47–55 (2020).
38. Yao, Y. *et al.* Pathological features of biopsy in autoimmune liver disease: A report of 109 cases. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **10**, 8974–8979 (2017).
39. Boberg, K. M. *et al.* Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J. Hepatol.* **54**, 374–385 (2011).
40. Poupon, R., Chazouilleres, O., Corpechot, C. & Chrétien, Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* **44**, 85–90 (2006).
41. Rust, C. & Beuers, U. H. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J. Gastroenterol.* **14**, 3368–3373 (2008).
42. Bressler, B., Pinto, R., El-Ashry, D. & Heathcote, E. J. Which patients with primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis should undergo endoscopic screening for oesophagel varices detection? *Gut* **54**, 407–410 (2005).
43. Kamath, P. S. & Mookerjee, R. P. Individualized care for portal hypertension: Not quite yet. *J. Hepatol.* **63**, 543–545 (2015).
44. Turissini, S. B. & Kaplan, M. M. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* **92**, 676–678 (1997).
45. Carbone, M. & Neuberger, J. M. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J. Hepatol.* **60**, 210–223 (2014).
46. Trivedi, P. J., Corpechot, C., Pares, A. & Hirschfield, G. M. Risk stratification in autoimmune cholestatic liver diseases: Opportunities for clinicians and trialists. *Hepatology* **63**, 644–659 (2016).

47. Carbone, M. *et al.* Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* **144**, 560-569.e7 (2013).
48. Joshita, S., Umemura, T., Ota, M. & Tanaka, E. AST/platelet ratio index associates with progression to hepatic failure and correlates with histological fibrosis stage in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.* **61**, 1443–1445 (2014).
49. Huang, C. *et al.* Early prognostic utility of gp210 antibody-positive rate in primary biliary cholangitis: A meta-Analysis. *Dis. Markers* **2019**, (2019).
50. Joshita, S. *et al.* Serum Autotaxin Is a Useful Disease Progression Marker in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Sci. Rep.* **8**, 1–10 (2018).
51. Mindikoglu, A. L. *et al.* Metabolomic biomarkers are associated with mortality in patients with cirrhosis caused by primary biliary cholangitis or primary sclerosing cholangitis. *Futur. Sci. OA* **6**, (2020).
52. Poupon, R. E., Balkau, B., Guéchet, J. & Heintzmann, F. Predictive factors in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary Cirrhosis: Role of serum markers of connective tissue. *Hepatology* **19**, 635–640 (1994).
53. Huet, P. M. *et al.* Portal Hypertension and Primary Biliary Cirrhosis: Effect of Long-Term Ursodeoxycholic Acid Treatment. *Gastroenterology* **135**, 1552–1560 (2008).
54. Al-Dury, S. *et al.* Pilot study with IBAT inhibitor A4250 for the treatment of cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis. *Sci. Rep.* **8**, 1–6 (2018).
55. Bergasa, N. V. & Jones, E. A. Assessment of the Visual Analogue Score in the Evaluation of the Pruritus of Cholestasis. *J. Clin. Transl. Hepatol.* **XX**, 1–5 (2017).
56. Newton, J. L., Bhala, N., Burt, J. & Jones, D. E. J. Characterisation of the associations and impact of symptoms in primary biliary cirrhosis using a disease specific quality of life measure. *J. Hepatol.* **44**, 776–783 (2006).
57. Parés, A., Caballería, L. & Rodés, J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* **130**, 715–720 (2006).
58. Kuiper, E. M. M. *et al.* Improved Prognosis of Patients With Primary Biliary Cirrhosis That Have a Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* **136**, 1281–1287 (2009).
59. Angulo, P. *et al.* Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **11**, 687 (1999).
60. Lammert, C. *et al.* Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts survival in a North American cohort of primary biliary cirrhosis patients. *J. Gastroenterol.* **49**, 1414–1420 (2014).

