

■ EPATOLOGIA

Encefalopatia epatica: rifaximina- α previene le recidive

L'encefalopatia epatica (EE) è una frequente complicanza nonché una delle manifestazioni più debilitanti della cirrosi epatica acuta o cronica. È una condizione clinica che compromette pesantemente non solo la qualità e l'aspettativa di vita del paziente, ma anche l'equilibrio dell'intero nucleo familiare. È inoltre ben documentato per l'EE un maggior dispendio di risorse sanitarie rispetto ad altre manifestazioni della malattia epatica, anche per le frequenti ospedalizzazioni. L'approccio peculiare della Medicina Generale orientato alla persona, alla sua famiglia e alla sua comunità mette il Mmg nella condizione di sospettare la complicanza sulla base del quadro clinico e della storia del paziente, che

può aver presentato precedentemente altri episodi di encefalopatia. Una volta che si verifica il primo evento, infatti, è molto probabile che ne seguano altri e a intervalli di tempo sempre minori. Per questo è importante adottare una corretta strategia di prevenzione delle recidive, nonché informare i pazienti e i caregiver sui fattori scatenanti e sui sintomi, spesso aspecifici, riconducibili alla EE. Solo chi conosce il paziente, e lo segue da vicino per tempi prolungati, in primis il Mmg, può ravvisare alcuni "red flags". In tal caso il Mmg dovrebbe avere un ruolo attivo nell'indirizzare il paziente all'attenzione dello specialista di riferimento per l'impostazione dell'iter terapeutico e del monitoraggio. L'encefalopatia epatica è caratterizzata infatti da un ampio spettro

di alterazioni neuropsichiche. Il paziente con cirrosi epatica che presenti sonnolenza, stato confusionale, disorientamento temporo-spaziale, flapping tremor delle mani, andatura instabile, parola rallentata, è verosimilmente affetto da encefalopatia epatica. Questa è classificabile in quattro stadi che giungono fino al coma (tabella 1).

► Cause determinanti

Le cause responsabili dell'insorgenza dell'EE sono diverse, anche se la manifestazione è indice di una malattia avanzata e di una riserva epatica funzionale estremamente ridotta. Tra le cause precipitanti infatti vanno ricercati soprattutto squilibri idro-elettrolitici spontanei o farmaco-indotti (diuretici), stipsi, sanguinamenti gastrointestinali, uso di sedativi del SNC, scompenso glicemico. Evitare le infezioni è quasi un imperativo in quanto questi pazienti hanno una maggiore suscettibilità e una minore risposta alle terapie e, di conseguenza, le infezioni possono precipitare le loro condizioni di salute.

Tabella 1

Encefalopatia epatica: stadi di gravità secondo la scala West-Haven Grading System

Stadio	Consapevolezza	Intelletto e Comportamento	Segni neurologici
0	Normale	Normale	Normali
1	Leggera mancanza di consapevolezza	Soglia di attenzione più bassa del normale; difficoltà a fare addizioni e sottrazioni	Lieve asterixi o tremore
2	Letargia	Lieve disorientamento; comportamento inappropriato	Forte asterixi, difficoltà a parlare
3	Stato di sonnolenza	Forte disorientamento; comportamento bizzarro	Rigidità muscolare e clonie, iperreflessia
4	Coma	Coma	Postura tipica da decerebrazione

► Ruolo della disbiosi

Ma quali sono i moventi eziologici di questa condizione patologica? "Nell'intestino delle persone con cirrosi - spiega il Prof. Antonio Gasbarrini, Direttore UOC Medicina Interna e Gastroenterologia, Policlinico Gemelli, Roma - si crea una disbiosi, uno stravolgimento dell'equilibrio nelle popolazioni batteriche che albergano nel tubo digerente. Ogni persona ha nell'intestino circa un chilogrammo di batteri che sovrintendono a numerose attività, prima fra tutti quella metabolica. Nei pazienti con cirrosi il fegato non riesce più a detossificare il sangue dalle tossine normalmente prodotte da questi batteri, con il risultato che alcune di esse raggiungono il cervello alterandone il funzionamento. Una strategia è quindi quella di rimodulare il microbiota".

