

Aggiornamenti Scientifici FADOI

I β -bloccanti per prevenire lo scompenso cirrotico

Premessa

La storia naturale della cirrosi può essere descritta come un *continuum*, da una fase compensata a una scompensata, caratterizzata dallo sviluppo di ascite, encefalopatia epatica conclamata e/o emorragia da varici. Lo scompenso si traduce in un aumento della mortalità, con sopravvivenza mediana di 2 anni, rispetto ai 12 anni della fase compensata.

La fibrosi epatica e lo sviluppo dell'ipertensione portale sono i principali processi fisiopatologici di questo decorso clinico. L'ipertensione portale è il principale determinante dello scompenso: una pressione portale > 10 mm Hg, usualmente stimata dal gradiente di pressione venosa epatica (HVPG), è stata indicata come il più forte predittore di scompenso, con un valore predittivo negativo del 90% quando è < 10 mm Hg.

Già da tempo vengono utilizzati i β -bloccanti non selettivi (propranololo) per ridurre l'ipertensione portale e prevenire l'emorragia da varici, una volta che si siano sviluppate. Tuttavia, in uno studio il timololo non si è dimostrato superiore al *placebo* nel prevenire lo sviluppo di varici nella cirrosi compensata con o senza ipertensione portale clinicamente significativa (CSPH). Questo risultato negativo è stato probabilmente influenzato dal fatto che lo studio comprendeva pazienti con cirrosi compensata ma senza ipertensione portale: se non c'è ipertensione portale, i β -bloccanti non funzionano, perché il razionale per il loro uso consiste nella diminuzione dell'afflusso venoso (aumentato a causa di circolazione iperdinamica) e quindi della pressione portale.

Lo studio

Lo studio PREDESCI (*Prevent Decompensation of Cirrhosis with Portal Hypertension*), controllato, randomizzato, in doppio cieco, condotto in otto ospedali in Spagna, mirava a valutare se abbassare l'HVPG con β -bloccanti potesse diminuire il rischio di scompenso o morte nella cirrosi compensata con CSPH.

Sono stati arruolati pazienti con cirrosi compensata e CSPH, senza varici ad alto rischio. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a misurazioni del gradiente della pressione venosa epatica con valutazione della risposta acuta al propranololo per via endovenosa. I *responder* (diminuzione di HVPG $\geq 10\%$) venivano assegnati in modo casuale a propranololo (fino a 160 mg $\times$ 2/die) o *placebo* e i non *responder* venivano assegnati *random* a carvedilolo (≤ 25 mg/die) o *placebo*. Le dosi sono state determinate individualmente durante un periodo di titolazione in aperto, dopo il quale la randomizzazione è stata effettuata con allocazione 1:1 tramite un sistema centralizzato.

L'*end-point* primario era l'incidenza di cirrosi scompensata (definita come sviluppo di ascite, sanguinamento o encefalopatia conclamata) o morte. Poiché la morte nella cirrosi compensata è di solito non correlata al fegato, è stata eseguita un'analisi *intention-to-treat* considerando le morti non correlate al fegato come competitive.

Di 631 pazienti valutati tra il 18 gennaio 2010 e il 31 luglio 2013, 201 sono stati assegnati a *placebo* (101) o trattamento attivo (67 propranololo e 33 carvedilolo).

L'*end-point* primario si è verificato in 16/100 pazienti nel gruppo β -bloccanti vs 27/101 nel gruppo *placebo* (HR 0.51, IC95% 0.26-0.97, $p = 0.041$). La differenza era dovuta a una ridotta incidenza di ascite (HR = 0.44, IC95% 0.20-0.97, $p = 0.0297$).

L'incidenza complessiva di eventi avversi è stata simile in entrambi i gruppi: 6 pazienti hanno avuto eventi avversi gravi (4 nel gruppo β -bloccanti).

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Commento finale

La scoperta che la terapia continuativa con un β -bloccante non selettivo riduce significativamente l'incidenza di cirrosi scompensata o morte nei pazienti con cirrosi compensata e ipertensione portale (CSPH), rappresenta un'innovazione nella gestione dei pazienti cirrotici, con importanti implicazioni nella pratica clinica: viene suggerito che i pazienti con cirrosi compensata debbano essere sottoposti a *screening* sul possibile sviluppo di CSPH, iniziando la terapia con β -bloccanti non selettivi al primo riscontro. Questa rilevazione ormai può essere fatta in modo abbastanza affidabile con strumenti non invasivi, come il fibroscan* (da solo o associato a conta piastrinica o a misura del diametro della milza). Questa nuova indicazione dei β -bloccanti non selettivi potrebbe avere un impatto importante sugli esiti dei pazienti e sui costi sanitari.

**Il Fibroscan è un apparecchio molto simile a un ecografo, che invia onde elastiche al fegato attraverso una sonda poggiata sulla parete toracica, tra gli spazi intercostali. La velocità di propagazione attraverso il tessuto epatico di queste onde viene elaborata da un calcolatore, che fornisce in tempo reale una stima quantitativa dell'elasticità/rigidità del fegato. L'esame è indolore e dura circa 5-10 minuti.*

Bibliografia

1. Villanueva C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. [Lancet 2019, 393: 1597-608.](#)