61. Gong, Y., Zhi, B. H., Christensen, E. & Glud, C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2008) doi:10.1002/14651858.CD000551.pub2.
62. Invernizzi, P. *et al.* Primary Biliary Cholangitis: advances in management and treatment of the disease. *Dig. Liver Dis.* **49**, 841–846 (2017).
63. Kumar, D. & Tandon, R. K. Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **16**, 3–14 (2001).
64. Bacq, Y. *et al.* Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *Gastroenterology* **143**, 1492–1501 (2012).
65. Agrawal, R. *et al.* Effectiveness of bezafibrate and ursodeoxycholic acid in patient with primary biliary cholangitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Gastroenterol.* **32**, 489–497 (2019).
66. Hirschfield, G. M. *et al.* Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* **148**, 751-761.e8 (2015).
67. Parés, A. *et al.* Reduction and Stabilization of Bilirubin With Obeticholic Acid Treatment in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Liver Int.* 1–9 (2020) doi:10.1111/liv.14429.
68. Spinraza, N. Clinical Review Report. *Cadth* 1–78 (2018).
69. Arenas, F. *et al.* Combination of ursodeoxycholic acid and glucocorticoids upregulates the AE2 alternate promoter in human liver cells. *J. Clin. Invest.* **118**, 695–709 (2008).
70. Floreani, A. *et al.* Proposed therapies in primary biliary cholangitis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **10**, 371–382 (2016).
71. Chascsa, D. M. H. & Lindor, K. D. Emerging therapies for PBC. *J. Gastroenterol.* **55**, 261–272 (2020).
72. Yin, Q. *et al.* Systematic review and meta-analysis: Bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis. *Drug Des. Devel. Ther.* **9**, 5407–5419 (2015).
73. Ghonem, N. S., Assis, D. N. & Boyer, J. L. On fibrates and cholestasis: A review. *Hepatology* **62**, 635–643 (2015).
74. Arsenijevic, A., Harrell, C. R., Fellabaum, C. & Volarevic, V. Mesenchymal Stem Cells as New Therapeutic Agents for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis. *Anal. Cell. Pathol.* **2017**, (2017).
75. Babatin, M. A., Sanai, F. M. & Swain, M. G. Methotrexate therapy for the symptomatic treatment of primary biliary cirrhosis patients, who are biochemical incomplete responders to ursodeoxycholic acid therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **24**, 813–820 (2006).
76. Popp, F., Semela, D., Von Kempis, J. & Mueller, R. B. Improvement of primary biliary cholangitis (PBC) under treatment with sulfasalazine and abatacept. *BMJ Case Rep.* **2018**, 1–2 (2018).

77. Corpechot, C., Poupon, R. & Chazouillères, O. New treatments/targets for primary biliary cholangitis. *JHEP Reports* **1**, 203–213 (2019).
78. Beuers, U., Kremer, A. E., Bolier, R. & Elferink, R. P. J. O. Pruritus in cholestasis: Facts and fiction. *Hepatology* **60**, 399–407 (2014).
79. Rische, E., Azarm, A. & Bergasa, N. V. Itch in primary biliary cirrhosis: A patients' perspective. *Acta Derm. Venereol.* **88**, 34–37 (2008).
80. Jones, E. A. Trials of opiate antagonists for the pruritus of cholestasis: Primary efficacy endpoints and opioid withdrawal-like reactions. *J. Hepatol.* **37**, 863–865 (2002).
81. Wang, H. *et al.* Fatigue in chronic hepatitis B patients is significant and associates with autonomic dysfunction. *Health Qual. Life Outcomes* **17**, 1–8 (2019).
82. Zec, S. *et al.* Translation and validation of the Serbian primary biliary cholangitis-40 questionnaire. *PLoS One* **12**, 1–9 (2017).
83. Guañabens, N. *et al.* Low Bone Mass and Severity of Cholestasis Affect Fracture Risk in Patients With Primary Biliary Cirrhosis. *Gastroenterology* **138**, 2348–2356 (2010).

## RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Prof. Marco Marzioni per essere stato il mio relatore ed avermi accettato come tesista permettendomi di prendere parte a questo progetto sulla colangite biliare primitiva.

Allo stesso modo ringrazio il Dott. Luca Maroni per la disponibilità che mi ha dimostrato, per avermi saputo indirizzare e guidare per tutti questi mesi nella stesura della tesi.

Ringrazio anche la Dott. Giulia Marconi, per il suo aiuto e per i suoi consigli soprattutto nel periodo di raccolta dati.