Lo standard farmacologico in uso per la prevenzione dell'EE è rappresentato dagli antiiperammoniemici quali il lattulosio (o il lattitolo), un disaccaride che non viene assorbito dall'organismo e agisce sulla flora batterica intestinale e sul metabolismo dell'ammoniaca. L'uso eccessivo di lattulosio tuttavia presenta effetti indesiderati che vanno attentamente controllati, in primis vomito e diarrea, che possono portare ad uno stato di disidratazione con scompenso idro-elettrolitico (per esempio iponatriemia), che a sua volta può essere un fattore precipitante l'EE.

► Novità nella gestione dell'EE

Un'innovazione nella complessa gestione clinica e una opzione di trattamento in più per i pazienti con malat-

tie epatiche è la recente approvazione anche in Italia di rifaximina- α 550 mg con la precisa indicazione della riduzione delle recidive di episodi di encefalopatia epatica conclamata, alla dose raccomandata di 550 mg due volte al giorno, in terapia add-on con lattulosio. L'approvazione di AIFA fa seguito all'ok dell'FDA e al riconoscimento europeo da parte del NICE: ad oggi rifaximina è l'unico antibiotico registrato nel mondo che, sulla base dei dati clinici ottenuti, si è dimostrato efficace nella prevenzione delle recidive di episodi di EE (la sua efficacia nell'encefalopatia epatica acuta era già stata dimostrata da tempo).

La novità rappresentata dal dosaggio di 550 mg di rifaximina nella forma polimorfa α permette oggi al clinico di trattare il paziente al fine di prevenire le recidive di EE.

Nei batteri, la rifaximina si lega in maniera irreversibile all'enzima RNA polimerasi DNA-dipendente, bloccando la trascrizione dell'RNA messaggero, che trasporta l'informazione per sintetizzare le proteine batteriche, interrompendo quindi il processo che porta alla produzione di tali proteine. Come conseguenza, alcune popolazioni batteriche presenti nell'intestino diminuiscono drasticamente, in particolare quelle che producono ammoniaca.

"Con rifaximina possiamo agire sul microbiota intestinale - prosegue Gasbarrini. Questo antibatterico agisce in maniera topica e non è assorbito a livello sistemico, evitando quindi l'insorgenza di fenomeni di resistenza batterica. In questo modo si ristabili-

sce l'equilibrio dei batteri e si abbassa il rischio di eventi di encefalopatia epatica conclamata. I dati clinici a disposizione dimostrano che si tratta di un farmaco molto efficace nella prevenzione delle recidive di encefalopatia epatica, in grado di ridurre anche il numero delle ospedalizzazioni".

► Studi su rifaximina nella EE

L'efficacia e la sicurezza dell'antibatterico sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco. 299 soggetti sono stati randomizzati a rifaximina 550 mg 2/die (n. 140) o placebo (n.159) per 6 mesi. Più del 90% dei soggetti ha ricevuto in concomitanza lattulosio.

Ne è scaturito un solido risultato a favore dell'impiego del farmaco rispetto a placebo: rifaximina ha significativamente ridotto il rischio di un nuovo episodio della malattia (-58%) e l'effetto si è tradotto anche in una riduzione delle ospedalizzazioni (-50%).

La sicurezza e la tollerabilità a lungo termine della rifaximina 550 mg due/die sono state confermate da un altro studio: il trattamento con la rifaximina per periodi fino a 24 mesi non ha determinato una perdita di effetto in termini di protezione dagli episodi di riacutizzazione di EE conclamata e di riduzione dei casi di ospedalizzazione.

Bibliografia

- Bass NM et al. *NEJM* 2010; 362: 1071-81
- Wu D et al. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 236963.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Hepatic encephalopathy in chronic liver disease 2014 (www.easl.eu)
- AISF-SIMG. Indicazioni pratiche per un modello di gestione condivisa tra Mmg e specialista epatologo del paziente con cirrosi epatica, 2015 (www.webaisf.org)