Ai mie genitori Stefania e Gianni che sono il mio punto di riferimento va il mio più sincero ringraziamento, per il loro costante sostegno e i loro insegnamenti, per aver creduto in me e soddisfatto ogni mio desiderio, per avermi permesso di vivere questo fantastico periodo universitario e di averne contribuito soprattutto economicamente.

Un ringraziamento speciale va a mia sorella Federica, da sempre mia sostenitrice e migliore amica, grazie per essere stata sempre al mio fianco e sempre presente, per avermi incoraggiato e spronato ad essere migliore, per avermi compresa nei momenti di sconforto e ansia, per aver condiviso con me gli ultimi anni di Medicina insieme e per volermi bene così come sono.

Ringrazio di cuore anche il mio ragazzo, Lorenzo, abbiamo vissuto insieme una bellissima esperienza, condividendo lo stesso percorso universitario in questi sei anni, provando le stesse gioie e dolori, ci siamo sempre confortati a vicenda e grazie per essere stato un aiuto importante nella preparazione degli esami. Non avrei potuto avere un percorso universitario migliore senza di te.

Grazie alle mie nonne Marianna e Norma per essere qui con me in questo giorno speciale, per l'affetto che non mi avete mai fatto mancare e per la fiducia costante che riponete sempre in me; un pensiero va anche ai miei nonni Giovanni e Mario che non ci sono più ma sono sempre nei miei pensieri e sono sicura sarebbero stati orgogliosi di me in questo momento.

Un sincero ringraziamento va alle mie amiche universitarie, Elisabetta, Sara, Silvia, Lucia, Michela e Sofia, con le quali abbiamo condiviso le giornate universitarie, le ansie degli esami ma anche bellissime serate insieme.

Un sincero ringraziamento va anche a tutti i miei zii e cugini, perché mi hanno accompagnato in questa strada e sono presenti oggi per condividere con me questo momento di grande soddisfazione.

## ALLEGATI

### PBC 40

Cognome e nome:

Data:

### PBC 40

Le domande in questa sezione sono piuttosto generiche e riguardano un certo numero di sintomi che Lei può aver avuto nelle ultime 4 settimane.

Per ogni affermazione si prega di barrare la casella corrispondente.

Di seguito trova alcune frasi sulla digestione e sulla dieta. Indichi quanto spesso ciascuna delle situazioni descritte l'ha riguardata NELLE ULTIME QUATTRO SETTIMANE:

	Mai 5	Raramente 4	Qualche volta 3	Spesso 2	Sempre 1
1. Sono stato/a in grado di mangiare ciò che volevo					

	Mai 1	Raramente 2	Qualche volta 3	Spesso 4	Sempre 5
2. Ho mangiato o bevuto poco, ma continuavo a sentirmi gonfio/a					

	Mai 1	Raramente 2	Qualche volta 3	Spesso 4	Sempre 5	Non ho mai bevuto alcolici
3. Mi sono sentito/a poco bene quando ho bevuto alcolici						

Indichi quanto spesso ha provato i seguenti disturbi NELLE ULTIME QUATTRO SETTIMANE:

	Mai 1	Raramente 2	Qualche volta 3	Spesso 4	Sempre 5
4. Ho avuto dei fastidi sul lato destro del corpo					
5. Ho avuto gli occhi secchi					
6. Ho avuto la bocca secca					
7. Ho avuto dei dolori alle ossa delle braccia e delle gambe					

Indiche quanto spesso ha avuto prurito nelle ultima 4 settimane

	Mai 1	Raramente 2	Qualche volta 3	Spesso 4	Sempre 5	Non ho avuto prurito
8. Il prurito mi ha disturbato il sonno						
9. Mi sono grattato così tanto da far sanguinare la pelle						
10. Ero in imbarazzo a causa del prurito						

Anche la fatica può essere un problema associato alla CBP. Indichi con quale frequenza ha vissuto ciascuna delle situazioni descritte sotto NELLE ULTIME QUATTRO SETTIMANE

	Mai 1	Raramente 2	Qualche volta 3	Spesso 4	Sempre 5
11. Mi sono dovuto/a forzare per alzarmi dal letto					
12. Ho dovuto dormire un po' durante il giorno					
13. La fatica ha interferito con la mia routine quotidiana					
14. Ero a pezzi					
15. Ero così stanco/a che mi sono dovuto/a forzare a fare ciò che dovevo					
16. Mi sono sentito/a così stanco/a da dover andare a dormire prima del solito					
17. Improvvisamente mi sentivo molto affaticato/a					
18. La CBP mi ha svuotato di ogni energia					

La sezione che segue è relativa all'impatto della CBP sull'organizzazione della vita quotidiana. Indichi quanto spesso ciascuna delle situazioni descritte sotto l'ha riguardata NELLE ULTIME QUATTRO SETTIMANE

	Mai 1	Raramente 2	Qualche volta 3	Spesso 4	Sempre 5
19. Certi giorni avevo bisogno di molto tempo per fare qualsiasi cosa					
20. Se un giorno ero molto indaffarato/a, avevo bisogno del giorno dopo per riprendermi					
21. Ho dovuto moderare le mie attività quotidiane					

La CBP può influire anche sulla memoria e la concentrazione. Indichi quanto spesso ciascuna delle situazioni descritte sotto l'ha riguardata NELLE ULTIME QUATTRO SETTIMANE:

	Mai 1	Raramente 2	Qualche volta 3	Spesso 4	Sempre 5
22. Ho dovuto sforzarmi molto per ricordare le cose					
23. Ho avuto difficoltà nel ricordare le cose da un giorno all'altro					
24. La mia capacità di mantenere la concentrazione era ridotta a causa della CBP					
25. Ho avuto difficoltà a stare dietro alle conversazioni					
26. Ho trovato difficile concentrarmi su qualsiasi cosa					
27. Ho avuto difficoltà nel ricordare cosa volevo fare					

Di seguito sono elencate alcune frasi sull'impatto che la CBP può avere a livello personale. Indichi quanto spesso ciascuna delle situazioni descritte sotto l'ha riguardata NELLE ULTIME QUATTRO SETTIMANE.

	Per nulla 1	Poco 2	In qualche modo 3	Molto 4	Moltissimo 5
28. A causa della CBP le cose che ero abituato/a a fare, ora mi provocano più stress.					
30. Avere la CBP mi butta giù					
33. Mi preoccupa come sarà la mia CBP in futuro					

	Per nulla 1	Poco 2	In qualche modo 3	Molto 4	Moltissimo 5	Non mi ha riguardato 0
29. La mia vita sessuale ha risentito della CBP						
31. Sento di trascurare la mia famiglia a causa della CBP						
32. A causa della CBP mi sento in colpa perché non posso fare ciò che era mia abitudine fare						

Le affermazioni che seguono riguardano i possibili effetti della CBP sulla sua vita sociale. Pensando alla sua situazione personale, indichi quanto è d'accordo o in disaccordo con ciascuna di queste affermazioni:

	Fortemente in accordo	D' accordo	Né in accordo né in disaccordo	In disaccordo	Fortemente in disaccordo
	5	4	3	2	1
34. A volte mi sento frustrato/a perché non posso uscire e divertirmi					
35. Tendo a tenere per me il fatto che ho la CBP					
36. Non posso programmare le vacanze perché ho la CBP					
37. La mia vita sociale si è praticamente azzerata					

La sezione che segue è relativa all'impatto che la CBP può avere sulla sua vita in generale. Indichi quanto è d'accordo o in disaccordo con ciascuna di queste affermazioni.

	Fortemente in accordo  5	D' accordo  4	Né in accordo né in disaccordo  3	In disaccordo  2	Fortemente in disaccordo  1
38. Ogni aspetto della mia vita è condizionato dalla CBP					
39. La CBP ha ridotto la mia qualità della vita					
40. Posso ancora condurre una vita normale nonostante io abbia la CBP					

## Visual Analogue Scale (VAS)

**SCALA ANALOGICA VISIVA SUL PRURITO (Pagina 1 di 1) — Da completare dal paziente**

**Gravità:** Tracci una linea nel punto della scala che rappresenta meglio il livello di gravità del prurito:  
(Vedere l'esempio in basso)

Nessun prurito Peggior prurito possibile

0 2 4 6 8 10

**Esempio:**

Nessun prurito Peggior prurito possibile

0 2 4 6 8 10

Scriva le sue iniziali e la data: \_\_\_\_\_

giorno      mese      anno